(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-520654
(P2024-520654A)
(43)公表日　令和6年5月24日(2024.5.24)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	CSP	4C084
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	4C086
A61P 7/00	*(2006.01)*	A61P	7/00		
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00		
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61P	43/00	121	

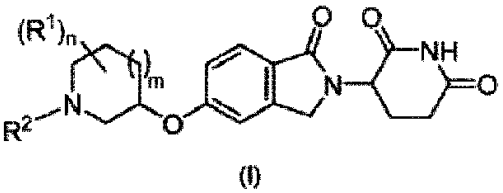
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全257頁）　最終頁に続く

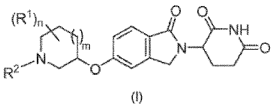
(21)出願番号　特願2023-574412(P2023-574412)
(86)(22)出願日　令和4年6月1日(2022.6.1)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月29日(2024.1.29)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/055131
(87)国際公開番号　WO2022/254362
(87)国際公開日　令和4年12月8日(2022.12.8)
(31)優先権主張番号　63/196,422
(32)優先日　令和3年6月3日(2021.6.3)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　504389991
ノバルティス アーゲー
スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ３５
(74)代理人　100092783
弁理士　小林 浩
(74)代理人　100095360
弁理士　片山 英二
(74)代理人　100120134
弁理士　大森 規雄
(74)代理人　100131990
弁理士　大野 玲恵
(72)発明者　ボナッツィ，シモーネ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセ
最終頁に続く

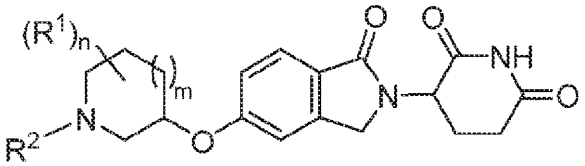
(54)【発明の名称】　３－（１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン誘導体及びその医療用使用

(57)【要約】
本願は、式（Ｉ）の化合物、それらを含む医薬組成物、並びに、広い間隔で配置されたジンクフィンガーモチーフ（ＷＩＺ）発現レベルを低下させること、又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導すること、並びに鎌状赤血球症及びβ－サラセミアなどの遺伝性血液障害（例えば、ヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症）の治療におけるそれらの使用に関する。
【化１】


(I)


(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ’）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、
【化１】

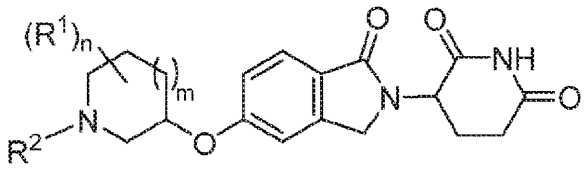


(I')

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{2a}、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}から選択され、
ここで、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；
Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；
Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}は、水素、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから各々独立に選択され；
各Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ^{4}により置換され；
各Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは０～３回出現するＲ^{5}により置換され；
各Ｒ^{5}は、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから独立に選択され；
Ｒ^{6}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールから選択され；
ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ
ｍは、０、１又は２であり；
但し、式（Ｉ’）の化合物が、３－（１－オキソ－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを含まないことを条件とする）。
【請求項２】
式（Ｉ’’）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ

、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化２】



(I'')

各Ｒ[1]は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシル、及びＣ１～Ｃ６アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ[2]は、水素、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、－ＳＯ２Ｒ[6]、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ[2a]、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ[2a]、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ[2b]Ｒ[2c]から選択され、

ここで、前記Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、及びＣ１～Ｃ１０アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ[3]により置換され；

Ｒ[2a]は、Ｃ１～Ｃ６アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；

Ｒ[2b]及びＲ[2c]は、水素、及びＣ１～Ｃ６アルキルから各々独立に選択され；

各Ｒ[3]は、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ[4]により置換され；

各Ｒ[4]は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルは０～３回出現するＲ[5]により置換され；

各Ｒ[5]は、－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルから独立に選択され；

Ｒ[6]は、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ６～Ｃ１０アリールから選択され；

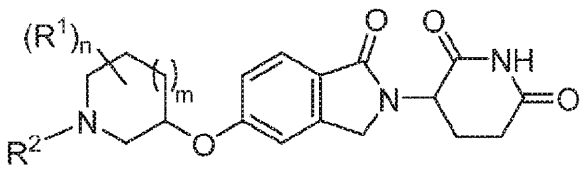
ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

ｍは、１又は２である）。

【請求項３】

式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化３】



(I)

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、並びにＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、

ここで、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；

各Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ^{4}により置換され；

各Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは０～３回出現するＲ^{5}により置換され；

各Ｒ^{5}は、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから独立に選択され；

ｎは、０、１、２、３又は４であり；且つ

ｍは、０、１又は２であり；

但し、式（Ｉ）の化合物が３－（１－オキソ－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを含まないことを条件とする）。

【請求項４】

ｍが、１又は２である、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項５】

Ｒ^{2}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、並びにＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、ここで、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルが、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；

各Ｒ^{3}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル

が、各々独立に、０～４回出現するR^4により置換され；
各R^4が、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記C_3～C_8シクロアルキルが０～３回出現するR^5により置換され；
各R^5が、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ヒドロキシル、及びC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択され；
ｎが、０、１、２、３、又は４であり；且つ
ｍが、０、１又は２である、例えば、ｍが、１又は２である、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項６】
各R^1が、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
R^2が、水素、C_3～C_{11}シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、並びにC_1～C_{10}アルキルから選択され、
ここで、前記C_3～C_{11}シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルキニル、及びC_1～C_{10}アルキルが、各々独立に、０～５回出現するR^3により置換され；
各R^3が、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルが、各々独立に、０～４回出現するR^4により置換され；
各R^4が、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記C_3～C_8シクロアルキルが０～３回出現するR^5により置換され；
各R^5が、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ヒドロキシル、及びC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択され；
ｎが、０、１、２、３、又は４であり；且つ
ｍが、０、１又は２である、例えば、ｍが、１又は２である、請求項１～３又は５のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項７】
各R^1が、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、C_1～C_3アルキレン架橋環を形成し；
R^2が、水素、C_3～C_{11}シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、並びにC_1～C_{10}アルキルから選択され、
ここで、前記C_3～C_{11}シクロアルキル、C_2～C_6アルキニル、及びC_1～C_{10}アルキルが、各々独立に、０～５回出現するR^3により置換され；
各R^3が、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルか

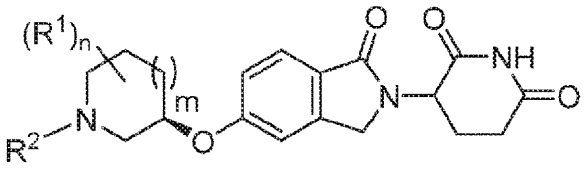
ら独立に選択され、ここで、前記４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルが、各々独立に、０～３回出現するＲ^{4}により置換され；
各Ｒ^{4}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立に選択され；
ｎが、０、１、２、３、又は４であり；且つ
ｍが、０、１又は２である、例えば、ｍが、１又は２である、請求項１～３、５又は６のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項８】
各Ｒ^{1}が、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシル、フルオロ、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}が、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}が、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、Ｃ$_1$～Ｃ$_2$アルキレン架橋環を形成し；
Ｒ^{2}が、水素、Ｃ$_3$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、並びにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され、
ここで、前記Ｃ$_3$～Ｃ$_{11}$シクロアルキルが０～３回出現するＲ^{3}により置換され、前記Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルが０～１回出現するＲ^{3a}により置換され、前記Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニルが０～１回出現するＲ^{3b}により置換され；
各Ｒ^{3}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル、及びフルオロから独立に選択され；
Ｒ^{3a}が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから選択され、ここで、前記４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルが、各々独立に、０～３回出現するＲ^{4}により置換され；
Ｒ^{3b}がＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
各Ｒ^{4}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル、フルオロ、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立に選択され；
ｎが、０、１、２又は３であり；且つ
ｍが１である、請求項１～７のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項９】
各Ｒ^{1}が、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシル、フルオロ、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し；
Ｒ^{2}が、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、並びにＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから選択され、
ここで、前記Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルが０～３回出現するＲ^{3}により置換され、前記Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルが０～１回出現するＲ^{3a}により置換され、前記Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニルが０～１回出現するＲ^{3b}により置換され；
各Ｒ^{3}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル、及びフルオロから独立に選択され；
Ｒ^{3a}がＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり、ここで、前記Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルが０～３回出現するＲ^{4}により置換され；
Ｒ^{3b}がＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルであり；
各Ｒ^{4}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル、フルオロ、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立に選択され；
ｎが、０、１、２又は３であり；且つ

ｍが１である、請求項１～８のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１０】

式（Ｉ）が式（ＩＡ）である、請求項１～９のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化４】



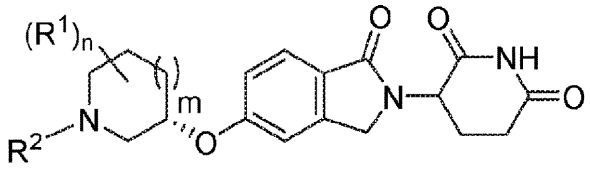
(IA)

。

【請求項１１】

式（Ｉ）が式（ＩＢ）である、請求項１～９のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化５】



(IB)

。

【請求項１２】

R^2が、非置換C_1～C_6アルキル又は－（CH_2）－R^{3}であり、ここで、R^{3}が請求項１～１１のいずれか一項に従って定義される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

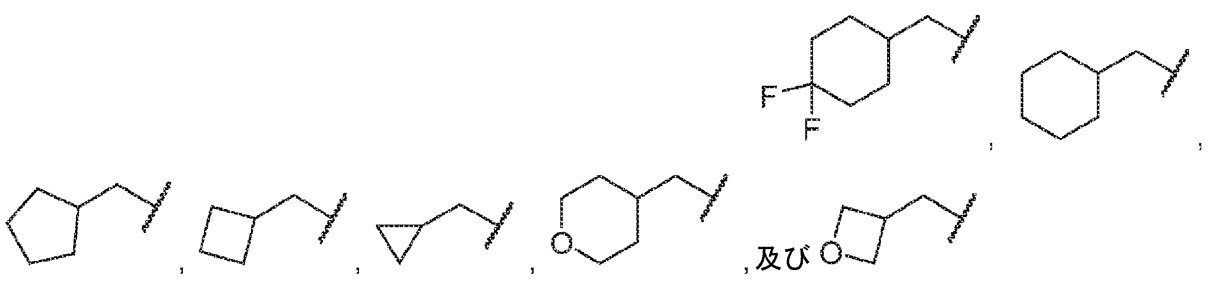
【請求項１３】

R^2が、非置換C_1～C_6アルキル又は－（CH_2）－R^{3a}であり、ここで、R^{3a}が請求項８又は９に従って定義される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１４】

R^2が、非置換C_1～C_6アルキル、

【化６】



から選択される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１５】

R^2が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔ－ブチルから選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１６】

ｍが１である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１７】

ｎが、０、１、２又は３であり、例えば、ｎが１である、請求項１～１６のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項１８】

R^1が、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及びC_1～C_6アルコキシルから選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成する、請求項１～１７のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

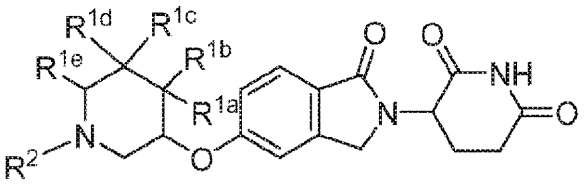
【請求項１９】

R^1が、C_1～C_4アルキル、C_1～C_4アルコキシル、及びフルオロから選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成する、請求項１～１８のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項２０】

式（Ｉ）が式（Ｉ－ｉ）である、請求項１～９又は１２～１９のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化７】



(I-i)

R^{1a}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1b}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

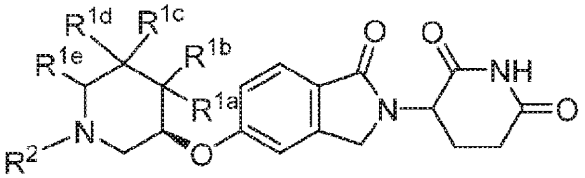
又は同じ炭素原子上のR^{1a}及びR^{1b}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

R^{1c}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1d}は、水素、C_1～C_6アルキル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；

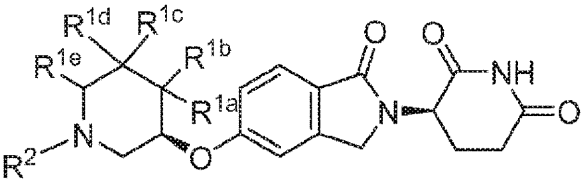
又は同じ炭素原子上のR^{1c}及びR^{1d}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

Ｒ^{1e}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立に選択され；且つ
Ｒ^{2}は請求項１～１９のいずれか一項に従って定義される）。
【請求項２１】
式（Ｉ）が式（ＩＡ－ｉ）である、請求項１～１０、又は１２～２０のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、
【化８】



(IA-i)

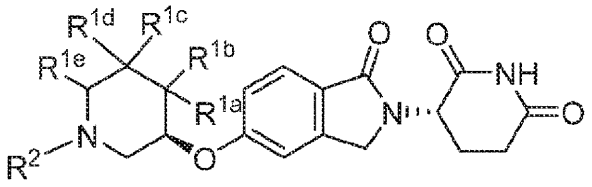
Ｒ^{1a}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立に選択され；
Ｒ^{1b}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立に選択され；
又は同じ炭素原子上のＲ^{1a}及びＲ^{1b}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し；
Ｒ^{1c}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立に選択され；
Ｒ^{1d}は、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシルから独立に選択され；
又は同じ炭素原子上のＲ^{1c}及びＲ^{1d}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し；
Ｒ^{1e}は、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから独立に選択され；且つ
Ｒ^{2}は請求項１～２０のいずれか一項に従って定義される）。
【請求項２２】
式（Ｉ）が式（ＩＡ－ｉｉ）である、請求項１～１０、又は１２～２１のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：
【化９】



(IA-ii)

。
【請求項２３】
式（Ｉ）が式（ＩＡ－ｉｉｉ）である、請求項１～１０、又は１２～２１のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１０】



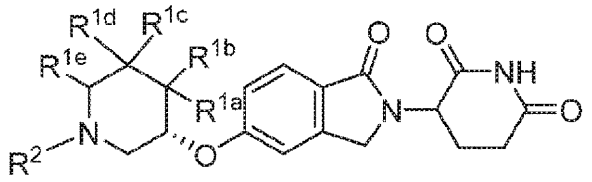
(IA-iii)

。

【請求項２４】

式（Ｉ）が式（ＩＢ－ｉ）である、請求項１～９、又は１１～２０のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化１１】



(IB-i)

R^{1a}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1b}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

又は同じ炭素原子上のR^{1a}及びR^{1b}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

R^{1c}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1d}は、水素、C_1～C_6アルキル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；

又は同じ炭素原子上のR^{1c}及びR^{1d}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

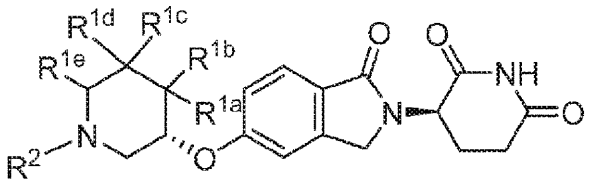
R^{1e}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；且つ

R^2は請求項１～２３のいずれか一項に従って定義される）。

【請求項２５】

式（Ｉ）が式（ＩＢ－ｉｉ）である、請求項１～９、１１～２０、又は２４のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１２】



(IB-ii)

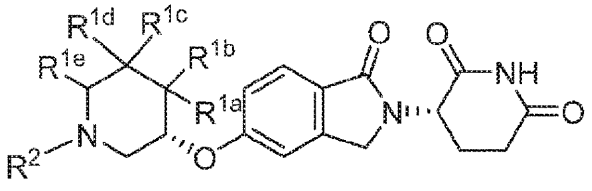
。

【請求項２６】

式（Ｉ）が式（ＩＢ－ｉｉｉ）である、請求項１～９、１１～２０、又は２４のいずれ

か一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１３】



(IB-iii)

。

【請求項２７】

Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が両方とも水素である、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項２８】

Ｒ^{1e}がＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルであり、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、Ｒ^{1c}、及びＲ^{1d}が全て水素である、請求項２０～２７のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項２９】

Ｒ^{1a}及びＲ^{1b}が、水素及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルから各々独立に選択され、又は同じ炭素原子上のＲ^{1a}及びＲ^{1b}が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し、Ｒ^{1c}、Ｒ^{1d}、及びＲ^{1e}が全て水素である、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項３０】

Ｒ^{1c}及びＲ^{1d}が、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシルから各々独立に選択され、又は同じ炭素原子上のＲ^{1c}及びＲ^{1d}が、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを形成し、Ｒ^{1a}、Ｒ^{1b}、及びＲ^{1e}が全て水素である、請求項２０～２６のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項３１】

各Ｒ^{3}が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、並びにハロから独立に選択され、ここで、前記４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルが、各々独立に、０～２回出現するＲ^{4}により置換され；

ここで、各Ｒ^{4}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルから独立に選択される、請求項１～３０のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項３２】

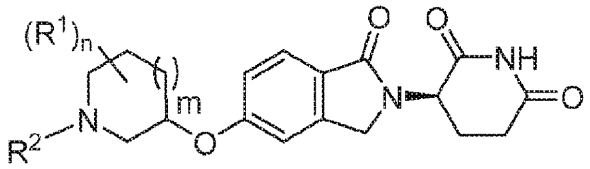
各Ｒ^{4}が、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル及びフルオロから独立に選択される、請求項１～３１のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項３３】

式（ＩＣ）の、請求項１～９、１２～１９、又は３１若しくは３２のいずれか一項に記

載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１４】



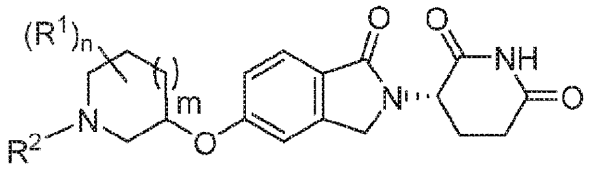
(IC)

。

【請求項３４】

式（ＩＤ）の、請求項１～９、１２～１９、又は３１若しくは３２のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１５】



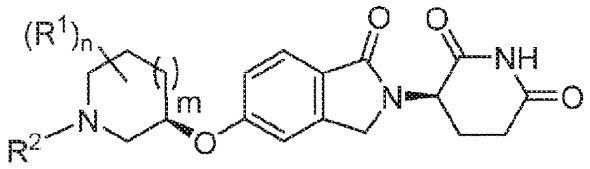
(ID)

。

【請求項３５】

式（ＩＣ－ｉ）の、請求項１～１０、１２～１９、又は３１～３３のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１６】



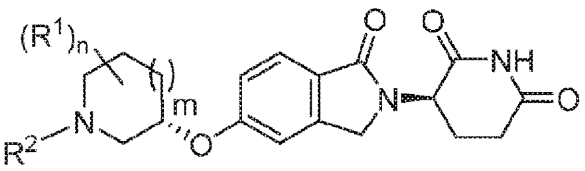
(IC-i)

。

【請求項３６】

式（ＩＣ－ｉｉ）の、請求項１～９、１１～１９、又は３１～３３のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１７】



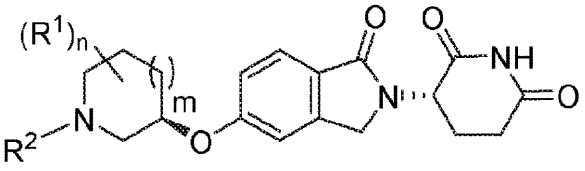
(IC-ii)

。

【請求項３７】

式（ＩＤ－ｉ）の、請求項１～１０、１２～１９、３１若しくは３２、又は３４のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１８】



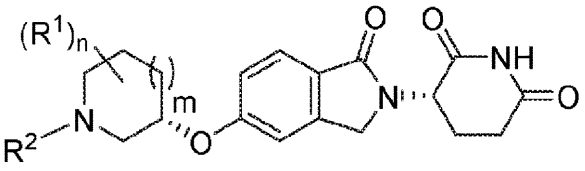
(ID-i)

。

【請求項３８】

式（ＩＤ－ｉｉ）の、請求項１～９、１１～１９、３１若しくは３２、又は３４のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１９】



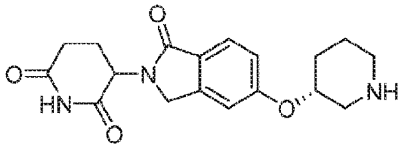
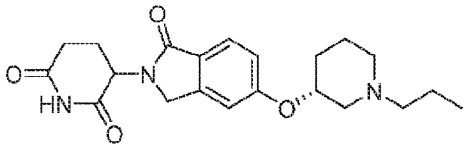
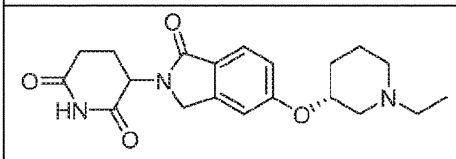
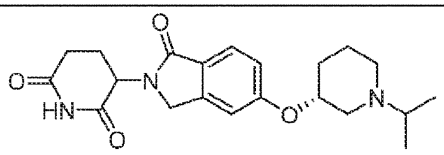
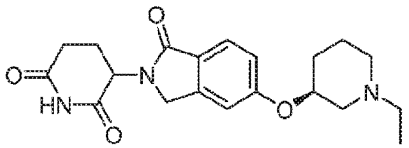
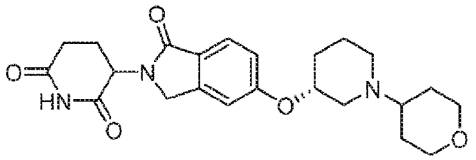
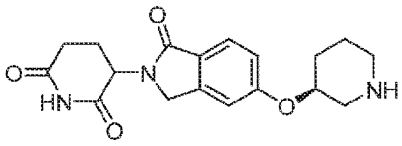
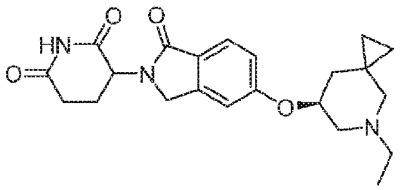
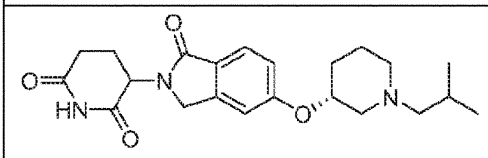
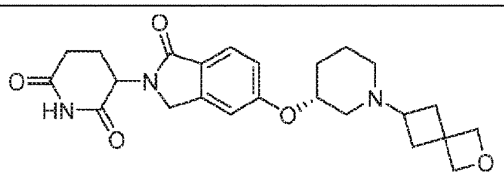
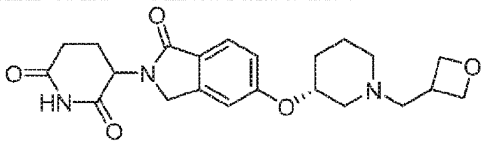
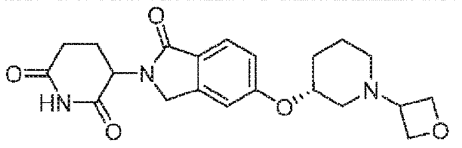
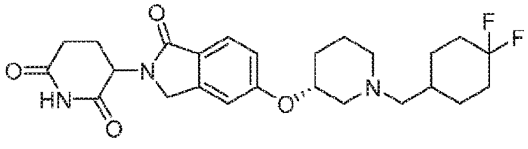
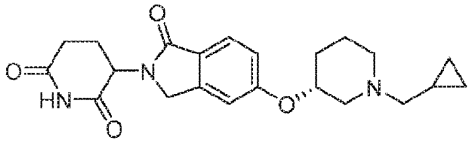
(ID-ii)

。

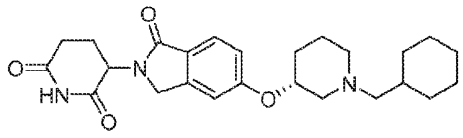
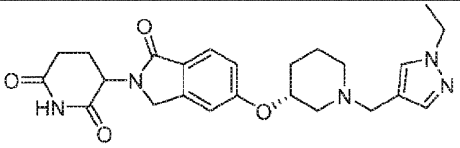
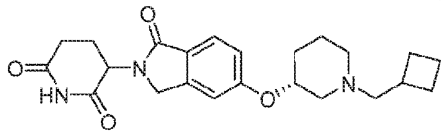
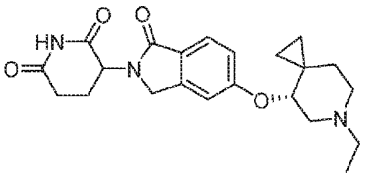
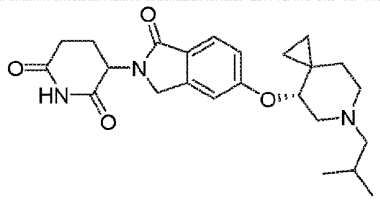
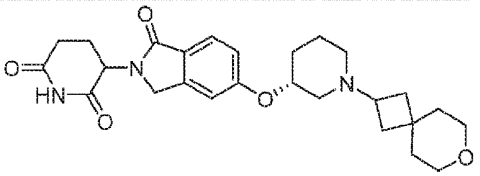
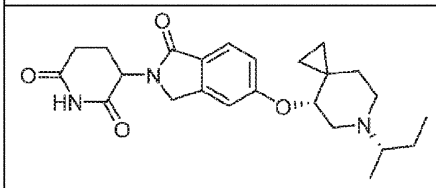
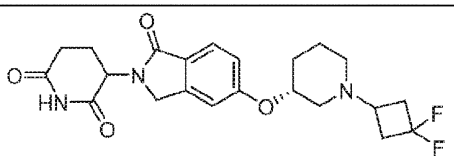
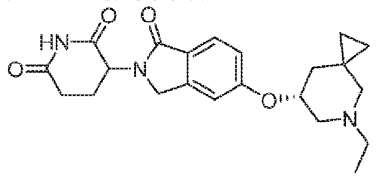
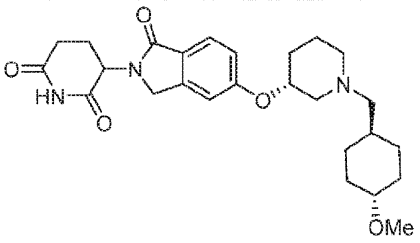
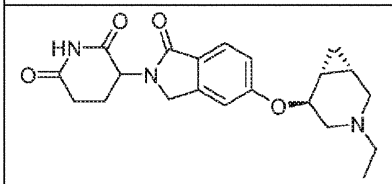
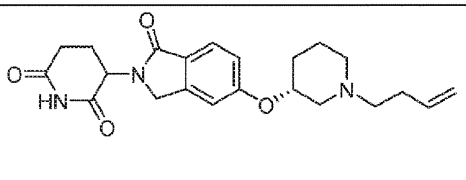
【請求項３９】

下記から選択される、請求項１～３のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

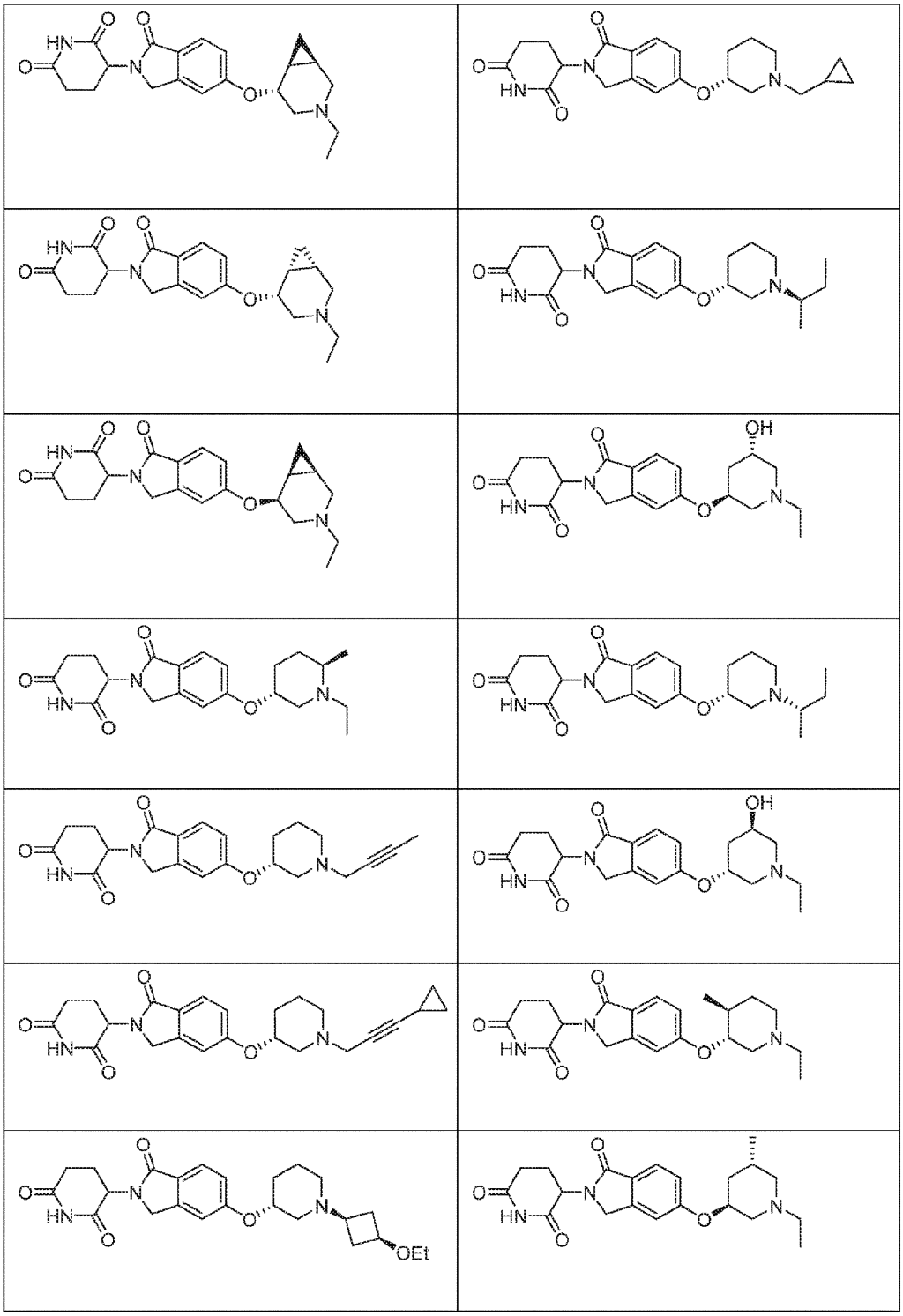
【化２０】

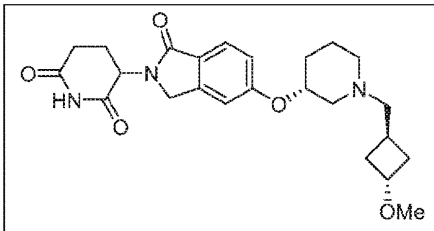
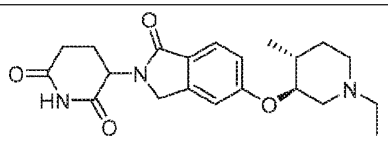
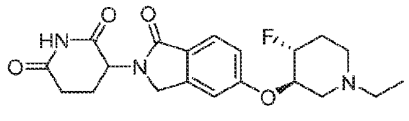
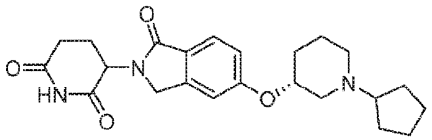
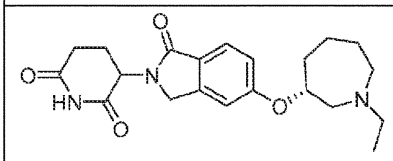
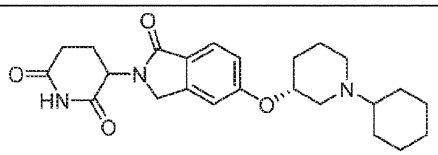
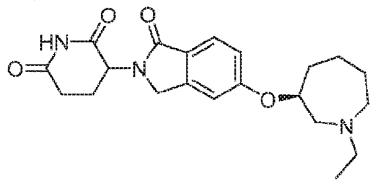
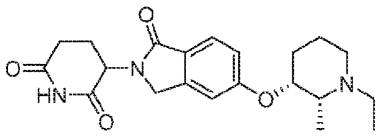
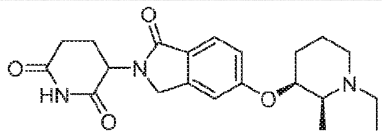
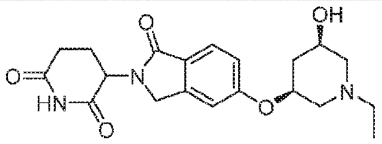
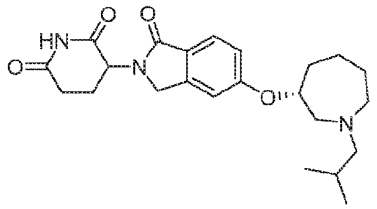
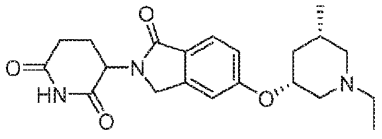
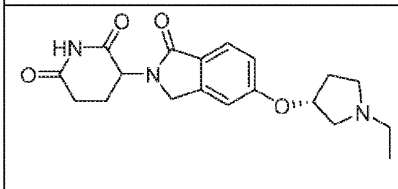
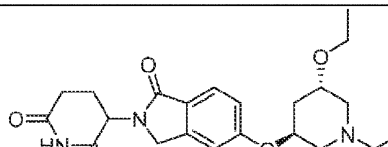
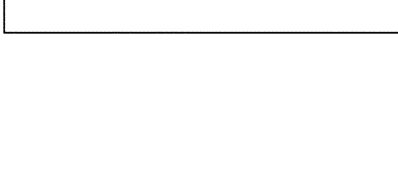
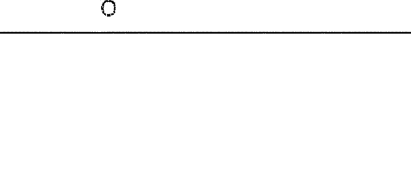
【化２１】

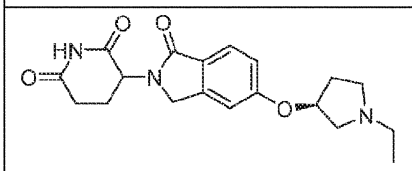
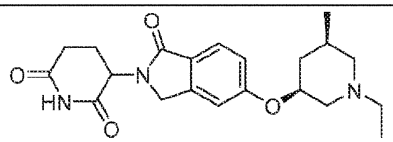
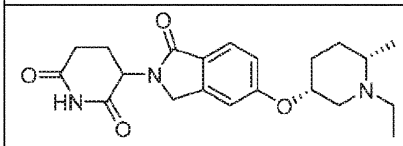
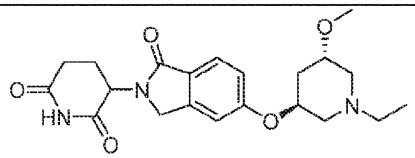
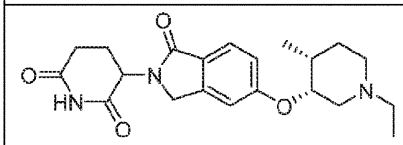
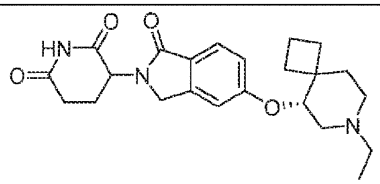
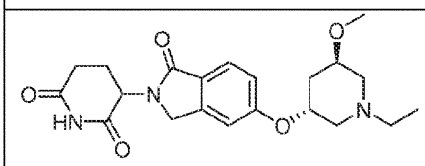
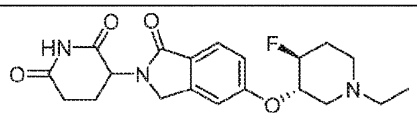
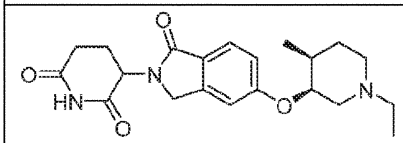
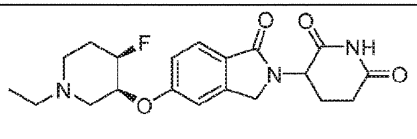
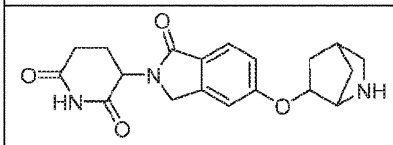
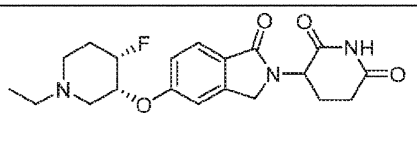
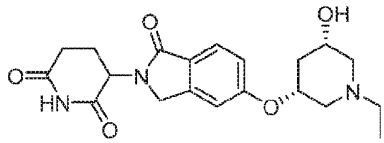
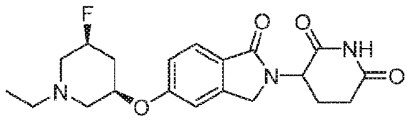
【化２２】



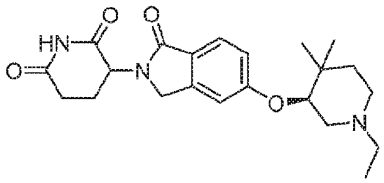
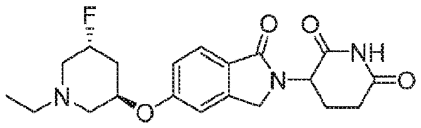
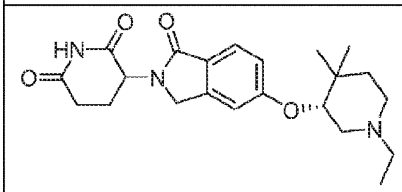
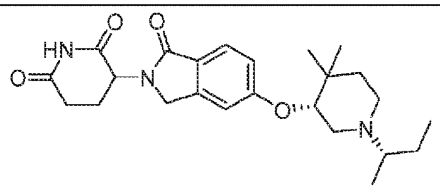
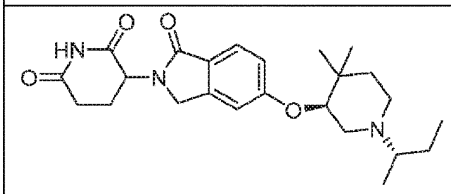
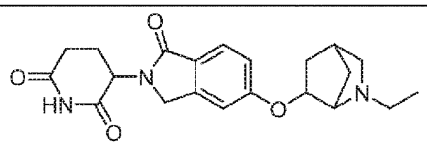
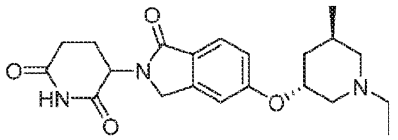
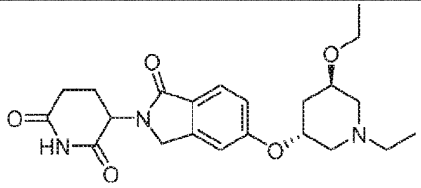
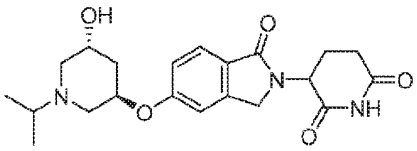
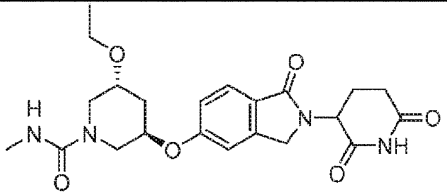
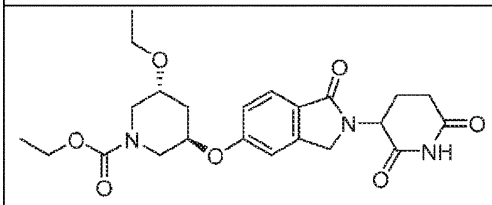
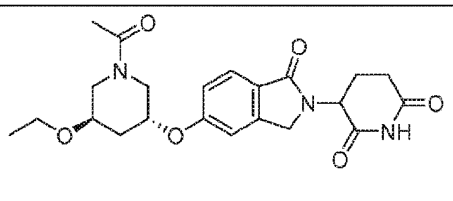
【化２３】

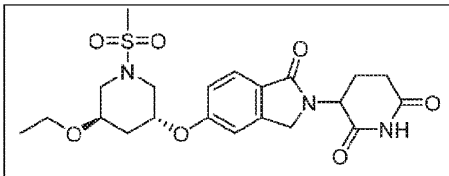
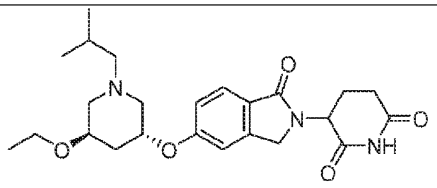
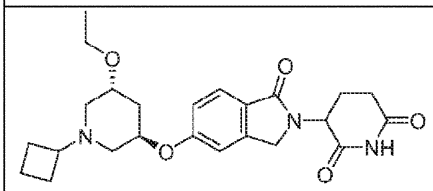
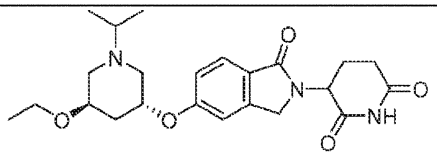
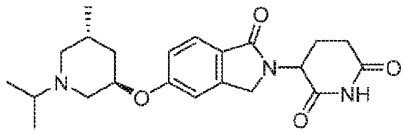
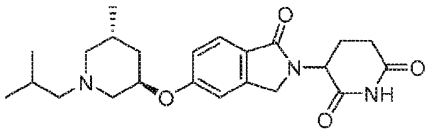
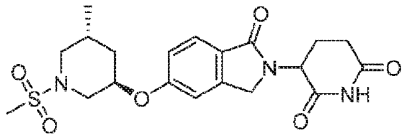
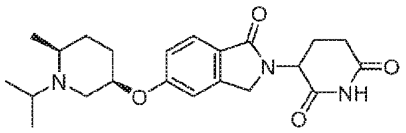
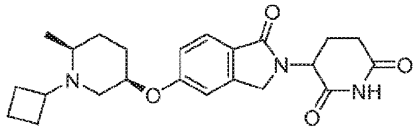
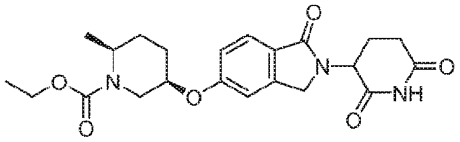
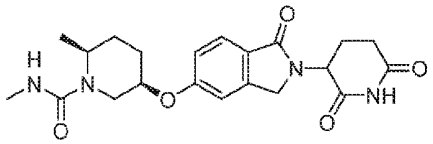
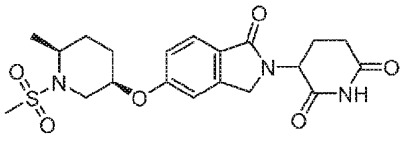
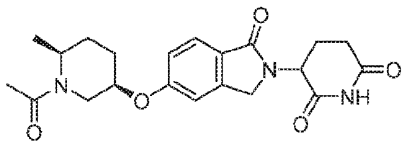
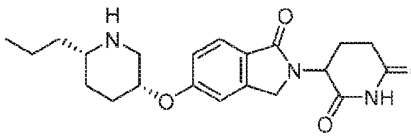
【化２４】

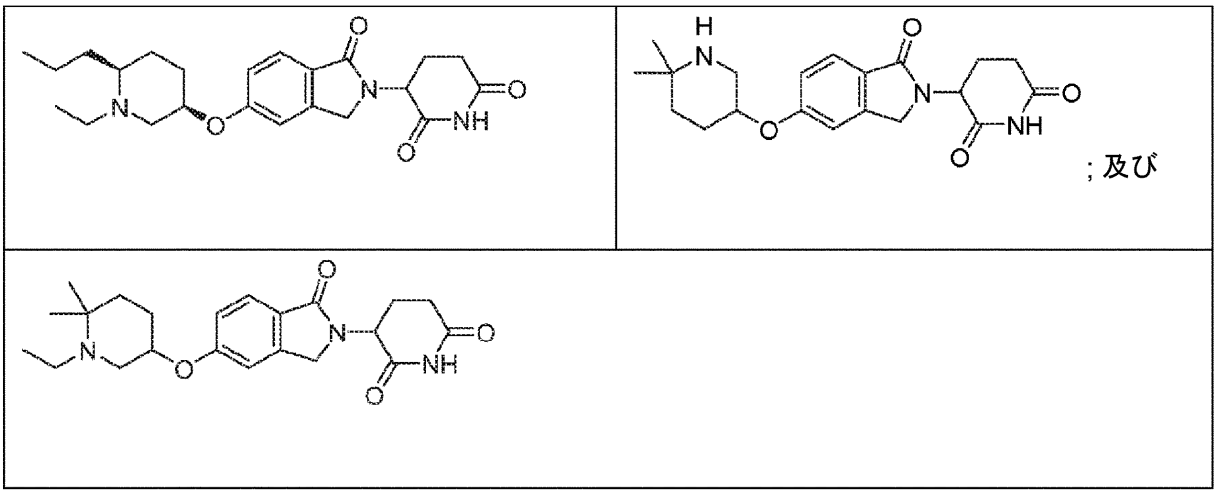
【化２５】

【化２６】

【化２７】



。

【請求項４０】

グルタルイミド立体中心の絶対配置がＳである、請求項１～３又は３９のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

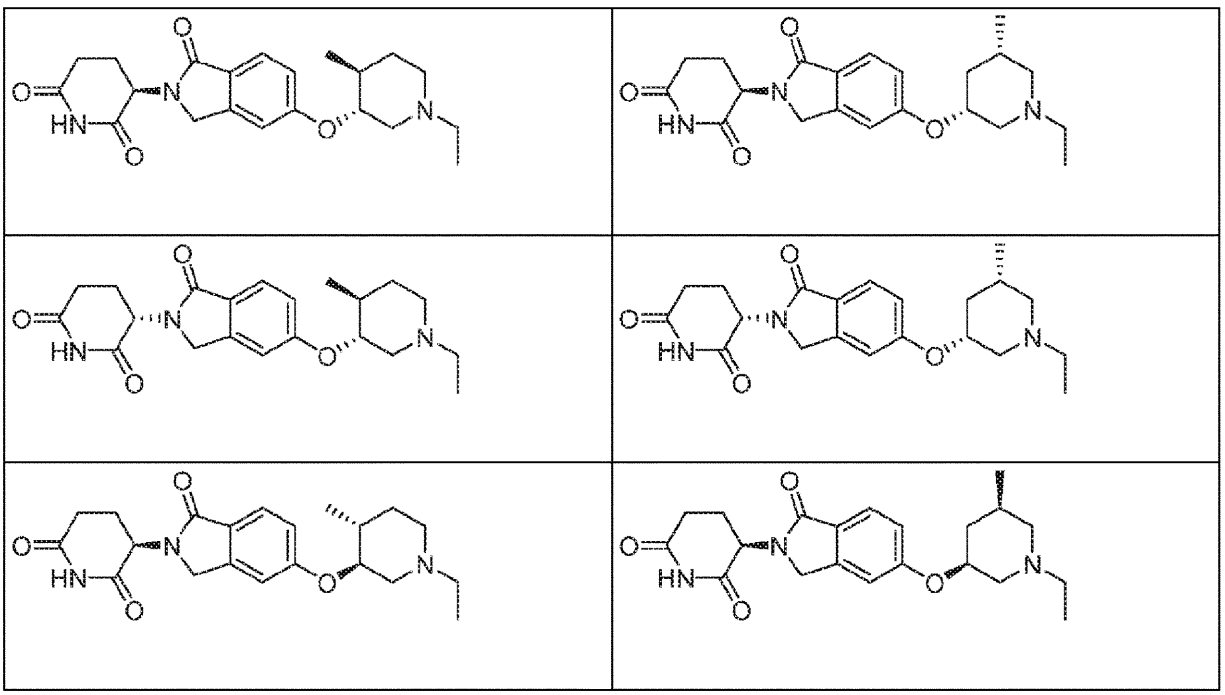
【請求項４１】

グルタルイミド立体中心の絶対配置がＲである、請求項１～３又は３９のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

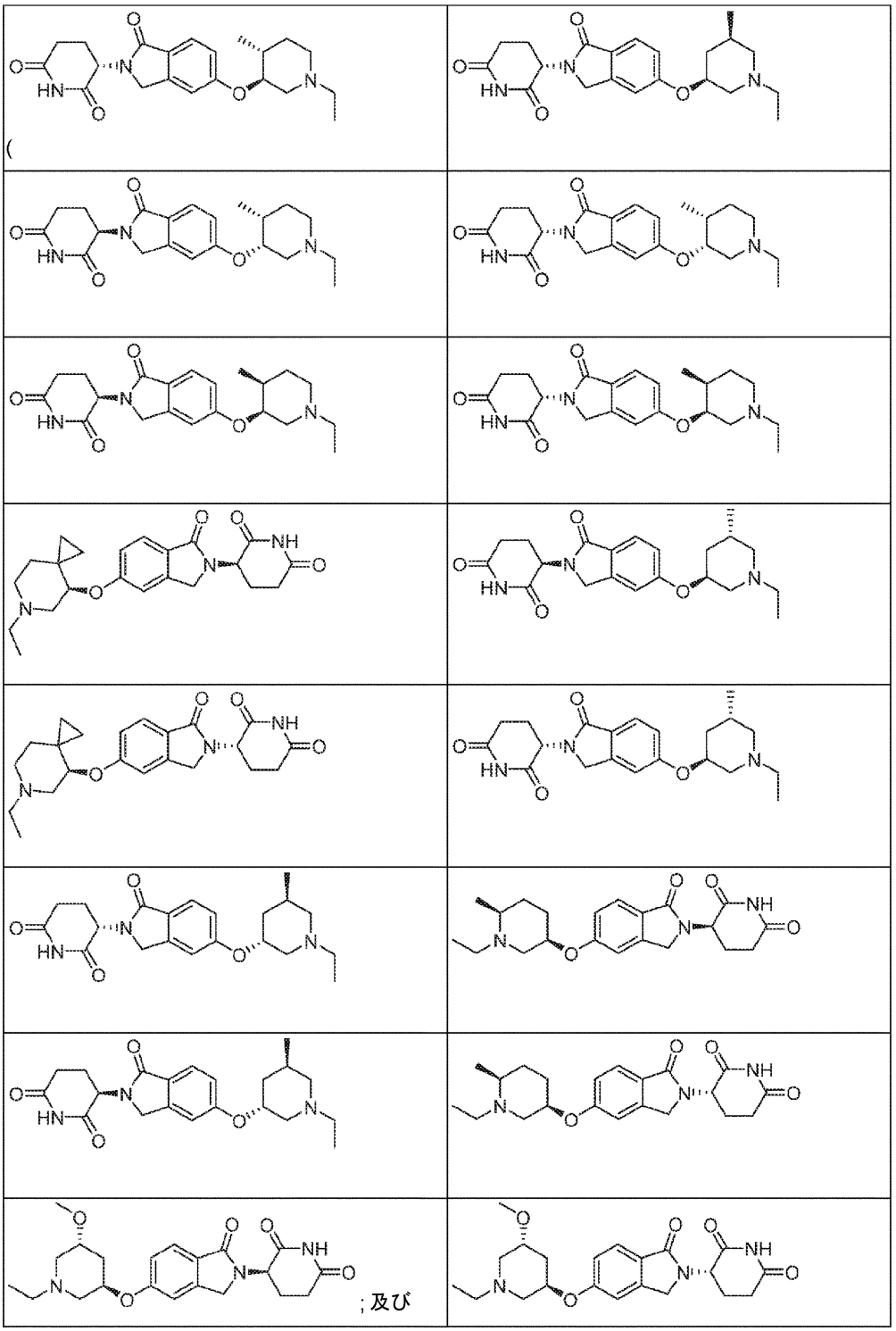
【請求項４２】

下記から選択される、請求項１～３又は３９～４１のいずれか一項に記載の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化２８】



【化２９】



;及び

。

【請求項４３】

治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項４４】

それを必要としている対象の疾患又は障害を治療する、又は予防する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を

投与することを含む方法。
【請求項４５】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項４６】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項４７】
ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害する、低下させる、又は消失させる方法であって、前記対象に、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項４８】
それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項４９】
それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生若しくは発現を再活性化させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項５０】
それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項５１】
それを必要としている対象のヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項５２】
それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項５３】
それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項５４】
ＷＩＺタンパク質レベルの調節により影響される疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要とする前記患者に、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変

異性体を投与することを含む方法。
【請求項５５】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される障害を治療する、又は予防する方法であって、前記対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。
【請求項５６】
対象のＷＩＺタンパク質レベルを低下させる方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与する工程を含む方法。
【請求項５７】
医薬品として使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項５８】
鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される疾患又は障害の治療に使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項５９】
それを必要としている対象の疾患又は障害を治療すること又は予防することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６０】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される障害を治療すること又は予防することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６１】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６２】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６３】
それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害すること、低下させること、又は消失させることに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６４】
それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６５】
それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【請求項６６】

それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させることに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項６７】

それを必要としている対象のヘモグロビン異常症を治療することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項６８】

それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項６９】

それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療することに使用するための、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項７０】

ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７１】

胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進することにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７２】

胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７３】

胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７４】

前記疾患又は障害が鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される、請求項７０～７３のいずれか一項に記載の使用。

【請求項７５】

ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７６】

胎児ヘモグロビンを誘導することにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７７】

胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はそ

の薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７８】

胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項７９】

前記疾患又は障害が鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される、請求項７５～７８のいずれか一項に記載の使用。

【請求項８０】

ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害の治療における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項８１】

胎児ヘモグロビンを誘導すること、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現を再活性化させること、又は胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害の治療における、請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【請求項８２】

前記疾患又は障害が鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される、請求項８０又は８１に記載の使用。

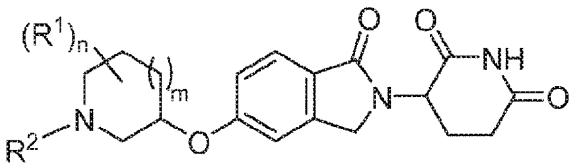
【請求項８３】

請求項１～４２のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び１種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせ。

【請求項８４】

医薬品として使用するための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化３０】



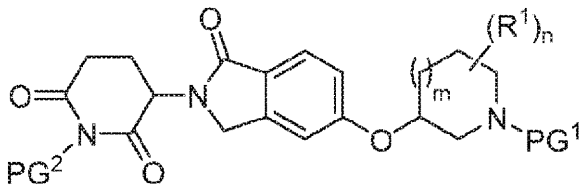
(I)

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、架橋環（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン架橋環）を形成し；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、並びにＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、

ここで、前記Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５（又は０～４、０～３、０～２、０～１）回出現するＲ^{3}

により置換され；
各R^3は、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、C_6～C_{10}アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記C_6～C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するR^4により置換され；
各R^4は、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、前記C_3～C_8シクロアルキルは０～３回出現するR^5により置換され；
各R^5は、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ヒドロキシル、及びC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択され；
ｎは、０、１、２、３、又は４であり；且つ
ｍは、０、１又は２である）。
【請求項８５】
前記使用が請求項５８～６９のいずれか一項に従って定義される、請求項８４に記載の使用のための化合物。
【請求項８６】
式（Ｙ）の化合物
【化３１】



(Y)

（式中、各R^1は、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1は、それらが結合している前記同じ炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのR^1は、それらが結合している前記隣接炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのR^1は、それらが結合している前記非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；
ｍは、０、１又は２であり；且つ
PG^1及びPG^2の各々は独立に窒素保護基である）。
【請求項８７】
PG^2が塩基不安定保護基であり、PG^1が酸不安定保護基である、請求項８６に記載の化合物。
【請求項８８】
PG^2がＳＥＭ保護基（トリメチルシリルエトキシメチル）であり、PG^1がＢＯＣ保護基（ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）である、請求項８６又は８７に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
<u>優先権の主張</u>
本願は、２０２１年６月３日に出願された米国仮特許出願第６３／１９６４２２号明細

書の優先権の利益を主張し、その開示を参照により全体として本明細書に組み込む。

【０００２】

配列表

本願は、ＡＳＣＩＩフォーマットで電子的に提出され、参照により全体として本明細書に組み込まれる配列表を含む。前記ＡＳＣＩＩコピーは、２０２１年６月３日に作成され、ＰＡＴ０５９１３０－ＵＳ－ＰＳＰ＿ＳＬ．ｔｘｔと称され、サイズは４，０９６バイトである。

【０００３】

本開示は、３－（５－オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン化合物、及び医薬組成物、並びに広い間隔で配置されたジンクフィンガーモチーフ（Ｗｉｄｅｌｙ Ｉｎｔｅｒｓｐａｃｅｄ Ｚｉｎｃ Ｆｉｎｇｅｒ Ｍｏｔｉｆ：ＷＩＺ）タンパク質発現レベルを低下させること及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）タンパク質発現レベルを誘導することにおける、並びに鎌状赤血球症及びβ－サラセミアなどの遺伝性血液障害（ヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症）の治療におけるその使用に関する。

【背景技術】

【０００４】

鎌状赤血球症（ＳＣＤ）は、赤血球細胞が歪みを生じて鎌状の形状になる一群の重篤な遺伝性血液障害である。これらの細胞は血流の遮断を引き起こすため、激痛、臓器障害及び早死につながり得る。β－サラセミアは、βグロビンの合成が減少している又はそれが合成されないために引き起こされる、貧血が起こる一群の遺伝性血液障害である。

【０００５】

胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）誘導は、ＳＣＤ及びβ－サラセミア患者の症状を改善することが知られており、遺伝学的にも（グロビン制御遺伝子座及びＢＣＬ１１Ａの一塩基変異多型）及び薬理学的にも（ヒドロキシウレア）、両方で臨床上検証されている（Ｖｉｎｊａｍｕｒ，Ｄ．Ｓ．，ｅｔ ａｌ．（２０１８），Ｔｈｅ Ｂｒｉｔｉｓｈ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｙ，１８０（５），６３０－６４３）。ヒドロキシウレアは、ＳＣＤに対する現行の標準治療であり、ＨｂＦの誘導によって利益をもたらすと考えられているが、遺伝毒性があり、用量制限性の好中球減少を引き起こし、奏効率は４０％未満である。臨床及び前臨床的に標的とされている他の機構としては、ＨＤＡＣ１／２（Ｓｈｅａｒｓｔｏｎｅ ｅｔ ａｌ．，２０１６，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ，１１（４），ｅ０１５３７６７）、ＬＳＤ１（Ｒｉｖｅｒｓ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ，６７，６０－６４）、ＤＮＭＴ１、ＰＤＥ９ａ（ＭｃＡｒｔｈｕｒ ｅｔ ａｌ．，２０１９，Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ．ｄｏｉ：１０．３３２４／ｈａｅｍａｔｏｌ．２０１８．２１３４６２）、ＨＲＩキナーゼ（Ｇｒｅｖｅｔ ｅｔ ａｌ．，２０１８，Ｓｃｉｅｎｃｅ，３６１（６３９９），２８５－２９０）及びＧ９ａ／ＧＬＰ（Ｋｒｉｖｅｇａ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｂｌｏｏｄ，１２６（５），６６５－６７２；Ｒｅｎｎｅｖｉｌｌｅ ｅｔ ａｌ．，２０１５，Ｂｌｏｏｄ，１２６（１６），１９３０－１９３９）の阻害が挙げられる。更に、免疫調節薬ポマリドミド及びレナリドミドは、ヒト初代赤血球系細胞においてエクスビボで（Ｍｏｕｔｏｕｈ－ｄｅ Ｐａｒｓｅｖａｌ，Ｌ．Ａ．ｅｔ ａｌ．（２００８），Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ，１１８（１），２４８－２５８）、及びインビボで（Ｍｅｉｌｅｒ，Ｓ．Ｅ．ｅｔ ａｌ．（２０１１），Ｂｌｏｏｄ，１１８（４），１１０９－１１１２）ＨｂＦを誘導する。ＷＩＺは遍在的に発現しており、Ｇ９ａ／ＧＬＰヒストンメチルトランスフェラーゼをゲノム遺伝子座に標的化して、クロマチン構造及び転写を調節することにおいて役割を果たす（Ｂｉａｎ，Ｃｈｅｎ，ｅｔ ａｌ．（２０１５），ｅＬｉｆｅ ２０１５；４：ｅ０５６０６。

【発明の概要】

【０００６】

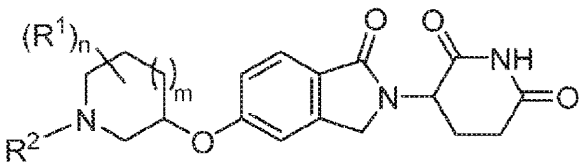
本開示は、ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させること及び／又は胎児ヘモグロビン

（ＨｂＦ）発現を誘導することにおいて有効である３－（５－オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン化合物、その薬学的に許容できる塩、その組成物、並びに上記に詳述した病態及び目的のための療法におけるその使用に関する。

【０００７】

本開示は、第１の態様において、式（Ｉ’）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化１】



(I')

（式中、

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{2a}、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}から選択され；

ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；

Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}は、水素、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから各々独立に選択され；

各Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ^{4}により置換され；

各Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは０～３回出現するＲ^{5}により置換され；

各Ｒ^{5}は、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから独立に選択され；

Ｒ^{6}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールから選択され；

ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

ｍは、０、１又は２である）を提供するが、

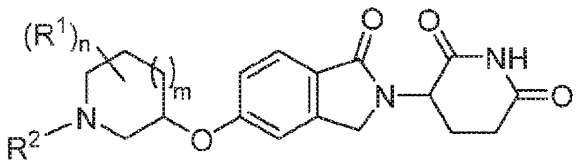
但し、式（Ｉ’）が３－（１－オキソ－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソイン

ドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを含まないことを条件とする。

【０００８】

本開示は、第２の態様において、式（Ｉ’’）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【化２】



(I'')

（式中、

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{2a}、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}から選択され；

ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；

Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}は、水素、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから各々独立に選択され；

各Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ^{4}により置換され；

各Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは０～３回出現するＲ^{5}により置換され；

各Ｒ^{5}は、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから独立に選択され；

Ｒ^{6}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールから選択され；

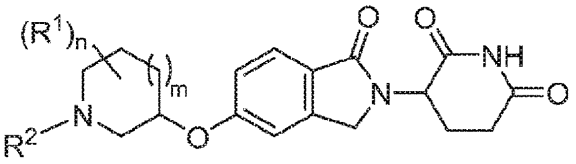
ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

ｍは、１又は２である）を提供する。

【０００９】

本開示は、第３の態様において、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体

【化３】



(I)

（式中、
各Ｒ[1]は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシル、及びＣ１～Ｃ６アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
Ｒ[2]は、水素、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、並びにＣ１～Ｃ１０アルキルから選択され、
ここで、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、及びＣ１～Ｃ１０アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ[3]により置換され；
各Ｒ[3]は、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ[4]により置換され；
各Ｒ[4]は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルは０～３回出現するＲ[5]により置換され；
各Ｒ[5]は、－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルから独立に選択され；
ｎは、０、１、２、３又は４であり；且つ
ｍは、０、１又は２である）を提供するが、
但し、式（Ｉ）の化合物が３－（１－オキソ－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを含まないことを条件とする。
【００１０】
第４の態様において、本開示は、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物を提供する。
【００１１】
第５の態様において、本開示は、それを必要としている対象の疾患又は障害を治療する、又は予防する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与

することを含む方法を提供する。
【００１２】
第６の態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。
【００１３】
第７の態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。
【００１４】
第８の態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害する、低下させる、又は消失させる方法であって、対象に、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。
【００１５】
第９の態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。
【００１６】
第１０の態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させる方法であって、対象に、治療有効量の（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。
【００１７】
更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。
【００１８】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象のヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症を治療する方法であって、対象に、治療有効量の（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【００１９】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療する方法であって、対象に、治療有効量の（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【００２０】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【００２１】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質レベルの調節により影響される疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要としている患者に、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【００２２】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される障害を治療する、又は予防する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【００２３】

更なる態様において、本開示は、対象のＷＩＺタンパク質レベルを低下させる方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法を提供する。

【００２４】

更なる態様において、本開示は、医薬品として使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、

（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）の化合物、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００２５】

更なる態様において、本開示は、疾患又は障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００２６】

更なる態様において、本開示は、鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される疾患又は障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００２７】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象の疾患又は障害を治療すること又は予防することに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００２８】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００２９】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害することに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３０】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解することに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３１】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害すること、低下させること、又は消失させることに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（

ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３２】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導すること又は促進することに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３３】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３４】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を増加させることに使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３５】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質発現の阻害により影響される疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３６】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害の治療又は予防に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３７】

更なる態様において、本開示は、ヘモグロビン異常症の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３８】

更なる態様において、本開示は、鎌状赤血球症の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉ

ｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００３９】

更なる態様において、本開示は、β－サラセミアの治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００４０】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現の増加により影響される疾患又は障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００４１】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現の阻害、低下、又は消失により影響される疾患又は障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００４２】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンの誘導又は促進により影響される疾患又は障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００４３】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現の再活性化による影響される疾患又は障害の治療に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【００４４】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００４５】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンを誘導すること又は促進することに

より影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００４６】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００４７】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００４８】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００４９】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンを誘導することにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００５０】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００５１】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（

ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００５２】

更なる態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害の治療における、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００５３】

更なる態様において、本開示は、胎児ヘモグロビンを誘導すること、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現を再活性化させること、又は胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害の治療における、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用を提供する。

【００５４】

更なる態様において、本開示は、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び１種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせを提供する。

【００５５】

本開示の様々な態様は、本明細書及び特許請求の範囲に記載される。

【００５６】

特に定義しない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書及び特許請求の範囲においては、文脈上特に明確に指示されない限り、単数形が複数形も含む。本開示の実施又は試験には、本明細書に記載されるものと同様の又は等価な方法及び材料を使用し得るが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書において言及される刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は全て、あらゆる目的から全体として参照により援用される。本明細書に引用される参考文献は、特許請求される本開示の先行技術であると認めるものではない。矛盾が生じた場合、定義を含め、本明細書が優先するものとする。加えて、材料、方法、及び例は例示に過ぎず、限定することを意図するものではない。

【００５７】

本明細書に開示される化合物、組成物、及び方法の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００５８】

【図１－１】図１：図１Ａは、スクランブルｇＲＮＡ対照と比較したときの、ＷＩＺ　ＫＯ細胞からの発現差のある遺伝子のボルケーノプロットを描く。各点が遺伝子を表す。ＨＢＧ１／２遺伝子は、ＷＩＺ　ＫＯを標的とするＷＩＺ＿６及びＷＩＺ＿１８　ｇＲＮＡによって異なる上方制御を受ける。図１Ｂは、ヒト動員末梢血ＣＤ３４＋由来の赤血球系細胞におけるｓｈＲＮＡ媒介性ＷＩＺ欠損に起因するＨｂＦ＋細胞頻度を示す棒グラフを

描く。図１Ｃは、ヒト動員末梢血ＣＤ３４＋由来の赤血球系細胞におけるＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９媒介性ＷＩＺ欠損に起因するＨｂＦ＋細胞頻度を示す棒グラフを描く。
【図１－２】（上記の通り。）
【図１－３】（上記の通り。）
【発明を実施するための形態】
【００５９】
本明細書に開示される化合物は、ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる、又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導するのに有効である。いかなる理論による拘束も望むものではないが、開示される化合物は、胎児ヘモグロビンＨｂＦ発現を誘導することにより、遺伝性血液障害などの血液障害、例えば、鎌状赤血球症、及びβ－サラセミアを治療し得ると考えられる。
【００６０】
定義
特に指定のない限り、用語「本開示の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｏｆ ｔｈｅ ｐｒｅｓｅｎｔ ｄｉｓｃｌｏｓｕｒｅ）」、「本開示の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ ｏｆ ｔｈｅ ｄｉｓｃｌｏｓｕｒｅ）」、又は「本開示の化合物（ｃｏｍｐｏｕｎｄ ｏｆ ｔｈｅ ｄｉｓｃｌｏｓｕｒｅ）」は、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、例示される化合物、その塩、特にその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、並びに全ての立体異性体（ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む）、回転異性体、互変異性体、及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）、並びに固有に形成された部分を指す。
【００６１】
以下に定義する基（ｇｒｏｕｐ）、基（ｒａｄｉｃａｌ）、又は部分において、炭素原子数は、多くの場合に基の前に置いて指定され、例えば、C_1～C_{10}アルキルは、１～１０個の炭素原子を有するアルキル基（ｇｒｏｕｐ）又はアルキル基（ｒａｄｉｃａｌ）を意味する。一般に、２つ以上のサブ基を含む基については、最後に名前が挙げられる基が基の結合点であり、例えば、「アルキルアリール」は、式アルキル－アリール－の一価の基を意味し、一方、「アリールアルキル」は、式アリール－アルキル－の一価の基を意味する。更に、二価の基が適切な場合における一価の基を指示する用語の使用は、それぞれの二価の基を指示していると解釈されるものとし、逆もまた同様である。特に指定されない限り、従来の用語定義を優先するとともに、従来の安定原子価を前提とし、且つそれが全ての式及び基で達成される。冠詞「ある（ａ）」及び「ある（ａｎ）」は、その冠詞の文法上の指示対象の１つ又は１つより多く（例えば、少なくとも１つ）を指す。
【００６２】
用語「及び／又は」は、特に指示がない限り、「及び」又は「又は」のいずれかを意味する。
【００６３】
用語「置換型」は、指定の基又は部分が１つ以上の好適な置換基を担持することを意味し、ここで置換基は、１つ以上の位置で指定の基又は部分に連結していてもよい。例えば、シクロアルキルで置換されているアリールとは、結合によるか、又はアリールと縮合して２個以上の共通原子を共有することによってシクロアルキルがアリールの１個の原子に連結していることを指示するものであり得る。
【００６４】
本明細書で使用されるとき、用語「C_1～C_{10}アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなる、不飽和を含まない、１～１０個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状炭化水素鎖基であって、単結合によって分子の残りの部分に結合するものを指す。用語「C_1～C_3アルキル」、「C_1～C_4アルキル」、「C_1～C_6アルキル」、「C_1～C_8アルキル」は、これに従い解釈されるべきである。C_1～C_{10}アルキルの例としては、非限定的

に、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、１－メチルプロピル（ｓｅｃ－ブチル）、２－メチルプロピル（イソブチル）、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル、ｎ－ヘプチル、４－ヘプチル、ｎ－オクチル、２－イソプロピル－３－メチルブチル、ｎ－ノニル及びｎ－デシルが挙げられる。

【００６５】

本明細書で使用されるとき、用語「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル」は、式－ＯＲ$_a$の基（式中、Ｒ$_a$は、上記に概略的に定義する通りのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基である）を指す。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシルの例としては、非限定的に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシが挙げられる。

【００６６】

「アルケニル」は、２～１２個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖不飽和炭化水素を意味する。「アルケニル」基は、鎖中に少なくとも１つの二重結合を含有する。アルケニル基の二重結合は、共役しないことも、別の不飽和基に共役することもある。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ｎ－ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、及びヘキセニルが挙げられる。アルケニル基は、非置換のことも置換されていることもあり、直鎖でも分枝鎖でもあり得る。用語「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル」は、これに従い解釈されるべきである。

【００６７】

Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニルの例としては、非限定的に、エテニル（又はビニル）、プロペニル（例えば、プロパ－１－エニル、プロパ－２－エニル）、ブタジエニル（例えば、ブタ－１，３－ジエニル）、ブテニル（例えば、ブタ－１－エン－１－イル、ブタ－２－エン－１－イル　ブタ－３－エン－１－イル）、ペンテニル（例えば、ペンタ－１－エン－１－イル、ペンタ－２－エン－２－イル）、ヘキセニル（例えば、ヘキサ－１－エン－２－イル、ヘキサ－２－エン－１－イル）、１－エチルプロパ－２－エニル、１，１－（ジメチル）プロパ－２－エニル、１－エチルブタ－３－エニル、及び１，１－（ジメチル）ブタ－２－エニルが挙げられる。

【００６８】

「アルキニル」は、２～１２個の炭素原子を含有する直鎖又は分枝鎖不飽和炭化水素を意味する。「アルキニル」基は、鎖に少なくとも１つの三重結合を含有する。用語「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル」は、これに従い解釈されるべきである。アルキニル基の例としては、エチニル、プロパルギル、ｎ－ブチニル、イソブチニル、ペンチニル、及びヘキシニルが挙げられる。アルキニル基は非置換又は置換であり得る。「Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル」の例としては、非限定的に、エチニル、プロパ－１－イニル、プロパ－２－イニル及びブタ－２－イニルが挙げられる。

【００６９】

本明細書で使用されるとき、用語「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル」は、本明細書に定義する通りの１つ以上のハロ基で置換されている、上記に定義する通りのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキルの例としては、非限定的に、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、１，１－ジフルオロエチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、２－フルオロプロピル、３，３－ジフルオロプロピル及び１－フルオロメチル－２－フルオロエチル、１，３－ジブロモプロパン－２－イル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル及び１，４，４－トリフルオロブタン－２－イルが挙げられる。

【００７０】

本明細書で使用されるとき、用語「Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシル」は、１つ以上のハロ基で置換されている本明細書に定義する通りのＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシル基を意味する。Ｃ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルコキシル基の例としては、非限定的に、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、

２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、１－フルオロメチル－２－フルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、２－フルオロプロポキシ、３，３－ジフルオロプロポキシ及び３－ジブロモプロポキシが挙げられる。好ましくは、C_1～C_6ハロアルコキシルの１つ以上のハロ基は、フルオロである。例えば、C_1～C_6ハロアルコキシルは、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、１，１－ジフルオロエトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、１－フルオロメチル－２－フルオロエトキシ、及びペンタフルオロエトキシから選択され得る。

【００７１】

用語「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【００７２】

本明細書で使用されるとき、用語「シクロアルキル」は、３～１８個の炭素原子を含有する単環式又は多環式飽和又は部分不飽和炭素環であって、環炭素間で共有される非局在化π電子（芳香族性）がないものを意味する。用語「C_3～C_{11}シクロアルキル」、「C_3～C_8シクロアルキル」及び「C_3～C_6シクロアルキル」は、これに従い解釈されるべきである。用語の多環式は、架橋（例えば、ノルボルナン（ｎｏｒｂｏｍａｎｅ））、縮合（例えば、デカリン）及びスピロ環シクロアルキルを包含する。好ましくは、シクロアルキル、例えば、「C_3～C_{11}シクロアルキル」及び「C_3～C_8シクロアルキル」は、それぞれ、３～１１個及び３～８個の炭素原子の単環式又は炭化水素基である。

【００７３】

シクロアルキル基の例としては、非限定的に、シクロプロペニル、シクロプロピルシクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル（ｎｏｒｂｏｒｅｎｙｌ）、スピロ［２．３］ヘキサニル、スピロ［３．３］ヘプチル、スピロ［３．４］オクタニル、スピロ［２．５］オクタニル、スピロ［３．５］ノナニル、スピロ［４．５］デカニル、スピロ［５．５］ウンデカニル、スピロ［４．４］ノナニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、ビシクロ［２．２．２］オクテニル、ビシクロ［１．１．１］ペンタニル及びその誘導体が挙げられる。

【００７４】

C_3～C_{11}シクロアルキルの例としては、非限定的に、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、スピロ［２．３］ヘキサニル、スピロ［３．３］ヘプチル、スピロ［３．４］オクタニル、スピロ［２．５］オクタニル、スピロ［３．５］ノナニル、スピロ［４．５］デカニル、スピロ［５．５］ウンデカニル、スピロ［４．４］ノナニル、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．１．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、及びビシクロ［１．１．１］ペンタニルが挙げられる。

【００７５】

C_3～C_8シクロアルキルの例としては、非限定的に、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、スピロ［３．３］ヘプタニル、及びシクロオクチルが挙げられる。

【００７６】

C_3～C_6シクロアルキルの例としては、非限定的に、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられる。

【００７７】

「ヘテロシクリル」は、炭素並びに酸素、窒素、及び硫黄（Ｏ、Ｎ、及びＳ）から選択される少なくとも１個のヘテロ原子を含有する飽和又は部分飽和単環式又は多環式の環であって、環炭素又はヘテロ原子間で共有される非局在化π電子（芳香族性）がないものを意味する。用語「４～１１員環ヘテロシクリル」及び「４～６員環ヘテロシクリル」は、これに従い解釈されるべきである。ヘテロシクリル環構造は、１つ以上の置換基によって置換されていてもよい。置換基それ自体が、任意選択で置換されていることもできる。へ

テロシクリルは、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合し得る。用語の多環式は、架橋、縮合及びスピロ環ヘテロシクリルを包含する。

【００７８】

ヘテロシクリル環の例としては、非限定的に、オキセタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、イソオキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル（ｄｉｏｘａｌｉｎｙｌ）、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルＳ－オキシド、チオモルホリニルＳ－ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル、１，４－ジオキサニル、ジヒドロフラニル、１，３－ジオキソラニル、イミダゾリジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、ピロリニル、ピラゾリニル、オキサゼピニル、ジチオラニル、ホモトロパニル、ジヒドロピラニル（例えば、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、２－オキサスピロ［３．３］ヘプタニル（例えば、２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）、７－オキサスピロ［３．５］ノナニル（例えば、７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イル）、１－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、７－アザスピロ［３．５］ノナニルなどが挙げられる。

【００７９】

４～１１員ヘテロシクリルの例としては、非限定的に、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル）　２－オキサスピロ［３．３］ヘプタニル（例えば、２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）、７－オキサスピロ［３．５］ノナニル（例えば、７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イル）、１－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル、２－アザスピロ［３．３］ヘプタニル（例えば、２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナニル、及び７－アザスピロ［３．５］ノナニルが挙げられる。

【００８０】

４～６員のヘテロシクリルの例としては、非限定的に、アゼチジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ジヒドロイソオキサゾリニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル）が挙げられる。

【００８１】

本明細書で使用されるとき、用語「アリール」は、本明細書で使用されるとき、単環式、二環式又は多環式炭素環式芳香環を意味する。アリールの例としては、限定はされないが、フェニル、ナフチル（例えば、ナフト－１－イル、ナフト－２－イル）、アントリル（例えば、アントル－１－イル、アントル－９－イル）、フェナントリル（例えば、フェナントル－１－イル、フェナントル－９－イル）などが挙げられる。アリールにはまた、炭素環式芳香環で置換されている単環式、二環式又は多環式炭素環式芳香環も含まれることが意図される。アリールの例としては、非限定的に、ビフェニル（例えば、ビフェニル－２－イル、ビフェニル－３－イル、ビフェニル－４－イル）、フェニルナフチル（例えば、１－フェニルナフト－２－イル、２－フェニルナフト－１－イル）などが挙げられる。アリールにはまた、少なくとも１つの不飽和部分（例えば、ベンゾ部分）を有する部分飽和二環式又は多環式炭素環式環も含まれることが意図される。例としては、非限定的に、インダニル（例えば、インダン－１－イル、インダン－５－イル）、インデニル（例えば、インデン－１－イル、インデン－５－イル）、１，２，３，４－テトラヒドロナフチル（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロナフト－１－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフト－２－イル、１，２，３，４－テトラヒドロナフト－６－イル）、１，２－ジヒドロナフチル（例えば、１，２－ジヒドロナフト－１－イル、１，２－ジヒドロナフト－４－イル、１，２－ジヒドロナフト－６－イル）、フルオレニル（例えば、フルオレ

ン－１－イル、フルオレン－４－イル、フルオレン－９－イル）などが挙げられる。アリールにはまた、１つ又は２つの架橋を含有する部分飽和二環式又は多環式炭素環式芳香環も含まれることが意図される。例としては、非限定的に、ベンゾノルボルニル（例えば、ベンゾノルボルナ－３－イル、ベンゾノルボルナ－６－イル）、１，４－エタノ－１，２，３，４－テトラヒドロナフチル（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｎａｐｔｈｙｌ）（例えば、１，４－エタノ－１，２，３，４－テトラヒドロナフト（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｎａｐｔｈ）－２－イル、１，４－エタノ－１，２，３，４－テトラヒドロナフト（ｔｅｔｒａｈｙｄｒｏｎａｐｔｈ）－１０－イル）などが挙げられる。用語「Ｃ６～Ｃ１０アリール」は、これに従い解釈されるべきである。

【００８２】

Ｃ６～Ｃ１０アリールの例としては、非限定的に、フェニル及びナフチルが挙げられる。一実施形態において、Ｃ６～Ｃ１０アリールはフェニルである。

【００８３】

本明細書で使用されるとき、用語「ヘテロアリール」には、本明細書で使用されるとき、酸素、窒素、及び硫黄（Ｏ、Ｎ、及びＳ）から選択される１個以上のヘテロ原子を含有する単環式ヘテロ環式芳香環が含まれることが意図される。例としては、非限定的に、ピロリル、フラニル、チエニル、オキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、（例えば、１，２，４－トリアゾリル）、オキサジアゾリル、（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル）、テトラゾリル、ピラニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、１，２，３－トリアジニル、１，２，４－トリアジニル、１，３，５－トリアジニル、チアジアジニル、アゼピニル、アゼシニル（ａｚｅｃｉｎｙｌ）などが挙げられる。

【００８４】

ヘテロアリールにはまた、酸素、窒素、及び硫黄（Ｏ、Ｎ、及びＳ）から選択される１個以上のヘテロ原子を含有する二環式ヘテロ環式芳香環も含まれることが意図される。例としては、非限定的に、インドリル、イソインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、インダゾリル、ベンゾピラニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズオキサジニル、ベンゾトリアゾリル、ナフチリジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、キナゾリニル、シンノリニル、キノリニル、イソキノリニル、キノキサリニル、オキサゾロピリジニル、イソオキサゾロピリジニル、ピロロピリジニル、フロピリジニル、チエノピリジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピリミジニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、チアゾロピリジニル、チアゾロピリミジニル、イミダゾチアゾリル（ｉｍｄａｚｏｔｈｉａｚｏｌｙｌ）、トリアゾロピリジニル、トリアゾロピリミジニルなどが挙げられる。

【００８５】

ヘテロアリールにはまた、酸素、窒素、及び硫黄（Ｏ、Ｎ、及びＳ）から選択される１個以上のヘテロ原子を含有する多環式ヘテロ環式芳香環も含まれることが意図される。例としては、非限定的に、カルバゾリル、フェノキサジニル、フェナジニル、アクリジニル、フェノチアジニル、カルボリニル、フェナントロリニルなどが挙げられる。

【００８６】

ヘテロアリールにはまた、酸素、窒素、及び硫黄（Ｏ、Ｎ、及びＳ）から選択される１個以上のヘテロ原子を含有する部分飽和単環式、二環式又は多環式ヘテロシクリルも含まれることが意図される。例としては、非限定的に、イミダゾリニル、インドリニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾピラニル、ジヒドロピリドオキサジニル、ジヒドロベンゾジオキシニル（例えば、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル）、ベンゾジオキソリル（例えば、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオ

キソール）、ジヒドロベンゾオキサジニル（例えば、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン）、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロイミダゾ［４，５－ｃ］ピリジル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノキサリニルなどが挙げられる。

【００８７】

ヘテロアリール環構造は、１個以上の置換基によって置換されていてもよい。置換基それ自体が、任意選択で置換されていることもできる。ヘテロアリール環は、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合し得る。

【００８８】

用語「５～１０員環ヘテロアリール」は、これに従い解釈されるべきである。

【００８９】

５～１０員環ヘテロアリールの例としては、非限定的に、インドリル、イミダゾピリジル、イソキノリニル、ベンゾオキサゾロニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピリジノニル、ベンゾトリアゾリル、ピリダジニル、ピラゾロトリアジニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、トリアゾリル、（例えば、１，２，４－トリアゾリル）、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピロリル、オキサジアゾリル、（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，２，５－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル）、イミダゾリル、ピロロピリジニル、テトラヒドロインダゾリル、キノキサリニル、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，２，５－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル）、ピラジニル、オキサゾロピリジニル、ピラゾロピリミジニル、ベンズオキサゾリル、インドリニル、イソオキサゾロピリジニル、ジヒドロピリドオキサジニル、テトラゾリル、ジヒドロベンゾジオキシニル（例えば、２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシニル）、ベンゾジオキソリル（例えば、ベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール）及びジヒドロベンゾオキサジニル（例えば、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン）が挙げられる。

【００９０】

「シアノ」又は「－ＣＮ」は、窒素原子に三重結合によってつなぎ合わされた炭素原子、例えば、－Ｃ≡Ｎを有する置換基を意味する。

【００９１】

本明細書で使用されるとき、用語「C_1～C_3アルキレン」は、炭素及び水素原子のみからなる、不飽和を含まない、１～３個の炭素原子を有する直鎖又は分枝状炭化水素鎖二価の基を指す。用語「C_1～C_2アルキレン」は、これに従い解釈されるべきである。

【００９２】

本明細書で使用されるとき、用語「任意選択で置換されている」は、非置換又は置換を含む。

【００９３】

本明細書で使用されるとき、

【化４】

は、基本分子への、その特定の基の結合点を示す。

【００９４】

本明細書で使用されるとき、式（Ｘ）若しくは（Ｙ）の化合物又は一般スキーム１～４のいずれかにある任意の中間体及びそのサブ式の窒素保護基（ＰＧと略される）という用語は、アシル化、エーテル化、エステル化、酸化、加溶媒分解及び同様の反応など、懸念される官能基、例えばアミノ基を望ましくない副次反応から保護するはずである基を指す。これは、脱保護条件下で取り除かれ得る。当業者であれば、利用される保護基に応じて、どのように保護基を取り除けば遊離アミンNH_2基が得られるかは、既知の手順を参照

することにより既知であろう。それらには、Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９７３；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，“Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ ２００７；“Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ”；Ｖｏｌｕｍｅ ３（ｅｄｉｔｏｒｓ：Ｅ．Ｇｒｏｓｓ ａｎｄ Ｊ．Ｍｅｉｅｎｈｏｆｅｒ），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８１；Ｐ．Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ”，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ ２００５；及び“Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ”（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ），Ｈｏｕｂｅｎ Ｗｅｙｌ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌｕｍｅ １５／Ｉ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４など、有機化学の教科書及び文献手順の参照が含まれる。

【００９５】

好ましい窒素保護基は、概して、トリアルキルシリル－Ｃ$_1$～Ｃ$_7$アルコキシ（例えば、トリメチルシリルエトキシ（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｓｉｌｙｅｔｈｏｘｙ））、アリール、好ましくはフェニル、又はヘテロ環式基（例えば、ベンジル、クミル、ベンズヒドリル、ピロリジニル、トリチル、ピロリジニルメチル、１－メチル－１，１－ジメチルベンジル、（フェニル）メチルベンゼン）によって一置換、二置換又は三置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル（例えば、ｔｅｒｔ－ブチル）、好ましくはＣ$_1$～Ｃ$_4$アルキル、より好ましくはＣ$_1$～Ｃ$_2$アルキル、より好ましくはＣ$_1$アルキルを含み、ここで、アリール環又はヘテロ環式基は、非置換であるか、又はＣ$_1$～Ｃ$_7$アルキル、ヒドロキシ、Ｃ$_1$～Ｃ$_7$アルコキシ（例えば、パラメトキシベンジル（ＰＭＢ））、Ｃ$_2$～Ｃ$_8$－アルカノイル－オキシ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、及びＣＦ$_3$、アリール－Ｃ$_1$～Ｃ$_2$－アルコキシカルボニル（好ましくは、フェニル－Ｃ$_1$～Ｃ$_2$－アルコキシカルボニル（例えば、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、ベンジルオキシメチル（ＢＯＭ）、ピバロイルオキシメチル（ＰＯＭ））、Ｃ$_1$～Ｃ$_{10}$－アルケニルオキシカルボニル、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキルカルボニル（例えば、アセチル又はピバロイル）、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリールカルボニル；Ｃ$_1$～Ｃ$_6$－アルコキシカルボニル（例えば、ｔｅｒｔブトキシカルボニル（Ｂｏｃ）、メチルカルボニル、トリクロロエトキシカルボニル（Ｔｒｏｃ）、ピバロイル（Ｐｉｖ）、アリルオキシカルボニル）、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$－アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$－アルコキシカルボニル（例えば、９－フルオレニルメチルオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ））、アリル又はシンナミル、スルホニル又はスルフェニル、スクシンイミジル基、シリル基（例えば、トリアリールシリル、トリアルキルシリル、トリエチルシリル（ＴＥＳ）、トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）、トリメチルシリル（ＴＭＳ）、トリイソプロピルシリル又はｔｅｒｔブチルジメチルシリル）からなる群から例えば選択される１つ以上、例えば、２つ又は３つの残基によって置換されている。

【００９６】

本開示によれば、好ましい窒素保護基（ＰＧ）は、ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）、ベンジルオキシカルボニル（Ｃｂｚ）、パラメトキシベンジル（ＰＭＢ）、メチルオキシカルボニル、トリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）及びベンジルを含む群から選択されることができる。窒素保護基（ＰＧ）は、好ましくはｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル（Ｂｏｃ）又はトリメチルシリルエトキシメチル（ＳＥＭ）である。

【００９７】

一部の実施形態において、本開示の化合物は、他のタンパク質と比べて選択的である。

【００９８】

本明細書で使用されるとき、用語「治療用薬剤」は、ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導する方法との関連では、その

物質がない場合のレベルと比較したとき、ＷＩＺ遺伝子若しくはＷＩＺタンパク質の検出可能な程度に低い発現又はＷＩＺタンパク質の低い活性レベルをもたらす物質を指す。

【００９９】

本明細書で使用されるとき「調節剤」又は「分解剤」は、例えば、有効に特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる、又は特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）を分解する本開示の化合物を意味する。特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）が分解される量は、本開示の化合物による処理前に測定したとき存在する特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）の初期量又は初期レベルと比較したときの、本開示の化合物による処理後に残存する特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）の量を比較することによって測定し得る。

【０１００】

本明細書で使用されるとき、「選択的調節剤」、「選択的分解剤」、又は「選択的化合物」は、例えば、他のいかなるタンパク質よりも大きい程度にまで有効に特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる、又は特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）を分解する本開示の化合物を意味する。「選択的調節剤」、「選択的分解剤」、又は「選択的化合物」は、例えば、化合物が特異的タンパク質（例えば、ＷＩＺ）のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる能力又はそれを分解する能力を、それが他のタンパク質のレベルを調節し、減少させ、若しくは低下させる能力又はそれを分解する能力と比較することによって同定し得る。一部の実施形態において、選択性は、化合物のＥＣ$_{50}$又はＩＣ$_{50}$を測定することによって同定し得る。分解は、Ｅ３リガーゼ、例えば、タンパク質セレブロンを含むＥ３－リガーゼ複合体の介在を通じて達成されてもよい。

【０１０１】

一実施形態において、分解される特異的タンパク質は、ＷＩＺタンパク質である。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約３０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約４０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約５０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約６０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約７０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約７５％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約８０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約８５％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約９０％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約９５％のＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して９５％を超えるＷＩＺが分解される。ある実施形態において、初期レベルと比較して少なくとも約９９％のＷＩＺが分解される。

【０１０２】

ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約３０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約４０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約５０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約６０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約７０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約８０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約９０％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約９５％～約９９％の量が分解される。ある実施形態において、ＷＩＺは、初期レベルと比較して約９０％～約９５％の量が分解される。

【０１０３】

本明細書で使用されるとき、用語「胎児ヘモグロビンを誘導すること」、「胎児ヘモグ

ロビン誘導」、又は「胎児ヘモグロビン発現を増加させること」は、対象の血中のＨｂＦの割合を増加させることを指す。ある実施形態において、対象の血中の全ＨｂＦの量が増加する。ある実施形態において、対象の血中の全ヘモグロビンの量が増加する。ある実施形態において、ＨｂＦの量は、本明細書に開示される化合物が存在しないいずれかの場合と比較して少なくとも約１０％、又は少なくとも約２０％、又は少なくとも約３０％、又は少なくとも約４０％、又は少なくとも約５０％、又は少なくとも約６０％、又は少なくとも約７０％、又は少なくとも約８０％、又は少なくとも約９０％、又は少なくとも約１００％、又は１００％超、例えば、少なくとも約２倍、又は少なくとも約３倍、又は少なくとも約４倍、又は少なくとも約５倍、又は少なくとも約６倍、又は少なくとも約７倍、又は少なくとも約８倍、又は少なくとも約９倍、又は少なくとも約１０倍、又は１０倍超増加する。

【０１０４】

ある実施形態において、血中、例えば、対象の血中の全ヘモグロビンは、本明細書に開示される化合物が存在しないいずれかの場合と比較して少なくとも約１０％、又は少なくとも約２０％、又は少なくとも約３０％、又は少なくとも約４０％、又は少なくとも約５０％、又は少なくとも約６０％、又は少なくとも約７０％、又は少なくとも約８０％、又は少なくとも約９０％、又は少なくとも約１００％、又は１００％超、例えば、少なくとも約２倍、又は少なくとも約３倍、又は少なくとも約４倍、又は少なくとも約５倍、又は少なくとも約６倍、又は少なくとも約７倍、又は少なくとも約８倍、又は少なくとも約９倍、又は少なくとも約１０倍、又は１０倍超増加する。

【０１０５】

本開示の化合物の「治療有効量」という用語は、対象の生物学的又は医学的応答、例えば、酵素又はタンパク質活性の低下若しくは阻害を引き出す、又は症状を改善する、病態を軽減する、疾患の進行を減速若しくは遅延させる、又は疾患を予防する等であろう本開示の化合物の量を指す。一実施形態において、用語「治療有効量」は、対象への投与時に、（１）（ｉ）ＷＩＺによって媒介される、又は（ｉｉ）ＷＩＺ活性に関連する、又は（ｉｉｉ）ＷＩＺの（正常又は異常な）活性によって特徴付けられる病態、又は障害若しくは疾患を少なくとも部分的に軽減し、予防し、及び／又は改善するのに有効である：（２）ＷＩＺの活性を低下させる、又は阻害するのに有効である；又は（３）ＷＩＺの発現を低下させる、又は阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。別の実施形態において、用語「治療有効量」は、細胞、又は組織、又は非細胞性の生物学的材料、又は培地への投与時に、ＷＩＺの活性を少なくとも部分的に低下させる、又は阻害するのに有効である；又はＷＩＺの発現を少なくとも部分的に低下させる、又は阻害するのに有効である本開示の化合物の量を指す。

【０１０６】

「ＨＢＦ依存性疾患又は障害」は、ＨｂＦタンパク質レベルの調節の影響を直接又は間接的に受ける任意の疾患又は障害を意味する。

【０１０７】

本明細書で使用されるとき、用語「対象」は、霊長類（例えば、ヒト、男性又は女性）、イヌ、ウサギ、モルモット、ブタ、ラット及びマウスを指す。特定の実施形態において、対象は霊長類である。更に他の実施形態において、対象はヒトである。

【０１０８】

本明細書で使用されるとき、用語「阻害する」、「阻害」又は「阻害すること」は、所与の病態、症状、若しくは障害、若しくは疾患の低減若しくは抑制、又は生物学的活性若しくは過程のベースライン活性の有意な低下を指す。

【０１０９】

本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害を「治療する」、「治療すること」、又は「治療」という用語は、疾患又は障害を軽減又は改善すること（即ち、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも１つの発症を遅らせる又は止めること）；又は患者が認識し得ないものを含めた、疾患又は障害に関連する少なくとも１つの身体的パラメータ又はバ

イオマーカーを軽減又は改善することを指す。

【０１１０】

本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防すること」、又は「予防」という用語は、疾患若しくは障害の予防的治療；又は疾患若しくは障害の発生若しくは進行を遅延させることを指す。

【０１１１】

本明細書で使用されるとき、対象は、かかる治療によってかかる対象が生物学的に、医学的に、又はクオリティ・オブ・ライフの点で利益を得るであろう場合に、治療を「必要としている」。

【０１１２】

本明細書で使用されるとき、本開示の文脈で（特に特許請求の範囲の文脈で）使用される用語「ある（ａ）」、「ある（ａｎ）」、「その（ｔｈｅ）」及び類似の用語は、本明細書に特に指示されない限り、又は文脈上明確に否定されない限り、単数形及び複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。

【０１１３】

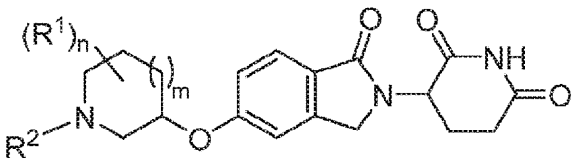
本明細書には、本開示の様々な列挙される実施形態が記載される。各実施形態において特定される特徴を他の特定される特徴と組み合わせて本開示の更なる実施形態を提供し得ることが認識されるであろう。

【０１１４】

列挙される実施形態

実施形態１．式（Ｉ’）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化５】



(I')

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ^{2a}、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}から選択され；

ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；

Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}は、水素、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから各々独立に選択され；

各Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並び

にＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ４により置換され；

各Ｒ４は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルは０～３回出現するＲ５により置換され；

各Ｒ５は、－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルから独立に選択され；

Ｒ６は、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ６～Ｃ１０アリールから選択され、例えば、Ｒ６は、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、及びＣ１～Ｃ６アルキルから選択され；

ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

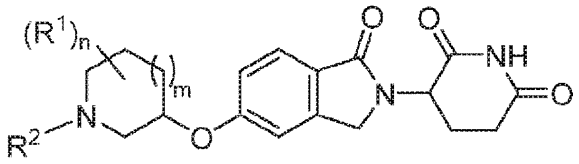
ｍは、０、１又は２である）；

但し、式（Ｉ’）の化合物が、３－（１－オキソ－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを含まないことを条件とする。

【０１１５】

実施形態２．式（Ｉ’’）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

【化６】



(I'')

各Ｒ１は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシル、及びＣ１～Ｃ６アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ１は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ１は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ１は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ２は、水素、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、－ＳＯ２Ｒ６、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ２ａ、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｏ－Ｒ２ａ、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ２ｂＲ２ｃから選択され；

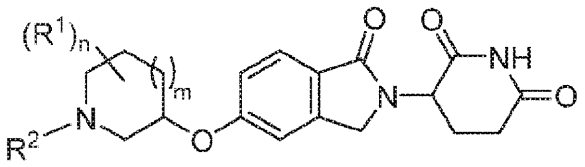
ここで、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、及びＣ１～Ｃ１０アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ３により置換され；

Ｒ２ａは、Ｃ１～Ｃ６アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；

Ｒ２ｂ及びＲ２ｃは、水素、及びＣ１～Ｃ６アルキルから各々独立に選択され；

各Ｒ３は、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルは、

各々独立に、０～４回出現するＲ[4]により置換され；
　各Ｒ[4]は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルは０～３回出現するＲ[5]により置換され；
　各Ｒ[5]は、－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルから独立に選択され；
　Ｒ[6]は、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ６～Ｃ１０アリールから選択され、例えば、Ｒ[6]は、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、及びＣ１～Ｃ６アルキルから選択され；
　ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ
　ｍは、１又は２である）。
【０１１６】
　実施形態３．式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、
【化７】



(I)

　各Ｒ[1]は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルコキシル、及びＣ１～Ｃ６アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
　Ｒ[2]は、水素、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、並びにＣ１～Ｃ１０アルキルから選択され、
　ここで、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ２～Ｃ６アルキニル、及びＣ１～Ｃ１０アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ[3]により置換され；
　各Ｒ[3]は、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、
　ここで、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ[4]により置換され；
　各Ｒ[4]は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルは０～３回出現するＲ[5]により置換され；
　各Ｒ[5]は、－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルから独立に選択され；
　ｎは、０、１、２、３又は４であり；且つ
　ｍは、０、１又は２である）；
　但し、式（Ｉ）の化合物が３－（１－オキソ－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イ

ソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを含まないことを条件とする。

【０１１７】

実施形態４．ｍが、１又は２である、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

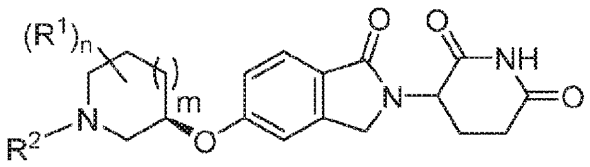
【０１１８】

実施形態５．Ｒ^{2}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、並びにＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルが、各々独立に、０～５、例えば、０～４、０～３、０～２、０～１回出現するＲ^{3}により置換されている、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１１９】

実施形態６．式（Ｉ）が、式（ＩＡ）：

【化８】



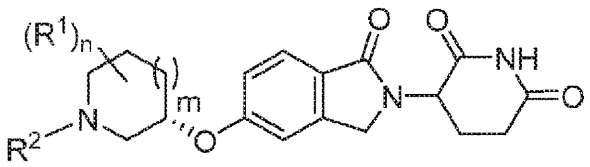
(IA)

である、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２０】

実施形態７．式（Ｉ）が、式（ＩＢ）：

【化９】



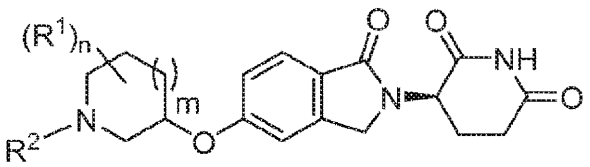
(IB)

である、実施形態１～５のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２１】

実施形態８．式（Ｉ）が、式（ＩＣ）：

【化１０】



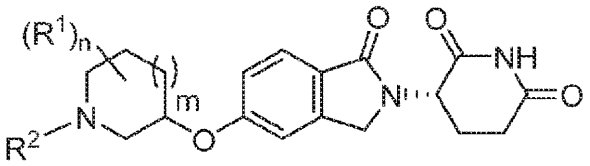
(IC)

である、実施形態１～５のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２２】

実施形態９．式（Ｉ）が、式（ＩＤ）：

【化１１】



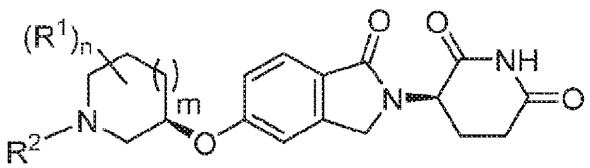
(ID)

である、実施形態１～５のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２３】

実施形態１０．式（ＩＣ－ｉ）：

【化１２】



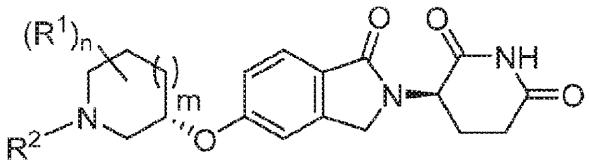
(IC-i)

の、実施形態１～６、及び８のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２４】

実施形態１１．式（ＩＣ－ｉｉ）：

【化１３】



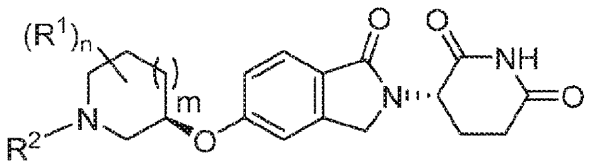
(IC-ii)

の、実施形態１～５、７、及び８のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２５】

実施形態１２．式（ＩＤ－ｉ）：

【化１４】



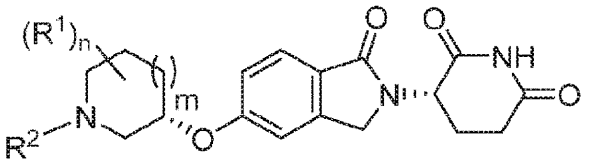
(ID-i)

の、実施形態１～６、及び９のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２６】

実施形態１３．式（ＩＤ－ｉｉ）：

【化１５】



(ID-ii)

の、実施形態１～５、７、及び９のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２７】

実施形態１４．各R^1が、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、C_1～C_6ハロアルキル、C_1～C_6ハロアルコキシル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している隣接炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

R^2が、水素、C_3～C_{11}シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、並びにC_1～C_{10}アルキルから選択され、

ここで、C_3～C_{11}シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルキニル、及びC_1～C_{10}アルキルが、各々独立に、０～５回出現するR^3により置換され；

各R^3が、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルが、各々独立に、０～４回出現するR^4により置換され；

各R^4が、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、C_3～C_8シクロアルキルが０～３回出現するR^5により置換され；

各R^5が、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ヒドロキシル、及びC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択され；

ｎが、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

ｍが、０、１又は２である、例えば、ｍが、１又は２である、実施形態１、２、３、及び５～１３のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はそ

の薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２８】

実施形態１５．各R^1が、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している隣接炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、C_1～C_3アルキレン架橋環を形成し；

R^2が、水素、C_3～C_{11}シクロアルキル、C_1～C_6ハロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルケニル、C_2～C_6アルキニル、並びにC_1～C_{10}アルキルから選択され、

ここで、C_3～C_{11}シクロアルキル、C_2～C_6アルキニル、及びC_1～C_{10}アルキルが、各々独立に、０～５回出現するR^3により置換され；

各R^3が、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルが、各々独立に、０～３回出現するR^4により置換され；

各R^4が、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され；

ｎが、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

ｍが、０、１又は２である、例えば、ｍが、１又は２である、実施形態１、２、３、及び５～１４のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１２９】

実施形態１６．各R^1が、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、フルオロ、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している隣接炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、C_1～C_2アルキレン架橋環を形成し；

R^2が、水素、C_3～C_{11}シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、C_2～C_6アルキニル、並びにC_1～C_6アルキルから選択され、ここで、C_3～C_{11}シクロアルキルが、０～３回出現するR^3により置換され、C_1～C_6アルキルが、０～１回出現するR^{3a}により置換され、C_2～C_6アルキニルが、０～１回出現するR^{3b}により置換され；

各R^3が、C_1～C_6アルコキシル、及びフルオロから独立に選択され；

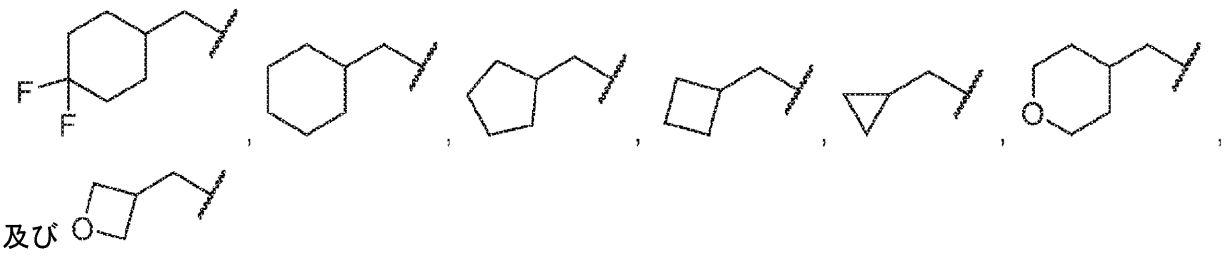
R^{3a}が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルから選択され、ここで、４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルが、各々独立に、０～３回出現するR^4により置換され；

R^{3b}が、C_1～C_6アルキル、及びC_3～C_8シクロアルキル、好ましくはC_3～C_8シクロアルキルから選択され；

各R^4が、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、フルオロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され；

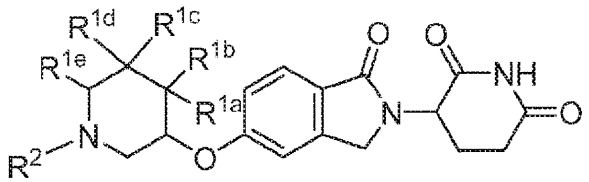
ｎが、０、１、２又は３であり；且つ

ｍが１である、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１３０】
実施形態１７．各R^1が、水素、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、フルオロ、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；
R^2が、C_3～C_8シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリル、C_2～C_6アルキニル、並びにC_1～C_6アルキルから選択され、ここで、C_3～C_8シクロアルキルが、０～３回出現するR^3により置換され、C_1～C_6アルキルが、０～１回出現するR^{3a}により置換され、C_2～C_6アルキニルが、０～１回出現するR^{3b}により置換され；
各R^3が、C_1～C_6アルコキシル、及びフルオロから独立に選択され；
R^{3a}がC_3～C_8シクロアルキルであり、ここで、C_3～C_8シクロアルキルが、０～３回出現するR^4により独立に置換され；
R^{3b}が、C_1～C_6アルキル、及びC_3～C_8シクロアルキル、好ましくはC_3～C_8シクロアルキルから選択され；
各R^4が、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、フルオロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され；
ｎが、０、１、２又は３であり；且つ
ｍが１である、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３１】
実施形態１８．R^2が、非置換C_1～C_6アルキル、又は－（CH_2）－R^3であり、ここで、R^3が、前述の実施形態のいずれか１つにより定義されている、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３２】
実施形態１９．R^2が、非置換C_1～C_6アルキル、又は－（CH_2）－R^{3a}であり、ここで、R^{3a}が、実施形態１６及び１７のいずれか１つにより定義されている、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３３】
実施形態２０．R^2が、非置換C_1～C_6アルキル、
【化１６】


から選択される、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３４】
実施形態２１．R^2が、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、及びｔ－ブチルから選択される、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

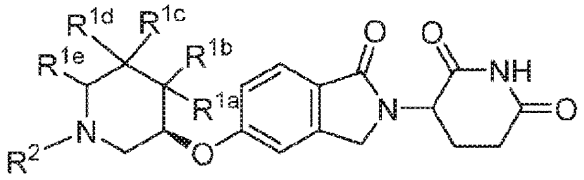
【０１３５】
実施形態２２．ｍが１である、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３６】
実施形態２３．ｎが、０、１、２又は３であり、例えば、ｎが１である、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３７】
実施形態２４．R^1が、C_1～C_6アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及びC_1～C_6アルコキシルから選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_8シクロアルキルを形成する、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３８】
実施形態２５．R^1が、C_1～C_4アルキル、例えば、メチル、C_1～C_4アルコキシル、例えば、メトキシル、及びフルオロから選択され；又は同じ炭素原子上の２つのR^1が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成する、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１３９】
実施形態２６．式（Ｉ）が、式（Ｉ－ｉ）：
【化１７】



(I-i)

である、実施形態１～５及び１４～２５のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、
R^{1a}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；
R^{1b}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；
又は同じ炭素原子上のR^{1a}及びR^{1b}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；
R^{1c}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；
R^{1d}は、水素、C_1～C_6アルキル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；
又は同じ炭素原子上のR^{1c}及びR^{1d}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；
R^{1e}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；且つ
R^2は、前述の実施形態のいずれか１つにより定義されている）。
【０１４０】
実施形態２７．式（Ｉ）が、式（ＩＡ－ｉ）：

【化１８】



(IA-i)

である、実施形態１～６、及び１４～２６のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

R^{1a}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1b}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

又は同じ炭素原子上のR^{1a}及びR^{1b}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

R^{1c}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1d}は、水素、C_1～C_6アルキル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；

又は同じ炭素原子上のR^{1c}及びR^{1d}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

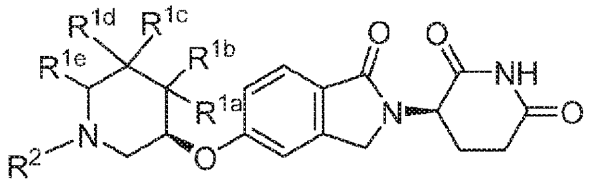
R^{1e}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；且つ

R^2は、前述の実施形態のいずれか１つにより定義されている）。

【０１４１】

実施形態２８．式（Ｉ）が、式（ＩＡ－ｉｉ）：

【化１９】



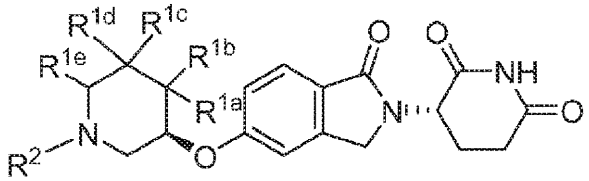
(IA-ii)

である、実施形態１～６、８、１０、及び１４～２７のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４２】

実施形態２９．式（Ｉ）が、式（ＩＡ－ｉｉｉ）：

【化２０】



(IA-iii)

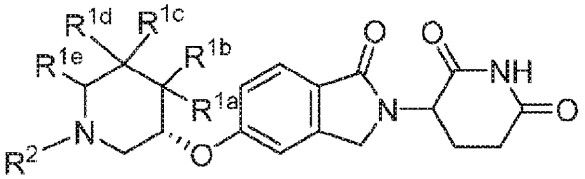
である、実施形態１～６、９、１２、及び１４～２７のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、

プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４３】

実施形態３０．式（Ｉ）が、式（ＩＢ－ｉ）：

【化２１】



(IB-i)

である、実施形態１～５、７、及び１４～２６のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体（式中、

R^{1a}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1b}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

又は同じ炭素原子上のR^{1a}及びR^{1b}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

R^{1c}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；

R^{1d}は、水素、C_1～C_6アルキル、及びC_1～C_6アルコキシルから独立に選択され；

又は同じ炭素原子上のR^{1c}及びR^{1d}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し；

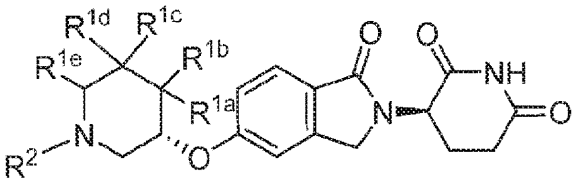
R^{1e}は、水素及びC_1～C_6アルキルから独立に選択され；且つ

R^2は、前述の実施形態のいずれか１つにより定義されている）。

【０１４４】

実施形態３１．式（Ｉ）が、式（ＩＢ－ｉｉ）：

【化２２】



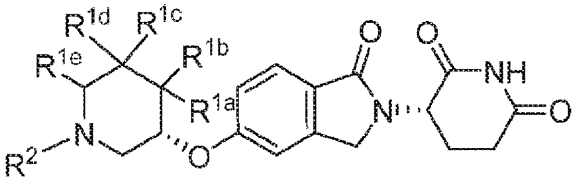
(IB-ii)

である、実施形態１～５、７、８、１１、１４～２６、及び３０のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４５】

実施形態３２．式（Ｉ）が、式（ＩＢ－ｉｉｉ）：

【化２３】



(IB-iii)

である、実施形態１～５、７、９、１３、１４～２６、及び３０のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４６】

実施形態３３．R^{1a}及びR^{1b}が両方とも水素である、実施形態２６～３２のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４７】

実施形態３４．R^{1e}がC_1～C_6アルキルであり、R^{1a}、R^{1b}、R^{1c}、及びR^{1d}が全て水素である、実施形態２６～３３のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４８】

実施形態３５．R^{1a}及びR^{1b}が、水素及びC_1～C_6アルキルから各々独立に選択され、又は同じ炭素原子上のR^{1a}及びR^{1b}が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し、R^{1c}、R^{1d}、及びR^{1e}が全て水素である、実施形態２６～３２のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１４９】

実施形態３６．R^{1c}及びR^{1d}が、水素、C_1～C_6アルキル及びC_1～C_6アルコキシルから各々独立に選択され、例えば、R^{1c}が水素であり、R^{1d}がC_1～C_6アルキル又はC_1～C_6アルコキシルであり、又は同じ炭素原子上のR^{1c}及びR^{1d}が、それらが結合している同じ炭素原子と共に、C_3～C_6シクロアルキルを形成し、R^{1a}、R^{1b}、及びR^{1e}が全て水素である、実施形態２６～３２のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１５０】

実施形態３７．各R^3が、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、C_3～C_8シクロアルキル、並びにハロから独立に選択され、ここで、４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルが、各々独立に、０～２回出現するR^4により置換され、各R^4が、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択される、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

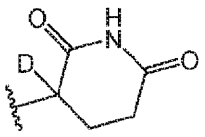
【０１５１】

実施形態３８．各R^4が、C_1～C_6アルキル、及びフルオロから独立に選択される、前述の実施形態のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１５２】

実施形態３９．式（Ｉ’）、（Ｉ’’）又は（Ｉ）の化合物のグルタルイミド部分が、

【化２４】

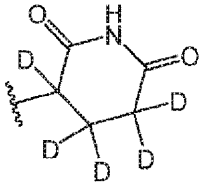


である、前述の実施形態のいずれかによる化合物。

【０１５３】

実施形態４０．式（Ｉ’）、（Ｉ’’）又は（Ｉ）の化合物のグルタルイミド部分が、

【化２５】

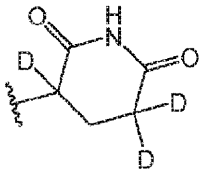


である、前述の実施形態のいずれかによる化合物。

【０１５４】

実施形態４１．式（Ｉ’）、（Ｉ’’）又は（Ｉ）の化合物のグルタルイミド部分が、

【化２６】



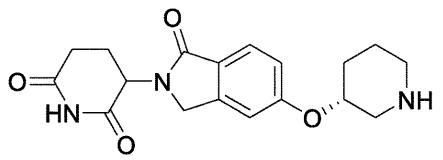
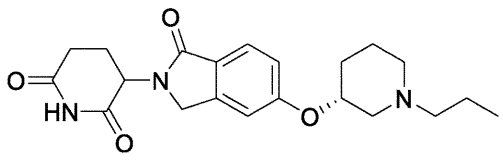
である、前述の実施形態のいずれかによる化合物。

【０１５５】

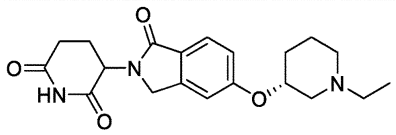
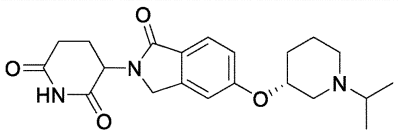
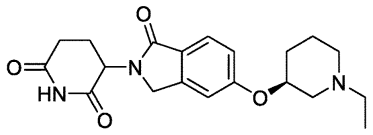
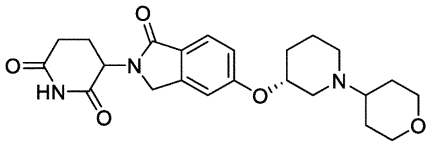
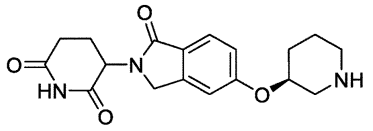
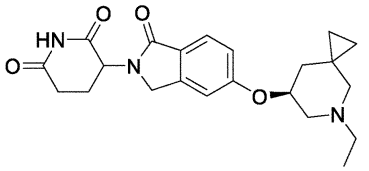
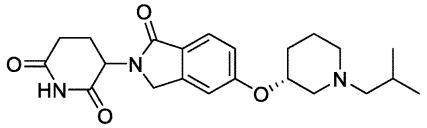
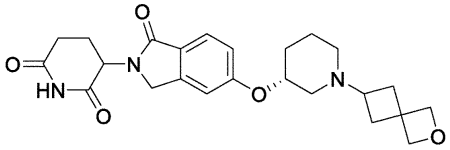
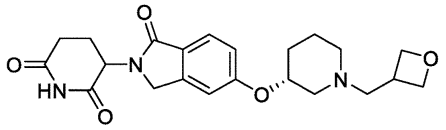
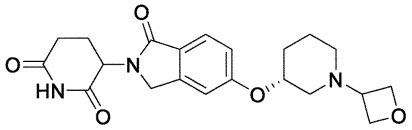
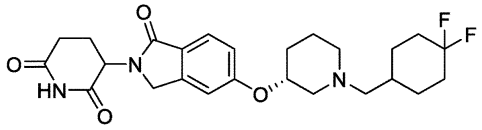
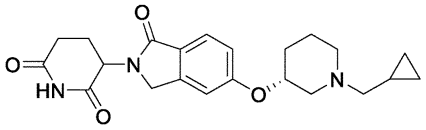
実施形態４２．下記から選択される、実施形態１～３のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【０１５６】

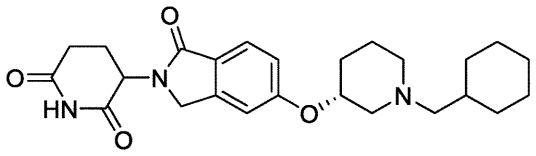
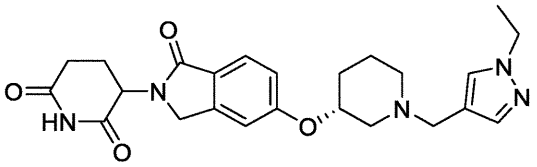
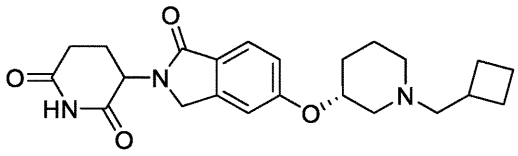
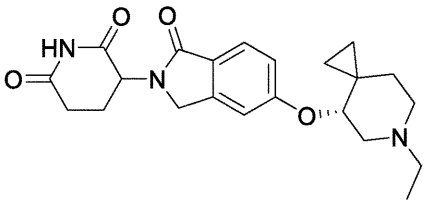
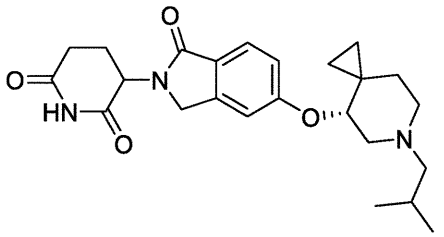
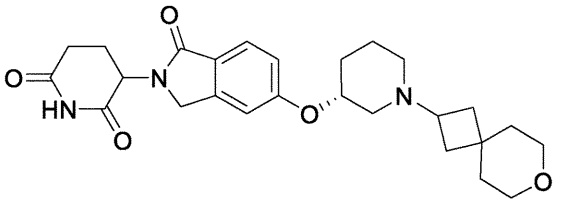
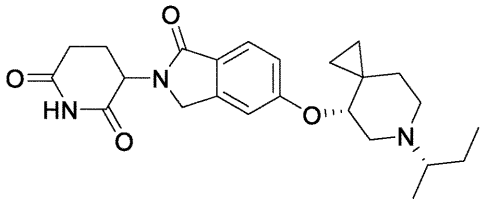
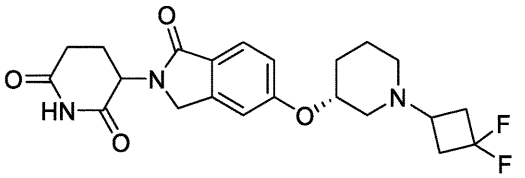
【化２７】

	
3-(1-オキソ-5-(((R)-ピペリジン-3-イル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	3-(1-オキソ-5-(((R)-1-プロピルピペリジン-3-イル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

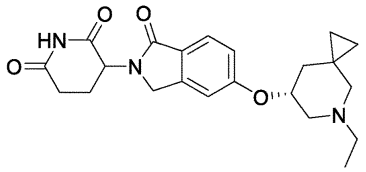
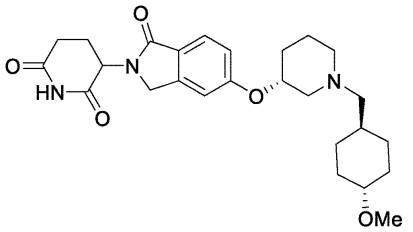
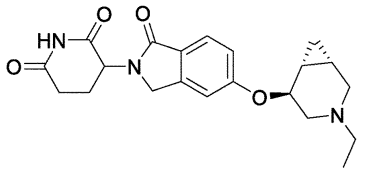
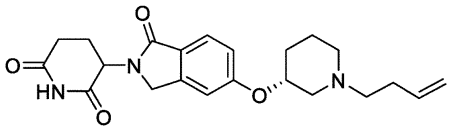
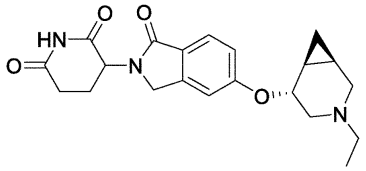
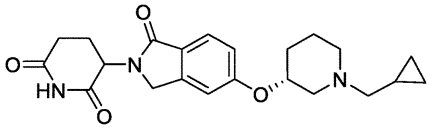
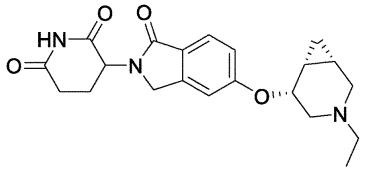
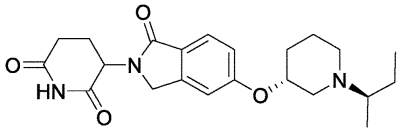
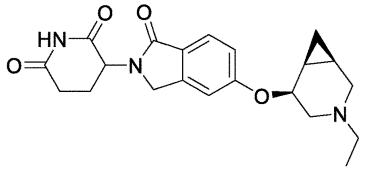
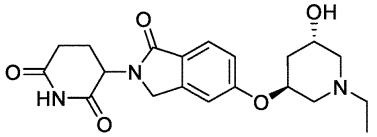
【化２８】

 3-(5-(((R)-1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-イソプロピルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((S)-1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(1-オキソ-5-(((R)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(1-オキソ-5-(((S)-ピペリジン-3-イル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((S)-5-エチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-イソブチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-(オキセタン-3-イルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

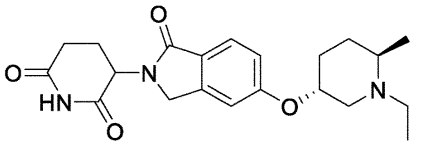
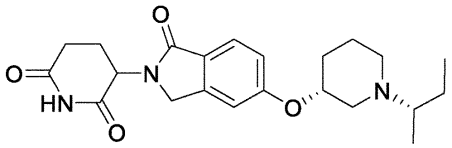
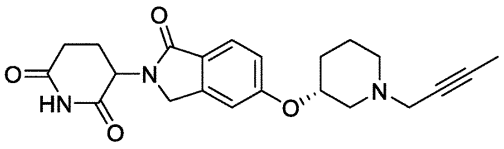
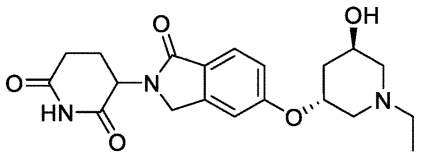
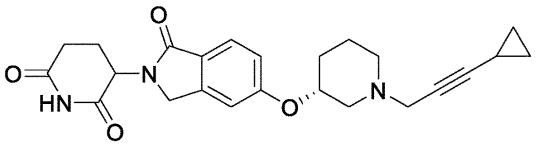
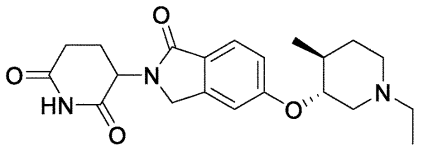
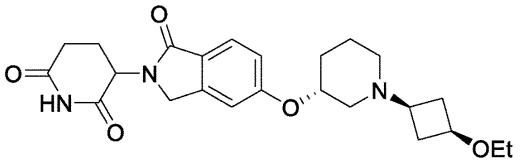
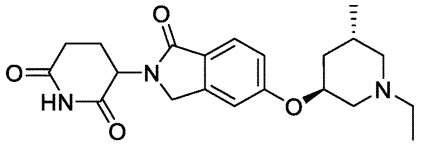
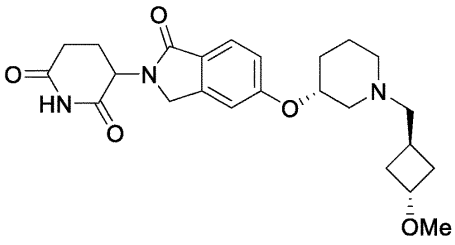
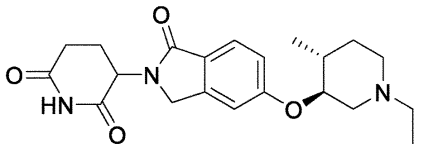
【化２９】

 3-(5-(((R)-1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-6-エチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-6-イソブチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-6-((S)-sec-ブチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

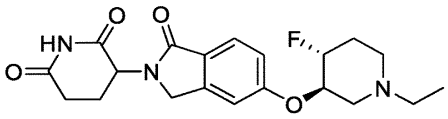
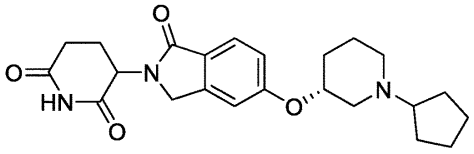
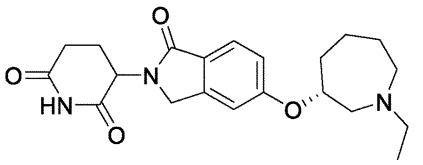
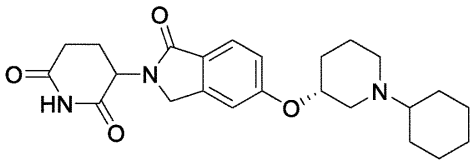
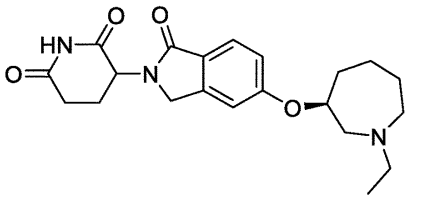
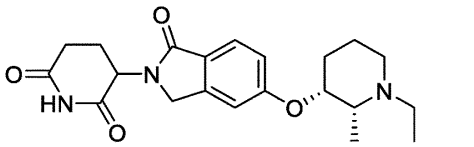
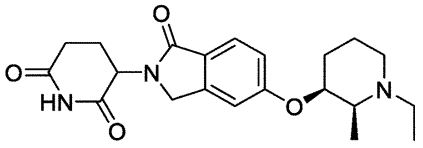
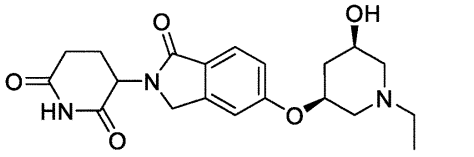
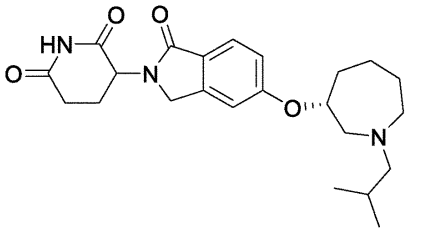
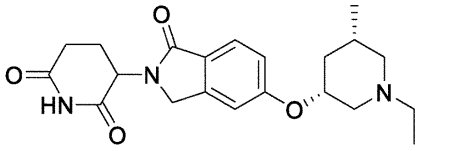
【化３０】

 3-(5-(((R)-5-エチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1S,5S,6R)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(ブタ-3-エン-1-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1R,5R,6S)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1S,5R,6R)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-((R)-sec-ブチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1R,5S,6S)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,5S)-1-エチル-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

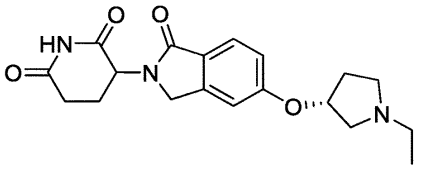
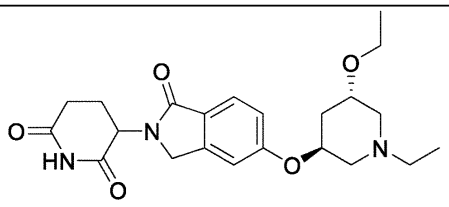
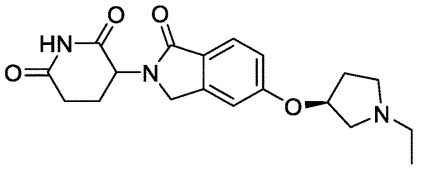
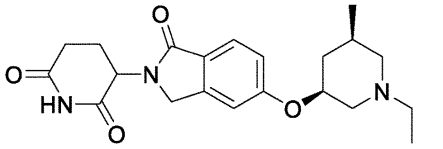
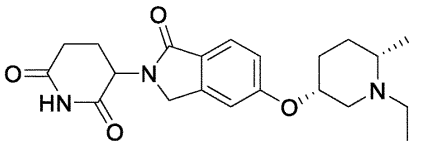
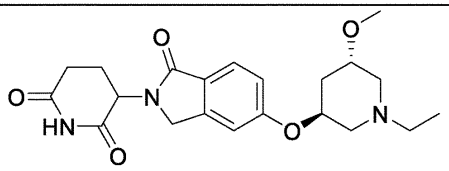
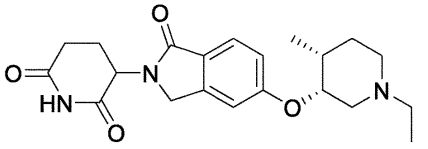
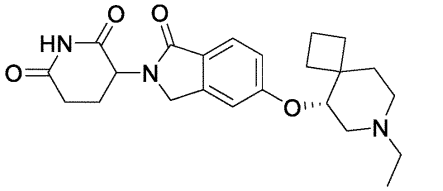
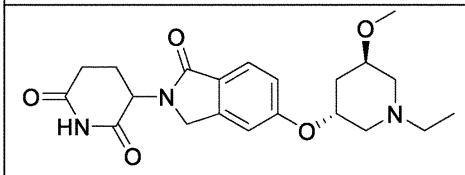
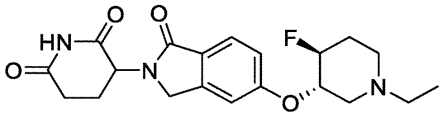
【化３１】

 3-(5-(((3R,6R)-1-エチル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-((S)-sec-ブチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-(ブタ-2-イン-1-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-(3-シクロプロピルプロパ-2-イン-1-イル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,4S)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-((1s,3S)-3-エトキシシクロブチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,5S)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-(((1r,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,4R)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

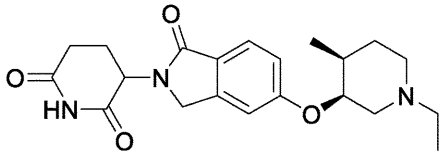
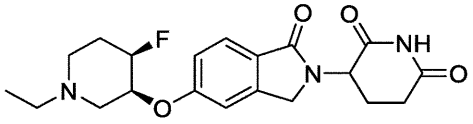
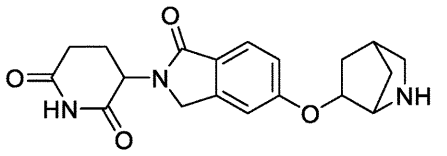
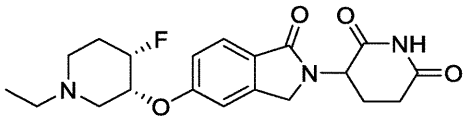
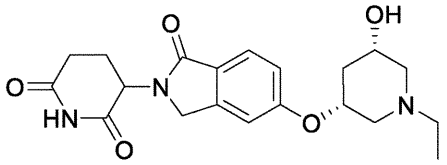
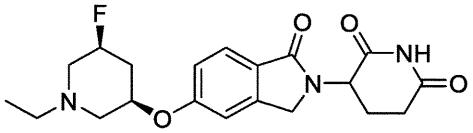
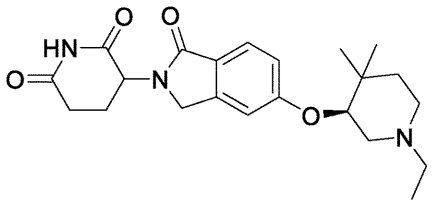
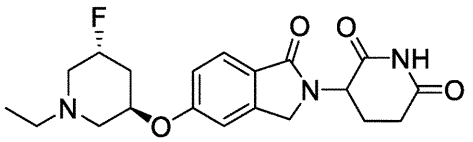
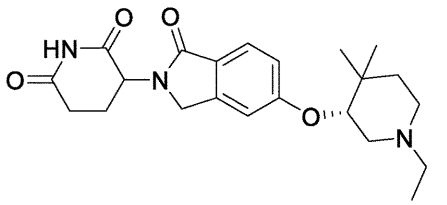
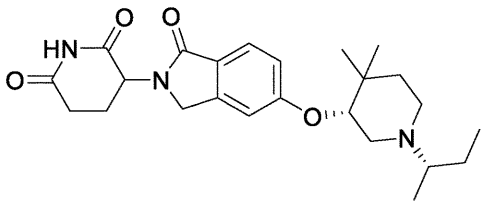
【化３２】

 3-(5-(((3R,4R)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-シクロペンチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-エチルアゼパン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-シクロヘキシルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((S)-1-エチルアゼパン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((2R,3R)-1-エチル-2-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((2S,3S)-1-エチル-2-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,5R)-1-エチル-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-イソブチルアゼパン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5S)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

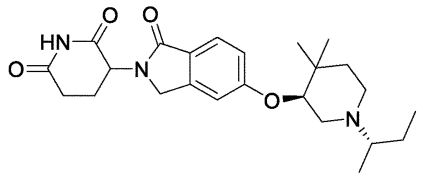
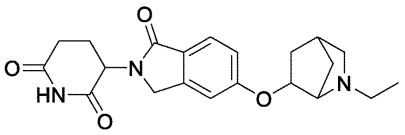
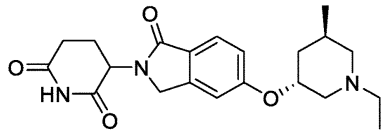
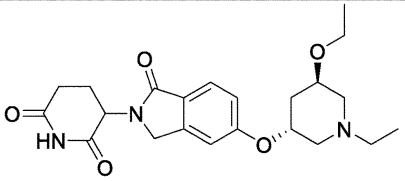
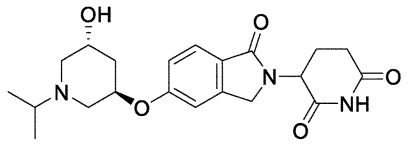
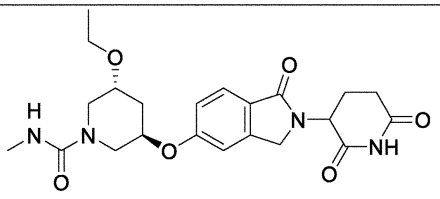
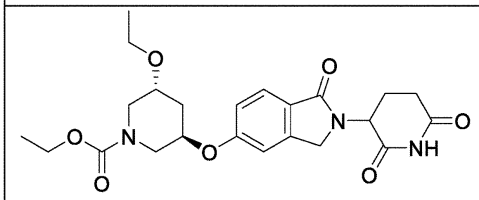
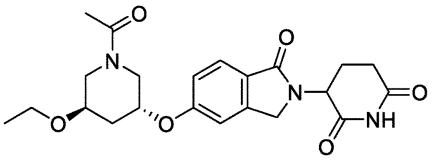
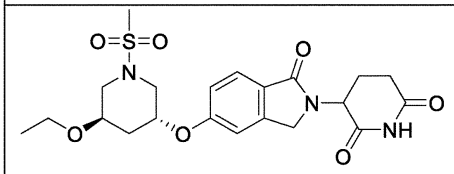
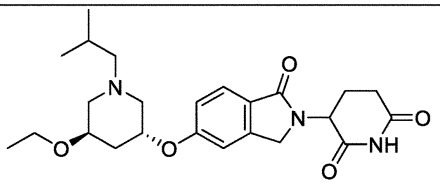
【化３３】

 3-(5-(((R)-1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,5S)-5-エトキシ-1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((S)-1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,5R)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,6S)-1-エチル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,5S)-1-エチル-5-メトキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,4R)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-7-エチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-メトキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,4S)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

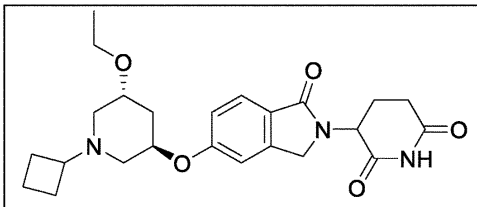
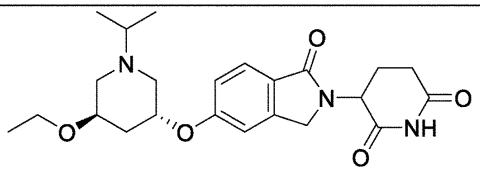
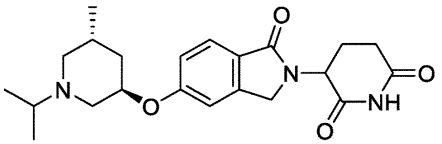
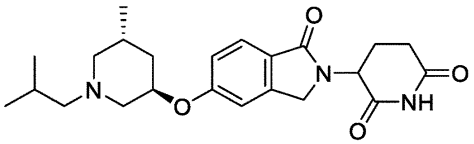
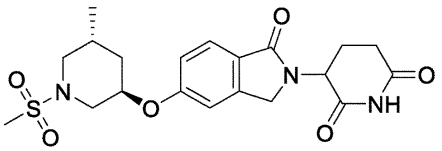
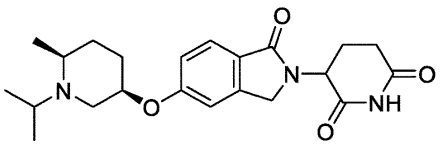
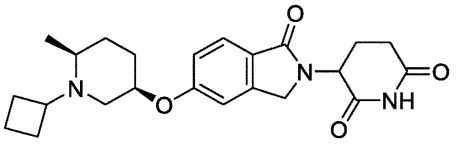
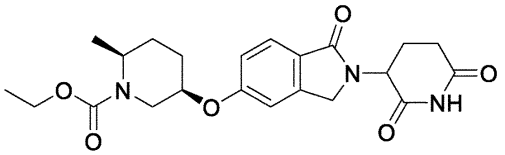
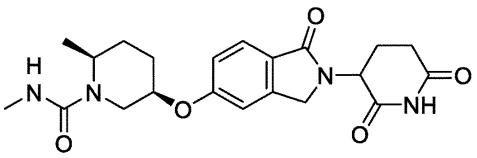
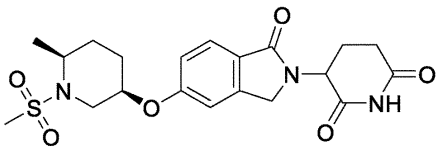
【化３４】

 3-(5-(((3S,4S)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3S,4R)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-((2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-6-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,4S)-1-エチル-4-フルオロピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5S)-1-エチル-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5S)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((S)-1-エチル-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-フルオロピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((R)-1-エチル-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((R)-1-((S)-sec-ブチル)-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

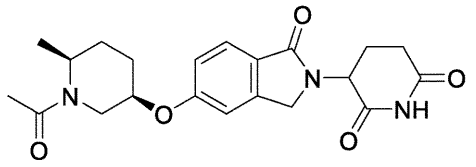
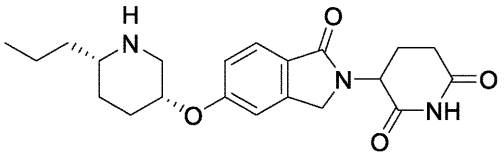
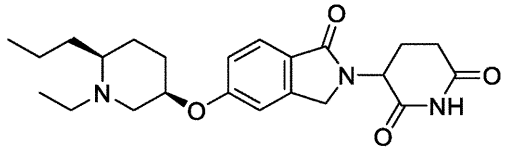
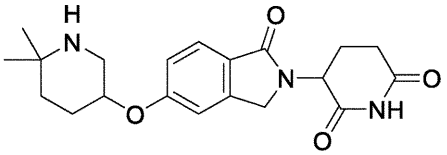
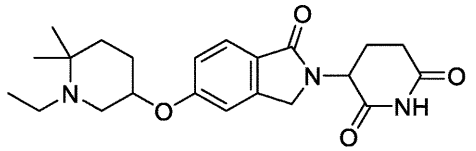
【化３５】

 3-(5-(((S)-1-((S)-sec-ブチル)-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-((2-エチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-6-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5R)-5-エトキシ-1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5R)-5-ヒドロキシ-1-イソプロピルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (3R,5R)-3-((2-(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)オキシ)-5-エトキシ-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド
 エチル (3R,5R)-3-((2-(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)オキシ)-5-エトキシピペリジン-1-カルボキシラート	 3-(5-(((3R,5R)-1-アセチル-5-エトキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5R)-5-エトキシ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5R)-5-エトキシ-1-イソブチルピペリジン-3-イル)オキシ)-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３６】

 3-(5-(((3R,5R)-1-シクロブチル-5-エトキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5R)-5-エトキシ-1-イソプロピルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5R)-1-イソプロピル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,5R)-1-イソブチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,5R)-5-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 3-(5-(((3R,6S)-1-イソプロピル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((3R,6S)-1-シクロブチル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 エチル (2S,5R)-5-((2-(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)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
 (2S,5R)-5-((2-(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)オキシ)-N,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキサミド	 3-(5-(((3R,6S)-6-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-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３７】

<table>
<tr><td> 
3-(5-(((3R,6S)-1-アセチル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</td><td> 
3-(1-オキソ-5-(((3R,6S)-6-プロピルピペリジン-3-イル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</td></tr>
<tr><td> 
3-(5-(((3R,6S)-1-エチル-6-プロピルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</td><td> 
3-(5-((6,6-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 及び</td></tr>
<tr><td colspan="2"> 
3-(5-((1-エチル-6,6-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン。</td></tr>
</table>

【０１５７】

実施形態４３．グルタルイミド立体中心の絶対配置がＳである、実施形態１～３及び４２のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１５８】

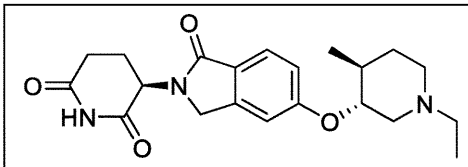
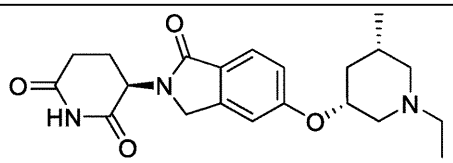
実施形態４４．グルタルイミド立体中心の絶対配置がＲである、実施形態１～３及び４２のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１５９】

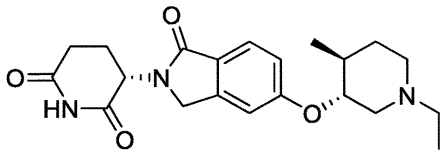
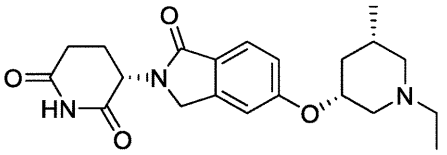
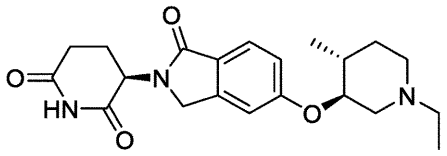
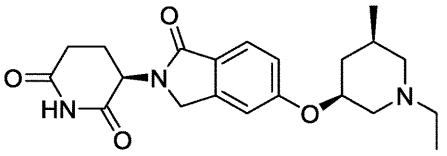
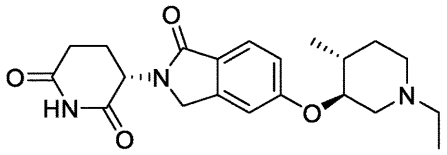
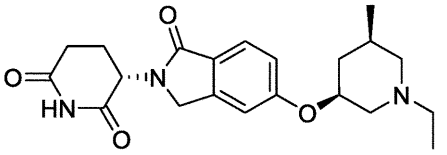
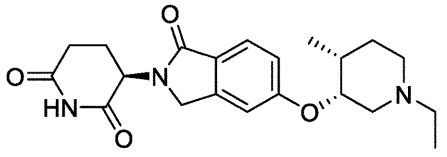
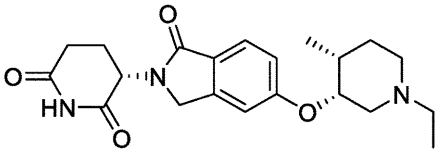
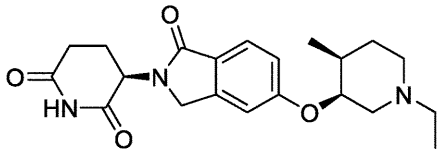
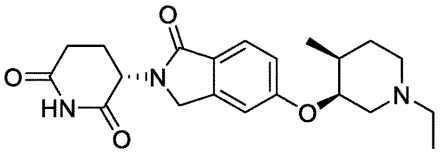
実施形態４５．下記から選択される、実施形態１～３、及び４２～４４のいずれか１つによる式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体：

【０１６０】

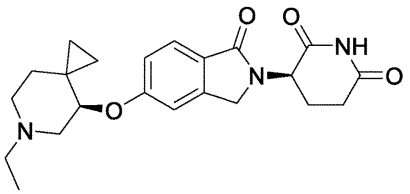
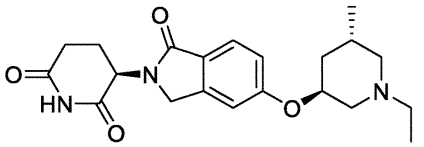
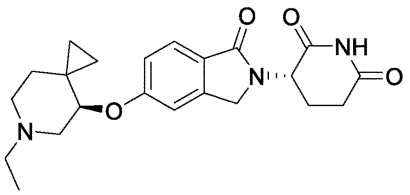
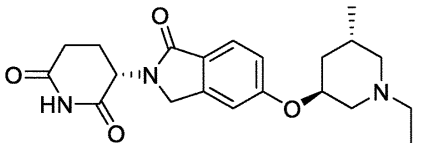
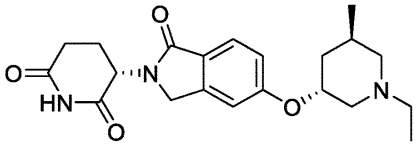
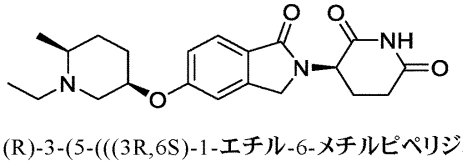
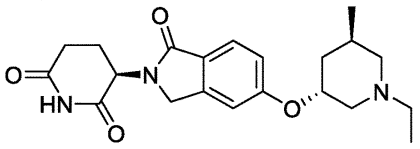
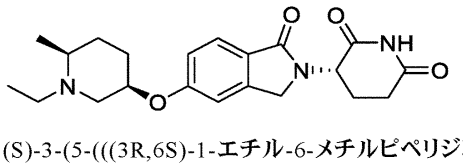
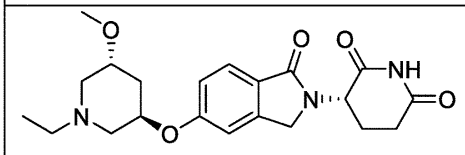
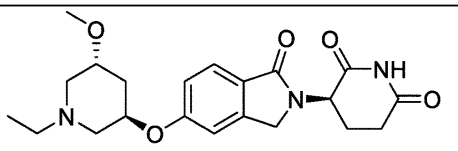
【化３８】

<table>
<tr><td> 
(R)-3-(5-(((3R,4S)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</td><td> 
(R)-3-(5-(((3R,5S)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン</td></tr>
</table>

【化３９】

 (S)-3-(5-(((3R,4S)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (S)-3-(5-(((3R,5S)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (R)-3-(5-(((3S,4R)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (R)-3-(5-(((3S,5R)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (S)-3-(5-(((3S,4R)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (S)-3-(5-(((3S,5R)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (R)-3-(5-(((3R,4R)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (S)-3-(5-(((3R,4R)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (R)-3-(5-(((3S,4S)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (S)-3-(5-(((3S,4S)-1-エチル-4-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-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４０】

 (R)-3-(5-(((R)-6-エチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (R)-3-(5-(((3S,5S)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (S)-3-(5-(((R)-6-エチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (S)-3-(5-(((3S,5S)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (R)-3-(5-(((3R,6S)-1-エチル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	 (S)-3-(5-(((3R,6S)-1-エチル-6-メチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (S)-3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-メトキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 及び	 (R)-3-(5-(((3R,5R)-1-エチル-5-メトキシピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン。

【０１６１】

実施形態４６．治療有効量の前述の実施形態のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び薬学的に許容できる担体又は賦形剤を含む医薬組成物。

【０１６２】

実施形態４７．それを必要としている対象の疾患又は障害を治療又は予防する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。

【０１６３】
実施形態４８．それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１６４】
実施形態４９．それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１６５】
実施形態５０．ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害する、低下させる、又は消失させる方法であって、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１６６】
実施形態５１．それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１６７】
実施形態５２．それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させる方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１６８】
実施形態５３．それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１６９】
実施形態５４．それを必要としている対象のヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症を治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１７０】
実施形態５５．それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１７１】
実施形態５６．それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１７２】
実施形態５７．ＷＩＺタンパク質レベルの調節の影響を受ける疾患又は障害を治療する方法であって、それを必要としている患者に、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【０１７３】
実施形態５８．それを必要としている対象におけるＷＩＺタンパク質レベルの低下の影響を受ける障害を治療又は予防する方法であって、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を対象に投与することを含む方法。
【０１７４】
実施形態５９．対象のＷＩＺタンパク質レベルを低下させるための方法であって、それを必要としている対象に、治療有効量の実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法。
【０１７５】
実施形態６０．医薬として使用される、実施形態１～４５のいずれか１つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１７６】
実施形態６１．鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される疾患又は障害の治療に使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１７７】
実施形態６２．それを必要としている対象の疾患又は障害を治療すること又は予防することに使用するための、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１７８】
実施形態６３．それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される障害を治療すること又は予防することに使用するための、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１７９】
実施形態６４．それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害することに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１８０】
実施形態６５．それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解することに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１８１】
実施形態６６．それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害する、低下させる、又は消失させることに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１８２】
実施形態６７．それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する又は促進することに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１８３】
実施形態６８．それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。
【０１８４】
実施形態６９．それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させることに

使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１８５】

実施形態７０．それを必要としている対象のヘモグロビン異常症を治療することに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１８６】

実施形態７１．それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療することに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１８７】

実施形態７２．それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療することに使用される、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０１８８】

実施形態７３．ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１８９】

実施形態７４．胎児ヘモグロビンを誘導すること又は促進することにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９０】

実施形態７５．胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９１】

実施形態７６．胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９２】

実施形態７７．疾患又は障害が、鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される、実施形態７３～７６のいずれか１つによる使用。

【０１９３】

実施形態７８．ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９４】

実施形態７９．胎児ヘモグロビンを誘導することにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９５】

実施形態８０．胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる

化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９６】

実施形態８１．胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害を治療する医薬品の製造における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９７】

実施形態８２．疾患又は障害が、鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される、実施形態７８～８１のいずれか１つによる使用。

【０１９８】

実施形態８３．ＷＩＺタンパク質レベルの低下、ＷＩＺタンパク質発現の阻害又はＷＩＺタンパク質の分解により影響される疾患又は障害の治療における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０１９９】

実施形態８４．胎児ヘモグロビンを誘導すること、胎児ヘモグロビン産生若しくは発現を再活性化させること、又は胎児ヘモグロビン発現を増加させることにより影響される疾患又は障害の治療における、実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０２００】

実施形態８５．疾患又は障害が、鎌状赤血球症及びβ－サラセミアから選択される、実施形態８３及び８４のいずれか１つによる使用。

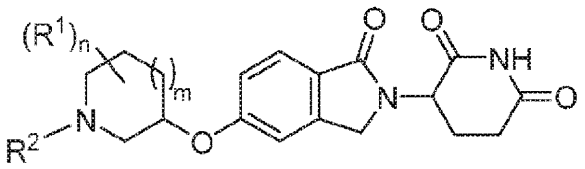
【０２０１】

実施形態８６．実施形態１～４５のいずれか１つによる化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び１種以上の追加の治療剤を含む医薬組み合わせ。

【０２０２】

実施形態８７．医薬品として使用するための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体

【化４１】



(I)

（式中、

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}が、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環（例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキレン架橋環）を形成し；

Ｒ^{2}は、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、並びにＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択され、

ここで、C_3～C_{11}シクロアルキル、C_2～C_6アルキニル、及びC_1～C_{10}アルキルは、各々独立に、０～５（又は０～４、０～３、０～２、０～１）回出現するR^3により置換され；

各R^3は、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、C_6～C_{10}アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、C_6～C_{10}アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びC_3～C_8シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するR^4により置換され；

各R^4は、C_1～C_{10}アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ハロ、及びC_3～C_8シクロアルキルから独立に選択され、ここで、C_3～C_8シクロアルキルは０～３回出現するR^5により置換され；

各R^5は、－ＣＮ、C_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルコキシル、ヒドロキシル、及びC_1～C_6ハロアルキルから独立に選択され；

ｎは、０、１、２、３、又は４であり；且つ

ｍは、０、１又は２である）。

【０２０３】

実施形態８８．実施形態６１～７２のいずれか１つにより定義された方法に使用するための、実施形態８７により定義された式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【０２０４】

実施形態８９．化合物が実施形態８７により定義された、実施形態４７～５９のいずれか１つにより定義された方法。

【０２０５】

実施形態９０．実施形態７３～８５のいずれか１つにより定義された方法における、実施形態８７により定義された式（Ｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【０２０６】

本化合物は、出発材料及び手順の選択に応じて、可能な異性体のうちの１つの形態で、又はそれらの混合物として、例えば純粋な光学異性体として、又はラセミ体及びジアステレオマー混合物など、不斉中心の数に応じた異性体混合物として存在し得る。本開示は、ラセミ混合物、エナンチオ濃縮された混合物、ジアステレオマー混合物及び光学的に純粋な形態を含め、かかる可能な異性体を全てを含むことが意図される。光学的に活性な（Ｒ）及び（Ｓ）異性体は、キラルシントン又はキラル試薬を用いて調製されてもよく、又は従来技術を用いて分割されてもよい。化合物が二置換又は三置換シクロアルキルを含有する場合、１つ又は複数のシクロアルキル置換基はシス又はトランス配置を有し得る。本開示は、置換シクロアルキル基のシス及びトランス配置並びにそれらの混合物を包含する。全ての互変異性型もまた包含されることが意図される。詳細には、環原子としてＮを含有するヘテロアリール環が２－ピリドンである場合、例えば、カルボニルがヒドロキシとして描かれる互変異性体（例えば、２－ヒドロキシピリジン）が包含される。

【０２０７】

<u>薬学的に許容可能な塩</u>

本明細書で使用されるとき、用語「塩（ｓａｌｔ）」又は「塩（ｓａｌｔｓ）」は、本開示の化合物の酸付加塩又は塩基付加塩を指す。「塩」には、詳細には「薬学的に許容可能な塩」が含まれる。用語「薬学的に許容可能な塩」は、本開示の化合物の生物学的有効性及び特性を保持している塩であって、典型的には生物学的に又はその他の点で望ましくないものではない塩を指す。本開示の化合物は、アミノ基及び／又はカルボキシル基又はそれと同様の基の存在により、酸性塩及び／又は塩基性塩の形成能を有し得る。

【０２０８】

薬学的に許容可能な酸付加塩は、無機酸及び有機酸と形成することができる。塩を誘導

することのできる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。塩を誘導することのできる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、スルホサリチル酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸などが挙げられる。

【０２０９】

薬学的に許容可能な塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基と形成することができる。塩を誘導することのできる無機塩基としては、例えば、アンモニウム塩及び周期表第１～１２族の金属が挙げられる。特定の実施形態において、塩は、ナトリウム、カリウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、銀、亜鉛、及び銅から誘導される；特に好適な塩としては、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩が挙げられる。

【０２１０】

塩を誘導することのできる有機塩基としては、例えば、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含めた置換アミン、環状アミン、塩基性イオン交換樹脂などが挙げられる。ある種の有機アミンとしては、イソプロピルアミン、ベンザチン、コリネート、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、リジン、メグルミン、ピペラジン及びトロメタミンが挙げられる。

【０２１１】

別の態様において、本開示は、酢酸塩、アスコルビン酸塩、アジピン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、臭化物塩／臭化水素酸塩、重炭酸塩／炭酸塩、重硫酸塩／硫酸塩、カンファースルホン酸塩、カプリン酸塩、塩化物塩／塩酸塩、クロルテオフィリン酸塩（ｃｈｌｏｒｔｈｅｏｐｈｙｌｌｏｎａｔｅ）、クエン酸塩、エタンジスルホン酸塩、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、グルタミン酸塩、グルタル酸、グリコール酸塩、馬尿酸塩、ヨウ化水素酸塩／ヨウ化物塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、ムチン酸塩、ナフトエ酸塩、ナプシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オクタデカン酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、リン酸塩／リン酸水素塩／リン酸二水素塩、ポリガラクツロン酸塩、プロピオン酸塩、セバシン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、スルホサリチル酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフェニル酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩又はキシナホ酸塩の形態の化合物を提供する。

【０２１２】

別の態様において、本開示は、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、銀塩、亜鉛塩、銅塩、イソプロピルアミン塩、ベンザチン塩、コリネート塩、ジエタノールアミン塩、ジエチルアミン塩、リジン塩、メグルミン塩、ピペラジン塩又はトロメタミン塩の形態の化合物を提供する。

【０２１３】

好ましくは、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物の薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩である。

【０２１４】

同位体標識化合物

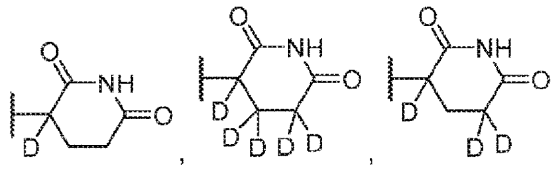
本明細書に提供される任意の式はまた、標識されていない形態並びに同位体で標識された形態の化合物も表すことが意図される。同位体標識化合物は、本明細書に提供される式に描かれる構造を有するが、但し、１個以上の原子が、選択の原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられている。本開示の化合物に取り込むことのできる同位体の例としては、それぞれ、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{18}Ｏ、^{15}Ｎ、^{18}Ｆ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉなど、水素、炭素、窒素、

酸素、硫黄、フッ素、塩素及びヨウ素の同位体が挙げられる。本開示は、本明細書に定義する通りの様々な同位体標識化合物、例えば、^{3}Ｈ及び^{14}Ｃなど、放射性同位体がそれに存在するもの、又は^{2}Ｈ及び^{13}Ｃなど、非放射性同位体がそれに存在するものを含む。かかる同位体標識化合物は、代謝研究（^{14}Ｃによる）、反応速度論研究（例えば、^{2}Ｈ又は^{3}Ｈによる）、薬物又は基質組織分布アッセイを含めた、陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）若しくは単一光子放射型コンピュータ断層撮影法（ＳＰＥＣＴ）などの検出若しくはイメージング技法において、又は患者の放射活性治療において有用である。詳細には、^{18}Ｆ化合物は、ＰＥＴ又はＳＰＥＣＴ研究に特に望ましいものであり得る。式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の同位体標識化合物は、概して、当業者に既知の従来技術によるか、又は添付の実施例及び一般スキーム（例えば、一般スキーム５ａ及び５ｂ）に記載されるものと類似した方法により、以前用いられていた非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて調製することができる。

【０２１５】

本開示の任意の態様の一実施形態において、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）又は式（Ｉ）の化合物中の水素は、その通常の同位体存在度で存在する。別の実施形態において、水素は重水素（Ｄ）が同位体濃縮され、本発明の詳細な実施形態では、例えば、式（Ｉ）の化合物中のグルタルイミド部分にある１つ又は複数の水素は、Ｄが濃縮されたもの、例えば、

【化４２】



である。

【０２１６】

更に、より重い同位体、特に重水素（即ち、^{2}Ｈ又はＤ）による置換が、より高い代謝安定性、例えば生体内半減期の増加又は必要投薬量の減少又は治療指数の改善から得られる特定の治療上の利点をもたらし得る。このコンテクストでは、重水素は、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物の置換基と見なされることが理解される。かかる重同位体、特に重水素の濃度は同位体濃縮係数によって定義され得る。用語「同位体濃縮係数」は、本明細書で使用されるとき、ある特定の同位体の同位体存在度と天然存在度との比率を意味する。本開示の化合物中の置換基が重水素と表される場合、かかる化合物は、指定される各重水素原子について少なくとも３５００（指定される各重水素原子において５２．５％の重水素取込み）、少なくとも４０００（６０％の重水素取込み）、少なくとも４５００（６７．５％の重水素取込み）、少なくとも５０００（７５％の重水素取込み）、少なくとも５５００（８２．５％の重水素取込み）、少なくとも６０００（９０％の重水素取込み）、少なくとも６３３３．３（９５％の重水素取込み）、少なくとも６４６６．７（９７％の重水素取込み）、少なくとも６６００（９９％の重水素取込み）、又は少なくとも６６３３．３（９９．５％の重水素取込み）の同位体濃縮係数を有する。

【０２１７】

本開示に係る薬学的に許容可能な溶媒和物には、例えば、D_2O、d_6－アセトン、d_6－ＤＭＳＯなど、結晶化溶媒が同位体で置換されていてもよいものが含まれる。

【０２１８】
水素結合のドナー及び／又はアクセプターとして作用することが可能な基を含む本開示の化合物、例えば、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物は、好適な共結晶形成剤と共に共結晶を形成することが可能であり得る。これらの共結晶は、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物から、既知の共結晶形成手順により調製され得る。そのような手順としては、粉砕、加熱、共昇華、共融解、又は溶解状態で、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物を、共結晶形成剤と結晶化条件下で接触させること、並びにそれにより形成された共結晶を単離することが挙げられる。好適な共結晶形成剤としては、国際公開第２００４／０７８１６３号パンフレットに記載されるものが挙げられる。
【０２１９】
本明細書に記載される方法は全て、本明細書に特に指示されない限り、又は文脈上特に明らかに矛盾しない限り、任意の好適な順序で実施することができる。本明細書に提供されるあらゆる例、又は例示的文言（例えば、「など」）の使用は、単に、本開示をより良く描き出すことが意図され、本来特許請求される本開示の範囲に制限を課すものではない。
【０２２０】
本開示の１つ又は複数の化合物の任意の不斉中心（例えば、炭素など）は、ラセミ体又はエナンチオ濃縮型、例えば（Ｒ）、（Ｓ）又は（Ｒ，Ｓ）配置で存在することができる。特定の実施形態において、例えば、エナンチオマーの混合物として、各不斉中心は、少なくとも１０％の鏡像体過剰率、少なくとも２０％の鏡像体過剰率、少なくとも３０％の鏡像体過剰率、少なくとも４０％の鏡像体過剰率、少なくとも５０％の鏡像体過剰率、少なくとも６０％の鏡像体過剰率、少なくとも７０％の鏡像体過剰率、少なくとも８０％の鏡像体過剰率、少なくとも９０％の鏡像体過剰率、少なくとも９５％の鏡像体過剰率、又は少なくとも９９％の鏡像体過剰率で存在する。特定の実施形態において、例えば、エナンチオ濃縮形態では、各不斉中心は、少なくとも５０％の鏡像体過剰率、少なくとも６０％の鏡像体過剰率、少なくとも７０％の鏡像体過剰率、少なくとも８０％の鏡像体過剰率、少なくとも９０％の鏡像体過剰率、少なくとも９５％の鏡像体過剰率、又は少なくとも９９％の鏡像体過剰率で存在する。したがって、本開示の化合物は、ラセミ混合物で、又はエナンチオ濃縮形態で、又はエナンチオピュア形態で、又はジアステレオマーの混合物として存在することができる。
【０２２１】
本願の態様、実施形態又は請求項のいずれか１つにおける式の化合物において、Ｃ－ｓｐ^{3}上の用語
【化４３】

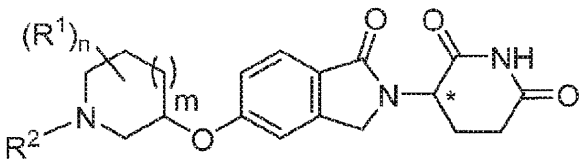
は、（Ｒ）か又は（Ｓ）のいずれかの絶対立体化学を示す。本願の態様、実施形態又は請求項のいずれか１つにおける式の化合物において、Ｃ－ｓｐ^{3}上の用語
【化４４】

は、（Ｒ）か又は（Ｓ）のいずれかの絶対立体化学を示す。本願の態様、実施形態又は請求項のいずれか１つにおける式の化合物において、Ｃ－ｓｐ^{3}上の用語
【化４５】

は、結合の立体化学が定義されていない場合の共有結合を表す。これは、Ｃ－ｓｐ^{3}上の用語
【化４６】

が、各々のキラル中心の（Ｓ）配置若しくは（Ｒ）配置又はそれらの混合物を含むことを意味する。したがって、立体異性体の混合物、例えば、ラセミ体などのエナンチオマーの混合物及び／又はジアステレオ異性体の混合物は本開示により包含される。
【０２２２】
したがって、本明細書で使用されるとき、本開示の化合物は、例えば、実質的に純粋な幾何（シス又はトランス）立体異性体、ジアステレオマー、光学異性体、ラセミ体又はそれらの混合物として、可能な立体異性体、回転異性体、アトロプ異性体、互変異性体のうちの１つの形態又はそれらの混合物であり得る。
【０２２３】
結果として得られる立体異性体の混合物はいずれも、構成成分の物理化学的差異に基づき、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別晶出によって純粋な又は実質的に純粋な幾何異性体又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離することができる。
【０２２４】
本開示の化合物又は中間体の結果として得られるラセミ体はいずれも、既知の方法により、例えば、光学活性のある酸又は塩基と得られるそのジアステレオマー塩の分離、及び光学活性のある酸性又は塩基性化合物の遊離により、光学異性体（エナンチオマー）に分割することができる。詳細には、このように塩基性部分を用いて、例えば、光学活性のある酸、例えば、酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ－Ｏ，Ｏ’－ｐ－トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー－１０－スルホン酸と形成された塩の分別晶出により、本開示の化合物をその光学的対掌体に分割し得る。本開示のラセミ化合物又はラセミ中間体はまた、キラルクロマトグラフィー、例えば、キラル吸着剤を用いた高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）によっても分割することができる。
【０２２５】
更に、本開示の化合物はまた、その塩を含め、その水和物の形態で得られてもよく、又はその結晶化に用いられる他の溶媒を含み得る。本開示の化合物は、本質的に、又は故意に、薬学的に許容可能な溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成し得る；したがって、本開示は、溶媒和形態及び非溶媒和形態の両方を包含することが意図される。用語「溶媒和物」は、１つ以上の溶媒分子との本開示の化合物（その薬学的に許容可能な塩を含む）の分子複合体を指す。かかる溶媒分子は、例えば、水、エタノールなど、被投与者に無害であることが既知の、製薬分野でよく使用されるものである。用語「水和物」は、溶媒分子が水である場合の複合体を指す。溶媒和物の存在は、当業者がＮＭＲなど手段で同定し得る。
【０２２６】
本開示の化合物は、その塩、水和物及び溶媒和物を含め、本質的に、又は故意に、多型を形成し得る。
【０２２７】
本開示の化合物において、式（Ｉ）によって例示されているように、グルタルイミド部分の３位における立体中心（＊の印が付される）は、塩基性条件下でエピマー化する傾向があり得る。

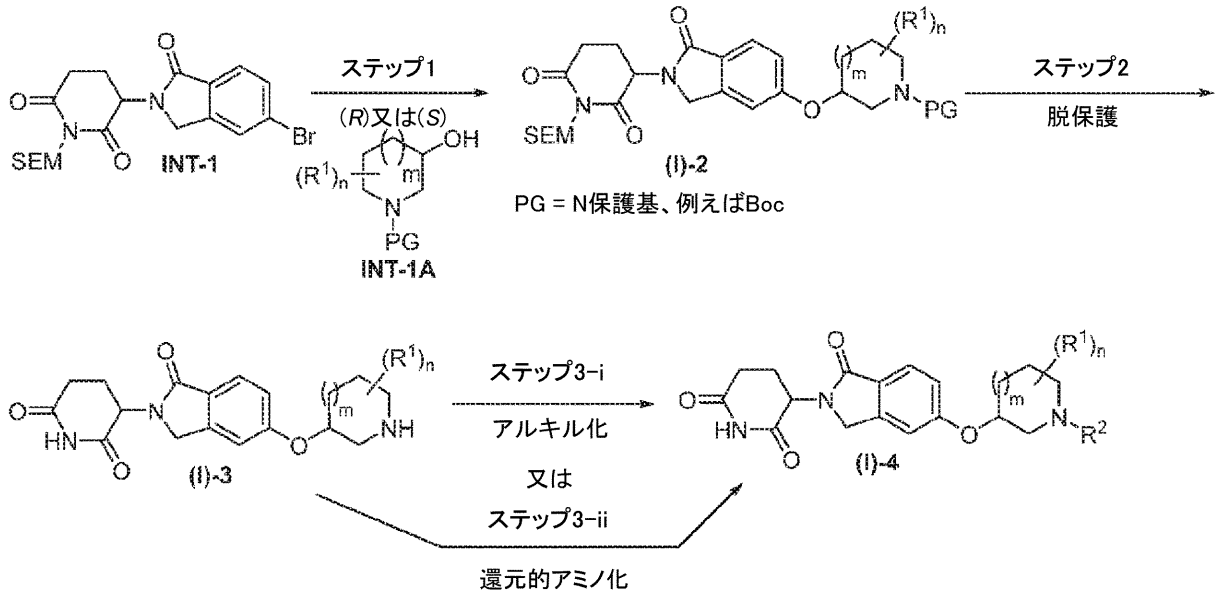
【化４７】



(I)

【０２２８】
ジアステレオマー（又は場合によってはエナンチオマー）のこの位置での分離は、当該技術分野において既知のキラル分離技法、例えばキラルＳＦＣに従い実現することができる。例えば、分離は、実施例６５に従い行われてもよい。
【０２２９】
本開示の化合物の一実施形態において、グルタルイミド立体中心（上記で＊の印が付される）における絶対配置はＳである。
【０２３０】
本開示の化合物の別の実施形態において、グルタルイミド立体中心（上記で＊の印が付される）における絶対配置はＲである。
【０２３１】
一実施形態において、実施例のいずれか１つに記載される通りの、又は実施形態１～４２のいずれかに係る化合物が提供され、ここでグルタルイミド立体中心（上記で＊の印が付される）における絶対配置はＳである。
【０２３２】
別の実施形態において、実施例のいずれか１つに記載される通りの、又は実施形態１～４２のいずれかに係る化合物が提供され、ここでグルタルイミド立体中心（上記で＊の印が付される）における絶対配置はＲである。
【０２３３】
作製方法
本開示の化合物は、有機合成の技術分野の当業者に周知の幾つもの方法で調製することができる。例として、本開示の化合物は、合成有機化学の技術分野において既知の合成方法、又は当業者が理解する通りのその変形例と併せて、以下に記載される方法を用いて合成することができる。
【０２３４】
概して、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）及び（Ｉ）の化合物は、以下に提供するスキームに従い調製することができる。
【０２３５】
一般スキーム１

【化４８】



上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、又は当業者に既知の方法に従って、若しくは本明細書に開示される方法により調製できる。一般に、本開示の化合物は下記の通り上記反応スキーム１において調製される：

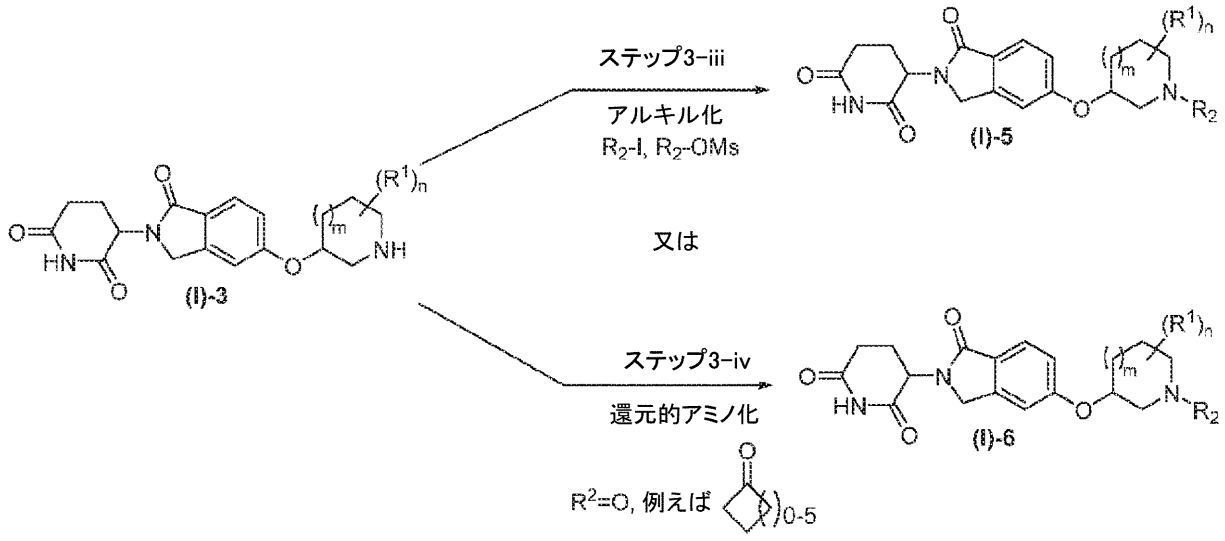
【０２３６】

アセトニトリル（ＡＣＮ）などの極性溶媒の存在下でのＩＮＴ－１と式ＩＮＴ－１Ａのアルコールパートナーとのイリジウム（Ｉｒ）により触媒される光酸化還元カップリングなどの金属光酸化還元反応は、ステップ１でクロスカップリングされたエーテル生成物（Ｉ）－２を提供できる。酸性条件下での保護基（例えば、Ｂｏｃ）の除去により、遊離アミン（Ｉ）－３を提供でき（ステップ２）、次いで、それを、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）及びアセトニトリル（ＡＣＮ）又はジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）などのアミン塩基及び極性溶媒の存在下での、適切なアルキルブロミド又はアルキルメシラートによるアルキル化反応（ステップ３－ｉ）により、又は酢酸水素化ホウ素ナトリウムなどのボロヒドリド試薬の存在下での適切なアルデヒドによる還元的アミノ化（ステップ３－ｉｉ）により（Ｉ）－４に転化することができる。スキーム１に関して、R^1、R^2、ｍ及びｎは、本明細書に、特に列挙される実施形態１～４５のいずれか１つにより定義される通りである。

【０２３７】

一般スキーム２

【化４９】

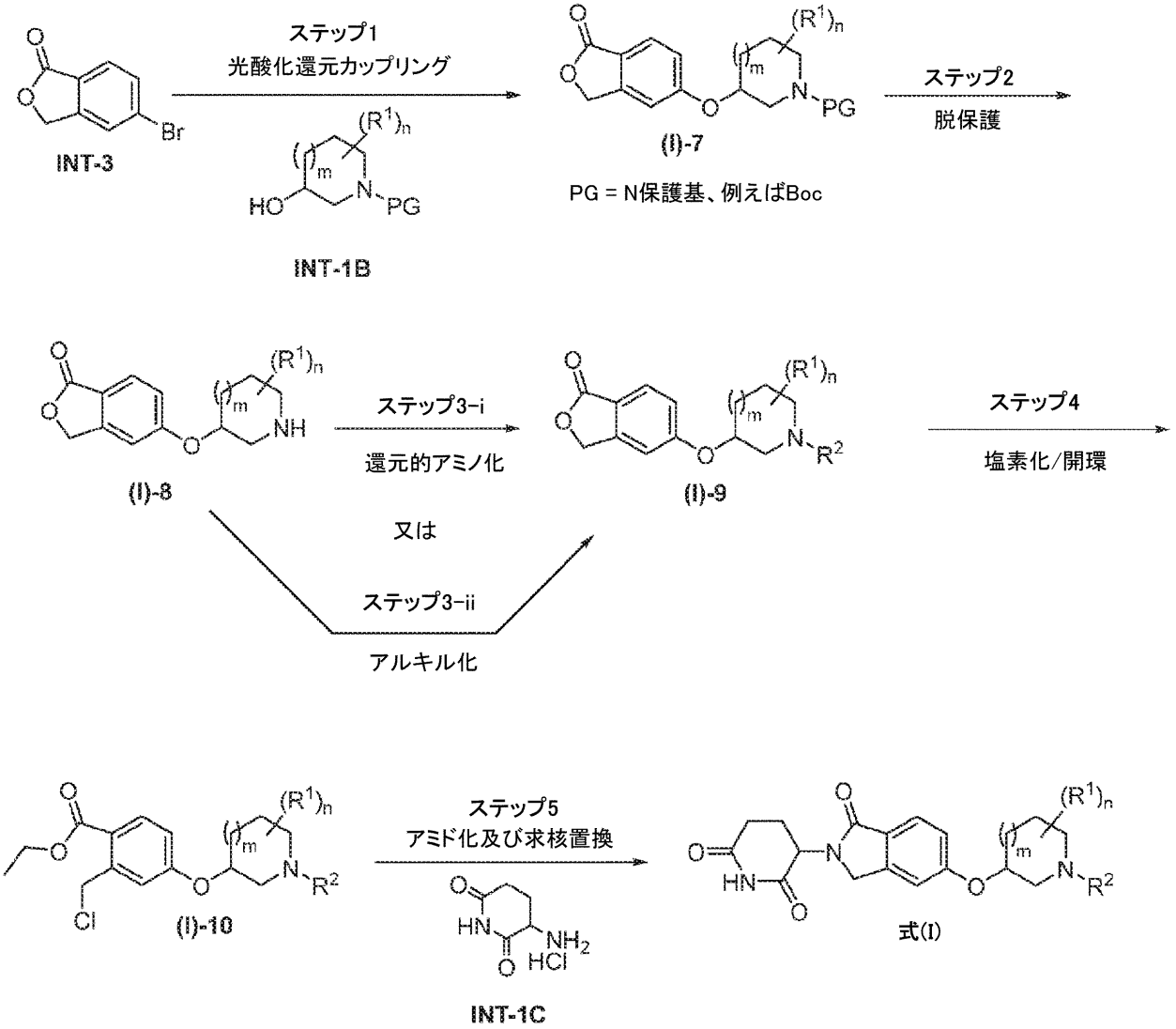


上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、又は当業者に既知の方法に従って、若しくは本明細書に開示される方法により調製できる。一般に、本開示の化合物、特に非直鎖Ｒ^{1}及び／又はＲ^{2}基を含む化合物は、下記の通り上記反応スキーム２において調製される：（Ｉ）－３の化合物は、適切な非直鎖アルキルヨージド若しくはメシラートによる、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$などの塩基及びジメチルアセトアミド（ＤＭＡ）などの極性溶媒の存在下でのアルキル化反応（ステップ３－ｉｉｉ）により（Ｉ）－５に転化でき、又は適切なケトンによる、酢酸水素化ホウ素ナトリウムなどのボロヒドリド試薬の存在下での還元的アミノ化（ステップ３－ｉｖ）により（Ｉ）－６に転化できる。スキーム２に関して、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｍ及びｎは、本明細書に、特に列挙される実施形態１～４５のいずれか１つにより定義される通りである。

【０２３８】

一般スキーム３

【化５０】



上記反応スキームのための出発物質は市販されているか、又は当業者に既知の方法に従って、若しくは本明細書に開示される方法により調製できる。一般に、本開示の化合物は、下記の通り上記反応スキーム３において調製される：

【０２３９】

アセトニトリル（ＡＣＮ）などの極性溶媒の存在下での、（ＩＮＴ－３）と、式（ＩＮＴ－１Ｂ）のアルコールパートナーとのイリジウム（Ｉｒ）により触媒された光酸化還元カップリングなどの金属光酸化還元反応は、ステップ１でクロスカップリングされたエーテル生成物（Ｉ）－７を生み出すことができる。酸性条件下での保護基（例えば、Ｂｏｃ）の除去は、遊離アミン（Ｉ）－８を提供でき（ステップ２）、次いで、それを、酢酸水素化ホウ素ナトリウムなどのボロヒドリド試薬の存在下での、適切なアルデヒドによる還元的アミノ化（ステップ３－ｉ）により（Ｉ）－９に転化できる。或いは、（Ｉ）－８は、一般スキーム１及び２に記載された通り、ジイソプロピルエチルアミン（ＤＩＰＥＡ）及びジメチルホルムアミド（ＤＭＦ）など、アミン塩基及び極性溶媒の存在下での、適切なアルキルメシラート又はハライド（例えば、ヨージド）によるアルキル化反応（ステップ３－ｉｉ）により（Ｉ）－９に転化され得る。$SOCl_2$などの好適な作用剤によるラクトン（Ｉ）－９の塩素化及び開環は（Ｉ）－１０をもたらす。その後のアミド化による閉環及び塩基性条件下でのＩＮＴ－ＩＣを使用する求核置換（ラクタム形成）は、式（Ｉ）、式（Ｉ’）又は式（Ｉ’’）の最終生成物をもたらす。スキーム３に関して、R^1、R^2、ｍ及びｎは、本明細書に、特に列挙される実施形態１～４５のいずれか１つにより定義

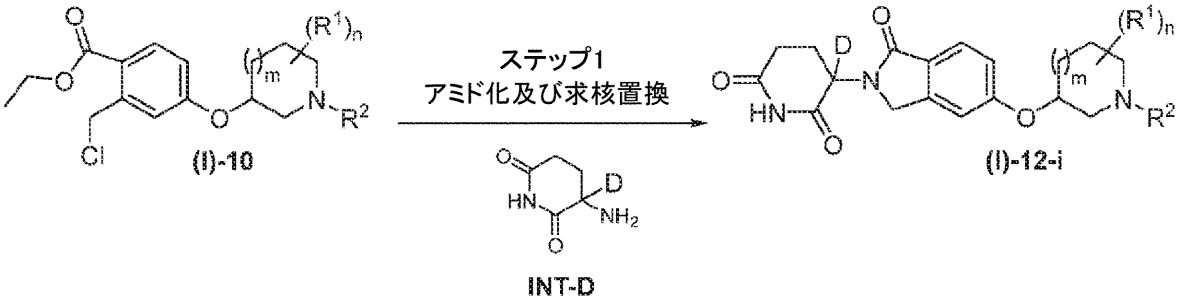
される通りである。

【０２４０】

一般スキーム４ａ、４ｂ及び４ｃ：重水素化された本開示の化合物

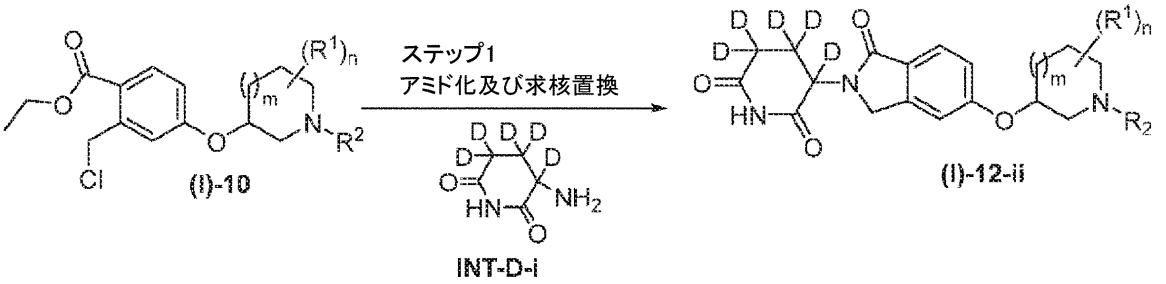
スキーム４ａ：

【化５１】



スキーム４ｂ：

【化５２】

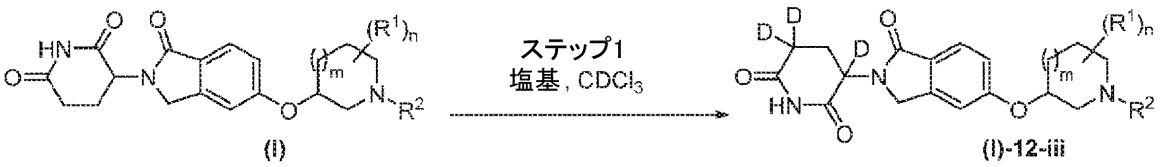


化合物（Ｉ）－１０は、一般スキーム３に従って調製できる。その後のアミド化による閉環及び重水素化されたＩＮＴ－Ｄ（国際公開第２０１２／０６８５１２号パンフレットに従って調製）又は重水素化されたＩＮＴ－Ｄ－ｉ（国際公開第２０１２／０７９０２２号パンフレットに従って調製）を使用する塩基性条件下での求核置換により、式（Ｉ）、式（Ｉ’）、又は式（Ｉ’’）の最終的な重水素化された化合物、すなわち（Ｉ）－１２－ｉ及び（Ｉ）－１２－ｉｉが生じ、ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｍ及びｎは、列挙される実施形態１～４５のいずれか１つにより定義される通りである。

【０２４１】

スキーム４ｃ：

【化５３】



化合物（Ｉ）は、一般スキーム１～３のいずれかに従って調製できる。ＣＤＣｌ$_{3}$などの重水素化溶媒（ｓｏｖｌｅｎｔ）中の塩基により媒介される水素－重水素交換により、式（Ｉ）、式（Ｉ’）又は式（Ｉ’’）の最終的な重水素化された化合物、すなわち（Ｉ）－１２－ｉｉｉが生じ、ここで、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｍ及びｎは、列挙される実施形態１～４５のいずれか１つにより定義される通りである。

【０２４２】

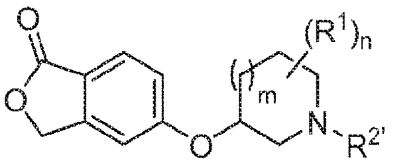
そのため、一実施形態において、本開示は、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、ｍ及びｎが、列挙される実施形態１～４５のいずれか１つにより定義される通りである、式（Ｉ）－１２－ｉ、（Ｉ）

－１２－ｉｉ又は（Ｉ）－１２－ｉｉｉの化合物を提供する。

【０２４３】

一実施形態において、式（Ｘ’）の化合物又はその塩が提供される：

【化５４】



(X')

（式中、

各Ｒ^{1}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシル、ハロ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルコキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ^{1}は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；

Ｒ^{2}’は、窒素保護基、例えば、Ｂｏｃ、水素、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{2a}、－Ｃ（＝Ｏ）－ＯＲ^{2a}、並びに－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ^{2b}Ｒ^{2c}から選択され；

ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{11}$シクロアルキル、４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキニル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ^{3}により置換され；

Ｒ^{2a}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、並びにＮ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員のヘテロシクリルから選択され；

Ｒ^{2b}及びＲ^{2c}は、水素、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから各々独立に選択され；

各Ｒ^{3}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ^{4}により置換され；

各Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ハロ、及びＣ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルは０～３回出現するＲ^{5}により置換され；

各Ｒ^{5}は、－ＣＮ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$ハロアルキルから独立に選択され；

Ｒ^{6}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～６員ヘテロシクリル、並びにＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールから選択され、例えば、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキル、及びＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルから選択され；

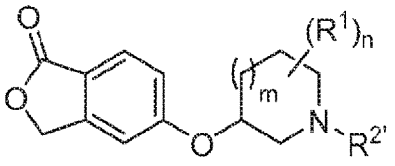
ｎは、０、１、２、３、４、又は５であり；且つ

ｍは、０、１又は２である）。

【０２４４】

一実施形態において、式（Ｘ）の化合物又はその塩が提供される：

【化５５】



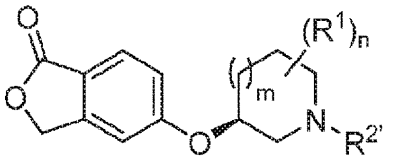
(X)

（式中、
各Ｒ[1]は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシル、ハロ、及びＣ１～Ｃ６アルコキシルから独立に選択され；又は同じ炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している同じ炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している隣接炭素原子と共に、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルを形成し；又は非隣接炭素原子上の２つのＲ[1]は、それらが結合している非隣接炭素原子と共に、架橋環を形成し；
Ｒ[2]’は、窒素保護基、例えば、Ｂｏｃ、水素、Ｃ3～Ｃ１１シクロアルキル、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ６ハロアルキル、Ｃ２～Ｃ６アルケニル、並びにＣ１～Ｃ１０アルキルから選択され、
ここで、Ｃ３～Ｃ１１シクロアルキル及びＣ１～Ｃ１０アルキルは、各々独立に、０～５回出現するＲ[3]により置換され；
各Ｒ[3]は、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～４つのヘテロ原子を含む５～１０員ヘテロアリール、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立に選択される１～２つのヘテロ原子を含む４～１１員ヘテロシクリル、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、並びにＣ２～Ｃ６アルキニルから独立に選択され、ここで、Ｃ２～Ｃ６アルキニルは、０～１回出現するＲ[4]により置換され、ここで、Ｃ６～Ｃ１０アリール、５～１０員ヘテロアリール、４～１１員ヘテロシクリル、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルは、各々独立に、０～４回出現するＲ[4]により置換され；
各Ｒ[4]は、Ｃ１～Ｃ１０アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ハロ、及びＣ３～Ｃ８シクロアルキルから独立に選択され、ここで、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキルは０～３回出現するＲ[5]により置換され；
各Ｒ[5]は、－ＣＮ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルコキシル、ヒドロキシル、及びＣ１～Ｃ６ハロアルキルから独立に選択され；
ｎは、０、１、２、３、又は４であり；且つ
ｍは、０、１又は２である）。

【０２４５】

更なる実施形態において、式（Ｘ’）又は式（Ｘ）の化合物（ｃｏｍｐｏｎｄ）は式（Ｘ）－ｉ

【化５６】



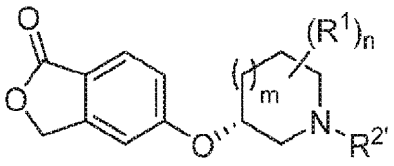
(X)-i

のものである（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]’、ｍ及びｎは、上記式（Ｘ’）又は式（Ｘ）に従って定義される通りである）。

【０２４６】

更なる実施形態において、式（Ｘ’）又は式（Ｘ）の化合物は式（Ｘ）－ｉｉ

【化５７】



(X)-ii

のものである（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}’、ｍ及びｎは、上記式（Ｘ’）又は式（Ｘ）に従って定義される通りである）。

【０２４７】

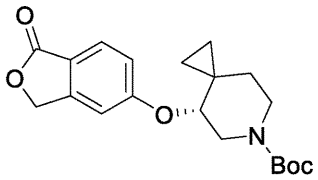
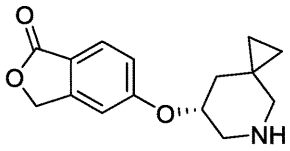
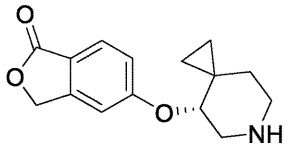
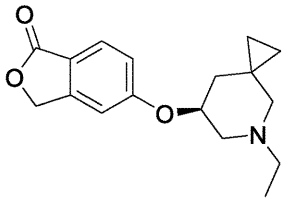
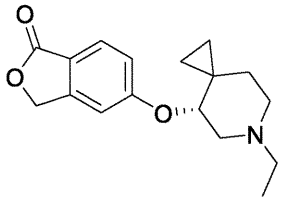
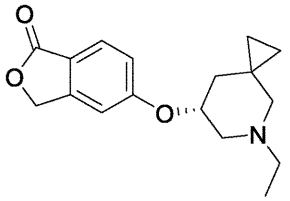
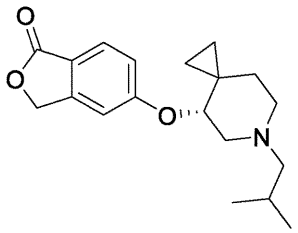
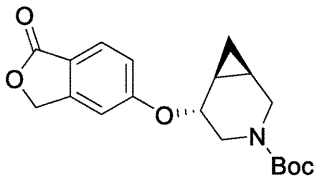
式（Ｘ’）、（Ｘ）、（Ｘ）－ｉ又は（Ｘ）－ｉｉの更なる実施形態において、Ｒ^{2}’は、窒素保護基、例えば、Ｂｏｃ、水素、及び非置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキルから選択される。

【０２４８】

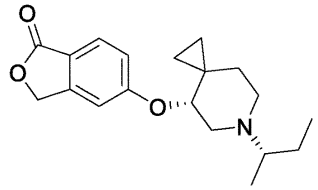
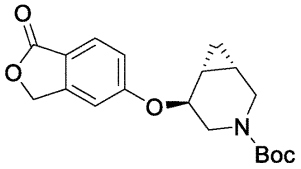
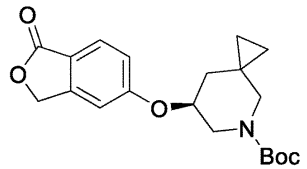
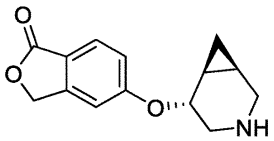
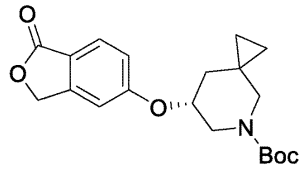
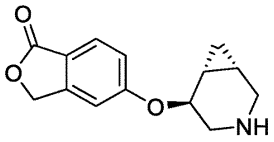
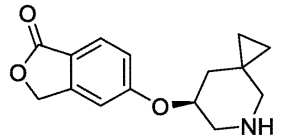
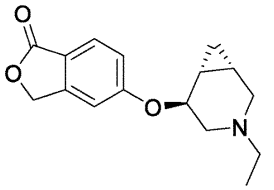
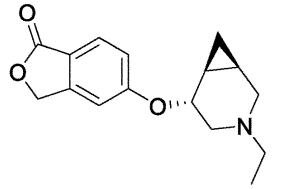
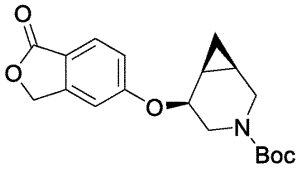
式（Ｘ）の更なる実施形態において、下記から選択される化合物が提供される：

【０２４９】

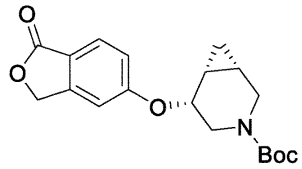
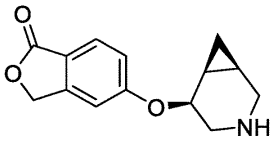
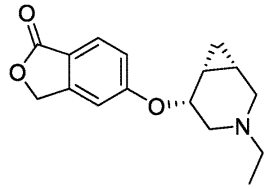
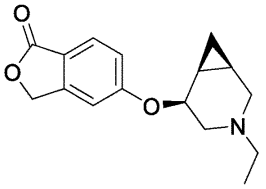
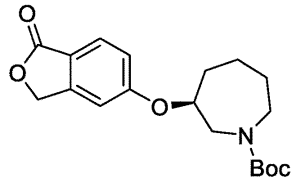
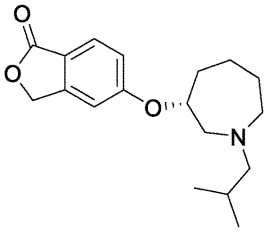
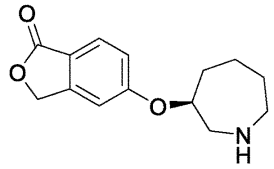
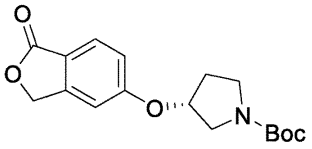
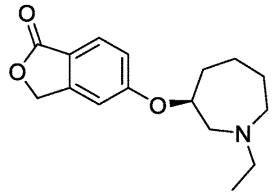
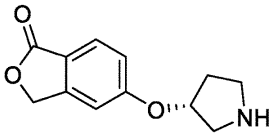
【化５８】

 Tert-ブチル (R)-4-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-6-カルボキシラート	 (R)-5-((5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (R)-5-((6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 (S)-5-((5-エチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (R)-5-((6-エチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 (R)-5-((5-エチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (R)-5-((6-イソブチル-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (1R,5R,6S)-5-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシラート

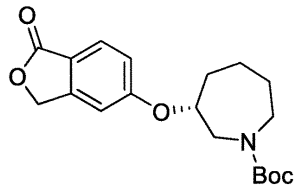
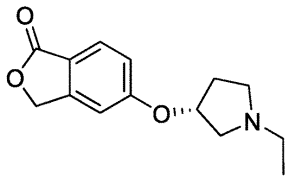
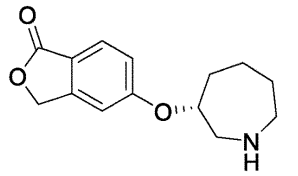
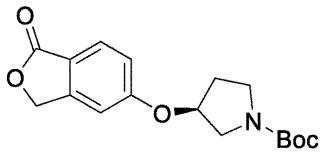
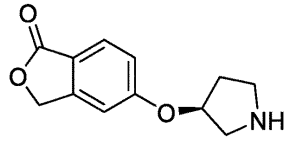
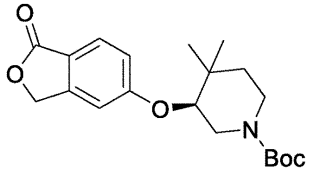
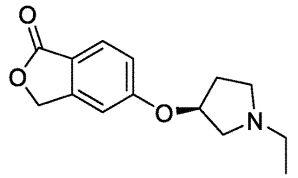
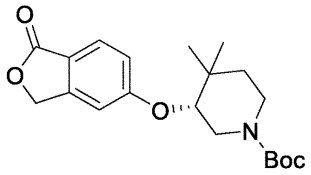
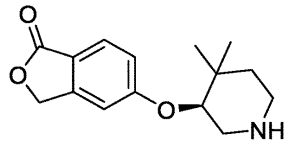
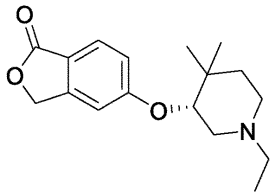
【化５９】

 5-(((R)-6-((S)-sec-ブチル)-6-アザスピロ[2.5]オクタン-4-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (1S,5S,6R)-5-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシラート
 tert-ブチル (S)-7-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボキシラート	 5-(((1R,5R,6S)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 tert-ブチル (R)-7-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボキシラート	 5-(((1S,5S,6R)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (S)-5-((5-アザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 5-(((1S,5S,6R)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 5-(((1R,5R,6S)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (1R,5S,6S)-5-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシラート

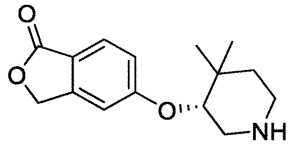
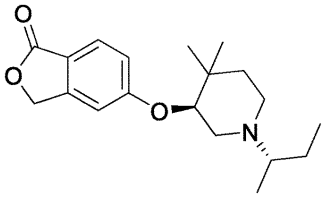
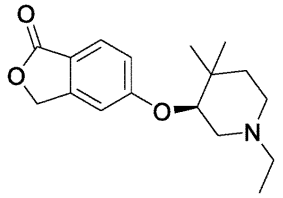
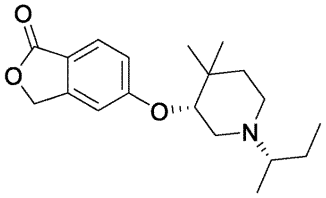
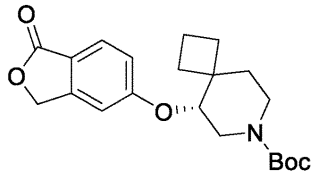
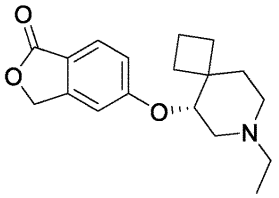
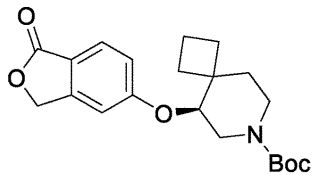
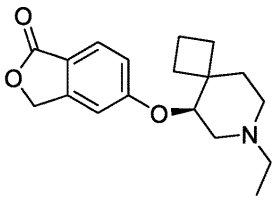
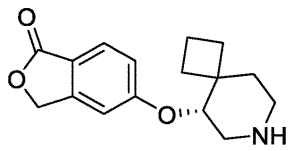
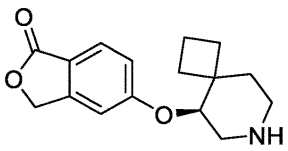
【化６０】

 tert-ブチル (1S,5R,6R)-5-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-カルボキシラート	 5-(((1R,5S,6S)-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 5-(((1S,5R,6R)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 5-(((1R,5S,6S)-3-エチル-3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 tert-ブチル (S)-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)アゼパン-1-カルボキシラート	 (R)-5-((1-イソブチルアゼパン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (S)-5-(アゼパン-3-イルオキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (R)-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート
 (S)-5-((1-エチルアゼパン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 (R)-5-(ピロリジン-3-イルオキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン

【化６１】

 tert-ブチル (R)-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)アゼパン-1-カルボキシラート	 (R)-5-((1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (R)-5-(アゼパン-3-イルオキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (S)-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)ピロリジン-1-カルボキシラート
 (S)-5-(ピロリジン-3-イルオキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (S)-4,4-ジメチル-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート
 (S)-5-((1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 tert-ブチル (R)-4,4-ジメチル-3-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート
 (S)-5-((4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 (R)-5-((1-エチル-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン

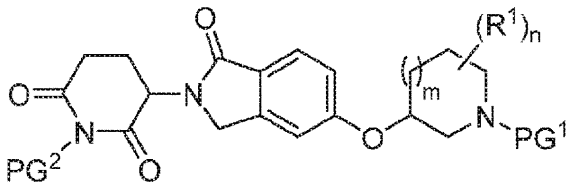
【化６２】

 (R)-5-((4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 5-(((S)-1-((S)-sec-ブチル)-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (S)-5-((1-エチル-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 5-(((R)-1-((S)-sec-ブチル)-4,4-ジメチルピペリジン-3-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 tert-ブチル (R)-5-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート	 (R)-5-((7-エチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 tert-ブチル (S)-5-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシラート	 (S)-5-((7-エチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン
 (R)-5-((7-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン	 (S)-5-((7-アザスピロ[3.5]ノナン-5-イル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン

【０２５０】

更なる実施形態において、式（Ｆｏｍｕｌａ）（Ｙ）の化合物が提供される

【化６３】



(Y)

（式中、Ｒ^{1}、ｍ及びｎは、上記式（Ｘ’）又は式（Ｘ）に定義された通りであり；且つＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}の各々は、独立に、本明細書に定義される窒素保護基である）。

【０２５１】

一実施形態において、ＰＧ^{2}は塩基不安定保護基であり、ＰＧ^{1}は酸不安定保護基である。

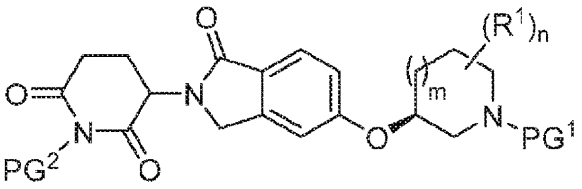
【０２５２】

一実施形態において、ＰＧ^{2}はＳＥＭ保護基（トリメチルシリルエトキシメチル）であり、ＰＧ^{1}はＢＯＣ保護基（ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル）である。

【０２５３】

更なる実施形態において、式（Ｙ）の化合物は式（Ｙ）－ｉのものである

【化６４】



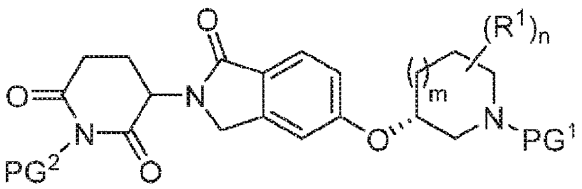
(Y)-i

（式中、Ｒ^{1}、ｍ、ｎ、ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}は上記式（Ｙ）に従って定義される）。

【０２５４】

更なる実施形態において、式（Ｙ）の化合物は式（Ｙ）－ｉｉのものである

【化６５】



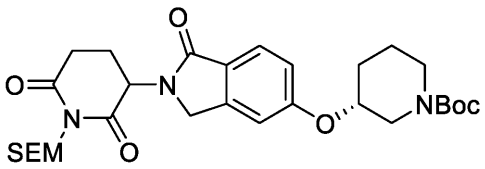
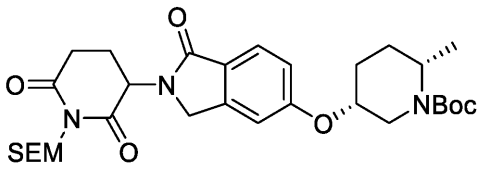
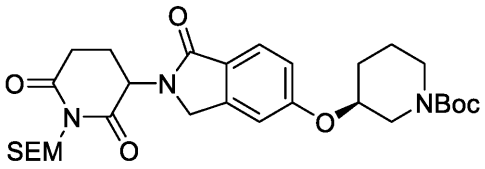
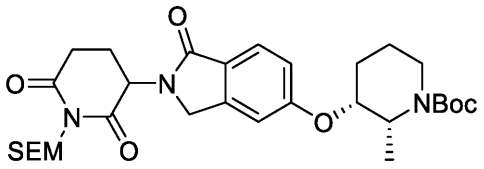
(Y)-ii

（式中、Ｒ^{1}、ｍ、ｎ、ＰＧ^{1}及びＰＧ^{2}は上記式（Ｙ）に従って定義される）。

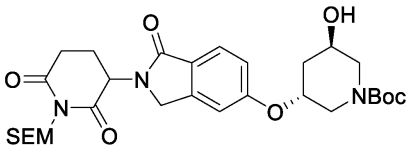
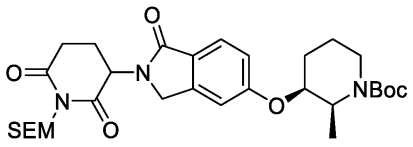
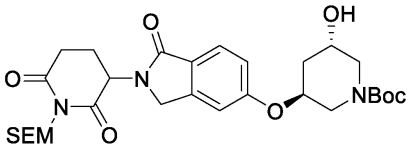
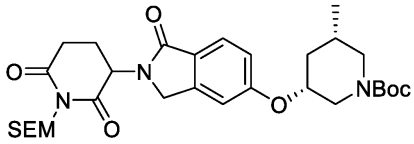
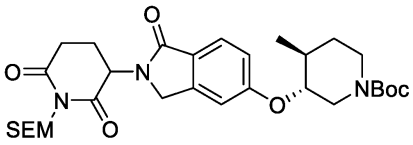
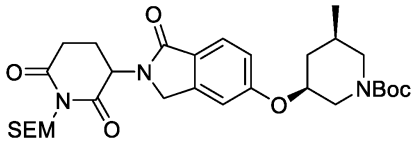
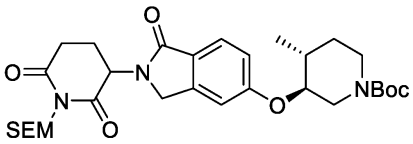
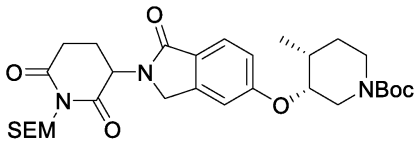
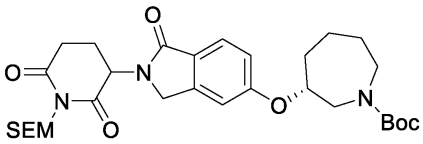
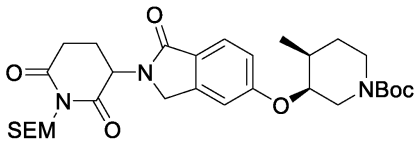
【０２５５】

式（Ｙ）の更なる実施形態において、下記から選択される化合物が提供される：

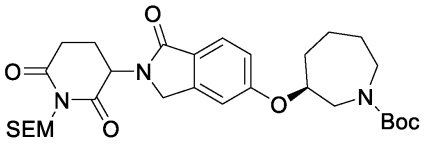
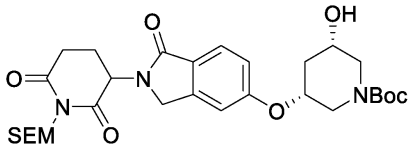
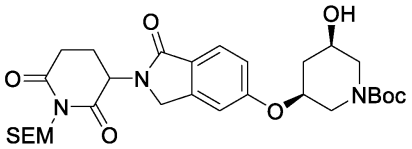
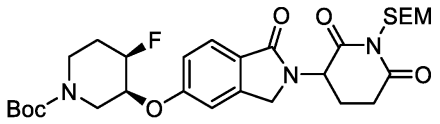
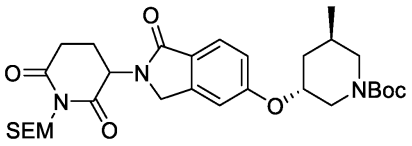
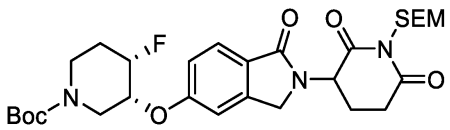
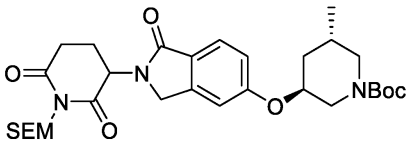
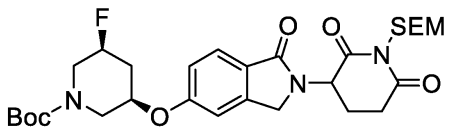
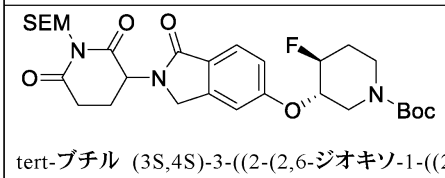
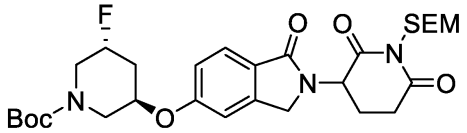
【化６６】

 tert-ブチル (3R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (2S,5R)-5-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (2R,3R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

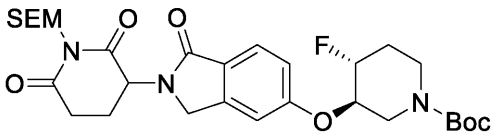
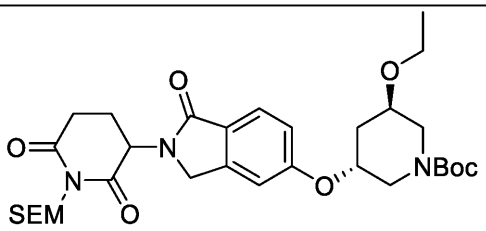
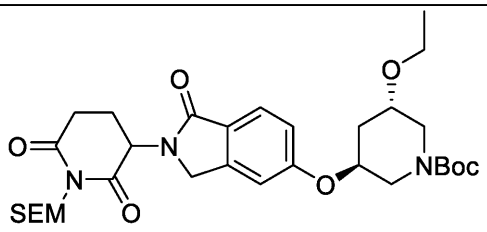
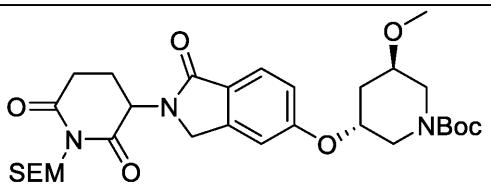
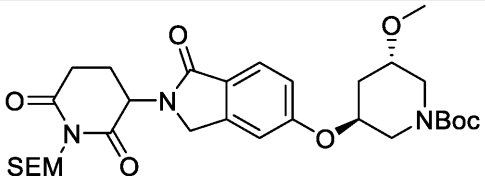
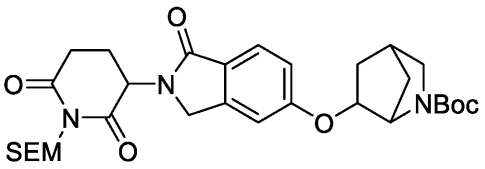
【化６７】

 tert-ブチル (3R,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (2S,3S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3R,4S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3S,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,4R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,4R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)アゼパン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3S,4S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-メチルピペリジン-1-カルボキシラート

【化６８】

 tert-ブチル (3S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)アゼパン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3S,4R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3R,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,4S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-メチルピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,4S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート

【化６９】

 tert-ブチル (3R,4R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4-フルオロピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-エトキシピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-エトキシピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル (3R,5R)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-メトキシピペリジン-1-カルボキシラート
 tert-ブチル (3S,5S)-3-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-5-メトキシピペリジン-1-カルボキシラート	 tert-ブチル 6-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシラート

【０２５６】

更なる態様において、本開示は、以下のステップを含む、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、又は（Ｉ）の化合物の調製のプロセスを提供する：

１）光酸化還元カップリング条件下での、式（ＩＮＴ－１）又は式（ＩＮＴ－３）のアリールブロミドと、式（ＩＮＴ－１Ａ）又は（ＩＮＴ－１Ｂ）のアルコールとのカップリングにより、本明細書に定義される式（Ｉ）－２又は式（Ｉ）－７の化合物を与えるステップ。

【０２５７】

更なる態様において、本開示は、以下のステップを含む、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物の調製のプロセスを提供する：

１）光酸化還元カップリング条件下での、式（ＩＮＴ－３）のアリールブロミドと、式（ＩＮＴ－１Ｂ）のアルコールとのカップリングにより、本明細書に定義される式（Ｉ）－７の化合物を与えるステップ；

２）式（Ｉ）－７の化合物を脱保護して、本明細書に定義される式（Ｉ）－８の化合物を与えるステップ；

３－ｉ）式（Ｉ）－８の化合物を還元的アミノ化条件下で反応させて、本明細書に定義される式（Ｉ）－９の化合物を与えるステップ；又は

３－ｉｉ）式（Ｉ）－８の化合物をアルキル化条件下で反応させて、本明細書に定義される式（Ｉ）－９の化合物を与えるステップ；
４）式（Ｉ）－９の化合物を、$SOCl_2$などの求核塩素化試薬により塩素化して、本明細書に定義される式（Ｉ）－１０の化合物を与えるステップ；
５）式（Ｉ）－１０の化合物を、式（ＩＮＴ－１Ｃ）の化合物と反応させて、本明細書に定義される式（Ｉ’）、（Ｉ’’）又は（Ｉ）の化合物を与えるステップ；
６）任意選択で、本明細書に定義される式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物を精製するステップ；及び
７）任意選択で、例えば、クロマトグラフィーにより、例えば、キラルクロマトルグラフィー（ｃｈｒｏｍａｔｏｒｇｒａｐｈｙ）により、生じた立体異性体を分離するステップ。

【０２５８】

更なる態様において、本開示は、以下のステップを含む、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、又は（Ｉ）の化合物の調製のプロセスを提供する：
１）光酸化還元カップリング条件下での式（ＩＮＴ－１）のアリールブロミドと、式（ＩＮＴ－１Ａ）のアルコールとのカップリングにより、本明細書に定義される式（Ｉ）－２の化合物を与えるステップ；
２）式（Ｉ）－２の化合物を脱保護して、式（Ｉ）－３の化合物を与えるステップ；
３－ｉ）式（Ｉ）－３の化合物を、還元的アミノ化条件下で反応させて、本明細書に定義される式（Ｉ）の化合物を与えるステップ；又は
３－ｉｉ）式（Ｉ）－３の化合物を、アルキル化条件下で反応させて、本明細書に定義される式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物を与えるステップ；
４）任意選択で、本明細書に定義される式（Ｉ’）、（Ｉ’’）若しくは（Ｉ）の化合物を精製するステップ；及び
５）任意選択で、例えば、クロマトグラフィーにより、例えば、キラルクロマトルグラフィーにより、生じた立体異性体を分離するステップ。

【０２５９】

前述の方法ステップのいずれかについて、又は以下において、光酸化還元カップリング反応条件は、［Ｉｒ｛ｄＦ（CF_3）ｐｐｙ｝$_2$｛ｄｔｂｂｐｙ｝］PF_6などのＩｒ（ＩＩＩ）触媒、［$NiCl_2$・ｄｔｂｂｐｙ］などのＮｉ（ＩＩ）錯体、ＴＭＰなどの塩基、アセトニトリルなどの好適な溶媒、３４Ｗ青色ＬＥＤなどの光源の使用を伴い、反応は、室温（ｒ．ｔ．）で好適な長さの時間、例えば１２時間にわたって行われる。

【０２６０】

前述の方法ステップのいずれかについて、又は以下において、還元的アミノ化条件は、対応するアルデヒド又はケトン、$NaBH(OAc)_3$などの好適な水素化物試薬、ＤＭＦなどの好適な溶媒の使用を伴い、反応は、室温（ｒ．ｔ．）で行われる。

【０２６１】

前述の方法ステップのいずれかについて、又は以下において、アルキル化反応条件は、対応するメシル酸塩などの対応するスルホン酸エステル、ＤＩＰＥＡなどの好適な塩基、ＤＭＦなどの好適な溶媒の使用を伴い、反応は、１００℃などの好適な温度で、マイクロ波下に行われる。

【０２６２】

更なる実施形態において、一般スキーム１～４に従った、遊離形態又は薬学的に許容できる塩形態の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物の調製のプロセスが提供される。

【０２６３】

本明細書に定義される式（Ｘ’）、（Ｘ）、（Ｘ）－ｉ、（Ｘ）－ｉｉ、（Ｙ）、（Ｙ）－ｉ、及び（Ｙ）－ｉｉの化合物は、本開示の化合物、例えば、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、

（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物の調製において有用である。そのため、一態様において、本開示は、式（Ｘ’）、（Ｘ）、（Ｘ）－ｉ、（Ｘ）－ｉｉ、（Ｙ）、（Ｙ）－ｉ、若しくは（Ｙ）－ｉｉの化合物又はその塩に関する。別の態様において、本開示は、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物の製造における、式（Ｘ’）、（Ｘ）、（Ｘ）－ｉ、（Ｘ）－ｉｉ、（Ｙ）、（Ｙ）－ｉ、若しくは（Ｙ）－ｉｉの化合物、又はその塩の使用に関する。本開示は、本方法の任意の変形例を更に含み、ここではその任意の段階で得られる中間生成物が出発材料として使用され、残りのステップが行われるか、又は出発材料が反応条件下でインサイチューで形成されるか、又は反応成分が、その塩若しくは光学的に純粋な材料の形態で使用される。

【０２６４】

医薬組成物

別の態様において、本開示は、本明細書に記載される１つ以上の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、１つ以上の薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。本明細書で使用されるとき、用語「医薬組成物」は、経口又は非経口投与に好適な形態の、少なくとも１つの薬学的に許容可能な担体と一緒になった本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を指す。

【０２６５】

本明細書で使用されるとき、用語「薬学的に許容可能な担体」は、医薬組成物の調製又は使用に有用な物質を指し、当業者には既知であろうとおり（例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２２ｎｄ Ｅｄ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，２０１３，ｐｐ．１０４９－１０７０を参照のこと）、例えば、好適な希釈剤、溶媒、分散媒、界面活性剤、抗酸化剤、保存剤、等張剤、緩衝剤、乳化剤、吸収遅延剤、塩、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、湿潤剤、甘味剤、香味剤、色素、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

【０２６６】

本開示のある態様において、ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導するのに有効な薬剤を含む医薬組成物が提供される。かかる組成物としては、限定はされないが、小分子化合物（例えば、ＷＩＺタンパク質を例えばＥ３ユビキチン経路を経る分解の標的とすることができる小分子化合物、例えば、本明細書に記載される通りの化合物）が挙げられる。

【０２６７】

別の態様において、本開示は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を提供する。更なる実施形態において、本組成物は、本明細書に記載されるものなどの、薬学的に許容可能な担体を少なくとも２つ含む。本開示の目的上、特に指示されない限り、溶媒和物及び水和物は、概して組成物と見なされる。好ましくは、薬学的に許容可能な担体は無菌である。本医薬組成物は、経口投与、非経口投与、及び直腸投与等、特定の投与経路用に製剤化することができる。加えて、本開示の医薬組成物は、固体形態（非限定的に、カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、散剤又は坐薬を含む）、又は液体形態（非限定的に、溶液、懸濁液又はエマルションを含む）で構成されてもよい。本医薬組成物は、滅菌などの従来の製薬工程に供されることができ、及び／又は従来の不活性希釈剤、潤滑剤、又は緩衝剤、並びに補助剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤及び緩衝剤等を含有することができる。

【０２６８】

典型的には、本医薬組成物は、活性成分を以下のうちの１つ以上と併せて含む錠剤又は

ゼラチンカプセルである：
ａ）希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン；
ｂ）滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム塩若しくはカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール；
ｃ）結合剤、例えば、ケイ酸アルミウニムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン；
ｄ）崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡性混合物；及び
ｅ）吸収剤、着色料、香味料及び甘味料。

【０２６９】

ある実施形態において、本医薬組成物は、活性成分のみを含むカプセルである。

【０２７０】

錠剤は、当該技術分野において既知の方法に従いフィルムコーティング又は腸溶コーティングのいずれかが施されてもよい。

【０２７１】

経口投与に好適な組成物は、錠剤、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末又は顆粒、エマルション、硬カプセル又は軟カプセル、又はシロップ又はエリキシル、溶液又は固体分散体の形態の有効量の本開示の化合物を含む。経口使用が意図される組成物は、当該技術分野において医薬組成物の製造に関して既知の任意の方法により調製され、かかる組成物は、医薬品的にエレガントで美味な製剤をもたらすため、甘味剤、香味剤、着色剤及び保存剤からなる群から選択される１つ以上の薬剤を含有することができる。錠剤は、錠剤の製造に好適な非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合して活性成分を含有し得る。そうした賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム又はリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；造粒剤及び崩壊剤、例えば、コーンスターチ、又はアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン又はアカシア；及び潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルクである。錠剤は素錠であるか、又は胃腸管での崩壊及び吸収を遅延させて、それにより長時間の持続作用をもたらすため、既知の技法によってコーティングされる。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルなどの時間遅延材料を利用することができる。経口使用向けの製剤は、活性成分が不活性固体希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム若しくはカオリンと混合される硬ゼラチンカプセルとして、又は活性成分が水又は油媒体、例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン若しくはオリーブ油と混合される軟ゼラチンカプセルとして提供することができる。

【０２７２】

ある種の注射用組成物は、水性等張液又は懸濁液であり、及び坐薬は、有利には、脂肪性エマルション又は懸濁液から調製される。前記組成物は無菌であってもよく、及び／又は保存剤、安定化剤、湿潤剤又は乳化剤、溶解促進剤、浸透圧を調節する塩及び／又は緩衝剤などの補助剤を含有してもよい。加えて、これはまた、他の治療上価値のある物質も含有し得る。前記組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒又はコーティング方法に従い調製され、活性成分を約０．１～７５％含有するか、又は約１～５０％含有する。

【０２７３】

経皮適用に好適な組成物は、有効量の本開示の化合物を好適な担体と共に含む。経皮送達に好適な担体には、宿主の皮膚の通過を助ける吸収性の薬理学的に許容可能な溶媒が含まれる。例えば、経皮的装置は、裏当て部材、化合物を任意選択で担体と共に収容するリザーバ、任意選択で化合物を宿主の皮膚に長時間にわたって制御された所定の速度で送達するための速度制御バリア、及び装置を皮膚に固定する手段を含む包帯材料の形態である。

【０２７４】

局所適用、例えば、皮膚及び眼への適用に好適な組成物としては、水溶液、懸濁液、軟膏、クリーム、ゲル又は噴霧可能な製剤、例えば、エアロゾルによる送達用などが挙げられる。かかる局所送達システムは、詳細には、皮膚適用、例えば、皮膚癌の治療用、例えば、日焼け止めクリーム、ローション、スプレーなどにおける予防用途に適切となり得る。したがってこれらは、当該技術分野において周知の化粧品製剤を含めた局所製剤での使用に特に適している。これは、可溶化剤、安定剤、等張化促進剤、緩衝剤及び保存剤を含有し得る。

【０２７５】

本明細書で使用されるとき、局所適用はまた、吸入又は鼻腔内適用にも関し得る。これは、好都合には、乾燥粉末吸入器から乾燥粉末の形態で（単独で、混合物、例えばラクトースとの乾燥ブレンド、又は例えばリン脂質との、混合された成分粒子のいずれかとして）、又は好適な噴射剤の使用を伴う又は伴わない、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザー又はネブライザーからのエアロゾルスプレーの体裁で送達され得る。

【０２７６】

遊離形態又は薬学的に許容可能な塩の形態の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物は、例えば実施例に提供する通りのインビトロ試験で示される通りの、価値のある薬理学的特性、例えば、ＷＩＺ調節特性又はＷＩＺ分解特性又はＨｂｆ誘導特性を呈し、したがって治療法に、又は研究用化学物質としての、例えばツール化合物としての使用に適応される。

【０２７７】

開示される化合物の追加的な特性としては、本明細書に記載される生物学的アッセイで良好な効力を示すこと、好都合な安全性プロファイル、及び好都合な薬物動態特性を有することが挙げられる。

【０２７８】

<u>疾患及び障害</u>

本開示の化合物は、本明細書で以下に記載する疾患又は障害の１つ以上の治療に使用することができる。一実施形態において、疾患又は障害は、ＷＩＺタンパク質発現レベルの低下及び／又は胎児ヘモグロビンタンパク質発現レベルの誘導の影響を受ける。別の実施形態において、疾患又は障害は、鎌状赤血球症（ＳＣＤ）及びβ－サラセミアを含めたヘモグロビン異常症、例えば、βヘモグロビン異常症である。

【０２７９】

<u>使用方法</u>

本開示のある態様において、ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導する方法であって、治療有効量の薬剤、例えば、小分子（例えば、ＷＩＺタンパク質を例えばＥ３ユビキチン経路を経る分解の標的とすることができる小分子化合物、例えば、本明細書に記載される通りの化合物）を対象に投与することを含む方法が提供される。ある実施形態において、ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導する方法は、鎌状赤血球症（ＳＣＤ）及びβ－サラセミアを含めたヘモグロビン異常症、例えば、βヘモグロビン異常症の治療用である。

【０２８０】

ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導する方法に関する前述の実施形態及び以下の実施形態は全て、以下に等しく適用可能である：

ＷＩＺタンパク質発現レベルを低下させる及び／又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現を誘導する方法に使用される治療用薬剤、例えば、小分子（例えば、ＷＩＺタンパク質を例えばＥ３ユビキチン経路を経る分解の標的とすることができる小分子化合物、例えば、本明細書に記載される通りの化合物）；

本開示に係る前述の疾患又は障害の治療に使用される治療用薬剤、例えば、小分子（例えば、ＷＩＺタンパク質を例えばＥ３ユビキチン経路を経る分解の標的とすることができる小分子化合物、例えば、本明細書に記載される通りの化合物）；
本開示に係る前述の疾患又は障害の治療における薬剤、例えば、小分子（例えば、本明細書に記載される通りの化合物）の使用；及び
本開示に係る前述の疾患又は障害の治療に使用される薬剤、例えば、小分子（例えば、ＷＩＺタンパク質を例えばＥ３ユビキチン経路を経る分解の標的とすることができる小分子化合物、例えば、本明細書に記載される通りの化合物）を含む医薬組成物。

【０２８１】

ＷＩＺ調節剤又は分解剤としてのそれらの活性を考慮して、遊離又は薬学的に許容できる塩形態の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、及び（ＩＤ－ｉｉ）の化合物は、血液障害、例えば遺伝性血液障害、例えば、鎌状赤血球症、又はβ－サラセミアなどにおける、ＷＩＺタンパク質発現レベルの調節、ＷＩＺタンパク質発現レベルの低下、又は胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）の誘導により治療され得る病態の治療において有用である。一態様において、本開示は、それを必要としている対象の疾患又は障害を治療する、又は予防する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８２】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される障害を治療する、又は予防する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８３】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質発現を阻害する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８４】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８５】

別の態様において、本開示は、ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害する、低下させる、又は消失させる方法であって、対象に、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（

Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８６】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８７】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させる方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８８】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２８９】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象のヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症を治療する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２９０】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２９１】

別の態様において、本開示は、それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療する方法であって、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）

、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法を提供する。

【０２９２】

一実施形態において、βサラセミア重症型又は中間型は、輸血依存性かどうかを問わず、β－グロビンの欠乏及びβ－サラセミアの表現型合併症と共に生じるホモ接合型ヌル又は複合ヘテロ接合性変異の結果である。

【０２９３】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象の疾患又は障害を治療する、又は予防する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０２９４】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０２９５】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質レベルの低下により影響される障害を治療する、又は予防する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０２９６】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投

与することを含む、それを必要としている対象のＷＩＺタンパク質を分解する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０２９７】

別の態様において、本開示は、対象に、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、ＷＩＺタンパク質の活性又はＷＩＺタンパク質発現を阻害する、低下させる、又は消失させる方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０２９８】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビンを誘導する、又は促進する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０２９９】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン産生又は発現を再活性化させる方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０３００】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象の胎児ヘモグロビン発現を増加させる方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ

）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０３０１】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象のヘモグロビン異常症、例えば、β－ヘモグロビン異常症を治療する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０３０２】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象の鎌状赤血球症を治療する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０３０３】

別の態様において、本開示は、対象に、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む、それを必要としている対象のβ－サラセミアを治療する方法に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容できる塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を提供する。

【０３０４】

ある実施形態において、重症型又は中間型β－サラセミアは、輸血に依存するか否かに関わらず、β－グロビンの欠乏及び表現型上のβ－サラセミア合併症を結果として生じさせるホモ接合型ヌル又は化合物ヘテロ接合性突然変異の結果である。

【０３０５】

投薬量

本開示の医薬組成物又は組み合わせは、約５０～７０ｋｇの対象について約１～１０００ｍｇの１つ又は複数の活性成分、又は約１～５００ｍｇ又は約１～２５０ｍｇ又は約１～１５０ｍｇ又は約０．５～１００ｍｇ、又は約１～５０ｍｇの活性成分の単位投薬量で

あり得る。化合物、医薬組成物、又はその組み合わせの治療上有効な投薬量は、対象の種、体重、年齢及び個々の状態、治療下の障害若しくは疾患又はその重症度に依存する。

【０３０６】

上記に引用される投薬量特性は、インビトロ及びインビボ試験で、有利には、哺乳類、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出した臓器、組織及びその標本を使用して実証可能である。本開示の化合物は、インビトロでは、溶液、例えば、水溶液の形態で適用することができ、インビボでは、経腸的、非経口的のいずれか、有利には静脈内に、例えば、懸濁液として又は水溶液中で適用することができる。インビトロでの投薬量は、約10^{-3}モル～10^{-9}モルの範囲であり得る。インビボでの治療有効量は、投与経路に応じて、約０．１～５００ｍｇ／ｋｇ、又は約１～１００ｍｇ／ｋｇの範囲であり得る。

【０３０７】

本開示に係る化合物の活性は、本実施例に記載されるインビトロ方法によって判定することができる。

【０３０８】

組み合わせ療法

別の態様において、本開示は、療法の中で同時に、個別に又は逐次的に使用するための、式（Ｉ’）、（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、１つ以上の追加の治療用薬剤とを含む医薬の組み合わせを提供する。ある実施形態において、追加の治療用薬剤は、ヒドロキシウレアなどの骨髄抑制剤である。

【０３０９】

組み合わせ療法は、主題の化合物を他の生物学的に活性な成分（限定はされないが、第２の異なる抗新生物剤又はＨｂｆ若しくは別の癌標的を標的とする治療用薬剤など）及び非薬物療法（限定はされないが、手術又は放射線治療など）と更に組み合わせた投与を含む。例えば、本願の化合物は、他の薬学的に活性な化合物、好ましくは本願の化合物の効果を増強する能力のある化合物と組み合わせて使用することができる。

【０３１０】

本開示の化合物は、１つ以上の他の治療用薬剤と同時に投与されても、又はその前若しくは後に投与されても、いずれであってもよい。本開示の化合物は、個別に、同じ若しくは異なる投与経路により投与されてもよく、又は他方の薬剤と同じ医薬組成物で一緒に投与されてもよい。治療用薬剤は、例えば、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与したときに治療活性がある又は治療活性を増強する化学的化合物、ペプチド、抗体、抗体断片又は核酸である。したがって、一実施形態において、本開示は、治療有効量の式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、１つ以上の追加的な治療活性薬剤とを含む組み合わせを提供する。

【０３１１】

一実施形態において、本開示は、療法における同時の、別々な、又は連続的な使用のための組み合わせた調合物としての、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物及び少なくとも１種の他の治療剤を含む製品を提供する。一実施形態において、療法は、ＷＩＺにより調節される疾患又は病態の治療である。組み合わせた調合物として提供される製品は、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、

（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物及び他の治療剤を共に同じ医薬組成物に含む組成物、又は式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、若しくは（ＩＤ－ｉｉ）の化合物及び他の治療剤を別な形態で、例えば、キットの形態で含む組成物を含む。

【０３１２】

一実施形態において、本開示は、式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物及び別の治療剤を含む医薬組成物を提供する。任意選択で、医薬組成物は、上述の薬学的に許容できる担体を含み得る。

【０３１３】

一実施形態において、本開示は、２種以上の別々な医薬組成物を含むキットであって、その少なくとも１つが式（Ｉ’）、（Ｉ’’）、（Ｉ）、（Ｉ－ｉ）、（ＩＡ）、（ＩＡ－ｉ）、（ＩＡ－ｉｉ）、（ＩＡ－ｉｉｉ）、（ＩＢ）、（ＩＢ－ｉ）、（ＩＢ－ｉｉ）、（ＩＢ－ｉｉｉ）、（ＩＣ）、（ＩＣ－ｉ）、（ＩＣ－ｉｉ）、（ＩＤ）、（ＩＤ－ｉ）、又は（ＩＤ－ｉｉ）の化合物を含有するキットを提供する。一実施形態において、本キットは、容器、分割ボトル、又は分割フォイルパケットなど、前記組成物を個別に保持しておく手段を含む。かかるキットの例は、錠剤、カプセルなどの包装に典型的に使用される通りの、ブリスターパックである。

【０３１４】

本開示のキットを使用することにより、異なる剤形、例えば経口と非経口とを投与し得るか、個別の組成物を異なる投薬間隔で投与し得るか、又は個別の組成物を互いに対して用量設定し得る。服薬コンプライアンスを支援するため、本開示のキットは、典型的には、投与指示書を含む。

【０３１５】

本開示の組み合わせ療法では、本開示の化合物と他の治療用薬剤とは、同じ又は異なる製造者によって製造及び／又は製剤化されてもよい。更に、本開示の化合物と他の療法薬とは、（ｉ）医師への組み合わせ生成物のリリース前に（例えば、本開示の化合物と他の治療用薬剤とを含むキットの場合）；（ｉｉ）医師自身により（又は医師の指導下で）投与直前に；（ｉｉｉ）患者自身により、例えば、本開示の化合物及び他の治療用薬剤の逐次投与中に、組み合わせ療法として一体化されてもよい。

【０３１６】

<u>化合物の調製</u>

以下の説明中、示される式の置換基及び／又は可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定化合物をもたらす場合に限り許容されることが理解される。

【０３１７】

また、当業者には、以下に説明されるプロセス中、中間化合物の官能基が好適な保護基によって保護される必要があり得ることも理解されるであろう。かかる官能基としては、ヒドロキシ、フェノール、アミノ及びカルボン酸が挙げられる。ヒドロキシ又はフェノールに好適な保護基としては、トリアルキルシリル又はジアリールアルキルシリル（例えば、ｔ－ブチルジメチルシリル、ｔ－ブチルジフェニルシリル又はトリメチルシリル）、テトラヒドロピラニル、ベンジル、置換ベンジル、メチルなどが挙げられる。アミノ、アミジノ及びグアニジノに好適な保護基としては、ｔ－ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニルなどが挙げられる。カルボン酸に好適な保護基としては、アルキル、アリール又はアリールアルキルエステルが挙げられる。

【０３１８】

保護基は、当業者に周知の、且つ本明細書に記載される通りの標準的な技法に従い付加

又は除去し得る。保護基の使用については、Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９７３；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，“Ｇｒｅｅｎｅ’ｓ Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ ２００７；Ｐ．Ｊ．Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ”，Ｔｈｉｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ ２００５；及び“Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ”（Ｍｅｔｈｏｄｓ ｏｆ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ），Ｈｏｕｂｅｎ Ｗｅｙｌ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌｕｍｅ １５／Ｉ，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４に詳細に記載されている。

【０３１９】

保護基はまた、Ｗａｎｇ樹脂又は２－クロロトリチルクロリド樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

【０３２０】

以下の反応スキームは、本開示の化合物を作製する方法を説明する。当業者であれば、同様の方法によるか、又は当業者に既知の方法によってこれらの化合物を作製可能であろうことが理解される。一般に、出発成分及び試薬は、Ｓｉｇｍａ Ａｌｄｒｉｃｈ、Ｌａｎｃａｓｔｅｒ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｉｎｃ．、Ｍａｙｂｒｉｄｇｅ、Ｍａｔｒｉｘ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、ＴＣＩ、及びＦｌｕｏｒｏｃｈｅｍ ＵＳＡ、Ｓｔｒｅｍ、その他の商業的販売業者などの供給元から入手されてもよく、又は当業者に既知の情報源に従い合成されてもよく、又は本開示に記載される通り調製されてもよい。

【０３２１】

分析方法、材料、及び計器

特に注記しない限り、試薬及び溶媒は、商業的供給業者から受領したまま使用した。プロトン核磁気共鳴（ＮＭＲ）スペクトルは、特に注記しない限り、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ分光計又はＶａｒｉａｎ Ｏｘｆｏｒｄ ４００ＭＨｚ分光計のいずれかで入手した。スペクトルはｐｐｍ（δ）単位で提供し、結合定数Ｊはヘルツ単位で報告する。内部標準としてテトラメチルシラン（ＴＭＳ）を使用した。化学シフトは、ジメチルスルホキシド（δ２．５０）、メタノール（δ３．３１）、クロロホルム（δ７．２６）又はＮＭＲスペクトルデータに指示する通りの他の溶媒との相対的なｐｐｍ単位で報告する。少量の乾燥試料（２～５ｍｇ）を適切な重水素化溶媒（１ｍＬ）に溶解させる。化学名は、ＣａｍｂｒｉｄｇｅＳｏｆｔのＣｈｅｍＢｉｏＤｒａｗ Ｕｌｔｒａ ｖ１２を用いて生成した。

【０３２２】

質量スペクトル（ＥＳＩ－ＭＳ）は、Ｗａｔｅｒｓシステム（Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ及びＭｉｃｒｏｍａｓｓ ＺＱ質量分析計）又はＡｇｉｌｅｎｔ－１２６０ Ｉｎｆｉｎｉｔｙ（６１２０ Ｑｕａｄｒｕｐｏｌｅ）を使用して収集した；報告される全ての質量は、特に記録されない限り、プロトン化親イオンのｍ／ｚである。試料は、ＭｅＣＮ、ＤＭＳＯ、又はＭｅＯＨなどの好適な溶媒に溶解し、自動サンプルハンドラーを使用してカラムに直接注入した。分析は、Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣシステム（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８ １．７μｍ、２．１×３０ｍｍ；流量：１ｍＬ／分；５５℃（カラム温度）；溶媒Ａ：水中０．０５％ギ酸、溶媒Ｂ：ＭｅＯＨ中０．０４％ギ酸；グラジエント９５％溶媒Ａ ０から０．１０分まで；９５％溶媒Ａから２０％溶媒Ａ ０．１０から０．５０分まで；２０％溶媒Ａから５％溶媒Ａ ０．５０から０．６０分まで；５％溶媒Ａに保持 ０．６分から０．８分まで；５％溶媒Ａから９５％溶媒Ａ ０．８０から０．９０分まで；及び保持９５％溶媒Ａ ０．９０から１．１５分までで実施する。

【０３２３】

略語：

ＡＣＮ　アセトニトリル
ＡｃＯＨ　酢酸
ＡＩＢＮ　アゾビスイソブチロニトリル
ａｑ．　水溶液
$Ｂ_2ｐｉｎ_2$　ビス（ピナコラート）ジボロン
ＢＡＳＴ　ビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートリフルオリド
$Ｂｏｃ_2Ｏ$　ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート
Ｂｎ　ベンジル
ＢｎＢｒ　臭化ベンジル
ｂｒ　幅広線
ｄ　二重線
ｄｄ　二重線の二重線
ｄｄｄ　二重線の二重線の二重線
ｄｄｑ　四重線の二重線の二重線
ｄｄｔ　三重線の二重線の二重線
ｄｑ　四重線の二重線
ｄｔ　三重線の二重線
ｄｔｂｂｐｙ　４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ジピリジル
ｄｔｄ　二重線の三重線の二重線
$Ｃｓ_2ＣＯ_3$　炭酸セシウム
ＤＣＥ　１，２－ジクロロエタン
ＤＣＭ　ジクロロメタン
ＤＨＰ　ジヒドロピラン
ＤＩＢＡＬ－Ｈ　水素化ジイソブチルアルミニウム
ＤＩＰＥＡ　（ＤＩＥＡ）　ジイソプロピルエチルアミン
ＤＩＰＥＡ　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡ　Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド
ＤＭＡＰ　４－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＥ　１，２－ジメトキシエタン
ＤＭＦ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＤＭＰ　デス－マーチンペルヨージナン又は１，１，１－トリス（アセチルオキシ）－１，１－ジヒドロ－１，２－ベンズヨードキソール－３－（１Ｈ）－オン
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
$ＥＣ_{５０}$　５０％効果濃度
ＥＬＳＤ　蒸発光散乱検出器
ＥｔＯＨ　エタノール
$Ｅｔ_2Ｏ$　ジエチルエーテル
$Ｅｔ_3Ｎ$　トリエチルアミン
ＥｔＯＡｃ　酢酸エチル
ＨＡＴＵ　１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム　３－オキシドヘキサフルオロホスフェートＨＣｌ　塩化水素
ｈｅｐｔ　七重線
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ｈ又はｈｒ　時間
ＨＲＭＳ　高分解能質量分析法
ｇ　グラム
ｇ／ｍｉｎ　グラム毎分
$ＩＣ_{５０}$　５０％阻害濃度

ＩＰＡ　（ｉＰｒＯＨ）　　イソプロピルアルコール
Ｉｒ［（ｄＦ（ＣＦ３）ｐｐｙ）２ｄｔｂｂｐｙ］ＰＦ６　　［４，４’－ビス（１，１－ジメチルエチル）－２，２’－ビピリジン－Ｎ１，Ｎ１’］ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジニル－Ｎ］フェニル－Ｃ］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスフェート
Ｋ$_2$ＣＯ$_3$　　炭酸カリウム
ＫＩ　　ヨウ化カリウム
ＫＯＡｃ　　酢酸カリウム
Ｋ$_3$ＰＯ$_4$　　リン酸三カリウム
ＬＣＭＳ　　液体クロマトグラフィー質量分析法
ＬＤＡ　　リチウムジイソプロピルアミド
ｍ　　多重線
ＭｅＣＮ　　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　　メタノール
ｍｇ　　ミリグラム
ＭＨｚ　　メガヘルツ
ｍｉｎ　　分
ｍＬ　　ミリリットル
ｍｍｏｌ　　ミリモル
Ｍ　　モル濃度
ＭＳ　　質量分析法
ＮａＨ　　水素化ナトリウム
ＮａＨＣＯ$_3$　　重炭酸ナトリウム
ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$　　トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム
Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$　　硫酸ナトリウム
ＮＢＳ　　Ｎ－ブロモコハク酸イミド
ＮｉＣｌ$_2$（ｇｌｙｍｅ）　　塩化ニッケル（ＩＩ）エチレングリコールジメチルエーテル錯体
ＮＭＭ　　Ｎ－メチルモルホリン
ＮＭＰ　　Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＲ　　核磁気共鳴
ｏｎ　　一晩
Ｐｄ／Ｃ　　パラジウム炭素
ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ　　［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）のジクロロメタンとの錯体
Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$　　テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）
ＰＭＢ　　パラメトキシベンジル
ｑ　　四重線
ｑｄ　　二重線の四重線
ｑｕｉｎｔ　　五重線
ｑｕｉｎｔｄ　　二重線の五重線
ｒｂｆ　　丸底フラスコ
ＲｏｃｋＰｈｏｓ　Ｇ３　Ｐｄ　　［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３－メトキシ－６－メチル－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２－アミノビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネート
ｒｔ又はｒ．ｔ．　　室温
Ｒｔ　　保持時間
ｓ　　一重線
ｉ　　２－（トリメチルシリル）エトキシメチル
ＳｎＢｕ$_3$　　トリブチルスズ

ｔ　　三重線
ｔｄ　　二重線の三重線
ｔｄｄ　　二重線の二重線の三重線
ＴＢＡＩ　　ヨウ化テトラブチルアンモニウム
ＴＥＡ　（ＮＥｔ$_3$）　　トリエチルアミン
ＴＦＡ　　トリフルオロ酢酸
ＴＦＥ　　トリフルオロエタノール
ＴｆＯＨ　　トリフリン酸
ＴＨＦ　　テトラヒドロフラン
ＴＨＰ　　テトラヒドロピラン
ＴＭＰ　　２，２，６，６－テトラメチルピペリジン
Ｔｓ　　トシル
ｔｔ　　三重線の三重線
ｔｔｄ　　二重線の三重線の三重線
ＴＬＣ　　薄層クロマトグラフィー
ＵＰＬＣ　　超高速液体クロマトグラフィー
ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２　　クロロ（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）
μＬ又はｕＬ　　マイクロリットル
μＷ又はｕＷ　　マイクロ波

【０３２４】

一般的方法Ｉ－ラクトンによる光酸化還元触媒作用の代表的手順

４０ｍＬバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１当量）、アルコールビルディングブロック（１～１．１当量）、ＮｉＣｌ$_2$（ｇｌｙｍｅ）（０．０５当量）、ｄｔｂｂｐｙ（０．０５当量）、及びＩｒ［（ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ）$_2$ｄｔｂｂｐｙ］ＰＦ$_6$（０．０１当量）を入れた。次いで、ＡＣＮ（０．１８６～０．３Ｍ）を加え、続いて２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（１．０５当量）を加えた。反応フラスコの脱気及び窒素の最充填を３回行った。得られた混合物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応混合物をろ過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ又はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アミノ－エーテルラクトンを得た。

【０３２５】

一般的方法ＩＩ－Ｂｏｃ脱保護の代表的手順

アミノ－エーテルラクトン（１当量）をジオキサン（０．１～２５Ｍ）及びＴＦＥ（０．５９～１．７５Ｍ）に懸濁させた。次いで、ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（６当量）を加え、得られた混合物を室温で１８～３７時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、遊離アミノ－エーテルラクトンを得た。得られた生成物を、精製なしに次のステップに回した。

【０３２６】

一般的方法ＩＩＩ－還元的アミノ化の代表的手順

遊離アミノ－エーテルラクトン（１当量）をＤＭＦ（０．１～０．２Ｍ）に懸濁させた。アルデヒド（１．５当量）を加えた。反応物を１５分間室温で撹拌し、次いで、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２当量）を加えた。反応物を室温で１～１８時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。合わせた抽出物を相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラクトンを得た。

【０３２７】

一般的方法ＩＶ－ＳＯＣｌ$_2$ラクトン開環の代表的手順

７０℃で撹拌されたジクロロエタン（０．１Ｍ）及びＥｔＯＨ（０．１Ｍ）中のラクト

ン（１当量）の溶液に、塩化チオニル（１２当量）を加え、得られた混合物を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水及びＥｔＯＡｃにより希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃで３回抽出し、合わせた有機層を相分離器に通し、濃縮して、α－クロロ－エステルを得た。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製するか、又は精製せずに直接次のステップに使用した。

【０３２８】

一般的方法Ｖ－ラクタム閉環の代表的手順

３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（２当量）を、２ｍＬマイクロ波バイアル内でＤＭＦ（０．２５Ｍ）に溶解させた。次いで、ＤＩＰＥＡ（５当量）を加え、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。得られた混合物を室温で１５分間撹拌した。α－クロロ－エステル（１当量）をＤＭＦ（０．１７Ｍ）に溶解させ、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。反応物を８５℃で１８時間撹拌し、次いで、１５０℃で２時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応混合物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー又は逆相ＨＰＬＣにより精製して、ラクタム生成物を得た。

【０３２９】

一般的方法ＶＩ－３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンによる光酸化還元触媒作用の代表的手順

蓋をしたバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオン（１当量）、アルコールビルディングブロック（１～１．２当量）、ｄｔｂｂｐｙ（０．０５当量）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（０．０５当量）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（０．０１当量）を加えた。ＡＣＮ（０．２～０．３Ｍ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になったことを確実にした。２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（１．０５～１．５当量）を加えた。得られた混合物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応混合物をろ過し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ又はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ＳＥＭ保護されたグルタルイミド、Ｂｏｃ保護されたアミン及びイソインドリン誘導体を得た。

【０３３０】

一般的方法ＶＩＩ－全脱保護の代表的手順

ＳＥＭ保護されたグルタルイミド及びＢｏｃ保護されたアミン（１当量）を含む化合物のＡＣＮ（０．２～０．３Ｍ）溶液に、メタンスルホン酸（５～１０．９当量）を加えた。得られた混合物を室温で１８時間撹拌し、次いで、０℃に冷却した。次いで、トリエチルアミン（１０～１５当量）を加え、続いてＮ１，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１．６～３当量）を加えた。次いで、反応混合物を室温で２～７０時間撹拌した。反応物を塩基性水溶液によりクエンチし、ＤＣＭ及び極性プロトン性溶媒で抽出し、濃縮して遊離アミンを得るか、又はシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、遊離アミン生成物を得る。

【０３３１】

一般的方法ＶＩＩＩ－メシル化形成の代表的手順

アルコール（１当量）のＤＣＭ（０．５Ｍ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２当量）、１－メチルイミダゾール（２当量）及びメタンスルホニルクロリド（１．５当量）を連続的に滴加した。反応物を室温で１８時間撹拌した。反応物をＤＣＭ（２０ｍＬ）により希釈した。有機層を、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液で３回及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で２回洗浄した。有機層を相分離器に通し、濃縮して、メシラート生成物を得た。

【０３３２】

一般的方法ＩＸ－アルキルメシラートによるアルキル化の代表的手順

ピペリジン（１当量）及びメシラート（１．５当量）をマイクロ波バイアルに加え、Ａ

ＣＮ（０．２Ｍ）に懸濁させた。ＤＩＰＥＡ（２当量）を加え、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。反応物を１４０℃で２～１０時間マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、アルキル化ピペリジン化合物を得た。

【０３３３】

一般的方法Ｘ－還元的アミノ化（Ｒｅｄｕｃｔｉｏｎ　Ａｍｉｎａｔｉｏｎ）の代表的手順

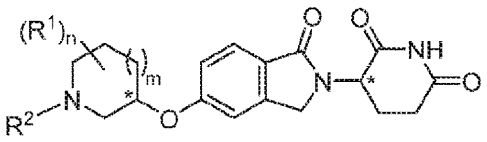
遊離アミノ－エーテルラクトン（１当量）をＤＭＦ（０．１５～０．１７８Ｍ）に懸濁させた。ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（２当量）を、続いてアルデヒド（１．５当量）を加えた。反応物を室温で１～１８時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、ラクトン生成物を得た。

【０３３４】

立体化学的表現

式（Ｉ）の化合物は、不斉炭素原子が＊により特定されて以下に示される通り少なくとも２つの不斉炭素原子を有する：

【化７０】



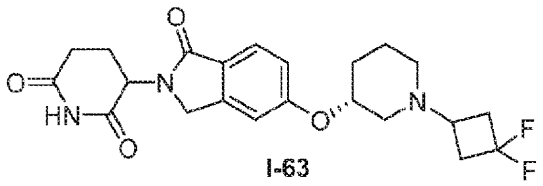
(I)

。

【０３３５】

式（Ｉ）の化合物の合成調製を説明する以下の合成セクション全体で、オキソイソインドリニル部分のＮ原子からグルタルイミド部分のＣ原子への結合が平坦であると示されて描写されている化合物は、この立体中心に関して（Ｒ）及び（Ｓ）立体異性体の両方を含む化合物混合物を意味すると解釈されるものとする。説明のために、これは、実施例２９を参照して示すことができる：

【化７１】



I-63

。

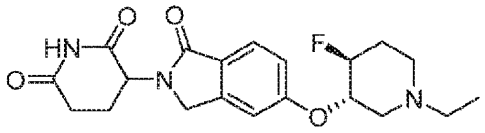
【０３３６】

そのため、実施例２９（３－（５－（（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンと命名される）は、（Ｒ）－３－（５－（（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン及び（Ｓ）－３－（５－（（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンの両方のジアステレオマー混合物として存在する。

【０３３７】

化合物が個別のジアステレオマー又はジアステレオマーの更なる混合物に分離された場合、（Ｒ＊，Ｓ＊）と示されるジアステレオマーの立体化学配置は、相対立体化学が既知である（くさび形結合により描写される通り）が、絶対立体化学が既知でないことを示す。したがって、（Ｒ＊，Ｓ＊）と示される化合物へのあらゆる言及は、絶対（Ｒ，Ｓ）配置又は（Ｓ，Ｒ）配置（ｃｏｎｆｉｒｇｕｒａｔｉｏｎ）のいずれかを有することを意味すると解釈されるものとする。これは、相対立体化学が既知であるが絶対（ａｂｓｌｕｔｅ）立体化学が決定されていない中間化合物から合成された化合物にも当てはまる。説明のために、これは、３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンと命名され、ピペリジニル部分の３位及び４位に結合した（ａｔａｃｈｅｄ）基がくさび形の結合により表され、相対立体化学が既知であることを示す実施例５５を参照して説明できる：

【化７２】



I-150

。これは、化合物が、３－（５－（（（３Ｓ，４Ｓ）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンか３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンのいずれか（上記で説明された通り、グルタルイミド部分の平坦な結合を考慮に入れて）を意味すると解釈されるものとする。同じ解釈は、全化合物の合成の以下のセクション全体に当てはまるものとする。

【０３３８】

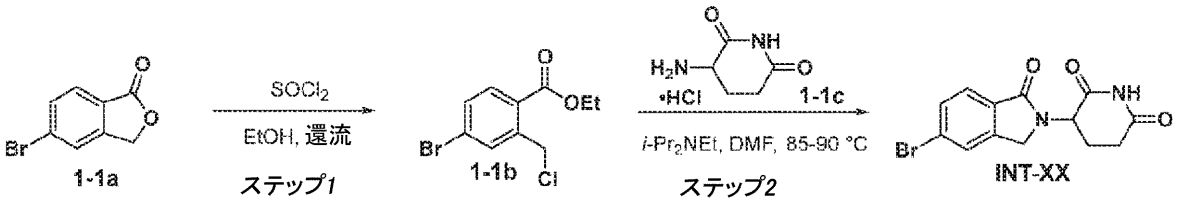
ジアステレオ異性体化合物又は化合物混合物中の特定のキラル炭素原子の絶対立体化学が既知であった場合、（Ｒ＊，Ｓ＊）表示は、絶対的な（Ｒ，Ｓ）表示に替えられて、化合物がその特定の位置での既知の絶対立体化学を有することを示すだろう。

【０３３９】

中間体の調製

ｒａｃ－３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（ＩＮＴ－ＸＸ）の調製

【化７３】



ステップ１．４－ブロモ－２－（クロロメチル）安息香酸エチル（１－１ｂ）

ＥｔＯＨ（１２Ｌ）中の５－ブロモフタリド１－１ａ（１２００ｇ、５．６３３ｍｏｌ）の撹拌懸濁液を６８～７２℃に加熱した。次に$SOCl_2$（２．４０Ｌ、３３．０ｍｏｌ）を７時間かけて滴下して加えた。反応混合物を減圧下で約４Ｌに濃縮し、次に水（５Ｌ）及びＭＴＢＥ（５Ｌ）を加えた。得られた混合物を４０分間撹拌した。相分離させて、水相をＭＴＢＥ（１×５Ｌ）で抽出した。合わせた有機層を５％$NaHCO_3$水溶液（５Ｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、１－１ｂを淡褐色

の固体として得た。ＭＳ［Ｍ＋Ｎａ］$^{+}$＝２９８．９．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．８５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｓ，２Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３４０】

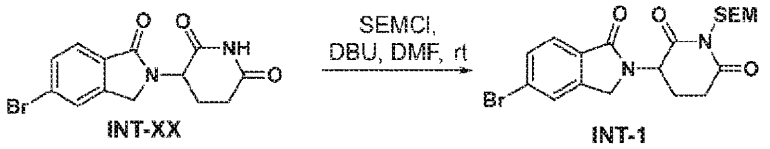
ステップ２．３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（ＩＮＴ－ＸＸ）

ＤＭＦ（５．０Ｌ）中の３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩１－１ｃ（５９６．３ｇ、３．６２３ｍｏｌ）及びｉ－Ｐｒ$_{2}$ＮＥｔ（２．５０Ｌ、１４．３ｍｏｌ）の撹拌懸濁液に１－１ｂ（１０００ｇ、３．６２３ｍｍｏｌ）を加え、得られた反応混合物を８５～９０℃で２４時間撹拌した。次に反応混合物を室温になるまで放冷し、水（２０Ｌ）を加え、得られた混合物を１２時間撹拌した。形成された沈殿物をろ過し、水（５Ｌ）及びＭｅＯＨ（２Ｌ）で洗浄した。この粗固体をＭｅＯＨ（５Ｌ）中で１時間スラリー化し、ろ過し、ＭｅＯＨ（２Ｌ）で洗浄した。次に得られた固体をＥｔＯＡｃ（１０Ｌ）中に取り、１時間撹拌した。次に入手された懸濁液をろ過し、ＥｔＯＡｃ（５Ｌ）で洗浄し、減圧下に４５～５０℃で乾燥させて、ＩＮＴ－ＸＸをオフホワイト色の固体として得た。ＭＳ［Ｍ＋１］$^{+}$＝３２３．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１０．９９（ｓ，１Ｈ），７．９１－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．７２（ｄｄ，Ｊ＝８．１，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄ，Ｊ＝１７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０１（ｄｔｄ，Ｊ＝１２．７，５．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０３４１】

ｒａｃ－３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオン（ＩＮＴ－１）の調製

【化７４】



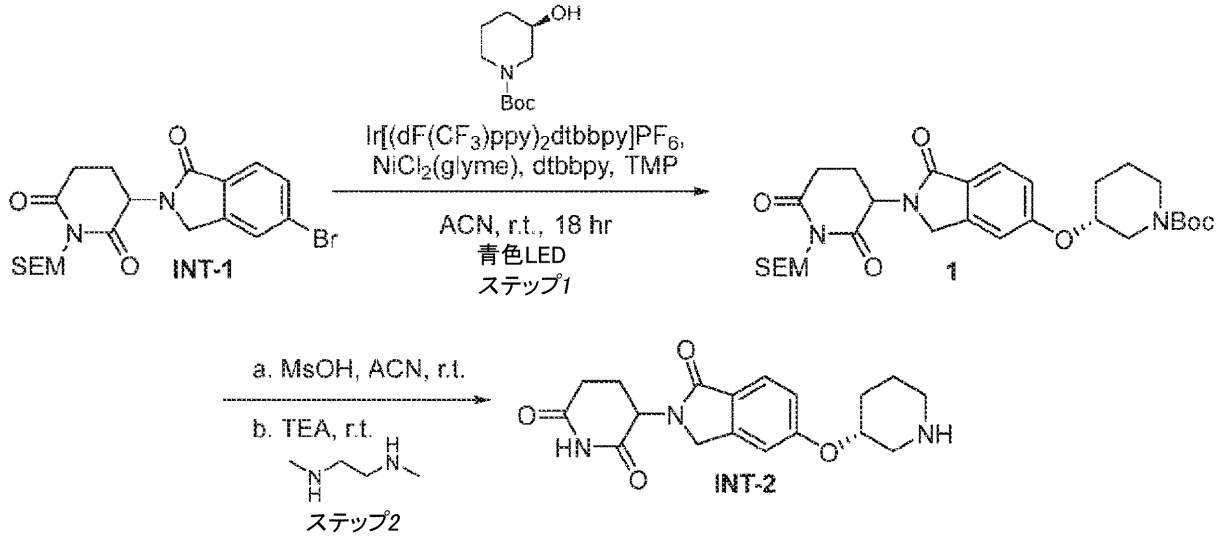
INT-XX　　INT-1

ＤＭＦ（９５ｍＬ）中のＩＮＴ－ＸＸ（１０．０ｇ、３０．９ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（６．９ｍＬ、４６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＳＥＭＣｌ（６．６ｍＬ、３７ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた反応混合物を室温になるまで加温させておき、次に５時間撹拌した。更なる分量のＤＢＵ（３．５ｍＬ、２３ｍｍｏｌ）及びＳＥＭＣｌ（３．３ｍＬ、１９ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を更に２時間継続した。次に反応混合物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ水溶液（２５０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（×３）で抽出した。合わせた有機相をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗材料を最小限の量のＥｔＯＡｃ（約５０ｍＬ）に溶解させて、Ｅｔ$_{2}$Ｏ：ヘプタン（ｖ／ｖ＝１：２、４００ｍＬ）を加えた。得られた混濁溶液を－５℃に一晩静置しておいた。形成された沈殿物をろ過し、ヘプタン（×３）で洗浄し、真空下で乾燥させて、ＩＮＴ－１をオフホワイト色の固体として得た。ＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$＝４５３．４．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　７．７５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，２Ｈ），５．３７－５．０９（ｍ，３Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）．

【０３４２】

３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（ＩＮＴ－２）の調製

【化７５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１）

４０ｍＬバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（４．００ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－ｂｏｃ－３－ヒドロキシピペリジン（１．７８ｇ、８．８２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（１１８ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（９７ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（９９ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（２９．４ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になったことを確実にした。２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（１．５６ｍＬ、９．２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート１を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－１５６．３］$^+$：４１８．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９９（ｍ，１Ｈ），６．９６（ｓ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２３－５．１４（ｍ，２Ｈ），４．４７－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，３Ｈ），３．６６－３．５９（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．０６－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０４（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ），０．９４（ｄｄ，Ｊ＝９．２，７．３Ｈｚ，２Ｈ），０．００（ｓ，９Ｈ）．

【０３４３】

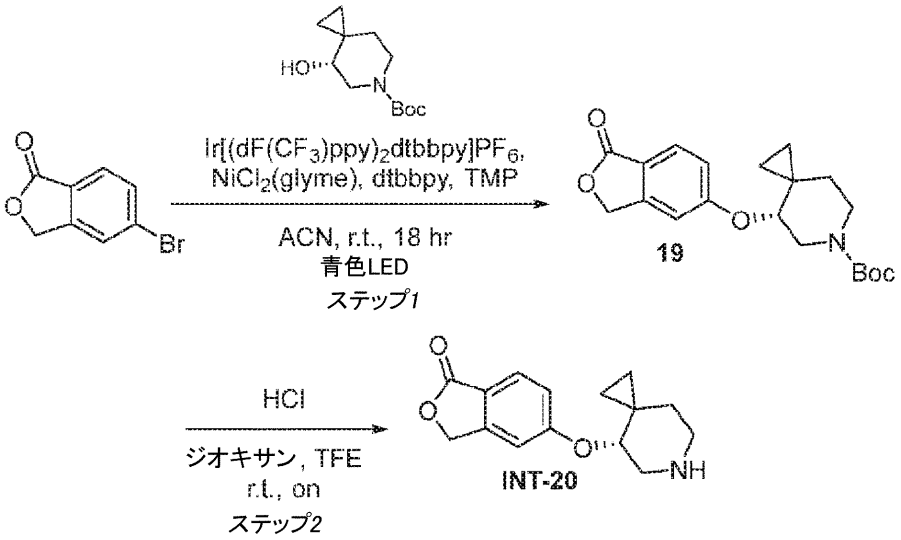
ステップ２：３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（ＩＮＴ－２）

ＡＣＮ（２７ｍＬ）に溶解されたｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート１（４．７ｇ、８．２ｍｍｏｌ）に、メタンスルホン酸（５．８ｍＬ、８９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を０℃に冷却し、トリエチルアミン（１６．０ｍＬ、１１５ｍｍｏｌ）を加え、続いてＮ１，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（１．４１ｍＬ、１３．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％　１％ＴＥＡ含有エタノール）により精製して、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３４４．３。

【０３４４】

（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（ＩＮＴ－２０）の調製

【化７６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシラート（１９）

４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２２０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｒ）－４－ヒドロキシ－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシラート（ＣＡＳ番号１２０５５４２－２１－７）（２４６ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（２８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（２３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（２３ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（４．４ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．１８ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に青色ＬＥＤ光下で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、生成物ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシラート１９を薄クリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^{+}$：３０４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．８３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ

），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．２１－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．４６－３．００（ｍ，２Ｈ），１．５５－０．９９（ｍ，１１Ｈ），０．７７－０．６５（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．４４（ｍ，３Ｈ）．

【０３４５】

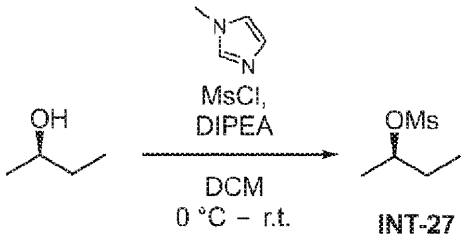
ステップ２：（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（ＩＮＴ－２０）

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－４－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－６－カルボキシラート１９（２２８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）をジオキサン（３．２ｍＬ）及びトリフルオロエタン（０．５ｍＬ）に溶解させた。ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（０．９５ｍＬ、３．８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１８時間撹拌した。反応物を濃縮して、（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－２０を薄黄色の油として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２６０．２。

【０３４６】

（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－２７）の調製

【化７７】

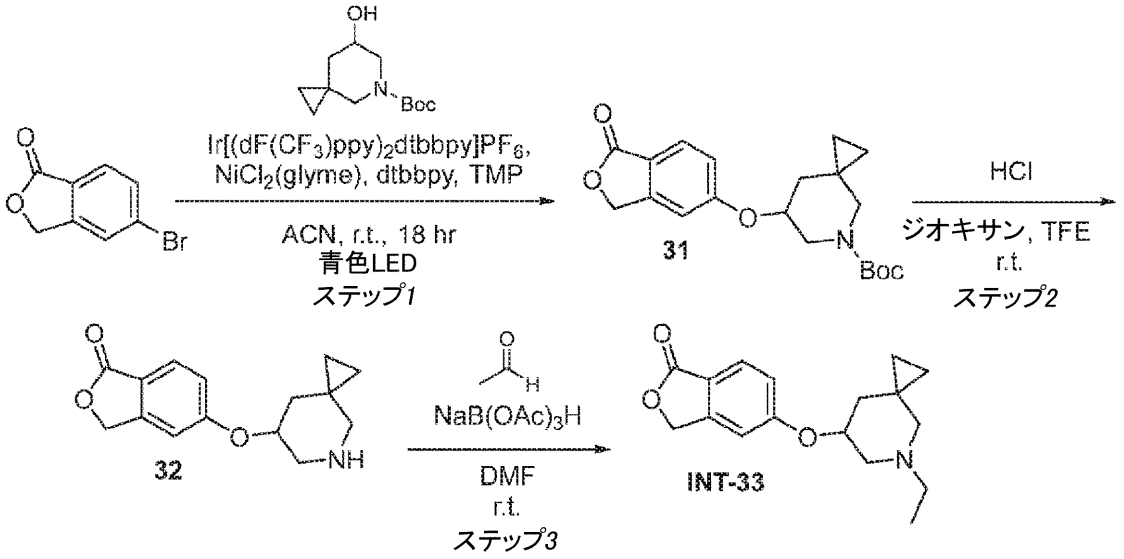


化合物ＩＮＴ－２７を、（Ｒ）－ブタン－２－オール（０．２ｍＬ、２．１７７ｍｍｏｌ）から一般的方法ＶＩＩＩに従って作製して、（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－２７を橙色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ４．７７（ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），１．８２－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３４７】

５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンのエナンチオマー（ＩＮＴ－３３）の調製

【化７８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル７－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシラート（３１）

化合物３１を、一般的方法Ｉに従って、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（０．２ｇ、０．９３９ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル７－ヒドロキシ－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシラート（ＣＡＳ番号２１６７４７６－０６－２）（２３５ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル７－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシラート３１を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔ－ブチル］$^{+}$：３０４．３。

【０３４８】

ステップ２：５－（（５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（３２）

ｔｅｒｔ－ブチル７－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－５－アザスピロ［２．５］オクタン－５－カルボキシラート３１（２７１ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ）をジオキサン（７．５４ｍＬ）に懸濁させた。ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（１．１３ｍＬ、４．５２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１８時間撹拌した。トリフルオロエタノール（２ｍＬ）を加え、続いて追加のジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（１．１３ｍｌＬ、４．５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で７２時間撹拌した。反応物を濃縮して、５－（（５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン３２）を白色の固体として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２６０．１。

【０３４９】

ステップ３：５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンのエナンチオマー（ＩＮＴ－３３）

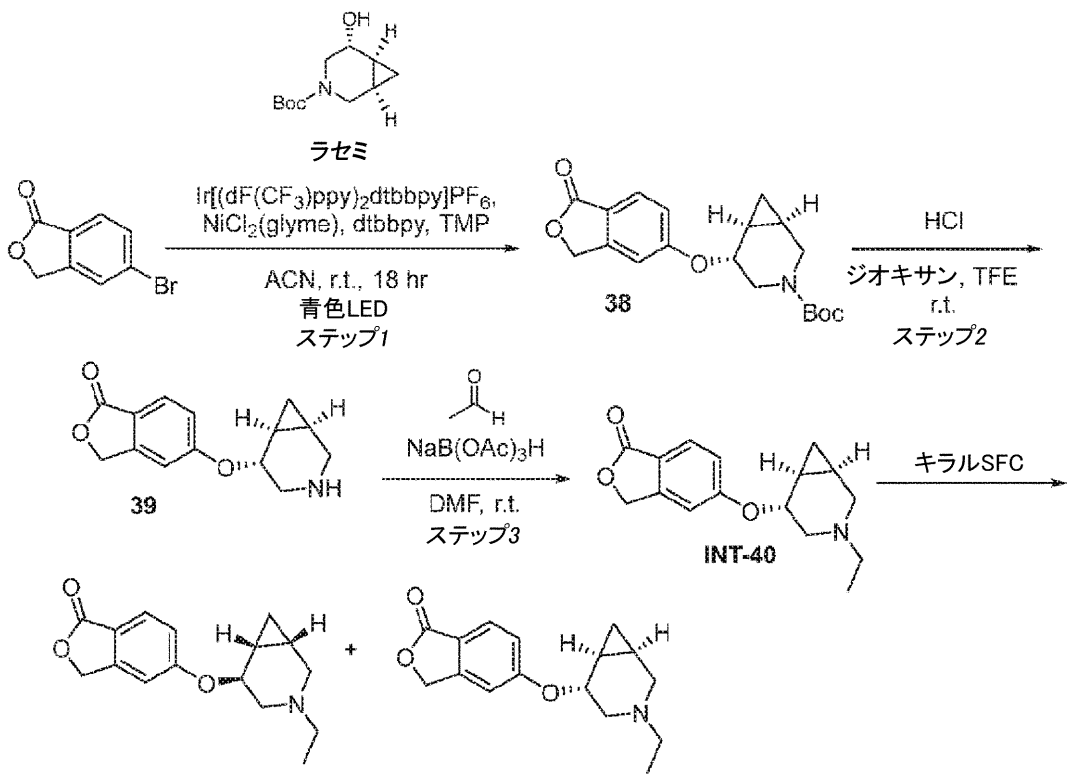
化合物ＩＮＴ－３３を、一般的方法Ｘに従って、５－（（５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン３２（１９６ｍｇ、０．７５４ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（６３．９μＬ、１．１３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％　１％ＴＥＡ含有３：１　ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ）により精製して、５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－３３を橙色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２８８．２。^{1}Ｈ　ＮＭ

Ｒ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．５５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８３－６．７４（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．６４（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｓ，２Ｈ），４．４６－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．１６（ｍ，２Ｈ），２．０８（ｄｄ，Ｊ＝１１．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．３０－１．２３（ｍ，１Ｈ），０．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），０．２９－０．００（ｍ，５Ｈ）．異性体のエナンチオマー混合物を、キラルＳＦＣ［カラム２１×２５０ｍｍ　Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＧ；ＣＯ$_2$　共溶媒　１０ｍＭ　ＮＨ$_3$含有２５％ＭｅＯＨ；８０ｇ／分、１２５バールで］により分離して、２種の単一のエナンチオマー：ピーク１：橙色の油としての５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン）のエナンチオマー１；ピーク２：橙色の油としての５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン）のエナンチオマー２を得た。

【０３５０】

５－（（（１Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン及び５－（（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンの調製

【化７９】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（３８）

４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２２５ｍｇ、１．０５６ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（ＣＡＳ番号２３０５０７９－７１－２；５－ｅｘｏ－ヒドロキシ－３－アザ－ビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルとも称される）（２４８ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（２８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ＮｉＣｌ$_2$（

ｇｌｙｍｅ）（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及びＩｒ［（ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ）$_2$ｄｔｂｂｐｙ］ＰＦ$_6$（２４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（４．５ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．１９ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート３８を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^+$：２９０．０。

【０３５１】

ステップ２：ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（３９）

化合物３９を、一般的方法ＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート３８（２２４ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮して、ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン３９を黄色の油として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４６．２。

【０３５２】

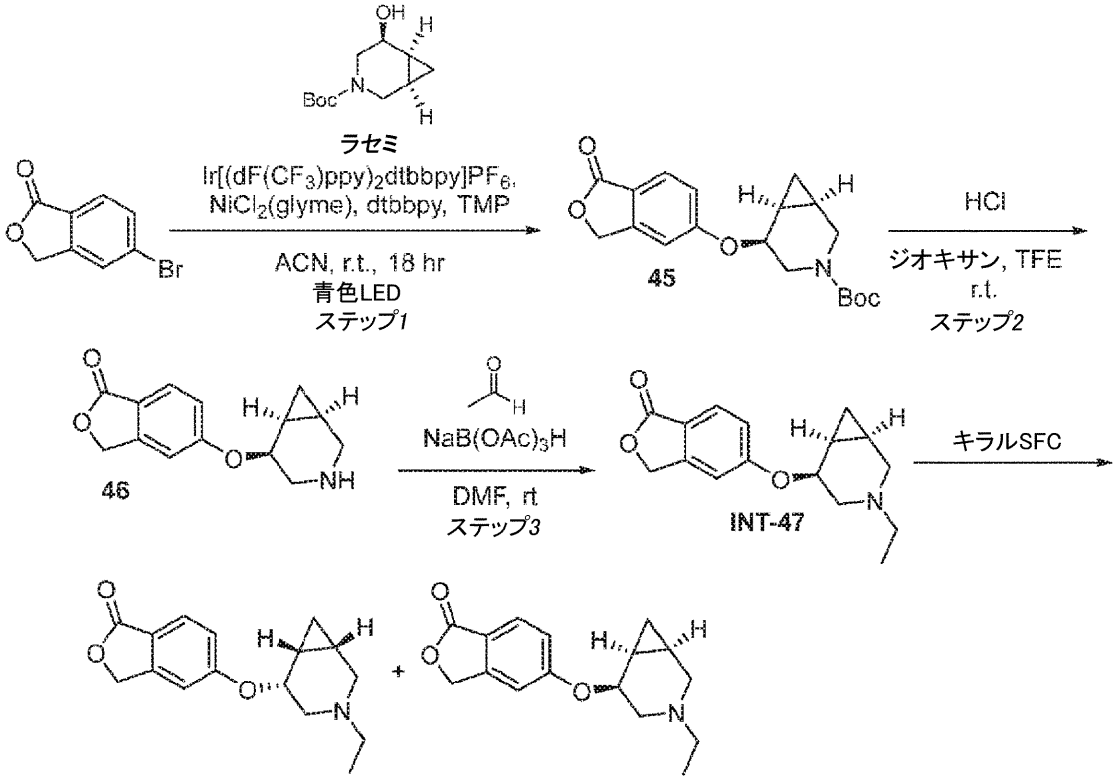
ステップ３：５－（（（１Ｓ，５Ｓ，６Ｒ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン及び５－（（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

化合物ＩＮＴ－４０を、一般的方法Ｘに従って、ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン３９（１５９ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（５５μＬ、０．９７４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）により精製して、ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４０を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－６．９８（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｓ，２Ｈ），４．６６－４．３８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｄ，Ｊ＝５８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．６９－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３２－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．１６－１．００（ｍ，３Ｈ），０．８２－０．７１（ｍ，１Ｈ），０．５７－０．４７（ｍ，１Ｈ）．異性体のエナンチオマー混合物を、キラルＳＦＣ［カラム２１×２５０ｍｍ　ＩＨ；ＣＯ$_2$　共溶媒　０．５％ＩＰＡ含有１２％ＭｅＯＨ；８０ｇ／分、１００バール、３５℃で］により分離して、２種の単一のエナンチオマー：クリーム色の固体としての５－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４０　ピーク１、Ｒｔ＝２．１８分；クリーム色の固体としての５－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４０　ピーク２、Ｒｔ＝２．３４分を得た。２つの生成物ピークに対応する２種のエナンチオマーの絶対立体化学は決定しなかった。

【０３５３】

５－（（（１Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン及び５－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（ＩＮＴ－４７）の調製

【化８０】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（４５）

４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２２５ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－ヒドロキシ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（ＣＡＳ番号２３０５０７９－３７－０；５－ｅｎｄｏ－ヒドロキシ－３－アザ－ビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステルとも称される）（２４８ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（２８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（２３ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（２４ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（４．５ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．１９ｍＬ、１．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート４５を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^+$：２９０．３。

【０３５４】

ステップ２：ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（４６）

化合物４６を、一般的方法ＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート４５（３０２ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮して、ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン４６（２１４ｍｇ、０．８７４ｍｍｏｌ）を黄色の油として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４６．２。

【０３５５】

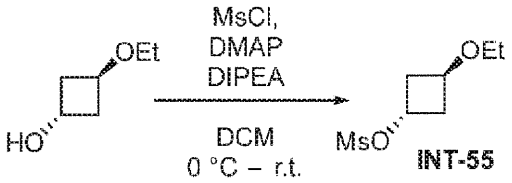
ステップ３：５－（（（１Ｓ，５Ｒ，６Ｒ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン及び５－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

化合物ＩＮＴ－４７を、一般的方法Ｘに従って、ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン４６（２１４ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（７４μＬ、１．３１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％メタノール）により精製して、ｒａｃ－５－（（（１Ｒ，５Ｓ，６Ｓ）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４７を橙色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７４．２。異性体のエナンチオマー混合物を、キラルＳＦＣ［カラム２１×２５０ｍｍ　ＩＨ；CO_2　共溶媒　０．５％ＩＰＡ含有１２％ＭｅＯＨ；８０ｇ／分、１００バール、３５℃で］により分離して、２種の単一のエナンチオマー：茶色の油としての５－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４７　ピーク１、Ｒｔ＝１．５５分；茶色の油としての５－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４７　ピーク２、Ｒｔ＝１．７０分を得た。２つの生成物ピークに対応する２種のエナンチオマーの絶対立体化学は決定しなかった。

【０３５６】

（１ｒ，３ｒ）－３－エトキシシクロブチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－５５）の調製

【化８１】

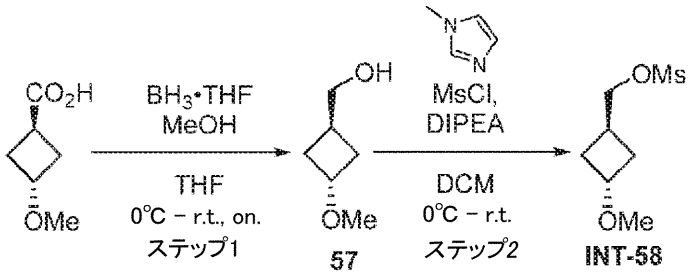


４０ｍＬバイアルに、（１ｒ，３ｒ）－３－エトキシシクロブタン－１－オール（５７０ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．３ｍＬ、７．４ｍｍｏｌ）、ＤＭＡＰ（６０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３．０ｍＬ）を入れた。ＭｓＣｌ（０．４２ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、０℃で１時間、及び室温で５時間撹拌した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液によりクエンチし、ＤＣＭで３回抽出した。有機層を合わせ、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、（１ｒ，３ｒ）－３－エトキシシクロブチルメタンスルホナートＩＮＴ－５５を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　５．２１（ｔｔ，Ｊ＝７．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．１４（ｍ，１Ｈ），３．４１（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．６２－２．４５（ｍ，４Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５７】

（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－５８）の調製

【化８２】



ステップ１：（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メタノール（５７）

ｔｒａｎｓ－３－メトキシシクロブタン－１－カルボン酸（１７５ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４．５ｍＬ）に溶解させ、０℃に冷却した。ＴＨＦ中の１Ｍボランテトラヒドロフラン錯体（４．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を室温で３６時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、メタノール（３．２６ｍＬ、８１ｍｍｏｌ）によりクエンチし、室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮乾固し、次いで、メタノール（５ｍＬ）に再溶解させた。反応物を室温で１８時間撹拌した。反応物を濃縮して、（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メタノール５７（１５６ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）を透明な油として得た。材料を粗製のまま次のステップに送った。

【０３５８】

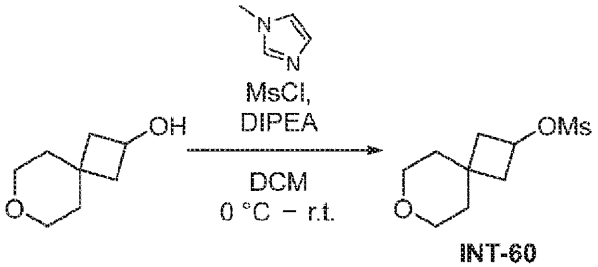
ステップ２：（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－５８）

化合物ＩＮＴ－５８を、一般的方法ＶＩＩＩに従って、（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メタノール５７（１５６ｍｇ、１．３４５ｍｍｏｌ）から出発して作製して、（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メチルメタンスルホナートＩＮＴ－５８を薄黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　４．２６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），４．０２（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．１０（ｍ，４Ｈ）．

【０３５９】

７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イルメタンスルホナート（ＩＮＴ－６０）の調製

【化８３】

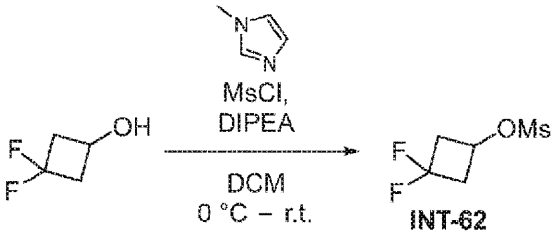


化合物ＩＮＴ－６０を、一般的方法ＶＩＩＩに従って、７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－オール（６０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）から出発して作製して、７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イルメタンスルホナートＩＮＴ－６０を橙色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　５．０５（ｐ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．０１（ｓ，３Ｈ），２．５３－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．６０（ｍ，４Ｈ）．

【０３６０】

３，３－ジフルオロシクロブチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－６２）の調製

【化８４】

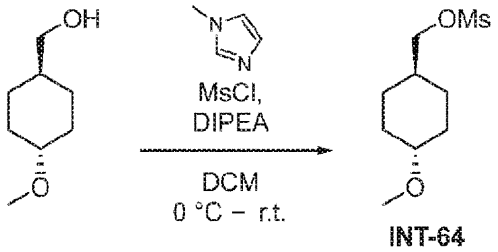


化合物ＩＮＴ－６２を、一般的方法ＶＩＩＩに従って、３，３－ジフルオロシクロブタン－１－オール（１５０ｍｇ、１．３９ｍｍｏｌ）から出発して作製して、３，３－ジフルオロシクロブチルメタンスルホナートＩＮＴ－６２を橙色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　５．０４－４．９４（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０７（ｓ，３Ｈ），３．０２－２．８５（ｍ，２Ｈ）．

【０３６１】

（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－６４）の調製

【化８５】

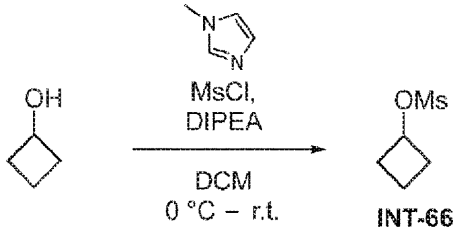


化合物ＩＮＴ－６４を、一般的方法ＶＩＩＩに従って、（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メタノール（２５０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）から出発して作製して、（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチルメタンスルホナートＩＮＴ－６４を橙色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．０６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．０６（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），２．１８－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８２－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．３１－１．１８（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０４（ｍ，２Ｈ）．

【０３６２】

シクロブチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－６６）の調製

【化８６】



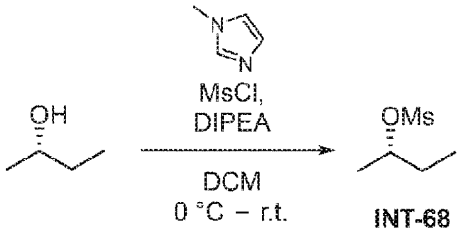
化合物ＩＮＴ－６６を、一般的方法ＶＩＩＩに従って、シクロブタノール（０．２ｍＬ、２．５５ｍｍｏｌ）から出発して作製して、シクロブチルメタンスルホナートＩＮＴ－６６を橙色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９９（

ｐｄ，Ｊ＝７．５，１．０Ｈｚ，１Ｈ），３．００（ｓ，３Ｈ），２．４８－２．２６（ｍ，４Ｈ），１．９５－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．５６（ｍ，１Ｈ）．

【０３６３】

（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナート（ＩＮＴ－６８）の調製

【化８７】

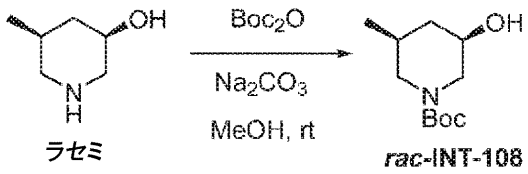


化合物ＩＮＴ－６８を、一般的方法ＶＩＩＩに従って、（Ｓ）－ブタン－２－オール（０．２ｍＬ、２．１７ｍｍｏｌ）から出発して作製して、（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－６８を橙色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．７７（ｈ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０２（ｓ，３Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，２Ｈ），１．４４（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，３Ｈ），１．０１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３６４】

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（ＩＮＴ－１０８）の調製

【化８８】

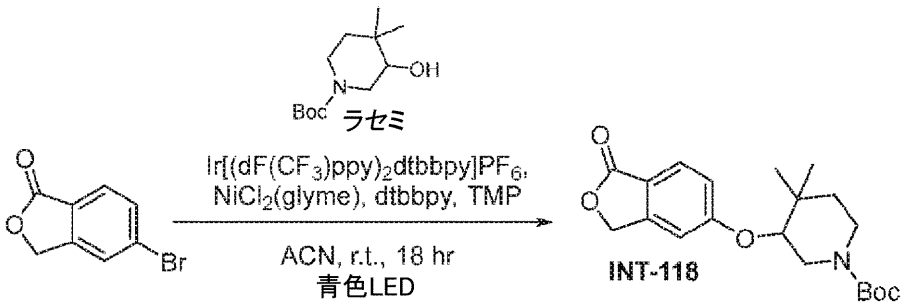


ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－３－オール（２４５ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２．５ｍＬ）溶液に、Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（２５７ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５２９ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＨ$_{2}$Ｏ（５．０ｍＬ）により希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。有機層を合わせ、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１０８を無色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。

【０３６５】

ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジメチル－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートのエナンチオマー（ＩＮＴ－１１８）の調製

【化８９】

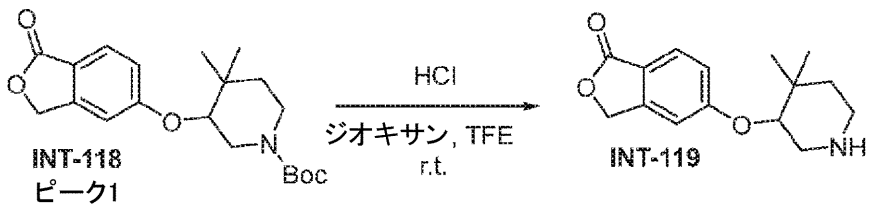


４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（０．５ｇ、２．３４７ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル３－ヒドロキシ－４，４－ジメチルピペリジン－１－カルボキシラート（５９２ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（６３ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（５２ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（５３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（９．９９ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．４１６ｍＬ、２．４６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジメチル－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１１８をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^+$：３０６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．８５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｓ，２Ｈ），３．９８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，３．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６１－３．２８（ｍ，３Ｈ），１．７６－１．６４（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．４９－１．３１（ｍ，９Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ），１．１０（ｓ，３Ｈ）．異性体のエナンチオマー混合物を、キラルＳＦＣ［カラム２１×２５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＩＧ；CO_2　共溶媒　１５％　１：１メタノール：ｉＰｒＯＨ；８０ｇ／分、１２５バールで］により分離して、２種のエナンチオマー：ピーク１：薄黄色の透明な油としてのｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジメチル－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートのエナンチオマー１（３６４ｍｇ、１．００７ｍｍｏｌ）；ピーク２：薄黄色の透明な油としてのｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジメチル－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（２１４ｍｇ、０．５９２ｍｍｏｌ）のエナンチオマー２を得た。

【０３６６】

５－（（４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（ＩＮＴ－１１９）の調製

【化９０】



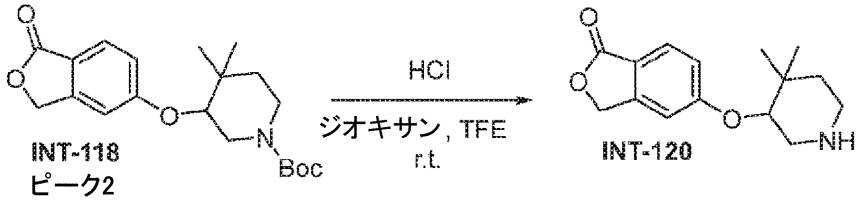
化合物ＩＮＴ－１１９を、一般的方法ＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジメチ

ル－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１１８　ピーク１（３６４ｍｇ、１．００７ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮して、５－（（４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－１１９をクリーム色の固体として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２６２．４。

【０３６７】

５－（（４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（ＩＮＴ－１２０）の調製

【化９１】

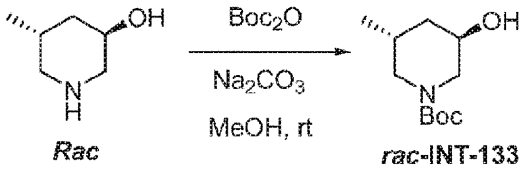


化合物ＩＮＴ－１２０を、一般的方法ＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジメチル－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１１８　ピーク２（２１４ｍｇ、０．５９２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮して、５－（（４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－１２０をクリーム色の固体として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２６２．０。

【０３６８】

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（ＩＮＴ－１３３）の調製

【化９２】

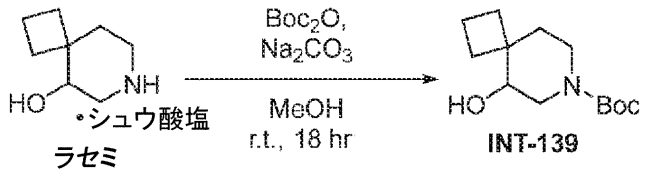


ｒａｃ－（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－オール（２５１ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（６ｍＬ）溶液に、ｂｏｃ－無水物（５２３ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（３ｍＬ）溶液をシリンジにより加えた。反応物を室温で２０時間撹拌した。反応物を濃縮して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１３３（５２０ｍｇ、２．４２ｍｍｏｌ）を得た。材料を精製せずに次の反応に直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．０６－３．８５（ｍ，２Ｈ），２．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｓ，１Ｈ），２．００（ｄｔｄ，Ｊ＝１０．７，６．７，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８５（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．７，４．１，２．１Ｈｚ，１Ｈ），１．６５（ｄ，Ｊ＝２５．６Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３２－１．１７（ｍ，２Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３６９】

ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（ＩＮＴ－１３９）の調製

【化９３】

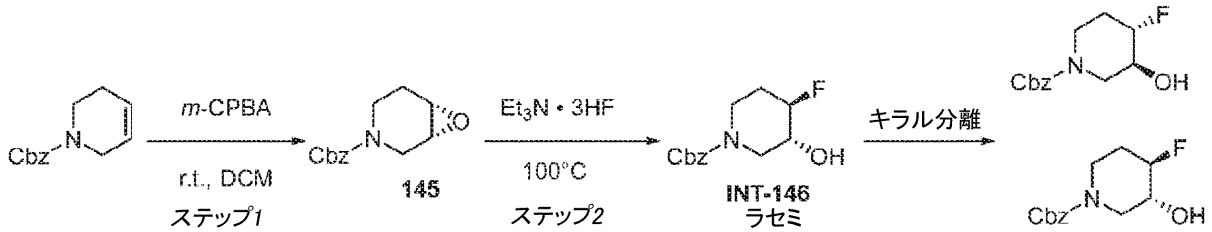


４０ｍＬバイアルに、７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－オール（５０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（５７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）、Na_2CO_3（２７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）．を入れた。反応混合物を室温で１８時間激しく撹拌した。反応混合物をブラインにより希釈し、ＤＣＭで４回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラートＩＮＴ－１３９をラセミ混合物として得た。材料を精製せずに次のステップに直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　３．５８（ｄｄ，Ｊ＝５．８，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．４３（ｍ，２Ｈ），３．２８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，２．８Ｈｚ，１Ｈ），３．１３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．１，９．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８２（ｍ，４Ｈ），１．７７－１．６３（ｍ，３Ｈ），１．５４－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０３７０】

ベンジル（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート及びベンジル（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（ＩＮＴ－１４６）の調製

【化９４】



ステップ１：ｒａｃ－ベンジル（１Ｒ，６Ｓ）－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート（１４５）

N_2下の０℃の乾燥ＤＣＭ（８０ｍＬ）中のベンジル３，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（８ｇ、３６．８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ｍ－ＣＰＢＡ（９．５３ｇ、４４．２ｍｍｏｌ、８５％）を加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ（２０ｍＬ）により希釈し、飽和$Na_2S_2O_3$水溶液（２×８０ｍＬ）で洗浄した。有機層を合わせ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（２×８０ｍＬ）、ブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、ｒａｃ－ベンジル（１Ｒ，６Ｓ）－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシラート１４５を黄色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．４３－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１３（ｓ，２Ｈ），４．０６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．５３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．３４－３．１６（ｍ，３Ｈ），２．１９－１．８４（ｍ，２Ｈ）

【０３７１】

ステップ２：ベンジル（３Ｓ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート及びベンジル（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート

ｒａｃ－ベンジル（１Ｒ，６Ｓ）－７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプ

タン－３－カルボキシラート１４５（８ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）及びＥｔ$_3$Ｎ・３ＨＦ（５．５ｇ、３４．３ｍｍｏｌ）のニートの混合物を１００℃で１６時間撹拌した。ＤＣＭ中の２０％　ＢＦ$_3$・Ｅｔ$_2$Ｏ（８０ｍＬ、１２９．７ｍｍｏｌ）を反応混合物に室温で加え、次いで、反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（８０ｍＬ）により希釈し、ＤＣＭで２回抽出した（４０ｍＬ）。有機層を合わせ、ブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料を、逆相ＨＰＬＣ（０．１％ギ酸含有水中の２０～５０％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮してＡＣＮを除去し、凍結乾燥させて、ｒａｃ－ベンジル（３Ｒ，４Ｒ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１４６を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５４．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．４５－７．２６（ｍ，５Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．２６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．３４（ｍ，１Ｈ）．

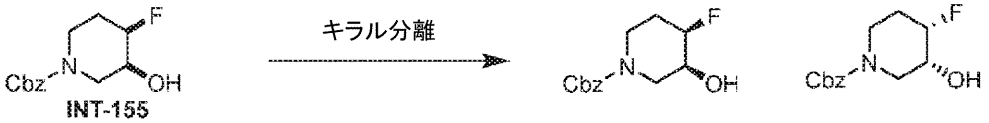
【０３７２】

異性体のラセミ混合物を、キラルＳＦＣ［カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ　２５０×３０ｍｍ　Ｉ．Ｄ；ＣＯ$_2$　共溶媒　０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ含有４０％メタノール；７０ｇ／分、１００バール、２５℃で］により更に分離して、２種のエナンチオマー：黄色の油としてのＩＮＴ－１４６　ピーク１、Ｒｔ＝２．１分、ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５４．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．４２－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ）；黄色の油としてのＩＮＴ－１４６　ピーク２、Ｒｔ＝３．９分を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２５４．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　７．４２－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．４６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｓ，２Ｈ），４．５５－４．３２（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．６２（ｍ，２Ｈ），３．５６－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，１Ｈ）．２つの生成物ピークに対応する２種のエナンチオマーの絶対立体化学は決定しなかった。

【０３７３】

ベンジル（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート及びベンジル（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（ＩＮＴ－１５５）の合成

【化９５】



国際公開第2010016005号に従って
この点まで調製

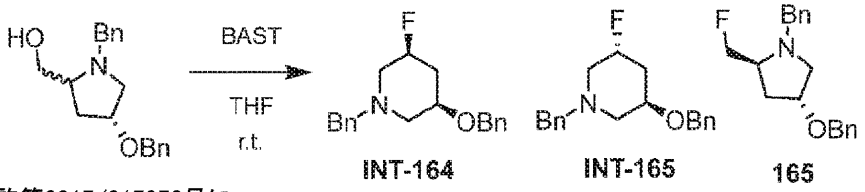
ＩＮＴ－１５５のエナンチオマー混合物（９００ｍｇ、３．５５ｍｍｏｌ）を、キラルＳＦＣ［カラム：２５０ｍｍ×３０ｍｍ、５ｕｍ　ＤＡＩＣＥＬ　ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ　ＡＤ－Ｈ；ＣＯ$_2$　共溶媒　３０％　ＭｅＯＨ＋０．１％ＮＨ$_3$・Ｈ$_2$Ｏ；６０ｇ／分、１００バールで］により分離して、２種のエナンチオマーを得た。ＩＮＴ－１５５　ピーク１、Ｒｔ＝５．７６分、無色の油として；ＬＣＭＳ［Ｍ＋２３］$^+$：２７６．２。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４６－７．２７（ｍ，５Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．９４－４．７０（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．５７（ｍ，３Ｈ），３．４９－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．２６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．６８（

ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－２０１．８．ＩＮＴ－１５５　ピーク２、Ｒｔ＝６．６５分、茶色の油として。ＬＣＭＳ　［Ｍ＋２３］$^+$：２７６．２．^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．５２－７．２９（ｍ，５Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．９３－４．７４（ｍ，１Ｈ），３．９５－３．５７（ｍ，３Ｈ），３．５０－３．３５（ｍ，２Ｈ），２．２３－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．６８（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－２０１．８．２つの生成物ピークに対応する２種のエナンチオマーの絶対立体化学は決定しなかった。

【０３７４】

<u>（３Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジン（ＩＮＴ－１６４）、（３Ｒ，５Ｒ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジン（ＩＮＴ－１６５）、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－ベンジル－４－（ベンジルオキシ）－２－（フルオロメチル）ピロリジン（１６５）の合成</u>

【化９６】



米国特許第2017/217970号に
従って
この点まで合成

（ビス－（２－メトキシエチル）アミノ）硫黄トルフルオリド（ｔｒｕｆｌｕｏｒｉｄｅ）（１１．３２ｍＬ、６１．３９ｍｍｏｌ）を、（（４Ｒ）－１－ベンジル－４－（ベンジルオキシ）ピロリジン－２－イル）メタノール（１７．９ｇ、６０．２ｍｍｏｌ）の０℃のＴＨＦ（１８０ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を室温に温め、３時間撹拌した。混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）により希釈し、ブライン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中０～４０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、生成物を含むフラクションを濃縮した。次いで、生じた材料を、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．０５％水酸化アンモニア（ａｍｍｏｎｉａ　ｈｙｄｒｏｘｉｄｅ）を含む水中６０～８０％ＡＣＮ）により更に精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮して、（３Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジンＩＮＴ－１６４を薄黄色の油として、（３Ｒ，５Ｒ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジンＩＮＴ－１６５を薄黄色の油として、及び（２Ｓ，４Ｒ）－１－ベンジル－４－（ベンジルオキシ）－２－（フルオロメチル）ピロリジン１６５を薄黄色の油として得た。

（３Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジンＩＮＴ－１６４：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３００．４。Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４０－７．２７（ｍ，１０Ｈ），４．７３－４．４４（ｍ，３Ｈ），３．６２－３．５９（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．６３－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４１（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－１８３．３３．

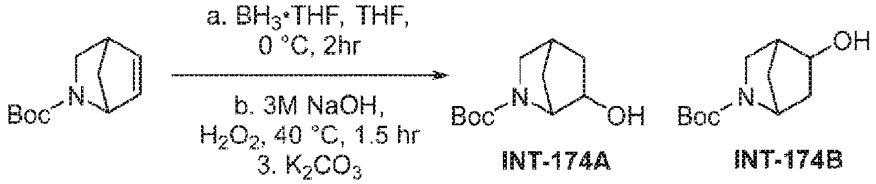
（３Ｒ，５Ｒ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジンＩＮＴ－１６５：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３００．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７　７．２７（ｓ，１０Ｈ），５．０１－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５４（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９２－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１６（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６０（ｍ，１Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７

７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　－１８２．２．
（２Ｓ，４Ｒ）－１－ベンジル－４－（ベンジルオキシ）－２－（フルオロメチル）ピロリジン１６５：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４１－７．２８（ｍ，１０Ｈ），４．６７－４．３４（ｍ，４Ｈ），４．１７－４．００（ｍ，２Ｈ），３．７１－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．１１（ｍ，１Ｈ），３．０８－２．８７（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．２３（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，１Ｈ）．

【０３７５】

ｔｅｒｔ－ブチル６－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート及びｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（ＩＮＴ－１７４Ａ及びＩＮＴ－１７４Ｂ）の調製

【化９７】



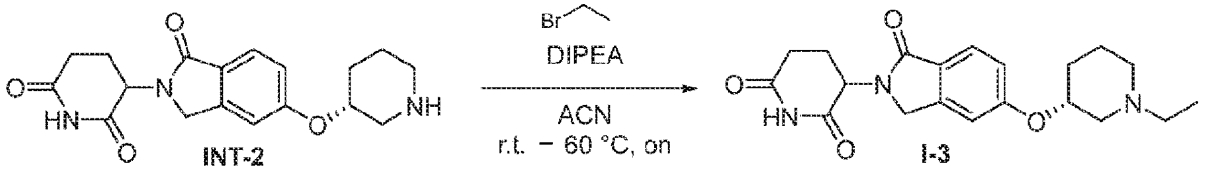
ｔｅｒｔ－ブチル２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプター５－エン－２－カルボキシラート（２ｇ、１０．２４ｍｍｏｌ）の５０ｍＬの無水ＴＨＦの溶液を氷水浴中で０℃に冷却した。ＢＨ$_3$・ＴＨＦ錯体の１Ｍ溶液（２１．０ｍＬ、２０．５ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を０℃で２時間続けた。過剰なＢＨ$_3$を、ＴＨＦ－Ｈ$_2$Ｏ（１：１混合物、１００ｍＬ）の注意深い添加により破壊した。３Ｍ　ＮａＯＨ溶液（３ｍＬ、８ｍｍｏｌ）を加え、続いて５０％過酸化水素（３．０ｍＬ、４４ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を、撹拌しながら１．５時間３５～４０℃に維持した。室温に冷却後、炭酸カリウム（０．９２ｇ、６．７ｍｍｏｌ）を加え、ＴＨＦを減圧下で除去した。残った溶液を、塩化メチレン及び水を収容した三角フラスコに注いだ。有機層を抽出し、水層を更なるＤＣＭで逆抽出した。合わせた有機抽出物を相分離器に注ぎ、濃縮して、生成物の位置異性体の混合物ＩＮＴ－１７４Ａ及びＩＮＴ１７４Ｂを無色の油として得た。この材料を、更に精製せずに粗製のまま次のステップに送った。

【０３７６】

最終化合物の調製

実施例１：３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－３）

【化９８】



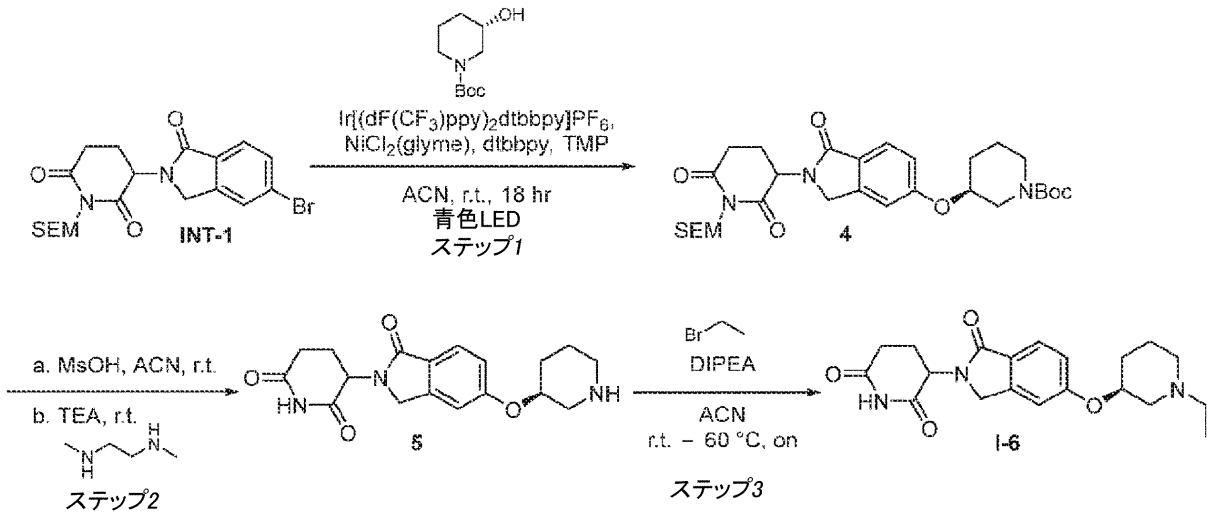
撹拌子を備えた反応バイアル内で、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１８．６ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）及びブロモエタン（７．９ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（０．５ｍＬ）に溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．０３ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１時間撹拌し、次いで６０℃に一晩加熱した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルピペリジン－

３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３７２．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄｔ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，３Ｈ），２．１５－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，１０．０Ｈｚ，１Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，１Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３７７】

実施例２：３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６）

【化９９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（４）

４０ｍＬバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（２２０．２ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１１６．４ｍｇ、０．５７８ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（９．５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（９．３ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（５．７ｍｇ、５．１μｍｏｌ）を加えた。反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。ＡＣＮ（２．５ｍＬ）を加え、続いて２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．０９ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート４を黄色い泡として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－１５６．３］＋：４１８．２。

【０３７８】

ステップ２：３－（１－オキソ－５－（（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５）

化合物５を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート４（３１５．６ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ＝１００：１））により精製して、３－（１－オキソ－５－（（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン５をわずかに灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４４．６。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．５５（ｍ，４Ｈ），２．３８（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６７－１．４４（ｍ，２Ｈ）．

【０３７９】

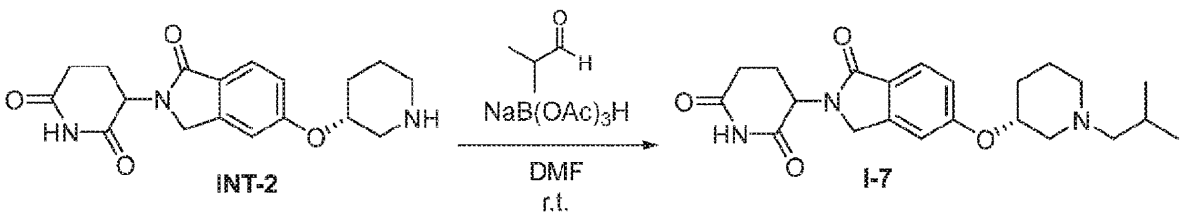
ステップ３：３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６）

撹拌子を備えた反応バイアル内で、３－（１－オキソ－５－（（（Ｓ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン５（５６．９ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）及びブロモエタン（２２．３ｍｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）をＡＣＮ（１．０ｍＬ）に溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．１０ｍＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を６０℃で２４時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－６を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７２．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｔｔ，Ｊ＝８．５，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．０２－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．３０（ｍ，３Ｈ），２．１６－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．７８－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４４－１．３１（ｍ，１Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３８０】

実施例３：３－（５－（（（Ｒ）－１－イソブチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７）

【化１００】



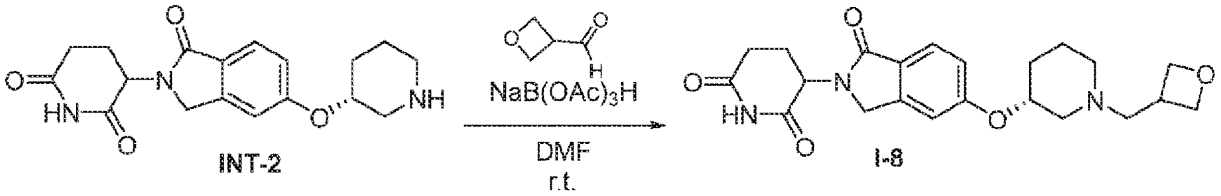
化合物Ｉ－７を、一般的方法Ｘに従って、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリ

ジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びイソブタナール（０．０２４ｍＬ、０．２７ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－イソブチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－７を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８６（ｍ，６Ｈ），１．７２－１．６０（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４１（ｍ，１Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，１Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，６Ｈ）．

【０３８１】

実施例４：３－（５－（（（Ｒ）－１－（オキセタン－３－イルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－８）

【化１０１】

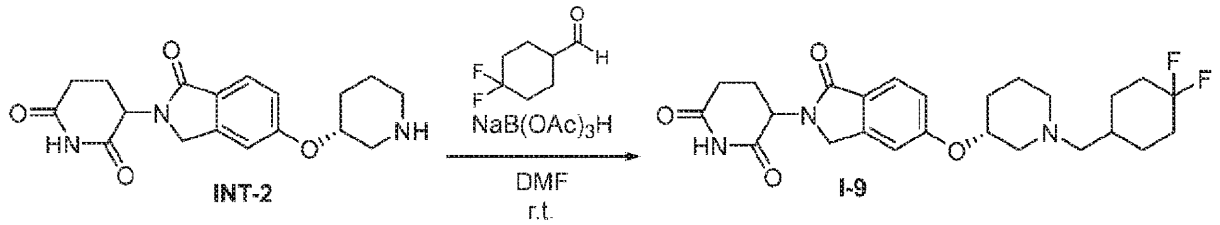


化合物Ｉ－８を、一般的方法ＩＩＩに従って、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（７２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びオキセタン－３－カルボアルデヒド（２７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－（オキセタン－３－イルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－８を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１４．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６０－４．４９（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．２８（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．５５－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０２（ｍ，１Ｈ），２．００－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．６８－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３４－１．２３（ｍ，１Ｈ）．

【０３８２】

実施例５：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－９）

【化１０２】

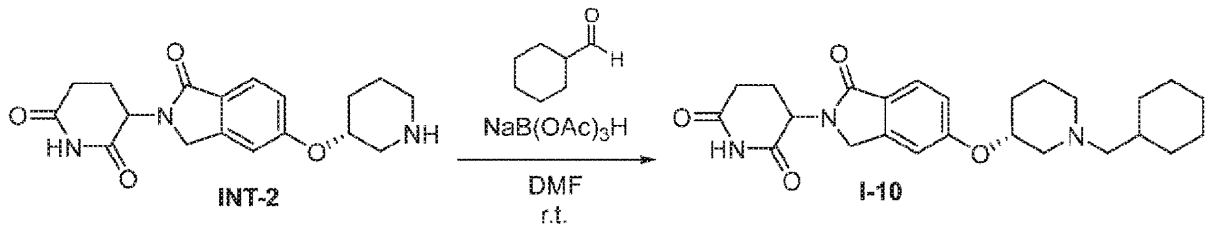


化合物Ｉ－９を、一般的方法ＩＩＩに従って、１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－カルボアルデヒド（３９ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７６．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｔ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９２（ｍ，８Ｈ），１．８４－１．５０（ｍ，７Ｈ），１．４４－１．３３（ｍ，１Ｈ），１．１５－１．０２（ｍ，２Ｈ）．

【０３８３】

実施例６：３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロヘキシルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０）

【化１０３】



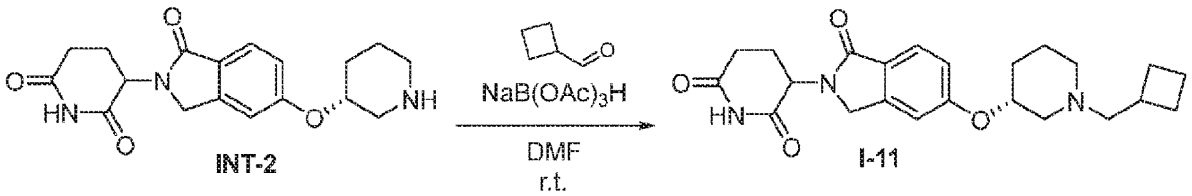
化合物Ｉ－１０を、一般的方法ＩＩＩに従って、１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及びシクロヘキサンカルボキシアルデヒド（０．０３２ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロヘキシルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１０を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｔ，Ｊ＝８．５，１．６Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３１（

ｄｄ，Ｊ＝１７．１，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，３．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．６９－１．２５（ｍ，９Ｈ），１．１７－１．００（ｍ，３Ｈ），０．７９－０．６５（ｍ，２Ｈ）．

【０３８４】

実施例７：３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロブチルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１）

【化１０４】

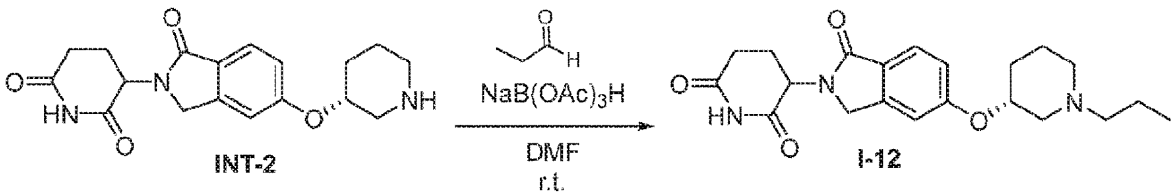


化合物Ｉ－９を、一般的方法ＩＩＩに従って、１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びシクロブタンカルバルデヒド（２５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中２５～５０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロブチルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１１のギ酸塩を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．８４（ｍ，６Ｈ），１．８２－１．３９（ｍ，６Ｈ），１．３４－１．２０（ｍ，１Ｈ）．

【０３８５】

実施例８：３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－１－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１２）

【化１０５】



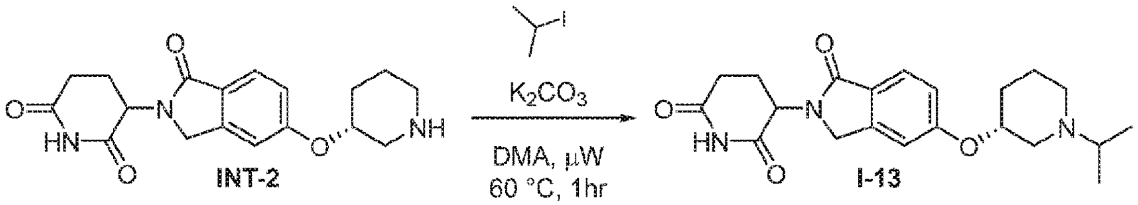
化合物Ｉ－１２を、一般的方法ＩＩＩに従って、１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６８ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及びプロパナール（０．０２１ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲル

クロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－１－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．４。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．１６（ｍ，３Ｈ），２．０７－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．７０－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．５４－１．４２（ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２５（ｍ，３Ｈ），０．７６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３８６】

実施例９：３－（５－（（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１３）

【化１０６】

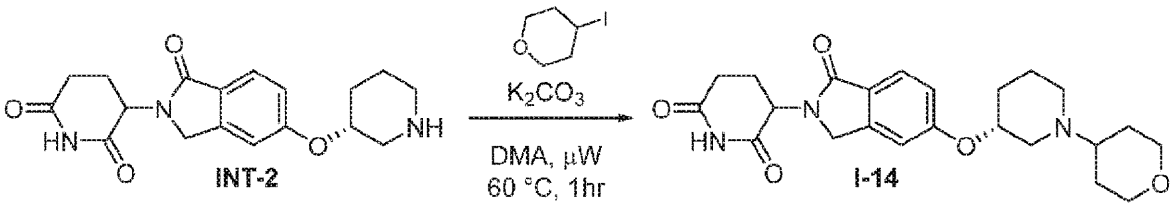


３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１．７５ｍＬ）に懸濁させた。Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。２－ヨードプロパン（０．０８７ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、６０℃で１時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、生成物３－（５－（（（Ｒ）－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．２７（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３５（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９４（ｍ，４Ｈ），１．７９－１．７１（ｍ，１Ｈ），１．６２－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３２（ｍ，３Ｈ），０．８４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３８７】

実施例１０：３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１４）

【化１０７】

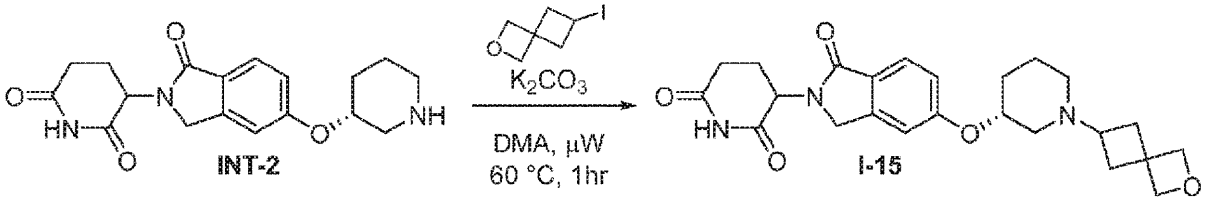


３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び４－ヨードテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン（０．１０５ｍＬ、０．８７４ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１．７５ｍＬ）に懸濁させた。K_2CO_3（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による再充填を３回行った。反応物を、１００℃で４時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１４を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，３．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３０－３．２１（ｍ，３Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９５（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．７０（ｍ，１Ｈ），１．６８－１．５９（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．３１（ｍ，４Ｈ）．

【０３８８】

実施例１１：３－（５－（（（Ｒ）－１－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５）

【化１０８】



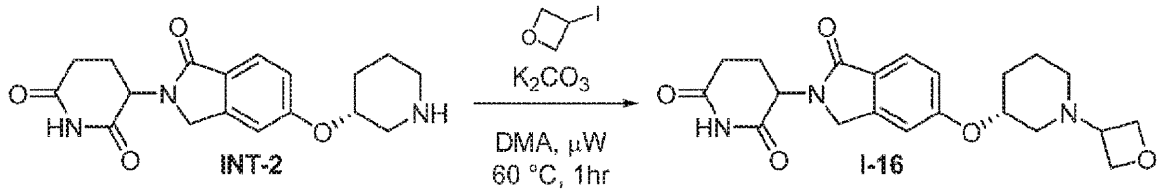
３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び６－ヨード－２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン（１９６ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１．７５ｍＬ）に懸濁させた。K_2CO_3（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による再充填を３回行った。反応物を６０℃で１時間撹拌し、次いで、１００℃で２時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカ

ゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料を、逆相塩基性ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１５のギ酸塩を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．２５（ｓ，２Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．４５－４．２７（ｍ，５Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．１７（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．６８－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４８－１．３８（ｍ，１Ｈ），１．３６－１．２５（ｍ，１Ｈ）．

【０３８９】

実施例１２：３－（５－（（（Ｒ）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１６）

【化１０９】



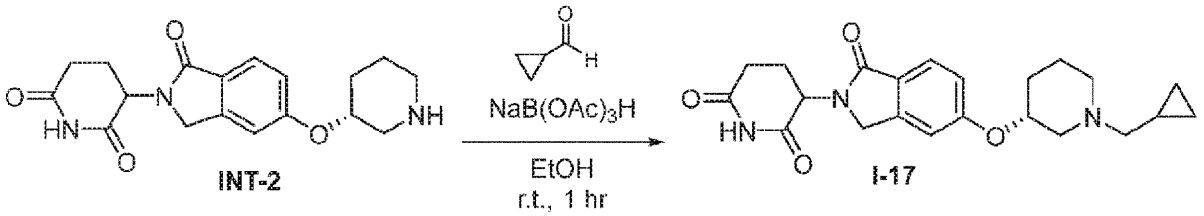
３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び３－ヨードオキセタン（０．０７７ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１．７５ｍＬ）に懸濁させた。Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による再充填を３回行った。反応物を、１００℃で合計６時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、逆相塩基性ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有するＨ$_2$Ｏ中１０～３０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１６のギ酸塩を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．７８（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５１－４．４２（ｍ，３Ｈ），４．３９（ｔｄ，Ｊ＝６．０，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３６－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１７．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８４（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．４４（

ｍ，１Ｈ），１．４１－１．２９（ｍ，１Ｈ）．

【０３９０】

実施例１３：３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１７）

【化１１０】

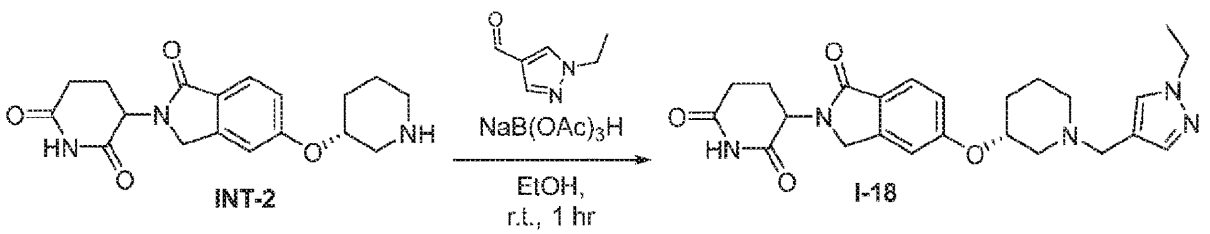


３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２３ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、続いてシクロプロパンカルバルデヒド（０．０３１ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）（ＨＭ－Ｎパーツ番号９８００－５０００）を反応物に加え、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製し、濃縮した。生成物を１：１　ＭｅＣＮ：水により希釈し、凍結乾燥させて（ｌｙｏｐｈｏｌｉｚｅｄ）、３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１７を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９８．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５７－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．０８（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），２．１９－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．６７（ｍ，１Ｈ），１．６４－１．４８（ｍ，１Ｈ），１．３６（ｑ，Ｊ＝１１．６，１１．０Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．７５（ｍ，１Ｈ），０．４８－０．３８（ｍ，２Ｈ），０．０５（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３９１】

実施例１４：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８）

【化１１１】



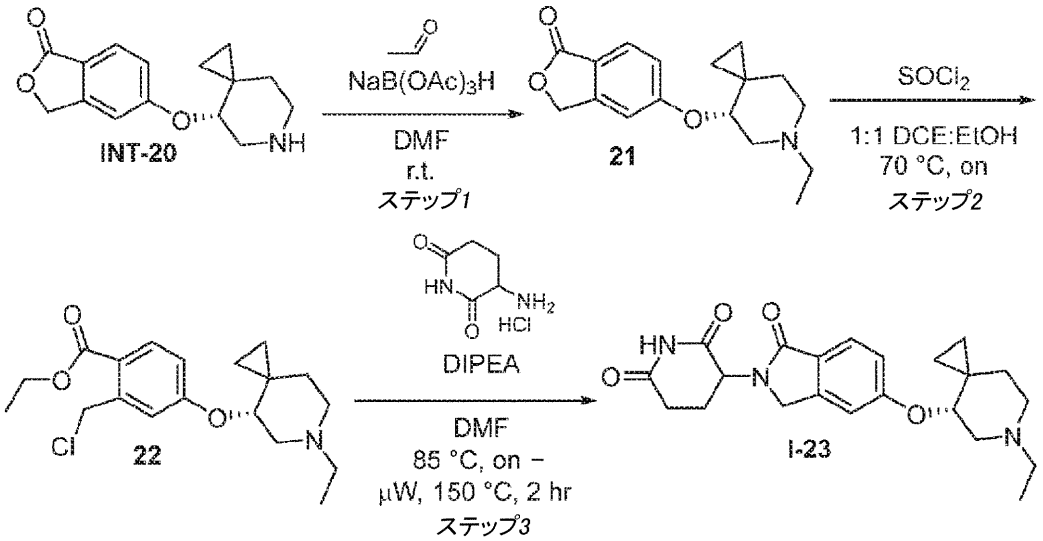
３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２３ｍｇ

、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、続いてＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）中の１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアルデヒド（５４．２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、室温で、合計で４８時間撹拌した。ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）（ＨＭ－Ｎパーツ番号９８００－５０００）を反応物に加え、反応物を濃縮した。ドライロードされた粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（１－エチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１８を無色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４５２．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄｔ，Ｊ＝８．８，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０６（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１３．６，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．７２（ｄｔ，Ｊ＝８．５，４．３Ｈｚ，１Ｈ），１．５５（ｄｄｔ，Ｊ＝１３．５，６．８，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｍ，４Ｈ）．

【０３９２】

実施例１５：３－（５－（（（Ｒ）－６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２３）

【化１１２】



ステップ１：（Ｒ）－５－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２１）

（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－２０（１６４ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４．２ｍＬ）溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２６９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。アセトアルデヒド（５４μＬ、０．９５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、（Ｒ）－５－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル

）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン２１を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２８８．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１５（ｓ，２Ｈ），４．１３（ｓ，１Ｈ），２．７５－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．５８－２．３４（ｍ，５Ｈ），１．７２－１．４３（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），０．６８－０．６０（ｍ，１Ｈ），０．５２－０．４３（ｍ，１Ｈ），０．３３－０．２４（ｍ，２Ｈ）．

【０３９３】

ステップ２：エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）ベンゾアート（２２）

２５ｍＬ二口丸底フラスコ内で、７０℃で撹拌されているジクロロエタン（２．８ｍＬ）及びエタノール（２．８ｍＬ）中の（Ｒ）－５－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン２１（１６３ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）溶液に、塩化チオニル（０．５０ｍＬ、６．８ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水により希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムによりクエンチした。反応混合物を酢酸エチルで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）ベンゾアート２２を薄黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５２．２。

【０３９４】

ステップ３：３－（５－（（（Ｒ）－６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２３）。

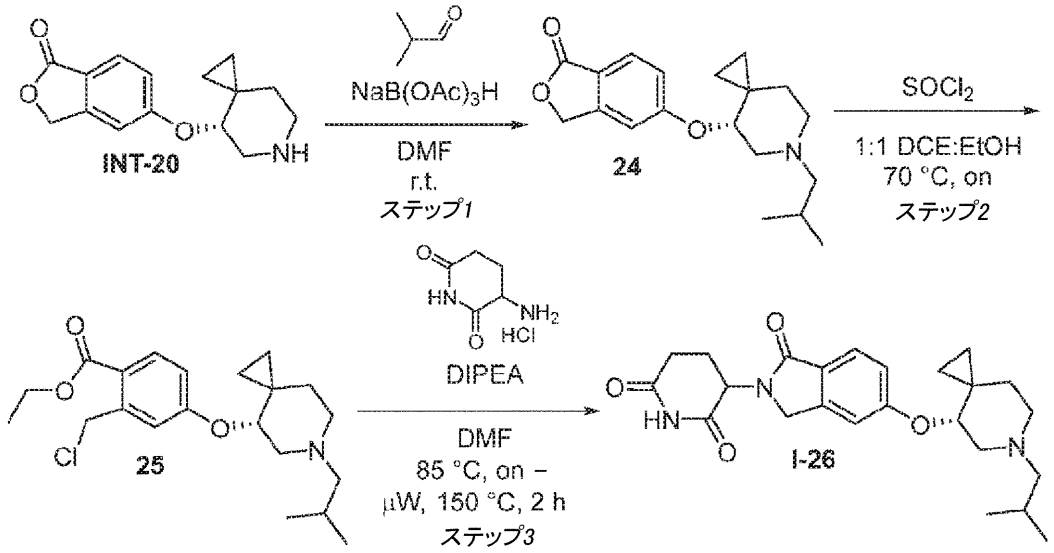
マイクロ波バイアル内で、３－アミノピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（７７ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．９４ｍＬ）に溶解させた。ＤＩＰＥＡ（０．２１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。反応物を室温で１５分間撹拌した。次いで、ＤＭＦ（１．４ｍＬ）に溶解させたエチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）ベンゾアート２２（８２．４ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。反応物を８５℃で一晩撹拌し、次いで、１５０℃で２時間マイクロ波照射した。反応物を濃縮し、シリカカラムに到達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_{3}$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２３をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１７（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｓ，１Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．２，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６８－２．４５（ｍ，４Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，４Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．２５－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．８７（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．７Ｈｚ，３Ｈ），０．５７－０．４８（ｍ，１Ｈ），０．４８－０．３８（ｍ，１Ｈ），０．３１－０．２０（ｍ，２Ｈ）．

【０３９５】

実施例１６：３－（５－（（（Ｒ）－６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－

ジオン（Ｉ－２６）

【化１１３】



ステップ１：（Ｒ）－５－（（６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２４）

化合物２４を、一般的方法ＩＩＩに従って、（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－２０（９０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）及びイソブタナール（４８μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、（Ｒ）－５－（（６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン２４を透明な油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１６．２。

【０３９６】

ステップ２：エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）ベンゾアート（２５）

化合物２５を、一般的方法ＩＶに従って、（Ｒ）－５－（（６－エチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン２４（１１４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）ベンゾアート２５を薄茶色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８０．３。

【０３９７】

ステップ３：３－（５－（（（Ｒ）－６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２６）

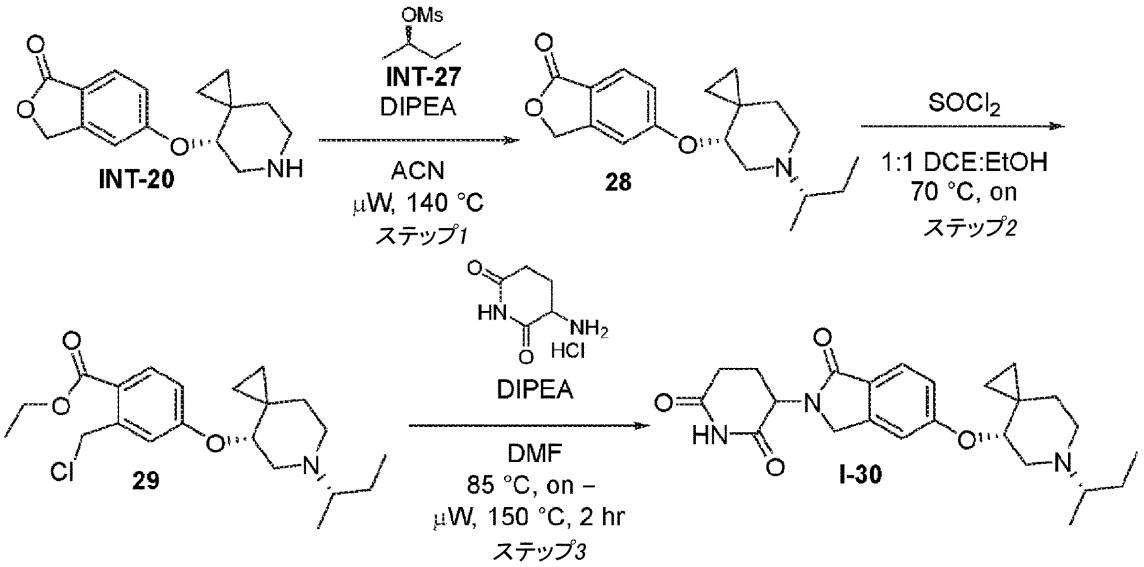
化合物Ｉ－２６を、一般的方法Ｖに従って、エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）ベンゾアート２５（５７．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて生成物を得た。材料を第２のシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により更に精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－６－イソブチル－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキ

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Ｉ－２６を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．００（ｍ，１Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．１０－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．２７－１．１５（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７４（ｍ，６Ｈ），０．６４－０．５７（ｍ，１Ｈ），０．５４－０．４８（ｍ，１Ｈ），０．３９－０．２９（ｍ，２Ｈ）．

【０３９８】

実施例１７：３－（５－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－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１１４】



ステップ１：５－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２８）

化合物２８を、一般的方法ＩＸに従って、（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－２０（２１８ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－２７（１９２ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。追加の（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－２７（１９２ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（２９３μＬ、１．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。反応物を、１４０℃で６時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_{3}$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、５－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン２８を薄橙色の油として得て、回収された出発物質（Ｒ）－５－（（６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンを薄橙色の油と

して得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３１６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｓ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．２６－４．１４（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．４８（ｍ，３Ｈ），１．７４－１．４３（ｍ，４Ｈ），１．２８（ｓ，１Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），０．８９（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．４Ｈｚ，３Ｈ），０．７７－０．７２（ｍ，１Ｈ），０．５８－０．５２（ｍ，１Ｈ），０．４０－０．３０（ｍ，２Ｈ）．

【０３９９】

ステップ２：エチル４－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート（２９）

化合物２９を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン２８（９８．８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル４－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート２９を薄橙色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８０．３。

【０４００】

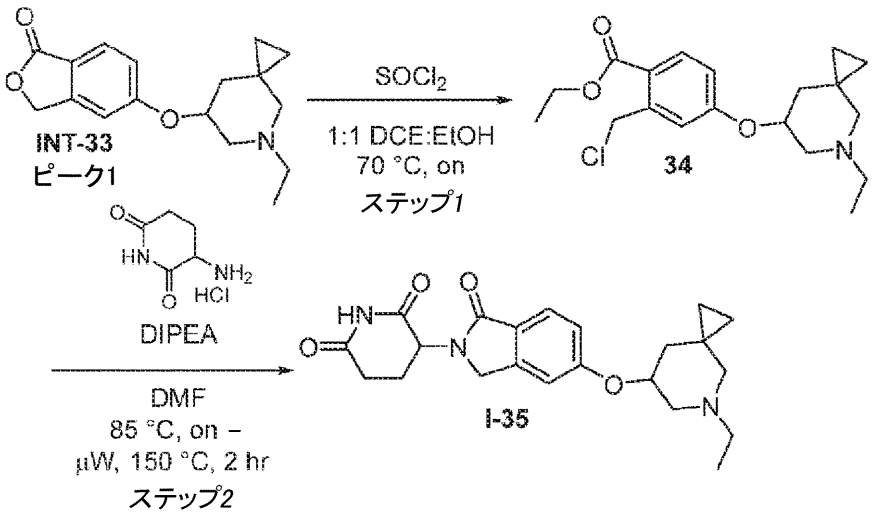
ステップ３：３－（５－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－３０）

化合物Ｉ－３０を、一般的方法Ｖに従って、エチル４－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート２９（８８．３ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラムに到達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_{3}$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮した。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＯＨを含有する水中３５～６０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（（Ｒ）－６－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－６－アザスピロ［２．５］オクタン－４－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－３０を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２６．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．０９－３．９８（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．９０－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．２３（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．２９－１．０８（ｍ，２Ｈ），０．８４－０．７２（ｍ，４Ｈ），０．６９（ｔｄ，Ｊ＝７．４，３．５Ｈｚ，２Ｈ），０．５６－０．４８（ｍ，１Ｈ），０．４６－０．３８（ｍ，１Ｈ），０．３０－０．２０（ｍ，２Ｈ）．

【０４０１】

実施例１８：ジアステレオマー３－（５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－３５）

【化１１５】



ステップ１：エチル２－（クロロメチル）－４－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）ベンゾアート（３４）の単一のエナンチオマー

化合物３４を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－３３ピーク１（２０．８８ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）ベンゾアート３４を橙色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５２．４。

【０４０２】

ステップ２：ジアステレオマー３－（５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－３５）

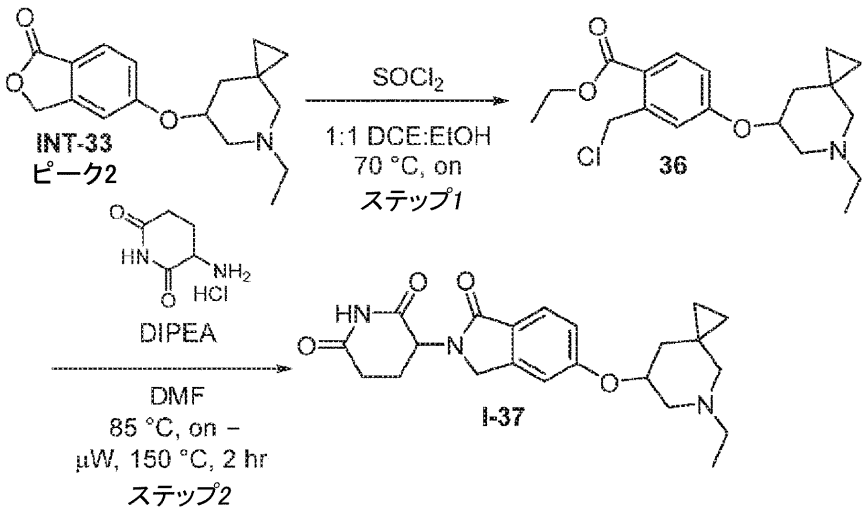
化合物Ｉ－３５を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）ベンゾアート３４（２５．７ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）の単一のエナンチオマーから出発して作製した。反応物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを凍結乾燥させて、ジアステレオマー３－（５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－３５のギ酸塩を、青みを帯びた固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１２（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１２－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．６９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５７－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．４９－０．２８（ｍ，４Ｈ）．

【０４０３】

実施例１９：ジアステレオマー３－（５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オ

クタン－７－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－３７）

【化１１６】



ステップ１：エチル２－（クロロメチル）－４－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）ベンゾアート（３６）の単一のエナンチオマー

化合物３６を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－３３ピーク２（１８．９３ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）から出発して作製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）ベンゾアート３６の単一のエナンチオマーを橙色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５２．３。

【０４０４】

ステップ２：ジアステレオマー３－（５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－３７）

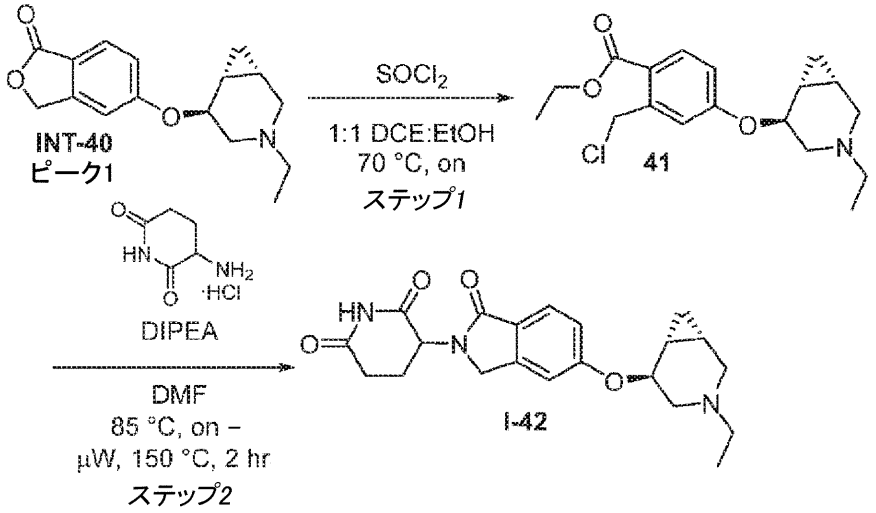
化合物Ｉ－３７を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）ベンゾアート３６の単一のエナンチオマー（２３．２ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを凍結乾燥させて、ジアステレオマー３－（５－（（５－エチル－５－アザスピロ［２．５］オクタン－７－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－３７のギ酸塩を、青みを帯びた固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１１．００（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，３Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６６－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．１５－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），２．１１－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．６９（ｄｄ，Ｊ＝１２．４，９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．５６－１．４６（ｍ，１Ｈ），０．９８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ），０．４８－０．２５（ｍ，４Ｈ）．

【０４０５】

実施例２０：３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシク

ロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－４２）

【化１１７】



ステップ１：エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート（４１）

化合物４１を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４０　ピーク１（８６．４ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から出発して作製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート４１を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３３８．２。

【０４０６】

ステップ２：３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－４２）

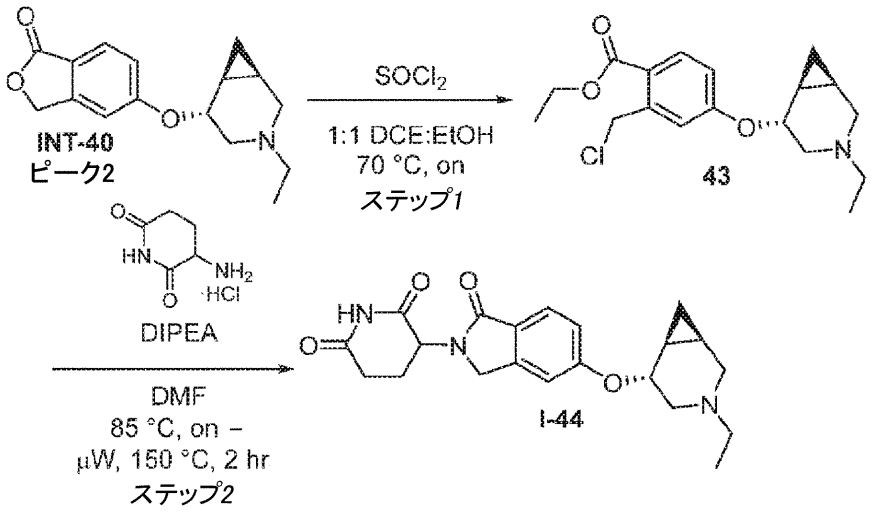
化合物Ｉ－４２を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート４１（１０７ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラムに到達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｓ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－４２を薄青色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３８４．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９０（ｓ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），７．０６－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．０１（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．００－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．２１－０．８３（ｍ，６Ｈ），０．５９（ｓ，１Ｈ），０．３９（ｓ，１Ｈ）．

【０４０７】

実施例２１：３－（５－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシク

ロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－４４）

【化１１８】



ステップ１：エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート（４３）

化合物４３を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４０　ピーク２（５０．７ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から出発して作製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート４３を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３３８．２。

【０４０８】

ステップ２：３－（５－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－４４）

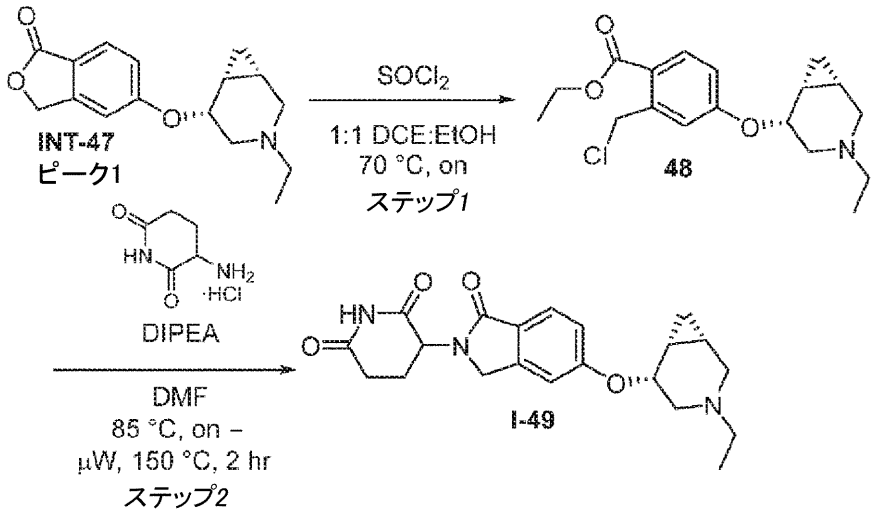
化合物Ｉ－２６を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート４３（６２．５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラムに入れられる前に粗材料を木炭のプラグに通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させ、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有するH_2O中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（１Ｒ＊，５Ｒ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－４４のギ酸塩を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８４．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．６６（ｓ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．５７－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．１４（ｍ，４Ｈ），２．

００－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．１６－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．８４（ｍ，４Ｈ），０．６３－０．５３（ｍ，１Ｈ），０．３８（ｑ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４０９】

実施例２２　３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－４９）

【化１１９】



ステップ１：エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート（４８）

化合物４８を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４７　ピーク１（４７．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から出発して作製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート４８を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３３８．２。

【０４１０】

ステップ２：３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－４９）

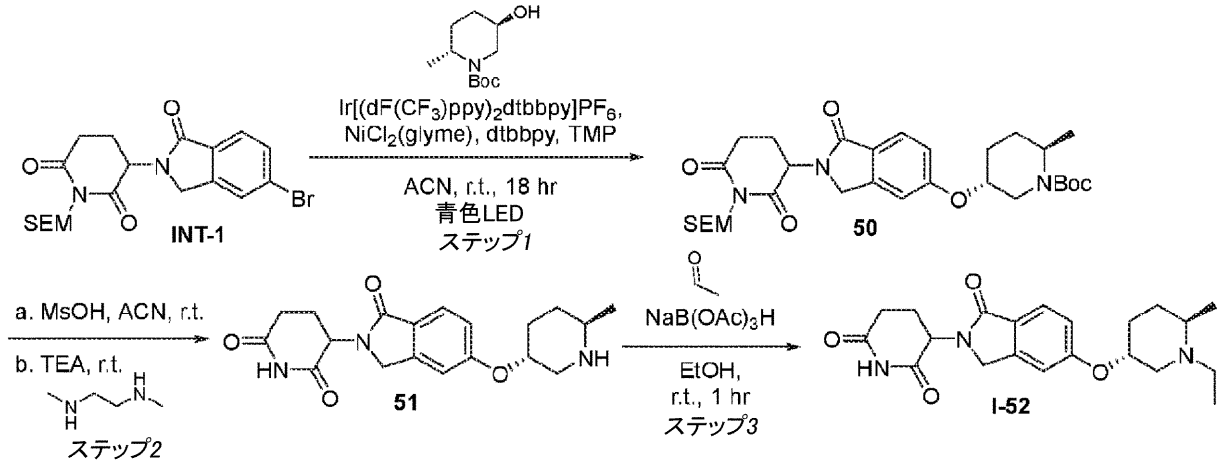
化合物Ｉ－４９を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート４８（５８．４ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラムに到達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させ、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－４９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３８４．３。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．４９（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７

．５３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９１－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．４６（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１８（ｍ，６Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．２８－１．１３（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．６４－０．５３（ｍ，１Ｈ），０．４１－０．３３（ｍ，１Ｈ）．

【０４１１】

実施例２３：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｒ）－１－エチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－５２）

【化１２０】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（５０）

化合物５０を、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（５００ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２３７ｍｇ、１．１０ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート５０を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］⁻：５８６．３。

【０４１２】

ステップ２：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｒ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（５１）

化合物５１を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート５０（２５１ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により希釈し、４：１　ＤＣＭ：ＴＦＥで３回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー

（ＥｔＯＡｃ中０～１００％ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ＝１００：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｒ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン５１を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．１。

【０４１３】

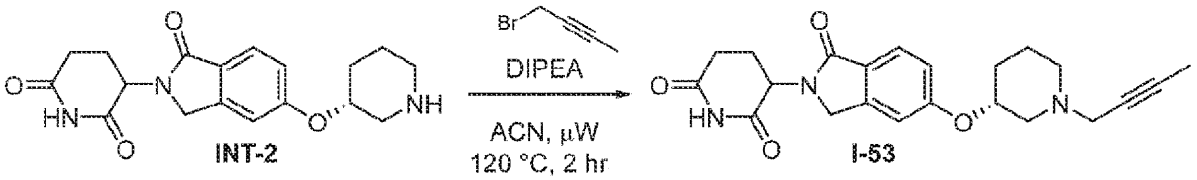
ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｒ）－１－エチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－５２）

３－（５－（（（３Ｒ，６Ｒ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン５１（６２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５５．１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１ｍＬ）溶液に、アセトアルデヒド（０．０１５ｍＬ、０．２６０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｒ）－１－エチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－５２を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤ$_2$Ｃｌ$_2$）δ　８．１９－８．０５（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－６．９５（ｍ，２Ｈ），５．１２（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｓ，１Ｈ），４．３９－４．２６（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．１８（ｍ，１Ｈ），２．９２－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．６１（ｄｑ，Ｊ＝１３．８，７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４０－２．１２（ｍ，５Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．３８（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，３Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４１４】

実施例２４：３－（５－（（（Ｒ）－１－（ブタ－２－イン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－５３）

【化１２１】



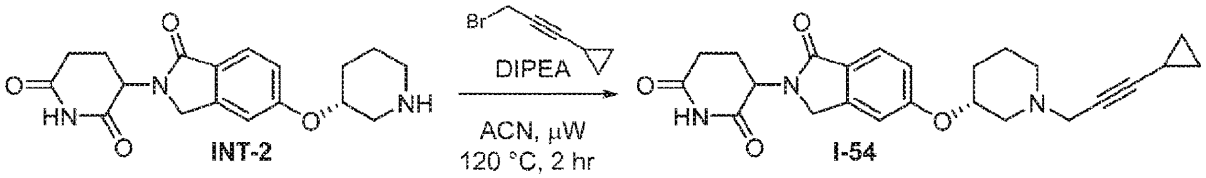
２ｍＬマイクロ波バイアル内で、ＤＩＰＥＡ（５１ｕＬ、０．２９１ｍｍｏｌ）及び１－ブロモ－２－ブチン（１７ｕＬ、０．１８９ｍｍｏｌ）を、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（１ｍＬ）溶液に加えた。反応物を、１２０℃で２時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物をアセトンにより希釈し、ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）（ＨＭ－Ｎパーツ番号９８００－５０００）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、無色の油である生成物を得たが、それは高真空下で泡になった。生成物を凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（ブタ－２－イン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－５３を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９６．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．

０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．４２－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．２５（ｓ，２Ｈ），３．１８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５３（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．１５（ｍ，３Ｈ），１．９８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，４Ｈ），１．５６（ｓ，１Ｈ），１．３８（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４１５】

実施例２５：３－（５－（（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピルプロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－５４）

【化１２２】

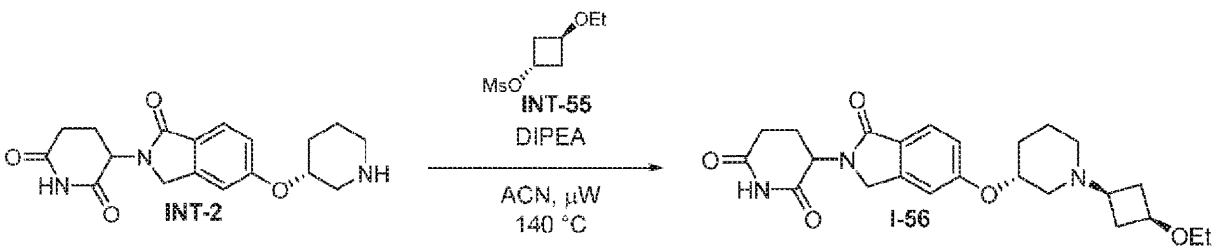


３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（７３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を５ｍＬマイクロ波バイアルに加え、続いてＡＣＮ（２．１ｍＬ）及びＤＩＰＥＡ（７４ｕＬ、０．４２５ｍｍｏｌ）中の（３－ブロモプロパ－１－イン－１－イル）シクロプロパン（４４ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、１２０℃で２時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物をＤＣＭにより希釈し、ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）（ＨＭ－Ｎパーツ番号９８００－５０００）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。生成物材料を凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（３－シクロプロピルプロパ－２－イン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－５４をふわふわした白色固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄｔ，Ｊ＝８．４，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－６．９６（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，１Ｈ），４．４５－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，２Ｈ），２．９１（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１８．７Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，２Ｈ），１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５５（ｍ，１Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝４１．６Ｈｚ，２Ｈ），０．７４（ｄｔ，Ｊ＝８．４，３．０Ｈｚ，２Ｈ），０．５４（ｄｑ，Ｊ＝５．８，２．９Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４１６】

実施例２６：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（１ｓ，３Ｓ）－３－エトキシシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－５６）

【化１２３】



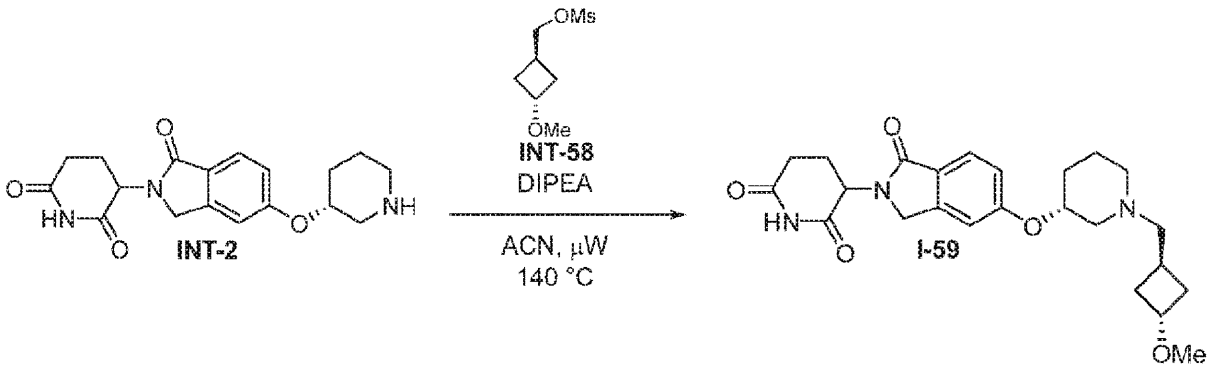
５ｍＬマイクロ波バイアルに、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－

イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、（１ｒ，３ｒ）－３－エトキシシクロブチルメタンスルホナートＩＮＴ－５５（８０ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（０．５ｍＬ）を入れた。反応物を、１４０℃で合計４時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（１ｓ，３Ｓ）－３－エトキシシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－５６を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４２．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ　８．０４（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１２－６．９５（ｍ，２Ｈ），５．１９－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．７１－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６２（ｍ，１Ｈ），３．３７（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｓ，１Ｈ），２．９４－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４１７】

実施例２７：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－５９）

【化１２４】



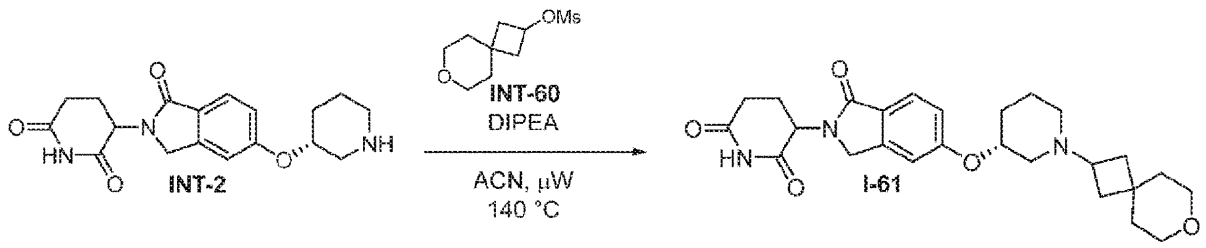
化合物Ｉ－５９を、一般的方法ＩＸに従って、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メチルメタンスルホナートＩＮＴ－５８（５１ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（（１ｒ，３Ｒ）－３－メトキシシクロブチル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－５９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４４２．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｐ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３０（ｓ，１Ｈ），３．０９（ｓ，３Ｈ），２．９７－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｑ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，３Ｈ），２．１４－１．８５（ｍ，８Ｈ），１．７６－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．６０－１．４６（ｍ，１Ｈ

），１．４２－１．３０（ｍ，１Ｈ）．

【０４１８】

実施例２８：３－（５－（（（Ｒ）－１－（７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６１）

【化１２５】

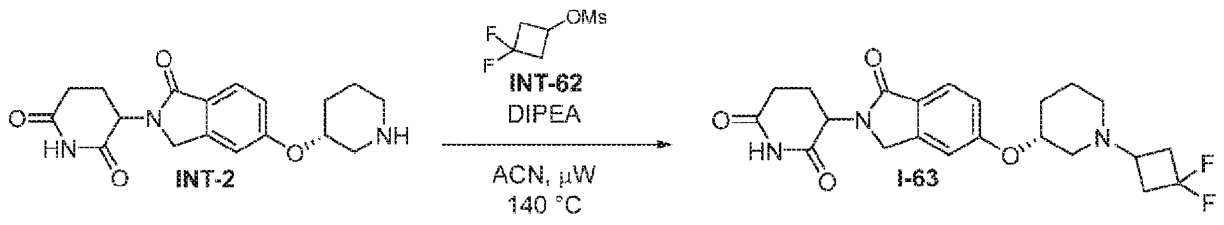


化合物Ｉ－６１を、一般的方法ＩＸに従って、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（７０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）及び７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イルメタンスルホナートＩＮＴ－６０（７９ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（７－オキサスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－６１を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４６８．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．２１（ｍ，１Ｈ），２．８９－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．７４（ｍ，６Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．２８（ｍ，７Ｈ）．

【０４１９】

実施例２９：３－（５－（（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６３）

【化１２６】



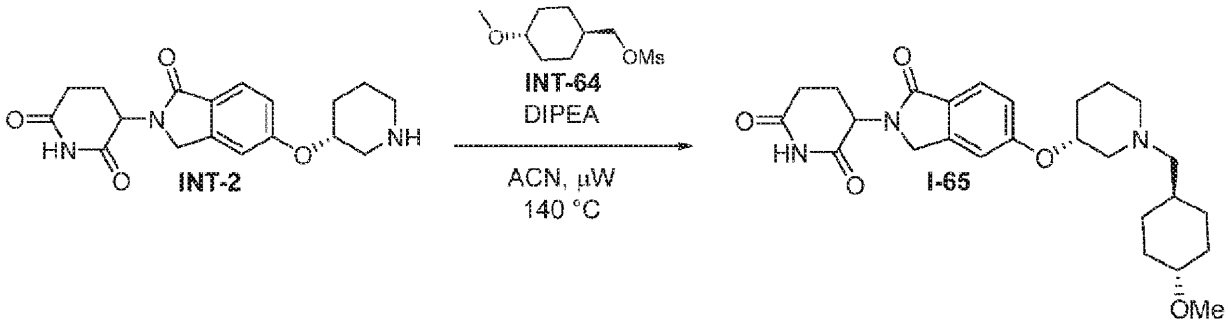
３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロシクロブチルメタンスルホナートＩＮＴ－６２（５４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を２ｍＬマイクロ波バイアルに加え、ＡＣＮ（０．７３ｍＬ）に懸濁させた。ＤＩＰＥＡ（０．０６ｍＬ、０．３４ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による

最充填を３回行った。反応物を、１４０℃で合計１４時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－６３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１７．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９０－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７０－２．４８（ｍ，５Ｈ），２．３９－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．０２－１．８５（ｍ，４Ｈ），１．７５－１．６３（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．２６（ｍ，２Ｈ）．

【０４２０】

実施例３０：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６５）

【化１２７】

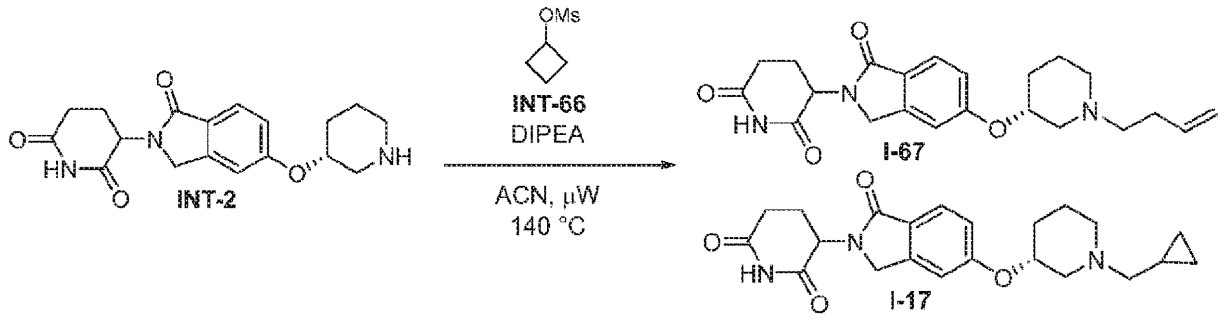


化合物Ｉ－６５を、一般的方法ＩＸに従って、３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）及び（（１ｒ，４ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチルメタンスルホナートＩＮＴ－６４（５８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（（１ｒ，４Ｒ）－４－メトキシシクロヘキシル）メチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－６５を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４７０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，３．２Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，３Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９３（ｍ，８Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．３３（ｍ，３Ｈ），１．１３－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．９０－０．７８（ｍ，２Ｈ）．

【０４２１】

実施例３１：３－（５－（（（Ｒ）－１－（ブタ－３－エン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６７）

【化１２８】



３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びシクロブチルメタンスルホナートＩＮＴ－６６（６６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を２ｍＬマイクロ波バイアルに加え、ＡＣＮ（１．５ｍＬ）に懸濁させた。ＤＩＰＥＡ（０．１０ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、反応物の脱気及び窒素による最充填を３回行った。反応物を、１４０℃で２時間、マイクロ波照射下で撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（ブタ－３－エン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－６７を白色の固体として、及び３－（５－（（（Ｒ）－１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１７を白色の固体として得た。

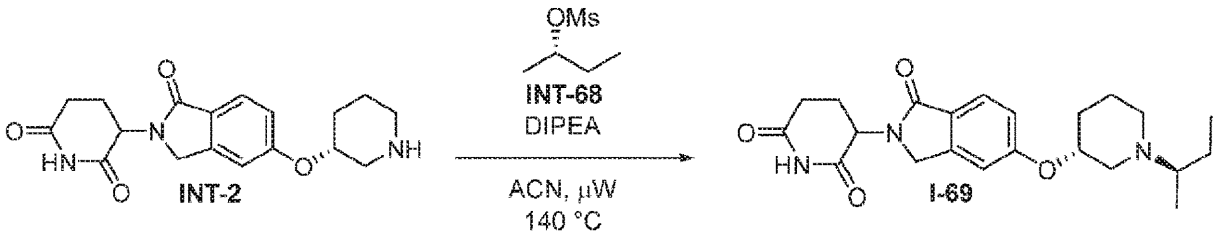
【０４２２】

３－（５－（（（Ｒ）－１－（ブタ－３－エン－１－イル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６７）：ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９８．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．８１－５．６３（ｍ，１Ｈ），５．０８－４．９３（ｍ，２Ｈ），４．８９（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．２４（ｍ，３Ｈ），２．２０－１．８５（ｍ，６Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５８－１．４０（ｍ，１Ｈ），１．３７－１．２３（ｍ，１Ｈ）．

【０４２３】

実施例３２：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－６９）

【化１２９】

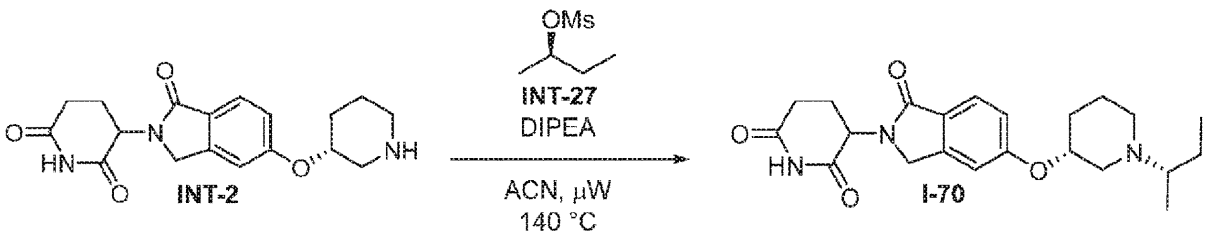


化合物Ｉ－６９を、一般的方法ＩＸに従って、１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－６８（６６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－６９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．２５（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１５－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．７０－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．５５－１．１１（ｍ，４Ｈ），０．８６－０．７１（ｍ，６Ｈ）．

【０４２４】

実施例３３：３－（５－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７０）

【化１３０】



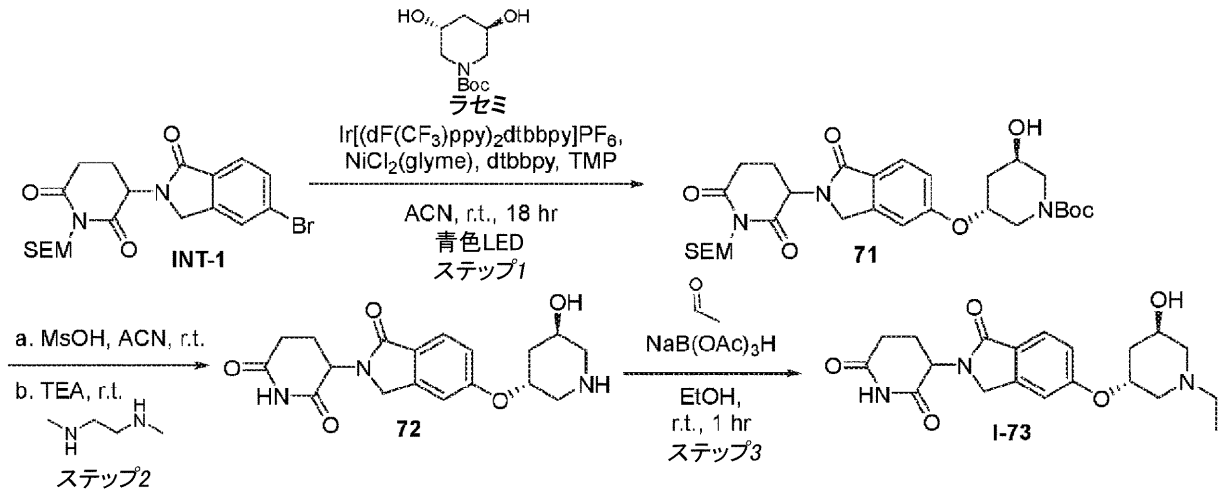
化合物Ｉ－７０を、一般的方法ＩＸに従って、１－（ヒドロキシメチル）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１００ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－２７（６６ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－７０を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝４．６，２．

２Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４５－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９２－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．１９（ｍ，３Ｈ），２．１４－１．８６（ｍ，３Ｈ），１．７１－１．５９（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．１０（ｍ，４Ｈ），０．８７－０．７３（ｍ，６Ｈ）．

【０４２５】

実施例３４：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７３）

【化１３１】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（７１）

７１を、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（８５０ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ）　ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（４８９ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～５０％アセトン）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート７１を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：５８８．３。

【０４２６】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７２）

７２を、一般的方法ＶＩＩに従って、７１（４５３ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ＥｔＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン７２（２７６ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）を得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６０．２。

【０４２７】

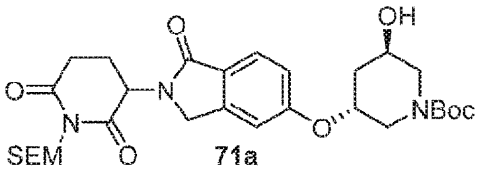
ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７３）

ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン７２（２７６ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１．３０ｇ、６．１４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５．０ｍＬ）溶液に、アセトアルデヒド（０．３４ｍＬ、６．１４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－７３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，重水）δ　８．４３（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２３－７．２０（ｍ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．３２（ｓ，１Ｈ），３．９２－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，２Ｈ），２．９８－２．７９（ｍ，３Ｈ），２．４９（ｑｄ，Ｊ＝１２．９，５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｄｔｄ，Ｊ＝１３．０，５．２，２．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７８（ｓ，１Ｈ），１．３４（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４２８】

実施例３４ａ：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（７１ａ）

【化１３２】

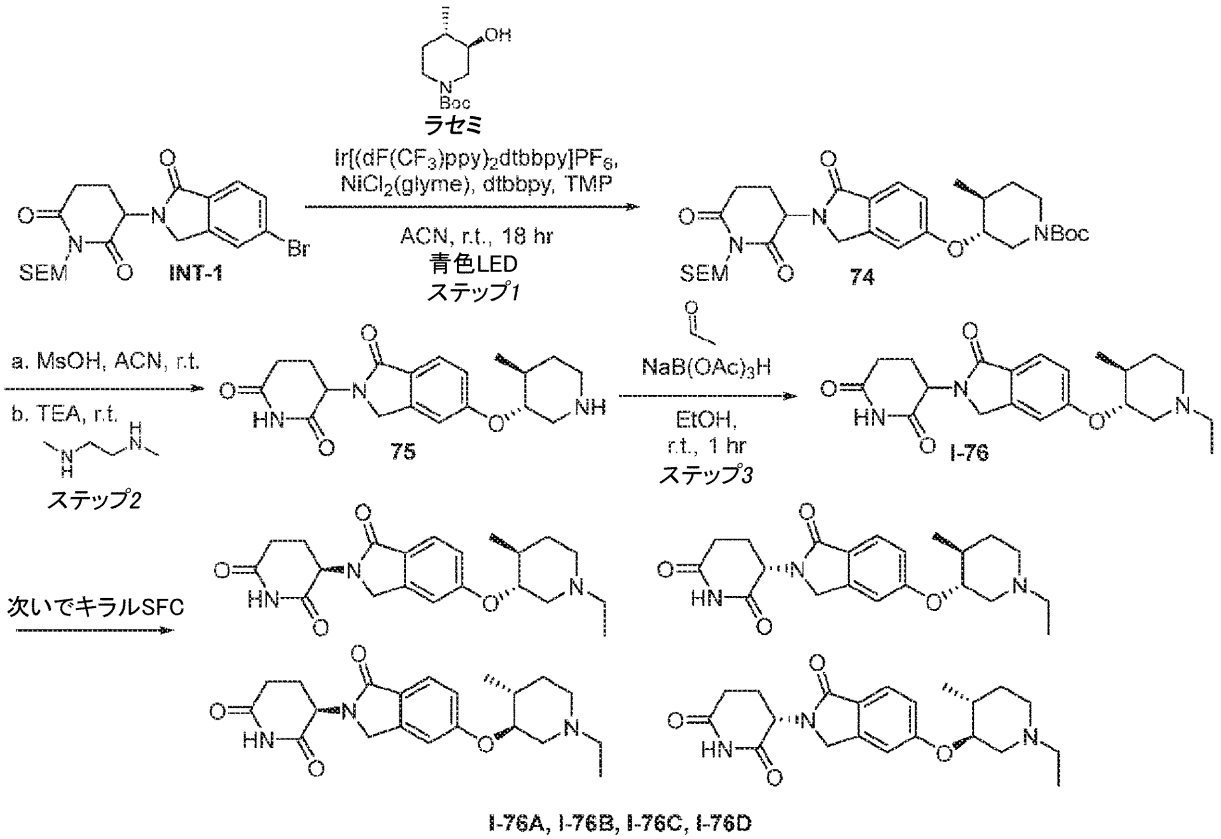


実施例３４ａを、先の実施例３４との類推により、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３，５－ジヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートから出発して合成した。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$：５８８．３。

【０４２９】

実施例３５：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７６）；（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、及び（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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１３３】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（７４）

７４を、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（１．８５ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）及びｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（９６６ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応混合物をろ過し、濃縮して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート７４を黄色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］⁻：５８６．７

【０４３０】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（７５）

７５を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート７４（２．４ｇ、４．０８ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を飽和$NaHCO_3$水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ＴＦＥで３回抽出した。有機層を合わせ、濃縮し、粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｒａｃ－３－（５－

（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン７５を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５８．４。

【０４３１】

ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７６）、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、及び（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン７５（３５０ｍｇ、０．９７９ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３１１ｍｇ、１．４６９ｍｍｏｌ）の０℃のＥｔＯＨ（５ｍＬ）溶液に、アセトアルデヒド（６４．７ｍｇ、１．４６９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－７６を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ　７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄｄｄ，Ｊ＝８．５，３．９，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１２（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．２，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４１－４．１９（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｑｄ，Ｊ＝９．４，４．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３１－３．１２（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．３７（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０７－１．８７（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７５（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６１（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．３６（ｍ，１Ｈ），１．０９－０．９６（ｍ，６Ｈ）．

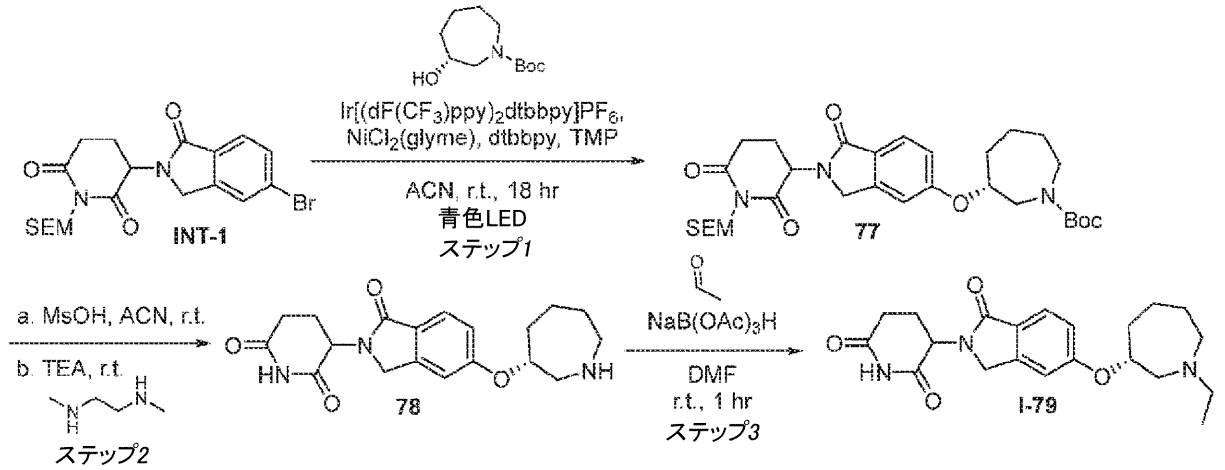
【０４３２】

異性体のジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ［カラム２０×２５０ｍｍ　ＥＳのＣｈｒｏｍｅｇａＣｈｉｒａｌ　ＣＣ４；CO_2　共溶媒　０．２５％トリエチルアミン含有５５％エタノール／ＡＣＮ（１：３）；８０ｇ／分、１００バール、２５℃で］により分離して、４種の立体異性体：白色の固体としてのピーク１（実施例３５Ａ）、Ｒｔ＝１．７４分；白色の固体としてのピーク２（実施例３５Ｂ）、Ｒｔ＝１．５６分を得た。２種の立体異性体には、キラルＳＦＣ［カラム３０×２５０ｍｍ　Ｒｅｇｉｓ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＲｅｇｉｓＰａｃｋ；CO_2　共溶媒　０．２５％トリエチルアミン含有３５％イソプロパノール；８０ｇ／分、１００バール、２５℃で］による追加の分離が必要であり、２種の単一の立体異性体：白色の固体として得られたピーク３（実施例３５Ｃ）、Ｒｔ＝２．９８分；白色の固体として得られたピーク４（実施例３５Ｄ）、Ｒｔ＝を得た。４つの生成物ピークに対応する４種の立体異性体の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４３３】

実施例３６：３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７９）

【化１３４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート（７７）

化合物７７は、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（２００ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシラート（１０４ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート７７を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－１５６．３４］$^{+}$：４３２．４。

【０４３４】

ステップ２：３－（５－（（（Ｒ）－アゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－２，６－ジオン（７８）

ＡＣＮ（１．０ｍＬ）に溶解させたｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート７７（４４．４ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）に、メタンスルホン酸（０．１ｍＬ、１．５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で２時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、トリエチルアミン（０．４３ｍＬ、３．１ｍｍｏｌ）を加え、続いてＮ１，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（０．０１６ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で９６時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮して、３－（５－（（（Ｒ）－アゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン７８を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５８．２。

【０４３５】

ステップ３：３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－７９）

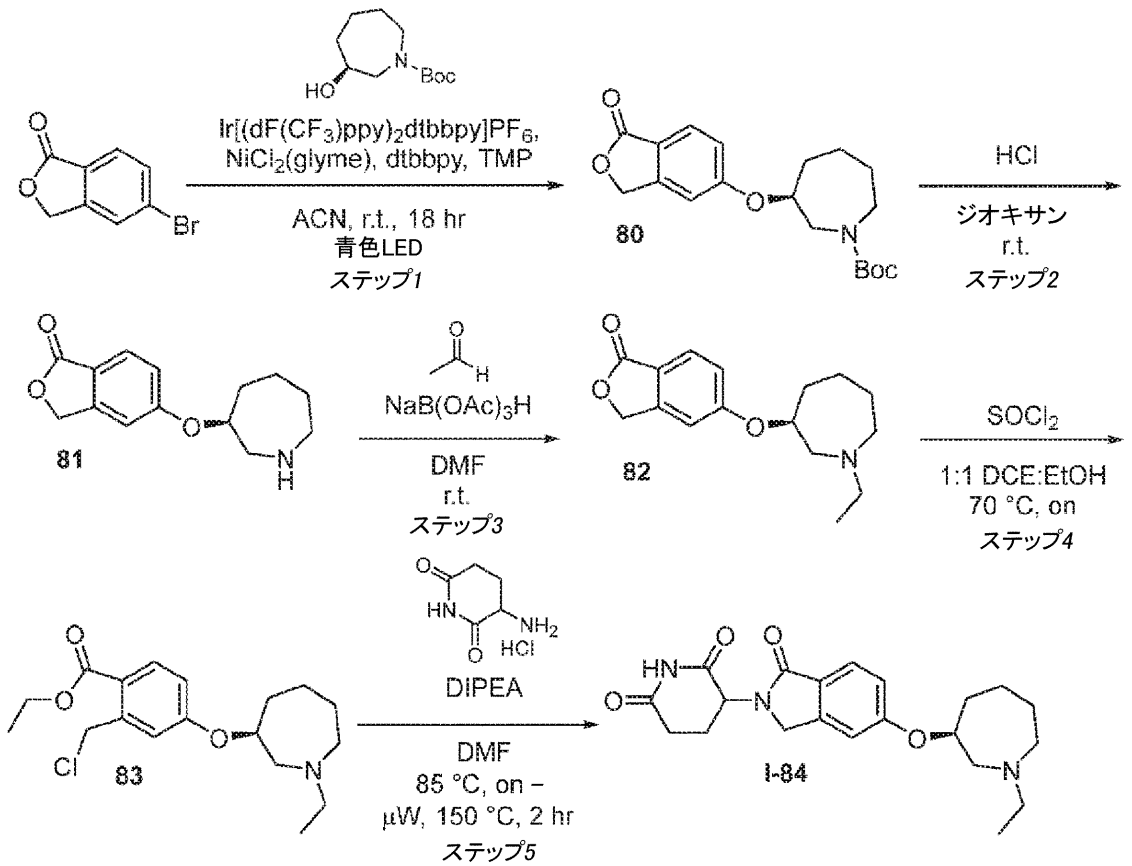
３－（５－（（（Ｒ）－アゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－２，６－ジオン７８（２８ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５２２ｍＬ）溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（５０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（０．０１ｍ

Ｌ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１８時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。生成物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有するH_2O中２５～５０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋な生成物を含有するフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－７９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．４。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．４５（ｍ，６Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．３９（ｍ，５Ｈ），０．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．０，１．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４３６】

実施例３７：３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－８４）

【化１３５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート（８０）

４０ｍＬバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラノン（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－ヒドロキシ－１－Ｎ－Ｂｏｃ－アゼパン（１０１ｍｇ、０．４７ｍｍｏ

ｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（１２．６ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、ＮｉＣｌ$_2$（ｇｌｙｍｅ）（１０．３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、及びＩｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ）$_2$ｄｔｂｂｐｙ］ＰＦ$_6$（１３．１ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（１．６ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（８４μＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％酢酸エチル）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート８０を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^+$：２９２．１。

【０４３７】

ステップ２：（Ｓ）－５－（アゼパン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（８１）

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート８０（１０４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）をジオキサン（３．０ｍＬ）に懸濁させた。ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（４４９μＬ、１．８ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で５時間撹拌した。反応物を濃縮して、（Ｓ）－５－（アゼパン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８１を茶色の半固体として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４８．２。

【０４３８】

ステップ３：（Ｓ）－５－（（１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（８２）

化合物８２を、一般的方法Ｘに従って、（Ｓ）－５－（アゼパン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８１（７４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（２５μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、（Ｓ）－５－（（１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８２を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７６．２

【０４３９】

ステップ４：エチル（Ｓ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）ベンゾアート（８３）

化合物８３を、一般的方法ＩＶに従って、（Ｓ）－５－（（１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８２（７ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）から出発して作製して、エチル（Ｓ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）ベンゾアート８３を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３４０．４。

【０４４０】

ステップ５：３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－８４）

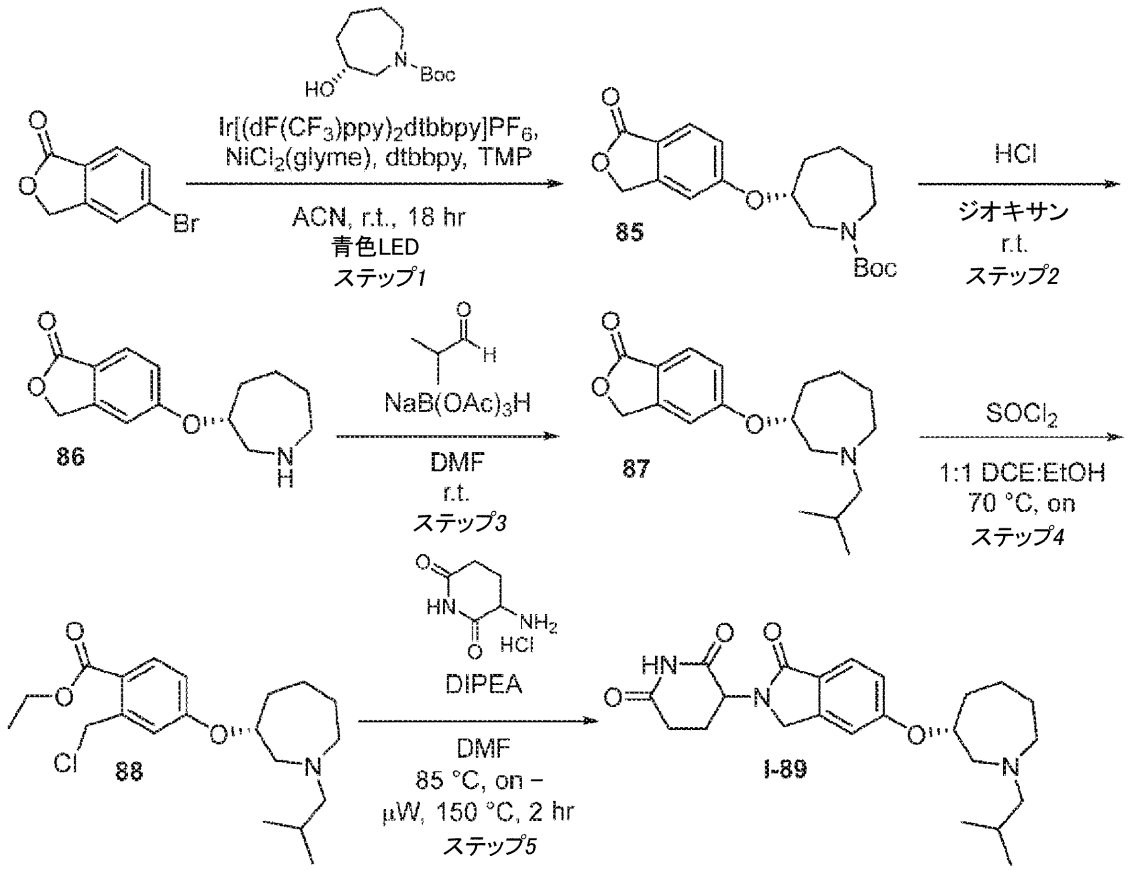
化合物Ｉ－８４を、一般的方法Ｖに従って、エチル（Ｓ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）ベンゾアート８３（２０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファー（ｍｏｄｉｆｅｒ）としての５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、生成物を藍色の固体として得た。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファーとしての５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成

物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－８４を透明な油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８６．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ａｃｅｔｏｎｉｔｒｉｌｅ－ｄ３）δ　８．８４（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄｔ，Ｊ＝８．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９２（ｄｄ，Ｊ＝７．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｐ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），３．３２（ｄｄ，Ｊ＝１３．８，３．０Ｈｚ，２Ｈ），３．２６－３．１９（ｍ，２Ｈ），３．１１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７４（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．６，４．８，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．４３（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，４．９Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．２１（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４１】

実施例３８：３－（５－（（（Ｒ）－１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－８９）

【化１３６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート（８５）

化合物８５を、一般的方法Ｉに従って、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（２５０ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－ヒドロキシアゼパン－１－カルボキシラート（２７８ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート８５を透明な油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^{+}$：２９

２．３。

【０４４２】

ステップ２：（Ｒ）－５－（アゼパン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（８６）

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）アゼパン－１－カルボキシラート８５（３０５ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をジオキサン（４．４ｍＬ）に懸濁させた。ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（１．３ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で７２時間撹拌した。反応物を濃縮して、（Ｒ）－５－（アゼパン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８６を透明な油として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２４８．３。

【０４４３】

ステップ３：（Ｒ）－５－（（１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（８７）

化合物８７を、一般的方法ＩＩＩに従って、（Ｒ）－５－（アゼパン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８６（６４ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びイソブタナール（０．０４ｍＬ、０．４４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、（Ｒ）－５－（（１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８７を透明な油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３０４．２。

【０４４４】

ステップ４：エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）ベンゾアート（８８）

化合物８８を、一般的方法ＩＶに従って、（Ｒ）－５－（（１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン８７（３０．３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）から出発して作製し、エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）ベンゾアート８８を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６８．５。

【０４４５】

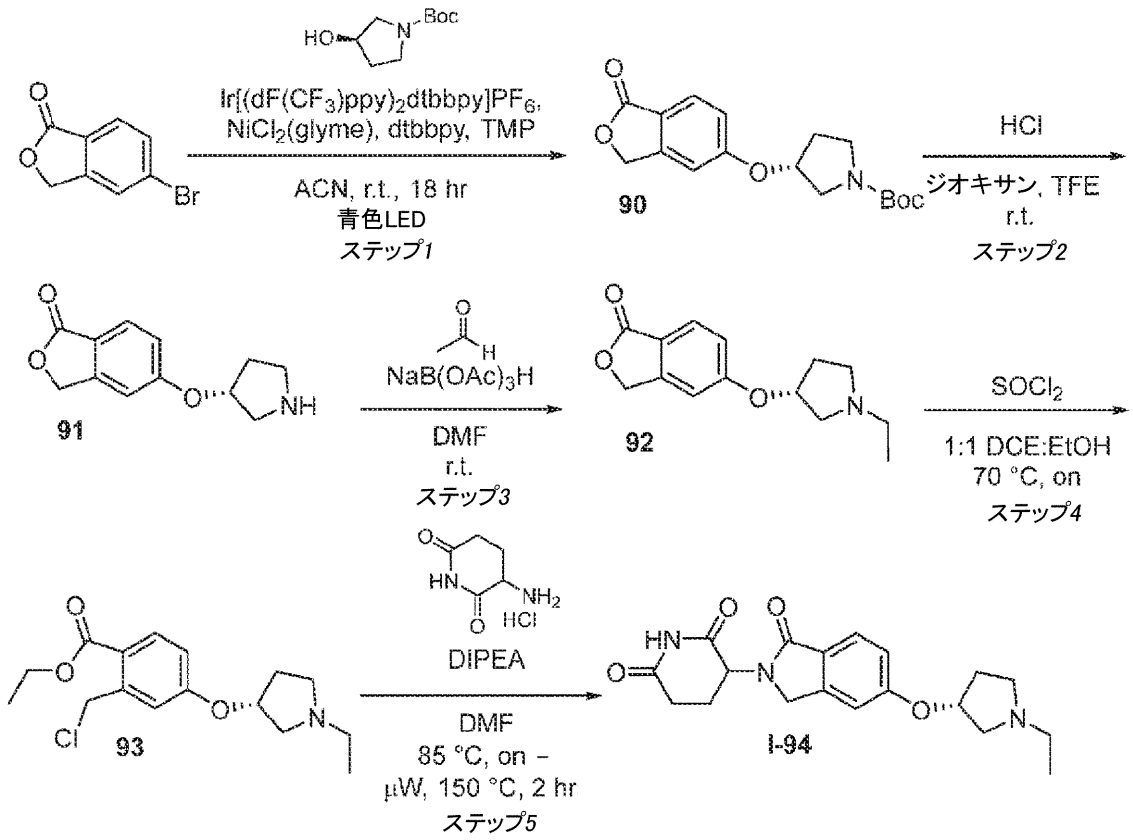
ステップ５：３－（５－（（（Ｒ）－１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－８９）

化合物Ｉ－８９を、一般的方法Ｖに従って、エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）ベンゾアート８８（３６．８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。ドライローディングチューブに、最初に、１／２インチの活性炭を、次いで、フィルターパッド、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）残渣、及び第２のフィルターパッドを詰めた。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｒ）－１－イソブチルアゼパン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－８９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５１（ｍ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄｄ，Ｊ＝１７．１，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８５（ｍ，２Ｈ），２．７５（ｄｄ，Ｊ＝１３．９，６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．６６－２．５６（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．１２－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．４８（ｍ，６Ｈ），０．８６（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．８Ｈｚ，６Ｈ）．

【０４４６】

実施例３９：３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－９４）

【化１３７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシラート（９０）

化合物９０を、一般的方法Ｉに従って、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－１－Ｎ－Ｂｏｃ－３－ヒドロキシ－ピロリジン（９７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシラート９０を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^{+}$：２６４．１。

【０４４７】

ステップ２：（Ｒ）－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（９１）

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシラート９０（９８ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）をジオキサン（３．１ｍＬ）に懸濁させた。ジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（０．４６ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で２時間撹拌した。トリフルオロエタノール（１ｍＬ）を加え、続いて追加のジオキサン中４Ｍ　ＨＣｌ（０．４６ｍＬ、１．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で７２時間撹拌した。反応物を濃縮して、（Ｒ）－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン９１を白色の固体として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２２０．１。

【０４４８】

ステップ３：（Ｒ）－５－（（１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（９２）

化合物９２を、一般的方法Ｘに従って、（Ｒ）－５－（ピロリジン－３－イルオキシ）

イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン９１（６７．３ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（２６μＬ、０．４６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、（Ｒ）－５－（（１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン９２を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２４８．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｓ，２Ｈ），４．８７－４．７８（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．７６（ｍ，３Ｈ），２．５３－２．４３（ｍ，２Ｈ），２．３５－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６５（ｍ，１Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４４９】

ステップ４：エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）ベンゾアート（９３）

化合物９３を、一般的方法ＩＶに従って、（Ｒ）－５－（（１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン９２（１７．５ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）から出発して作製して、エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）ベンゾアート９３を茶色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３１２．３。

【０４５０】

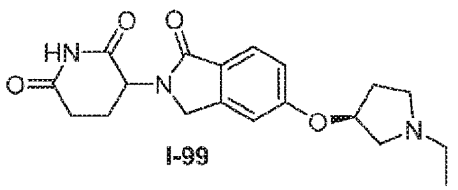
ステップ５：３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－９４）

化合物Ｉ－９４を、一般的方法Ｖに従って、エチル（Ｒ）－２－（クロロメチル）－４－（（１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）ベンゾアート９３（２２ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとしての５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１０～３０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－９４のギ酸塩を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．２０（ｍ，６Ｈ），１．９５－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５１】

実施例４０：３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－９９）

【化１３８】



I-99

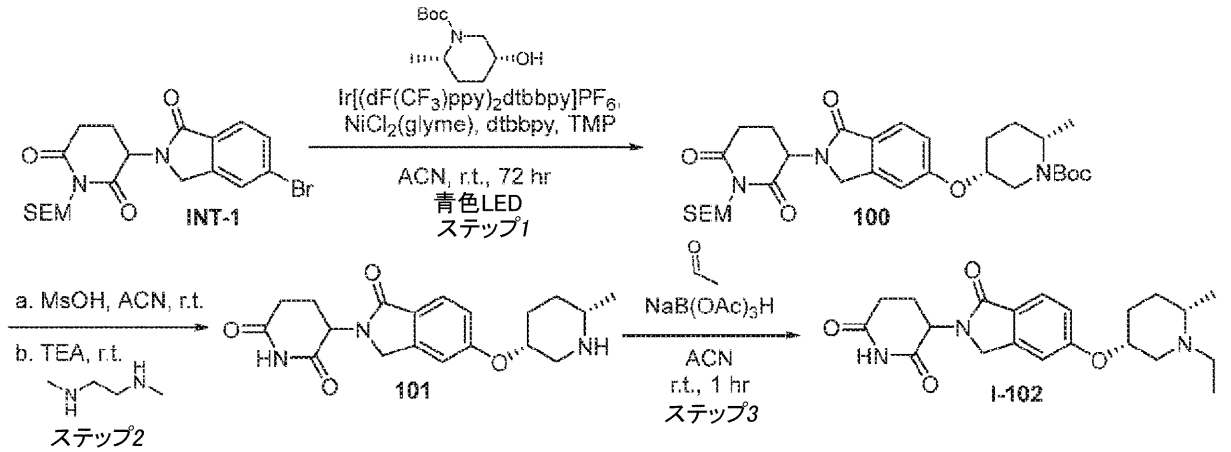
化合物Ｉ－９９を、ステップ１が（Ｓ）－１－Ｎ－ｂｏｃ－３－ヒドロキシ－ピロリジンを利用した以外、先の実施例３９に従って作製した。最後のステップ５において、反応

物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（Ｓ）－１－エチルピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－９９を黒色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｑ，Ｊ＝４．８，３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝１５．９，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１５．９Ｈｚ，１Ｈ），３．３８（ｑ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），３．０４（ｄｔ，Ｊ＝１４．１，７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．８４－２．７４（ｍ，５Ｈ），２．５８（ｄｄｔ，Ｊ＝１１．４，８．１，３．５Ｈｚ，３Ｈ），２．３４－２．２４（ｍ，２Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４５２】

実施例４１：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－エチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０２）

【化１３９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１００）

４０ｍＬバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（５２７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（１６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、ＮｉＣｌ$_2$（ｇｌｙｍｅ）（１３ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、及びＩｒ［（ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ）$_2$ｄｔｂｂｐｙ］ＰＦ$_6$（１３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（６．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．２０６ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で７２時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１００を黄色い泡として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$：５８６．１。

【０４５３】

ステップ２：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０１）

化合物１０１を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１００（５２５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮して、ＤＣＭを除去した。白色固体が溶液から析出し（ｃｒａｓｈｅｄ　ｏｕｔ）、ｉＰｒＯＨが残った。固体をろ過して、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１を白色の粉として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５８．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．１７（ｍ，４Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），３．０９（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９５－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．６５－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．７０（ｔ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．４６－１．２２（ｍ，２Ｈ）．

【０４５４】

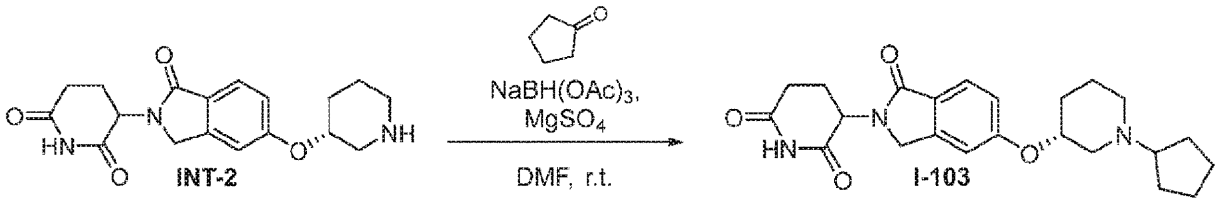
ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－エチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０２）

３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（４．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３５６ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（６３ｕＬ、１．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－エチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１０２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６１－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．１５（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７７－２．５８（ｍ，４Ｈ），２．５８－２．５１（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｑｄ，Ｊ＝１３．２，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０２－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６７（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．４７（ｍ，２Ｈ），０．９９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９５（ｓ，３Ｈ）．

【０４５５】

実施例４２：３－（５－（（（Ｒ）－１－シクロペンチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０３）

【化１４０】

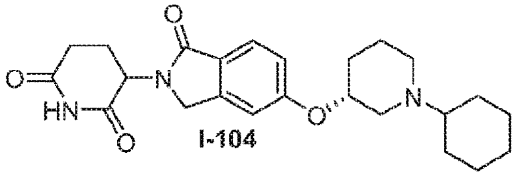


ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の３－（１－オキソ－５－（（（Ｒ）－ピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－２（１０９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、$MgSO_4$（７６ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１０１ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）の懸濁液に、シクロペンタノン（０．２８ｍＬ、３．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨにより希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。材料を１：３　ＡＣＮ：水により希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－シクロペンチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１０３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１２．９。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．１６（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），２．９６－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５３（ｍ，３Ｈ），２．３５（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，１１．７Ｈｚ，１Ｈ），２．１５－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．７３（ｍ，３Ｈ），１．６２－１．２３（ｍ，８Ｈ）．

【０４５６】

実施例４３：３－（５－（（（Ｒ）－１－シクロヘキシルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０４）

【化１４１】



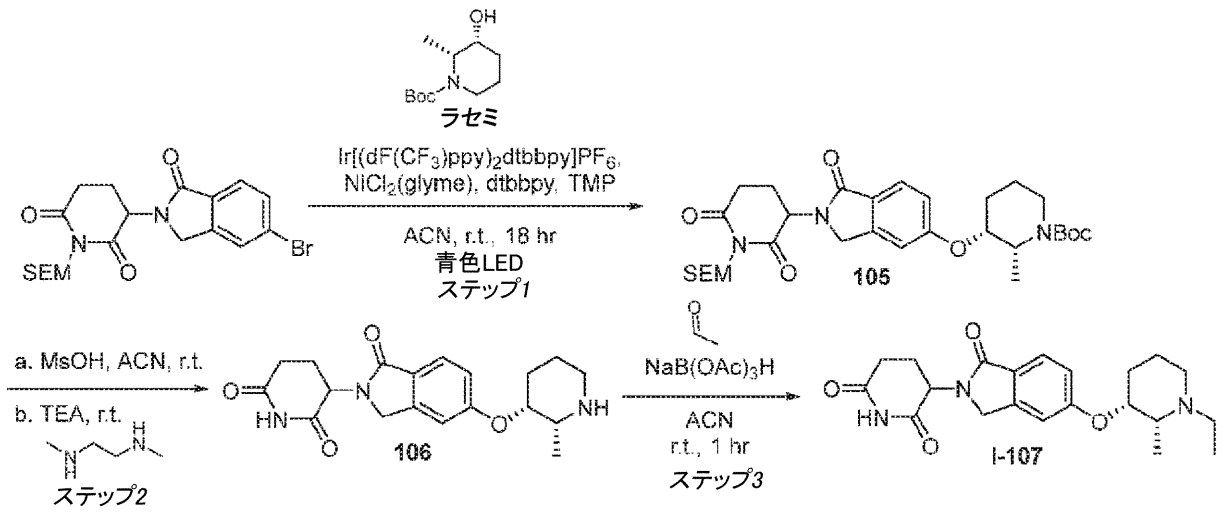
化合物Ｉ－１０４を、先の実施例４２（Ｉ－１０３）に類似の方法で調製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料を、１：３　ＡＣＮ：水により希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（Ｒ）－１－シクロヘキシルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１０４を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４２６．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５５－４．１３（ｍ，３Ｈ），３．０２（ｓ，１Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．０，１３．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５５（ｓ，２Ｈ），２．３２（ｄｐ，Ｊ＝３４．３，１２．５，１２．０Ｈｚ，５Ｈ），２．１２－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，４Ｈ），１．５４（ｔ，Ｊ＝１４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈ

ｚ，１Ｈ），１．１９（ｓ，４Ｈ），１．０６（ｓ，１Ｈ）．

【０４５７】

実施例４４：ｒａｃ－３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０７）

【化１４２】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１０５）

４０ｍＬバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（１５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（５．０ｍＬ）中のｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２３７ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．２０ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で２４時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１０５を黄色い泡として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$：５８６．５。

【０４５８】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１０６）

化合物１０６を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，３Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１０５（５８８ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：

１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ＝１００：１））により精製して、ｒａｃ－３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０６を乳白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．２。

【０４５９】

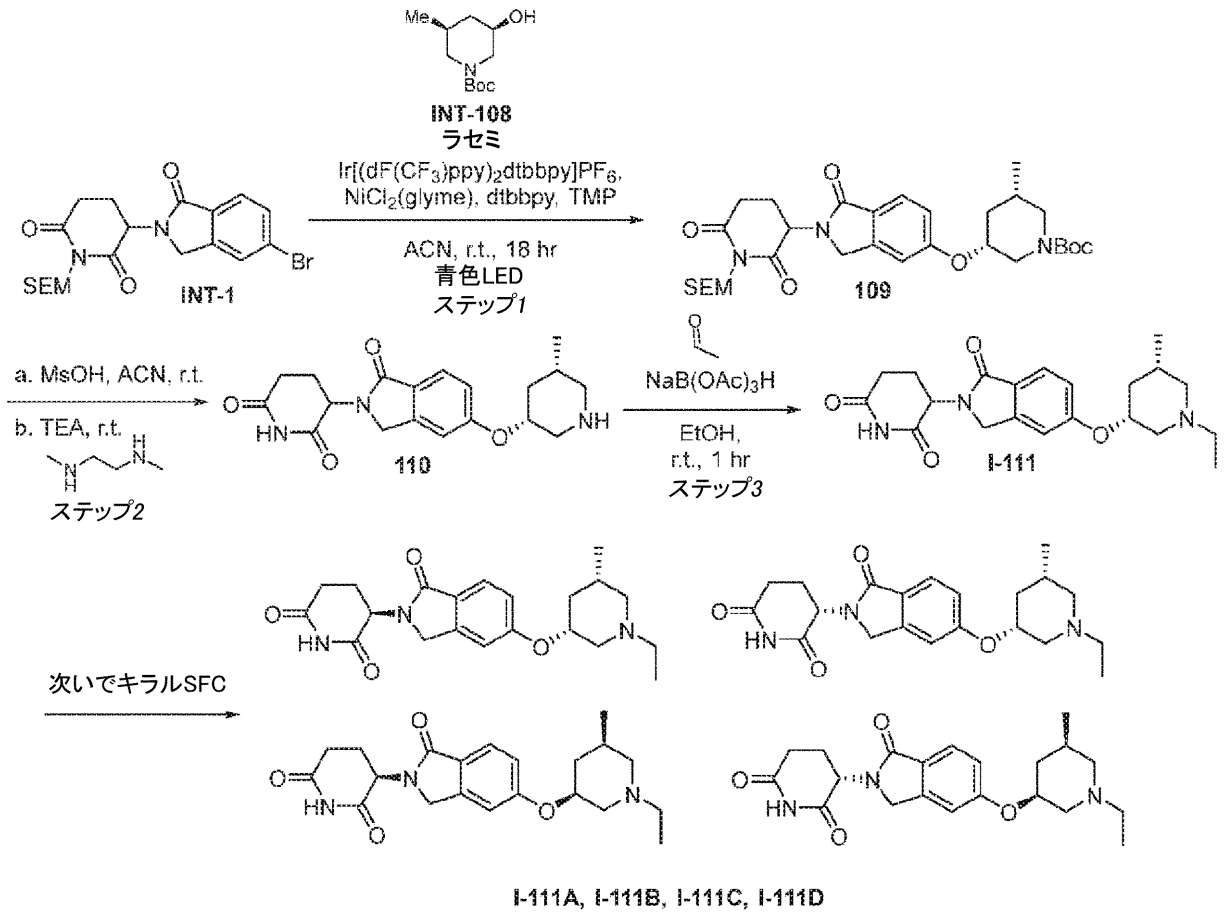
ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１０７）

ｒａｃ－３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ）－２－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０６（１７７ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（４．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３１５ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（６０ｕＬ、０．９９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料を、１：３　ＡＣＮ：水により希釈し、凍結乾燥させ、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ｒａｃ－３－（５－（（（２Ｒ，３Ｒ）－１－エチル－２－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１０７のギ酸塩を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｄｔ，Ｊ＝８．５，４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．１９（ｍ，２Ｈ），３．１４（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．９，１３．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５２（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．２９（ｍ，４Ｈ），２．０６－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．７０（ｄｄ，Ｊ＝２２．３，８．７Ｈｚ，３Ｈ），１．５４（ｓ，１Ｈ），１．０４－０．８７（ｍ，６Ｈ）．

【０４６０】

実施例４５：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１１）；（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、及び（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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１４３】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１０９）

化合物１０９を、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（７５０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（３５６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１０９を薄黄色の固体として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］⁻：５８６．８。

【０４６１】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１０）

化合物１１０を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１０９（９７０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を飽和炭酸水素（ｂｉｃａｒｏｂａｔｅ）ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ＴＦＥで３回抽出した。有機層を合わせ、濃縮して、

ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１１０を得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５８．３。

【０４６２】

ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１１）；（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、及び（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｓ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１１０（５９０ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２．８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（５．０ｍＬ）溶液に、アセトアルデヒド（０．７４ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１１１を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８６．４。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，CD_2Cl_2）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄｄ，Ｊ＝８．１，５．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｄｄ，Ｊ＝１３．４，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．７４（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．７１（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．０３（ｍ，５Ｈ），１．９６（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），１．３０－１．１０（ｍ，４Ｈ），１．００（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４６３】

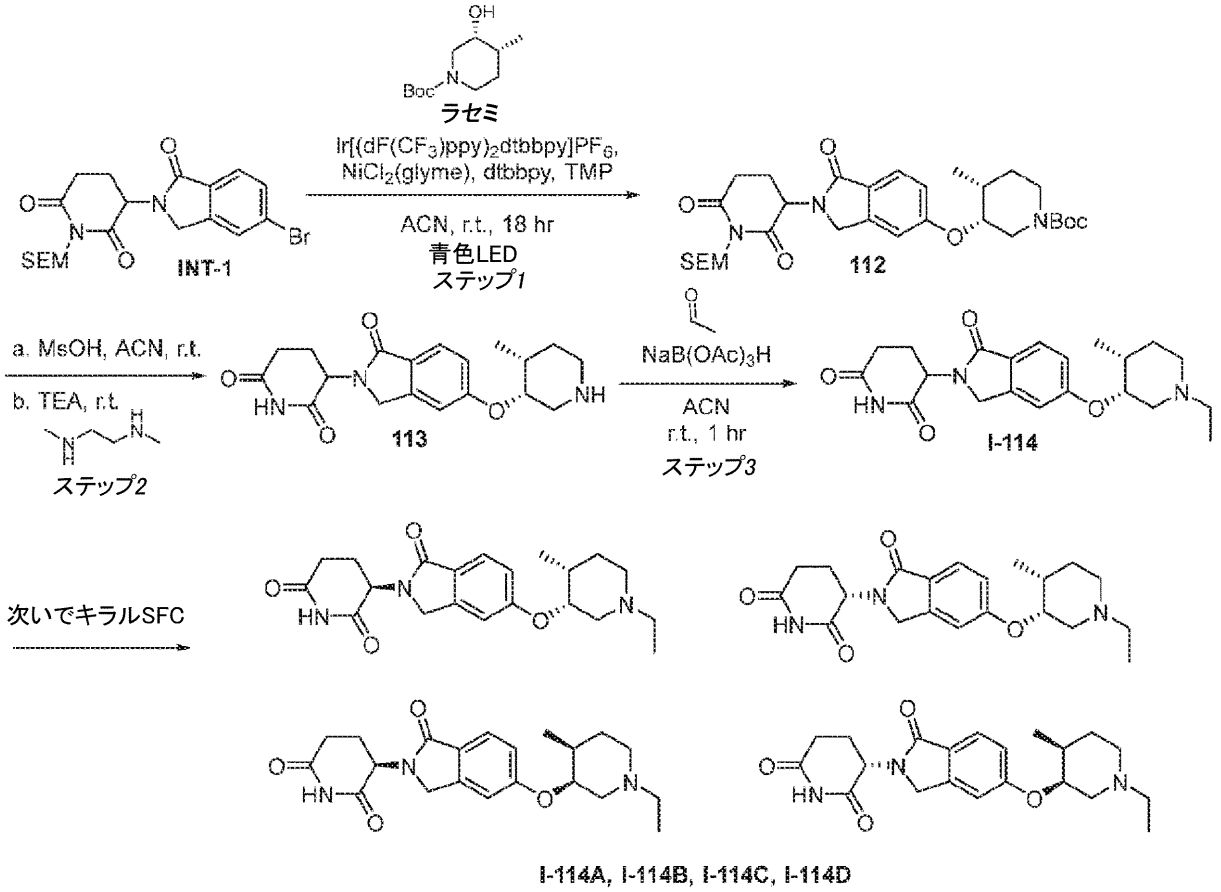
異性体のジアステレオマー混合物を、第１のキラルＳＦＣ［カラム２０×２５０ｍｍ　ＥＳ　ＩｎｄｕｓｔｒｉｅｓのＣｈｒｏｍｅｇａＣｈｉｒａｌ　ＣＣ４；CO_2　共溶媒　０．２５％トリエチルアミン含有６０％エタノール；６０ｇ／分、１００バールで、２５℃で］により、次いで、第２のキラルＳＦＣ［カラム２１×２５０ｍｍ　ＣｈｉｒａｌＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＡＤ－Ｈ；CO_2　共溶媒　０．２５％トリエチルアミン含有５０％エタノール；６０ｇ／分、１００バールで、２５℃で］により更に分離して、４種の立体異性体：白色の固体としてのピーク１（実施例４５Ａ）、Ｒｔ＝９．８７分；白色の固体としてのピーク２（実施例４５Ｂ）、Ｒｔ＝８．８０分；白色の固体としてのピーク３（実施例４５Ｃ）、Ｒｔ＝４．５４分；白色の固体としてのピーク４（実施例４５Ｄ）、Ｒｔ＝６．５３分を得た。４つの生成物ピークに対応する４種の立体異性体の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４６４】

実施例４６：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１４）；（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピ

ペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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１４４】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１１２）

４０ｍＬバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（５２７ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（１６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（１３ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（１３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（６．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３－ヒドロキシ－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（２５０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．２１ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で２４時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％ＥｔＯＡｃ／ヘプタン）により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル

）オキシ）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１１２（４４８ｍｇ、０．７６２ｍｍｏｌ）を黄色い油性の泡として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：５８６．４

【０４６５】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１３）

化合物１１３を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１１２（４４８ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮して、粗製のｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１１３（４１８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）を得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５８．３。

【０４６６】

ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１４）；（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、（Ｒ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、及び（Ｓ）－３－（５－（（（３Ｓ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１１３（４１８ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（６．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７４４ｍｇ、３．５１ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（１３２ｕＬ、２．４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、ＤＭＳＯ：H_2O：ＡＣＮ（１：１：１）により希釈した。沈殿物をろ過し、アセトンで洗浄して、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，４Ｒ）－１－エチル－４－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１１４を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８６．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５１（ｓ，１Ｈ），４．４３－４．１５（ｍ，２Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．７，１３．６，５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３０（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），２．１１（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．４７（ｍ，２Ｈ），０．９３（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，７．３，３．９Ｈｚ，６Ｈ）．濾液を酸性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中２～１２％ＡＣＮ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させた。

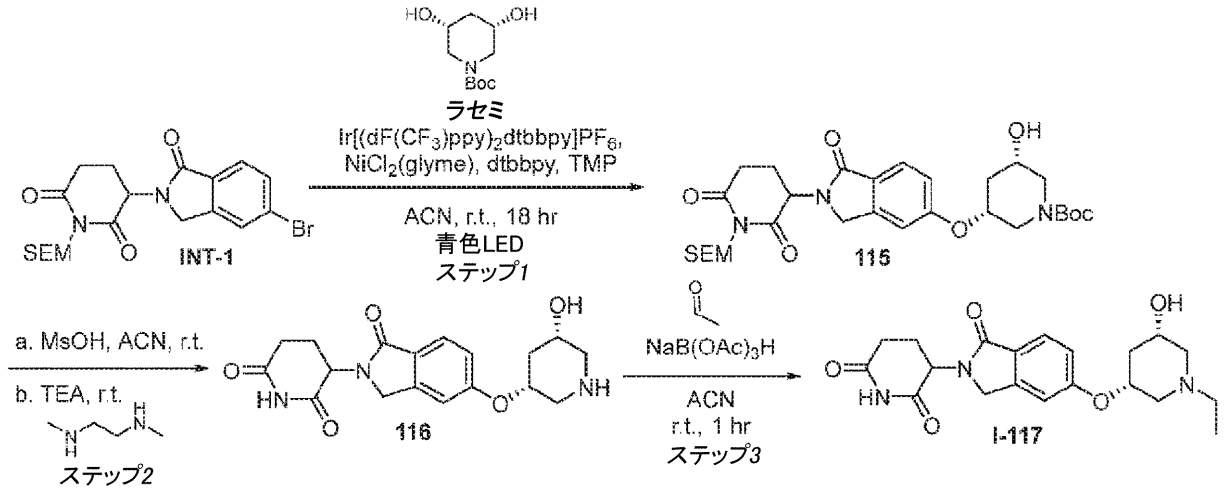
【０４６７】

異性体のジアステレオマー混合物を、キラルＳＦＣ［カラム２×２５ｍｍ ＥＳのＣｈｒｏｍｅｇａＣｈｉｒａｌ ＣＣ４；CO_2 共溶媒 ０．２５％トリエチルアミン含有７０％エタノール；６０ｇ／分、１００バールで、２５℃で］により分離して、４種の立体異性体：白色の固体としてのピーク１（実施例４６Ａ）、Ｒｔ＝３．２分；白色の固体としてのピーク２（実施例４６Ｂ）、Ｒｔ＝３．１分を得た。２種の立体異性体には、キラルＳＦＣ［カラム２．１×２５ｃｍ Ｃｈｉｒａｌ ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＣｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ；CO_2 共溶媒 ０．２５％トリエチルアミン含有５０％エタノール；７０ｇ／分、１００バール、２５℃で］による追加の分離が必要であり、２種の単一の立体異性体：白色の固体として得られたピーク３（実施例４６Ｃ）、Ｒｔ＝３．５分；白色の固体として得られたピーク４（実施例４６Ｄ）、Ｒｔ＝３．７分を得た。４つの生成物ピークに対応する４種の立体異性体の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４６８】

実施例４７：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１７）

【化１４５】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１１５）

４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（１５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（１２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（５．０ｍＬ）中のｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（２４０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．２０ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ ｍ１ ４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）（ＨＭ－Ｎパーツ番号９８００－５０００）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインド

リン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１１５を無色の泡として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－１５６．３４］$^{+}$：４３４．２。

【０４６９】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１１６）

化合物１１６を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１１５（５５０ｍｇ、０．９３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウムによりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ジクロロメタン中０～１００％ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ＝１００：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、２：１水：ＡＣＮに懸濁させ、凍結乾燥させて、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１１６を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９８（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｄ，Ｊ＝３９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７３－４．１５（ｍ，４Ｈ），３．７７（ｓ，１Ｈ），３．２２－２．６６（ｍ，５Ｈ），２．３８－２．２７（ｍ，３Ｈ），１．９６（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ，２Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０４７０】

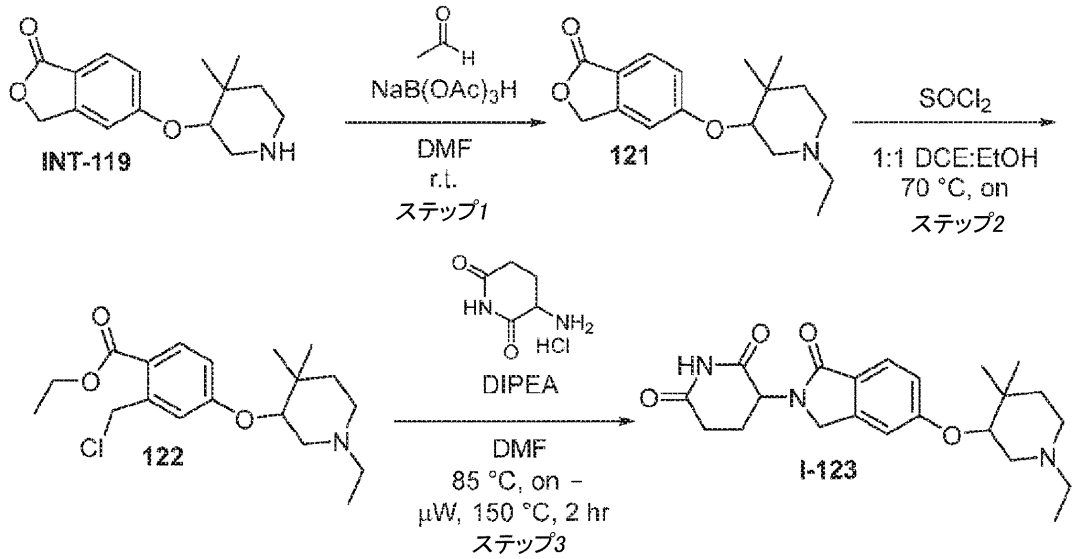
ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１７）

ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１１６　（３４ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（２．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（６０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（１１ｕＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_3$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有する水中１０～３０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１１７を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８８．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９４（ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－６．９７（ｍ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｄｔ，Ｊ＝１０．３，５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｔｔ，Ｊ＝９．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．８，１１．８，５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２８（ｍ，４Ｈ），２．０４－１．９１（ｍ，１Ｈ），１．８４（ｔｄ，Ｊ＝１０．１，２．８Ｈｚ，１Ｈ），１．６８（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．１７（ｑｄ，Ｊ＝１１．１，２．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９９（ｔｄ，Ｊ＝７．１，５．０Ｈｚ，４Ｈ）．

【０４７１】

実施例４８：３－（５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１２３）

【化１４６】



ステップ１：５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１２１）

化合物１２１を、一般的方法Ｘに従って、単一のエナンチオマー５－（（４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－１１９（０．１ｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（０．０２８ｍＬ、０．５０４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％　１％ＴＥＡ含有３：１　ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ）により精製して、５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１２１を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：２９０．１。

【０４７２】

ステップ２：エチル２－（クロロメチル）－４－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）ベンゾアート（１２２）

２５ｍＬ二口丸底フラスコ内で、７０℃で撹拌されているジクロロエタン（１．０ｍＬ）及びエタノール（１．０ｍＬ）中の５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１２１（０．０３３ｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化チオニル（０．１０ｍＬ、１．３６８ｍｍｏｌ）を滴加した。反応物を７０℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水により希釈し、飽和炭酸水素ナトリウムによりクエンチした。反応混合物を、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）ベンゾアート１２２を薄橙色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５４．３。

【０４７３】

ステップ３：３－（５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１２３）

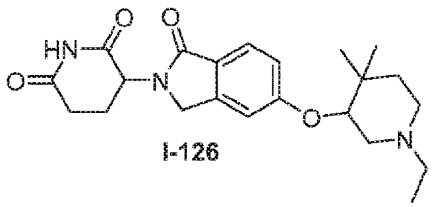
化合物Ｉ－１２３を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）ベンゾアート１２２（２２．９ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラ

ムに達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％　１％トリエチルアミン含有３：１酢酸エチル：エタノール）。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮した。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有する水中２５～５０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１２３をクリーム色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．７６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．０６（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．６９（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．３６－２．２２（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．０５（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．４７－１．４０（ｍ，２Ｈ），０．９６－０．８７（ｍ，９Ｈ）．Ｉ－１２３のピペリジン環の３位の絶対立体化学（ｓｔｅｒｅｏｃｈｍｉｓｔｒｙ）は決定しなかった。

【０４７４】

実施例４９：３－（５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１２６）

【化１４７】



実施例４９（Ｉ－１２６）を、先の実施例４８との類推により、単一のエナンチオマーＩＮＴ－１２０から出発して合成した。Ｉ－１２６のピペリジン環の３位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４７５】

ステップ１：５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１２４）ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２９０．１。

【０４７６】

ステップ２：５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１２５）材料を精製せずに次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５４．３。

【０４７７】

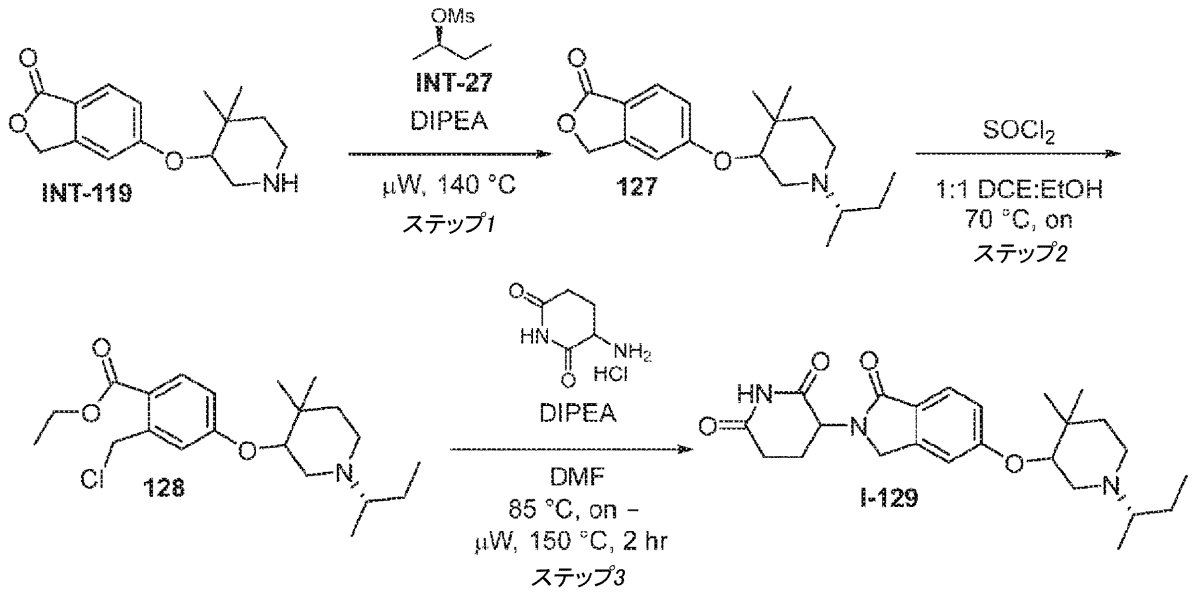
最終ステップ３において、反応物を濃縮し、シリカカラムに達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％　１％トリエチルアミン含有３：１酢酸エチル：エタノール）。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮した。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　ＮＨ$_4$ＯＨを含有する水中２５～５０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（１－エチル－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１２６を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．２８（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，２Ｈ），７．５５（ｄ

，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１０（ｍ，２Ｈ），２．８９－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４５（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２３（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８５（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３６（ｍ，２Ｈ），０．９８－０．８５（ｍ，９Ｈ）．

【０４７８】

実施例５０：３－（５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１２９）

【化１４８】



ステップ１：５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１２７）

化合物１２７を、一般的方法ＩＸに従って、単一のエナンチオマー５－（（４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－１１９（０．１ｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）及び（Ｒ）－ｓｅｃ－ブチルメタンスルホナートＩＮＴ－２７（０．２ｇ、１．３１４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％　１％トリエチルアミン含有３：１酢酸エチル：エタノール）により精製した。生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１２７を薄橙色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３１８．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．７３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０２－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．９５－６．８６（ｍ，１Ｈ），５．１６（ｓ，２Ｈ），４．２１－３．９８（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．５４－２．２６（ｍ，４Ｈ），１．６０－１．４３（ｍ，３Ｈ），１．２７－１．１２（ｍ，１Ｈ），０．９９（ｓ，３Ｈ），０．９７－０．８６（ｍ，６Ｈ），０．８５－０．７９（ｍ，３Ｈ）．

【０４７９】

ステップ２：エチル４－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート（１２８）

化合物１２８を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１２７（０．０４０８ｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリ

カゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル４－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート１２８を茶橙色の油として得た。材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８２．２。

【０４８０】

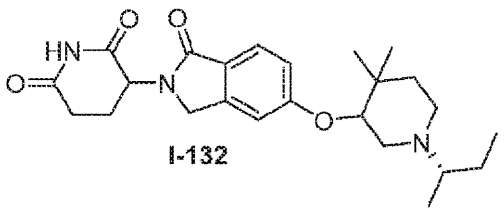
ステップ３：３－（５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１２９）

化合物Ｉ－１２９を、一般的方法Ｖに従って、エチル４－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート１２８（４９．３ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラムに達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％　１％トリエチルアミン含有３：１酢酸エチル：エタノール）。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮した。材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中３５～６０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１２９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９９－６．９４（ｍ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０３（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７２－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．１７（ｍ，５Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３０（ｍ，３Ｈ），１．２１－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９７－０．８８（ｍ，６Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８１－０．６８（ｍ，３Ｈ）．Ｉ－１２９のピペリジン環の３位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４８１】

実施例５１：３－（５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１３２）

【化１４９】



実施例５１（Ｉ－１３２）を、先の実施例５０との類推により、単一エネンチオマー（ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒ）ＩＮＴ－１２０から出発して合成した。Ｉ－１３２のピペリジン環の３位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４８２】

ステップ１：５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１３０）

ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３１８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．８１（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．０３（ｍ，１Ｈ），７．００－６

．９４（ｍ，１Ｈ），５．２４（ｓ，２Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，１Ｈ），２．８５－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．３３（ｍ，４Ｈ），１．６４－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２１（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ），１．０３（ｓ，３Ｈ），１．００－０．９５（ｍ，３Ｈ），０．９４－０．８７（ｍ，３Ｈ）．

【０４８３】

ステップ２：エチル４－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－２－（クロロメチル）ベンゾアート（１３１）

材料を次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８２．３。

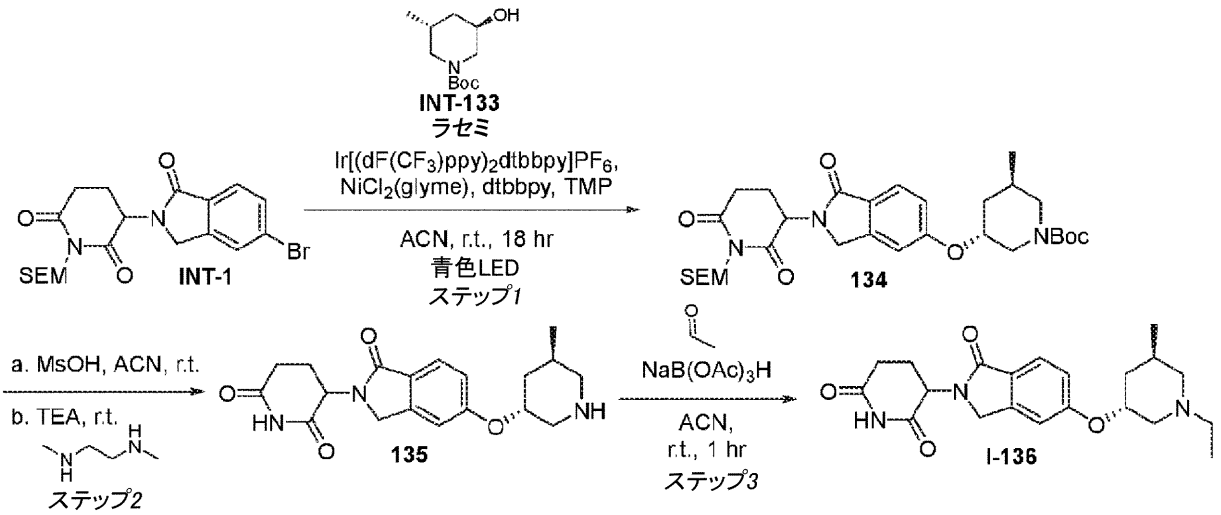
【０４８４】

最終ステップ３において、材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ NH_4OH を含有する水中３５～６０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（１－（（Ｓ）－ｓｅｃ－ブチル）－４，４－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１３２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４２８．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８９（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄｄ，Ｊ＝８．１，２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０１－６．９５（ｍ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，５．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，１Ｈ），２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．１，１３．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７０－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．１９（ｍ，５Ｈ），１．９６－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．４９－１．３１（ｍ，３Ｈ），１．２２－１．０７（ｍ，１Ｈ），０．９６－０．８９（ｍ，６Ｈ），０．８３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．８０－０．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０４８５】

実施例５２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１３６）

【化１５０】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１３４）

４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－

イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（９８８ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（２９．２ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（２４ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（１０．０ｍＬ）中のｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１３３（４６９ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（０．３９ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で２４時間、及び４８時間ＬＥＤなしで置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１３４を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$：５８６．３。

【０４８６】

ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１３５）

化合物１３５を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１３４（１．１１ｇ、１．８９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮して、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１３５を得た。材料を精製せずに次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３５８．２。

【０４８７】

ステップ３：ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１３６）

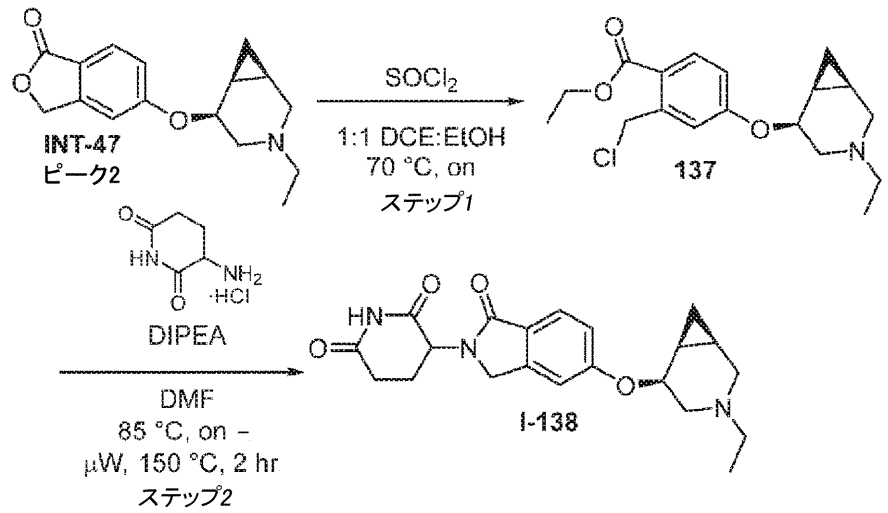
ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１３５（６２９ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（１０．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１．１２ｇ、５．２８ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（２００ｕＬ、３．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料を、１：１：１　ＤＭＳＯ：水：ＡＣＮ（ｖ／ｖ／ｖ＝１：１：１）に溶解させ、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ｒａｃ－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１３６を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ

＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７７－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．１５（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，４．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．９，５．４，２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７２（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．６Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄｄ，Ｊ＝６．８，１．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４８８】

実施例５３：３－（５－（（（１Ｓ＊，５Ｒ＊，６Ｒ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１３８）

【化１５１】



ステップ１：エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート（１３７）

化合物１３７を、一般的方法ＩＶに従って、５－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オンＩＮＴ－４７　ピーク２（７７．８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート１３７を茶色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３３８．２。

【０４８９】

ステップ２：３－（５－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１３８）

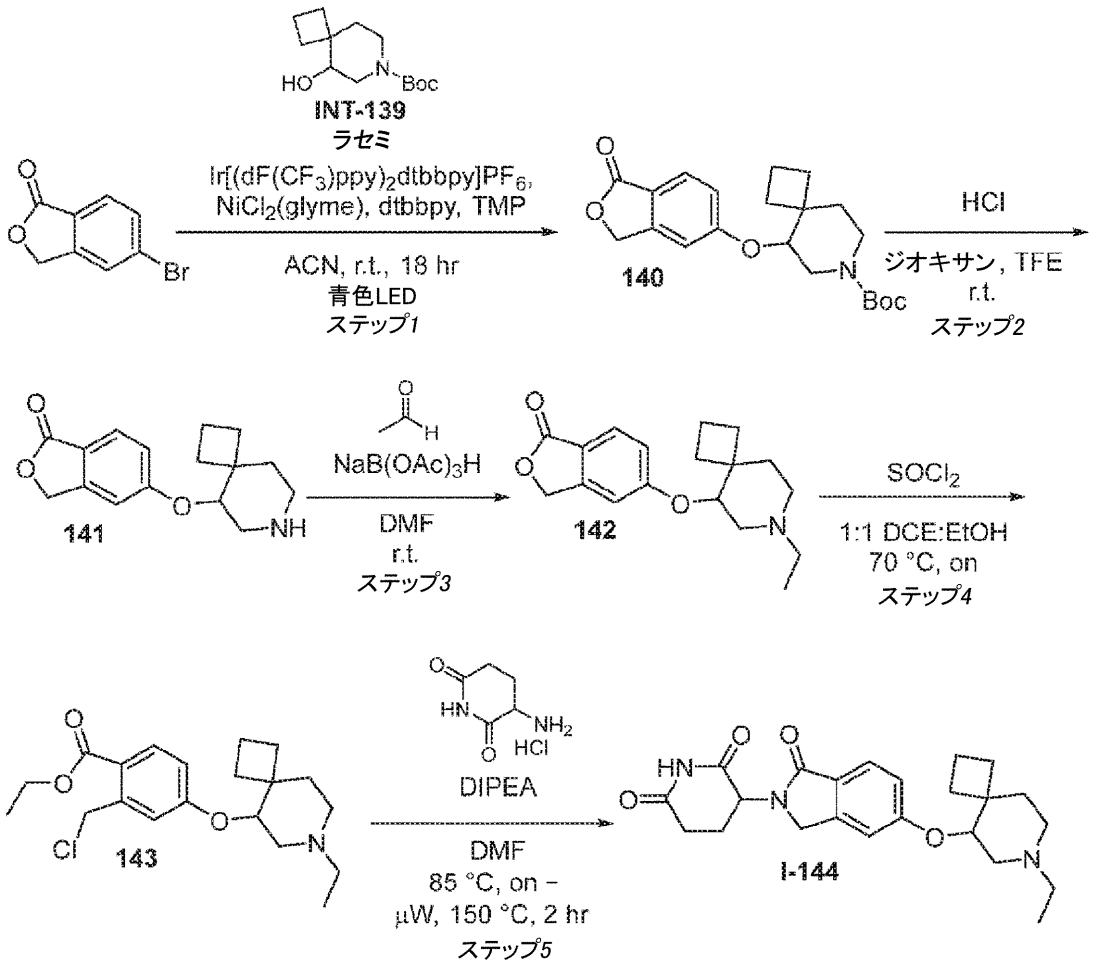
化合物Ｉ－１３８を、一般的方法Ｖに従って、エチル２－（クロロメチル）－４－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）ベンゾアート１３７（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、シリカカラムに到達する前に粗材料を木炭のプラグに押し通して、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））。純粋なフラクションを合わせ、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでい

た。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（１Ｒ＊，５Ｓ＊，６Ｓ＊）－３－エチル－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１３８のギ酸塩を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］＋：３８４．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．３０（ｓ，２Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０２－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．０，１３．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３５－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．４６（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２０（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．７３－０．６５（ｍ，１Ｈ），０．４８－０．３９（ｍ，１Ｈ）．Ｉ－１３８の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４９０】

実施例５４：ｒａｃ－３－（５－（（－７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１４４）

【化１５２】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（１４０）

４０ｍＬの蓋をしたバイアルに、５－ブロモイソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（４５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシ－７－アザスピ

ロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート（５２ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ｄｔｂｂｐｙ（５．７ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、$NiCl_2$（ｇｌｙｍｅ）（４．６ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、及び$Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$（４．７ｍｇ、４．２μｍｏｌ）を加えた。ＡＣＮ（０．９ｍＬ）を加え、反応物を５～１０分間窒素置換して、反応物が緑色になることを確実にした。次いで、２，２，６，６－テトラメチルピペリジン（３７μＬ、０．２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で１８時間置いた。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート１４０を薄黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－ｔｅｒｔ－ブチル］$^+$：３１８．３。

【０４９１】

ステップ２：ｒａｃ－５－（（７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１４１）

化合物１４１を、一般的方法ＩＩに従って、ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル５－（（１－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－５－イル）オキシ）－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシラート１４０（２３ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮して、ｒａｃ－５－（（７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１４１を薄黄色の油として得た。材料を次のステップに直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：２７４．１。

【０４９２】

ステップ３：ｒａｃ－５－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン（１４２）

化合物１４２を、一般的方法Ｘに従って、ｒａｃ－５－（（７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１４１（１７ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（５．３μＬ、０．０９３ｍｍｏｌ）から出発して作製した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～２０％メタノール）により精製して、ｒａｃ－５－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１４２を薄橙色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３０２．２。

【０４９３】

ステップ４：ｒａｃ－エチル２－（クロロメチル）－４－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）ベンゾアート（１４３）

化合物１４３を、一般的方法ＩＶに従って、ｒａｃ－５－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン１４２（１２．５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）から出発して作製して、ｒａｃ－エチル２－（クロロメチル）－４－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）ベンゾアート１４３を茶橙色の油として得た。材料を精製せずに次のステップに送った。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６６．３。

【０４９４】

ステップ５：ｒａｃ－３－（５－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１４４）

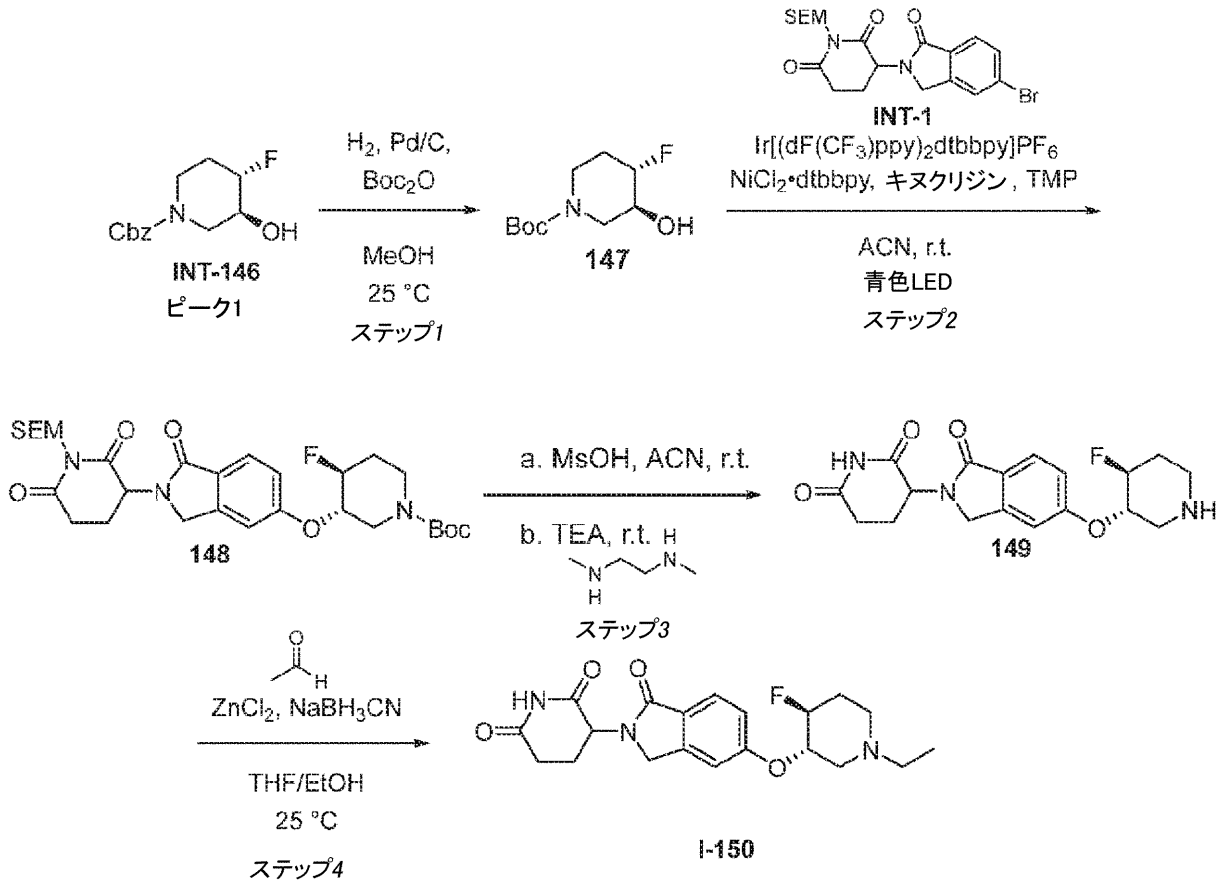
化合物Ｉ－１４４を、一般的方法Ｖに従って、ｒａｃ－エチル２－（クロロメチル）－４－（（７－エチル－７－アザスピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）ベンゾアート１４３（１５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を濃縮し、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中２５～５０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。純粋なフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、ｒａｃ－３－（５－（（７－エチル－７－アザ

スピロ［３．５］ノナン－５－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１４４のギ酸塩を薄青い固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１２．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．００（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，７．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．００－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．８４（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．４，４．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１１（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ，２Ｈ），１．９５－１．７０（ｍ，４Ｈ），１．５５（ｄｔｄ，Ｊ＝２６．１，９．６，４．１Ｈｚ，２Ｈ），０．９１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，４Ｈ），０．８６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０４９５】

実施例５５：３－（５－（（（３Ｓ*，４Ｓ*）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５０）

【化１５３】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ*，４Ｓ*）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１４７）

ベンジル（３Ｓ*，４Ｓ*）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１４６　ピーク１（絶対立体化学未知）（２３０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）溶液に、Ｂｏｃ$_{2}$Ｏ（２１８ｍｇ、０．２３ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、水素ガスの雰囲気下で、室温で１６時間撹拌した。懸濁液をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）のパッドによりろ過し、パッドをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮し

た。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中３０～５５％酢酸エチル）により精製し、純粋な生成物を有するフラクションを濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１４７を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．６０－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．００－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．１１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．６９－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０６（ｍ，１Ｈ），１．７２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０４９６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（１４８）

ＡＣＮ（２．０ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（９７ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_{3}$）ｐｐｙ］$_{2}$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_{6}$）（３ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）及びＮｉＣｌ$_{2}$・ｄｔｂｂｐｙ（４ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、キヌクリジン（３ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、ＴＭＰ（６２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物を窒素ガスにより３回脱気した。反応バイアルをパラフィルムにより密閉し、青色ＬＥＤから２ｃｍ離して置き、室温で１６時間照射した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをＡＣＮ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中２０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１４８を山吹色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－２７］$^{+}$：５６４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１９－７．０７（ｍ，１Ｈ），５．２０－５．１２（ｍ，１Ｈ），５．１１－４．７９（ｍ，３Ｈ），４．６８－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．５８－３．４６（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．８６－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｓ，９Ｈ），１．７５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），１．２６（ｂｒ　ｓ，５Ｈ），０．８９－０．７７（ｍ，２Ｈ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０４９７】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１４９）

ＡＣＮ（１．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１４８（８０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｓＯＨ（１３０ｍｇ、０．０９ｍＬ、１．３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１２時間撹拌した。次いで、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（１７８ｍｇ、０．２４ｍＬ、１．７６ｍｍｏｌ）及びＤＭＥＤＡ（２０ｍｇ、０．０２ｍＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で８時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ＤＭＳＯに溶解させ、逆相カラムクロマトグラフィー（固相：ＸＢ－Ｃ１８、２０～３５μｍ、１００Å、０．１％ギ酸含有水中０～１８％アセトニトリル）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮してＡＣＮを除去し、次いで凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジ

オン１４９を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６２．１。

【０４９８】

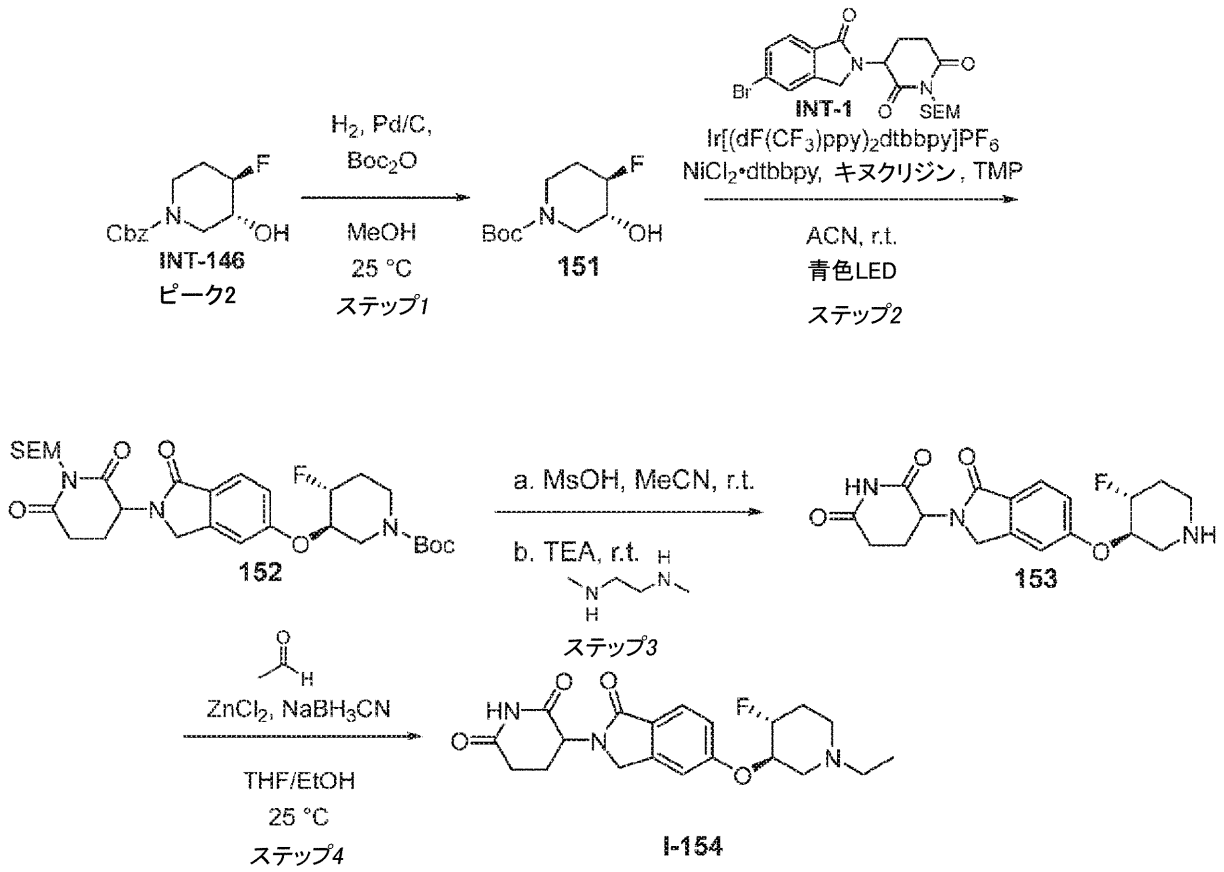
ステップ４：３－（５－（（（３Ｓ*，４Ｓ*）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５０）

ＴＨＦ：ＥｔＯＨ（１：１、０．５ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｓ*，４Ｓ*）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１４９（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（４９ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ、４０％）の混合物に、ＴＨＦ中２Ｍ　$ZnCl_2$（０．０８ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（１０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。追加のアセトアルデヒド（３０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ　４０％）を反応混合物に加え、室温で１６時間撹拌した。懸濁液をろ過し、フィルターケーキをＡＣＮ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。粗材料をＤＭＳＯに溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．２２５％ギ酸を含有する水中１～２５％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮してＡＣＮを除去し、凍結乾燥させて、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｓ*，４Ｓ*）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１５０を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＡＣＥＴＯＮＩＴＲＩＬＥ－ｄ３）δ　９．０４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．１１－７．００（ｍ，１Ｈ），５．０４－５．９５（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．５９（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．３２－３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４８－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２８－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．１０－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＡＣＥＴＯＮＩＴＲＩＬＥ－ｄ３）δ　－１８５．５．ピペリジン環の３位及び４位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０４９９】

実施例５６：３－（５－（（（３Ｒ*，４Ｒ*）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５４）

【化１５４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１５１）

ＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）中のベンジル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１４６　ピーク２（絶対立体化学未決定）（２４０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｂｏｃ$_2$Ｏ（２２７ｍｇ、０．２４ｍＬ、１．０４ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（５０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を、水素ガスの雰囲気下で、室温で１６時間撹拌した。懸濁液をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）のパッドによりろ過し、パッドをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中２０～５０％酢酸エチル）により精製し、純粋な生成物を有するフラクションを濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１５１を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．６０－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．１０（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５４－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１６－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０５００】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（１５２）

ＡＣＮ（２．０ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１５１（７３ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（３ｍｇ、

０．００２ｍｍｏｌ）及び$NiCl_2$・ｄｔｂｂｐｙ（４ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、キヌクリジン（２ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、ＴＭＰ（６２ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で３回脱気した。反応バイアルをパラフィルムにより密閉し、１つの青色ＬＥＤから２ｃｍ離して置き、室温で１６時間照射した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをＡＣＮ（３×５ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。粗材料を逆相カラムクロマトグラフィー（固相：ＸＢ－Ｃ１８、２０～３５μｍ、１００Å、移動相：モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中０～２４％アセトニトリル）により精製し、純粋な生成物を有するフラクションを濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１５２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－２８］$^+$：５６４．４。

【０５０１】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５３）。

ＭｓＯＨ（５７ｍｇ、０．０４ｍＬ、０．５９ｍｍｏｌ）を、ＡＣＮ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１５２（３０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）の混合物に加えた。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。Et_3N（７９ｍｇ、０．１ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）及びＤＭＥＤＡ（９ｍｇ、０．０１ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を滴加し、混合物を室温で８時間撹拌した。反応物を濃縮して、粗製の３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１５３を得た。材料を精製せずに次のステップに回した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６２．１。

【０５０２】

ステップ４：３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５４）

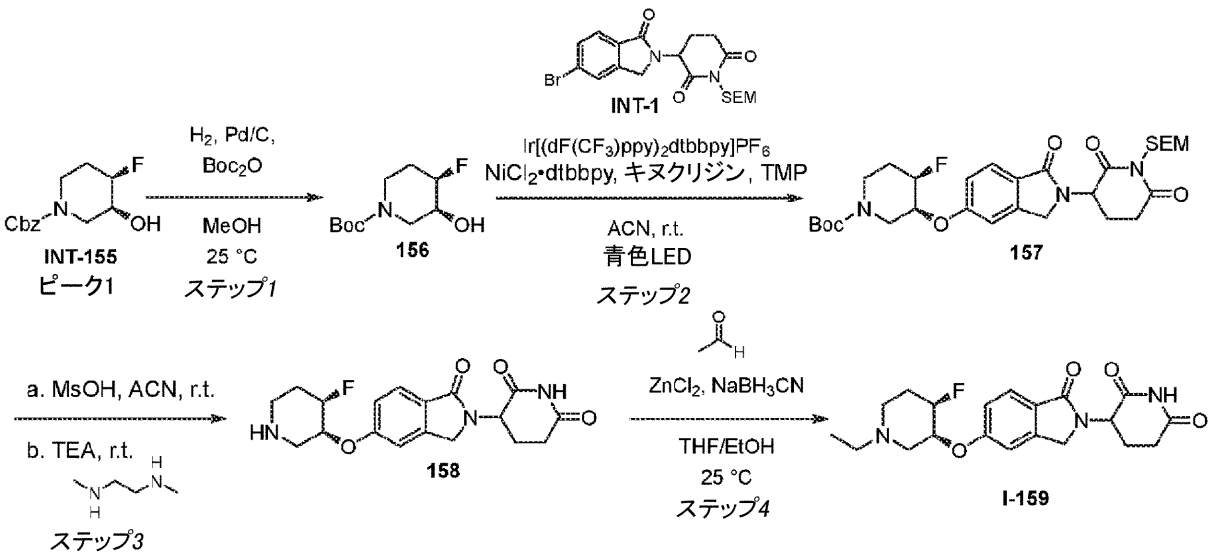
ＴＨＦ中２Ｍ $ZnCl_2$（０．２ｍＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ：ＥｔＯＨ（１：１、０．５ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１５３（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（６４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、４０％）の混合物に室温で加え、１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（２６ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応物を室温で１５時間撹拌した。追加のアセトアルデヒド（６４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ、４０％）を加え、反応物を室温で３２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗材料をＤＭＳＯに溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．２２５％ギ酸を含有する水中１～２５％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を有するフラクションを濃縮して、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｒ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１５４を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９０．１ ｍ／ｚ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ １０．９９（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１３－６．５０（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．９５（ｍ，１Ｈ），４．８１－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．４６－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９７－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３５（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，３Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，１

Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　－１８１．９．ピペリジン環の３位及び４位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０５０３】

実施例５７：３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５９）

【化１５５】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１５６）

Ｂｏｃ$_2$Ｏ（３７１ｍｇ、０．３９ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を、ベンジル（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１５５　ピーク１（絶対立体化学未決定）（４３０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）溶液に室温で加え、水素ガスの雰囲気下で１６時間撹拌した。懸濁液をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）のパッドによりろ過し、フィルターケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な生成物を含有するフラクションを収集し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１５６を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　５．１７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．８３－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．３９（ｍ，３Ｈ），３．２２－３．００（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５３（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）

【０５０４】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（１５７）

ＡＣＮ（４．０ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（２５０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１５６（２４２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、ＮｉＣｌ$_2$・ｄｔｂｂｐｙ（１ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）、キ

ヌクリジン（７ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、ＴＭＰ（１５５ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）の混合物をN_2下で３回脱気した。反応バイアルをパラフィルムにより密閉し、１つの青色ＬＥＤから２ｃｍ離して置き、室温で１６時間照射した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをＡＣＮ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１５７を緑色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ－２８］$^+$：５６４．４　ｍ／ｚ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．２２（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．０６（ｍ，１Ｈ），５．１９－５．１７（ｍ，１Ｈ），５．１１－４．９４（ｍ，３Ｈ），４．８６－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．４１（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．５０（ｍ，３Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．４０－１．１０（ｍ，９Ｈ），０．８３－０．８１（ｍ，２Ｈ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０５０５】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１５８）

ＭｓＯＨ（４０６ｍｇ、０．２７ｍＬ、４．２２ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１５７（２５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３．０ｍＬ）溶液に加え、４０℃で２時間撹拌した。Et_3N（５６ｍｇ、０．７６ｍＬ、５．５ｍｍｏｌ）及びＤＭＥＤＡ（６３ｍｇ、０．０８ｍＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１４時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。粗材料を、ＤＭＳＯに溶解させ、逆相カラムクロマトグラフィー［カラム：ＸＢ－Ｃ１８（２０～３５μｍ、１００Å）；モディファイアとして０．１％ギ酸を含有するH_2O中０％～２０％ＡＣＮ］により精製した。純粋な生成物を有するフラクションを濃縮して、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１５８を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６２．２　ｍ／ｚ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１４－７．１２（ｍ，１Ｈ），５．０９－５．０５（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．２４（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．８２（ｍ，４Ｈ），２．７９－２．７１（ｍ，１Ｈ），２．６０－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．３５（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．７７（ｍ，３Ｈ）．

【０５０６】

ステップ４：３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５９）

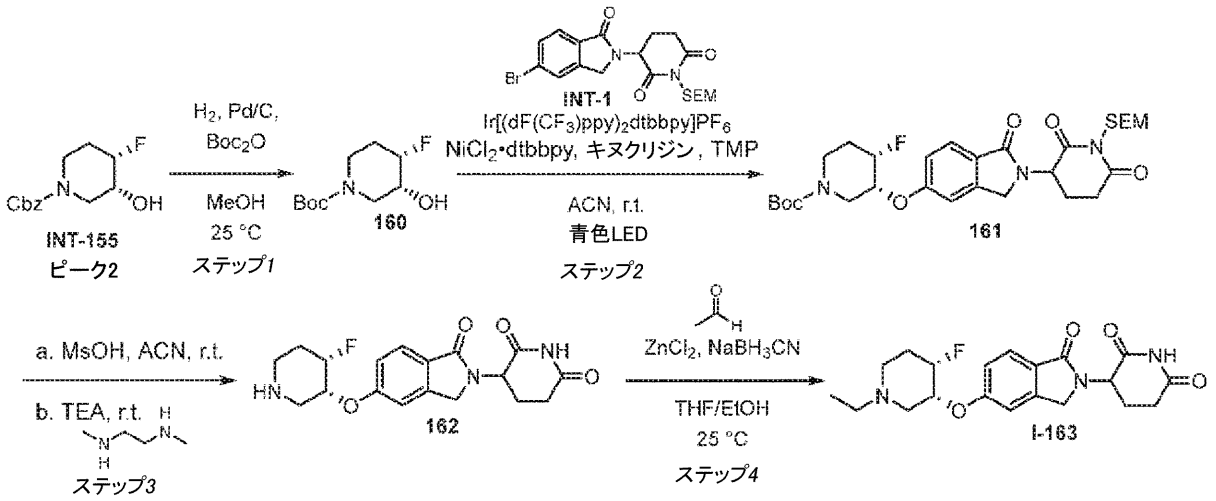
ＴＨＦ中２Ｍ　$ZnCl_2$（０．３７ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を、３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１５８（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（２７０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、４０％）のＴＨＦ：ＥｔＯＨ（１：１、１ｍＬ）中の溶液に室温で加え、１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（４６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。懸濁液を濃縮した

。粗材料をＤＭＳＯに溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして０．２２５％ギ酸を含有する水中１～２５％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮して、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｓ＊，４Ｒ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１５９を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９０．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ$_{3}$）δ　９．０２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－４．９１（ｍ，２Ｈ），４．８４－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．３９－４．２５（ｍ，２Ｈ），３．０５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．７０（ｍ，４Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．１０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ピペリジン環の３位及び４位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０５０７】

実施例５８：３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１６３）

【化１５６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１６０）

Ｂｏｃ$_{2}$Ｏ（３８９ｍｇ、０．４１ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を、ベンジル（３Ｒ，４Ｓ）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートＩＮＴ－１５５　ピーク２（絶対立体化学未決定）（４３０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）の２５℃のＭｅＯＨ（５．０ｍＬ）溶液に加え、水素ガスの雰囲気下で１６時間撹拌した。懸濁液をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）のパッドによりろ過し、フィルターケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な生成物を含有するフラクションを収集し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１６０を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　５．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．５８（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．３７（ｍ，３Ｈ），３．２３－３．００（ｍ，２Ｈ），１．９４－１．８０（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５４（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０５０８】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オ

キソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（１６１）

ＡＣＮ（４．０ｍＬ）中の３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（２６０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロ－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１６０（２５０ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、ＮｉＣｌ$_2$・ｄｔｂｂｐｙ（１ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ）、キヌクリジン（７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）、ＴＭＰ（１６２ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）の混合物をＮ$_2$下で３回脱気した。反応バイアルをパラフィルムにより密閉し、１つの青色ＬＥＤから２ｃｍ離して置き、室温で１６時間照射した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをＡＣＮ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラートを緑色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－２７］$^+$：５６４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２５－７．１１（ｍ，１Ｈ），７．１６－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．２２－５．２０（ｍ，１Ｈ），５．１１－４．９７（ｍ，３Ｈ），４．８６－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．２１（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．２２－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８５－２．７４（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．９５－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．１８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，９Ｈ），０．８４－０．８０（ｍ，２Ｈ），０．０１－－０．０４（ｍ，９Ｈ）．

【０５０９】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６２）

ＭｓＯＨ（４２２ｍｇ、０．２９ｍＬ、４．４ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－４－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１６１（２６０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３．０ｍＬ）溶液に加え、４０℃で２時間撹拌した。Ｅｔ$_3$Ｎ（５７８ｍｇ、０．７９ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）及びＤＭＥＤＡ（６５ｍｇ、０．０８ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１４時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。粗材料をＤＭＳＯに溶解させ、逆相カラムクロマトグラフィー［カラム：ＸＢ－Ｃ１８（２０～３５μｍ、１００Å）；モディファイアとして０．１％ギ酸を含有するＨ$_2$Ｏ中０％～２０％ＡＣＮ］により精製した。純粋な生成物を有するフラクションを濃縮して、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１６２を黄色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３６２．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　１０．９８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６（ｓ，１Ｈ），７．１３－７．１０（ｍ，１Ｈ），５．１３－４．９５（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．３７－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），３．０６－２．６５（ｍ，５Ｈ），２．６３－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．７８（ｍ，３Ｈ）．

【０５１０】

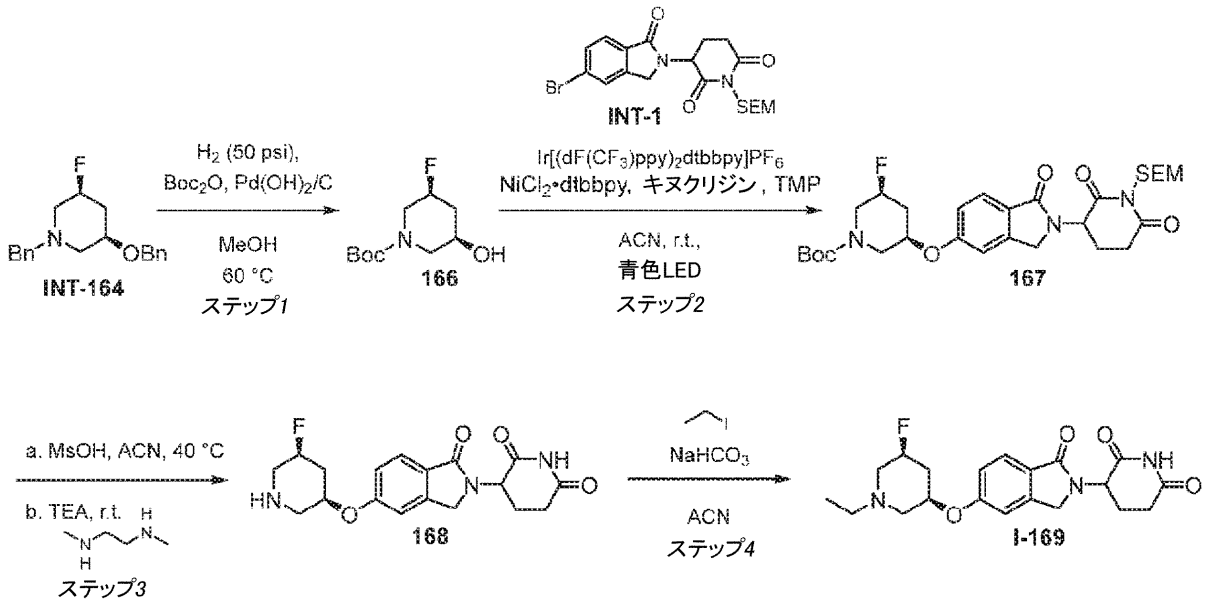
ステップ４：３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１６３）

ＴＨＦ中２Ｍ $ZnCl_2$（０．３７ｍＬ、０．７４ｍｍｏｌ）を、３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１６２（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及びアセトアルデヒド（２７０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ、４０％）のＴＨＦ：ＥｔＯＨ（１：１、１ｍＬ）中の溶液に室温で加え、１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（４６ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。懸濁液を濃縮した。粗材料をＤＭＳＯに溶解させ、逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして０．２２５％ギ酸を含有する水中１～２５％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを濃縮して、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｒ＊，４Ｓ＊）－１－エチル－４－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１６３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－d_3）δ ９．０８－８．８０（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２６－６．９９（ｍ，２Ｈ），５．１０－４．８７（ｍ，２Ｈ），４．７５－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．２２（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），２．８２－２．６０（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，３Ｈ），２．１７－２．０６（ｍ，２Ｈ），２．０２－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．０６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ピペリジン環の３位及び４位の絶対立体化学は決定しなかった。

【０５１１】

実施例５９：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１６９）

【化１５７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１６６）

Boc_2O（１．２ｇ、５．５ｍｍｏｌ）及び１０％ Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、（３Ｒ，５Ｓ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジンＩＮＴ－１６４（１．４ｇ、４．５ｍｍｏｌ）の室温のＭｅＯＨ（２０．０ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１６時間水素ガス（５０ｐｓｉ）

の下で撹拌した。懸濁液をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）のパッドによりろ過し、パッドをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中３０～６０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な化合物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１６６を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　４．９１－４．６１（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｂｒｓ，２Ｈ），３．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），３．５４－３．２７（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　－１８１．４．

【０５１２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（１６７）

ＡＣＮ（８．０ｍＬ）中の（３Ｓ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１６６（３８７ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（４００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_{3}$）ｐｐｙ］$_{2}$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_{6}$）（１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）及びＮｉＣｌ$_{2}$・ｄｔｂｂｐｙ（１８ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）、キヌクリジン（１０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）、ＴＭＰ（２４９ｍｇ、１．７６ｍｍｏｌ）の混合物をＮ$_{2}$下で３回脱気した。反応バイアルをパラフィルムにより密閉し、青色ＬＥＤから２ｃｍ離して置き、室温で１６時間照射した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをＥｔＯＡｃ（３×１０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中５０～８０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１６７を山吹色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４－６．９２（ｍ，２Ｈ），５．３２－５．１３（ｍ，３Ｈ），４．７２－４．０２（ｍ，６Ｈ），３．７２－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３６－２．８１（ｍ，４Ｈ），２．５７－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．４７（ｂｒ　ｓ，９Ｈ），１．００－０．９０（ｍ，２Ｈ），０．０１（ｓ，９Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　－１８２．６．

【０５１３】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１６８）

ＭｓＯＨ（５６８ｍｇ、０．３８ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１６７（３５０ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（２．１ｍＬ）溶液に加え、４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（７７７ｍｇ、１．１ｍＬ、７．７ｍｍｏｌ）を滴加し、続いてＤＭＥＤＡ（１０４ｍｇ、０．１３ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で１４時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗材料を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして１０ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＨＣＯ$_{3}$を含有する水中２～３２％ＡＣＮ）により精製した。純粋な材料を含むフラクションを回収し、濃縮して、ギ酸塩ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロ

ピペリジン－１－カルボキシラート１６８を薄黄色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．１０－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．７７－４．３４（ｍ，６Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５６（ｍ，２Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．９５（ｍ，１Ｈ），１．７０－１．６２（ｍ，１Ｈ）．

【０５１４】

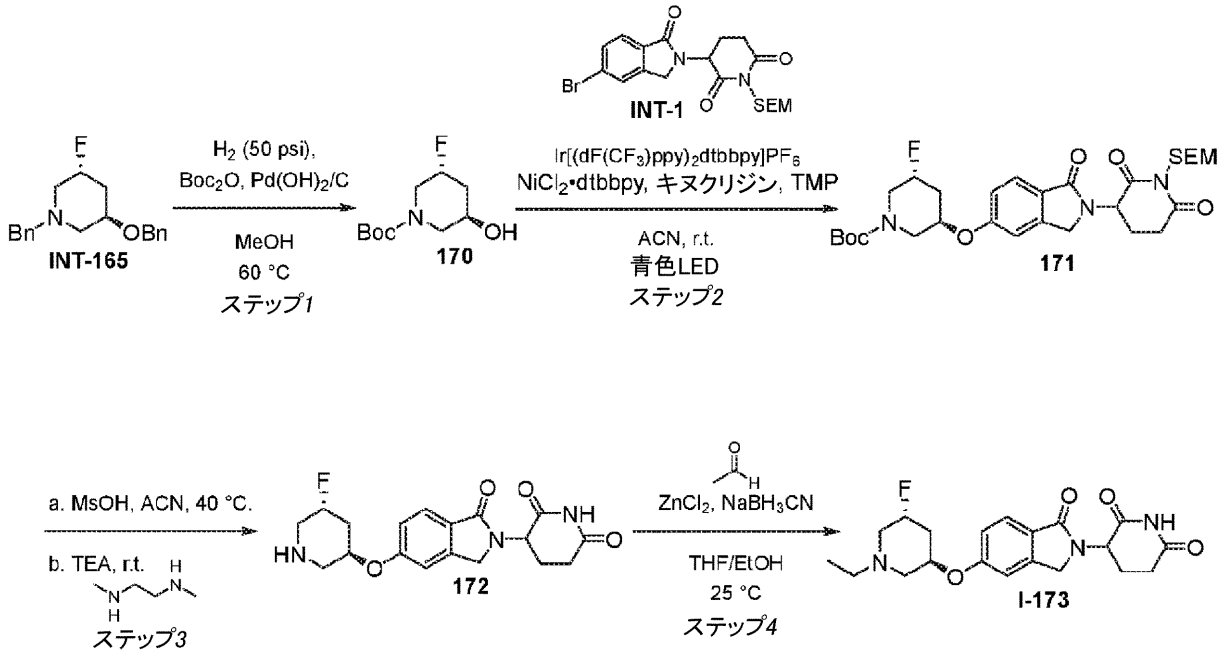
ステップ４：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１６９）

ＡＣＮ（１．０ｍＬ）のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１６８（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ヨードエタン（４１ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及び$NaHCO_3$（５６ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗材料を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして１０ｍＭ　NH_4HCO_3含有する水中１５～４８％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションをギ酸によりｐＨ６に酸性化し、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１６９を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３９０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－d_3）δ　９．０４－８．７５（ｍ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．０６－５．０１（ｍ，１Ｈ），４．８４－４．６０（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７３－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．５９－２．５３（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．３４（ｍ，１Ｈ），２．３２－２．２０（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０９（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．０６－１．０３（ｍ，３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３７７ＭＨｚ，アセトニトリル－d_3）δ　－１８３．１．

【０５１５】

実施例６０：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１７３）

【化１５８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート（１７０）

Ｂｏｃ$_2$Ｏ（１．３ｇ、６．０ｍｍｏｌ）及び１０％　Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（３００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を、（３Ｒ，５Ｒ）－１－ベンジル－３－（ベンジルオキシ）－５－フルオロピペリジンＩＮＴ－１６５（１．５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）の室温のＭｅＯＨ（３０．０ｍＬ）溶液に加えた。反応混合物を６０℃で１６時間Ｈ$_2$（５０ｐｓｉ）下で撹拌した。懸濁液をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）のパッドによりろ過し、パッドをＭｅＯＨ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラートを白色の固体として得た。材料を更に精製せずに粗製のまま次の反応に送った。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ＝５．０３（ｓ，１Ｈ），４．９５－４．７２（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｓ，１Ｈ），３．１５－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８０－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｓ，１Ｈ），１．６９－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．３９（ｓ，９Ｈ）．

【０５１６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（１７１）

ＡＣＮ（６．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－フルオロ－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート１７０（２８９ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（３００ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）及びＮｉＣｌ$_2$・ｄｔｂｂｐｙ（１３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）、キヌクリジン（７ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、ＴＭＰ（１８６ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）の混合物をＮ$_2$下で３回脱気した。反応バイアルをパラフィルムにより密閉し、青色ＬＥＤから２ｃｍ離して置き、室温で１６時間照射した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをＥｔＯＡｃ（３×５ｍＬ）で洗浄し、濾液を濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル中０～７０％ＥｔＯＡｃ）により精製し、純粋な生成物を含

有するフラクションを収集し、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１７１を山吹色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６２．３　ｍ／ｚ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１７（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．００（ｍ，３Ｈ），４．９２－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．１７－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ　１Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，９Ｈ），０．８５－０．８１（ｍ，２Ｈ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）．）δ　７．６６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０８－７．０５（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．１７（ｍ，１Ｈ），５．０８－５．００（ｍ，３Ｈ），４．９２－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．４８－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１７（ｍ，１Ｈ），３．９２－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．４４（ｍ，３Ｈ），３．１７－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．３２（ｍ　１Ｈ），２．２６－２．１２（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．４０－１．２５（ｍ，９Ｈ），０．８５－０．８１（ｍ，２Ｈ），－０．０２（ｓ，９Ｈ）．

【０５１７】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１７２）

ＭｓＯＨ（４８７ｍｇ、０．３３ｍＬ、５．１ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート１７１（３００ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）のＡＣＮ（３．０ｍＬ）溶液に加えた。反応物を４０℃で２時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、Et_3N（６６７ｍｇ、０．９２ｍＬ、６．６ｍｍｏｌ）を滴加し、続いてＤＭＥＤＡ（８９ｍｇ、０．１１ｍＬ、１．０ｍｍｏｌ）を滴加した。反応混合物を室温で１４時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、粗材料を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして１０ｍＭ　NH_4HCO_3を含有する水中１０～４０％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を有するフラクションを収集し、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１７２を白色の固体として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），７．０７－７．０４（ｓ，１Ｈ），５．０８－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．９４－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．７０－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．２０（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０３（ｍ，１Ｈ），２．９５－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．６２－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．３６（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．２０（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，２Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１８２．６．

【０５１８】

ステップ４：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１７３）

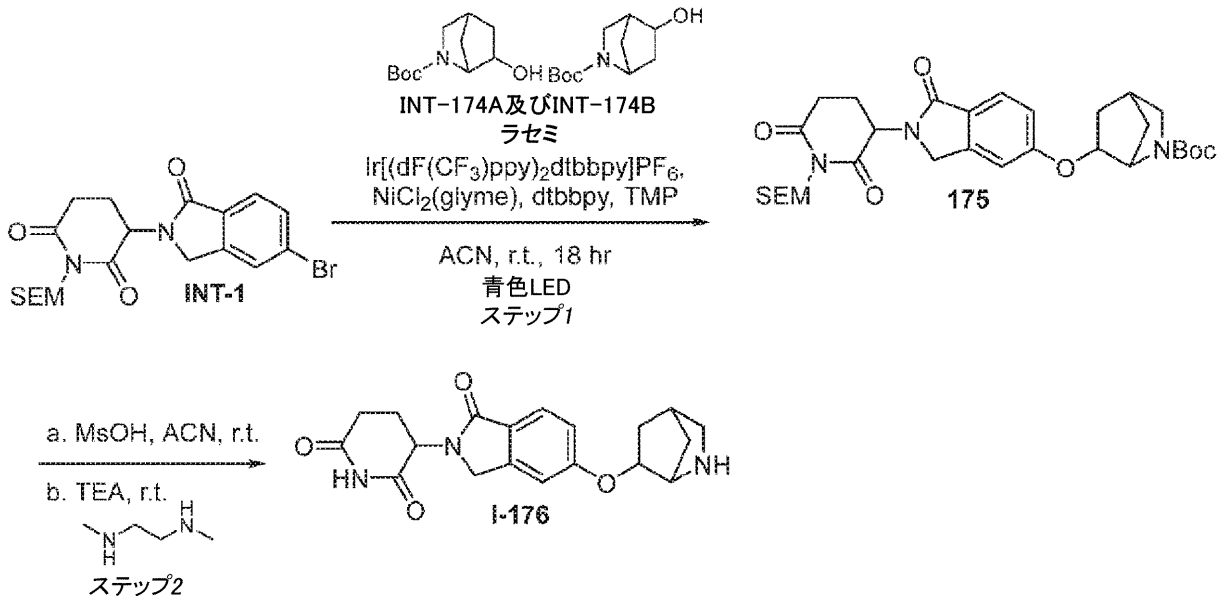
アセトアルデヒド（１０７ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ、４０％）及びＴＨＦ中２Ｍ　$ZnCl_2$（１３２ｍｇ、０．４８ｍＬ、０．９７ｍｍｏｌ）を、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１７２（７０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の室温の１：

１　ＴＨＦ／ＥｔＯＨ（１．０ｍＬ）中の溶液に加え、１時間撹拌した。ＮａＢＨ$_3$ＣＮ（３７ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で１５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、生じた粗材料を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．２２５％ギ酸を含有する水中０～２０％ＡＣＮ）により精製した。純粋な生成物を含有するフラクションを収集し、濃縮して、ギ酸塩３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－フルオロピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１７３を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３９０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ$_3$＋Ｄ$_2$Ｏ）δ　８．３５－８．２７（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１３－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．８９－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．４４－４．２７（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．８４－２．６６（ｍ，５Ｈ），２．５５－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１５－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９６（ｍ，０．５Ｈ），１．９１－１．８３（ｍ，０．５Ｈ），１．１４－１．０４（ｍ，３Ｈ）．^{19}Ｆ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，アセトニトリル－ｄ$_3$）δ　１８２．５．

【０５１９】

実施例６１：３－（５－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１７６）

【化１５９】



ステップ１：ｒａｃ－ｔｅｒｔ－ブチル６－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラート（１７５）

ＡＣＮ（２０ｍＬ）中の位置異性体ｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－カルボキシラートＩＮＴ－１７４Ａ及びＩＮＴ－１７４Ｂのラセミ混合物（９４１ｍｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（２．００ｇ、４．４１ｍｍｏｌ）、Ｉｒ［ｄＦ（ＣＦ$_3$）ｐｐｙ］$_2$（ｄｔｂｐｙ）（ＰＦ$_6$）（０．０５０ｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）及びＮｉＣｌ$_2$（ｇｌｙｍｅ）（４８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、ｄｔｔｂｐｙ（５９ｍｇ、０．２２１ｍｍｏｌ）を１０分間窒素置換した。次いで、ＴＭＰ（０．７８ｍＬ、４．６

ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、ＰｅｎｎＯＣ　ｍ１　４５０ｎｍフォトリアクター内に、青色ＬＥＤ光下で、室温で２４時間置いた。反応混合物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製して、１７５（１．８ｇ）を得て、それを更に精製せずに次のステップで使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：５８４．４

【０５２０】

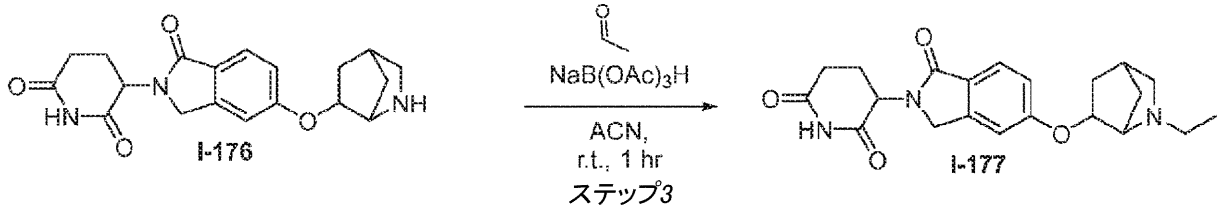
ステップ２：ｒａｃ－３－（５－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１７６）．

化合物Ｉ－１７６を、一般的方法ＶＩＩに従って、１７５（１．０ｇ、１．７ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ３Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製し、次いで、溶出液を（０～１００％ＥｔＯＨ／１％トリエチルアミン含有ＤＣＭ）に変えて、Ｉ－１７６を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３５６．２。

【０５２１】

実施例６２：ｒａｃ－３－（５－（（２－エチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル）オキシ）－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１６０】



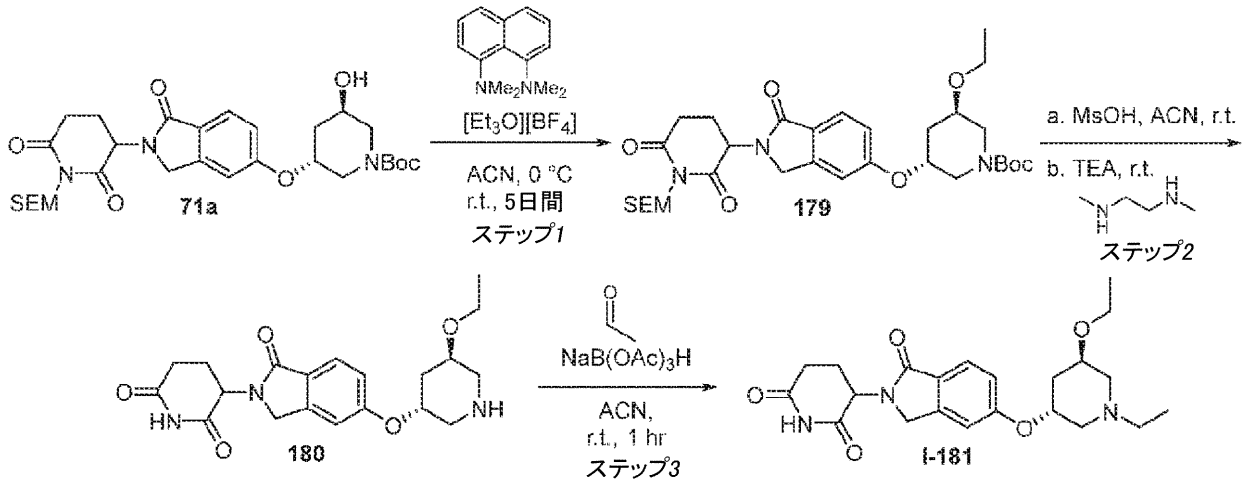
３－（５－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１７６（１４０ｍｇ、０．３９４ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（４．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２５０ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（４５ｕＬ、０．７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料を塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、Ｉ－１７７　ｒａｃ－３－（５－（（２－エチル－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－６－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８４．３。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９２（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．１１（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５９（ｍ，２Ｈ），２．５５（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．２５（ｍ，４Ｈ），１．９５（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５２（ｓ，２Ｈ），１．４２（ｄ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．００（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５２２】

実施例６３：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－エチルピペリジン－３

－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８１）

【化１６１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－エトキシピペリジン－１－カルボキシラート（１７９）

ＡＣＮ（２ｍＬ）中のＮ^{1}，Ｎ^{1}，Ｎ^{8}，Ｎ^{8}－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（１５５ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート７１ａ（実施例３４ａ）（２２５ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）の撹拌されている溶液に、トリエチルオキソニウムテトラフルオロボラートを、１Ｍ　ＤＣＭ溶液（６５０μＬ、０．６５０ｍｍｏｌ）として、０℃で、窒素の陽圧下で滴加した。添加が完了した後、反応物を室温に温め、５日間撹拌した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）でアセトンによりろ過し、溶媒を減圧下で除去した。この粗材料１７９を更に精製せずにそのまま回した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋ＮＨ$_{4}$］$^{-}$：６３４．４

【０５２３】

ステップ２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１８０）

化合物１８０を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－エトキシピペリジン－１－カルボキシラート１７９（２３６ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。材料を精製せずに次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８８．３。

【０５２４】

ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－エチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８１）

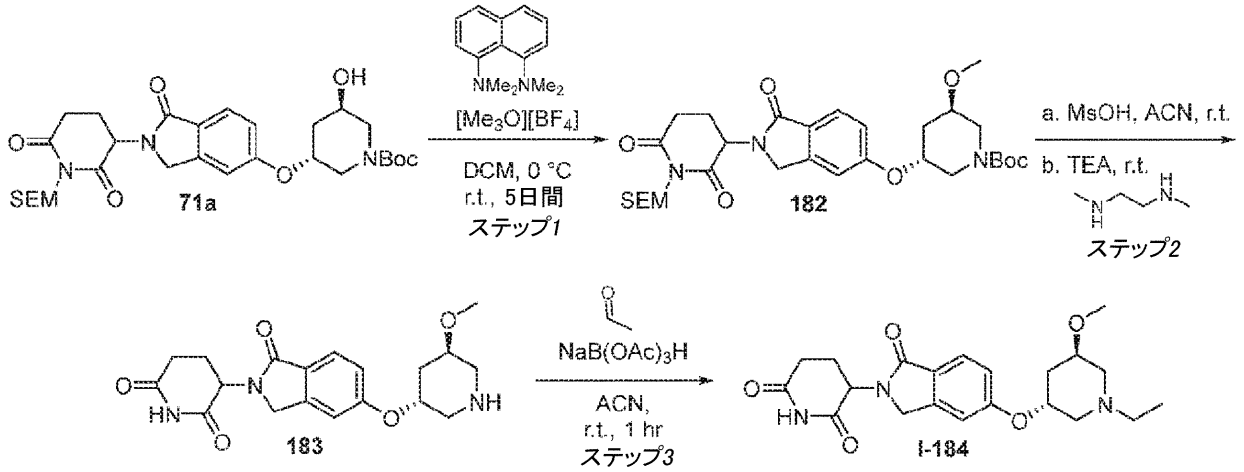
３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（１４８ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（２．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２４３ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（４３μＬ、０．７６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で５日間撹拌した。反応

物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、ＣＥＬＩＴＥ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製し、次いで塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－エチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１８１を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４６－８．２７（ｍ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｄｄ，Ｊ＝６．６，３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４２－４．２１（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５６－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．３，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７３－２．５４（ｍ，４Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２２（ｄｄ，Ｊ＝１１．０，７．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．３，５．７，３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７３（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），１．０９（ｔｄ，Ｊ＝６．９，１．３Ｈｚ，３Ｈ），０．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５２５】

実施例６４：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８４）

【化１６２】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート（１８２）

ＤＣＭ（３ｍＬ）中のN^1，N^1，N^8，N^8－テトラメチルナフタレン－１，８－ジアミン（１５５ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシラート７１ａ（実施例３４ａ）（２２５ｍｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）の撹拌されている溶液に、トリメチルオキソニウムテトラフルオロボラート（９６ｍｇ、０．６４９ｍｍｏｌ）を、０℃で、窒素の陽圧下で加えた。添加が完了した後、反応物を室温に温め、２４時間撹拌した。反応物をＣＥＬＩＴＥ（登録商標）でアセト

ンによりろ過し、溶媒を減圧下で除去した。この粗材料１８２を更に精製せずにそのまま回した。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：６０２．２

【０５２６】

ステップ２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１８３）

化合物１８３を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メトキシピペリジン－１－カルボキシラート１８２（２３０ｍｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。材料を精製せずに次の反応に直接使用した。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７４．３。

【０５２７】

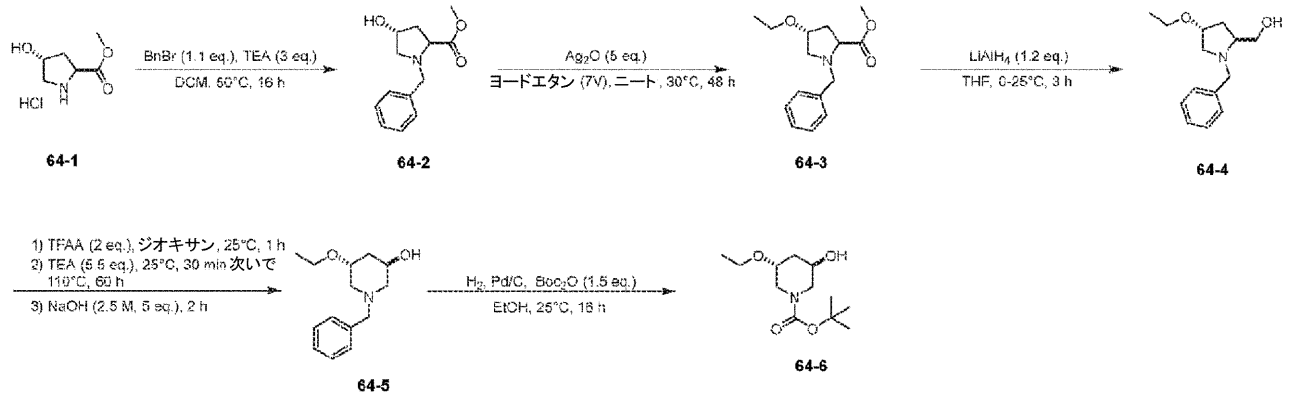
ステップ３：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８４）

３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８３（１４２ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）及びＡＣＮ（２．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２４２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（４３ｕＬ、０．７６１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で５日間撹拌した。反応物を濃縮し、ＤＭＳＯ／水／ＭｅＣＮ（ｖ／ｖ／ｖ＝１：１：１）に希釈し、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１８４を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４０２．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　８．４２－８．２４（ｍ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｄｄ，Ｊ＝６．３，３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．５５（ｑ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ），３．２４（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，３Ｈ），２．９８－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．６２－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．２５（ｍ，５Ｈ），２．０３－１．８４（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７２（ｍ，１Ｈ），０．９６（ｔｄ，Ｊ＝７．２，１．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５２８】

或いは、実施例６４を、エトキシル基がメトキシル基に置き換えられた（例えばヨードメタンを使用して）以下のスキームに従って合成できる：

【化１６３】

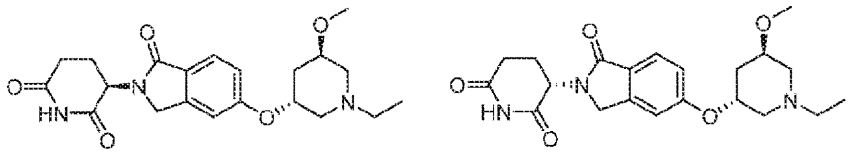


合成を、文献手順に従って、例えば、Ｃｏｓｓｙ，Ｊ．ｅｔ　ａｌ．Ｅｕｒ．Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．１９９９，１６９３－１６９９に従って実施できる。次いで、中間化合物６４－６を、例えば一般的方法ＶＩ中の手順に従ってＩＮＴ－１とカップリングする。次いで、実施例６４に概説された残りのステップを利用して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンを得ることができる。

【０５２９】

実施例６５－１及び６５－２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ピーク１及びピーク２

【化１６４】



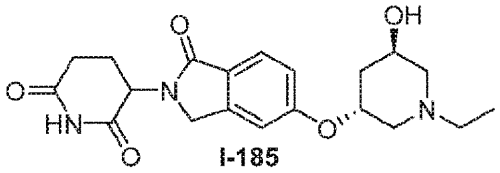
Ｉ－１８４のジアステレオマー混合物（０．２２ｇ、０．５３ｍｍｏｌ）をキラルＳＦＣ［カラム２１×２５０ｍｍ：（Ｓ，Ｓ）Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１；CO_2　共溶媒　０．１％トリエチルアミン含有３５％ＡＣＮ：ＩＰＡ；８０ｇ／分、１２５バール、２５℃で］により分離して、２種のジアステレオマーを得た。白色の固体としての実施例６５－１、ピーク１：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンのジアステレオマー１。キラルＳＦＣ　Ｒｔ　３．７７分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．１，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．２７（ｍ，５Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．白色の固体としての実施例６５－２、ピーク２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンのジアステレオマー２。キラルＳＦＣ　Ｒｔ　５．２９分。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），

５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７８－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．１，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７５－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．４８－２．２７（ｍ，５Ｈ），２．０５－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，１Ｈ），０．９７（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．２つの生成物ピークに対応する２種の立体異性体のグルタルイミド炭素の絶対立体化学は決定しなかった。

【０５３０】

実施例６６：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８５）

【化１６５】



実施例６６（Ｉ－１８５）は、実施例３４との類推により、実施例３４ａ（７１ａ）から出発して合成した。

ステップ１：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（１８６）

ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３６０．２。

【０５３１】

ステップ２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８５）

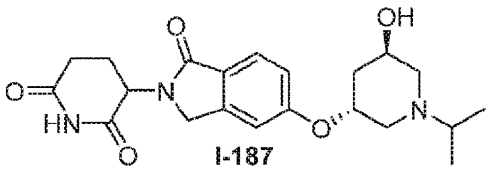
３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８６（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３５４ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）及びＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の溶液に、アセトアルデヒド（０．０６３ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：トリフルオロエタノール（３回）で抽出した。反応物を濃縮し、逆相カラムクロマトグラフィー（モディファイアとして０．１％　NH_4OHを含有する水中５～２０％アセトニトリル）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１８５を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３８８．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），４．６７（ｓ，１Ｈ），４．４７－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），２．９８－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６３（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，３Ｈ），２．４５－２．３５（ｍ，４Ｈ），２．１０（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８５（ｍ，２Ｈ），１．６４（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），０．９９－０．９６（ｍ，３Ｈ）．

【０５３２】

実施例６７：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６

－ジオン（Ｉ－１８７）

【化１６６】

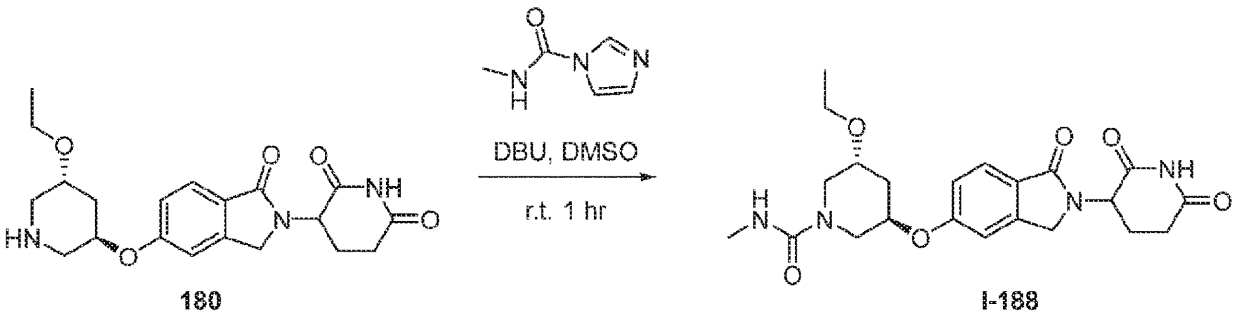


アセトン（１５ｍＬ）及びＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８６（実施例６６、ステップ１）（２．４１ｇ、６．７１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２．８４ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）を加え、続いて酢酸（０．７７ｍＬ、１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ：トリフルオロエタノール（３×）で抽出した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（Et_3N中で飽和しているシリカ、ＤＣＭ中１～１５％ＥｔＯＨ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１８７）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４０２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ　７．７２（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１３（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），４．０８（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．０１－２．６８（ｍ，６Ｈ），２．４７（ｔｄ，Ｊ＝１３．２，４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．１０（ｍ，１Ｈ），１．９９（ｓ，１Ｈ），１．８６（ｓ，１Ｈ），１．０７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５３３】

実施例６８：（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（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）オキシ）－５－エトキシ－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサミド（Ｉ－１８８）

【化１６７】



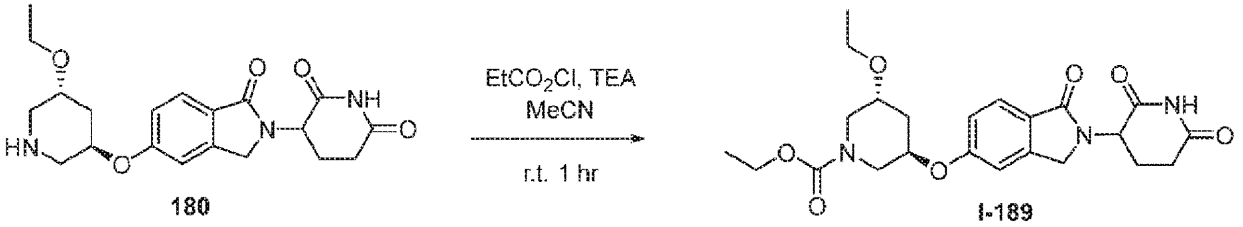
ＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）中の３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（実施例６３、ステップ２）（１００ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（７８ｕｌ、０．５１６ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルにＮ－メチル－１－イミダゾールカルボキサミド（５８ｍｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中１５～３５％ＡＣＮ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－エトキシ－Ｎ－メチルピペリジン－１－カルボキサ

ミドＩ－１８８を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４５．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．４３（ｔ，Ｊ＝３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，１Ｈ），４．４９－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．４７（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝９．３，６．９，２．２Ｈｚ，２Ｈ），３．２５（ｄｄ，Ｊ＝１５．７，９．１Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．５４（ｍ，４Ｈ），２．３８（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．０８（ｔｄ，Ｊ＝７．０，０．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３４】

実施例６９：エチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（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）オキシ）－５－エトキシピペリジン－１－カルボキシラート（Ｉ－１８９）

【化１６８】



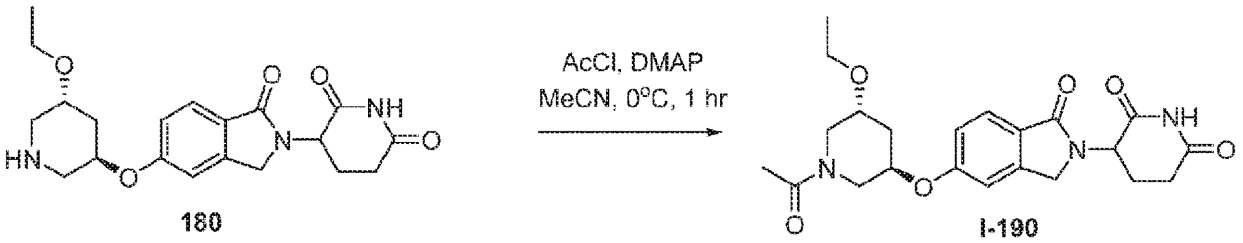
180　　I-189

氷水浴中で冷却されているＡＣＮ（２．０ｍＬ）中の３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（実施例６３、ステップ２）（１３０ｍｇ、０．３３６ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（９４ｕｌ、０．６７ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルにクロロギ酸エチル（６５ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を水に注ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中２５～４５％ＡＣＮ、シアノ３０×１００カラム）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、エチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（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）オキシ）－５－エトキシピペリジン－１－カルボキシラートＩ－１８９を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６０．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｄ，Ｊ＝３２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４７－４．１８（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．３６（ｍ，８Ｈ），３．２２－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．５２（ｍ，１Ｈ），２．４４－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．７７（ｍ，３Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，５Ｈ），０．９３（ｓ，１Ｈ）．

【０５３５】

実施例７０：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－アセチル－５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１９０）

【化１６９】

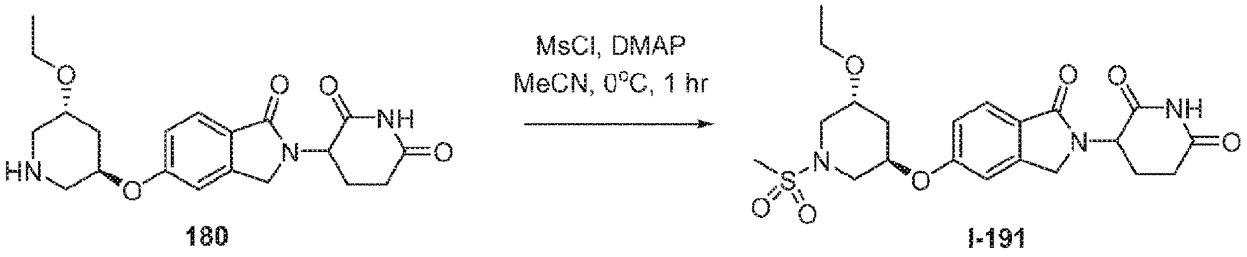


氷水浴中で冷却されたＡＣＮ（３．０ｍＬ）中の３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（実施例６３、ステップ２）（１００ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルにアセチルクロリド（２７ｕｌ、０．３９ｍｍｏｌ）を加えた。１時間後、反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中１５～３５％ＡＣＮ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－アセチル－５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１９０を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３０．４。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＭｅＯＤ）δ　７．７２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．５８（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝７．３，３．３Ｈｚ，２Ｈ），４．３３－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７４（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．１９－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９６－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．４７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．２２（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１４（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，３Ｈ），２．０２－１．８６（ｍ，１Ｈ），１．２６－１．１１（ｍ，３Ｈ）．

【０５３６】

<u>実施例７１：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１９１）</u>

【化１７０】



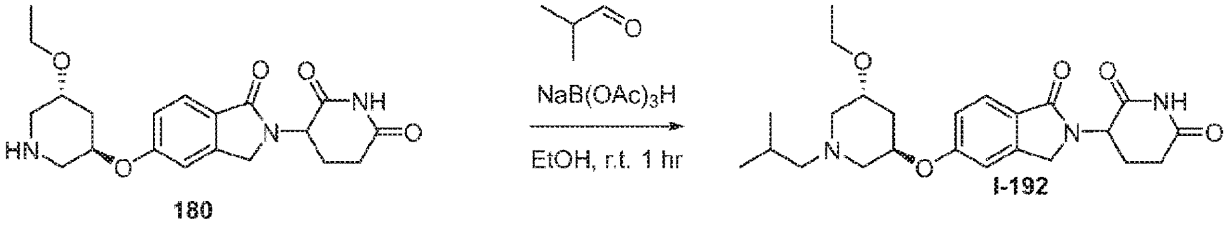
氷水浴中で冷却されたＡＣＮ（４．０ｍＬ）中の３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（１００ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６３ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルにメタンスルホニルクロリド（２４ｕｌ、０．３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中５～９５％ＡＣＮ、３０×１００シアノカラム）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリ

ン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１９１を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４６６．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９７（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．２０（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４２（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ），２．９３－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝２０．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），１．１１（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３７】

実施例７２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－イソブチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１９２）

【化１７１】

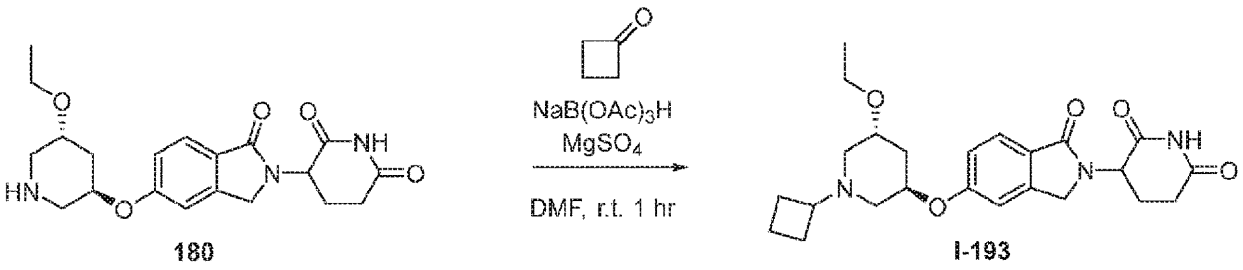


３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（実施例６３、ステップ２）（１５０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨ（２．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１６４ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）を加え、続いてイソブチルアルデヒド（４２ｕＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を加えた。１５分後、追加の１．５当量（５３ｕｌ、０．５８ｍｍｏｌ）のイソブチルアルデヒドを加えた。１時間後、追加の１．５当量（５３ｕｌ、０．５８ｍｍｏｌ）のイソブチルアルデヒドを加えた。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを濃縮した。粗製の油を、２：１　水：ＭｅＣＮに希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－イソブチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１９２を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７４（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．５７－３．３７（ｍ，２Ｈ），３．０３－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０６（ｄｄ，Ｊ＝７．９，２．０Ｈｚ，２Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６９（ｔ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，２Ｈ），１．０８（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．７９（ｄｄｄ，Ｊ＝９．９，６．６，２．３Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５３８】

実施例７３：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロブチル－５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１９３）

【化１７２】



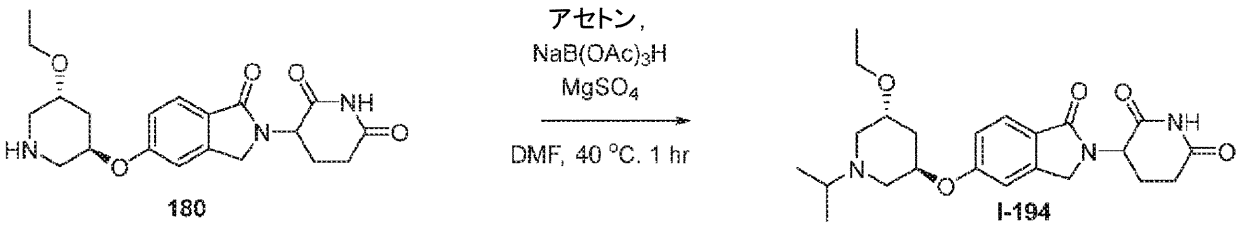
180 I-193

３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（実施例６３、ステップ２）（１５０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）、ＭｇＳＯ４（９５．５ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２３ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）を加え、続いてシクロブタノン（２９０ｕＬ、３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ＴＦＥで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ３Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し（ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｅ）、次いで、２：１　水／ＭｅＣＮに再希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロブチル－５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１９３を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４４２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７２（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．１８（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５４－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．４６－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．１９－１．５０（ｍ，１１Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５３９】

実施例７４：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１９４）

【化１７３】



180 I-194

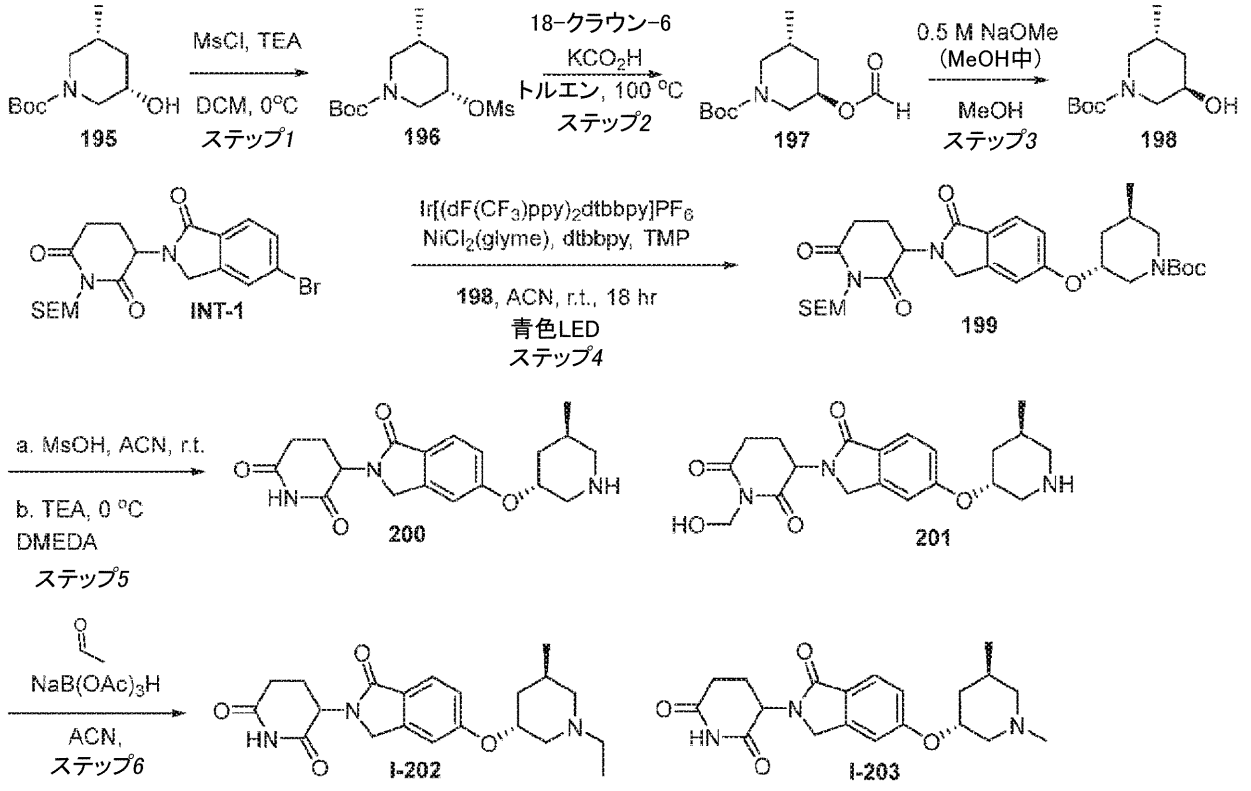
３－（５－（（５－エトキシピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１８０（実施例６３、ステップ２）（１５０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）、ＭｇＳＯ４（９５．５ｍｇ、０．７７４ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２．０ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１２３ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトン（２８４ｕＬ、３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を４０℃で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離

器に通し、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ３Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮し、次いで、２：１　水／ＭｅＣＮに再希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－エトキシ－１－イソプロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－１９４を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．１７（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４１－２．２９（ｍ，２Ｈ），１．９６（ｄｔ，Ｊ＝１４．０，５．０Ｈｚ，２Ｈ），１．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．６，８．０，３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．０９（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ），０．９２（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．６，６．６，１．６Ｈｚ，６Ｈ）．

【０５４０】

実施例７５－１及び７５－２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０２）及び３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０３）

【化１７４】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１９６）：

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９５）（４．０３ｇ、１当量、１８．７ｍｍｏｌ）の０℃のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２．８４ｇ、３．９１ｍＬ、１．５当量、２８．１ｍｍｏｌ）及びメタンスルホニルクロリド（３．００ｇ、２．０３ｍＬ、１．４当量、２

６．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を０℃で１時間撹拌した。反応混合物を１５０ｍｌの飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（ａｑｕｅｕｏｕｓ）に注いだ。生成物をＤＣＭで３回抽出した。有機層をｉｓｏｌｕｔｅ相分離器に通し、次いで合わせた濾液を濃縮して、生成物ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート１９６を提供し、それを更に精製せずに次のステップに直接使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　４．５４（ｔｔ，Ｊ＝１０．６，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９８（ｓ，１Ｈ），３．０４（ｓ，３Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．７１（ｑ，Ｊ＝５．３Ｈｚ，１Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．３１（ｑ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５４１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ホルミルオキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９７）：

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｓ）－３－メチル－５－（（メチルスルホニル）オキシ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１９６）（５．５ｇ、１当量、１９ｍｍｏｌ）のトルエン（５０ｍＬ）溶液に、ギ酸カリウム（３．２ｇ、２当量、３７ｍｍｏｌ）及び１，４，７，１０，１３，１６－ヘキサオキサシクロオクタデカン（９．９ｇ、２当量、３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を２３℃に冷却し、次いで水により希釈した。生成物をＤＣＭで２回抽出した。有機層をｉｓｏｌｕｔｅ相分離器に通し、合わせた濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルのフラッシュカラムクロマトグラフィー（溶出液：ヘプタン中０～５０％ＥｔＯＡｃ）により精製して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ホルミルオキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１９７（１．８ｇ、７．４ｍｍｏｌ、３９％）を無色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　８．０３（ｓ，１Ｈ），５．０４（ｓ，１Ｈ），４．３０－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０９（ｓ，１Ｈ），２．９２（ｄｄ，Ｊ＝１４．５，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｓ，１Ｈ），１．９５（ｄｄｑ，Ｊ＝１３．２，３．９，１．９Ｈｚ，２Ｈ），１．４４（ｓ，９Ｈ），１．３２（ｄｄｄ，Ｊ＝１５．０，１２．３，３．０Ｈｚ，１Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５４２】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ヒドロキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９８）：

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（ホルミルオキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９７）（１．８ｇ、１当量、７．４ｍｍｏｌ）の２３℃のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）溶液に、ナトリウムメトキシド（０．４８ｇ、１８ｍＬ、ＭｅＯＨ中０．５モル、１．２当量、８．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を、水を収容しているフラスコに注いだ。生成物をＤＣＭで２回抽出した。有機層をｉｓｏｌｕｔｅ相分離器に通し、合わせた濾液を濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９８）（１．５５ｇ、７．１ｍｍｏｌ、９６％）を提供した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　４．０１－３．８２（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１３．６，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４５（ｄｄ，Ｊ＝１３．１，１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．９９（ｄｔｄ，Ｊ＝１０．６，６．８，３．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８，１１．１，２．９Ｈｚ，１Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５４３】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９９）

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９９）を、実施例５２、ステップ１との類推により、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－ヒドロキシ－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９８）から出発して合成した。シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％アセトン）による精製により、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート１９９を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$：５８６．３。

【０５４４】

ステップ５：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００）及び１－（ヒドロキシメチル）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０１）

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，５Ｒ）－３－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－５－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（１９９）（１２．０ｇ、１当量、２０．３ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（６０ｍＬ）溶液にメタンスルホン酸（９．７８ｇ、６．６１ｍＬ、５当量、１０２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１８時間撹拌した。反応物を０℃に冷却し、トリエチルアミン（２０．６ｇ、２８．４ｍＬ、１０当量、２０４ｍｍｏｌ）を０℃で加えながら、窒素ガスの流れを反応フラスコに吹き入れた。N^1，N^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（ＤＭＥＤＡ）（２．８７ｇ、３．４９ｍＬ、１．６当量、３２．６ｍｍｏｌ）を０℃で迅速に加えた。反応物を１．５時間０℃で撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素塩水溶液（４００ｍｌ）に注ぎ、ＤＣＭで抽出した（２×２００ｍＬ）。合わせた抽出物を相分離器に通し、真空中で濃縮した。生じた沈殿物をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ過した。濾液を濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００）及び１－（ヒドロキシメチル）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０１）の混合物を薄茶色の固体として得た（６．０ｇ）。材料を更に精製せずに次のステップに回した。

【０５４５】

ステップ６：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０２）及び３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０３）

氷水浴中で０℃に冷却されたＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００）及び１－（ヒドロキシメチル）－３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２０１）（６．０ｇ）の混合物を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（７．１ｇ、３４ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトアルデヒド（１．４ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を０℃で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濾液を濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－

５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２０２（１５３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を白色の固体として、及び３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２０３を得た。３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０３）をＤＭＳＯ：水：ＡＣＮ（ｖ／ｖ／ｖ＝１：１：１）に溶解させ、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。生成物を含む試験管を回収し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を収容している分液フラスコに注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ＴＦＥで抽出し、ｉｓｏｌｕｔｅ相分離器に通し、溶媒を濃縮した。粗製の油を２：１　水／ＭｅＣＮに再希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２０３（０．１９ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を白色の固体として得た。

【０５４６】

実施例７５－１：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０２）；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｓ，１Ｈ），４．５１－４．１４（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８２（ｍ，２Ｈ），２．６８（ｄ，Ｊ＝１８．３Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４０－２．２５（ｍ，３Ｈ），２．２１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｍ，１Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），０．９４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８９－０．８３（ｍ，３Ｈ）．

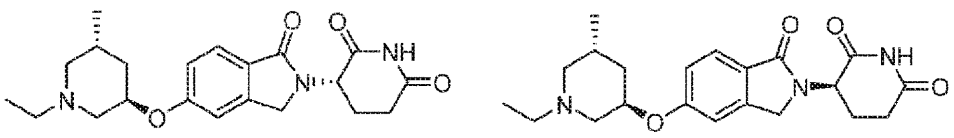
【０５４７】

実施例７５－２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１，５－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０３）；ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３７２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４７－４．１３（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝２０．５Ｈｚ，２Ｈ），２．４１－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０９（ｄ，Ｊ＝２３．０Ｈｚ，４Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．８５（ｄ，Ｊ＝１３．９Ｈｚ，１Ｈ），１．６６（ｍ，１Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９２－０．８１（ｍ，３Ｈ）．

【０５４８】

実施例７６－１及び７６－２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン、ピーク１及びピーク２

【化１７５】



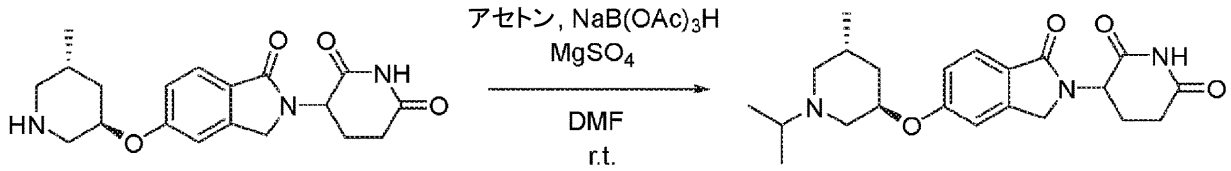
３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０２）のジアステレオマー混合物（実施例７５－１）を、キラルＳＦＣ［カラム２１×２５０

ｍｍ Ｗｈｅｌｋ－Ｏ１；CO_2 共溶媒 ０．１％ＴＥＡ含有３５％ＩＰＡ：ＡＣＮ；８０ｇ／分、１２５バール、２５℃で］により分離して、単一のジアステレオマー：実施例７６－１、ピーク１：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンのジアステレオマー１を白色の固体として得た。キラルＳＦＣ Ｒｔ ３．４９分。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．２１（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．実施例７６－１、ピーク２：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－エチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンのジアステレオマー２を白色の固体として得た。キラルＳＦＣ Ｒｔ ５．０４分。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７１（ｓ，１Ｈ），４．４４－４．２１（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８１（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６５（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．２８（ｍ，３Ｈ），２．２３（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ），１．７１（ｔ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３６－１．２３（ｍ，１Ｈ），０．９５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），０．８７（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．２つの生成物ピークに対応する２種の立体異性体のグルタルイミド炭素の絶対立体化学は決定しなかった。

【０５４９】

実施例７７：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－イソプロピル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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（Ｉ－２０４）

【化１７６】



200 I-204

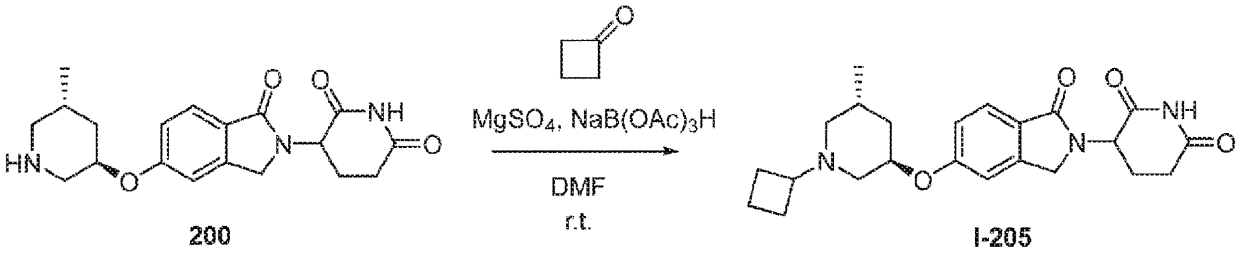
（２００）（０．１４ｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（２ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１２ｇ、０．５８ｍｍｏｌ）及び$MgSO_4$（９５ｍｇ、０．７７ｍｍｏｌ）を加え、続いてアセトン（０．２８ｍＬ、３．９ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１ ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、合わせた濾液を濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ３Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料をＤＭＳＯ：水：ＡＣＮ（ｖ／ｖ／ｖ＝１：１：１）に溶解させ、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして５ｍＭ NH_4OHを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（

（３Ｒ，５Ｒ）－１－イソプロピル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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Ｉ－２０４を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ）（ギ酸塩），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），４．４５－４．１４（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．６５（ｔｄ，Ｊ＝１５．９，８．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４６－２．２５（ｍ，３Ｈ），１．９５（ｔ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，３Ｈ），１．８３（ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），１．３２（ｍ，１Ｈ），０．９９－０．７９（ｍ，９Ｈ）．

【０５５０】

実施例７８：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロブチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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（Ｉ－２０５）

【化１７７】

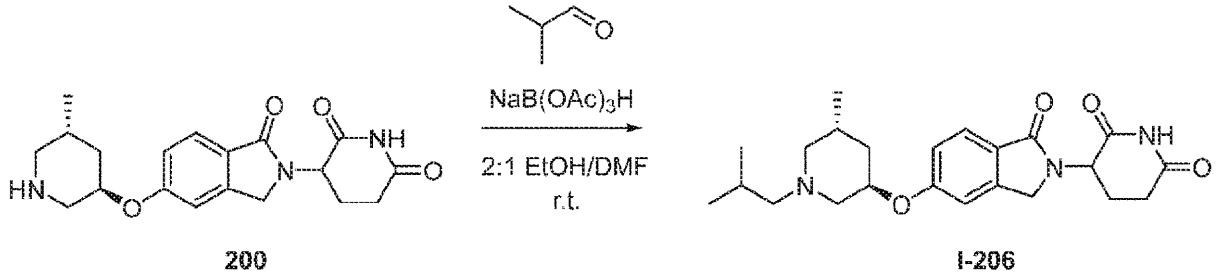


３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００）（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（９７ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）及びＭｇＳＯ４（７５ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）を加え、続いてシクロブタノン（２２８ｕＬ、３．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、合わせた濾液を濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Ｅｔ$_{3}$Ｎ（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料をＤＭＳＯ：水：ＡＣＮ（ｖ／ｖ／ｖ＝１：１：１）に溶解させ、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして５ｍＭ　ＮＨ$_{4}$ＯＨを含有する水中１５～４０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－シクロブチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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Ｉ－２０５を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４１２．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．６８（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．１５（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．５４（ｍ，５Ｈ），２．４０－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０９－１．７２（ｍ，７Ｈ），１．５６（ｄｄ，Ｊ＝１９．０，９．３Ｈｚ，４Ｈ），１．２８（ｔ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５１】

実施例７９：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－イソブチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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（Ｉ－２０６）

【化１７８】

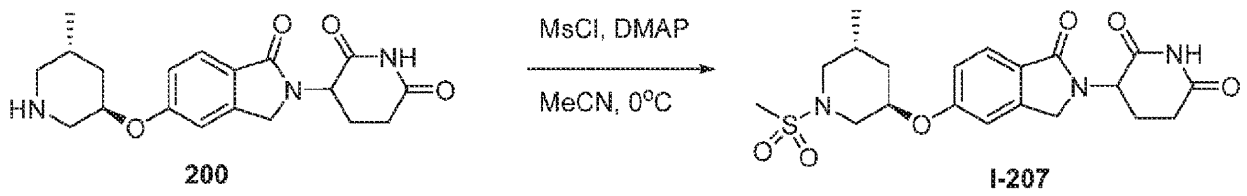


３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００）（１７９ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）及びＥｔＯＨ（２ｍｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）を収容しているバイアルに、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（２１２ｍｇ、１ｍｍｏｌ）を加え、続いてイソブチルアルデヒド（６８ｕＬ、０．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ＴＦＥで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、合わせた濾液を濃縮した。粗材料をフラッシュクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製して、生成物を得た。材料をＤＭＳＯ：水：ＡＣＮ（ｖ／ｖ／ｖ＝１：１：１）に溶解させ、塩基性逆相ＨＰＬＣ（モディファーとして５ｍＭ　NH_4OHを含有する水中３５～６０％ＡＣＮ）により更に精製した。試験管は、試料収集の前に３滴のギ酸を含んでいた。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－１－イソブチル－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－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Ｉ－２０６を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｓ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．１３（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７１－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｄｄ，Ｊ＝１３．５，９．１Ｈｚ，２Ｈ），２．２０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．３３（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ），０．８４－０．７５（ｍ，６Ｈ）．

【０５５２】

<u>実施例８０：３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０７）</u>

【化１７９】



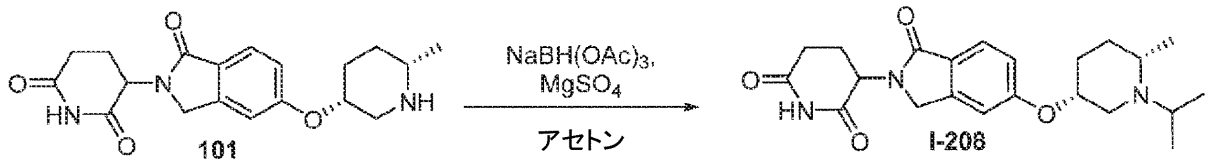
氷水浴中で冷却されたＡＣＮ（３．０ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（２００）（２００ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（１３７ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルに、メタンスルホニルクロリド（６５ｕｌ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を水に注

ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。有機層を合わせ、相分離器に通し、濃縮した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中１０～３０％ＡＣＮ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，５Ｒ）－５－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２０７を得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４３６．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ１０．９５（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄｔ，Ｊ＝８．３，２．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｔ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．２２（ｍ，２Ｈ），３．７９－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．８９（ｍ，４Ｈ），２．６０（ｔ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｔｄ，Ｊ＝１３．３，４．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１３－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．３７（ｔｄ，Ｊ＝１２．８，２．７Ｈｚ，１Ｈ），０．８８（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５３】

実施例８１：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－イソプロピル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０８）

【化１８０】

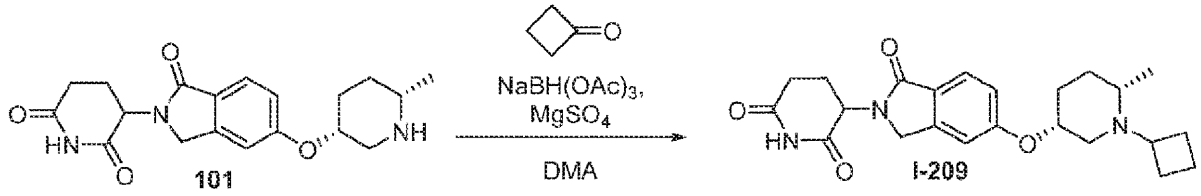


アセトン（１．５ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（実施例４１、ステップ２）（９８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、$MgSO_4$（６６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（９９ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で９日間撹拌した。反応物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨにより希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を相分離器に通し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。材料を１：３　ＡＣＮ：水により希釈し、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－イソプロピル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２０８を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４００．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．１０－２．９８（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．６３（ｍ，１Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．４７－２．２８（ｍ，２Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，２Ｈ），１．５５（ｑ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．０２（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ），０．９０（ｄｄ，Ｊ＝６．６，３．２Ｈｚ，３Ｈ），０．８６（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５４】

実施例８２：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－シクロブチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩（Ｉ－２０９）

【化１８１】



ＤＭＡ（１．０ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（実施例４１、ステップ２）（９８ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）、$MgSO_4$（６６ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）及び１－オキソシクロブタン（０．５ｍＬ、７．１ｍｍｏｌ）の懸濁液に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．２３ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で９日間撹拌した。反応物を４：１　ＤＣＭ：ｉＰｒＯＨにより希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を相分離器に通し、Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標）で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。

【０５５５】

３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－シクロブチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンをアセトニトリル／H_2O（３／１ｍＬ）に懸濁させた。次いで、１Ｍ　ＨＣｌ水溶液（１当量）を加え、溶媒を真空中で濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－シクロブチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩を白色の固体として得た（９．１ｍｇ）。

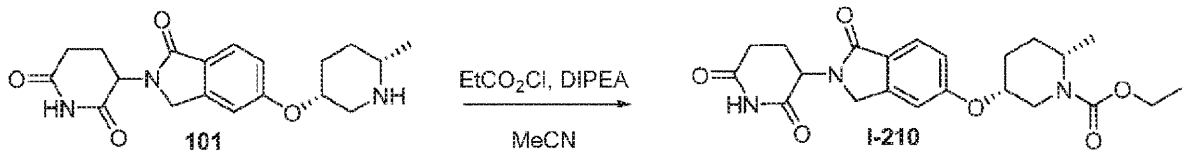
【０５５６】

固体をＨＣｌ水溶液（１．０Ｍ、２１０μｌ、０．２１０ｍｍｏｌ）に溶解させ、溶液を一晩凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－イソプロピル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン塩酸塩Ｉ－２０９（９３ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、７６％）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１２．５。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１１．１９－１１．０４（ｍ）ａｎｄ　９．６３－９．３９（ｍ）（１Ｈ），１０．９８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．０８（ｍ，２Ｈ），５．１５－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｂｓ）ａｎｄ　４．９５－４．８３（ｍ）（１Ｈ），４．４２（ｄ，Ｊ＝１６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９０（ｄｑ，Ｊ＝３８．２，８．２Ｈｚ，１Ｈ），３．７０－３．５６（ｍ）ａｎｄ　３．５６－３．４５（ｍ）（１Ｈ），３．３０－３．００（ｍ，２Ｈ），２．９８－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．３１（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１４（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．６１（ｍ，７Ｈ），１．３４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）．

【０５５７】

実施例８３：エチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（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）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（Ｉ－２１０）

【化１８２】

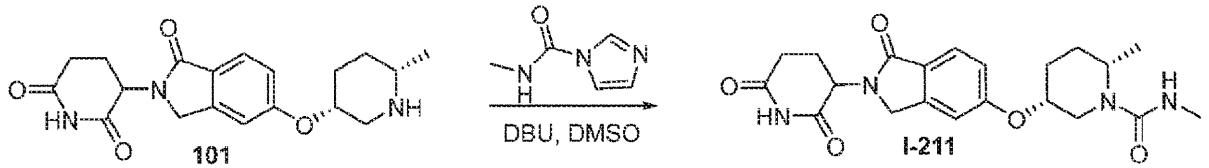


氷水浴中で冷却されたＡＣＮ（２．０ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（実施例４１、ステップ２）（１３０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（１３０ｕｌ、０．７４ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルに、クロロギ酸エチル（６０ｕｌ、０．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を５０％飽和炭酸水素ナトリウム水溶液によりクエンチし、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗材料を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中５～９５％ＡＣＮ、シアノ３０×１００カラム）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、エチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（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）オキシ）－２－メチルピペリジン－１－カルボキシラートＩ－２１０を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３０．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｄｄ，Ｊ＝１６．５，４．８Ｈｚ，２Ｈ），４．３５－４．２２（ｍ，２Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｑｄ，Ｊ＝７．１，４．８Ｈｚ，２Ｈ），３．００－２．７９（ｍ，２Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３８（ｑｄ，Ｊ＝１３．５，４．７Ｈｚ，１Ｈ），２．００（ｔ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．１９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５８】

実施例８４：（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（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）オキシ）－Ｎ，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミド（Ｉ－２１１）

【化１８３】



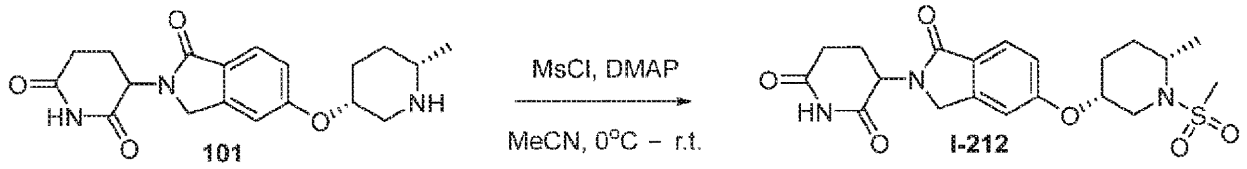
ＤＭＳＯ（１．０ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（実施例４１、ステップ２）（７５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びＤＢＵ（５９ｕｌ、０．３９ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルに、Ｎ－メチル－１－イミダゾールカルボキサミド（４７ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で１時間撹拌した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中１５～３５％ＡＣＮ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－Ｎ，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキサミドＩ－２１１を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１５．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝８．

４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），６．５７－６．４１（ｍ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．０８（ｍ，５Ｈ），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．１，１３．６，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７６－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５３（ｍ，４Ｈ），２．４６－２．２７（ｍ，１Ｈ），２．０６－１．９２（ｍ，２Ｈ），１．８９－１．４９（ｍ，３Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５５９】

実施例８５：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２１２）

【化１８４】

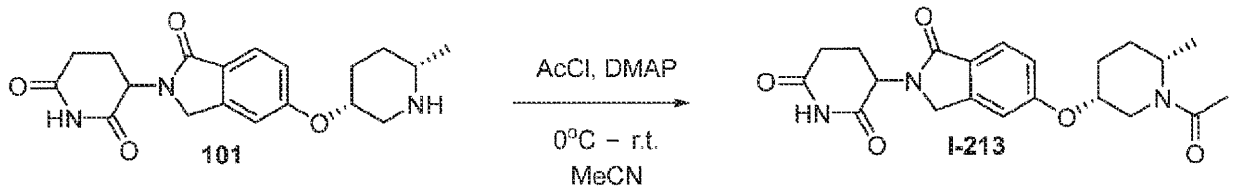


氷水浴中で冷却されたＡＣＮ（４．０ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルに、メタンスルホニルクロリド（２５ｕｌ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を、０～５℃で３０分間、及び室温で３０分間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中５～９５％ＡＣＮ、３０×１００シアノカラム）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２１２を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４３６．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｔｔ，Ｊ＝１０．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｄｄ，Ｊ＝１７．３，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝１７．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７５（ｍ，１Ｈ），２．９９（ｓ，５Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３９（ｑｄ，Ｊ＝１３．４，４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１０－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７８－１．５７（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６０】

実施例８６：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－アセチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２１３）

【化１８５】

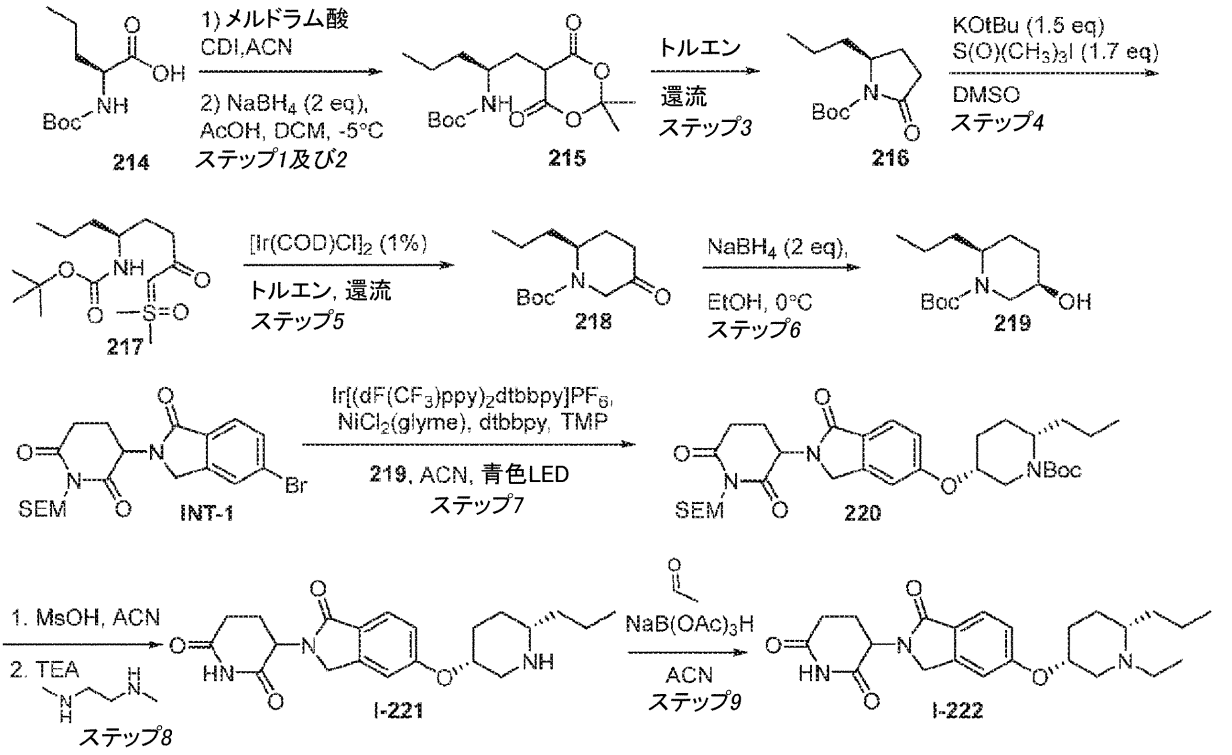


氷水浴中で冷却されたＡＣＮ（３．０ｍＬ）中の３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン１０１（実施例４１、ステップ２）（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びＤＭＡＰ（６８ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を収容しているバイアルに、アセチルクロリド（３０ｕｌ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を室温で４時間撹拌した。反応物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、４：１　ＤＣＭ／ｉＰｒＯＨで３回抽出した。合わせた有機相を無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。反応物を逆相ＨＰＬＣ（モディファイアとして０．１％ギ酸を含有する水中５～９５％ＡＣＮ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、凍結乾燥させて、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－アセチル－６－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２１３を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００　ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）回転異性体の１．３：１混合物のδ：１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｓ）及び７．２１（ｓ）（１Ｈ，回転異性体），７．１０（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．７５－４．６７（ｍ）及び４．６６－４．５５（ｍ）（１Ｈ，回転異性体），４．５６－４．４５（ｍ）及び４．３２－４．２６（ｍ）（１Ｈ，回転異性体），４．３９（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０８（ｍ）及び３．９３－３．８４（ｍ）（１Ｈ，回転異性体），３．４７－３．４０（ｍ）及び３．１０（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ）（１Ｈ，回転異性体），２．９１（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．１，１３．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５９（ｄ，Ｊ＝１６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．５３（ｍ，３Ｈ），１．２３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ）及び１．１０（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ）（３Ｈ，回転異性体）。

【０５６１】

実施例８７－１及び８７－２：３－（１－オキソ－５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２１）及び３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－エチル－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２２）

【化１８６】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバマート

アセトニトリル（７５ｍＬ）中のＣＤＩ（１５ｇ、９２ｍｍｏｌ）に、（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタン酸（２１４）（２０ｇ、９２ｍｍｏｌ）を少量ずつ１５分かけて１５℃で加えた。CO_2発生が止まった後、２，２－ジメチル－１，３－ジオキサン－４，６－ジオン（メルドラム酸）（１４ｇ、９７ｍｍｏｌ）を１５℃で加え、反応物を一晩室温で撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、粗製物をKH_2PO_4の１Ｍ溶液（３００ｍＬ）に注ぎ、水相をＥｔＯＡｃで３回抽出した。合わせた有機フラクションをブラインで洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。ろ過及び真空中での濃縮の後、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバマート（３６ｇ）を黄色の油として得た。［Ｍ－Ｈ］$^-$：３４２．２。

【０５６２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）ペンタン－２－イル）カルバマート（２１５）

ＤＣＭ（２５０ｍＬ）及びＡｃＯＨ（６００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）－１－オキソペンタン－２－イル）カルバマート（１６．０ｇ、４６．６ｍｍｏｌ）の溶液を－５℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（３．５３ｇ、９３．２ｍｍｏｌを少量ずつ１５分かけて加えた。生じた溶液を３時間－５℃で撹拌した。ブライン（２５０ｍｌ）を反応物に－５℃でゆっくりと加え、次いで、水（２５０ｍｌ）を５℃で加えた。２つの液相を分離し、水相をＤＣＭで２回抽出した。合わせた有機抽出物を無水Na_2SO_4で乾燥させ、真空中で濃縮した。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）ペンタン－２－イル）カルバマート２１５（１４．７ｇ）を黄色の油として得た。［Ｍ－Ｈ］$^-$：３２８．３。

【０５６３】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－オキソ－５－プロピルピロリジン－１－カルボキシラート（２１６）

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（１－（２，２－ジメチル－４，６－ジオキソ－１，３－ジオキサン－５－イル）ペンタン－２－イル）カルバマート（２１５）（１４．７ｇ、４４．６ｍｍｏｌ）を、還流しているトルエン中で３時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－オキソ－５－プロピルピロリジン－１－カルボキシラート２１６（１０．４ｇ）を黄色の油として得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　４．１７－４．０５（ｍ，１Ｈ），２．６５－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｄｄｄ，Ｊ＝１７．７，９．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８３－１．７１（ｍ，２Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．５２－１．２６（ｍ，１１Ｈ），１．０１－０．９１（ｍ，３Ｈ）．

【０５６４】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（８－（ジメチル（オキソ）－ｌ６－スルファンイリデン）－７－オキソオクタン－４－イル）カルバマート（２１７）

カリウム（ｐｏｔｔａｓｉｕｍ）２－メチルプロパン－２－オラート（４．２１ｇ、３７．５ｍｍｏｌ）を、固体充填物（ｓｏｌｉｄ　ｃｈａｒｇｅ）として、ＤＭＳＯ（５０ｍＬ）中のトリメチル（オキソ）スルホニウムヨージド（９．３５ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）の懸濁液に加えた。懸濁液を１時間撹拌し、続いてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－２－オキソ－５－プロピルピロリジン－１－カルボキシラート（２１６）（５．６８ｇ、２５．０ｍｍｏｌ）を単一の固体充填物として加え、次いで、懸濁液を１時間寝かせた。水（５００ｍＬ）を反応混合物に滴加した。水相をＥｔＯＡｃで３回抽出し、次いで、９：１　ＥｔＯＡｃ／ＥｔＯＨで３回抽出した。合わせた有機フラクションを無水Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮して、茶色の固体を得た。粗材料をＥｔＯＡｃ中で再結晶化し、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（８－（ジメチル（オキソ）－ｌ６－スルファンイリデン）－７－オキソオクタン－４－イル）カルバマート２１７　（２．８５ｇ）を白色の固体として得た。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３２０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．５１－３．９７（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｓ，６Ｈ），２．２４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７９（ｓ，１Ｈ），１．６５－１．５８（ｍ，１Ｈ），１．５１－１．２０（ｍ，１３Ｈ），０．９０（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６５】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－オキソ－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート（２１８）

トルエン（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－（８－（ジメチル（オキソ）－ｌ６－スルファンイリデン）－７－オキソオクタン－４－イル）カルバマート（２１７）（２．７５ｇ、８．６１ｍｍｏｌ）の懸濁液を３０分間の窒素注入により脱気した。次いで、懸濁液を、１時間にわたり、トルエン（８０ｍＬ）中の［Ｉｒ（ＣＯＤ）Ｃｌ］$_2$（５７．８ｍｇ、８６．１μｍｏｌ）の８０℃の脱気された溶液に加えた。反応混合物を８０℃で１０時間寝かせ、次いで室温に冷却した。ＩＳＯＬＵＴＥ（登録商標）ＨＭ－Ｎ（１０ｇ）を反応混合物に加え、真空中で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中５～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ（ｖ／ｖ＝７５：２５））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－オキソ－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート２１８（４５３ｍｇ）を得た。［Ｍ－Ｈ］$^{-}$：２４０．２。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．６３－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．５２（ｄ，Ｊ＝１８．９Ｈｚ，１Ｈ），２．４１（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．３Ｈｚ，２Ｈ），２．２２（ｄｑ，Ｊ＝１３．１，６．７Ｈｚ，１Ｈ），１．７１－１．５７（ｍ，３Ｈ），１．４６（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．２０（ｍ，２Ｈ），０．９６（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６６】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート（２１９）

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－オキソ－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラー

ト（２１８）（４００ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１０ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（９４．１ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）を－５℃で加え、混合物をこの温度で４時間撹拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、飽和NH_4Cl水溶液（３０ｍＬ）を加えた。水相をＤＣＭで抽出した（４回）。合わせた有機フラクションをNa_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中１５～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート２１９（１９０ｍｇ）を得た。［Ｍ－ＢＯＣ］$^+$：１４４．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ４．１２（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．４６（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．４８（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８１（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．４７（ｍ，５Ｈ），１．４５（ｓ，９Ｈ），１．４０－１．１７（ｍ，２Ｈ），０．９２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６７】

ステップ７：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート（２２０）

化合物２２０を、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（０．３７ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－ヒドロキシ－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート（２１９）（０．１８ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、真空中で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ中１～１０％ＥｔＯＨ）により精製した。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート２２０（０．３８ｇ）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ－Ｈ］$^-$：６１４．２。

【０５６８】

ステップ８：３－（１－オキソ－５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２１）（実施例８７－１）

化合物Ｉ－２２１を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２－プロピルピペリジン－１－カルボキシラート２２０（０．３８ｇ、０．６１ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応混合物を真空中で濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＤＣＭ、０．１％ Et_3Nモディファイア中１～１５％ＥｔＯＨ）により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（１－オキソ－５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２２１（０．１１ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：３８６．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ １０．８７（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４１（ｓ，１Ｈ），４．３７－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｓ，１Ｈ），２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．１，１３．７，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７１（ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），２．５５－２．４５（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．２０（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．７９（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，１Ｈ），１．３７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ），１．３１－１．１１（ｍ，６Ｈ），０．７７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）．

【０５６９】

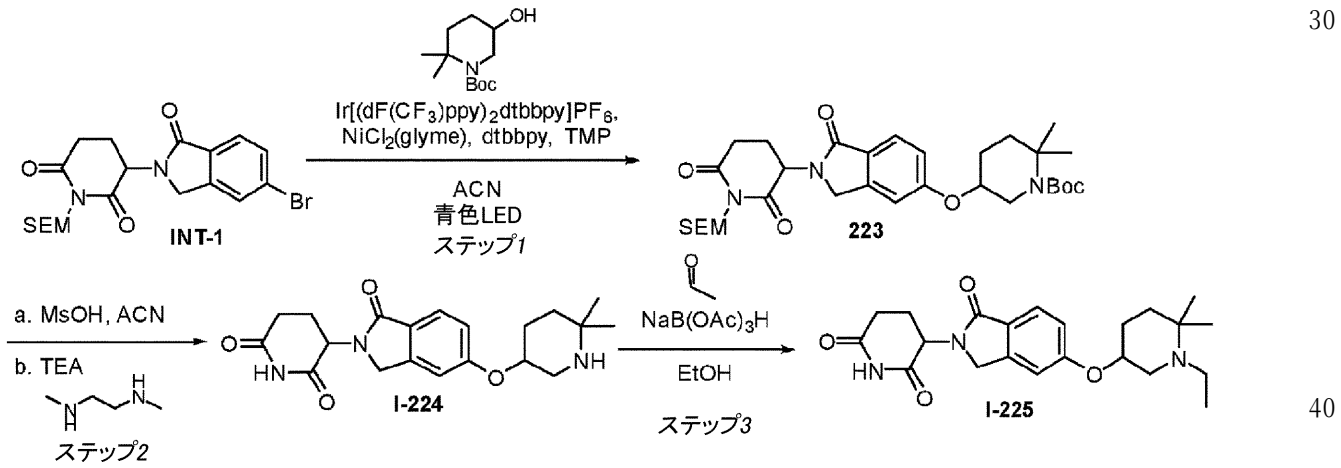
ステップ９：３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－エチル－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２２）（実施例８７－２）

３－（１－オキソ－５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２２１（０．１１ｇ、０．２７ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．１６ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２ｍＬ）溶液にアセトアルデヒド（０．０３０ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（（３Ｒ，６Ｓ）－１－エチル－６－プロピルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２２２（０．０８８ｇ、０．２１ｍｍｏｌ、７８％）を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^+$：４１４．４。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，１．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．２，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｔｔ，Ｊ＝５．９，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９０（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．０，１３．５，５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．７８－２．５３（ｍ，６Ｈ），２．４６－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．０８－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５４（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．２８（ｍ，３Ｈ），１．２８－１．１０（ｍ，１Ｈ），０．９８－０．８２（ｍ，６Ｈ）．

【０５７０】

実施例８８－１及び８８－２：３－（５－（（６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２４）及び３－（５－（（１－エチル－６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２５）

【化１８７】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシラート（２２３）

化合物２２３を、一般的方法ＶＩに従って、３－（５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル）－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－２，６－ジオンＩＮＴ－１（１．２５ｇ、２．７５ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル５－ヒドロキシ－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシラート（６３０ｍｇ、２．７５ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、真空中で濃縮

すると、ｔｅｒｔ－ブチル５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシラート２２３（１．４３ｇ）を黄色の油として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：６００．５。

【０５７１】

ステップ２：３－（５－（（６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２４）（実施例８８－１）

化合物Ｉ－２２４を、一般的方法ＶＩＩに従って、ｔｅｒｔ－ブチル５－（（２－（２，６－ジオキソ－１－（（２－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）－２，２－ジメチルピペリジン－１－カルボキシラート２２３（１．４３ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）から出発して作製した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により希釈し、４：１　ＤＣＭ：ＴＦＥで３回抽出した。有機層を合わせ、濃縮した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ中０～１００％ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ＝１００：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２２４（０．５６ｇ）を白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：３７２．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４４－４．１９（ｍ，３Ｈ），２．９８（ｄｄ，Ｊ＝１２．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１２．９，８．０Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｑｄ，Ｊ＝１３．１，４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．０５－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６２（ｍ，１Ｈ），１．５９－１．４７（ｍ，１Ｈ），１．４５－１．２８（ｍ，１Ｈ），１．０７（ｓ，３Ｈ），１．０５（ｓ，３Ｈ）．

【０５７２】

ステップ３：３－（５－（（１－エチル－６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２２５）（実施例８８－２）

３－（５－（（６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２２４（４７９ｍｇ、１．２９ｍｍｏｌ）及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（６８３ｍｇ、３．２２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（２０ｍＬ）溶液にアセトアルデヒド（０．１４ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。反応物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン中０～１００％ＥｔＯＡｃ：ＥｔＯＨ：Et_3N（ｖ／ｖ／ｖ＝７５：２５：１））により精製した。所望の生成物を含むフラクションを合わせ、濃縮して、３－（５－（（１－エチル－６，６－ジメチルピペリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオンＩ－２２５（０．２９ｇ、０．７２ｍｍｏｌ、５６％）を灰白色の固体として得た。ＬＣＭＳ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$：４００．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ　１０．９６（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），５．０６（ｄｄ，Ｊ＝１３．３，５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｔｄ，Ｊ＝８．６，４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄ，Ｊ＝１７．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１７．１Ｈｚ，１Ｈ），２．９８－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５４（ｍ，２Ｈ），２．３６（ｔｄ，Ｊ＝１２．３，３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１０（ｄｑ，Ｊ＝１３．５，６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．０３－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．４０（ｍ，３Ｈ），１．０６（ｓ，３Ｈ），０．９９－０．８８（ｍ，６Ｈ）．

【０５７３】
生物学的データ
略語
ＢＳＡ　ウシ血清アルブミン
Ｃａｓ９　ＣＲＩＳＰＲ関連タンパク質９
ＣＲＩＳＰＲ　クラスター化して規則的な配置の短い回文配列リピート
ｃｒＲＮＡ　ＣＲＩＳＰＲ　ＲＮＡ
ＤＭＥＭ　ダルベッコ変法イーグル培地
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＴＴ　ジチオスレイトール
ＥＤＴＡ　エチレンジアミン四酢酸
ｅＧＦＰ　高感度緑色蛍光タンパク質
ＦＡＣＳ　蛍光活性化細胞選別
ＦＢＳ　ウシ胎仔血清
ＦＩＴＣ　フルオレセイン
Ｆｌｔ３Ｌ　Ｆｍｓ関連チロシンキナーゼ３リガンド，Ｆｌｔ３Ｌ
ＨｂＦ　胎児ヘモグロビン
ＨＥＰＥＳ　（４－（２－ヒドロキシエチル）－１－ピペラジンエタンスルホン酸）
ＩＭＤＭ　イスコフ改変ダルベッコ培地
ＫＣｌ　塩化カリウム
ｍＰＢ　動員末梢血
ＰＢＳ　リン酸緩衝生理食塩水
ｒｈＥＰＯ　組換えヒトエリスロポエチン
ｒｈＩＬ－３　組換えヒトインターロイキン－３
ｒｈＩＬ－６　組換えヒトインターロイキン－６
ｒｈＳＣＦ　組換えヒト幹細胞因子
ｒｈＴＰＯ　組換えヒトトロンボポエチン
ＲＮＰ　リボ核タンパク質
ｓｈＲＮＡ　低分子ヘアピンＲＮＡ
ｔｒａｃｒＲＮＡ　トランス活性化型ｃｒＲＮＡ
ＷＩＺ　広い間隔で配置されたジンクフィンガー含有タンパク質
【０５７４】
材料及び方法
実施例８９：ＨｉＢｉｔタグ融合タンパク質アッセイにおけるＷＩＺタンパク質レベルの定量化
ＰｒｏｍｅｇａのＨｉｂｉｔシステムを使用して、化合物に応答したＷＩＺタンパク質レベルの変化を測定するハイスループットの定量的アッセイを開発した。ＨｉＢｉｔタグは、スプリットナノルシフェラーゼに由来したもので、以下のタンパク質配列：ＶＳＧＷＲＬＦＫＫＩＳ（配列番号１）を有する。ナノルシフェラーゼの相補断片（ＬｇＢｉｔとして知られる、供給元Ｐｒｏｍｅｇａ）をＨｉＢｉｔタグに加えると、その活性を正確に測定することのできる活性ナノルシフェラーゼ酵素が形成された。このようにして、ＨｉＢｉｔタグを有する融合タンパク質のレベルを細胞ライセート中で定量化することができる。
【０５７５】
Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）ｐＬｅｎｔｉ６．２／Ｖ５　ＤＥＳＴ骨格をベースとして、ＷＩＺの上流にＨｉＢｉｔタグを置くレンチウイルスベクターを構築し、ＨＳＶＴＫプロモーターから融合タンパク質を発現させた。
【０５７６】
集団中の全ての細胞でＨｉＢｉｔ－ＷＩＺ融合タンパク質が適度に一貫して発現することを確実にするため、このコンストラクトの単一コピーを有する細胞から安定細胞株を構

築した。Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）のＶｉｒａＰｏｗｅｒ（商標）キットを使用して、コンストラクトがパッケージングされたレンチウイルスを作製した。ＡＴＣＣの２９３Ｔ細胞（カタログ番号：ＣＲＬ－３２１６）にウイルスを低い感染多重度で感染させて、培養培地中で２週間、５μｇ／ｍＬブラストサイジンによって選択した。

【０５７７】

化合物で処理した細胞株におけるＨｉＢｉｔ－ＷＩＺタグ付加融合タンパク質のレベルは、以下のとおり測定した：

１日目、細胞を通常の成長培地で１．０×１０^{6}細胞／ｍｌに希釈した。ソリッド白色３８４ウェルプレートの各ウェルに２０μＬの細胞懸濁液をプレーティングした。３７℃及び５％CO_2の加湿した組織培養インキュベーターにおいてプレートを一晩インキュベートした。

【０５７８】

２日目、３８４ウェルプレートに化合物の段階希釈を作成した。化合物プレートは、列１、２、２３、２４にＤＭＳＯ、並びに列３～１２及び列１３～２２に１０点の化合物希釈系列としてセットアップした。化合物の１０ｍＭストック溶液を列３又は１３に入れ、各化合物につき１０点希釈系列ができるまで１：５段階希釈を行った。プレーティングした細胞へと、Ｅｃｈｏ（登録商標）（Ｌａｂｃｙｔｅ）音響式移送によって５０ｎＬの希釈した化合物を移した。化合物の最も高い濃度は２５μＭであった。３７℃及び５％CO_2の加湿した組織培養インキュベーターにおいてプレートを一晩（約１８時間）インキュベートした。

【０５７９】

３日目、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で６０分間平衡化させた。ＨｉＢｉｔ基質（Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉｔ　Ｌｙｔｉｃ検出システム、Ｐｒｏｍｅｇａ　カタログ番号：Ｎ３０５０）を製造者のプロトコルによる記載どおり加えた。プレートを室温で３０分間インキュベートし、ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）リーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ（登録商標））を使用して発光を読み取った。Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（登録商標）ソフトウェアパッケージを使用してデータを分析及び可視化した。

【０５８０】

<u>化合物のＷＩＺ分解活性（表１）</u>

表１は、２９３Ｔ細胞におけるＷＩＺ　ＨｉＢｉｔアッセイでの本開示の化合物のＷＩＺ分解活性を示す。ＷＩＺ　Ａｍａｘは、ＤＭＳＯで正規化した、曲線当てはめ後の２５ｕＭでのＷＩＺ－ＨｉＢｉｔ残留率を反映する。これは、ＤＭＳＯ対照を１００％とする正規化、用量反応データ（１０点、５倍）のパラメトリック曲線当てはめと、続く当てはめた方程式を用いた２５ｕＭでの反応の計算によって計算した。

【０５８１】

【表１】

表1:

実施例番号	WIZ AC_{50} (μM)	WIZ Amax	WIZの分解% (100-Amax)
1	0.016	24.04	75.96
2	0.36	88.89	11.11
3	0.002	26.79	73.21
4	0.11	64.40	35.6
5	0.055	77.26	22.74
6	0.031	86.71	13.29
7	0.0011	38.87	61.13
8	0.028	32.98	67.02
9	0.0042	28.52	71.48
10	0.033	45.54	54.46
11	0.11	56.44	43.56
12	0.13	68.54	31.46
13	0.014	27.56	72.44
14	0.057	40.67	59.33
15	0.0084	20.0	80
16	0.0025	40.88	59.12
17	0.014	27.75	72.25
18	0.02	61.38	38.62
19	0.012	37.13	62.87
20	3.75	75.87	24.13
21	0.0035	25.7	74.3
22	0.083	75.65	24.35
23	0.03	42.29	57.71
24	0.01	47.30	52.7
25	0.0075	50.21	49.79
26	0.021	58.9	41.1
27	0.13	60.26	39.74
28	0.084	67.1	32.9
29	0.082	69.01	30.99
30	0.079	70.76	29.24
31	0.0089	31.43	68.57
32	0.0017	19.17	80.83
33	0.0015	18.59	81.41
34	0.015	19.98	80.02
35	0.026	68.11	31.89
35A	0.0086	60.81	39.19
35B	0.0061	67.54	32.46
35C	0.011	69.59	30.41
35D	0.0063	62.63	37.37
36	0.057	32.5	67.5
37	>25.0	103.43	-
38	0.025	35.65	64.35
39	0.21	47.85	52.15
40	0.77	73.54	26.46
41	0.00014	11.40	88.6
42	0.0036	22.9	77.1
43	0.0037	28.07	71.93

【０５８２】

【表２】

実施例番号	WIZ AC_{50} (μM)	WIZ Amax	WIZの分解% (100-Amax)
44	0.06	84.18	15.82
45	0.0076	56.3	43.7
45A	0.040	48.89	51.11
45B	0.044	67.92	32.08
45C	0.049	66.38	33.62
45D	0.051	48.09	51.91
46	>25	101	-
46A	>25.00	109.66	-
46B	>25.00	110.99	-
46C	>25.00	105.03	-
46D	>25.00	110.99	-
47	0.088	77.16	22.84
48	>25	101.5	-
49	0.083	91.37	8.63
50	>25	97.62	2.38
51	0.200	87.19	12.81
52	0.0055	23.76	76.24
53	0.071	78.16	21.84
54	>25.00	101.89	-
55	0.026	55.08	44.92
56	0.95	83.84	16.16
57	0.17	83.12	16.88
58	0.0049	39.27	60.73
59	0.0026	35.57	64.43
60	0.078	63.04	36.96
62	0.083	72.90	27.1
63	0.00012	20.54	79.46
64	0.0063	20.55	79.45
65-1	0.0014	18.11	81.89
65-2	0.0012	19.67	80.33
66	0.0333	19.87	80.13
67	0.0112	16.93	83.07
68	>25	105.37	-
69	>25	106.41	-
70	>25	106.59	-
71	0.0453	39.01	60.99
72	0.0415	40.12	59.88
73	0.0238	37.20	62.80
74	0.0089	21.94	78.06
75-1	0.0009	13.40	86.60
75-2	0.0040	16.50	83.50
76-1	0.0016	13.76	86.24
76-2	0.0006	12.82	87.18
77	0.0011	13.55	86.45
78	0.0005	14.27	85.73
79	0.0017	17.29	82.71
80	0.0234	28.59	71.41
81	0.0020	10.74	89.26
82	0.0005	15.01	84.99
83	>25	96.76	3.24
84	1.1735	81.67	18.33
85	0.0672	65.69	34.31
86	>25	75.97	24.03
87-1	0.0359	28.58	71.42
87-2	0.0006	10.29	89.71
88-1	0.1345	50.01	49.99
88-2	0.0007	20.47	79.53

【０５８３】

実施例９０：比較用ＷＩＺ　ＡＣ$_{50}$及びＷＩＺ分解データ（表２）

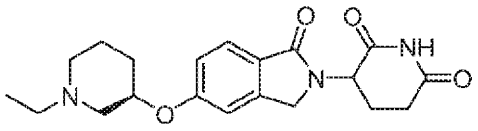
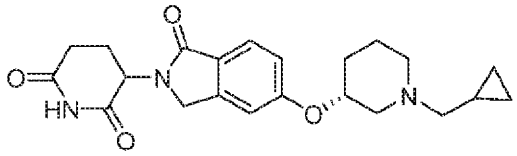
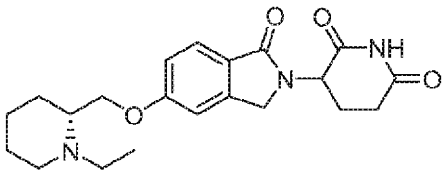
表２は、改善されたＷＩＺ分解を示す比較データを示す。このアッセイは、アッセイ中の通常の変動によるいくつかの反復実験にわたる様々なＷＩＺ　ＡＣ$_{50}$及びＡｍａｘ値を生み出した。ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０６２０７０号パンフレットに記載される化合物との比較のために、更新された算術（ａｒｉｔｈｍａｔｉｃ）平均値を、実施例８９に記載されたアッセイからの以下に明示される反復の数にわたり報告する。どのような理論にも拘束されることを望まないが、本開示の式（Ｉ）の化合物の改善された効力が、基本分子に酸素により結合した窒素含有複素環基の立体配座（ｃｏｎｆｉｒｍａｔｉｏｎａｌ）

制限によることが仮定される。そのため、この化学構造の固定性増加は、エントロピー損失を最小限にすることにより、ＷＩＺの効力の増大をもたらし得る。

【０５８４】

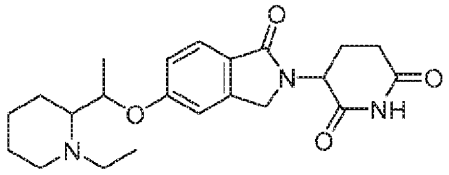
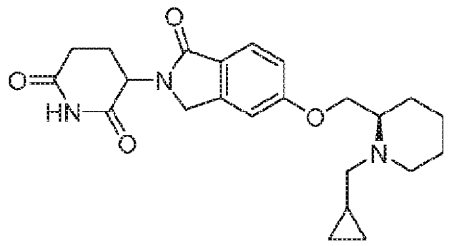
【表３】

表 2:

実施例番号	WIZ AC_{50} (μM)	反復の数
実施例1  3-(5-(((R)-1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (2種のジアステレオマーの混合物)	0.016	3
実施例13  3-(5-(((R)-1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.021	3
比較例1  3-(5-(((R)-1-エチルピペリジン-2-イル)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 (2種のジアステレオマーの混合物)	0.051	27
比較例2	0.026	31

【０５８５】

【表４】

 3-(5-(1-(1-エチルピペリジン-2-イル)エトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (2種のジアステレオマーの混合物)		
比較例3  3-(5-(((R)-1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-2-イル)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	0.032	1

【０５８６】

実施例９１：ＨｉＢｉｔタグ融合タンパク質アッセイにおけるＳＡＬＬ４タンパク質レベルの定量化

ＰｒｏｍｅｇａのＨｉｂｉｔシステムを使用して、化合物に反応したＳＡＬＬ４タンパク質レベルの変化を測定するハイスループットの定量的アッセイを開発した。ＨｉＢｉｔタグは、スプリットナノルシフェラーゼに由来しており、以下のタンパク質配列：ＶＳＧＷＲＬＦＫＫＩＳ（配列番号：１）を有する。ナノルシフェラーゼの相補断片（ＬｇＢｉｔとして知られる、Ｐｒｏｍｅｇａ製）をＨｉＢｉｔタグに加えると、その活性を正確に測定することのできる活性ナノルシフェラーゼ酵素が形成された。このようにして、ＨｉＢｉｔタグを有する融合タンパク質のレベルを細胞ライセート中で定量化することができる。

【０５８７】

ＤＮＡコンストラクトは、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ ｐＬｅｎｔｉ６．２／Ｖ５ ＤＥＳＴ骨格に基づいており、ＨｉＢｉＴタグをＳＡＬＬ４の上流として構築し、融合タンパク質をＣＭＶプロモーターから発現した。

【０５８８】

集団中の全ての細胞にわたるＨｉＢｉＴ－ＳＡＬＬ４融合タンパク質の適度で一貫した発現を確実にするために、安定な細胞株をクローンから誘導した。ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ（カタログ番号：ＣＲＬ－Ｒ７９５０７）のＧｒｉｐＴｉｔｅ ２９３ ＭＳＲ細胞（２９３ＧＴ）を、調製したコンストラクトで、エレクトロポレーションにより安定的にトランスフェクトした。回収後、細胞を、培養培地中で１０ｕｇ／ｍＬブラストサイジンにより選択した。

【０５８９】

化合物処理細胞株中のＨｉＢｉＴ－ＳＡＬＬ４タグ付加融合タンパク質のレベルを下記の通り測定した：

【０５９０】

１日目、細胞を通常の増殖培地で１．０×１０^{6}細胞／ｍｌに希釈した。２０μＬの細

胞懸濁液をソリッド白色３８４ウェルプレートの各ウェルにプレーティングした。プレートを、一晩、３７℃及び５％CO_2の加湿組織培養インキュベーター内でインキュベートした。

【０５９１】

２日目、化合物の段階希釈液を３８４ウェルプレート中で作製した。化合物プレートは、ＤＭＳＯをカラム１、２、２３、２４に、並びに１０点化合物希釈系列を、カラム３～１２及びカラム１３～２２としてセットアップした。化合物の１０ｍＭストック溶液をカラム３又は１３に配置し、化合物あたり１０点希釈系列ができるまで１：５段階希釈を実施した。１００ｎＬの希釈された化合物を、プレーティングされた細胞にＥｃｈｏ（登録商標）（Ｌａｂｃｙｔｅ）音響式移送により移した。化合物の最高濃度は５０μＭであった。プレートを、一晩（１８時間）、３７℃及び５％ＣＯ２の加湿組織培養インキュベーター内でインキュベートした。

【０５９２】

３日目、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で６０分間平衡化させた。ＨｉＢｉＴ基質（Ｎａｎｏ－Ｇｌｏ（登録商標）ＨｉＢｉｔ　Ｌｙｔｉｃ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ、Ｐｒｏｍｅｇａカタログ番号：Ｎ３０５０）を、製造業者のプロトコルにより記載される通り加えた。プレートを室温で３０分間インキュベートし、ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）リーダー（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ（登録商標））を使用して、発光を読み取った。Ｓｐｏｔｆｉｒｅ（登録商標）ソフトウェアパッケージを使用して、データを分析及び可視化した。

【０５９３】

比較化合物のＳＡＬＬ４分解活性（表３）

表３は、２９３Ｔ細胞でのＳＡＬＬ４　ＨｉＢｉＴアッセイにおける、本開示の化合物のＳＡＬＬ４分解活性を示す比較データを示す。ＳＡＬＬ４　Ａｍａｘは、ＤＭＳＯ－正規化された、曲線当てはめされた、５０ｕＭで残留したＳＡＬＬ４－ＨｉＢｉＴのパーセンテージを反映する。それは、ＤＭＳＯ対照を１００％とする正規化、用量反応データ（１０点、５倍）のパラメトリックな曲線当てはめ、続いて当てはめた方程式を使用する５０ｕＭでの応答の計算により計算した。

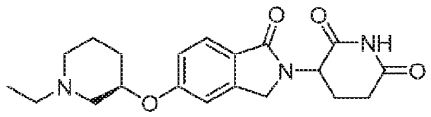
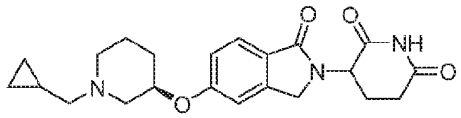
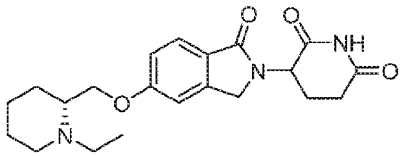
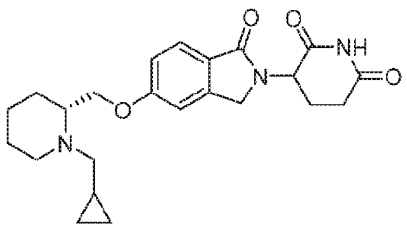
【０５９４】

このアッセイは、アッセイにおける通常の変動によるいくつかの反復実験にわたる様々なＳＡＬＬ４　AC_{50}及びＡｍａｘ値を生み出した。ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０６２０７０号パンフレットに記載される化合物との比較のために、算術平均値が、明示された反復の数にわたり報告される。このアッセイの結果は、式（Ｉ）の化合物が、ＰＣＴ／ＩＢ２０２０／０６２０７０号パンフレットに記載される化合物と同程度にはＳＡＬＬ４を分解しないことを示す。したがって、本開示の化合物は、改善された毒物学的性質を有することが期待される（Ｍａｔｙｓｋｉｅｌａ，Ｍ．Ｅ．，Ｃｏｕｔｏ，Ｓ．，Ｚｈｅｎｇ，Ｘ．ｅｔ　ａｌ．ＳＡＬＬ４　ｍｅｄｉａｔｅｓ　ｔｅｒａｔｏｇｅｎｉｃｉｔｙ　ａｓ　ａ　ｔｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ　ｃｅｒｅｂｌｏｎ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ．Ｎａｔ　Ｃｈｅｍ　Ｂｉｏｌ　１４，９８１－９８７（２０１８）；Ｄｏｎｏｖａｎ，Ｋ．Ａ．ｅｔ　ａｌ．Ｔｈａｌｉｄｏｍｉｄｅ　ｐｒｏｍｏｔｅｓ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　ＳＡＬＬ４，ａ　ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ　ｆａｃｔｏｒ　ｉｍｐｌｉｃａｔｅｄ　ｉｎ　Ｄｕａｎｅ　Ｒａｄｉａｌ　Ｒａｙ　ｓｙｎｄｒｏｍｅ．ｅＬｉｆｅ　２０１８；７：ｅ３８４３０）。

【０５９５】

【表５】

表 3:

実施例番号	SALL4 AC_{50} (μM)	SALL4 Amax	反復の数
実施例1  3-(5-(((R)-1-エチルピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (2種のジアステレオマーの混合物)	0.049	72.21	3
実施例13  3-(5-(((R)-1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.14	70.82	3
比較例1  3-(5-(((R)-1-エチルピペリジン-2-イル)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 (2種のジアステレオマーの混合物)	0.16	51.51	17
比較例3  3-(5-(((R)-1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-2-イル)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	0.13	52.88	1

【０５９６】

実施例９２：小分子ＨｂＦ誘導アッセイ

凍結保存された初代ヒトＣＤ３４$^{+}$造血幹細胞・前駆細胞をＡｌｌＣｅｌｌｓ，ＬＬＣ．から入手した。このＣＤ３４$^{+}$細胞は、健常ドナーの末梢血から顆粒球コロニー刺激因子の投与によって動員した後に単離された。２相培養法を用いて細胞をエキソビボで赤血球系統へと分化させた。第１相では、細胞は、ｒｈＳＣＦ（５０ｎｇ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．）、ｒｈＩＬ－６（５０ｎｇ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．）、ｒｈＩＬ－３（５０ｎｇ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．）、及びｒｈＦｌｔ３Ｌ（５０ｎｇ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登

録商標），Ｉｎｃ．）、並びに１×抗生物質－抗真菌薬（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を補足したＳｔｅｍＳｐａｎ（商標）無血清増殖培地（Ｓｅｒｕｍ－Ｆｒｅｅ　Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ　Ｍｅｄｉａ：ＳＦＥＭ）（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｉｎｃ．）中、５％CO_2にて３７℃で６日間培養した。第２相の間は、細胞は、赤血球系分化培地中５，０００細胞／ｍＬで、化合物の存在下に、５％CO_2にて３７℃で７日間培養した。赤血球系分化培地は、インスリン（１０μｇ／ｍＬ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）、ヘパリン（２Ｕ／ｍＬ　Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）、ホロトランスフェリン（３３０μｇ／ｍＬ、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）、ヒト血清ＡＢ（５％、Ｓｉｇｍａ　Ａｌｄｒｉｃｈ）、ヒドロコルチゾン（１μＭ、ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）、ｒｈＳＣＦ（１００ｎｇ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．）、ｒｈＩＬ－３（５ｎｇ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．）、ｒｈＥＰＯ（３Ｕ／ｍＬ、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．）、及び１×抗生物質－抗真菌薬を補足したＩＭＤＭ（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を含む。化合物は全て、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解させて希釈し、１０ｕＭから始まる１０点、１：３希釈系列で試験するため、０．３％ＤＭＳＯの最終濃度となるように培養培地に加えた。

【０５９７】

染色及びフローサイトメトリー

生存能分析のため、試料を洗浄し、リン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）に再懸濁し、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ（商標）固定可能バイオレット死細胞染色キット（Ｌｉｆｅ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｌ３４９６３）で２０分間染色した。次に細胞を再びＰＢＳで洗浄し、２％ウシ胎仔血清（ＦＢＳ）、及び２ｍＭ　ＥＤＴＡを補足したＰＢＳに再懸濁して、細胞表面マーカー分析用に調製した。細胞をアロフィコシアニンコンジュゲートＣＤ２３５ａ（１：１００、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、５５１３３６）及びブリリアントバイオレットコンジュゲートＣＤ７１（１：１００、ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、５６３７６７）抗体で２０分間標識した。細胞質胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）の分析のため、固定（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ（登録商標）、４２０８０１）及び透過処理・洗浄（ＢｉｏＬｅｇｅｎｄ（登録商標）、４２１００２）緩衝液を製造者のプロトコルに従い使用して細胞を固定し、透過処理した。透過処理段階の間に、細胞をフィコエリトリンコンジュゲート又はＦＩＴＣコンジュゲートＨｂＦ特異的抗体（１：１０～１：２５、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）、ＭＨＦＨ０４－４）で３０分間染色した。染色した細胞をリン酸緩衝生理食塩水で洗浄した後、ＦＡＣＳＣａｎｔｏ（商標）ＩＩフローサイトメーター又はＬＳＲＦｏｒｔｅｓｓａ（商標）（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で分析した。データ分析はＦｌｏｗＪｏ（商標）ソフトウェア（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で実施した。

【０５９８】

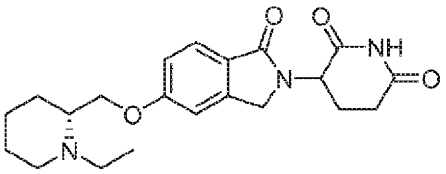
化合物のＨｂＦ誘導活性（表４）

ｍＰＢ　ＣＤ３４＋細胞を６日間増殖させて、次に化合物の存在下で７日間、赤血球を分化させた。細胞を固定し、染色し、フローサイトメトリーによって分析した。表４は、化合物のＨｂＦ誘導活性を示す。ＨｂＦ　Ａｍａｘ＝当てはめた用量反応曲線におけるＨｂＦ陽性染色された細胞の割合（％ＨｂＦ＋細胞）の最高値。ＤＭＳＯ処理した細胞のベースライン％ＨｂＦ＋細胞は約３０～４０％である。

【０５９９】

【表６】

表 4:

実施例番号	HbF EC_{50} (μM)	HbF Amax
1	0.047	66.5
41	0.025	73.1
比較例1  3-(5-(((R)-1-エチルピペリジン-2-イル)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	0.087	64.1

【０６００】

実施例９３：ｓｈＲＮＡ及びＣＲＩＳＰＲアッセイ用の細胞培養

ピルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、１０％ＦＢＳ、２ｍＭ　Ｌ－グルタミン、１００Ｕ／ｍＬペニシリン／ストレプトマイシン、２５ｍＭ　ＨＥＰＥＳを含有するＤＭＥＭ高グルコース完全培地にＨＥＫ２９３Ｔ細胞を維持した。特に明記しない限り、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の培養用の試薬は全て、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標）から入手した。

【０６０１】

各５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＰＯ、ｒｈＩＬ－６、ｒｈＦＬＴ３Ｌ、ｒｈＳＣＦを補足したＳｔｅｍＳｐａｎ（商標）無血清増殖培地（ＳＦＥＭ）（ＳＴＥＭＣＥＬＬ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　Ｉｎｃ．）に動員末梢血（ｍＰＢ）ＣＤ３４＋細胞（ＡｌｌＣｅｌｌｓ、ＬＬＣ）を２～３日間維持した後、ＷＩＺを標的とするｓｈＲＮＡ形質導入又は標的化リボ核タンパク質（ＲＮＰ）エレクトロポレーションを行った。サイトカインは全て、Ｐｅｐｒｏｔｅｃｈ（登録商標），Ｉｎｃ．から入手した。細胞培養物は、加湿した組織培養インキュベーターにおいて３７℃及び５％CO_2で維持した。

【０６０２】

ＷＩＺを標的とするｓｈＲＮＡレンチウイルスクローンの作成

ＷＩＺに対するそれぞれのｓｈＲＮＡの５’－リン酸化したセンス及びアンチセンス相補的一本鎖ＤＮＡオリゴが、Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ　ＤＮＡ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．（ＩＤＴ）によって合成された。各ＤＮＡオリゴヌクレオチドは、続くレンチウイルスベクター骨格への適合性のあるライゲーションのため、それぞれ５’末端及び３’末端にＰｍｅＩ／ＡｓｃＩ制限オーバーハングを有するように設計した。ＮＥＢ　Ｂｕｆｆｅｒ　２（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ（登録商標）Ｉｎｃ．）中で等モルの各々の相補的オリゴヌクレオチドを、加熱ブロック上で９８℃で５分間加熱し、続いて卓上で室温に冷却することによりアニールした。Ｔ４　ＤＮＡリガーゼキット（Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｂｉｏｌａｂｓ）を使用して、アニールした二本鎖ＤＮＡオリゴヌクレオチドを、ＰｍｅＩ／ＡｓｃＩで消化したｐＨＡＧＥレンチウイルス骨格にライゲートした。ライゲーション反応物を化学的にコンピテントなＳｔｂｌ３細胞（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標））に製造者のプロトコルに従い形質転換した。Ａｌｔａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ　ＬＬＣによりシーケンシングプライマー（５’－ｃｔａｃａｔｔｔｔａｃａｔｇａｔａｇｇ－３’、配列番号２）を用いて陽性クローンが確認され、プラスミドが精製された。

【０６０３】

１５０ｍｍ組織培養皿フォーマットでＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ　３０００試薬を製

造者（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ（商標））の指示に従い使用して、ｐＣＭＶ－ｄＲ８．９１及びエンベローププラスミドを発現するｐＣＭＶ－ＶＳＶ－ＧをＨＥＫ２９３Ｔ細胞にコトランスフェクトすることにより、それぞれのｓｈＲＮＡコンストラクト用のレンチウイルス粒子を作成した。コトランスフェクション後４８時間でレンチウイルス上清を回収し、０．４５μｍフィルタ（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）でろ過し、Ｕｌｔｒａｃｅｌ－１００膜を備えたＡｍｉｃｏｎ　Ｕｌｔｒａ　１５（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ）を使用して濃縮した。ＨＥＫ２９３Ｔ細胞の段階希釈及び感染後に、ｅＧＦＰ発現を形質導入マーカーとして使用したフローサイトメトリーによってレンチウイルス粒子の各々の感染単位を決定した。

【０６０４】

ｓｈＲＮＡ配列は以下のとおりである：

ｓｈＷＩＺ＿＃１　５’－ＡＧＣＣＣＡＣＡＡＴＧＣＣＡＣＧＧＡＡＡＴ－３’（配列番号３）；

ｓｈＷＩＺ＿＃２　５’－ＧＣＡＡＣＡＴＣＴＡＣＡＣＣＣＴＣＡＡＡＴ－３’（配列番号４）；

ｓｈＷＩＺ＿＃４　５’－ＴＧＡＣＣＧＡＧＴＧＧＴＡＣＧＴＣＡＡＴＧ－３’（配列番号５）；

ｓｈＷＩＺ＿＃５　５’－ＡＧＣＧＧＣＡＧＡＡＣＡＴＣＡＡＣＡＡＡＴ－３’（配列番号６）

【０６０５】

ｍＰＢ　ＣＤ３４＋細胞のレンチウイルスｓｈＲＮＡ形質導入及びＦＡＣＳ

レトロネクチン（ｒｅｔｒｏｎｅｃｔｉｎ）をコートした組織培養処理していない９６ウェル平底プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，Ｉｎｃ．）で、ｍＰＢ　ＣＤ３４＋形質導入を実施した。簡潔に言えば、プレートを１００μＬのＲｅｔｒｏＮｅｃｔｉｎ（登録商標）（１μｇ／ｍＬ）（ＴＡＫＡＲＡＢＩＯ，Ｉｎｃ．）でコートし、密閉し、４℃で一晩インキュベートした。次にＲｅｔｒｏＮｅｃｔｉｎ（登録商標）を除去し、プレートをＰＢＳ中のＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）（１％）と共に室温で３０分間インキュベートした。続いて、ＢＳＡ（ウシ血清アルブミン）を吸い取り、１００μＬのレンチウイルス濃縮物を補充し、２０００×ｇで室温にて２時間遠心した。次に、残存する上清を穏やかなピペッティングで取り除き、ｍＰＢ　ＣＤ３４＋細胞の形質導入の準備を整えた。各５０ｎｇ／ｍＬのｒｈＴＰＯ、ｒｈＩＬ－６、ｒｈＦＬＴ３Ｌ、ｒｈＳＣＦを補足した１５０μＬのＳｔｅｍＳｐａｎ（商標）無血清増殖培地（Ｓｅｒｕｍ－ｆｒｅｅ　Ｅｘｐａｎｓｉｏｎ　Ｍｅｄｉｕｍ：ＳＦＥＭ）に１万個の細胞を播いて形質導入を開始させた。細胞を７２時間培養した後、ｅＧＦＰ発現をマーカーとして使用して形質導入効率を評価した。

【０６０６】

ＦＡＣＳＡｒｉａ（商標）ＩＩＩ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）でｅＧＦＰ陽性細胞を選別した。簡潔に言えば、形質導入したｍＰＢ　ＣＤ３４＋細胞集団を洗浄し、１×ハンクス緩衝生理食塩溶液、ＥＤＴＡ（１ｍＭ）及びＦＢＳ（２％）を含有するＦＡＣＳ緩衝液で再懸濁した。選別されたｅＧＦＰ陽性細胞を赤血球系分化アッセイに使用した。

【０６０７】

ＷＩＺのターゲティングＣＲＩＳＰＲノックアウト

Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ　ＤＮＡ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｉｎｃ．からＡｌｔ－ＲＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９　ｃｒＲＮＡ及びｔｒａｃｒＲＮＡ（５’－ＡＧＣＡＵＡＧＣＡＡＧＵＵＡＡＡＡＵＡＡＧＧＣＵＡＧＵＣＣＧＵＵＡＵＣＡＡＣＵＵＧＡＡＡＡＡＧＵＧＧＣＡＣＣＧＡＧＵＣＧＧＵＧＣＵＵＵ－３’；配列番号７）を購入した。ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）機械（Ｂｉｏ－Ｒａｄ）を使用して９５℃で５分間加熱し、続いて卓上で室温に冷却することにより、等モルのｔｒａｃｒＲＮＡをトリス緩衝液（１０ｍＭ、ｐＨ７．５）中でＷＩＺターゲティングｃｒＲＮＡ（表３）とアニールした。続いて、ＨＥＰＥＳ（１００ｍＭ）、ＫＣｌ（５０ｍＭ）、$MgCl_2$（２．５ｍＭ）、グリセロール（０．０３％）、ＤＴＴ（１ｍＭ）及びトリスｐＨ７．５（２ｍＭ）を含有する１×緩衝液中で、アニールしたｔｒａｃｒＲＮＡ：ｃｒＲＮＡを６ｕｇのＣａｓ９と３７℃で５

分間混合することにより、リボ核タンパク質（ＲＮＰ）複合体を作成した。

【０６０８】

４Ｄ－Ｎｕｃｌｅｏｆｅｃｔｏｒ（商標）（Ｌｏｎｚａ）で製造者の推奨に従いＲＮＰ複合体のエレクトロポレーションを実施した。簡潔に言えば、ヌクレオキュベット（ｎｕｃｌｅｏｃｕｖｅｔｔｅ）において、補足材料を含むＰｒｉｍａｒｙ Ｃｅｌｌ Ｐ３緩衝液（Ｌｏｎｚａ）に再懸濁した５０，０００個のｍＰＢ ＣＤ３４＋細胞を１ウェル当たり５μＬのＲＮＰ複合体と予め混合し、室温で５分間インキュベートした。続いて、この混合物をＣＭ－１３７プログラムを用いてエレクトロポレートした。細胞をＲＮＰエレクトロポレーション後７２時間培養した後、赤血球系分化を開始した。ｃｒＲＮＡ配列を以下の表５に示す。

【０６０９】

【表７】

表 5:

名称	配列(5'→3')	標的ゲノム領域	鎖	配列番号
rg_0111	ACGGAGGCTAAGCGTCGCAA	ランダムガイド、非標識		8
WIZ_6	AACATCTTTCGGGCCGTAGG	chr19:15427143-15427163	(+)	9
WIZ_9	GACATCCGCTGCGAGTTCTG	chr19:15427488-15427510	(-)	10
WIZ_12	TGCAGCGTCCCGGGCAGAGC	chr19:15425751-15425773	(-)	11
WIZ_14	CAAGCCGTGCCTCATCAAGA	chr19:15425571-15425593	(-)	12
WIZ_15	CGGGCACACCTGCGGCAGTT	chr19:15424942-15424964	(-)	13
WIZ_18	AGTGGGTGCGGCACTTACAG	chr19:15423169-15423191	(-)	14

【０６１０】

ｓｈＲＮＡ形質導入後又はＲＮＰエレクトロポレーション後のｍＰＢ ＣＤ３４＋細胞の赤血球系分化

赤血球系分化は、９６ウェル組織培養プレートに１ウェル当たり８，０００個のＲＮＰエレクトロポレーション後又はＦＡＣＳ選別後のｅＧＦＰ＋ ｍＰＢ ＣＤ３４＋細胞を播くことから開始した。基礎分化培地は、ＩＭＤＭ（イスコフ改変ダルベッコ培地）、ヒトＡＢ型血清（５％）、トランスフェリン（３３０μｇ／ｍＬ）、インスリン（１０μｇ／ｍＬ）及びヘパリン（２ＩＵ／ｍＬ）からなる。分化培地には、ｒｈＳＣＦ（１００ｎｇ／ｍＬ）、ｒｈＩＬ－３（１０ｎｇ／ｍＬ）、ｒｈＥＰＯ（２．５Ｕ／ｍＬ）及びヒドロコルチゾン（１μＭ）を補足した。４日間の分化後、新鮮培地に細胞を分割（１：４）して最適成長密度を維持した。細胞を更に３日間培養し、胎児ヘモグロビン（ＨｂＦ）発現の評価に利用した。

【０６１１】

ＲＮＡ－ｓｅｑによるＨｂＦ遺伝子発現の分析

ｍＰＢ ＣＤ３４＋ ＨＳＣにおいて、ＷＩＺ＿６及びＷＩＺ＿１８ ｇＲＮＡ又はノ

ンターゲティングスクランブルｇＲＮＡ陰性対照を使用して、ＷＩＺの標的化したＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９ノックアウト（ＫＯ）を２回独立に行った。次に赤血球系分化のためＫＯ及び陰性対照からの細胞を７日間培養し、全ＲＮＡ単離（Ｚｙｍｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ、カタログ番号Ｒ１０５３）に使用した。単離されたＲＮＡのクオリティを決定した後、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＲＮＡ　６０００　Ｐｉｃｏキット（Ａｇｉｌｅｎｔ、カタログ番号５０６７－１５１３）を用いてシーケンシングした。

【０６１２】

ＲＮＡシーケンシングライブラリは、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＴｒｕＳｅｑ　Ｓｔｒａｎｄｅｄ　ｍＲＮＡ試料調製プロトコルを用いて調製し、Ｉｌｌｕｍｉｎａ　ＮｏｖａＳｅｑ６０００プラットフォーム（Ｉｌｌｕｍｉｎａ）を使用してシーケンシングした。試料は、２×７６塩基対の長さにシーケンシングした。各試料について、ｓａｌｍｏｎバージョン０．８．２（Ｐａｔｒｏ　ｅｔ　ａｌ．２０１７；ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｍｅｔｈ．４１９７）を使用して、シーケンシングした断片を、ＥＮＳＥＭＢＬデータベースによって提供されるヒト参照ゲノムｈｇ３８のアノテーション付き転写物にマッピングした。ｔｘｉｍｐｏｒｔを使用して転写物レベルカウントのカウントを合計することにより、遺伝子毎の発現レベルを入手した（Ｓｏｎｅｓｏｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１５；ｄｏｉ：１０．１２６８８／ｆ１０００ｒｅｓｅａｒｃｈ．７５６３．１）。ＤＥＳｅｑ２を使用してライブラリサイズ及び転写物長さの差を正規化し、ＷＩＺを標的とするｇＲＮＡで処理した試料と、スクランブルｇＲＮＡ対照で処理した試料との発現差を検定した（Ｌｏｖｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１４；ｄｏｉ：１０．１１８６／ｓ１３０５９－０１４－０５５０－８）。データは、ｇｇｐｌｏｔ２を用いて可視化した（Ｗｉｃｋｈａｍ　Ｈ（２０１６）．ｇｇｐｌｏｔ２：Ｅｌｅｇａｎｔ　Ｇｒａｐｈｉｃｓ　ｆｏｒ　Ｄａｔａ　Ａｎａｌｙｓｉｓ．Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ　Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ．ＩＳＢＮ　９７８－３－３１９－２４２７７－４；ｈｔｔｐｓ：／／ｇｇｐｌｏｔ２．ｔｉｄｙｖｅｒｓｅ．ｏｒｇ）。

【０６１３】

ＨｂＦ細胞内染色

１０万個の細胞をアリコートに分けてＵ字底９６ウェルプレートに入れ、製造者の推奨に従い（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）、ＬＩＶＥ／ＤＥＡＤ固定可能バイオレット生死判別色素の希釈液によって暗所下に２０分間染色した。細胞をＦＡＣＳ染色緩衝液で洗浄し、続いて抗ＣＤ７１－ＢＶ７１１（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）及び抗ＣＤ２３５ａ－ＡＰＣ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）によって暗所下に２０分間染色した。３容量の１×ＰＢＳによる２ラウンドの洗浄後、細胞を１×ＢＤ　Ｃｙｔｏｆｉｘ／Ｃｙｔｏｐｅｒｍ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）によって暗所下に室温で３０分間、固定及び透過処理した。続いて、細胞を３容量の１×透過処理／洗浄緩衝液（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）で２回洗浄した。抗ＨｂＦ－ＦＩＴＣ（ＴｈｅｒｍｏＳｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を１×透過処理／洗浄緩衝液中に希釈（１：２５）し、透過処理した（ｐｅｒｍｅａｂｌｉｚｅｄ）細胞に加え、暗所下に室温で３０分間インキュベートした。次に、細胞を３容量の１×透過処理／洗浄緩衝液で２回洗浄し、ＬＳＲ　Ｆｏｒｔｅｓｓａ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用してフローサイトメトリーにより分析した。データはＦｌｏｗＪｏソフトウェアで分析した。

【０６１４】

結果

ＷＩＺ　ＫＯは、赤血球系分化に伴うＨＢＧ１／２発現を上方制御する

２つの独立したｇＲＮＡ（ＷＩＺ＿６及びＷＩＺ＿１８）を使用したＷＩＺの標的化したＫＯでは、図１Ａに見られるとおり、胎児ヘモグロビン遺伝子（ＨＢＧ１／２）の上方制御が実証された。

【０６１５】

ＷＩＺの欠損はｍＰＢ　ＣＤ３４$^{+}$由来赤血球系細胞における胎児ヘモグロビン発現を誘導する

ＷＩＺがＨｂＦ発現の負の調節因子かどうかを検証するため、ｓｈＲＮＡ及びＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９媒介ノックダウン及びノックアウト機能的遺伝学手法を採用した。ｍＰＢＣＤ３４＋細胞をｓｈＲＮＡ又はＣＲＩＳＰＲ－Ｃａｓ９試薬で処理し、７日間の赤血球系分化の後、フローサイトメトリーで分析した。ＷＩＺ転写物を標的化してノックダウンすると、陰性対照のスクランブル化ｓｈＲＮＡの４０％と比較して、７８～９１％のＨｂＦ＋細胞となる。エラーバーは、各３テクニカルレプリケートでの２バイオロジカルレプリケートの標準誤差を表す（図１Ｂ）。ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９の媒介によってＷＩＺを標的化して欠損させると、ランダムガイドｃｒＲＮＡの３９％と比較して、６２～８８％のＨｂＦ＋細胞となる。エラーバーは、４テクニカルレプリケートでの１生体試料の標準誤差を表す（図１Ｃ）。要約すると、これらの結果は、ＷＩＺの欠損がヒト初代赤血球系細胞においてＨｂＦを誘導することを示している。したがって、ジンクフィンガー転写因子である、広い間隔で配置されたジンクフィンガーモチーフ（Ｗｉｄｅｌｙ　Ｉｎｔｅｒｐａｃｅｄ　Ｚｉｎｃ　Ｆｉｎｇｅｒ　Ｍｏｔｉｆ：ＷＩＺ）が、ＨｂＦ誘導の新規標的として同定された。これらのデータは、ＷＩＺが胎児ヘモグロビン発現の調節因子であり、鎌状赤血球症及びβ－サラセミアに対する新規治療標的に相当するという遺伝学的エビデンスを提供する。

【０６１６】

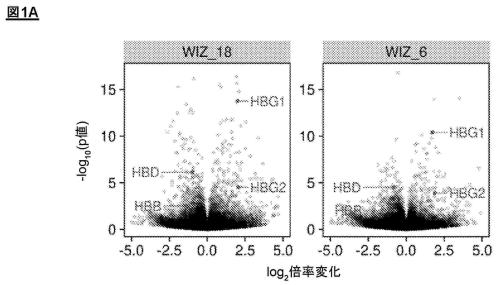
このように幾つかの実施形態の幾つかの態様を説明したが、当業者には様々な代替例、変形例、及び改良例が容易に想起され得ることが理解されるべきである。かかる代替例、変形例、及び改良例は本開示の一部であることが意図され、且つ本開示の趣旨及び範囲の範囲内にあることが意図される。したがって、前述の説明及び図面は単に例に過ぎない。

【０６１７】

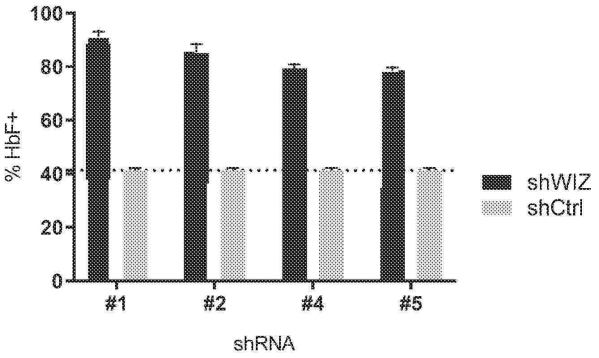
当業者は、本明細書に具体的に記載される具体的な実施形態の数多くの均等物を認識し、又は常法に過ぎない実験を用いてそれを確かめることができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【図面】

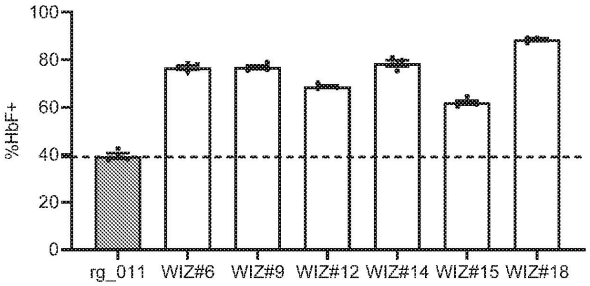
【図１－１】



【図１－２】



【図１－３】



【配列表】

2024520654000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/055131

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D471/08 A61P7/00 A61P7/06
A61K31/454 A61K31/4545 A61K31/55
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 A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018/102725 A1 (ARVINAS, INC.) 7 June 2018 (2018-06-07) abstract; claims; examples page 277, paragraph [0351] page 391, paragraph [0514] -----	1-88
A	WO 2020/117759 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE, INC.) 11 June 2020 (2020-06-11) claims; examples page 4, paragraph [0012] page 44, paragraph [00113] page 46, paragraph [00120] ----- -/--	1-88

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

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

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
12 August 2022	24/08/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Kiernan, Andrea

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/055131

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2012/068512 A1 (DEUTERIA PHARMACEUTICALS LLC) 24 May 2012 (2012-05-24) cited in the application abstract; claims; examples page 14, paragraph [0089] page 19, paragraph [00105] page 22, paragraph [00114] page 38, paragraph [00149] - paragraph [00150]	1-88
A	WO 2020/012334 A1 (NOVARTIS AG) 16 January 2020 (2020-01-16) abstract; claims; examples	1-88
A,P	WO 2021/124172 A1 (NOVARTIS AG) 24 June 2021 (2021-06-24) cited in the application abstract; claims; examples	1-88

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/055131

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:

   a. [X] forming part of the international application as filed:

      [X] in the form of an Annex C/ST.25 text file.

      [ ] on paper or in the form of an image file.

   b. [ ] furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file.

   c. [ ] furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only:

      [ ] in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)).

      [ ] on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713).

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/055131

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018102725 A1	07-06-2018	AU 2017366693 A1	18-04-2019
		AU 2020201793 A1	26-03-2020
		AU 2021204549 A1	05-08-2021
		AU 2021257895 A1	18-11-2021
		BR 112019011200 A2	08-10-2019
		CA 3042968 A1	07-06-2018
		CN 110291087 A	27-09-2019
		CN 111454248 A	28-07-2020
		CN 114656452 A	24-06-2022
		CO 2019007091 A2	09-10-2019
		EP 3548483 A1	09-10-2019
		EP 3689868 A1	05-08-2020
		IL 266842 A	31-07-2019
		IL 272527 A	31-03-2020
		IL 284424 A	29-07-2021
		JP 6957620 B2	02-11-2021
		JP 6972211 B2	24-11-2021
		JP 2020100659 A	02-07-2020
		JP 2020504089 A	06-02-2020
		JP 2021169479 A	28-10-2021
		JP 2022023103 A	07-02-2022
		KR 20190082989 A	10-07-2019
		KR 20200020988 A	26-02-2020
		RU 2019120120 A	28-12-2020
		RU 2020106142 A	13-04-2020
		US 10899742 B1	26-01-2021
		US 2018155322 A1	07-06-2018
		US 2021139458 A1	13-05-2021
		WO 2018102725 A1	07-06-2018
WO 2020117759 A1	11-06-2020	AU 2019391016 A1	13-05-2021
		CA 3119526 A1	11-06-2020
		CN 113490495 A	08-10-2021
		EP 3890736 A1	13-10-2021
		JP 2022510313 A	26-01-2022
		KR 20210098960 A	11-08-2021
		US 2022177443 A1	09-06-2022
		WO 2020117759 A1	11-06-2020
WO 2012068512 A1	24-05-2012	AU 2011329619 A1	02-05-2013
		CA 2818361 A1	24-05-2012
		EP 2640189 A1	25-09-2013
		JP 2013543009 A	28-11-2013
		US 2012302605 A1	29-11-2012
		US 2013274291 A1	17-10-2013
		WO 2012068512 A1	24-05-2012
WO 2020012334 A1	16-01-2020	AU 2019301944 A1	24-12-2020
		BR 112020026947 A2	30-03-2021
		CA 3103385 A1	16-01-2020
		CL 2021000038 A1	30-07-2021
		CN 112261970 A	22-01-2021
		CO 2021000078 A2	18-01-2021
		CR 20210001 A	19-04-2021
		CU 20210002 A7	06-08-2021
		EC SP21000990 A	31-03-2021
		EP 3820573 A1	19-05-2021
		IL 278951 A	31-01-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/055131

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		JP 2021524484 A	13-09-2021
		KR 20210031680 A	22-03-2021
		MA 53138 A	19-05-2021
		PE 20210405 A1	02-03-2021
		PH 12021550045 A1	20-09-2021
		SG 11202011872Q A	28-01-2021
		TW 202012387 A	01-04-2020
		US 2020017461 A1	16-01-2020
		UY 38297 A	28-02-2020
		WO 2020012334 A1	16-01-2020
WO 2021124172 A1	24-06-2021	AR 120773 A1	16-03-2022
		AU 2020410514 A1	30-06-2022
		CA 3164832 A1	24-06-2021
		CN 114828959 A	29-07-2022
		CO 2022008243 A2	08-07-2022
		TW 202130631 A	16-08-2021
		UY 38986 A	30-07-2021
		WO 2021124172 A1	24-06-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
C07D 405/14 (2006.01)	A61K 31/4545	
A61K 31/55 (2006.01)	C07D 405/14	
C07D 471/08 (2006.01)	A61K 31/55	
	C07D 471/08	

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

ッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 サーニジェンコ，アルチョム
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 コブ，ジェニファー ストロカ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 デューハースト，ジャネッタ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 ケリガン，ジョン ライアン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 ソン，ムージュ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 トムセン，ノエル マリエ－フランス
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 ティン，パメラ ワイエフ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

(72)発明者 オブライエン，ゲイリー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 ０２１３９，ケンブリッジ，マサチューセッツ アベニュ ２５０，ノバルティス インスティチューツ フォー バイオメディカル リサーチ，インコーポレイティド

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 MA02 MA16 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA36 MA37
MA41 MA43 MA52 MA55 MA60 MA66 NA05 ZA511 ZA512 ZC751
4C086 AA01 AA02 AA03 BC21 BC31 GA07 GA16 MA01 MA02 MA04
NA05 NA14 ZA51 ZC02 ZC75