

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-515545

(P2024-515545A)

(43)公表日 令和6年4月10日(2024.4.10)

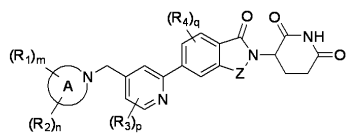
(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	C S P 4 C 0 5 0
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	Z N A 4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C 0 6 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	4 C 0 7 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全182頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2023-561276(P2023-561276)	(71)出願人	391015708
(86)(22)出願日	令和4年4月4日(2022.4.4)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85)翻訳文提出日	令和5年12月4日(2023.12.4)		パニー
(86)国際出願番号	PCT/US2022/023236		B R I S T O L - M Y E R S S Q U I
(87)国際公開番号	WO2022/216573		B B C O M P A N Y
(87)国際公開日	令和4年10月13日(2022.10.13)		アメリカ合衆国08543ニュージャー
(31)優先権主張番号	63/170,865		ジー州 プリンストン、ルート206ア
(32)優先日	令和3年4月5日(2021.4.5)		ンド・プロビンス・ライン・ロード
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100145403
	米国(US)		弁理士 山尾 憲人
(31)優先権主張番号	63/189,318	(74)代理人	100126778
(32)優先日	令和3年5月17日(2021.5.17)		弁理士 品川 永敏
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100162695
	米国(US)		弁理士 釜平 双美
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100156155
	最終頁に続く		最終頁に続く

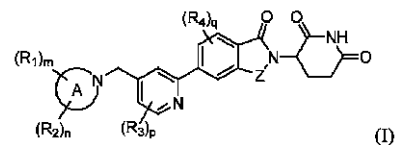
(54)【発明の名称】 がん治療のためのピリジニル置換オキソイソインドリン化合物

(57)【要約】

式(I)：



(I)



(I)

[式中、R₁、R₂、R₃、R₄、Z、m、n、pおよびqは、本開示中で定義される]の化合物またはその塩を開示する。

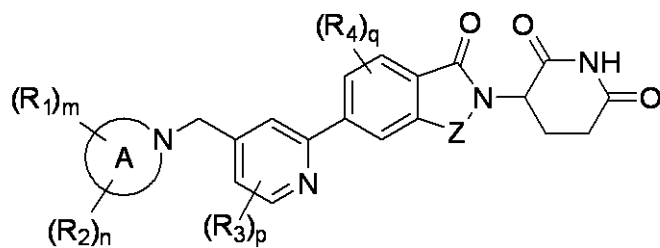
また、Heliosタンパク質を阻害するための当該化合物、および当該化合物を含む医薬組成物の使用方法も開示する。これらの化合物は、ウイルス感染症および増殖性疾患(例えば、がん)の治療に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式(I)：

【化 1】



(I)

10

[式中、

Zは、CR₆R₆またはC=Oであり；

環Aは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、テトラヒドロピリダジニル、1,4-アザホスフィナン 4-オキシド、ピラゾリル、イソインドリニル、ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピロリル、テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジニル、テトラヒドロイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、オクタヒドロイソインドリル、オクタヒドロピロロ[3,4-b]ピリジニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサアザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、オキサアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、アザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、オキサジアザスピロ[4.5]デカニル、スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]、3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジニル]、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはオキサアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり；

20

30

R₁は、F、-CN、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-CH₂OCH₃、-C(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-CH₂NR_xC(O)OC(CH₃)₃、-NR_xC(O)OCH₃、-NR_xC(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NR_x(シクロヘキシル)、-S(O)₂CH₃、-P(O)(OH)O(フェニル)、-CH₂(フェニル)、-C(O)(シクロプロピル)、-C(O)(フェニル)、-NR_x(フェニル)、-CH₂NR_xC(O)(フェニル)、-NR_xC(O)(フェニル)、-CH₂O(フルオロフェニル)、-CH₂O(クロロピリジニル)、-NR_xS(O)₂CH₃、-NR_xS(O)₂(フェニル)、シクロプロピル、メチル オキサジアゾリル、メチルイソオキサゾリル、チオフェニル、-O(フェニル)、-O(tert-ブトキシカルボニル)フェニル、-O((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)、あるいは0、1または2つのR_{1a}で置換されたフェニルであり；

40

各R_{1a}は、独立して、F、Cl、-OH、-CH₃、-CHF₂、-CF₃または-S(O)₂CH₃であり；

各R₂は、独立して、F、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-C(CH₃)₂OHまたは-C(O)C(CH₃)₃であり；

各R₃は、独立して、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃または-NH₂であり；各R₄は、独立して、F、Clまたは-CH₃であり；各R₆は、独立して水素またはC₁₋₃アルキルであり；

50

R_x は、水素または $-CH_3$ であり；

各 R_y は、独立して、水素または C_{1-4} アルキルであり；

m は、0 または 1 であり；

n は、0、1 または 2 であり；

p は、0、1 または 2 であり；および

q は、0、1、2 または 3 であるが；

但し、

(1) 環 A が、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルである場合、 m は、1 であり；

(2) 環 A が、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり； m が、1 であり；および R_1 が、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-2} フルオロアルキル、 $-C(O)(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(O)NR_y$ 、 $-CH_2$ (フェニル)、フェニルまたはメチルフェニルである場合； R_2 は、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-C(O)C(CH_3)_3$ である]

の化合物またはその塩。

【請求項 2】

Z が、 CR_6R_6 である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

Z が、 $C=O$ である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

R_1 が、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH$ (シクロヘキシル)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-P(O)(OH)O$ (フェニル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)$ (シクロプロピル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-NH$ (フェニル)、 $-N(CH_3)$ (フェニル)、 $-CH_2NHC(O)$ (フェニル)、 $-CH_2N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、 $-CH_2O$ (フルオロフェニル)、 $-CH_2O$ (クロロピリジニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (フェニル)、シクロプロピル、メチル オキサジアゾリル、メチルイソオキサゾリル、チオフェニル、 $-O$ (フェニル)、 $-O$ (tert-ブトキシカルボニル)フェニル)、 $-O$ ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)、あるいは 0、1 または 2 つの R_{1a} で置換されたフェニルである、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

環 A が、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり；

m が、1 であり；

R_1 が、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CH_3$ 、 $-C(CH_3)_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_2CH_3$ 、 $-C(O)OCH(CH_3)_2$ 、 $-C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-CH_2NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ 、 $-NHC(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)OCH_3$ 、 $-N(CH_3)C(O)OC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NHC(CH_3)_3$ 、 $-C(O)NH$ (シクロヘキシル)、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-P(O)(OH)O$ (フェニル)、 $-CH_2$ (フェニル)、 $-C(O)$ (シクロプロピル)、 $-C(O)$ (フェニル)、 $-NH$ (フェニル)、 $-N(CH_3)$ (フェニル)、 $-CH_2NHC(O)$ (フェニル)、 $-CH_2N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、 $-N(CH_3)C(O)$ (フェニル)、 $-CH_2O$ (フルオロフェニル)、 $-CH_2O$ (クロロピリジニル)、 $-N(CH_3)S(O)_2CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(O)_2$ (フェニル)、シクロプロピル、メチル オキサジアゾリル、メチルイソオキサゾリル、チオフェニル、 $-O$ (フェニル)、 $-O$ (tert-ブトキシカルボニル)フェニル)、 $-O$ ((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)、あるいは 0、1 または 2 つの R_{1a} で置換されたフェニルであり；および

R_2 が、F、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ または $-C(O)C(CH_3)_3$ である、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

環 A が、アゼチジニルである、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

環Aが、ピロリルである、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

環Aが、ピペリジニルである、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R_1 が、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{O})\text{OC}(\text{CH}_3)_3$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$ または $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})\text{O}(\text{フェニル})$ であり；および
mが1である、請求項1～6いずれか一項記載の化合物またはその塩。

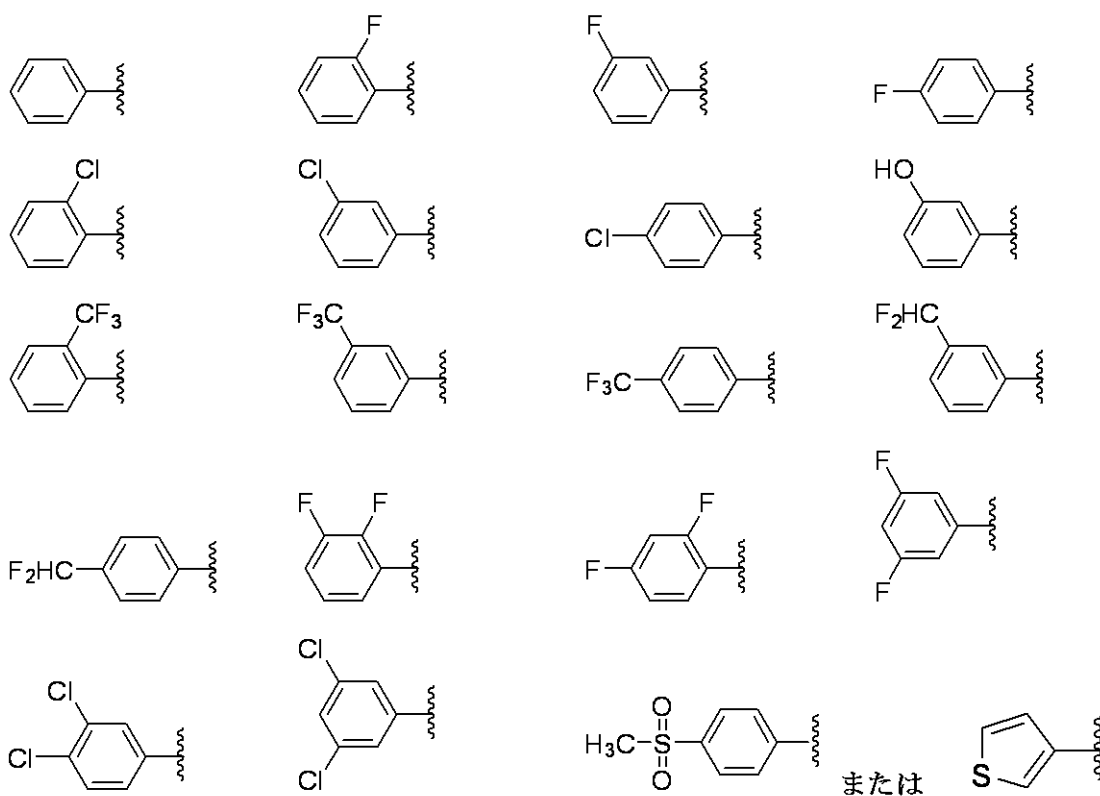
【請求項 10】

R_1 が、0、1または2つの R_{1a} で置換されたフェニルであり；およびmが、1である、請求項1～6いずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

R_1 が、

【化 2】



である、請求項1～6いずれか一項記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

化合物が、下記：

- 3-(5-(5-クロロ-4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(1)；
- 3-(5-(5-フルオロ-4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(2)；
- 3-(5-(4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(3)；
- 3-(5-(5-フルオロ-4-((3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(4)；
- 3-(5-(5-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(5)；

3-(5-(4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(6) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(7) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((2-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(8) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(9) ;

3-(5-(4-((2-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(10) ;

3-(5-(4-((3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(11) ;

3-(5-(4-((3-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(12) ;

3-(5-(4-((3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(13) ;

3-(5-(4-((3-(2-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(14) ;

3-(5-(4-((3-(3-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15) ;

3-(5-(4-((3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(16) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(17) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(18) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(19) ;

3-(5-(4-((3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20) ;

3-(5-(4-((3-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(21) ;

3-(5-(4-((3-(2,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(22) ;

3-(5-(4-((3-(2,3-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(23) ;

3-(5-(4-((3-(3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(24) ;

3-(5-(4-((3-(3,4-ジクロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(25) ;

3-(5-(4-((3-(3,5-ジクロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(26) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-(チオフエン-3-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(27) ;

tert-ブチル(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)カルバメート(28) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-(フェニルアミノ)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(29) ;

3-(5-(4-((3-(メチル(フェニル)アミノ)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(30) ;

10

20

30

40

50

3-(5-(4-((3-フルオロ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(31) ;

tert-ブチル(4-((7-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(32) ;

3-(5-(4-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(33) ;

3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(34) ;

3-(5-(4-((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(35) ;

3-(5-(4-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(36) ;

3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(37) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-フェノキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(38) ;

3-(5-(4-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(39) ;

3-(5-(4-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(40) ;

3-(5-(4-(((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(41) ;

3-(5-(4-(((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(42) ;

3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(43) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((1-フェニル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(44) ;

tert-ブチル 2-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボキシレート(45) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((3-フェノキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(46) ;

3-(5-(4-((4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(47) ;

3-(5-(4-((4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(48) ;

1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル(49) ;

3-(1-オキソ-5-(4-((4-フェノキシピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50) ;

3-(1-オキソ-5-(4-(スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(51) ;

3-(5-(4-((2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(52) ;

3-(5-(4-((2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(53) ;

3-(5-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(54) ;

10

20

30

40

50

3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(55) ;
 3-(5-(4-((2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(56) ;
 3-(5-(4-((4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(57) ;
 3-(5-(4-((4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(58) ;
 3-(1-オキソ-5-(4-((4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(59) ;
 3-(5-(4-((4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(60) ;
 3-(5-(4-((4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(61) ;
 3-(5-(4-((4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(62) ;
 3-(5-(4-((4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(63) ;
 3-(5-(4-((3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(64) ;
 3-(5-(4-((6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(65) ;
 3-(5-(4-((8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(66) ;
 メチル 4-((7-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)ベンゾエート(67) ;
 3-(5-(4-((6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(68) ;
 3-(5-(4-((9-ベンゾイル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(69) ;
 3-(5-(4-((2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(70) ;
 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(71) ;
 3-(5-(4-((3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(72) ;
 フェニル 水素(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-イル)ホスホネート(73) ;
 3-(5-(4-((4-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(74) ;
 1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボン酸(75) ;
 3-(5-(4-((3,3-ジフルオロ-2-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(76) ;
 3-(5-(4-((2-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(77) ;
 3-(5-(4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(78) ;
 1-((2-(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)ピリジ

10

20

30

40

50

ン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキサミド(79) ;
 メチル 1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキシレート(80) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(81) ;
 3-(5-(4-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(82) ;
 3-(5-(4-((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(83) ;
 3-(5-(4-((3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(84) ;
 tert-ブチル((1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート(85) ;
 tert-ブチル(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(86) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(87) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(88) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(89) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(90) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(91) ;
 3-(5-(5-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(92) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(93) ;
 3-(5-(3-クロロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(94) ;
 3-(5-(3-クロロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(95) ;
 3-(5-(3-クロロ-4-(((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(96) ;
 3-(5-(3-クロロ-4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(97) ;
 tert-ブチル(4-((7-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(98) ;
 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(99) ;
 3-(5-(4-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100) ;
 3-(5-(4-(((1R,5S,6r)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(101) ;
 3-(5-(4-(((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(102) ;
 3-(5-(4-((6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ピリジ

10

20

30

40

50

50

-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(128) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(129) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(130) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(131) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(132) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(133) ;
(3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-(((3-(1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(134) ;
(3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-(((4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(135) ;
(S)-3-((R)-5-(4-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(136) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(137) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(138) ;
(3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-(((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(139) ;
(3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-(((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(140) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-5-(4-(((R)-3-フェノキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(141) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(142) ;
3-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(143) ;
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(144) ;
(S)-3-(5-(4-(((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(145) ;
(3S)-3-(5-(4-(((5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(146)

10

20

30

40

50

;

(3S)-3-(5-(4-((5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(147);

(3S)-3-(5-(4-((5-メチル-3,3a,4,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(148);

(3S)-3-(5-(3-フルオロ-4-(((3aR,7aS)-5-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(149);

(S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(150);

(S)-3-(5-(3-フルオロ-4-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(151);

(S)-3-(1-オキソ-5-(4-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(152);

(S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(153);

tert-ブチル(3aS,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(154);

(3S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(155);

tert-ブチル(3aR,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(156);

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(157);

(S)-3-(5-(4-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(158);

N-((1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(159);

(S)-N-(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド(160);

(S)-N-(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド(161);

(S)-N-(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(162);

メチル(S)-((1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(163);

(S)-N-((1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド(164);

3-(5-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(165);

(S)-3-(5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(166);

3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(167);

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-

10

20

30

40

50

オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(168) ;
 3-(5-(4-((3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-
 -オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(169) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-
 オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(170) ;
 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルピ
 リジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(171) ;
 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシ
 ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(172) ;
 3-(5-(4-((3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-
 -1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(173) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-
 1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(174) ;
 3-(5-(4-((3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-
 -1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(175) ;
 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (176) ;
 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピ
 リジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(177) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリ
 ジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(178) ;
 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフル
 オロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 (179) ;
 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリ
 ジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(180) ;
 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピ
 リジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(181) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-
 2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(182) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-
 2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(183) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-
 -オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(184) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メチ
 ル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(185) ;
 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロイソインドリン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-
 -オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(186) ;
 3-(5-(4-((5-クロロイソインドリン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-
 オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(187) ;
 N-(tert-ブチル)-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(188) ;
 3-(5-(4-((1-(メトキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-
 2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(189) ;
 (2S)-N-シクロヘキシル-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(190) ;
 3-(5-(4-(((R)-2-(((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)メ
 チル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(191) ;
 ;

10

20

30

40

50

3-(5-(4-((2-((4-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(192);
エチル 3-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(193);
3-(5-(4-((2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(194);
tert-ブチル(((2S)-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-イル)メチル)カルバメート(195);
3-(5-(4-((2-(イソプロポキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(196);
3-(5-(4-((3-フルオロ-3-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(197);
3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(198);
3-(5-(4-((2-アセチルテトラヒドロピリダジン-1(2H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(199);
3-(5-(4-((4-(1,1-ジフルオロプロピル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(200);
tert-ブチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート(201);
3-(5-(4-((1-アセチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(202);
メチル 8-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート(203);
tert-ブチル 1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(204);
3-(5-(3-フルオロ-4-((3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(205);
3-(5-(4-((6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(206);
tert-ブチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(207);
tert-ブチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボキシレート(208);
3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(209);
3-(5-(4-((8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(210);
3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(211-212);
tert-ブチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート(213);
tert-ブチル(2S,4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)

10

20

30

40

50

- 1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキシレート(214-215) ;
- tert-ブチル 6-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-カルボキシレート(216) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-((R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(217) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-((S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(218) ; 10
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(219) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(220) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(221) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(222) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(223) ; 20
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(224) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(225) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(226) ;
- 3-(5-(4-((3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(227) ;
- メチル 8-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(228) ; 30
- 3-(5-(4-((3-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(229) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(230) ;
- 3-(5-(4-((1-(シクロプロパンカルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(231) ; 40
- 3-(5-(3-フルオロ-4-(((3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(232) ;
- 3-(5-(4-((5-アセチル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(233) ;
- 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(234) ;
- 3-(5-(4-((4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(235) ;
- tert-ブチル((3S,5S)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カ 50

ルバメート(236) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(237) ;

3-(5-(4-((3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(238) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-(((4aR,8R,8aR)-8-ヒドロキシオクタヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(239) ;

メチル(2S,3R)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(240) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-(p-トリル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(241) ;

3-(5-(4-((3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(242) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(243) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(244) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-(((S)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(245) ;

tert-ブチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(246) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(247) ;

メチル((3S,4S)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カルバメート(248) ;

3-(5-(4-((3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(249) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(250) ;

3-(5-(4-((2-アセチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(251) ;

メチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(252) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-フルオロ-3-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(253) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(254) ;

3-(5-(3-フルオロ-4-((5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(255) ;

3-(5-(4-((3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(256

10

20

30

40

50

);

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(257);

3-(5-(3-フルオロ-4-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(258);

3-(5-(4-((6,7-ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(259);

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(260);

3-(5-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(261);

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(262);

3-(5-(4-((5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(263);

3-(5-(4-((1,3-ジメチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(264);

3-(5-(4-((2,3-ジメチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(265);

3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(266);

3-(5-(4-((5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(267);

3-(5-(4-((8-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(268);

3-(5-(4-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(269);

3-(5-(4-((1-アセチル-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(270);

メチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート(271);

3-(5-(4-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(272);

メチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(273);

3-(5-(4-((6-アセチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(274);

メチル 1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(275);

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(

10

20

30

40

50

276) ;

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(277) ;

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(278) ;

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(279) ;

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(280) ;

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(281) ;

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(282) ;

3-(5-(4-((5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(283) ;

3-(5-(4-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(284) ;

3-(5-(6-アミノ-5-((8-ベンゾイル-3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(285) ;

3-(5-(5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(286) ;

3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(287) ;

3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(288) ; または

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(289)

の化合物である、請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項13】

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩;および医薬的に許容される担体を含む、医薬組成物。

【請求項14】

がんの治療のための、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項15】

前記がんが、結腸がん、胃がん、膵臓がん、乳がん、前立腺がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、腎臓がん、頭頸部がん、リンパ腫、白血病および黒色腫から選択される、請求項14の使用。

【請求項16】

Heliosタンパク質に、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を接触させることを特徴とする、細胞中のHeliosタンパク質レベル、Helios活性レベル、またはHelios発現レベルを減少させる方法。

【請求項17】

Heliosタンパク質が、配列番号1、2、3、4、または5のアミノ酸配列によってコード

10

20

30

40

50

されている、請求項16に記載の方法。

【請求項18】

Eosタンパク質に、請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物またはその医薬的に許容される塩を接触させることを特徴とする、細胞中のEosタンパク質レベル、Eos活性レベル、またはEos発現レベルを減少させる方法。

【請求項19】

Eosタンパク質が、配列番号7または8のアミノ酸配列によってコードされている、請求項18に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2021年4月5日出願の米国仮出願番号第63/170,865号および2021年5月17日出願の米国仮出願番号第63/189,318号の優先権を主張するものであって、その全てを参照により本明細書に組み込むものである。

【0002】

(説明)

本発明は、総じてHeliosタンパク質を阻害するピリジニル置換オキソイソインドリン化合物に関する。本発明は、ピリジニル置換オキソイソインドリン化合物、当該化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法を提供する。さらに本発明は、増殖性疾患(例えばがん)、およびウイルス感染症の治療に有効な、本発明に記載の少なくとも1つの化合物を含む医薬組成物に関するものである。

20

【背景技術】

【0003】

制御性T細胞(Treg)は、激しい免疫応答および炎症反応に対する抑制作用および免疫不応答性を維持することにより、自己寛容および免疫恒常性を維持するために必須の役割を担っている。安定な免疫不応答の抑制作用を示す表現型の維持により、Tregは過剰な免疫応答を抑え、自己免疫疾患を予防または軽減している。ヒトの腫瘍組織内にTregが存在していることは数多く報告されている。研究では、Tregの数と、腫瘍内へのT細胞の浸潤および生存率の間には明らかな負の相関が示され(Curiel et al., 2004, Nat. Med. 10:942-949; Viguier et al., 2004, J. Immunol. 173:1444-1453; Beyer et al., 2006, Blood 108:804-811; Zou et al., 2006, Nat. Rev. Immunol. 6:295-307)、Tregが効果的な抗腫瘍免疫構築を阻害するために潜在的に重要な役割を担っていることが暗に意味される。これまでの証拠では、齧歯動物およびヒトにおいて、Foxp3+CD25+CD4+Tregが優位に腫瘍内に浸潤し、腫瘍細胞に対する免疫応答を見かけ上阻害することが示されている。一度特異的な抗原により活性化されると、Tregはインビトロで抗原非特異的に振る舞い、見過ごすことでキラーT細胞を抑制する(Takahashi et al., 1998, Int. Immunol. 10:1969-80; Thornton et al., 1998, J. Exp. Med. 188:287-96)。Foxp3+CD25+CD4+Tregは、見かけ上、CD4+ヘルパーT細胞、CD8+T細胞、ナチュラルキラー細胞、およびナチュラルキラーT細胞を含む広範囲の抗腫瘍免疫応答を抑制することができる(Tanaka et al., 2017, Cell Research 27:109-118)。腫瘍内のCD25+CD4+Tregが減少すると、腫瘍部分のサイトカインの環境が変化し、定着腫瘍が退縮する(Yu et al., 2005, J. Exp. Med. 201:779-91)。さらに、Tregが欠損したCD4+T細胞の移植は、T細胞を含むTregの移植と比較して著しく抗腫瘍免疫応答を増加させる(Antony et al., 2005, J. Immunol. 174:2591-601)。腫瘍由来の自己抗原または腫瘍関連抗原のいずれかにより活性化された、腫瘍に浸潤したTregは、同様に特異的な抗腫瘍免疫応答を抑制し得る。Tregの分化を制御するために鍵となる因子の活性を調節することが、がんおよびウイルス感染症などの特定の疾患を治療するための有望な戦略であることを意味する。

30

40

【0004】

50

FoxP3+CD4 Tregは非常に安定である。炎症、感染症または自己免疫性疾患が拡大した後も、その表現型が安定であることを確かめるため、この遺伝的メカニズムを理解するための研究がなお行われている。Tregの安定な免疫抑制の表現型の維持に關与する転写因子(TF)が、この研究に用いられ得る。TFのイカロスファミリーメンバーであるHelios(IKZF2)遺伝子は、負の選択を受けた胸腺細胞、ならびに抑制性分化系列のCD4およびCD8T細胞により選択的に発現することに基づいて、他のイカロスファミリーメンバーと異なる。Heliosは2つの制御性T細胞系譜、FoxP3+CD4+およびLy49+CD8+Tregにより発現し、これらは自己寛容を維持するために必須の系譜である(Kim et al., 2015, Science 350:334-339; Sebastian et al., 2016, J Immunol 196:144-155)。興味深いことに、最近の研究で、Heliosは定常状態におけるTregの活性には不要であるが、炎症中のFoxP3+CD4 Tregの遺伝子プログラムの制御には、安定な表現型を維持し、抑制機能を強化するために必須であることが示唆された(Thornton et al., 2010, J Immunol. 184:3433-3441; Kim et al., 2015)。Heliosの発現は、Tregが強い炎症反応に対して免疫抑制的かつ免疫不応答性の表現型を維持するために非常に重要であることが示された。IL-2R α -STAT5経路を活性化することは、Tregが残存し、その安定性を確保するために重要な関連因子であることが示された(Kim et al., 2015)。Heliosは、主要なリンパ球内因性阻害活性を発揮することで、FoxP3のフォークヘッドドメインを有さないScurfyマウスから得た高活性化自己応答性T細胞の存在下、自己免疫疾患を予防するためにFoxP3+ CD4 Tregの表現型の維持において不可欠な役割を担っている。Helios-/-/Scurfy骨髄(BM)(Helios+以外)/+/Scurfy BM細胞で再構成した骨髄キメラは素早く自己免疫を構築した(Kim et al., 2015)。これらの結果により、Heliosは自己応答性T細胞の選択、分化、および機能発現に重要であることが示された。Tregによる免疫抑制は、抗腫瘍免疫応答を妨げ得る。FoxP3+CD4 Treg中のHeliosが選択的に欠損していることにより、Tregが不安定となり、腫瘍内CD4 TregがエフェクターT細胞(Teff)へと変化する。腫瘍内Tregが不安定になると、Tregが変換され、Tregの抑制作用が減少する結果として腫瘍内のTeff細胞数が増加し得る。さらに、Heliosが欠損した腫瘍内Treg中でIL-2応答不良が観測された。これは活性化Tregの数の減少をもたらし、また、腫瘍内Teff活性の増加に寄与し得る。腫瘍細胞および浸潤した免疫細胞間の相互作用は、炎症性メディエーター(TNF- α 、IL-6、IL-17、IL-1、およびTGF- β など)の分泌を促し、局所的炎症環境を形成する(Kim et al., 2015)。

10

20

30

【0005】

また、Helios欠損Tregの系統的不安定性は、FoxP3発現の低下によっても引き起こされ、その結果炎症性サイトカインが生産され、エフェクターT細胞が得られる。腫瘍組織の微小環境内でのHelios欠損Tregからエフェクター細胞への変化は、Teffの表現型を支配する遺伝子の発現の増加と関連している(Yates et al., 2018, PNAS, 2018, 115:2162-2167)。Helios欠損により不安定な表現型となるのは腫瘍微小環境(TME)内のみで、末梢リンパ器官では起こらない(Nakagawa et al., 2016, PNAS 113:6248-6253)。慢性的炎症TMEでは、TregのHelios欠損により、TFおよびエフェクターサイトカインに関するヘルパーT細胞が増加し、ヘルパーT細胞の分化に関して抑制的な遺伝子プログラムを大幅に軽減し得る。自己抗原に対して高い親和性を有するTregの亜集団において、GITR/PD-1発現の増加および自己抗原に対する応答性の増加が示され、これらのHelios欠損Tregの遺伝子変異が如実に現れている。これらが組み合わさってTME内でTregからTeffに変化が促進され、TregによるT細胞受容体(TCR)への関与および共刺激因子受容体の発現が増加する。これはTreg変換の主な特徴である遺伝子発現の変異は、免疫環境によって異なることを示唆する(Yates et al., 2018)。

40

【0006】

FoxP3+CD4 Treg内のHelios発現減少は、メモリーTregを腫瘍抗原特異的な自己応答性T細胞受容体を発現するTeff細胞に変化させ得る。腫瘍増殖による慢性的炎症症状において、変化後のTreg特性は選択的に誘起され得る。Helios欠損Tregは、自己ペプチド/MHCに対する高い親和性に重きを置いたTCRを発現し、これはTME中でのTregの安

50

定した活性化を促進し得る(Yates et al., 2018)。CD4 Treg中のTCRの自己反応性が、従来のT細胞と比較して増加した点から、TME内のTregが介在する抑制効果を抑えることに伴って、Tregの変化は極めて強力なエフェクターCD4 T細胞を生産し得る。また、全身のTreg集団に影響せずに、腫瘍内TregをTeff細胞に選択的に変換する方法であれば、さらに効果的な戦略となる。Tregの量および様々な免疫反応に応答する機能的安定性を維持するために鍵となる因子として、Heliosは、現在の腫瘍免疫治療を強化する戦略と薬理学的に関連し得る。TregからTeffへの変化が炎症性腫瘍微小環境に限られ得るため、Heliosを標的とした抗体または低分子ベースの薬剤は、Treg依存性がんの免疫治療の改善に繋がり得る。重要なのは、Helios欠損Tregの変化が腫瘍の局所的炎症環境内のみで起こることである。この方法は全身のTregの減少に関連した自己免疫性副作用を起こさない可能性がある。それ故、腫瘍内TregのHelios依存性制御を特異的に抑制する戦略は、がんの免疫治療を向上させる重大な裏付けとなる。さらに、Foxp3+Tregの除去は、ワクチンにより誘起された抗腫瘍T細胞応答を強めることも報告されている(Nishikawa et al., 2010, Int. J. Cancer 127:759-767)。これはHeliosレベルの減少が、がんワクチンの効力の強化に有効となり得ることを示唆している。

10

【0007】

ウイルス感染中の抗腫瘍免疫治療は、過剰な炎症によって引き起こされたTreg細胞の免疫反応を制限する上、効果的な抗ウイルスT細胞応答を阻害する可能性があり、ウイルスの存続を助長する(Schmitz et al., 2013, PLOS Pathogens 9:e1003362)。マウスにリンパ球性脈絡髄膜炎ウイルスを慢性的に感染させた結果、Foxp3+Tregが著しく増殖した。これは特定の感染媒体が、Tregの活性化および増殖により宿主の免疫応答を回避し得る、潜在的なメカニズムがあることを暗に意味する(Punkosdy et al., 2011, PNAS 108:3677-3682)。慢性ウイルス関連疾患の罹患中は、活性化TregのHeliosレベルが減少することで、治療効果が得られうる。

20

【0008】

Heliosタンパク質の阻害剤として有用な化合物が必要とされている。

【0009】

(本発明の要約)

本発明は、細胞中のHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを低下させ、および/またはHelios発現レベルを抑制するのに有用な、式(I)のピリジニル置換オキソイソインドリン化合物またはその塩を提供する。

30

【0010】

また、本発明は、式(I)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩；ならびに医薬的に許容される担体を含む医薬組成物を提供する。

【0011】

また、本発明は、Heliosタンパク質の活性が減少することにより疾患または障害を治療する方法を提供し、当該方法は式(I)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩を患者に投与することの特徴とする。

【0012】

また、本発明は、式(I)の化合物および/またはその塩の製造に用いる方法および中間体を提供する。

40

【0013】

また、本発明は、治療に用いるための式(I)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩を提供する。

【0014】

また、本発明は、Tregの分化を制御するために、細胞中のHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを減少させ、および/またはHelios発現レベルを抑制する、特定の疾患(がんおよびウイルス感染症など)の治療のための医薬の製造に用いる、式(I)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0015】

50

式(I)の化合物および式(I)の化合物を含む組成物は、ウイルス感染症および様々な増殖性疾患(例えばがん)の処置、予防または治療に用いられてもよい。これらの化合物を含む医薬組成物は、様々な処置部位における疾患または障害(例えばウイルス感染症およびがん)の進行の治療、予防または抑制に有用である。

【0016】

本発明の上記およびその他の特徴は、開示に伴い範囲を広げて記載される。

【発明を実施するための形態】

【0017】

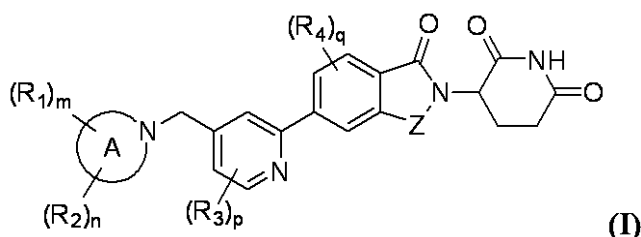
出願人は、Heliosタンパク質およびそれに対応するE3ユビキチンリガーゼ複合体(Cullin4-Cereblon、CUL4-CRBN)の相互作用を促進することにより、Heliosタンパク質を阻害する、置換オキソイソインドリン化合物を発見した。これらの化合物は、Tregの分化を制御するために、細胞中のHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを減少させ、および/またはHelios発現レベルを抑制する。これらの化合物は、特定の疾患(がんおよびウイルス感染症など)の治療に有用である。これらの化合物は、望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数、およびそれらのドラッグアベイリティに重要な毒性値を有する、有用な医薬を提供する。

10

【0018】

本発明の第1態様は、少なくとも1つの式(I):

【化1】



20

[式中、

Zは、CR₆R₆またはC=Oであり；

環Aは、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、テトラヒドロピリダジニル、1,4-アザホスフィナン 4-オキシド、ピラゾリル、イソインドリニル、ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピロリル、テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジニル、テトラヒドロ[4,5-c]ピリジニル、テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、オクタヒドロイソインドリル、オクタヒドロピロロ[3,4-b]ピリジニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサアザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、オキサアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、アザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカノニル、オキサジアザスピロ[4.5]デカニル、スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]、3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジニル]、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはオキサアザビシクロ[3.2.1]オクタニルであり；

30

40

R₁は、F、-CN、-OH、C₁₋₄アルキル、C₁₋₃フルオロアルキル、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-CH₂OCH₃、-C(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-CH₂NR_xC(O)OC(CH₃)₃、-NR_xC(O)OCH₃、-NR_xC(O)OC(CH₃)₃、-C(

50

O)NR_x(シクロヘキシル)、-S(O)₂CH₃、-P(O)(OH)O(フェニル)、-CH₂(フェニル)、-C(O)(シクロプロピル)、-C(O)(フェニル)、-NR_x(フェニル)、-CH₂NR_xC(O)(フェニル)、-NR_xC(O)(フェニル)、-CH₂O(フルオロフェニル)、-CH₂O(クロロピリジニル)、-NR_xS(O)₂CH₃、-NR_xS(O)₂(フェニル)、シクロプロピル、メチル オキサジアゾリル、メチルイソオキサゾリル、チオフェニル、-O(フェニル)、-O(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)、-O((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)または0、1または2つのR_{1a}で置換されたフェニルであり；

各R_{1a}は、独立して、F、Cl、-OH、-CH₃、-CHF₂、-CF₃または-S(O)₂CH₃であり；

各R₂は、独立して、F、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃、-C(CH₃)₂OHまたは-C(O)C(CH₃)₃であり；

各R₃は、独立して、F、Cl、-CH₃、-CF₃、-OCH₃、-OCF₃または-NH₂であり；

各R₄は、独立して、F、Clまたは-CH₃であり；

各R₆は、独立して、水素またはC₁₋₃アルキルであり；

R_xは、水素または-CH₃であり；

各R_yは、独立して水素またはC₁₋₄アルキルであり；

mは、0または1であり；

nは、0、1または2であり；

pは、0、1または2であり；および

qは、0、1、2または3であるが；

但し、

(1)環Aが、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルである場合、mは、1であり；

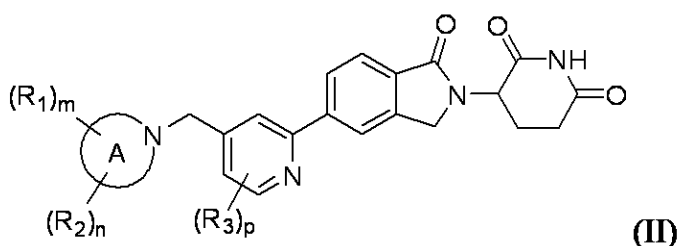
(2)環Aが、アゼチジニル、ピロリジニルまたはピペリジニルであり；mが、1であり；およびR₁が、C₁₋₄アルキル、C₁₋₂フルオロアルキル、-C(O)(C₁₋₃アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-CH₂(フェニル)、フェニルまたはメチルフェニルである場合、R₂は、F、-CN、-OH、-CF₃、-C(CH₃)₂OHまたは-C(O)C(CH₃)₃である]

の化合物またはその塩を提供する。

【0019】

本発明の第2態様は、少なくとも1つの式(II)：

【化2】



[式中、

環Aは、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニル、1,4-アザホスフィナン 4-オキシド、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.3]ヘプチル、アザスピロ[3.5]ノナニルまたはスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]であり；

R₁は、-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃、-S(O)₂CH₃、-P(O)(OH)O(フェニル)、-C(O)(フェニル)、-NH(フェ

10

20

30

40

50

ニル)、 $-N(CH_3)$ (フェニル)、メチル オキサジアゾリル、チオフェニル、 $-O$ (フェニル)、 $-O$ (*tert*-ブトキシカルボニル)フェニル)、 $-O$ ((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)または0、1または2つの R_{1a} で置換されたフェニルであり；

各 R_{1a} は、独立して、F、Cl、 $-OH$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ または $-S(O)_2CH_3$ であり；

各 R_2 は、独立して、F、 $-CN$ 、 $-OH$ または $-CH_3$ であり；

各 R_3 は、独立して、FまたはClであり；

m は、0または1であり；

n は、0、1または2であり；および

p は、0、1または2である]

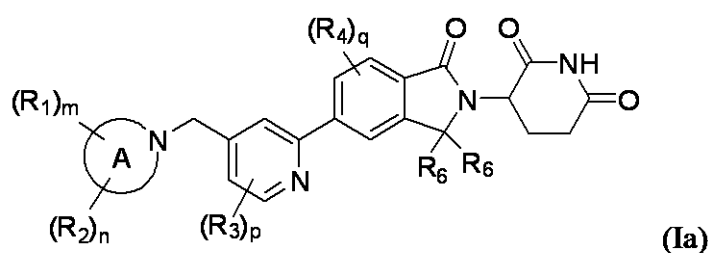
の化合物またはその塩を提供する。

10

【0020】

一態様は、Zが、 CR_6R_6 である式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様の化合物は、式(Ia)：

【化3】



20

の構造を有する。

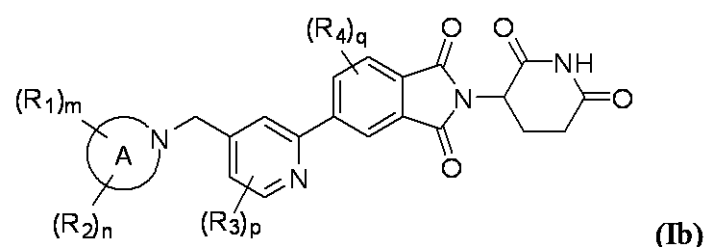
【0021】

この態様に含まれるものは、各 R_6 が水素である化合物であるか、またはこの態様に含まれるものは、1つの R_6 が水素であり、もう一方の R_6 が C_{1-3} アルキルである化合物である。さらに、この態様に含まれるものは、1つの R_6 が水素であり、もう一方の R_6 が $-CH_3$ である化合物である。

【0022】

一態様は、Zが、 $C=O$ である式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様の化合物は、式(Ib)：

【化4】



40

の構造を有する。

【0023】

一態様は、環Aが、アゼチジニル、ピロリル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジニルまたは1,4-アザホスフィナンである式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 m が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が、0または1である化合物である。

【0024】

一態様は、環Aが、アゼチジニル、ピロリルまたはピペリジニルである式(I)の化合物

50

または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 m が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が、0または1である化合物である。

【0025】

一態様は、環Aが、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザスピロ[3.3]ヘプチル、アザスピロ[3.5]ノナニルまたはスピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]である式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 m が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が、0または1である化合物である。

10

【0026】

一態様は、環Aが、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカニル、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[3.3]ヘプチルまたはアザスピロ[3.5]ノナニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 m が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が、0または1である化合物である。

20

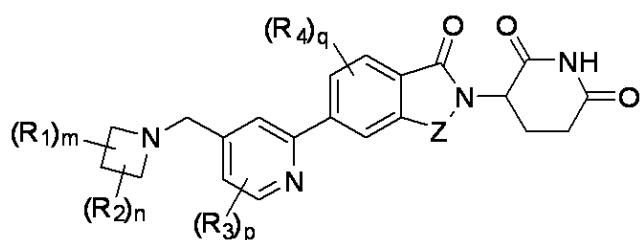
【0027】

一態様は、環Aが、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニルまたは8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 m が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が、0または1である化合物である。

【0028】

一態様は、環Aがアゼチジニルであり、下記構造：

【化5】



30

を有する、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0029】

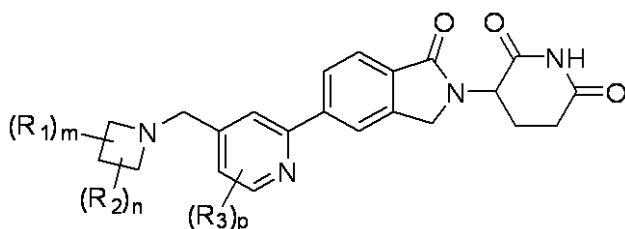
この態様に含まれるものは、 Z が、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 Z が、 $C=O$ である化合物である。

40

【0030】

一態様は、環Aがアゼチジニルであり、下記構造：

【化6】



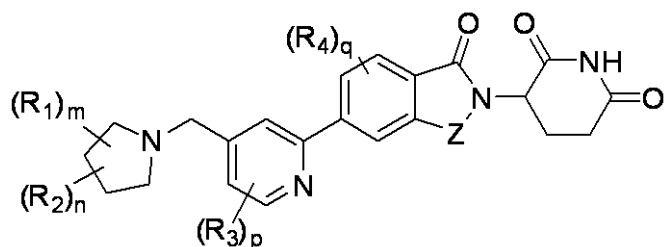
50

を有する、式(II)の化合物またはその塩を提供する。

【0031】

一態様は、環Aがピロリルであり、下記構造：

【化7】



10

を有する、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

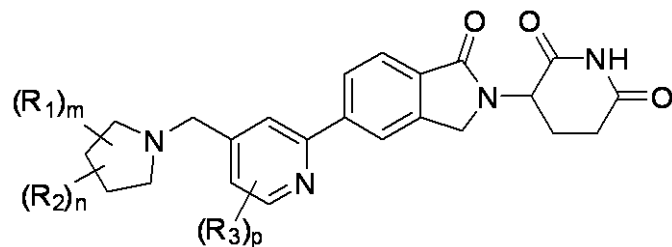
【0032】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0033】

一態様は、環Aがピロリルであり、下記構造：

【化8】



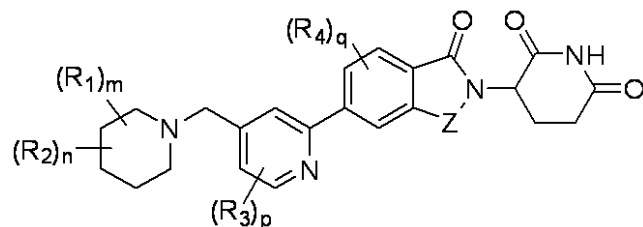
20

を有する、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0034】

一態様は、環Aがピペリジニルであり、下記構造：

【化9】



30

を有する、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

【0035】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

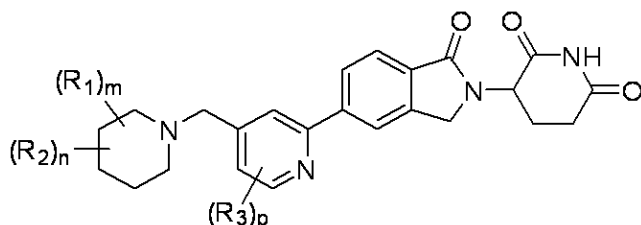
【0036】

一態様は、環Aがピペリジニルであり、下記構造：

40

50

【化 1 0】



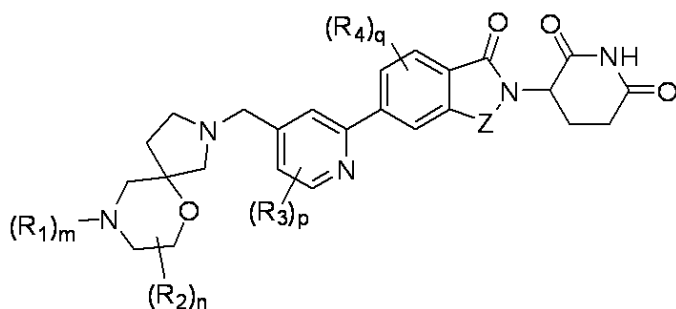
を有する、式(II)の化合物またはその塩を提供する。

【0037】

10

一態様は、環Aが、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 1 1】



20

を有する化合物である。

【0038】

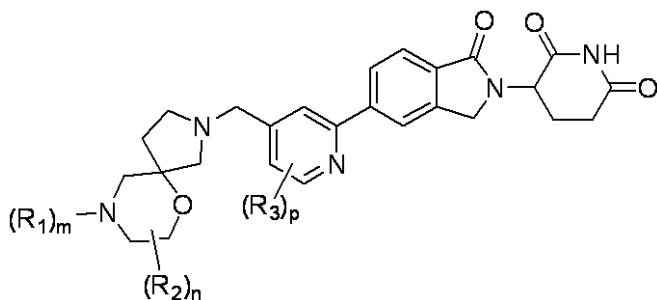
この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0039】

一態様は、環Aが、6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 1 2】

30



を有する化合物である。

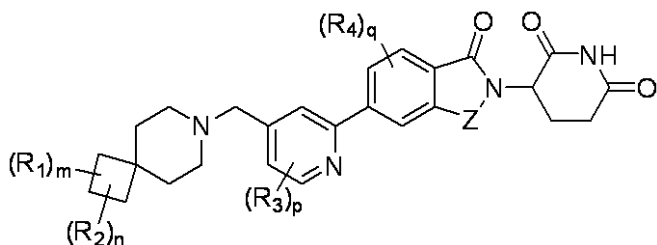
40

【0040】

一態様は、環Aが、アザスピロ[3.5]ノナニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

50

【化 1 3】



を有する化合物である。

10

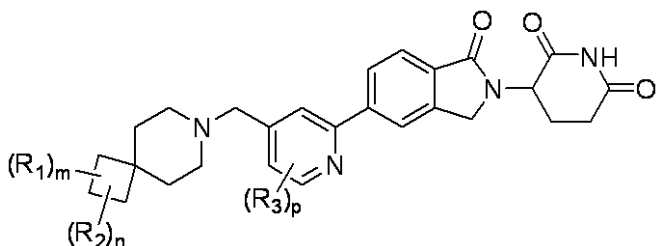
【0041】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $\text{C}=\text{O}$ である化合物である。

【0042】

一態様は、環Aが、アザスピロ[3.5]ノナニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 1 4】



20

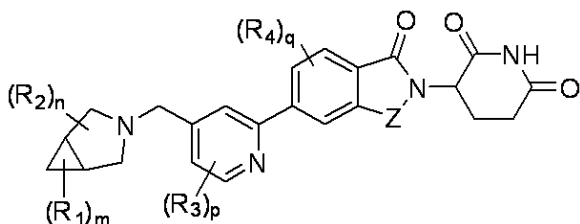
を有する化合物である。

【0043】

一態様は、環Aが、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 1 5】

30



を有する化合物である。

【0044】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $\text{C}=\text{O}$ である化合物である。

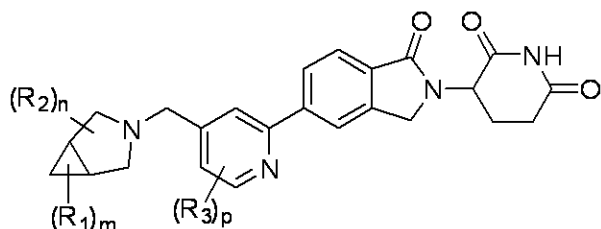
40

【0045】

一態様は、環Aが、3-アザビスクロ[3.1.0]ヘキサニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

50

【化 1 6】

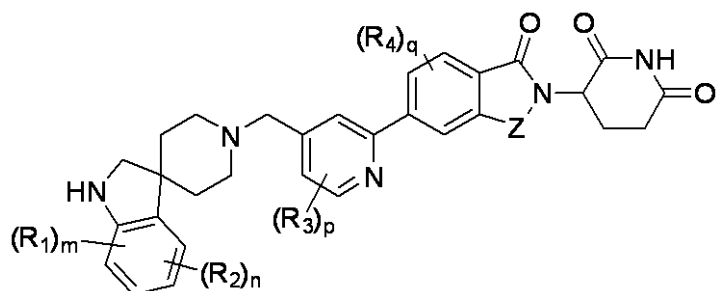


を有する化合物である。

【0046】

一態様は、環Aが、スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 1 7】



を有する化合物である。

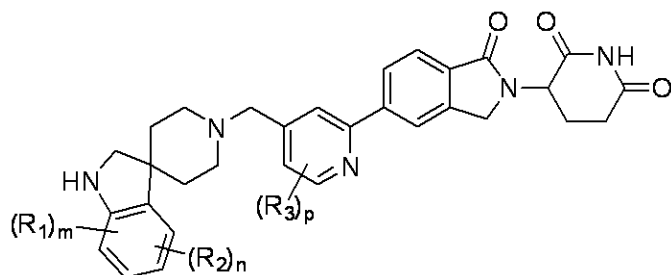
【0047】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0048】

一態様は、環Aが、スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]である、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 1 8】



を有する化合物である。

【0049】

一態様は、環Aが、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

10

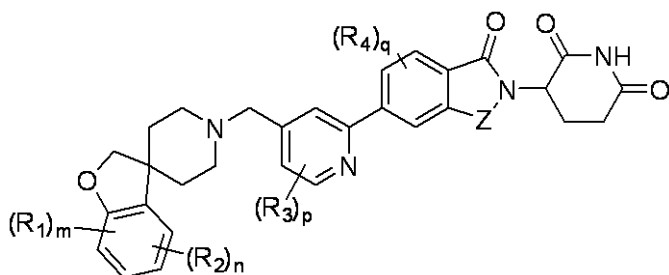
20

30

40

50

【化 19】



を有する化合物である。

10

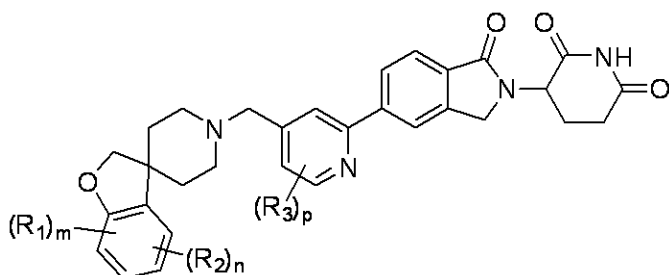
【0050】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0051】

一態様は、環Aが、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]である、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 20】



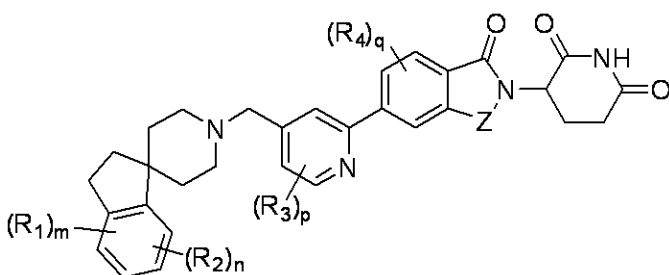
20

を有する化合物である。

【0052】

一態様は、環Aが、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 21】



30

を有する化合物である。この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

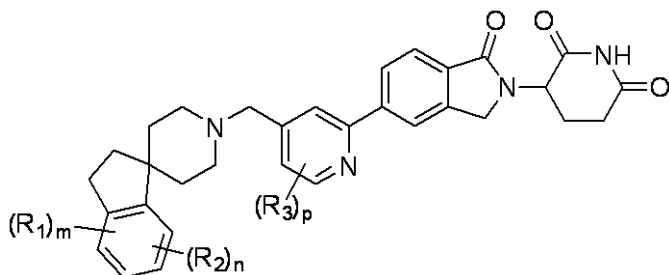
40

【0053】

一態様は、環Aが、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]である、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

50

【化 2 2】



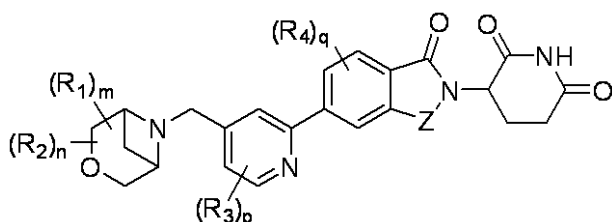
を有する化合物である。

10

【0054】

一態様は、環Aが、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 2 3】



20

を有する化合物である。

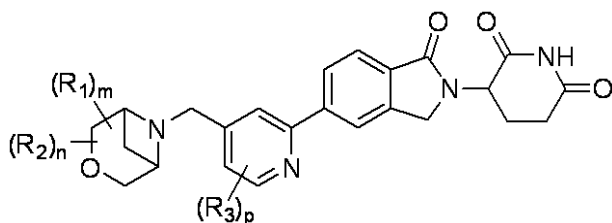
【0055】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0056】

一態様は、環Aが、3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 2 4】



30

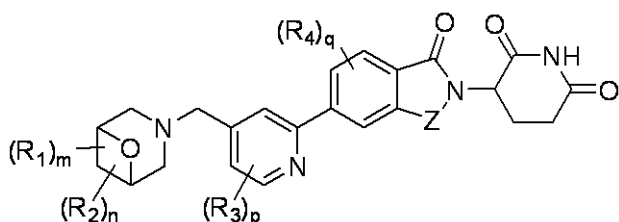
を有する化合物である。

【0057】

一態様は、環Aが、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

40

【化 2 5】



を有する化合物である。

【0058】

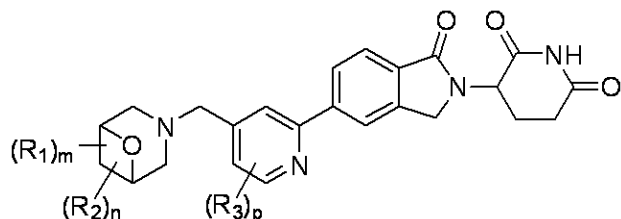
50

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0059】

一態様は、環Aが、6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化26】



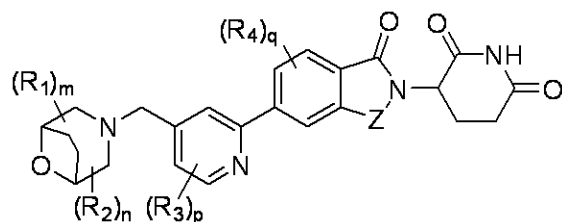
10

を有する化合物である。

【0060】

一態様は、環Aが、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化27】



20

を有する化合物である。

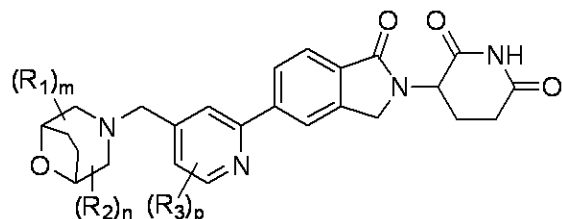
【0061】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0062】

一態様は、環Aが、8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化28】



40

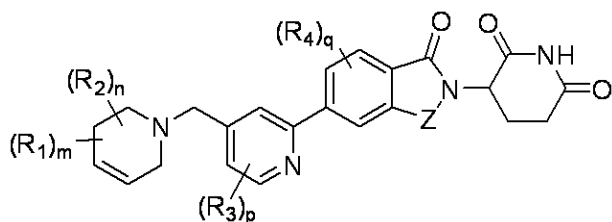
を有する化合物である。

【0063】

一態様は、環Aが、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

50

【化 2 9】



を有する化合物である。

【0064】

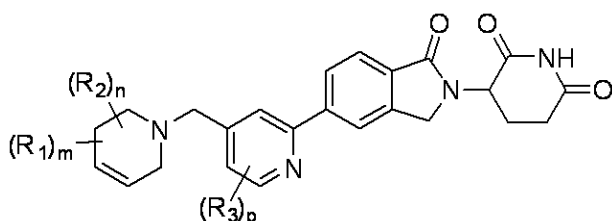
10

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0065】

一態様は、環Aが、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 3 0】



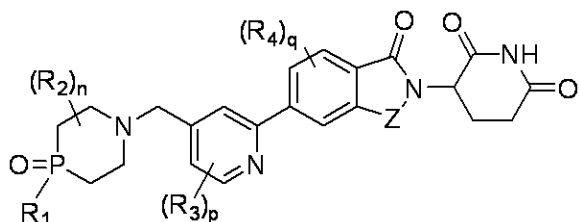
20

を有する化合物である。

【0066】

一態様は、環Aが、1,4-アザホスフィナン 4-オキシドである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 3 1】



30

を有する化合物である。

【0067】

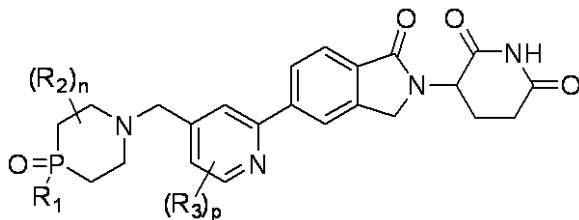
この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0068】

40

一態様は、環Aが、1,4-アザホスフィナン 4-オキシドである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 3 2】



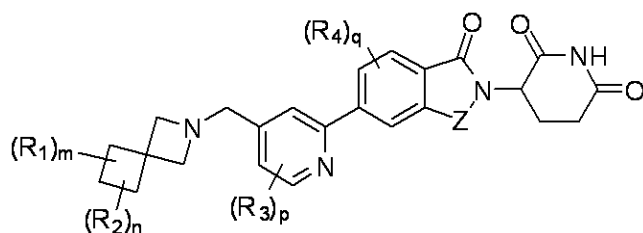
50

を有する化合物である。

【0069】

一態様は、環Aが、アザスピロ[3.3]ヘプチルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化33】



10

を有する化合物である。

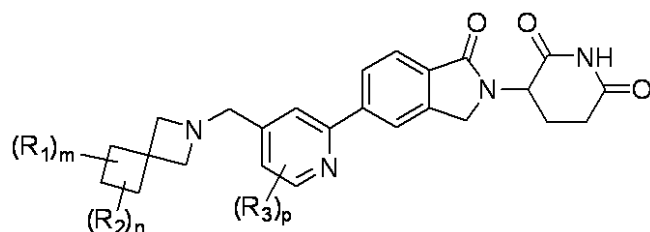
【0070】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0071】

一態様は、環Aが、アザスピロ[3.3]ヘプチルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化34】



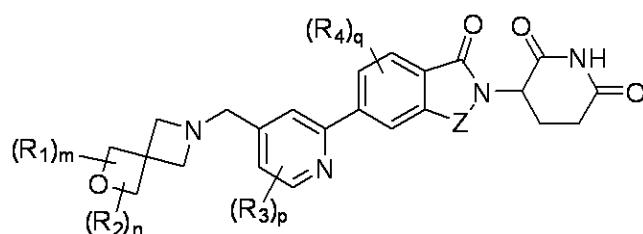
20

を有する化合物である。

【0072】

一態様は、環Aが、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化35】



30

を有する化合物である。

【0073】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

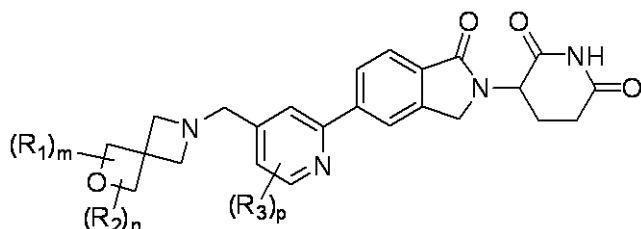
【0074】

一態様は、環Aが、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

40

50

【化 3 6】

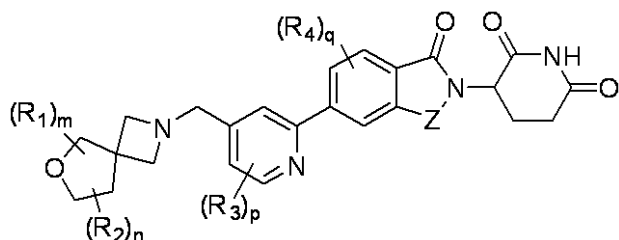


を有する化合物である。

【0075】

一態様は、環Aが、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニルである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 3 7】



を有する化合物である。

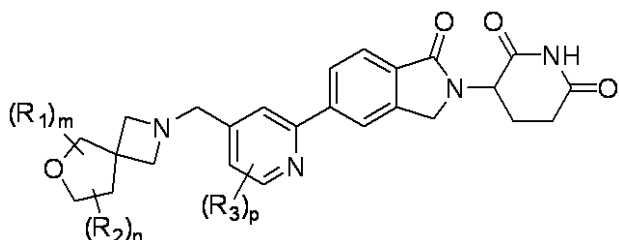
【0076】

この態様に含まれるものは、Zが、 CR_6R_6 である化合物である。またこの態様に含まれるものは、Zが、 $C=O$ である化合物である。

【0077】

一態様は、環Aが、6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタニルである、式(II)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、下記構造：

【化 3 8】



を有する化合物である。

【0078】

一態様は、mが、1であり；および、 R_1 が、F、-CN、-OH、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CF₂CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHC(O)OCH₃、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-N(CH₃)C(O)OCH₃、-N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NHC(CH₃)₃、-C(O)NH(シクロヘキシル)、-S(O)₂CH₃、-P(O)(OH)O(フェニル)、-CH₂(フェニル)、-C(O)(シクロプロピル)、-C(O)(フェニル)、-NH(フェニル)、-N(CH₃)(フェニル)、-CH₂NHC(O)(フェニル)、-CH₂N(CH₃)C(O)(フェニル)、-N(CH₃)C(O)(フェニル)、-CH₂O(フルオロフェニル)、-CH₂O(クロロピリジニル)、-N(CH₃)S(O)₂CH₃、-N(CH₃)S(O)₂(フェニル)、シクロプロピル、メチル オキサジアゾリル、メチルイソオキサゾリル、チオフェニル、-O(フェニル)、-O(tert-ブトキシカルボニル)フェニル、-O((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)あるいは0、1または2つの R_{1a} で置換されたフェニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0079】

一態様は、 m が、1であり；および、 R_1 が、F、-CN、-OH、-CH₃、-C(CH₃)₃、-CF₂CH₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHC(O)OCH₃、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-N(CH₃)C(O)OCH₃、-N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃または-C(O)NHC(CH₃)₃である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0080】

一態様は、 m が、1であり；および、 R_1 が、F、-CN、-OHまたはC₁₋₄アルキルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 R_1 が、F、-CN、-OH、-CH₃、-C(CH₃)₃または-CF₂CH₂CH₃である化合物である。

10

【0081】

一態様は、 m が、1であり；および、 R_1 が、C₁₋₃ヒドロキシアルキル、-CH₂OCH₃、-C(O)(C₁₋₄アルキル)、-C(O)OH、-C(O)O(C₁₋₄アルキル)、-C(O)NR_yR_y、-CH₂NR_xC(O)OC(CH₃)₃、-NR_xC(O)OCH₃または-NR_xC(O)OC(CH₃)₃である式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 R_1 が、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-C(O)CH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OCH₂CH₃、-C(O)OCH(CH₃)₂、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHC(O)OCH₃、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-N(CH₃)C(O)OCH₃、-N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃または-C(O)NHC(CH₃)₃である化合物である。さらに、この態様に含まれるものは、 R_1 が、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OHまたは-CH₂OCH₃である化合物である。

20

【0082】

一態様は、 R_1 が、-C(CH₃)₃、-C(CH₃)₂OH、-CH₂OCH₃、-C(O)OH、-C(O)OCH₃、-C(O)OC(CH₃)₃、-C(O)NH₂、-CH₂NHC(O)OC(CH₃)₃、-NHC(O)OC(CH₃)₃、-N(CH₃)C(O)OC(CH₃)₃または-S(O)₂CH₃である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0083】

一態様は、 R_1 が、-P(O)(OH)O(フェニル)である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

30

【0084】

一態様は、 R_1 が、-C(O)(フェニル)、-NH(フェニル)または-N(CH₃)(フェニル)である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0085】

一態様は、 R_1 が、メチルオキサジアゾリルまたはチオフェニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0086】

一態様は、 R_1 が、-O(フェニル)、-O(tert-ブトキシカルボニル)フェニル)、-O((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)フェニル)あるいは0、1または2つのR_{1a}で置換されるフェニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

40

【0087】

一態様は、 R_1 が、-CH₂(フェニル)、-C(O)(シクロプロピル)、-C(O)(フェニル)、-NR_x(フェニル)、-CH₂NR_xC(O)(フェニル)、-NR_xC(O)(フェニル)、-CH₂O(フルオロフェニル)、-CH₂O(クロロピリジニル)または-NR_xS(O)₂(フェニル)である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0088】

一態様は、 R_1 が、シクロプロピル、メチルオキサジアゾリル、メチルイソオキサゾリルまたはチオフェニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

50

【0089】

一態様は、 R_1 が、0、1または2つの R_{1a} で置換されたフェニルである式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 R_1 が、0または1つの R_{1a} で置換されたフェニルである化合物である。またこの態様に含まれるものは、 R_1 が、2つの R_{1a} で置換されたフェニルである化合物である。

【0090】

一態様は、各 R_{1a} が、独立して、F、Cl、-OH、-CHF₂または-CF₃である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。実施態様に含まれるものは、各 R_{1a} が、独立して、FまたはClである化合物である。

【0091】

一態様は、 R_1 が、1または2つの R_{1a} で置換されたフェニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、各 R_{1a} は、独立して、F、Cl、-OH、-CH₃、-CHF₂または-CF₃である化合物である。またこの態様に含まれるものは、各 R_{1a} が、独立して、F、Cl、-OH、-CHF₂、-CF₃または-S(O)₂CH₃である化合物である。

【0092】

一態様は、各 R_2 が、独立して、F、-CN、-OH、-CH₃、-CF₃または-C(CH₃)₂OHである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 n が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が2である化合物である。

【0093】

一態様は、各 R_2 が、独立して、F、-CN、-OH、-CH₃または-CF₃である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 n が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が2である化合物である。

【0094】

一態様は、各 R_2 が、独立して、-OHまたは-CH₃である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 n が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 n が2である化合物である。

【0095】

一態様は、各 R_2 が、独立して、F、-OHまたは-CH₃である、式(I)の化合物または式(I)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0096】

一態様は、各 R_2 が、独立して、Fである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0097】

一態様は、 n が1であり、 R_2 が-OHである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0098】

一態様は、 n が1であり、 R_2 が-CNである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0099】

一態様は、 n が1であり、 R_2 が-CH₃である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0100】

一態様は、 n が1であり、 R_2 が-CF₃である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0101】

一態様は、各 R_3 が、独立して、Fである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 p が1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 p が2である化合物である。

【0102】

10

20

30

40

50

一態様は、各 R_3 が、独立して、Clである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0103】

一態様は、各 R_3 が、独立して、 $-CH_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0104】

一態様は、各 R_3 が、独立して、 $-CF_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0105】

一態様は、各 R_3 が、独立して、 $-OCH_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

10

【0106】

一態様は、各 R_3 が、独立して、 $-OCF_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0107】

一態様は、各 R_3 が、独立して、 $-NH_2$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0108】

一態様は、 p が1であり；および、 R_3 がFである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

20

【0109】

一態様は、 p が1であり；および、 R_3 がClである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0110】

一態様は、 p が1であり；および、 R_3 が $-CH_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0111】

一態様は、 p が1であり；および、 R_3 が $-CF_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0112】

一態様は、 p が1であり；および、 R_3 が $-OCH_3$ である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

30

【0113】

一態様は、各 R_4 が、独立して、FまたはClである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 q が、1または2である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 q が、1である化合物である。

【0114】

一態様は、各 R_4 が、独立して、Fまたは $-CH_3$ である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 q が、1または2である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 q が1である化合物である。

40

【0115】

一態様は、各 R_4 が、独立して、Fである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 q が、1または2である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 q が1である化合物である。

【0116】

一態様は、各 R_4 が、独立してClである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、 q が、1または2である化合物である。またこの態様に含まれるものは、 q が1である化合物である。

【0117】

一態様は、各 R_4 が、独立して $-CH_3$ である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。

50

この態様に含まれるものは、qが、1または2である化合物である。またこの態様に含まれるものは、qが、1である化合物である。

【0118】

一態様は、Zが、 CR_6R_6 であり；各 R_4 が、独立して、Fである、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、qが1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、1つの R_6 が水素であり、もう一方の R_6 が $-CH_3$ である化合物である。さらに、この態様に含まれるものは、各 R_6 が水素である化合物である。

【0119】

一態様は、Zが、COであり；環Aが、ピロリジニル、ピペリジニルまたはオキサアザスピロ[3.5]ノナニルであり； R_1 が、 $-OH$ 、 $-CH_2OH$ 、 $-CH(CH_3)OH$ 、 $-C(CH_3)_2OH$ 、 $-CH_2OCH_3$ またはフェニルであり； R_2 が、 $-OH$ または $-CH_3$ であり；但し、(i)環Aが、ピロリジニルまたはピペリジニルである場合、mは1である；および(ii)環Aが、ピロリジニルまたはピペリジニルであり；mが1であり；および、 R_1 がフェニルである場合、 R_2 は $-OH$ である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、環Aが、ピロリジニルまたはピペリジニルである化合物である。

10

【0120】

一態様は、Zが、 CR_6R_6 であり；環Aが、ピロリジニルであり； R_1 が、 $-OH$ 、 C_{1-3} ヒドロキシアルキルまたは $-CH_2OCH_3$ であり；各 R_2 が、独立して、F、 $-CN$ または $-OH$ であり； R_3 が、F、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり； R_4 がFであり；mが1であり；nが、0または1であり；pが、0または1であり；ならびにqが、0または1である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、nが0であり；pが0である化合物である。またこの態様に含まれるものは、nが0であり；pが0であり；およびqが0である、化合物である。

20

【0121】

一態様は、Zが、 CR_6R_6 であり；環Aが、ピペリジニルであり； R_1 が、 $-OH$ 、 C_{1-3} ヒドロキシアルキルまたは $-CH_2OCH_3$ であり；各 R_2 が、独立して、F、 $-CN$ または $-OH$ であり； R_3 が、F、 $-CH_3$ または $-CF_3$ であり； R_4 がFであり；mが1であり；nが、0または1であり；pが、1または2であり；ならびにqが、0または1である、式(I)の化合物またはその塩を提供する。この態様に含まれるものは、nが0であり、pが1である化合物である。またこの態様に含まれるものは、nが0であり；pが1であり；ならびに、qが0である化合物である。

30

【0122】

一態様は、mが0であり；および、環Aが、アゼパニル、テトラヒドロピリダジニル、1,4-アザホスフィナン 4-オキシド、ピラゾリル、イソインドリニル、ジヒドロピロロ[3,4-c]ピリジニル、デカヒドロキノリニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、ヘキサヒドロフロ[3,4-c]ピロリル、テトラヒドロピラゾロ[4,3-c]ピリジニル、テトラヒドロイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジニル、テトラヒドロ[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジニル、オクタヒドロイソインドリル、オクタヒドロピロロ[3,4-b]ピリジニル、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサアザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[3.5]ノナニル、オキサアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[3.5]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、アザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジニル]、2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジニル]、3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジニル]、2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジニル]、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニルまたはオキ

40

50

サアザビシクロ[3.2.1]オクタニルである、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0123】

一態様は、 m が1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0124】

一態様は、 n が、0または1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0125】

一態様は、 n が、1または2である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

10

【0126】

一態様は、 n が0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0127】

一態様は、 n が1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0128】

一態様は、 n が2である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

20

【0129】

一態様は、 p が、0または1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0130】

一態様は、 p が、1または2である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0131】

一態様は、 p が0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0132】

一態様は、 p が1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

30

【0133】

一態様は、 p が2である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0134】

一態様は、 m が0であり； n が、0または1であり；および、 p が0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0135】

一態様は、 m が1であり； n が、0または1であり；および、 p が0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

40

【0136】

一態様は、 m が1であり； n が0であり；および、 p が0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0137】

一態様は、 m が1であり； n が1であり；および、 p が0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0138】

一態様は、 m が1であり； n が0または1であり；および、 p が1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

50

【0139】

一態様は、mが1であり；nが0であり；および、pが1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0140】

一態様は、mが1であり；nが1であり；および、pが1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0141】

一態様は、mが1であり；nが2であり；および、pが0である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0142】

一態様は、mが1であり；nが2であり；および、pが1である、式(I)の化合物または式(II)の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0143】

一態様は、式(I)の化合物またはその塩を提供するものであって、前記化合物は、以下の化合物である：3-(5-(5-クロロ-4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(1)；3-(5-(5-フルオロ-4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(2)；3-(5-(4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(3)；3-(5-(5-フルオロ-4-((3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(4)；3-(5-(5-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(5)；3-(5-(4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(6)；3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(7)；3-(5-(3-フルオロ-4-((2-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(8)；3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(9)；3-(5-(4-((2-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(10)；3-(5-(4-((3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(11)；3-(5-(4-((3-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(12)；3-(5-(4-((3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(13)；3-(5-(4-((3-(2-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(14)；3-(5-(4-((3-(3-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15)；3-(5-(4-((3-(4-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(16)；3-(1-オキソ-5-(4-((3-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(17)；3-(1-オキソ-5-(4-((3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(18)；3-(1-オキソ-5-(4-((3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(19)；3-(5-(4-((3-(3-(ジフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20)；3-(5-(4-((3-(4-(ジフルオロメチル)フ

10

20

30

40

50

エニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
 ピペリジン-2,6-ジオン(21); 3-(5-(4-((3-(2,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-
 イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオ
 ン(22); 3-(5-(4-((3-(2,3-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-
 2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(23); 3-(5-(4-((3-
 (3,5-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソ
 インドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(24); 3-(5-(4-((3-(3,4-ジクロロフェニ
 ル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペ
 リジン-2,6-ジオン(25); 3-(5-(4-((3-(3,5-ジクロロフェニル)アゼチジン-1-イル)メ
 チル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(26)
 ; 3-(1-オキソ-5-(4-((3-(チオフェン-3-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-
 イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(27); tert-ブチル(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチ
 ル)アゼチジン-3-イル)カルバメート(28); 3-(1-オキソ-5-(4-((3-(フェニルアミノ)ア
 ゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
 オン(29); 3-(5-(4-((3-(メチル(フェニル)アミノ)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジ
 ン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(30); 3-(5-(4-((
 3-フルオロ-3-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(31); tert-ブチル(4-((7-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-ア
 ザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(32); 3-(5-(4-((3-ヒド
 ロキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
 ピペリジン-2,6-ジオン(33); 3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)
 メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(34
); 3-(5-(4-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2
 -イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(35); 3-(5-(4-((3,3
 -ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-
 イル)ピペリジン-2,6-ジオン(36); 3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1
 -イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
 オン(37); 3-(1-オキソ-5-(4-((3-フェノキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イ
 ル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(38); 3-(5-(4-(((S)-3-ヒドロキシ
 ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリ
 ジン-2,6-ジオン(39); 3-(5-(4-(((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリ
 ジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(40); 3-(5-(4
 -(((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリ
 ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(41); 3-(5-(4-(((R)-3-フルオロピロリジン-1-イ
 ル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(
 42); 3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル
)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(43); 3-(1-オキソ-5-(4-((
 1-フェニル-3-アザスピロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソイ
 ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(44); tert-ブチル 2-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-6-オキ
 サ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボキシレート(45); 3-(1-オキソ-5-(4-((3-
 フェノキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリ
 ジン-2,6-ジオン(46); 3-(5-(4-((4-(3-メチル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)ピペ
 リジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-
 2,6-ジオン(47); 3-(5-(4-((4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピ
 リジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(48); 1-((2-
 (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)ピリジン-4-イ
 ル)メチル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボニトリル(49); 3-(1-オキソ-5-(4-((4-フ

10

20

30

40

50

エノキシピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(50); 3-(1-オキソ-5-(4-(スピロ[インドリン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(51); 3-(5-(4-((2H-スピロ[ベンゾフラン-3,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(52); 3-(5-(4-((2,3-ジヒドロスピロ[インデン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(53); 3-(5-(4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(54); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(55); 3-(5-(4-((2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(56); 3-(5-(4-((4-(4-(メチルスルホニル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(57); 3-(5-(4-((4-(3-ヒドロキシフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(58); 3-(1-オキソ-5-(4-((4-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(59); 3-(5-(4-((4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(60); 3-(5-(4-((4-(4-クロロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(61); 3-(5-(4-((4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(62); 3-(5-(4-((4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(63); 3-(5-(4-((3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(64); 3-(5-(4-((6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(65); 3-(5-(4-((8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(66); 3-(5-(4-((7-(2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)ベンゾエート(67); 3-(5-(4-((6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(68); 3-(5-(4-((9-ベンゾイル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(69); 3-(5-(4-((2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(70); 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(71); 3-(5-(4-((3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(72); フェニル水素(1-(2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-イル)ホスホネート(73); 3-(5-(4-((4-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(74); 1-(2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボン酸(75); 3-(5-(4-((3,3-ジフルオロ-2-フェニルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(76); 3-(5-(4-((2-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(77); 3-(5-(4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン

10

20

30

40

50

-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(78); 1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキサミド(79); メチル 1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボキシレート(80); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(81); 3-(5-(4-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(82); 3-(5-(4-((6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(83); 3-(5-(4-((3-(メチルスルホニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(84); tert-ブチル((1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)カルバメート(85); tert-ブチル(1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(86); または3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(87)。

【0144】

一態様は、式(1)の化合物またはその塩を提供するものであって、前記化合物は、以下の化合物である：3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(88); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(89); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((2S,3R)-3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(90); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(91); 3-(5-(5-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(92); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(93); 3-(5-(3-クロロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(94); 3-(5-(3-クロロピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(95); 3-(5-(3-クロロ-4-(((R)-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(96); 3-(5-(3-クロロ-4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(97); tert-ブチル(4-((7-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(98); 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(99); 3-(5-(4-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(100); 3-(5-(4-(((1R,5S,6R)-6-(ヒドロキシメチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(101); 3-(5-(4-(((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(102); 3-(5-(4-((6-クロロ-1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(103); 3-(5-(4-(((S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル))-1-オキソイソインドリン-2-

10

20

30

40

50

イル)ピペリジン-2,6-ジオン(104); 3-(5-(4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-
1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン(105); 3-(5-(4-((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メ
チル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(106)
; 3-(5-(4-((3-(1-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-
オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(107); 3-(5-(4-((4-(1-ヒドロ
キシアセチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-
イル)ピペリジン-2,6-ジオン(108); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル
ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン(109); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル
ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン(110); 3-(5-(3-フルオロ-4-((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル
ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン(111); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(1-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1
-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン(112); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(1-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-1-イル)メチル)
ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(113); 3-(
5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-
オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(114); 3-(5-(3-フルオロ-4-((
(R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリ
ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(115); 2-(2,6-ジオキサピペリジン-3-イル)-5-(4-
(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリ
ン-1,3-ジオン(116); 3-(5-(4-((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1
-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン(117); 3-(5-(4-(((S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチ
ル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(118);
3-(5-(4-((3-(1-ヒドロキシアセチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-
オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(119); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキ
シプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインド
リン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(120); 3-(5-(4-((4-(1-ヒドロキシアセチル)ピペ
リジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-
2,6-ジオン(121); 3-(5-(4-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピ
リジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(122); 3-(5-
-(4-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(123); 3-(5-(4-(((R)-3-ヒドロキシピロリ
ジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン(124); 3-(5-(4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリ
ジン-2-イル)-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(125); 3-(5-(
4-((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキサソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(126); (R)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)
)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキサソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(127); (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((R)-
3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキサソイ
ンドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(128); (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)-3-
(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル
-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(129); (S)-3-((R)-4-フル
オロ-5-(4-(((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジ
ン-2-イル)-3-メチル-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(130);
(S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)
ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキサソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(

131) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(132) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-((R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(133) ; (3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-((3-(1-ヒドロキシエチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(134) ; (3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-((4-(1-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(135) ; (S)-3-((R)-5-(4-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(136) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-((3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(137) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(138) ; (3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(139) ; (3S)-3-((3R)-4-フルオロ-5-(4-((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(140) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-5-(4-((R)-3-フェノキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(141) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(142) ; 3-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(143) ; (S)-3-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(144) ; (S)-3-(5-(4-((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(145) ; (3S)-3-(5-(4-((5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(146) ; (3S)-3-(5-(4-((5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(147) ; (3S)-3-(5-(4-((5-メチル-3,3a,4,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(148) ; (3S)-3-(5-(3-フルオロ-4-(((3aR,7aS)-5-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(149) ; (S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(150) ; (S)-3-(5-(3-フルオロ-4-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(151) ; (S)-3-(1-オキソ-5-(4-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(152) ; (S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(153) ; tert-ブチル(3aS,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(154) ; (3S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(155)

10

20

30

40

50

; tert-ブチ

ル(3aR,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(156); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(157); (S)-3-(5-(4-((7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(158); N-((1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(159); (S)-N-(1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルベンズアミド(160); (S)-N-(1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルメタンスルホンアミド(161); (S)-N-(1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド(162); メチル(S)-((1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)(メチル)カルバメート(163); (S)-N-((1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)-N-メチルベンズアミド(164); 3-(5-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(165); (S)-3-(5-(4-((4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(166); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(167); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(168); 3-(5-(4-((3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(169); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(170); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(171); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(172); 3-(5-(4-((3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(173); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(174); 3-(5-(4-((3-シクロプロピルピロリジン-1-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(175); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(176); 3-(5-(4-((4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(177); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(178); 3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(179); 3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(180); 3-(5-(4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(181); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-

10

20

30

40

50

(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(182); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(トリフルオロメトキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(183); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((S)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(184); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(185); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロイソインドリン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(186); 3-(5-(4-((5-クロロイソインドリン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(187); N-(tert-ブチル)-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(188); 3-(5-(4-((1-(メトキシメチル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(189); (2S)-N-シクロヘキシル-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(190); 3-(5-(4-(((R)-2-(((6-クロロピリジン-3-イル)オキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(191); 3-(5-(4-((2-((4-フルオロフェノキシ)メチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(192); エチル 3-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキシレート(193); 3-(5-(4-((2-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(194); tert-ブチル(((2S)-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-イル)メチル)カルバメート(195); 3-(5-(4-((2-(イソプロポキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(196); 3-(5-(4-((3-フルオロ-3-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(197); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(198); 3-(5-(4-((2-アセチルテトラヒドロピリダジン-1(2H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(199); 3-(5-(4-((4-(1,1-ジフルオロプロピル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(200); tert-ブチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート(201); 3-(5-(4-((1-アセチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(202); メチル 8-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート(203); tert-ブチル 1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(204); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-フルオロピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(205); 3-(5-(4-((6,6-ジメチル-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(206); tert-ブチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(207); tert-ブチル 2-((2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-

10

20

30

40

50

1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-6-カルボキシレート(208); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(209); 3-(5-(4-((8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(210); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(211-212); tert-ブチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート(213); tert-ブチル(2S,4R)-4-(tert-ブトキシ)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキシレート(214-215); tert-ブチル 6-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,6-ジアザスピロ[3.5]ノナン-1-カルボキシレート(216); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-((R)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(217); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((R)-2-((S)-1-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(218); 3-(5-(3-フルオロ-4-((6-ヒドロキシ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(219); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-メチルアゼパン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(220); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(221); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(222); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-2-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(223); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(224); 3-(5-(3-フルオロ-4-((2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(225); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(226); 3-(5-(4-((3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(227); 3-(5-(4-((3-アセチル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート(228); 3-(5-(4-((3-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(229); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(230); 3-(5-(4-((1-(シクロプロパンカルボニル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(231); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((3S,4R)-3-ヒドロキシ-4-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(232); 3-(5-(4-((5-アセチル-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(233); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(234); 3-(5-(4-((4-ベンジル-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)

10

20

30

40

50

メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(235); tert-ブチル((3S,5S)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-5-フルオロピペリジン-3-イル)カルバメート(236); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(237); 3-(5-(4-((3-(2-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(238); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((4aR,8R,8aR)-8-ヒドロキシオクタヒドロキノリン-1(2H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(239); メチル(2S,3R)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート(240); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-(p-トリル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(241); 3-(5-(4-((3-(3-クロロフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(242); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(243); 3-(5-(3-フルオロ-4-((2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(244); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((S)-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(245); tert-ブチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(246); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-3-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(247); メチル((3S,4S)-1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)カルバメート(248); 3-(5-(4-((3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,4'-ピペリジン]-1'-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(249); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(250); 3-(5-(4-((2-アセチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(251); メチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(252); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-フルオロ-3-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(253); 3-(5-(3-フルオロ-4-((1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(254); 3-(5-(3-フルオロ-4-((5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(255); 3-(5-(4-((3-(2,5-ジメチルフェニル)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(256); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-ヒドロキシ-3-フェニルピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(257); 3-(5-(3-フルオロ-4-(((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(258); 3-(5-(4-((6,7-ジヒドロイソオキサゾロ[4,5-c]ピリジン-5(4H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(259); 3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロピペリジン-1-イル

10

20

30

40

50

)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(260); 3-(5-(4-((4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(261); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-メチル-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(262); 3-(5-(4-((5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(263); 3-(5-(4-((1,3-ジメチル-1,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(264); 3-(5-(4-((2,3-ジメチル-2,4,6,7-テトラヒドロ-5H-ピラゾロ[4,3-c]ピリジン-5-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(265); 3-(5-(3-フルオロ-4-((3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(266); 3-(5-(4-((5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(267); 3-(5-(4-((8-クロロ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(268); 3-(5-(4-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(269); 3-(5-(4-((1-アセチル-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(270); メチル 7-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-1-カルボキシレート(271); 3-(5-(4-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(272); メチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボキシレート(273); 3-(5-(4-((6-アセチルオクタヒドロ-1H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(274); メチル 1-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)オクタヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-カルボキシレート(275); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(276); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(277); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((R)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(278); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((S)-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(279); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(280); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(281); 3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((3-(トリフルオロメチル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(282); 3-(5-(4-((5-クロロ-3,4-ジヒドロ-2,6-ナフチリジン-2(1H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(283); 3-(5-(4-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.

10

20

30

40

50

3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(284); 3-(5-(6-アミノ-5-((8-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(285); 3-(5-(5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(286); 3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(287); 3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(288); または、3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(289)。

10

【0145】

本発明は、その本質、または不可欠な特性から離れることなく、その他の特定の形態で実施されてもよい。本発明は、本明細書に記載の本発明の態様および/または実施態様のあらゆる組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様は、更なる実施態様を説明するために、いずれの他の実施態様と組み合わせてもよいことが理解される。また、実施形態の個々の要素は、更なる実施態様を説明するために、あらゆる実施態様からのありとあらゆる他の要素と組み合わせられることを意味することが理解される。

【0146】

本発明の特徴および有用性は、以下の詳細な記載を読むことで、当業者にさらに容易に理解され得る。明瞭にするために、別の実施態様の文脈の前後に記載される本発明のある特徴を、組み合わせて1つの実施態様を形成してもよいと理解される。逆にまた、簡潔にするために単一の実施態様の文脈に記載される本発明の種々の特徴を、組み合わせてそのサブコンビネーションを形成してもよい。ここで例示または好適として特定される実施態様は、実例を意図とするものであり、制限を目的とするものではない。

20

【0147】

本明細書において特に断りが無い限り、単数形で表される語句は複数も含み得る。例えば、「a」および「an」は「1」、または「1以上」のいずれを指してもよい。

【0148】

本明細書で用いるフレーズ「化合物および/またはその塩」は、少なくとも1つの化合物、少なくとも1つの化合物の塩、またはその組み合わせをいう。例えば、式(I)の化合物および/またはその塩は、1つの式(I)の化合物; 2つの式(I)の化合物; 1つの式(I)の化合物の塩; 1つの式(I)の化合物および1つ以上の式(I)の化合物の塩; および2つ以上の式(I)の化合物の塩を含む。

30

【0149】

特に断りが無い限り、原子価が満たされていないいずれの原子にも、原子価を満たすために十分な水素原子が含まれると見なされる。

【0150】

本明細書に記載の定義は、引用により本願明細書に組み込まれたあらゆる特許、特許出願および/または特許出願公報に記載の定義に優先する。

40

【0151】

本発明を記載するのに使用される種々の用語の定義が以下に列挙される。これらの定義は、(特定の場合で限定されない限り)個々に、またはより大きなグループの一部として、明細書を通して使用される用語に適用される。

【0152】

本明細書を通して、その基および置換基は、安定した部分および化合物を提供するように当業者により選択され得る。

【0153】

当該分野にて使用される慣習に従って、

50

【化 3 9】



は、部分または置換基のコアまたは骨格構造への結合点である結合を表すために、本願明細書の構造式にて使用される。

【0154】

本明細書で用いる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、F、Cl、Br、およびIをいう。

【0155】

用語「シアノ」とは基-CNをいう。

10

【0156】

用語「アミノ」とは基-NH₂をいう。

【0157】

用語「オキソ」とは基=Oをいう。

【0158】

本明細書で使用される用語「アルキル」とは、例えば、1～12個の炭素原子、1～6個の炭素原子および1～4個の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基をいう。アルキル基の例は、以下に限定されないが、メチル(Me)、エチル(Et)、プロピル(例えば、n-プロピルおよびi-プロピル)、ブチル(例えば、n-ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、およびt-ブチル)、およびペンチル(例えば、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル)、n-ヘキシル、2-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-メチルペンチル、および4-メチルペンチルが挙げられる。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定の基が含有し得る炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば、「C₁₋₄アルキル」は、1～4個の炭素原子を有する直鎖および分岐鎖のアルキル基を意味する。

20

【0159】

本明細書で使用される用語「フルオロアルキル」とは、1つ以上のフッ素原子で置換された、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を包むことを意図する。例えば、「C₁₋₄フルオロアルキル」とは、1つ以上のフッ素原子で置換された、C₁、C₂、C₃、およびC₄アルキル基を包むことを意味する。フルオロアルキル基の代表例は、以下に限定されないが、-CF₃および-CH₂CF₃が挙げられる。

30

【0160】

本明細書で使用される用語「アルコキシ」とは、酸素原子を介して親分子の一部に接続するアルキル基であり、例えば、メトキシ基(-OCH₃)をいう。例えば、「C₁₋₃アルコキシ」は、1～3個の炭素原子を有するアルコキシ基を意味する。

【0161】

用語「フルオロアルコキシ」および「-O(フルオロアルキル)」とは、酸素結合(-O-)を介して接続する、上記で定義されたフルオロアルキル基を示す。例えば、「C₁₋₄フルオロアルコキシ」は、C₁、C₂、C₃、およびC₄フルオロアルコキシ基を含むことを意図する。

40

【0162】

本明細書で使用される用語「シクロアルキル」とは、飽和環炭素原子より1個の水素原子を取り除くことにより、非芳香族単環式または多環式炭化水素分子より誘導される基をいう。シクロアルキル基の代表例は、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。記号「C」の後に数字が下付きで示される場合、その下付き文字は特定のシクロアルキル基が含有する炭素原子の数をより具体的に限定する。例えば、「C₃₋₆シクロアルキル」は、3～6個の炭素原子を有するシクロアルキル基を意味する。

【0163】

本発明は、本発明の化合物に含まれる原子の全ての同位体を含有することを意図する。

50

同位体には、原子番号が同一であるが質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、以下に限らないが、水素の同位体にはジュウテリウム(D)およびトリチウム(T)が含まれる。炭素の同位体には ^{13}C および ^{14}C が含まれる。同位体で標識された本発明の化合物は、一般に当業者に公知の従来技法、または本明細書に記載されているものと類似の方法により、他で用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて製造することが出来る。

【0164】

本明細書で使用されるフレーズ「医薬的に許容される」とは、通常の医学的判断の範囲内において、ヒトおよび動物の組織と過度な毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題、もしくは合併症を起こすことなく接触させるのに適しており、合理的なベネフィット/リスク比をもたらす、化合物、物質、組成物、および/または投与剤形のことを示す。

10

【0165】

式(I)の化合物は塩を形成し得て、その塩もまた本発明の範囲である。特に断りが無い限り、発明に関する化合物への言及はその1つ以上の塩への言及を含むと理解される。用語「塩」は、無機および/または有機の酸および塩基により形成される酸塩および/または塩基塩を表す。さらに、用語「塩」には、例えば式(I)の化合物が、塩基性部分(例えばアミンまたはピリジンまたはイミダゾール環)および酸性部分(例えばカルボン酸)の両方を有する場合には、双性イオン(分子内塩)が含まれ得る。医薬的に許容される(すなわち、無毒かつ生理学的に許容される)塩とは、例えば、カチオンが塩の毒性または生物活性に有意に寄与しないような許容される金属塩およびアミン塩が好ましい。しかしながら、その他の塩も、例えば、製造過程で使用され得る単離または精製のステップにおいて有用な場合もあり、それ故、その他の塩も本発明の範囲であると考えられる。式(I)の化合物の塩は、例えば、式(I)の化合物を一定量の酸または塩基(例えば1当量)と反応させることで、溶媒中、例えば塩を沈殿させるか、または水溶液を次いで凍結乾燥させることにより形成してもよい。

20

【0166】

酸付加塩の例として、酢酸塩(例えば、酢酸またはトリハロ酢酸(例えば、トリフルオロ酢酸)から調製される酢酸塩)、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、硫酸水素塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタノエート、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサ酸塩、塩酸塩(塩酸から調製)、臭化水素酸塩(臭化水素から調製)、ヨウ化水素酸塩、マレイン酸塩(マレイン酸から調製)、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩(メタンスルホン酸から調製)、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩(例えば硫酸から調製)、スルホン酸塩(例えば本明細書に記載のもの)、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トルエンスルホン酸塩(例えばトシレート)、ウンデカン酸塩などが挙げられる。

30

40

【0167】

塩基塩の例として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム、リチウム、およびカリウム塩)、アルカリ土類金属塩(例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩)、バリウム、亜鉛、およびアルミニウム塩、有機塩基塩、例えば、有機アミン(例えばトリアルキルアミン(例えばトリエチルアミン)、プロカイン、ジベンジルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジリエチレン-ジアミン、デヒドロアビエチルアミン、N-エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン)、または類似の医薬的に許容されるアミン、およびアミノ酸塩(例えばアルギニン、リシン)などが挙げられる。塩基性含窒素基は、試薬(例えば低級アルキルハライド(例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、ブロマイドおよびアイオダイド

50

)、ジアルキル硫酸塩(例えば、メチル、エチル、プロピルおよびブチルの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、長鎖ハライド(例えば、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリの塩化物、臭化物およびヨウ化物)、アラルキルハライド(例えば、ベンジルおよびフェネチルの臭化物)、およびその他の基)により四級化されていてもよい。

【0168】

式(I)の化合物は、非晶質固体または結晶固体として提供され得る。式(I)の化合物は、凍結乾燥により固体として提供され得る。

【0169】

さらに、式(I)の化合物の溶媒和物(例えば水和物)も本発明の範囲であると考えられるべきである。用語「溶媒和物」とは、式(I)の化合物と1つまたはそれ以上の有機または無機溶媒分子との物理的結合を意味する。この物理的結合は水素結合を含む。場合によっては、例えば1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合に、溶媒和物を単離することが可能である。「溶媒和物」は溶液相および分離可能な溶媒和物の両方を含む。溶媒和物の例として、水和物、エタノレート、メタノレート、イソプロパノレート、アセトニトリル溶媒和物、および酢酸エチル溶媒和物が挙げられる。溶媒和の方法は当該分野にて公知である。

10

【0170】

プロドラッグの様々な形態は当該分野にて周知であり、Rautio, J. et al., Nature Review Drug Discovery, 17, 559-587 (2018)に記載されている。

【0171】

加えて、式(I)の化合物は、調製された後、単離され、精製され、式(I)の化合物を99%以上の量で含有する(「実質的に純粋な」)組成物として得られ、次にそれを本明細書に記載されるように使用または製剤化される。かかる「実質的に純粋な」式(I)の化合物もまた、ここで本発明の一部であると考えられる。

20

【0172】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度にまで単離しても、効果的な治療剤に製剤化しても分解しない、十分に強固な化合物であることを意図とする。本発明は安定な化合物を具現化するものとする。

【0173】

用語「Helios阻害剤」は、Tregの分化を調整するために、細胞中のHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを下げ、および/またはHelios発現レベルを抑制する薬剤をいう。Helios阻害剤は、可逆性または不可逆性の阻害剤であり得る。

30

【0174】

本明細書で用いる、「Helios」タンパク質は、ジンクフィンガータンパク質のイカロス(Ikaros)ファミリーメンバーであるタンパク質をいう。ヒトでは、HeliosはIKZF2遺伝子によってコードされる。また、Heliosは、イカロスファミリージンクフィンガー2、ANF1A2、ZNF1A2、ZNFN1A2、ジンクフィンガータンパク質、サブファミリー1A、2、およびイカロスファミリージンクフィンガータンパク質2としても知られる。このタンパク質ファミリーのメンバーには、イカロス、Helios、Aiolos、Eos、およびPegasusが挙げられる。本明細書で用いるHeliosタンパク質は様々なアイソフォームを含み、以下に列記のアイソフォーム1~5を含む。

40

【表 1】

アイソフォーム 1 (UniProt Q9UKS7-1)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGKCLKDCVCGMV
CIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFC SYACRRR
DALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHVPP
MEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFD
MNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYH
PNRIERPISRETADSHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSY
QGHPALNP KRKQSPAYMKEDVKALDTTKAPKGSLKDIYKVFN GEGEQIRAFKCEHCRVLF
LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (配列番号 1)

10

【表 2】

アイソフォーム 2 (UniProt Q9UKS7-2)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGERPFFHCNQCG
ASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFC SYACRRRDAL TGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYK
QRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHVPPMEDCKEQEPIMDNNISLVPFERPAVI
EKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFD MNLTYEKEAELMQSHMMDQAINNAIT
YLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETADSHENNMDGPISL
IRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNP KRKQSPAYMKEDVKALDT
TKAPKGSLKDIYKVFN GEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHGYRDPLECNICGY
RSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (配列番号 2)

20

【表 3】

アイソフォーム 4 (UniProt Q9UKS7-4)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGERPFFHCNQCG
ASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFC SYACRRRDAL TGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYK
QRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHGEKLMRFSYPDIHFD MNLTYEKEAELMQS
HMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRETAD
SHENNMDGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHPALNP KRKQSP
AYMKEDVKALDTTKAPKGSLKDIYKVFN GEGEQIRAFKCEHCRVLF LDHVMYTIHMGCHG
YRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (配列番号 3)

30

【表 4】

アイソフォーム 6 (UniProt Q9UKS7-6)

METEAIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSSTPNGQHASP SHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGKCLKDCVCGMV
CIGPNVLMVHKRSHTGERPFHCNQCGASFTQKGNLLRHIKLSSGEKPFKCPFC SYACRRR
DALTGHLRTHSVGKPHKCN YCGRSYKQRSSLEE HKERCHNYLQNVSM EAAGQVM SHHDS
(配列番号 4)

40

50

【表 5】

アイソフォーム 7 (UniProt Q9UKS7-7)

METEAIIDGYITCDNELSPEREHSNMAIDLTSSTPNGQHASPSPHMTSTNSVKLEMQSDEEC
DRKPLSREDEIRGHDEGSSLEEPLIESSEVADNRKVQELQEGGGIRLPNGERP**FHCNQCG**
ASFTQKGNLLRHIKHLHSGEKPFCPCFCSYACRRRDALTGHLRTHSVPPMEDCKEQEPIMD
NNISLVPFERPAVIEKLTGNMGKRKSSTPQKFVGEKLMRFSYPDIHFDMNLTYEKEAELM
QSHMMDQAINNAITYLGAEALHPLMQHPPSTIAEVAPVISSAYSQVYHPNRIERPISRET
ADSHENNMKGPISLIRPKSRPQEREASPSNSCLDSTDSESSHDDHQSYQGHFALNPKRKQ
SPAYMKEDVKALDTTKAPKGSCLKDIYKVFNGEGEQIRAFKCEHCRVLFDLHVMTIHMGC
HGYRDPLECNICGYRSQDRYEFSSHIVRGEHTFH (配列番号 5)

10

【0175】

上記「Helios」のアイソフォーム1、2、4、6、および7は、デグロンである、FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKHLH(配列番号: 6)(太字下線部分)を含む。デグロンは、タンパク質分解率を調整する役割を果たすタンパク質の一部である。

【0176】

本明細書で用いる「Eos」タンパク質は、IKZF4遺伝子によってコードされ、また、イカロスファミリージンクフィンガー4、ZNFN1A4、ジンクフィンガータンパク質、サブファミリー1A、4、イカロスファミリージンクフィンガータンパク質4、およびKIAA1782としても知られている。「Eos」タンパク質には、以下2つのヒトアイソフォーム1(Q9H2S9-1)および2(Q9H2S9-2)によってコードされるアイソフォームが含まれる。

20

【表 6】

アイソフォーム 1 (UniProt Q9H2S9-1)

MHTPPALPRRFQGGGRVTPGSHRQKGNLRLDPSSGGCVPDFLPQAQDSNHFIMESLFCE
SSGDSSLEKEFLGAPVGPSTPNSQHSSPSRSLANSIKVEMYSDEESSRLLGPDERLL
EKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLKDVCGMVCIGPNVLMVHKRS
HTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKHLH**SGEKPFCPCFCNYACRRRDALTGHLRTHSVS
SPTVGKPYKCNYSYKQSTLEEHKERCHNYLQSLSTEAQALAGQPGDEIRDLEMVPD
SMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFSLSLDLPYDVNSGGYEKDVLEV
AHHSLEPGFGSSLAFFVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISSVYTQMQLPGRLELPGSRE
AGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTESNHEDRVAGVVSLPQGGPPPQ
PPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVGESGEPVKAFAKCEHCRILFL
DHVMFTIHMGCCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGEHKVG (配列番号 7)

30

【表 7】

アイソフォーム 2 (UniProt Q9H2S9-2)

MDSRYLQLQLYLPSCSLLQSGDSSLEKEFLGAPVGPSTPNSQHSSPSRSLANSIKV
EMYSDEESSRLLGPDERLLEKDDSVIVEDSLSEPLGYCDGSGPEPHSPGGIRLPNGKCLK
DVCGMVCIGPNVLMVHKRSHTGERP**FHCNQCGASFTQKGNLLRHIKHLH**SGEKPFCPCFCN
YACRRRDALTGHLRTHSVSSPTVGKPYKCNYSYKQSTLEEHKERCHNYLQSLSTEA
QALAGQPGDEIRDLEMVPDSMLHSSSERPTFIDRLANSLTKRKRSTPQKFVGEKQMRFS
SDLPYDVNSGGYEKDVLEVVAHHSLEPGFGSSLAFFVGAEHLRPLRLPPTNCISELTPVISS
VYTQMQLPGRLELPGSREAGEGPEDLADGGPLLYRPRGPLTDPGASPSNGCQDSTDTE
SNHEDRVAGVVSLPQGGPPPQPPPTIVVGRHSPAYAKEDPKPQEGLLRGTPGPSKEVLRVVG
ESGEPVKAFAKCEHCRILFLDHVMFTIHMGCCHGFRDPFECNICGYHSQDRYEFSSHIVRGE
HKVG (配列番号 8)

40

【0177】

上記「Eos」タンパク質アイソフォーム1および2は、デグロンである、FHCNQCGAS

50

FTQKGNLLRHIKHLH(配列番号：6)(太字下線部分)を含み、これは「Helios」タンパク質のデグロンと同一である。

【0178】

本明細書で用いる「イカロス」タンパク質は、IKZF1遺伝子によってコードされる。また、イカロスは、イカロスファミリージンクフィンガー1、ZNFN1A1、ジンクフィンガータンパク質、サブファミリー1A、1、イカロスファミリージンクフィンガータンパク質1、IK1、リンパ系転写因子LyF-1、Hs.54452、PPP1R92、タンパク質ホスファターゼ1、調節サブユニット92、PRO0758、CVID13、およびCLL関連抗原KW-6としても知られる。イカロスタンパク質は、アミノ酸配列Q13422-1、Q13422-2、Q13422-3、Q13422-4、Q13422-7、およびQ13422-8によってコードされたアイソフォームを含む。また、イカロスタンパク質は、アミノ酸配列Q13422-5およびQ13422-6によってコードされたアイソフォームを含む。

10

【0179】

本明細書で用いる「Aiolos」タンパク質は、IKZF3遺伝子によってコードされる。また、Aiolosタンパク質は、イカロスファミリージンクフィンガー3、ZNFN1A3、ジンクフィンガータンパク質、サブファミリー1A、3、イカロスファミリージンクフィンガータンパク質3、およびAIOとしても知られる。Aiolosタンパク質はアミノ酸配列Q9UKT9-1、Q9UKT9-3、Q9UKT9-4、Q9UKT9-6、Q9UKT9-7、Q9UKT9-8、Q9UKT9-9、およびQ9UKT9-14によってコードされたアイソフォームを含む。また、Aiolosタンパク質はアミノ酸配列Q9UKT9-2、Q9UKT9-5、Q9UKT9-10、Q9UKT9-11、Q9UKT9-12、およびQ9UKT9-13、Q9UKT9-15、およびQ9UKT9-16によってコードされたアイソフォームも含む。

20

【0180】

本明細書で用いる「Pegasus」タンパク質は、イカロスファミリージンクフィンガー5、ZNFN1A5、ジンクフィンガータンパク質、サブファミリー1A、5、およびイカロスファミリージンクフィンガータンパク質5としても知られる。Pegasusは、IKZF5遺伝子によってコードされる。

【0181】

本明細書で用いる用語「接触」は、インビトロまたはインビボでの指定された部分に引き合わせることをいう。例えば、Heliosタンパク質と式(I)の化合物を「接触」させることには、本発明の化合物をHeliosタンパク質を持つ個体または患者(例えば、ヒト)に投与すること、ならびに、例えば、細胞を含むサンプルまたはHeliosタンパク質を含む精製物に式(I)の化合物を導入することが含まれる。

30

【0182】

本明細書で用いる用語「治療する」および「治療」は、症状、合併症、病状、または疾患に関する生化学的兆候の進行、発症、重症化または再発を好転、軽減、改善、阻害、遅延または抑制する目的で、対象に実施する任意の介入、方法または活性薬の投与をいう。これに対して、「予防」または「防止」は、疾患の発生を防ぐために、罹患していない対象に投与することをいう。「治療する」および「治療」は予防または防止を含まない。

【0183】

「治療上の有効量」とは、細胞中のHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを下げ、および/またはHelios発現レベルを抑制するのに効果的な、またはウイルス感染症および増殖性疾患(例えばがん)の治療または予防に効果的な、本発明の化合物単体の量、または特許請求の範囲の化合物を組み合わせた量、あるいは本発明の化合物を他の活性成分と組み合わせた量が含まれることを意図する。

40

【0184】

本明細書で用いる用語「細胞」は、インビトロ、エクスピボまたはインビボの細胞を指すことを意図する。一部の実施態様において、エクスピボ細胞は、生物(例えば哺乳類)から摘出した組織サンプルの一部であり得る。一部の実施態様において、インビトロ細胞は、細胞培養中の細胞であり得る。一部の実施態様において、インビボ細胞は、生物(例え

50

ば哺乳類)中の生きた細胞である

【0185】

用語「患者」は、治療または予防的治療のいずれかを受けるヒトおよびその他の哺乳類の対象を含む。

【0186】

用語「対象」は、ヒトまたはヒト以外の任意の動物を含む。例えば、本明細書で開示の方法および組成物は、がんを患う対象の治療に用いられる。ヒト以外の動物には、あらゆる脊椎動物、例えば、哺乳類および非哺乳類(ヒト以外の霊長類、ヒツジ、イヌ、ウシ、トリ、両生類、爬虫類など)が含まれる。ある実施態様において、対象はヒトである。

【0187】

本明細書で用いるフレーズ「医薬的に許容される担体」とは、医薬的に許容される物質、組成物または、ビークルを意味し、例えば、液体増量剤または固体増量剤、希釈剤、賦形剤、加工助剤(例えば滑沢剤、タルクマグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたは亜鉛、またはステアリン酸)、または溶媒封入剤が挙げられ、それらはある臓器、または体の一部から異なる臓器へ、または異なる体の一部への特定の化合物の運搬または送達に関与する。各担体は製剤中の他の成分(すなわち、投与方法および投与形態の性質によるアジュバント、賦形剤またはビークル(例えば希釈剤、防腐剤、増量剤、流動調整剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、風味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤および調剤用薬)を含む)と相溶し得るという意味、かつ患者にとって有害でないという意味において「許容され」なければならない。

【0188】

用語「医薬組成物」は、本発明の化合物と、少なくとも1つの別の医薬的に許容される担体を組み合わせて含む組成物を意味する。

【0189】

(有用性)

式(I)の化合物は、がんの治療に有用である。

【0190】

ある実施態様において、本発明は、Heliosタンパク質の活性に関連した複数の疾患または障害の治療および/または予防において、同時、別々または連続で用いる、式(I)の化合物および/またはその医薬的に許容される塩、その立体異性体またはその互変異性体と、別の治療剤との組み合わせ医薬を提供する。当該組み合わせ医薬は、Tregの分化を調整するために細胞中のHeliosタンパク質レベル、Helios活性レベルおよび/またはHelios発現レベルを下げるために用いられる。

【0191】

式(I)の化合物および少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物は、Heliosタンパク質の活性と関連する任意の疾患または症状の治療または予防に有用である。その疾患または病状にはウイルス感染症およびその他の感染症(例えば、皮膚感染症、GI感染症、尿路感染症、泌尿性器感染症、全身性感染症)、および増殖性疾患(例えばがん)が挙げられる。式(I)の化合物および少なくとも1つの式(I)の化合物を含む医薬組成物を、動物、好ましくは哺乳類(例えば、実験用動物、ネコ、イヌ、ネズミ、ラット)、およびより好ましくはヒトに投与し得る。この化合物または医薬組成物を患者に送達するために、任意の投与方法が用いられ得る。ある実施態様において、式(I)の化合物または少なくとも式(I)の化合物を含む医薬組成物は経口投与される。他の実施態様において、式(I)または少なくとも式(I)の化合物を含む医薬組成物は非経口投与される。

【0192】

式(I)の化合物は、Treg分化を制御するために、選択的に細胞中のHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを下げ、および/またはHelios発現レベルを抑制し得る。例えば、式(I)の化合物は、Treg分化を制御するために、選択的にHeliosタンパク質レベルおよびHelios活性レベルを下げ、および/またはHelios発現レベルを抑制する必要がある対象または細胞中のHelios活性レベルを下げ、および/またはHelios発現レベ

10

20

30

40

50

ルを阻害するために用いられ、式(I)の化合物またはその塩は阻害量投与され得る。

【0193】

ある態様において、式(I)の化合物は、免疫腫瘍薬剤の投与前に連続的に投与される。別の態様において、式(I)の化合物は免疫腫瘍薬剤と同時に投与される。また別の態様において、式(I)の化合物は、免疫腫瘍薬剤の投与後に続けて投与される。

【0194】

別の態様において、式(I)の化合物は、免疫腫瘍薬剤と共に製剤化されてもよい。

【0195】

免疫腫瘍薬剤には、例えば、低分子薬、抗体、またはその他の生物学的分子が含まれる。生物学的免疫腫瘍薬剤の例には、以下に限らないが、がんワクチン、抗体、およびサイトカインが含まれる。ある態様において、抗体とはモノクローナル抗体である。別の態様において、モノクローナル抗体とはヒト化抗体またはヒト抗体である。

10

【0196】

ある態様において、免疫腫瘍薬剤とは、T細胞上の(i)(共刺激を含む)刺激受容体のアゴニスト、または(ii)(共阻害性を含む)阻害性シグナルのアンタゴニストであり、両方とも結果として(しばしば免疫チェックポイントレギュレーターとして称される、)抗原特異的T細胞応答を増幅する。

【0197】

特定の刺激分子および阻害分子は、免疫グロブリンスーパーファミリー(IgSF)に属す。共刺激受容体、または共抑制性受容体に結合する、膜結合リガンドの、ある重要なファミリーはB7ファミリーであり、これには、B7-1、B7-2、B7-H1(PD-L1)、B7-DC(PD-L2)、B7-H2(ICOS-L)、B7-H3、B7-H4、B7-H5(VISTA)、およびB7-H6が含まれる。共刺激受容体、または共抑制性受容体に結合する、膜結合リガンドの別のファミリーは、同種TNF受容体ファミリーに結合するTNFファミリー分子であり、これにはCD40およびCD40L、OX-40、OX-40L、CD70、CD27L、CD30、CD30L、4-1BBL、CD137(4-1BB)、TRAIL/Apo2-L、TRAILR1/DR4、TRAILR2/DR5、TRAILR3、TRAILR4、OPG、RANK、RANKL、TWEAKR/Fn14、TWEAK、BAFFR、EDAR、XEDAR、TACI、4月、BCMA、LTβR、LIGHT、DcR3、HVEM、VEG1/TL1A、TRAMP/DR3、EDAR、EDA1、XEDAR、EDA2、TNFR1、リンホトキシンα/TNFβ、TNFR2、TNFα、LTβR、リンホトキシンα1β2、FAS、FASL、RELT、DR6、TROY、NGFRが含まれる。

20

30

【0198】

ある態様において、T細胞応答は、本発明の式(I)の化合物および1つ以上の下記との組み合わせにより刺激され得る。(i)T細胞活性化を阻害するタンパク質のアンタゴニスト(例えば、免疫チェックポイント阻害剤)；例えばCTLA-4、PD-1、PD-L1、PD-L2、LAG-3、TIM-3、ガレクチン9、CEACAM-1、BTLA、CD69、ガレクチン1、TIGIT、CD113、GPR56、VISTA、2B4、CD48、GARP、PD1H、LAIR1、TIM-1、およびTIM-4、および(ii)T細胞活性化を刺激するタンパク質のアゴニスト；例えばB7-1、B7-2、CD28、4-1BB(CD137)、4-1BBL、ICOS、ICOS-L、OX40、OX40L、GITR、GITRL、CD70、CD27、CD40、DR3およびCD28H

40

【0199】

がん治療のために、式(I)の化合物と組み合わせられ得る別の薬剤には、NK細胞上の抑制性受容体のアンタゴニスト、またはNK細胞上の活性化受容体のアゴニストが含まれ得る。例えば、式(I)の化合物は、例えばリリルマブといったKIRのアンタゴニストと組み合わせられ得る。

【0200】

組み合わせ治療に用いる、さらに別の薬剤には、マクロファージまたは単球を阻害または激減させる薬剤を含み、以下に限定されないが、CSF-1Rアンタゴニスト、例えばRG7155(WO11/70024、WO11/107553、WO11/131407、WO13/87699、WO13/119716、WO13/132044)またはFPA-008(WO11/140249；WO13169264；

50

WO14/036357)を含むCSF-1Rアンタゴニスト抗体が挙げられる。

【0201】

別の態様において、式(I)の化合物は、ポジティブな共刺激受容体を結合させるアゴニスティック薬剤、抑制性受容体を介したシグナル伝達を減衰させるブロッキング剤、アンタゴニスト、および抗腫瘍T細胞の頻度を全身的に増加させる1つ以上の薬剤、腫瘍微小環境において、異なる免疫抑制経路を克服する薬剤(例えば、抑制性受容体の関与(例えばPD-L1/PD-1相互作用)のブロック、Treg細胞の激滅または阻害(例えば抗CD25モノクローナル抗体(例えばダクリズマブ)の使用、または体外での抗CD25ビーズの枯渇による)、IDOのような代謝酵素の阻害、またはT細胞アナジーまたはT細胞の枯渇の回復/阻止)、および自然免疫活性化および/または腫瘍部分の炎症を引き起こさせる薬剤の1つ以上を用いて使用され得る。

10

【0202】

ある態様において、免疫腫瘍薬剤とは、CTLA-4アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックCTLA-4抗体である。適切なCTLA-4抗体には、例えばヤーボイ(イピリムマブ)、またはトレメリムマブが挙げられる。

【0203】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤とは、PD-1アンタゴニスト、例えば、アンタゴニスティックPD-1抗体である。適切なPD-1抗体には、例えば、オプジーボ(ニボルマブ)、キイトルーダ(ペムブロリズマブ)、またはMEDI-0680(AMP-514; WO2012/145493)が挙げられる。免疫腫瘍薬剤には、PD-1結合への特異性は疑問視されているが、ピディリズマブ(CT-011)もまた挙げられ得る。PD-1受容体をターゲットとした別のアプローチには、IgG₁のFc部分を融合させたPD-L2(B7-DC)の細胞外ドメインからなる組み換えタンパク質があり、AMP-224と称される。

20

【0204】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、PD-L1アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックPD-L1抗体が含まれる。適切なPD-L1抗体には、例えば、MPDL3280A(RG7446; WO2010/077634)、デュルバルマブ(MEDI4736)、BMS-936559(WO207/005874)、およびMSB0010718C(WO2013/79174)が挙げられる。

【0205】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、LAG-3アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックLAG-3抗体である。適切なLAG3抗体には、例えば、BMS-986016(WO10/19570、WO14/08218)、またはIMP-731またはIMP-321(WO08/132601、WO09/44273)が挙げられる。

30

【0206】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、CD137(4-1BB)アゴニスト、例えばアゴニスティックCD137抗体である。適切なCD137抗体には、例えば、ウレルマブおよびPF-05082566(WO12/32433)が挙げられる。

【0207】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、GITRアゴニスト、例えばアゴニスティックGITR抗体である。適切なCD137抗体には、例えばBMS-986153、BMS-986156、TRX-518(WO06/105021、WO09/009116)およびMK-4166(WO11/028683)が挙げられる。

40

【0208】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、IDOアンタゴニストである。適切なIDOアンタゴニストには、例えば、INCB-024360(WO206/122150、WO07/75598、WO08/36653、WO08/36642)、インドキシモド、またはNLG-919(WO09/73620、WO09/1156652、WO11/56652、WO12/142237)が挙げられる。

【0209】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、OX40アゴニスト、例えばアゴニスティックOX40抗体である。適切なOX40抗体には、例えば、MEDI-6383またはMEDI-6469が挙

50

げられる。

【0210】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、OX40Lアンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックOX40抗体である。適切なOX40Lアンタゴニストには、例えば、RG-7888(WO 06/029879)が挙げられる。

【0211】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、CD40アゴニスト、例えばアゴニスティックCD40抗体である。さらに別の実施態様において、免疫腫瘍薬剤はCD40アンタゴニスト、例えばアンタゴニスティックCD40抗体である。適切なCD40抗体には、例えば、ルカツムマブまたは、ダセツズマブが挙げられる。

【0212】

別の態様において、免疫腫瘍薬剤は、CD27アゴニストであり、例えば、アンタゴニスティックCD27抗体である。適当なCD27抗体には、例えばバルリルマブが挙げられる。

【0213】

別の態様において、(B7H3に対する)免疫腫瘍薬剤は、MGA271(WO11/109400)である。

【0214】

組み合わせ治療は、逐次的方法でこれらの治療薬の投与を含むことが意図される、即ち各治療薬は種々の異なる時点で投与され、ならびにこれらの治療薬または少なくとも2つの治療薬が、実質的に同時的手法で投与される。実質的な同時投与とは、例えば、各治療薬の比が定まった単一剤形、または各治療薬それぞれの単一剤形を患者に投与することにより達成され得る。各治療薬の連続的または実質的な同時投与とは、例えば、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜の膜組織を介する直接吸収などの任意の適切な経路により実施され得るが、これらに限定されるものではない。治療薬は、同一経路または異なる経路により投与され得る。例えば、選択された組み合わせにおける第1治療薬は静脈内注射により投与され得るが、この組み合わせの内の別の治療薬は経口投与されてもよい。あるいは、例えば、全ての治療薬が経口投与されても、または全ての治療薬が静脈注射により投与されてもよい。上記の治療薬の投与を、更に他の生物学的活性成分および非薬物療法(例えば、手術または放射線治療)と合わせて、組み合わせ治療を行なうことも出来る。この組み合わせ治療が更に非薬剤処置を含む場合、治療薬および非薬剤治療の組み合わせに関する共同作用から生じる有用な効果が達成される限り、非薬剤処置はいずれの適切な時点でも行なうことが出来る。例えば、好適な症例では、この有用な効果は、非薬物処置が、治療薬の投与から一時的に、おそらく数日または数週間、休止される場合であっても達成される。

【0215】

式(I)の化合物の化合物で治療されてもよいがんのタイプには、以下に限らないが、脳腫瘍、皮膚がん、膀胱がん、卵巣がん、乳がん、胃がん、膵臓がん、前立腺がん、結腸がん、血液がん、肺がんおよび骨がんが挙げられる。そのようながんのタイプの例には、神経芽腫、腸がん(例えば直腸がん、結腸がん、家族性大腸腺腫症および遺伝性非ポリポーシス大腸がん)、食道がん、口唇がん、喉頭がん、下咽頭がん、舌がん、唾液腺がん、胃がん、腺癌、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、腎臓がん、腎実質がん、卵巣がん、頸がん、子宮体がん、子宮内膜がん、絨毛がん、膵臓がん、前立腺がん、精巣がん、乳がん、泌尿器がん、黒色腫、脳腫瘍(例えば神経膠芽腫、星細胞腫、髄膜腫、髄芽腫および末梢性神経外胚葉性腫瘍)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、成人T細胞白血病リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、肝細胞がん、胆嚢がん、気管支がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、多発性骨髄腫、基底細胞腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫。

10

20

30

40

50

【0216】

Heliosタンパク質に関連する疾患、障害または病状の治療に、1つ以上の別の医薬品または治療方法(例えば、抗ウイルス薬、化学療法剤またはその他の抗がん剤、免疫エンハンサー、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍および抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法(例えば、IL2およびGM-CSF)、および/またはチロシンキナーゼ阻害剤)が、式(1)の化合物と適宜組み合わせられて用いられ得る。上記薬剤は、本化合物と単一の投与形態で組み合わせ得るか、または薬剤を同時、または順に異なる投与形態で投与され得る。

【0217】

適切な化学療法剤またはその他の抗がん剤には、例えばアルキル化剤(以下に限らないが、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホン酸、ニトロソウレア類およびトリアゼンを含む)、例えばウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド(シトキサン(登録商標))、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボプロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、およびテモゾロミドが含まれる。

10

【0218】

黒色腫の治療において、式(1)の化合物と組み合わせられて用いる適切な薬剤には、ダカルバジン(DTIC)が挙げられ、適宜その他の化学療法剤(例えばカルムスチン(BCNU)およびシスプラチン); DTIC、BCNU、シスプラチンおよびタモキシフェンから成る「Dartmouthレジメン」; シスプラチン、ビンブラスチン、およびDTIC、テモゾロミドまたはヤーボイTMの組み合わせ)と共に用いる。また式(1)の化合物は、黒色腫の治療において、免疫療法薬(例えばサイトカイン(インターフェロン α 、インターロイキン2、および腫瘍壊死因子(TNF)など))とも組み合わせられ得る。

20

【0219】

また式(1)の化合物は、黒色腫の治療において、ワクチン療法とも組み合わせられて用いられ得る。抗黒色腫ワクチンは、ウイルスにより引き起こされる疾患(例えばポリオ、麻疹、およびムンプス)を予防するために用いられる抗ウイルスワクチンと幾つかの点で類似している。弱毒化させた黒色腫細胞または抗原と呼ばれる黒色腫細胞の一部を患者に注射して体の免疫系を刺激し、黒色腫細胞を破壊してもよい。

【0220】

腕または脚に限定された黒色腫もまた、1つ以上の式(1)の化合物を含む薬剤を組み合わせ、温熱灌流療法を用いて処理され得る。この治療プロトコルでは、一時的に疾患部位の四肢の循環系を体の他の循環系から独立させ、該当四肢の動脈に高濃度の化学療法剤を注入することで、内臓に曝せば深刻な副作用を起こし得る高用量を腫瘍部位に投与する。通常、この治療では体液を38.9℃~40℃に加温させる。メルファランがこの化学療法において最も頻繁に用いられる薬である。これには腫瘍壊死因子(TNF)と呼ばれる別の薬剤も用いられ得る。

30

【0221】

適切な化学療法剤またはその他の抗がん剤には、例えば、代謝拮抗剤(以下に限らないが葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体およびアデノシンデアミナーゼ阻害剤など)、例えばメトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、およびゲムシタピンが挙げられる。

40

【0222】

適切な化学療法剤またはその他の抗がん剤にはさらに、例えば、ある自然生成物およびそれらの誘導体(例えば、ピンカアルカロイド、抗腫瘍抗生物質、酵素、リンホカインおよびエピボドフィロトキシン)、例えばビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、シタラビン、パクリタキセル(タキソール)、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンC、L-アスパラギナーゼ、インターフェロン(特にIFN α)

50

、エトポシド、およびテニポシドが挙げられる。

【0223】

その他の細胞障害性薬剤には、ナベルピン、CPT-11、アナストロゾール、レトロゾール、カペシタビン、ラロキシフェン、およびドロロキシフェンが含まれる。

【0224】

また、適切な細胞障害性薬剤には、例えばエピドフィロトキシン；抗悪性腫瘍酵素；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位複合体(例えばシスプラチンおよびカルボプラチン)；生物反応修飾物質；成長阻害剤；抗ホルモン治療剤；ロイコボリン；テガフル；および造血成長因子がある。

【0225】

その他の抗がん剤には、抗体医薬、例えばトラスツズマブ(ハーセプチン(登録商標))、共刺激分子に対する抗体(例えばCTLA-4、4-1BBおよびPD-1)、またはサイトカインに対する抗体(IL-10またはTGF- β)が挙げられる。

【0226】

またその他の抗がん剤には、免疫細胞移動を遮断する抗がん剤、例えばケモカイン受容体(例えばCCR2およびCCR4)に対するアンタゴニストも挙げられる。

【0227】

またその他の抗がん剤には、免疫系を増強させる抗がん剤、例えばアジュバントまたは養子T細胞移植も挙げられる。

【0228】

抗がんワクチンには、樹状細胞ワクチン、合成ペプチドワクチン、DNAワクチンおよび組み換えウイルスワクチンが挙げられる。

【0229】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つのシグナル伝達阻害剤(STI)を適宜含み得る。「シグナル伝達阻害剤」は、がん細胞の正常機能においてシグナル伝達経路中の1つ以上の重要なステップを選択的に阻害し、それによりアポトーシスを引き起こす薬剤である。適切なSTIには、以下に限らないが、(i)bcr/ablキナーゼ阻害剤(例えば、STI 571(GL EEEVEC(登録商標)))；(ii)上皮細胞増殖因子(EGF)受容体阻害剤(例えば、キナーゼ阻害剤(IRESSA(登録商標)、SSI-774))および抗体(Imclone：C225[Goldstein et al., Clin. Cancer Res., 1:1311-1318 (1995)]、およびAbgenix：ABX-EGF)；(iii) her-2/neu受容体阻害剤(例えばファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(FTI)(例えば、L-744,832[Kohl et al., Nat. Med., 1(8):792-797 (1995)])；(iv)AktファミリーキナーゼまたはAkt経路阻害剤(例えば、ラパマイシン(例えば、Sekulic et al., Cancer Res., 60:3504-3513 (2000)参照))；(v)細胞周期キナーゼ阻害剤(例えば、フラボピリドールおよびUCN-01(例えば、Curr. Med. Chem. Anti-Canc. Agents, 3:47-56 (2003)参照))；および(vi)ホスファチジルイノシトールキナーゼ阻害剤(例えば、LY294002(例えば、Vlahos et al., J. Biol. Chem., 269:5241-5248 (1994)参照))が挙げられる。あるいは、少なくとも1つのSTIおよび少なくとも1つの式(I)の化合物は、別々の医薬組成物に配合され得る。本発明の特定の実施態様において、少なくとも1つの式(I)の化合物および少なくとも1つのSTIが同時または順に患者に投与され得る。言い換えれば、少なくとも1つの式(I)の化合物が初めに投与され得るか、少なくとも1つのSTIが初めに投与され得るか、または少なくとも1つの式(I)の化合物および少なくとも1つのSTIが同時に投与され得る。さらに、1つ以上の式(I)の化合物および/またはSTIが用いられる場合、化合物は任意の順で投与され得る。

【0230】

さらに本発明は、患者の慢性ウイルス感染症を治療する、少なくとも1つの式(I)の化合物、適宜少なくとも1つの化学療法剤、および適宜少なくとも1つの抗ウイルス薬を医薬的に許容される担体中に含む医薬組成物を提供する。

【0231】

また、有効量の上記医薬組成物を投与することにより、患者の慢性ウイルス感染症を治

10

20

30

40

50

療する方法を提供する。

【0232】

本発明の特定の実施態様において、少なくとも1つの式(I)の化合物および少なくとも1つの化学療法剤が同時または順に患者に投与される。言い換えれば、少なくとも1つの式(I)の化合物が初めに投与され得るか、少なくとも1つの化学療法剤が初めに投与され得るか、または少なくとも1つの式(I)の化合物および少なくとも1つの化学療法剤が同時に投与され得る。さらに、1つ以上の式(I)の化合物および/または化学療法剤が用いられる場合、化合物は任意の順で投与され得る。同様に、あらゆる抗ウイルス薬またはSTIは、式(I)の化合物の投与と比較して、任意の時点で投与され得る。

【0233】

本組み合わせ治療を用いて治療され得る慢性ウイルス感染症には、以下に限らないが、C型肝炎ウイルス(HCV)、ヒトパピローマウイルス(HPV)、サイトメガロウイルス(CMV)、単純ヘルペスウイルス(HSV)、エプスタイン・バーウイルス(EBV)、水痘帯状疱疹ウイルス、コクサッキーウイルス、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)により引き起こされる疾患が挙げられる。

【0234】

式(I)の化合物と組み合わせた使用が検討される適切な抗ウイルス薬には、ヌクレオシド系およびヌクレオチド系逆転写酵素阻害薬(NRTI)、非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害薬(NNRTI)、プロテアーゼ阻害薬およびその他の抗ウイルス薬が含まれ得る。

【0235】

適切なNRTIの例には、ジドブジン(AZT)；ジダノシン(ddI)；ザルシタビン(ddC)；スタブジン(d4T)；ラミブジン(3TC)；アバカビル(1592U89)；アデホビルピボキシル[ビス(POM)-PMEA]；ロブカビル(BMS-180194)；BCH-10652；エムトリシタビン[(-)-FTC]； β -L-FD4(β -L-D4Cとも称され、名称は β -L-2',3'-ジデオキシ-5-フルオロ-シチジンである)；DAPD、((-)- β -D-2,6-ジアミノ-プリンジオキソラン)；およびロデノシン(FddA)が挙げられる。代表的で適切なNNRTIには、ネビラピン(BI-RG-587)；デラビルジン(BHAP、U-90152)；エファビレンツ(DMP-266)；PNU-142721；AG-1549；MKC-442(1-(エトキシ-メチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-(2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)；および(+)-カラノリドA(NSC-675451)およびBが挙げられる。代表的で適切なプロテアーゼ阻害剤には、サキナビル(Ro 31-8959)；リトナビル(ABT-538)；インジナビル(MK-639)；ネルフィナビル(AG-1343)；アンプレナビル(141W94)；ラシナビル(BMS-234475)；DMP-450；BMS-2322623；ABT-378；およびAG-1549が挙げられる。その他の抗ウイルス薬には、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシドおよびYissum Project No.11607が挙げられる。

【0236】

組み合わせ治療は、逐次的方法でこれらの治療薬の投与を含むことが意図される、即ち各治療薬は種々の異なる時点で投与され、ならびにこれらの治療薬または少なくとも2つの治療薬が、実質的に同時的手法で投与される。実質的な同時投与とは、例えば、各治療薬の比が定まった単一剤形、または各治療薬それぞれの単一剤形を患者に投与することにより達成され得る。各治療薬の連続的または実質的な同時投与とは、例えば、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路および粘膜の膜組織を介する直接吸収などの任意の適切な経路により実施され得るが、これらに限定されるものではない。治療薬は、同一経路または異なる経路により投与され得る。例えば、選択された組み合わせにおける第1治療薬は静脈内注射により投与され得るが、この組み合わせの内の別の治療薬は経口投与されてもよい。あるいは、例えば、全ての治療薬が経口投与されても、または全ての治療薬が静脈注射により投与されてもよい。上記の治療薬の投与を、更に他の生物学的活性成分および非薬物療法(例えば、手術または放射線治療)と合わせて、組み合わせ治療を行なうことも出来る。この組み合わせ治療が更に非薬剤処置を含む場合、治療薬および非薬剤治療の組み合わせに関する共同作用から生じる有用な効果が達成される限り、非薬剤処置はいずれの適切

10

20

30

40

50

な時点でも行なうことが出来る。例えば、好適な症例では、この有用な効果は、非薬物処置が、治療薬の投与から一時的に、おそらく数日または数週間、休止される場合であっても達成される。

【0237】

(医薬組成物)

また、本発明は、治療上有効量の1以上の式(I)の化合物を含み、1以上の医薬的に許容される担体(添加剤)および/または希釈剤、および適宜上述した1以上のさらなる治療剤と共に製剤化される医薬組成物も提供する。

【0238】

式(I)の化合物は、いずれかの適切な経路により、好ましくはそのような経路に適応する医薬組成物の形態、および予定される治療に効果的な投薬量で投与されてもよい。式(I)の化合物および式(I)の化合物の組成物は、本明細書に記載のあらゆる用途のために、任意の適切な方法(例えば、経口投与(例えば錠剤、カプセル(それぞれ徐放性製剤または時限放出型製剤を含む)、丸剤、粉末剤、顆粒剤、エリキシル、チンキ剤、懸濁液(ナノ懸濁液、マイクロ懸濁液、噴霧乾燥分散液を含む)、シロップ、およびエマルジョン);舌下投与;口腔投与;非経口投与(例えば皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射、または点滴技法(例えば、無菌注射剤水溶液または非水溶液または懸濁液));経鼻膜への投与を含む経鼻投与(例えば吸入スプレー);局所投与(例えばクリーム製剤または軟膏の形態);または直腸投与(例えば坐薬形態))により投与され得る。これらは単体で投与されてもよいが、一般には選択された投与経路および標準的な薬学的基準を基に選ばれた医薬担体と共に投与される。

10

20

【0239】

経口投与用として、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液、または液体の形態であってもよい。医薬組成物は、好ましくは特定の活性成分量を有する投与単位剤形で製剤化される。例えば、医薬組成物は、約0.1から1000mg、好ましくは約0.25から250mg、より好ましくは約0.5から100mgの範囲の活性成分量を含む錠剤またはカプセルとして提供されてもよい。ヒトまたはその他の哺乳類に投与する適切な1日用量は、患者の病状およびその他の要因によって大幅に変更されてもよいが、慣用的方法を用いて決定され得る。

【0240】

本明細書で検討される医薬組成物はいずれも、例えば、許容され、かつ適切ないずれかの経口製剤を介して経口的に運搬され得る。経口製剤の例として、以下に限らないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性粉末または顆粒、エマルジョン、ハードおよびソフトカプセル、液体カプセル、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。経口投与用の医薬組成物は、経口投与用の医薬組成物を製造する分野で公知のいずれかの方法に従って製造され得る。医薬的に飲みやすい製剤を提供するために、本発明に記載の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤、および防腐剤から選択される少なくとも1つの物質を包含し得る。

30

【0241】

錠剤は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩と、少なくとも1つの毒性がなく医薬的に許容される、錠剤の製造に適切な添加剤を混合することで製造され得る。添加剤の例として、以下に限らないが、例えば、不活性希釈剤(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、およびリン酸ナトリウム)、造粒剤および崩壊剤(例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、コーンスターチ、およびアルギン酸)、結合剤(例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、およびアラビアガム)、および滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、およびタルク)が挙げられる。さらに、錠剤は被膜されていないか、または不快な薬物の嫌な味をマスキングするため、またはその消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、より長期間にわたって活性成分の効果を持続させるために、公知の技術で被膜され得る。水可溶性味マスキング材料の例と

40

50

して、以下に限らないが、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースが挙げられる。時間遅延材料の例として、以下に限らないが、エチルセルロースおよび酢酸酪酸セルロースが挙げられる。

【0242】

ハードゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つのその塩を、少なくとも1つの不活性固体希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、およびカオリン)と混合することにより製造され得る。

【0243】

ソフトゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩を、少なくとも1つの水可溶性担体(例えば、ポリエチレングリコール)、および少なくとも1つの油性媒体(例えば、ピーナツ油、液体パラフィン、およびオリーブ油)と混合することにより製造され得る。

10

【0244】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩を、少なくとも1つの水性懸濁液の製造に適切な添加剤を混合することにより製造され得る。水性懸濁液の製造に適切な添加剤の例としては、以下に限らないが、例えば、懸濁化剤(例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアラビアガム)、分散剤または湿潤剤(例えば、天然に存在するフォスファチド(例えばレシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸の縮合生成物(例えばポリオキシエチレンステアレート)、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールの縮合生成物(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)、エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物(例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート)、およびエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物(例えばポリエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。また、水性懸濁液は、少なくとも1つの防腐剤(例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルおよびn-プロピルp-ヒドロキシ安息香酸)、少なくとも1つの着色剤、少なくとも1つの風味剤、および/または少なくとも1つの甘味剤(以下に限らないが、例えば、スクロース、サッカリン、およびアスパルテーム)を包含し得る。

20

30

【0245】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩を、植物油(例えば、落花生油、オリーブ油、ゴマ油、およびココナツ油)、または鉱油(例えば液体パラフィン)のいずれかに懸濁することにより製造され得る。また、油性懸濁液は、少なくとも1つの濃化剤(例えば、蜜蝋、固形パラフィン、およびセチルアルコール)を包含し得る。飲みやすい油性懸濁液を提供するために、少なくとも1つの既に上記に記載の甘味剤、および/または少なくとも1つの風味剤が油性懸濁液に添加され得る。油性懸濁液は、さらに少なくとも1つの防腐剤(以下に限らないが、例えば、抗酸化剤(例えば、ブチルヒドロキシアニソール、および α -トコフェロール)を包含し得る。

40

【0246】

分散性粉末および顆粒は、例えば、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩を、少なくとも1つの分散剤および/または湿潤剤、少なくとも1つの懸濁化剤、および/または少なくとも1つの防腐剤を混合することにより製造され得る。適切な分散剤、湿潤剤、および懸濁化剤は既に上記に記載されている。防腐剤の例として以下に限らないが、例えば、抗酸化剤(例えば、アスコルビン酸)が挙げられる。さらに、分散性粉末および顆粒は、また、少なくとも1つの賦形剤(以下に限らないが、例えば、甘味剤、風味剤、および着色剤)を包含し得る。

【0247】

少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるそ

50

の塩のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造され得る。式(1)の化合物を含むエマルジョンの油相は、既知の方法で既知の成分から構成されてもよい。該油相は以下に限らないが、例えば、植物油(例えば、オリーブ油および落花生油)、鉱油(例えば液体パラフィン)、およびその混合物により提供され得る。油相は乳化剤のみを包含するものであってもよいが、少なくとも1つの乳化剤と脂肪または油、または脂肪および油の両方の混合物を包含してもよい。適切な乳化剤には、以下に限らないが、例えば、天然に存在するフォスファチド(例えば大豆レシチン)、脂肪酸およびヘキシトール無水物から誘導されるエステルまたは部分エステル(例えばソルビタンモノオレエート)、および部分エステルとエチレンオキシドの縮合生成物(例えばポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート)が挙げられる。好ましくは、親水性乳化剤が、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。また、油および脂肪の両方を包含することも好ましい。併せて、乳化剤は、安定化剤と共に、または無しで、いわゆる乳化ワックスを作り上げ、およびそのワックスは、油および脂肪と共にクリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を作り上げる。エマルジョンはまた、甘味剤、風味剤、防腐剤、および/または抗酸化剤を包含し得る。本発明の製剤中での使用に適切な乳化剤およびエマルジョン安定化剤には、単体またはワックスと一緒に使ったTween 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリル；または当該分野に公知の他の物質が挙げられる。

10

【0248】

式(1)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩は、例えば、いずれの医薬的に許容され、かつ適切な注射形態を介して静脈内、皮下内、および/または筋肉内に運搬され得る。注射形態の例として、以下に限らないが、例えば、許容されるビークルおよび溶媒(例えば、水、リンゲル液、および塩化ナトリウム等張液)を含む無菌水溶液、無菌水中油型マイクロエマルジョン、および水性または油性懸濁液が挙げられる。

20

【0249】

非経口投与用製剤は、水性または非水性等張無菌注射液または懸濁液の形態であってもよい。これらの溶液および懸濁液は、経口投与用の製剤中での使用について記載される1つ以上の担体または希釈剤を用いるか、または他の適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を用いることにより、無菌粉末または顆粒から調製されてもよい。該化合物は、水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム溶液、トラガカントガム、および/または様々な緩衝液に溶解させてもよい。その他のアジュバントおよび投与方法は、医薬分野において公知であり、広く知られている。また、その活性成分は適切な担体(例えば、生理食塩水、デキストロース、または水)、またはシクロデキストリン(すなわちCaptisol)、可溶化共溶媒(すなわちプロピレングリコール)、または可溶化ミセル(すなわちTween 80)との組成物として、注射により投与されてもよい。

30

【0250】

また、無菌注射製剤とは、毒性がなく、非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の無菌注射溶液または懸濁液(例えば1,3-ブタンジオール中の溶液)であってもよい。許容されるビークルおよび溶媒のうち、使用されてもよいものは、水、リンゲル液、および塩化ナトリウム等張液である。さらに、無菌不揮発油は、溶媒または懸濁媒体として慣例的に用いられている。このために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、いずれの無菌不揮発油が用いられてもよい。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射製剤として使用される。

40

【0251】

無菌注射水中油型マイクロエマルジョンは、例えば以下によって製造され得る。1)少なくとも1つの式(1)の化合物を油相(例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物)に溶解し、2)式(1)を含有する油相を、水およびグリセロールの混合物と組み合わせ、3)その組み合わせたものを処理してマイクロエマルジョンを形成する。

50

【0252】

無菌水性懸濁液または無菌油性懸濁液は、当業者に公知の方法に従って製造され得る。例えば、無菌水溶液または無菌水性懸濁液は、毒性がなく、非経口的に許容される希釈剤または溶媒(例えば1,3-ブタンジオール)を用いて調製され得て、無菌油性懸濁液は、無菌の毒性のない許容される溶媒または懸濁媒体(例えば、無菌不揮発油(例えば、合成モノグリセリドまたはジグリセリド)、および脂肪酸(例えばオレイン酸)を用いて製造され得る。

【0253】

医薬的に許容される担体は、十分に当業者の専門技術内である多くの要因に従って処方される。これらの要因には、以下に限らないが、処方される活性剤のタイプおよび性質、その活性剤を含有する組成物が投与される患者、その組成物の意図された投与経路、および目標とされる治療指標が挙げられる。医薬的に許容される担体には、水性および非水性の両方の液体媒体、ならびに様々な固体および半固体の投与剤形を包含する。そのような担体は、活性剤に加え、多くの異なる成分および添加剤を包含することができ、かかる付加的な成分は様々な理由で、例えば、当業者に公知の活性剤、結合剤などの安定化の理由で製剤中に含まれる。適当な医薬的に許容される担体、およびそれを選択する際の要因の説明は、入手が容易な様々な文献、例えば、Allen, L. V. Jr. et al. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volumes), 22nd Edition (2012), Pharmaceutical Pressに記載される。

【0254】

本発明の医薬組成物に使用され得る医薬的に許容される担体、アジュバント、およびビークルには、以下に限らないが、イオン交換体、アルミナ、アルミニウムステアレート、レシチン、自己乳化ドラッグデリバリーシステム(SEDDS)(例えばd- α -トコフェロールポリエチレングリコール1000スクシネート)、医薬剤形に用いられる界面活性剤(例えば、Tween、ポリエトキシ化ヒマシ油(例えばCREMOPHOR界面活性剤(BASF)、またはその他の類似するポリマーデリバリーマトリックス)、血清タンパク質(例えばヒト血清アルブミン)、緩衝液物質(例えば、ホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質(例えば、プロタミン硫酸塩、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム)、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂)が挙げられる。また、シクロデキストリン(例えば、 α -、 β -、および γ -シクロデキストリン、または化学的に修飾された誘導体(例えば、2-および3-ヒドロキシプロピルシクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリン、またはその他の可溶化誘導体))も、本明細書に記載の式の化合物の運搬を増進するために効果的に使用されてもよい。

【0255】

本発明の医薬的に活性な化合物は、患者(例えば、ヒトおよびその他の哺乳類)に投与する薬剤を調製するために、従来の薬学の方法に従って処理され得る。医薬組成物は、従来の製薬操作(例えば滅菌処理)に供されてもよく、および/または従来のアジュバント(例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液など)を包含してもよい。錠剤および丸剤は、加えて腸溶性被覆剤を用いて調製され得る。また、そのような組成物は、アジュバント(例えば湿潤剤、甘味剤、風味剤、および芳香剤)も包含し得る。

【0256】

治療のために、本発明の活性化合物は、通常意図された投与経路に適切な1つ以上のアジュバントと組み合わせられる。経口投与される場合、該化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、マグネシウムオキシド、リン酸および硫酸のナトリウム塩およびカルシウム塩、ゼラチン、アラビアガム、アルギン酸ナトリ

10

20

30

40

50

ウム、ポリビニルピロリドン、および/またはポリビニルアルコールと混合されてもよく、次いで簡便な投与用に錠剤化またはカプセル化されてもよい。そのようなカプセルまたは錠剤は放出制御製剤を包含してもよく、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中に活性化化合物を分散して提供されてもよい。

【0257】

本発明の化合物および/または組成物を用いて病状を治療するために投与される化合物の量、および投与計画は、様々な要因(例えば、年齢、体重、性別、患者の病状、疾患のタイプ、疾患の危篤度、投与経路および投与頻度、および利用される特定の化合物)に依存する。それ故、投与計画は大幅に変更されてもよいが、標準的方法を用いて規定通りに決定され得る。1日用量は、約0.001から100mg/体重kg、好ましくは約0.0025から約50mg/体重kgの間、および最も好ましくは約0.005から10mg/体重kgの間が適切であり得る。1日用量は1日に1から4回投与され得る。その他の投与計画として、週に1回および2日に1回のサイクルが挙げられる。

10

【0258】

本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの式(I)の化合物および/または少なくとも1つの医薬的に許容されるその塩、およびいずれの医薬的に許容される担体、アジュバント、およびピークルから選択される添加剤を適宜包含する。本発明の別の組成物には、本明細書に記載の式(I)の化合物、またはそのプロドラッグ、および医薬的に許容される担体、アジュバント、またはピークルを包含する。

【0259】

また本発明は、例えば、Heliosタンパク質関連疾患または障害、および本明細書に記載のその他の疾患の治療または予防において有用な医薬キットを含み、それには治療上有効量の式(I)の化合物を含む医薬組成物を包含する、1つ以上の容器を含む。そのようなキットには、さらに、所望により、1つ以上の様々な従来の医薬キットの構成要素(例えば、1つ以上の医薬的に許容される担体を含む容器、別の容器)が含まれ、それらは当業者にとって容易に明らかである。投与すべき成分量、投与指針、および/または成分の混合指針を示す、添付文書またはラベルのいずれかでの説明書もキットに含まれ得る。

20

【0260】

本発明の化合物の投与計画は、既知の要因(例えば特定の薬剤の薬力学特性およびその投与方法および投与経路；レシピエントの種、年齢、性別、健康状態、病状、および体重；症状の性質および範囲；併用治療の種類；治療の頻度；投与経路、患者の腎臓および肝臓の機能、および所望の効果)により当然異なる。

30

【0261】

一般的なガイダンスでは、各活性成分の1日経口用量は、意図した効果を得るために用いる際、約0.001~約5000mg/日、好ましくは約0.01~約1000mg/日、最も好ましくは約0.1~約250mg/日の間の範囲となる。静脈内投与における定速注入の最も好ましい用量は、約0.01~約10mg/kg/分の範囲である。式(I)の化合物は、1日1回の用量で投与され得るか、または1日の総用量を2回、3回、または4回に分割した用量を投与され得る。

【0262】

本化合物は一般に、意図した投与形態(例えば、経口錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、およびシロップ剤)に対して適切に選択され、適切な医薬希釈剤、賦形剤、または(本明細書で医薬担体と総称される)担体との混合物で投与され、従来の薬学的基準と一致するものである。

40

【0263】

投与に適切な剤形(医薬組成物)は、投与単位あたり約1mg~約200mgの活性成分を包含し得る。これらの医薬組成物において、活性成分は、通常、組成物の総重量の約0.1~95%の重量で存在する。

【0264】

典型的な経口投与用のカプセルには、少なくとも1つの式(I)の化合物(250mg)、ラク

50

トース(75mg)、およびステアリン酸マグネシウム(15mg)が含まれる。この混合物は60メッシュで篩過され、No.1のゼラチンカプセルに充填される。

【0265】

典型的な注射製剤は、少なくとも1つの式(I)の化合物(250mg)を無菌状態でバイアルに加え、無菌状態で凍結乾燥および密閉することで製造される。使用の際は、バイアルの内容物を生理食塩水(2mL)と混合し、注射製剤を調製する。

【0266】

本発明は、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)の化合物を活性成分として、単体、または医薬担体との組み合わせで含む医薬組成物をその範囲に含む。式(I)の化合物は、単体、式(I)の他の化合物との組み合わせ、または1つ以上の他の治療剤(例えば、抗がん剤またはその他の医薬活性物質)との組み合わせで適宜使用され得る。

10

【0267】

選択される投与経路に関わらず、適切な水和形態で使用され得る式(I)の化合物および/または本発明の医薬組成物は、当業者には公知の従来の方法により医薬的に許容され得る投薬形態にて製剤化される。

【0268】

式(I)の医薬組成物中の活性成分の実際の投与量レベルは、患者に対して毒性がなく、特定の患者、組成物および投与様式に対して治療効果を得るために有効な活性成分の量を含むように変更され得る。

【0269】

選択される投与量レベルは、用いる式(I)の特定の化合物あるいはそのエステル、塩またはアミドの活性、用いる特定の化合物の投与経路、投与時間、排泄または代謝速度、吸収の速度および程度、治療期間、用いる特定化合物と組み合わせで使用される他の薬剤、化合物および/または物質、治療する患者の年齢、性別、体重、症状、健康状態、ならびに既往歴、および医学分野では公知の要素を含む、様々な要素に依存する。

20

【0270】

当分野における通常の技術常識を有する医師または獣医は、必要な医薬組成物の有効量を容易に決定でき、かつ処方することができる。例えば、医師または獣医は、治療効果を得るために、医薬組成物中で用いる式(I)の化合物の投薬量を、必要量よりもより低いレベルにて開始することができ、効果が得られるまで徐々に投与量を増大させることができる。

30

【0271】

一般的に、式(I)の化合物の適切な1日用量とは、治療効果を得るために有効な最低用量の化合物量である。そのような有効用量は、一般的に、上記の要素によって決定される。一般的に、患者への式(I)の化合物の用量は、経口、静脈内、脳室内および皮下投与では、約0.01~約50mg/kg 体重/日である。

【0272】

所望により、活性化合物の効果的な1日用量は、2回、3回、4回、5回、6回またはそれ以上に分割した投与量で、1日を通して適当な間隔で、適宜単位投与形態で投与され得る。本発明のある態様において、投薬は1日1回である。

40

【0273】

式(I)の化合物を単独で投与することは可能であるが、医薬製剤(組成物)として化合物を投与することが好ましい。

【0274】

上記のその他の治療剤は、式(I)の化合物と組み合わせで使用する場合、例えば、米医薬品便覧(PDR)に記載の量、または当業者によって定められた量で使用されてもよい。本発明の方法において、その他の治療剤は、本発明の化合物の投与の前、同時、または後に投与されてもよい。

【0275】

(製造方法)

50

本発明の化合物は、有機合成の分野の当業者に公知の、多くの方法によって製造され得る。本発明の化合物は下記の方法を、有機合成化学の技術において公知の合成方法を用いて、または該当業者に評価されているそれらの類似合成方法を用いて合成出来る。好ましい方法としてはこれらに限定されないが、下記の方法が挙げられる。本明細書で引用する全ての文献はその全てが援用される。

【0276】

本発明の化合物は、このセクションに記載の反応および技術を用いて製造されうる。該反応は、用いる試薬および物質に適した溶媒中で実施され、もたらされる変換に適切である。また、以下に記載の合成方法の説明において、提示した反応条件(溶媒の選択、反応雰囲気、反応温度、実験時間およびワークアップ方法を含む)は全て、該反応の標準である条件となるように選択されていると理解され、それは当業者によって容易に認識されるべきである。分子の様々な部分に存在する官能基が、提示された試薬および反応に適合しなければならないことは、有機合成の分野の当業者により理解される。反応条件に適合する置換基がそのように制限されることは当業者にとっては容易に明白であり、代替方法が用いられなくてはならない。該反応は本発明の所望の化合物を得るために、合成ステップの順序の変更またはある特定の反応過程を異なるものに選択する判断が必要な場合もある。また、この分野のあらゆる合成経路計画における、もう1つの重要な検討対象は、本発明に記載の化合物に存在する反応性官能基の保護に用いる適切な保護基の選択であると認識される。熟練した実験者に対し、多くの保護基の代替案を記載している権威ある文献としてGreeneおよびWuts著のProtective Groups In Organic Synthesis(Fourth Edition, Wiley & Sons, 2007)が挙げられる。

10

20

【0277】

式(1)の化合物は次のスキームに示した方法を参照に製造されうる。スキームに示されるように、最終生成物は式(1)と同じ構造式を持つ化合物である。適当な置換基に適切な試薬を選択することで、式(1)のいずれの化合物も該スキームにより製造され得ると理解される。溶媒、温度、圧力およびその他の反応条件は当業者によって容易に選択され得る。出発物質は市販であるか、または当業者によって容易に製造される。化合物の構成成分は、本明細書に記載の通りに定義される。

【0278】

本発明に記載の化合物の一般的な合成ルートをスキーム1~2に図示した。ここで置換基R₁、R₂、R₄およびR₆は、上述で定義したものであるか、または最終置換基に変換され得る前の官能基である。置換基Xは脱離基(例えば、ハライド(好ましくは、I、Br、またはCl)またはトリフラート)である。置換基Mは、適切なカップリングパートナー(例えば、ボロン酸、ボロン酸エステルまたはスタンナン)である。置換基Rは、カルボン酸保護基(例えば、tert-ブチル、メチル、エチルまたはベンジル)である。スキーム1に示すように、本発明の化合物の一般的な製造方法は、適切な置換フッ化アリール1から開始され得る。適切な求核剤、例えば、Mが、MgBrまたはLiであり得る中間体2で処理すると、3のような置換されたアリールハライドが生成され得る。ハロゲン化、好ましくは、臭素化は、3を、N-ブロモスクシンイミドなどの試薬で処理して臭化物4を得ることによって達成できる。炭酸カリウムのような塩基性条件下で、4を、アミン5で処理すると、二級臭化物の最初の置換が起こり、その後続いて環化してラクタム6が得られる。

30

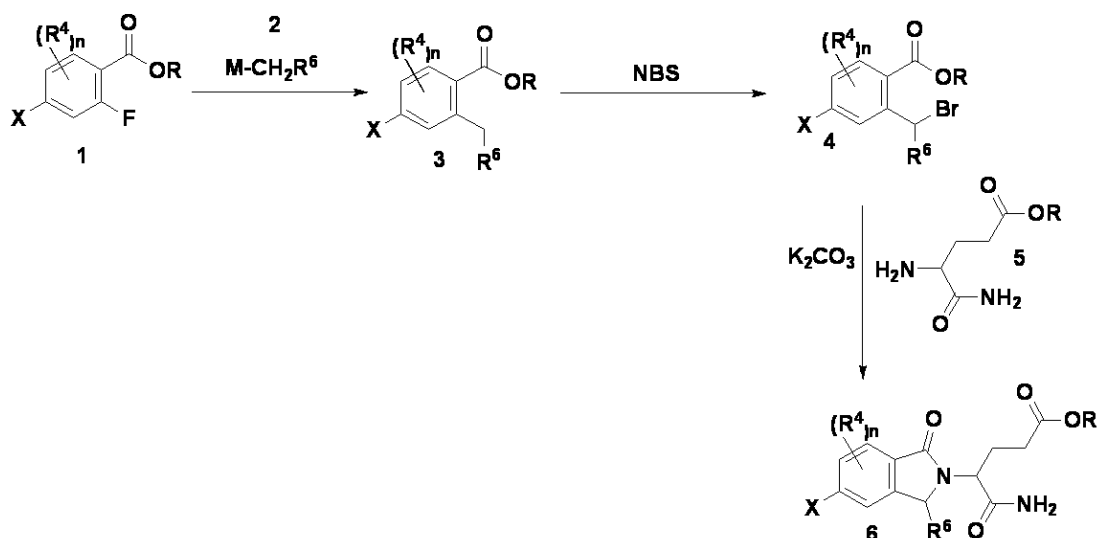
40

【0279】

50

【化 4 0】

スキーム 1



10

【0280】

Mがスタナンである場合、6は、スティルカップリング反応により、適切な触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ またはビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II)/CuI)を用いて、適切に置換されたヘテロ環7と結合して、8を提供し得る。あるいは、当業者に周知の条件により、6を、ボロン酸またはボロン酸エステル9に変換することもできる。ボロン酸またはボロン酸エステル9は、適切なパラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ または1,1'-ビス(ジホスフィニルフェリノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)を用いて、適切な塩基(例えば、炭酸セシウム、リン酸カリウムまたは炭酸水素ナトリウム)の存在下で、8を提供し得る。

20

【0281】

中間体8においてどの酸保護基Rを選択するかにより、化合物11に変換するために必要な条件は異なる(スキーム2)。例えば、Rが、メチル、エチルまたはベンジルである場合、8の塩基誘起環化は、適切な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン)中、適切な塩基(例えば、 LiHMDS)を用いて、直接8から11に変換するのが好ましい。Rが、tert-ブチルである場合、12の酸誘起環化は、適切な溶媒(例えば、アセトニトリル)中、適切な酸(例えば、ベンゼンスルホン酸)を用いて直接8から11に変換するのが好ましい場合がある。他のケースでは、初めに特定の酸保護基Rに対して適切な条件を用いて対応する遊離カルボン酸8を生成させる、2つのステップを用いる方法が好ましい場合がある。これらは有機合成の分野の当業者に周知の方法である。例えば、Rが、tert-ブチルである場合、適切な酸(例えば、トリフルオロ酢酸または塩酸)を用いた酸加水分解が好ましい。Rが、メチル、エチルまたはベンジルである場合、適切な塩基(例えば、 LiOH)を用いた塩基加水分解が好ましい。他のケースにおいて、Rが、ベンジルである場合、パラジウム触媒の水素化分解作用により脱保護する方が良い。一度カルボン酸が生成すると、塩化チオニル/ジメチルホルムアミドまたはカルボニルジイミダゾール/ジメチルアミノピリジンの作用によりカルボン酸が活性化して、ペンダント基の第一級アミドにより分子内攻撃され、11が得られる。

30

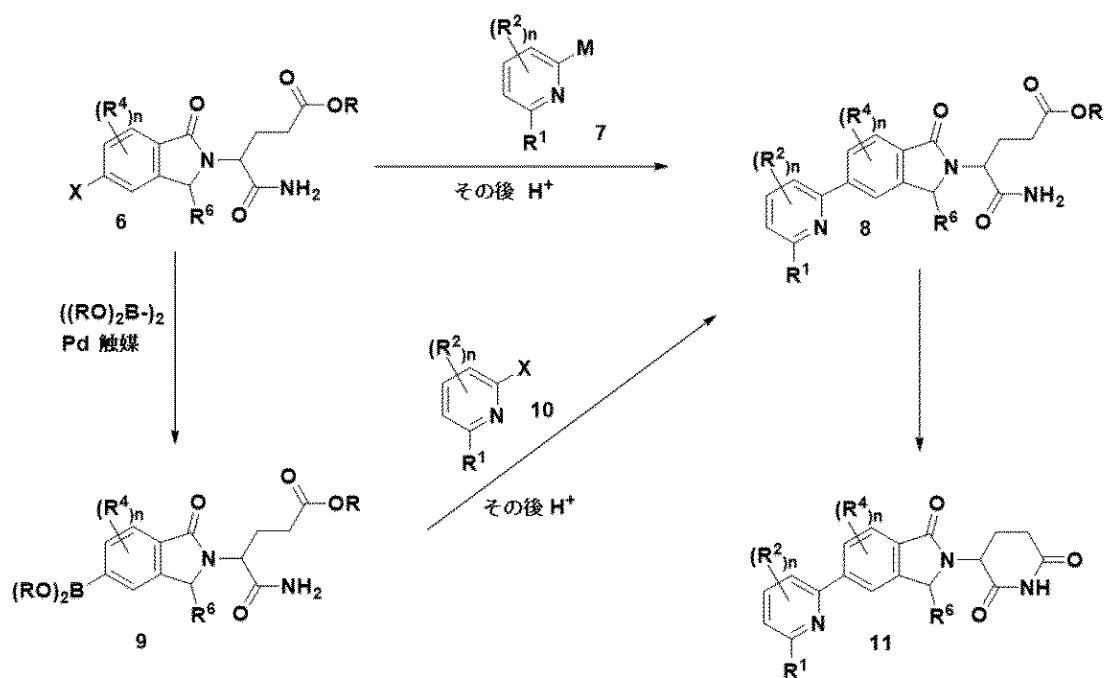
40

【0282】

50

【化 4 1】

スキーム 2。



10

20

【実施例】

【0283】

(実施例)

下記の実施例は、特定の本発明の実施態様を説明するものであり、本発明の範囲を制限するものではない。化学的略語および記号、ならびに科学的略語および記号は、特に断りが無い限り、その通常の慣用的な意味をもつ。実施例および本明細書の各所に用いられる、さらなる略語は上記で定義される。共通の中間体は、一般に1つ以上の実施例の製造に有用である。実施例の化合物は、それらが製造される実施例およびステップにより特定され(例えば、「1-A」は実施例1のステップAを表す)、または化合物が実施例の表題化合物である場合のみ、実施例により特定される(例えば、「1」は実施例1の表題化合物を表す)。ある場合には、中間体または実施例の別の製造方法が記載される。合成分野に熟練の化学者は頻繁に、1つ以上の検討事項(例えば、より短い反応時間、より安価な出発物質、操作および精製の容易さ、より高い収率、触媒の容易さ、毒性試薬の回避、特殊な機器での利用可能性、およびステップ数の削減など)に基づいて、望ましい代替製造方法を考案しうる。代替的な製造方法を記載する意図は、本発明の実施例をさらに製造し易くするためである。場合によっては、概説した実施例および請求項におけるいくつかの官能基は、当業者に公知の生物学的等比体積置換(例えば、カルボン酸基をテトラゾールまたはホスフェート部分と置換)により置換されてもよい。

30

40

【0284】

50

【表 8】

略語

ACN	アセトニトリル	
AcOH	酢酸	
AIBN	2,2-アゾビスイソブチロニトリル	
BisPin	ビス(ピナコラト)ジボロン	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	
DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
DIPEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	10
DME	ジメチルエーテル	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EtOH	エタノール	
EtOAc	酢酸エチル	
HATU	O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラ メチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	
Hex	ヘキサン	
H-Glu(OtBu)-NH ₂ HCl	tert-ブチル(4S)-4,5-ジアミノ5-オキソペンタノエート塩 酸塩	20
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
ヒューニツヒ塩基	N,N-ジイソプロピルエチルアミン	
LiHMDS	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
MeCN	アセトニトリル	
min	分	
mL	ミリリッター	
NBS	n-ブロモスクシンイミド	
Pd(dppf) ₂ Cl ₂	[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)	30
Pd(OAc) ₂	酢酸パラジウム(II)	
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	
PhSO ₃ H	ベンゼンスルホン酸	
PTSOH	パラ-トルエンスルホン酸	
TEA	トリエチルアミン	
THF	テトラヒドロフラン	
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)	40

【0285】

分取HPLC方法1: XBridge C18, 200mm x19mm, 粒径: 5 μm; 移動相A: 5:95
アセトニトリル:水(0.1%トリフルオロ酢酸); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(10
mM 酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 開始B; 0%B、最終B; 3分間かけて10
0%B、その後100%Bで0.5分間保持; 流量: 1 mL/min; フラクションの回収は、MS
シグナルにより開始された。

【0286】

UHPLC-MS方法: カラム: Waters Acquity BEH Phenyl 1.7 μm 2.1 x 50 mm
; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B:

10

20

30

40

50

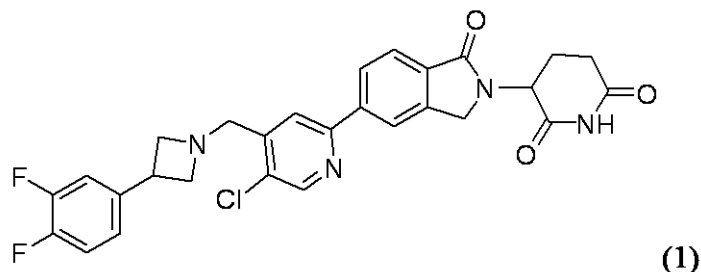
95 : 5 アセトニトリル : 水 (10 mM 酢酸アンモニウムを含む) ; グラジエント : 開始 B ; 0 % B、最終 B ; 3 分間かけて 100 % B、その後 100 % B で 0.5 分間保持 ; 流量 : 1 mL / min ; フラクシヨンの回収は、MS シグナルにより開始された。

【 0 2 8 7 】

実施例 1

3-(5-(5-クロロ-4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 化 4 2 】



中間体 1A : tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-(5-(5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

20 mL バイアルに、(2,5-ジクロロピリジン-4-イル)メタノール (0.2 g, 1.124 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート (0.749 g, 1.685 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (0.022 g, 0.034 mmol)、1,4-ジオキサン (5.62 mL) および 3M K₃PO₄ 水溶液 (1.873 mL, 5.62 mmol) を加えた。バイアルを密閉し、空気を窒素で置換した。反応混合物を、60 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAc (25 mL) で希釈し、ブラインで洗い、層を分離した。有機物質を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムを用いて ISCO カラムクロマトグラフィー (40 g Gold カラム, DCM-DCM 中の 20 % メタノールアンモニア 0 ~ 100 % で溶出) で精製して、tert-ブチル-5-アミノ-4-(5-(5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (320 mg, 0.668 mmol, 収率 59.4 %) を、淡褐色固体として得た。この物質および後続する中間体のエナンチオマー過剰は、決定されなかった。MS (ES) : m/z = 460.05 [M+H]⁺。

【 0 2 8 8 】

中間体 1B : 3-(5-(5-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

塩化チオニル (0.132 mL, 1.826 mmol) を、DCM (3.00 mL) 中の tert-ブチル-5-アミノ-4-(5-(5-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (0.280 g, 0.609 mmol) の冷却した (0 °C) 溶液に滴加した。10 分後、氷浴を外して、反応混合物を室温まで昇温させた。30 分後、反応混合物を濃縮乾固した。残留物を酢酸 (3 mL) に溶解し、ベンゼンスルホン酸 (0.212 g, 1.339 mmol) を加え、反応混合物を、マイクロ波オープンにおいて 120 °C で 25 分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固し、2 mL の 3M 塩酸 / MeOH を加えて、0 °C (氷水浴) で完全に溶解するまで攪拌した。その後、8 mL の EtOAc を加え、反応混合物を攪拌した。5 分後、反応混合物を、氷水浴中で 30 分間静置した。沈殿物を濾過し、EtOAc で洗い、その後風乾して、3-(5-(5-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (180 mg, 0.401 mmol, 収率 65.8 %) を、塩酸塩として得た。MS (ES) : m/z = 404.3、406.3 [M+H]⁺。

【 0 2 8 9 】

実施例 1 :

DMF(0.5 mL)中の3-(5-(5-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, HCl(40 mg, 0.091 mmol)の溶液に、3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン, HCl(21.5 mg, 0.104 mmol)を添加した後、ヒューニッヒ塩基(95 μ L, 0.545 mmol)を添加した。得られた混合物を、3時間攪拌しながら80°Cに加熱した。その後冷却して、DMF(0.5 mL)でさらに希釈した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム；XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：35%Bで0分間保持、35~75%Bで22分間保持、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25°C。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始された。生成物を含有するフラクションを合わせて、遠心エバポレーターにより乾燥させて、3-(5-(5-クロロ-4-((3-(3,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(25.2 mg, 0.046 mmol, 51%収率)を得た。LCMS (方法A)：保持時間 1.97 min；MS (ES)：m/z = 537.17 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.24 (m, m 1H), 7.99 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41-7.31 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H), 5.16 (m, 1H), 4.56 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.80-3.66 (m, 5H), 3.26-3.18 (m, 2H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H).

10

20

【0290】

実施例2~5

表1の化合物は、実施例1に記載した手順に従って製造し、3-フェニルアゼチジンを適切なアミンに置き換えた。

30

40

50

【化 4 3】

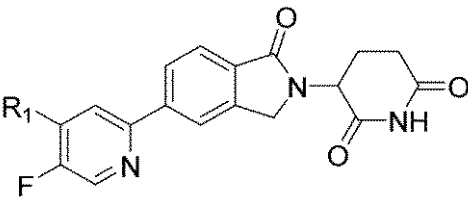


表 1

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間(分)	HPLC 方法
2		453.30	1.32	A
3		521.12	1.88	A
4		503.08	1.85	A
5		501.01	1.58	A

【 0 2 9 1】

実施例 6～9

表 2 の化合物を、3-フェニルアゼチジンを適切なアミンと置き換えて、実施例 1 について記載した一般的方法に従って製造した。

【化 4 4】

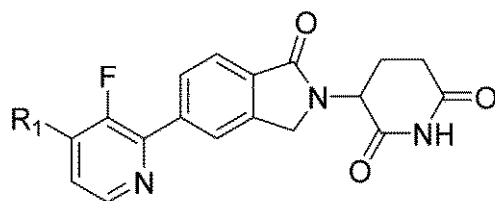


表 2

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間(分)	HPLC 方法
6		521.18	1.70	A
7		453.21	1.23	A
8		503.33	1.73	A
9		501.18	1.41	A

10

20

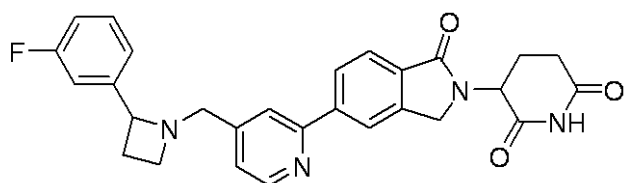
30

【 0 2 9 2】

実施例 10

3-(5-(4-((2-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 4 5】



(10)

40

【 0 2 9 3】

中間体 10A : 1-シクロプロピル-3-フルオロベンゼン

20 mL のシンチレーションバイアルに、1-ブromo-3-フルオロベンゼン (500 mg, 2.86 mmol)、シクロプロピルボロン酸 (258 mg, 3.00 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂ (55.9 mg, 0.086 mmol)、THF (10 mL) および K₃PO₄ 水溶液 (2.86 mL, 8.57 mmol) を加

50

えた。空気を窒素で置換し、反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。この反応を、ブラインでクエンチした。反応混合物をエーテルで希釈した。有機層を濃縮し、40グラムのシリカゲルカラムを用いてISCOにより精製し、0～5%のEtOAc／ヘキサンで溶出した。適切なフラクションを合わせて溶媒を蒸発させ、表題化合物(261 mg, 収率67%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.26-7.19 (m, 1H), 6.91-6.81 (m, 2H), 6.76 (dt, $J=10.4$, 2.1 Hz, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.74-0.69 (m, 2H).

【0294】

中間体10B：1-(1,3-ジブロモプロピル)-3-フルオロベンゼン

DCM(10 mL)中の1-シクロプロピル-3-フルオロベンゼン(180 mg, 1.322 mmol)の溶液に、室温で、臭化カリウム(346 mg, 2.91 mmol)および水(10 mL)中の硝酸セリウムアンモニウム(1667 mg, 3.04 mmol)の溶液を加えた。反応混合物を攪拌した。0.75時間後、有機層を分離し、ブラインで洗い、濃縮した。残留物を溶離液としてヘキサンを用いたシリカゲル(40 g)のカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題生成物を収率64%で得た。

^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-*d*) δ 7.35 (td, $J=8.0$, 5.9 Hz, 1H), 7.21 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.16 (dt, $J=9.6$, 2.1 Hz, 1H), 7.04 (t, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.18 (dd, $J=8.9$, 5.8 Hz, 1H), 3.58 (ddd, $J=10.4$, 7.9, 5.4 Hz, 1H), 3.44 (dt, $J=10.4$, 5.8 Hz, 1H), 2.76 (ddt, $J=14.8$, 9.0, 5.8 Hz, 1H), 2.55 (ddt, $J=15.0$, 7.9, 5.7 Hz, 1H).

【0295】

実施例10：

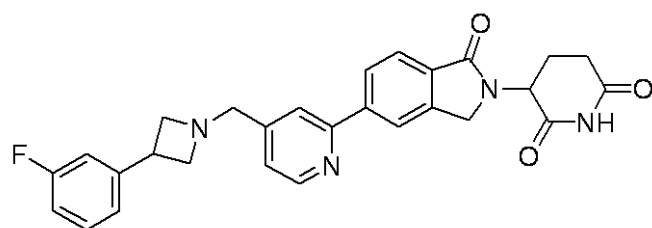
DMF(1 mL)に溶解した1-(1,3-ジブロモプロピル)-3-フルオロベンゼン(25 mg, 0.084 mmol)に、3-(5-(4-(アミノメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, 2HCl(35.8 mg, 0.084 mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.118 mL, 0.676 mmol)を加えた。反応混合物を、100℃に1時間加熱し、室温に冷却し、分取HPLC方法1で精製して、表題化合物(3.2 mg)を得た。分析HPLC；方法B；保持時間 1.68 min； $[\text{M}+\text{H}]^+$ 485.2.

【0296】

実施例11

3-(5-(4-((3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化46】



(11)

中間体11A：tert-ブチル 3-(2-トシルヒドラジニリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート(4 g, 23.4 mmol)に、4-メチルベンゼンスルホノヒドラジド(4.35 g, 23.4 mmol)を加えた後、トルエン(8 mL)を加えた。反応混合物を、還流で40分間加熱した。反応混合物を冷却した。固体を、濾取して、tert-ブチル 3-(2-トシルヒドラジニリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート(7.133 g, 21 mmol, 90 %収率)を得た。MS(ES)： m/z = 337.9 $[\text{M}-\text{H}]^-$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.85 (br s, 1H), 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 4.53-4.44 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.39 (s,

9H). 参照文献：1) Allwood, D. M. J. Org. Chem. 2014, 79, 328-338; 2) Barluenga, J. Nat. Chem., 2009, 1, 494-499.

【0297】

中間体11B：tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル 3-(2-トシルヒドラジニリデン)アゼチジン-1-カルボキシレート(200 mg, 0.589 mmol)、(3-フルオロフェニル)ボロン酸(124 mg, 0.884 mmol)および炭酸セシウム(288 mg, 0.884 mmol)を、真空で30分間、圧力安全弁付バイアル内に入れた。バイアルを窒素で再度充填した。乾燥1,4-ジオキサン(3 mL)を、窒素下に加えた。バイアルを密閉し、110℃で18時間加熱した後、室温に冷却した。反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液でクエンチした。混合物を、CH₂Cl₂で抽出した。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を除去して、残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~40% EtOAc/ヘキサン)で精製して、tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(65mg, 0.26mmol, 収率43.9%)を得た。¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ 7.47-7.30 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 1H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.04-6.97 (m, 1H), 4.41-4.33 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.89-3.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

10

【0298】

実施例11：

tert-ブチル 3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート(61 mg, 0.243 mmol)に、TFA/DCM(1:1, 1 mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。溶媒を蒸発させて、3-(3-フルオロフェニル)アゼチジンのTFA塩を得た。3-(5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHCl塩(25 mg, 0.062 mmol)に、3-(3-フルオロフェニル)アゼチジンTFA塩(20 mg, 0.075 mmol)/DMF(2 mL)を加えた後、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.107 mL, 0.615 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、濾過して、分取HPLCで精製して、3-(5-(4-(3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(13.8 mg, 0.028 mmol, 46.3%収率)を得た。分取HPLC条件：カラム：XBridge C18, 200 mm X 19 mm, 粒径5 μm; 移動相A：5:95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B：95:5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント：25分かけて20~60% B; 流量：20 mL/min; カラム温度：25℃。3-(5-(4-(3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰は、決定されなかった。LCMS(方法A)：保持時間 1.16 min. MS(ES)：m/z = 484.9 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=7.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.26-7.17 (m, 2H), 7.05 (br t, J=8.2 Hz, 1H), 5.21-5.11 (m, 1H), 4.56 (br d, J=17.2 Hz, 1H), 4.43 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.74-3.69 (m, 3H), 3.22 (br s, 2H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.63 (br d, J=17.3 Hz, 1H), 2.44 (br dd, J=12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.19-1.99 (m, 1H).

20

30

40

【0299】

実施例12~27

表3の化合物を、実施例1に記載の方法に従って製造した。

【表 9】

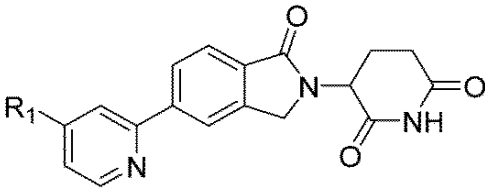
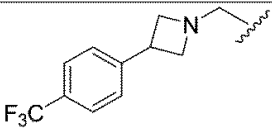
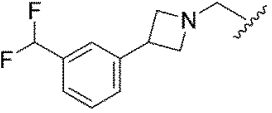
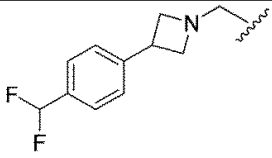
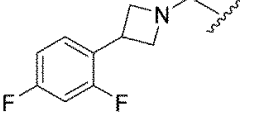
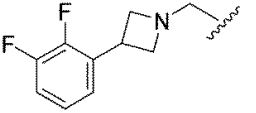
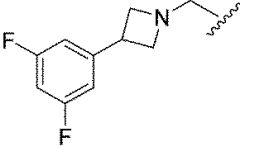
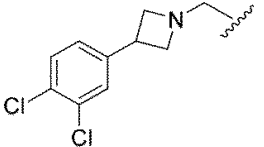
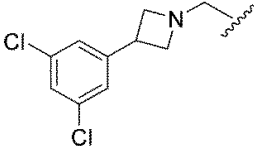
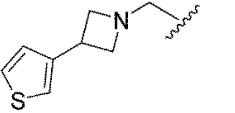


表 3

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
12		485.2	1.05	A
13		484.9	1.16	A
14		501.2	1.22	A
15		500.9	1.28	A
16		501.3	1.24	A
17		535.2	1.20	A
18		534.9	1.28	A

【表 1 0】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
19		535.2	1.25	A
20		517.2	1.13	A
21		517.0	1.25	A
22		503.2	1.62	B
23		503.2	1.09	A
24		503.2	1.09	A
25		535.1	1.41	A
26		535.1	1.28	A
27		473.1	1.01	A

【 0 3 0 0 】

実施例 2 8 ～ 3 0

表 4 の化合物を、市販のアミン類を用いて、実施例 1 に記載した一般的方法に従って製造した。

【表 1 1】

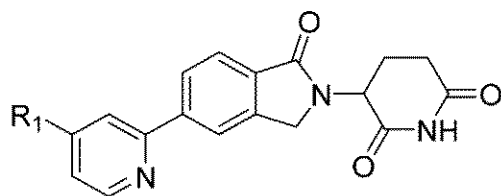


表 4

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
28		505.9	1.14	A
29		482.2	1.07	A
30		496.1	1.17	A
31		485.2	1.07	A

10

20

30

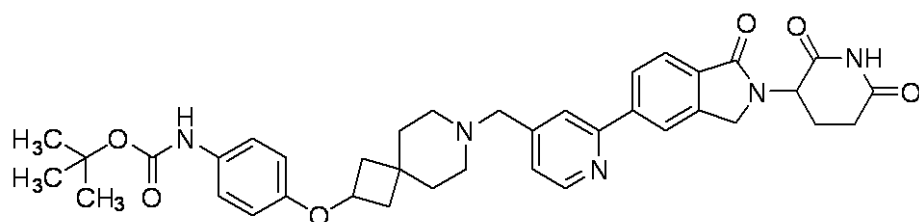
【0301】

実施例 32

tert-ブチル(4-((7-((2-(2-(2,6-ジオキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート

40

【化 4 7】



(32)

tert-ブチル(4-((7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(

50

17.53 mg, 0.053 mmol)および3-(5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.041 mmol)/DMF(1 mL)の懸濁溶液に、室温で、ヒューニツヒ塩基(0.071 mL, 0.406 mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、80℃で1.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：38 %Bで0分間保持、20分かけて38～78 %B、その後100 %Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSおよびUVシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、5.2 mg, (19%)であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11-9.01 (m, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 8.33-8.29 (m, 1H), 8.24-8.12 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.40-7.18 (m, 3H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.19-5.06 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.58-4.32 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 5H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.47-2.18 (m, 7H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 5H), 1.4.

10

【0302】

実施例33～67

表5の化合物は、tert-ブチル(4-((7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメートを、適切な第一級アミンまたは第二級アミンに置き換えて、実施例1に記載した方法に従って製造した。

20

30

40

50

【表 1 2】

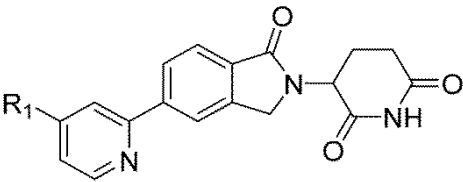


表 5

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
33		407.2	0.83	A
34		421.2	0.87	A
35		421.2	0.86	A
36		427.0	1.00	A
37		483.1	1.10	A
38		483.3	1.19	A
39		421.2	0.84	A
40		421.3	0.89	A

10

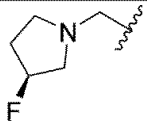
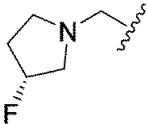
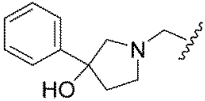
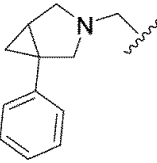
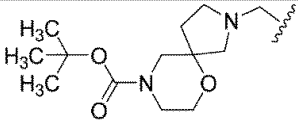
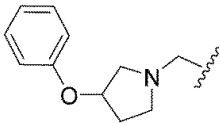
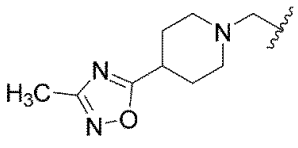
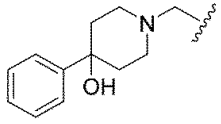
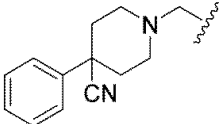
20

30

40

50

【表 1 3】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
41		423.19	0.94	A
42		423.19	0.94	A
43		497.1	1.06	A
44		493.4	1.15	A
45		575.9	1.17	A
46		497.1	1.19	A
47		501.2	0.93	A
48		511.2	1.1	A
49		520.4	1.26	A

10

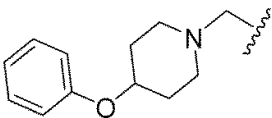
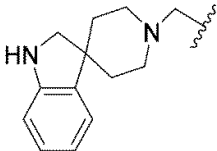
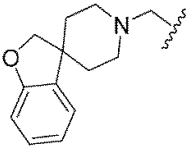
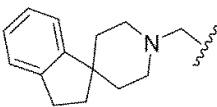
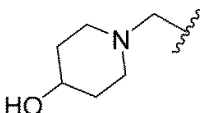
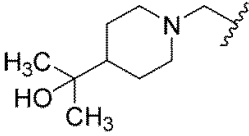
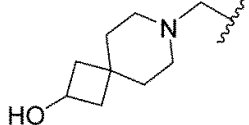
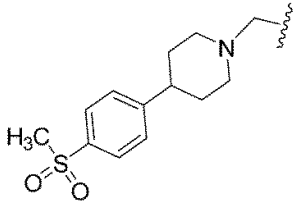
20

30

40

50

【表 1 4】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
50		511.1	1.23	A
51		522.3	0.91	A
52		523.2	1.30	A
53		521.1	1.38	A
54		435.2	0.84	A
55		477.1	0.97	A
56		474.9	0.91	A
57		573.2	0.99	A

10

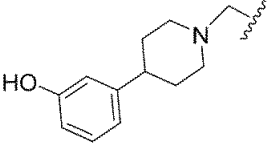
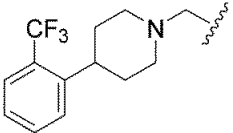
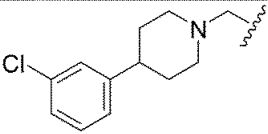
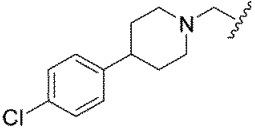
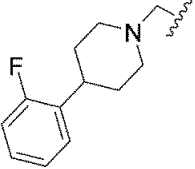
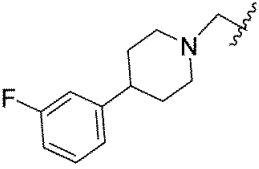
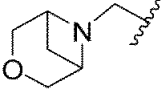
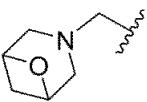
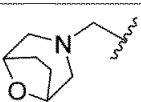
20

30

40

50

【表 1 5】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
58		511.2	1.0	A
59		563.1	1.38	A
60		529.2	1.27	A
61		529.10	1.42	A
62		513.1	1.23	A
63		513.2	1.18	A
64		432.9	0.85	A
65		433.1	0.92	A
66		447.2	0.98	A

10

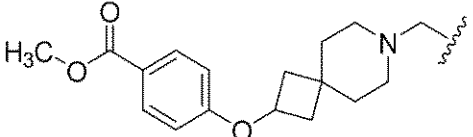
20

30

40

50

【表 1 6】

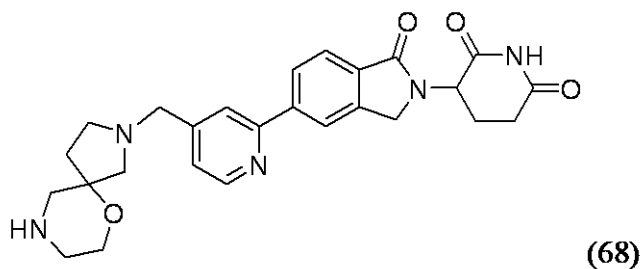
実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
67		609.0	1.39	A

10

【0303】

実施例 68

3-(5-(4-((6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン



20

2ドラムバイアル内のtert-ブチル 2-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-9-カルボキシレート(9.3 mg, 0.012 mmol)に、20% TFA/CH₂Cl₂(1mL, 0.012 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、DMFに溶解した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム；XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：0%Bで0分間保持、20分かけて0～40%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、4.0 mgであった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70-8.61 (m, 1H), 8.34-8.27 (m, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.89-7.81 (m, 1H), 7.37 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 5.13 (br dd, J=13.3, 5.3 Hz, 1H), 4.65-4.35 (m, 2H), 3.58-3.42 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.81-2.73 (m, 1H), 2.69-2.32 (m, 14H), 2.11-1.98 (m, 1H), 1.88-1.82 (m, 2H), 1.81-1.70 (m, 2H). LC MS：M+H=476.1 tr=0.88 min. (方法A).

30

40

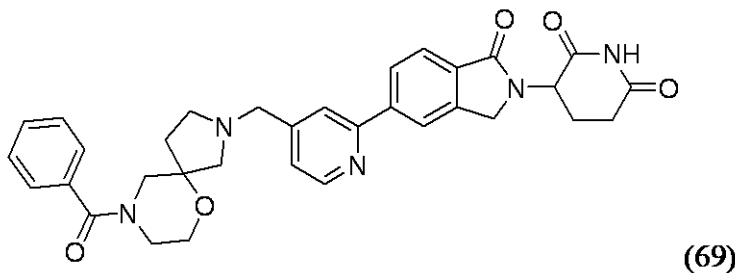
【0304】

実施例 69

3-(5-(4-((9-ベンゾイル-6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

50

【化 4 8】



3-(5-(4-((6-オキサ-2,9-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(10 mg, 0.021 mmol)/DMF(1 mL)の溶液に、安息香酸(3.85 mg, 0.032 mmol)を加えた後、HATU(11.99 mg, 0.032 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.037 mL, 0.210 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で5時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：1%Bで0分間保持、20分かけて1~41%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25 $^{\circ}$ C。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、22.5mgであった。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12-10.89 (m, 1H), 8.89-8.74 (m, 1H), 8.39-8.17 (m, 3H), 7.96-7.84 (m, 1H), 7.61-7.39 (m, 5H), 5.24-5.02 (m, 1H), 4.67-4.40 (m, 3H), 3.84-3.62 (m, 1H), 3.03-2.84 (m, 1H), 2.72-2.59 (m, 1H), 2.58-2.49 (m, 13H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.15-1.93 (m, 2H). LC MS: M+H=580.2 tr=1.01 min. (方法A).

【0305】

実施例70~88

表6の化合物を、実施例1に記載した一般方法に従って製造した。

【表 17】

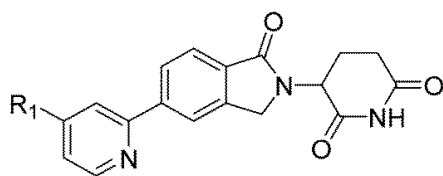


表 6

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
70		449.2	1.06	a
71		435.12	1.17	A
72		417.2	1.07	A
73		561.0	1.06	A
74		467.3	0.89	A
75		435.0	0.94	A
76		503.1	1.27	A

10

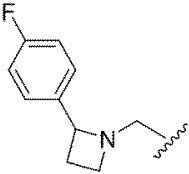
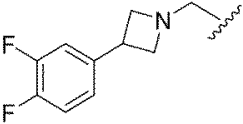
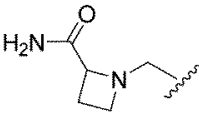
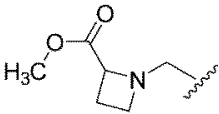
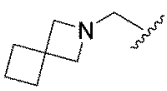
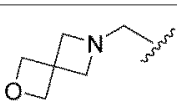
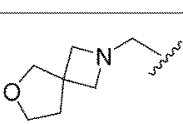
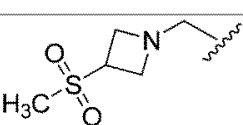
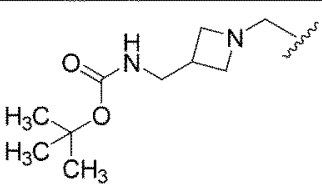
20

30

40

50

【表 1 8】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
77		485.2	1.09	A
78		503.1	1.19	A
79		434.1	0.82	A
80		449.0	0.96	A
81		431.2	0.93	A
82		433.3	0.87	A
83		447.1	0.92	A
84		469.2	1.05	B
85		520.2	1.53	B

10

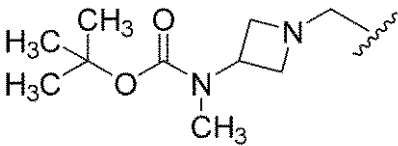
20

30

40

50

【表 19】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
86		520.2	1.34	B

*絶対立体化学は、決定されなかった

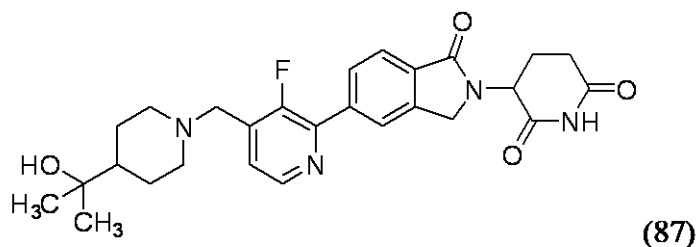
10

【0306】

実施例 87

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 49】



20

中間体 87A: tert-ブチル-5-アミノ-4-(5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

100 mLの丸底フラスコに、(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(1.00 g, 6.19 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(3.16 g, 7.12 mmol)、Pd(OAc)₂(0.069 g, 0.309 mmol)、ジ-tert-ブチル(メチル)ホスホニウムテトラフルオロボレート(0.154 g, 0.619 mmol)、ジオキサン(50 mL)およびK₂CO₃水溶液(10.32 mL, 30.9 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、空気を窒素で置換した。反応混合物を、攪拌しながら80℃で24時間加熱した。室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗い、有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させて、濃縮した。粗製混合物を、120gのシリカゲルカラムを用い、0~10% DCM/MeOHで溶出するISCOで精製し、表題化合物[2.37g(86%)]を得た。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.56 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=7.86 Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 7.94 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 6.41 (br s, 1 H) 5.38 (br s, 1 H) 4.92-4.99 (m, 3 H) 4.51-4.64 (m, 2 H) 2.16-2.45 (m, 5 H) 1.45 (s, 9 H).

30

40

【0307】

中間体 87B: 3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, HCl

DCM(50 mL)に溶解して、氷水浴にて冷却したtert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(2.38 g, 5.37 mmol)に、塩化チオニル(1.168 mL, 16.10 mmol)を滴加した。10分後、氷浴を外して、反応混合物を、室温まで温めた。20分後、反応

50

混合物を、濃縮乾固させ、得られた残留物を、酢酸(60 mL)に溶解した後、 PhSO_3H (1.867 g, 11.81 mmol)を加えた。反応混合物を、還流した(118℃)。3時間後、反応混合物を、濃縮乾固させて、3M HCl/MeOH(30 mL)を加え、0℃で約0.25時間攪拌した。次に、EtOAc(70 mL)を加え、反応混合物を攪拌した。5分後、混合物を、氷水浴中で約0.5時間静置した。表題化合物は析出し、これを濾過し、EtOAcで洗い、風乾した(収率74%)。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.02 (s, 1 H) 8.61 (d, $J=4.68$ Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.05 (d, $J=8.00$ Hz, 1 H) 7.89 (d, $J=8.00$ Hz, 1 H) 7.68 (t, $J=5.07$ Hz, 1 H) 5.17 (dd, $J=13.32, 5.12$ Hz, 1 H) 4.94 (s, 2 H) 4.53-4.62 (m, 1 H) 4.41-4.50 (m, 1 H) 2.88-3.00 (m, 1 H) 2.58-2.69 (m, 1 H) 2.36-2.48 (m, 1 H) 2.02-2.11 (m, 1 H).

10

【0308】

実施例87:

40 mLのバイアルに、3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, HCl(700 mg, 1.650 mmol)、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.87 mL, 16.50 mmol)、DMF(20 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(2.87 mL, 16.50 mmol)を加えて、80℃で1.5時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、10% LiCl水溶液およびブラインで2回洗い、 MgSO_4 上で乾燥し、濃縮した。混合物を、24グラムのシリカゲルカラムを用いてISCOで精製し、0~90% B/DCM(B=15% EtOH/EtOAc+0.1% トリエチルアミン)を用いて溶出して、表題化合物を、遊離塩基として収率58.4% (486 mg)にて得た。MS (ES): $m/z = 495.2$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$, ($\text{C}_{27}\text{H}_{31}\text{FN}_4\text{O}_4$ 494.2として計算); UHPLC-MS 保持時間は、1.16分であった; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 11.01 (s, 1 H) 8.53 (d, $J=4.68$ Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.04 (d, $J=8.00$ Hz, 1 H) 7.87 (d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 7.53 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 5.16 (dd, $J=13.32, 5.12$ Hz, 1 H) 4.56 (d, $J=17.56$ Hz, 1 H) 4.44 (d, $J=17.46$ Hz, 1 H) 4.05 (s, 1 H) 3.64 (s, 2 H) 2.88-2.99 (m, 3 H) 2.59-2.67 (m, 1 H) 2.36-2.48 (m, 1 H) 2.02-2.09 (m, 1 H) 1.98 (br t, $J=10.78$ Hz, 2 H) 1.67 (br d, $J=12.10$ Hz, 2 H) 1.29 (qd, $J=12.21, 3.37$ Hz, 2 H) 1.12-1.22 (m, 1 H) 1.04 (s, 6 H).

20

【0309】

分析HPLC方法A: カラム: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒径1.7 μm ; 移動相A: 5:95アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5アセトニトリル:水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む); 温度: 50℃; グラジエント: 3分間かけて0% B~100% B、その後100% Bで0.50分間保持; 流量: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV (220 nm)。

30

【0310】

分析HPLC方法B: カラム: Waters XBridge C18, 2.1 mm x 50 mm, 粒径1.7 μm ; 移動相A: 5:95アセトニトリル:水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む); 移動相B: 95:5アセトニトリル:水、0.1% トリフルオロ酢酸; 温度: 移動相B: 95:5アセトニトリル:水(0.1% トリフルオロ酢酸を含む); 温度: 50℃; グラジエント: 3分間かけて0% B~100% B、その後100% Bで0.50分間保持; 流量: 1 mL/分; 検出: MSおよびUV(220nm)。

40

【0311】

実施例88~91

表7の化合物を、実施例87に記載した一般的方法に従って製造した。

【表 20】

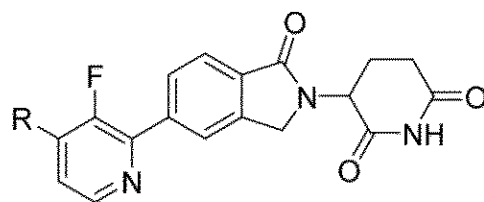


表 7

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
88		449.0	1.04	B
89		467.20	1.11	B
90		439.2	0.90	B
91		529.2	1.01	B

10

20

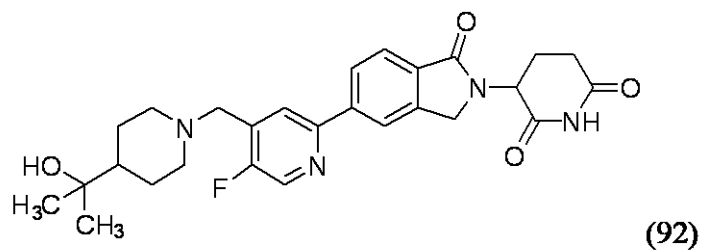
30

【0312】

実施例 92

3-(5-(5-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 50】



(92)

40

【0313】

中間体 92A : tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(5-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

20 mL のバイアルに、(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(0.4 g, 2.

50

476 mmol)、tert-ブチル(5)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018102725に示した方法により製造した)(1.650 g, 3.71 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.048 g, 0.074 mmol)、1,4-ジオキサン(12.38 mL)および3M K₃PO₄水溶液(4.13 mL, 12.38 mmol)を加えた。バイアルを密閉し、空気を窒素で置換した。反応混合物を、60℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル：水(25：5 mL)で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥させて、濾過し、濃縮した。粗生成物を、ISCOシリカゲルカラムクロマトグラフィー(40g Goldカラム、DCM-DCM中の20%メタノール性アンモニア0~100%を用いて溶出)を用いて精製して、tert-ブチル-5-アミノ-4-(5-(5-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(650 mg, 1.466 mmol, 59.2 %収率)を、淡褐色の固体として得た。エナンチオマー過剰の物質およびその後の中間体は、決定されなかった。MS (ES) : m/z = 444.04 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.62 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.08 (d, J=7.86 Hz, 2 H) 8.07 (s, 1 H) 7.94 (d, J=7.70 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=4.98 Hz, 1 H) 6.41 (br s, 1 H) 5.38 (br s, 1 H) 4.92-4.99 (m, 3 H) 4.51-4.64 (m, 2 H) 2.16-2.45 (m, 5 H) 1.45 (s, 9 H).

10

【0314】

中間体92B：3-(5-(5-フルオロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, HCl塩

20

塩化チオニル(0.319 mL, 4.40 mmol)を、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(5-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.65 g, 1.466 mmol)/DCM(7.5 mL)の冷却した溶液(0℃)に滴加した。10分間後、氷浴を外して、反応混合物を、室温まで温めた。30分後、反応混合物を濃縮乾固させた。残留物を酢酸(3 mL)に溶解し、ベンゼンスルホン酸(0.510 g, 3.22 mmol)を加えた。反応混合物を電子レンジ中120℃で25分間加熱した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、3M 塩酸/MeOH(4mL)を加えて、完全に溶解するまで0℃(氷水浴)で撹拌した。この溶液に酢酸エチル(12mL)を加えた。反応混合物を5分間撹拌した。反応混合物を、氷水浴中で30分間静置した。沈殿物を濾過し、EtOAcで洗い、風乾して、3-(5-(4-(クロロメチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(480 mg, 1.238 mmol, 収率84 %)を、塩酸塩として得た。MS (ES) : m/z = 388.2 [M+H]⁺.

30

【0315】

実施例92：

DMF(650 μL)に溶解した3-(5-(3-(クロロメチル)-4-フルオロフェニル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, HCl(55 mg, 0.130 mmol)に、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール塩酸塩(50 mg, 0.280 mmol)を加えた後、ヒューニッヒ塩基(136 μL, 0.780 mmol)を加えた。得られた混合物を、1時間撹拌しながら80℃に加熱した。反応混合物を冷却し、DMF(0.5 mL)を用いてさらに希釈した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：35%Bで0分間保持、35~75%Bで22分間保持、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションして、乾燥させ、3-(5-(5-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(13.6 mg, 0.027 mmol, 21.21 %収率)を得た。LCMS(方法A)：保持時間 1.02 分；MS (ES) : m/z = 495.10 [M+H]⁺；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (s, 1 H) 8.53 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.04 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.87

40

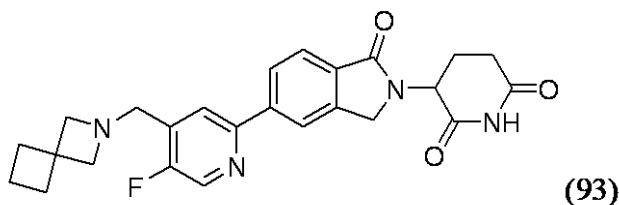
50

(d, $J=8.39$ Hz, 1 H) 7.53 (t, $J=4.93$ Hz, 1 H) 5.16 (dd, $J=13.32$, 5.12 Hz, 1 H) 4.56 (d, $J=17.56$ Hz, 1 H) 4.44 (d, $J=17.46$ Hz, 1 H) 4.05 (s, 1 H) 3.64 (s, 2 H) 2.88-2.99 (m, 3 H) 2.59-2.67 (m, 1 H) 2.36-2.48 (m, 1 H) 2.02-2.09 (m, 1 H) 1.98 (br t, $J=10.78$ Hz, 2 H) 1.67 (br d, $J=12.10$ Hz, 2 H) 1.29 (qd, $J=12.21$, 3.37 Hz, 2 H) 1.12-1.22 (m, 1 H) 1.04 (s, 6 H).
【0316】

実施例93

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-5-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
【化51】

10



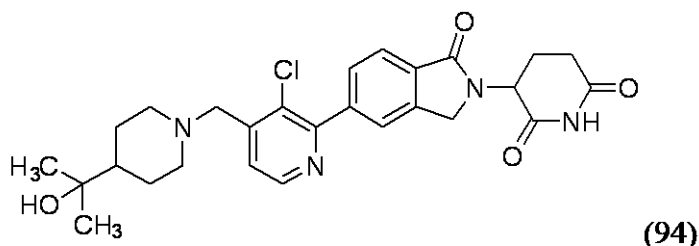
実施例93を、実施例92に記載した一般的方法に従って製造した。 $m/z = 449.00$ [$M+H$] $^+$; 保持時間(方法B): 1.06分.

20

【0317】

実施例94

3-(5-(3-クロロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
【化52】



30

中間体94A: tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

20mLのバイアルに、(2,3-ジクロロピリジン-4-イル)メタノール(400mg, 2.247mmol)、tert-ブチル(5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018102725に開示された方法により製造)(1498mg, 3.37mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(43.9mg, 0.067mmol)、1,4-ジオキサン(12mL)および3M K₃PO₄水溶液(3.75mL, 11.24mmol)を添加した。バイアルを密閉し、空気を窒素で置換した。反応混合物を、60℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル-水(25:5mL)で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗い、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムを用いてISCOカラムクロマトグラフィー(40g Goldカラム、DCM-DCM中で20%メタノール性アンモニアの0~100%で溶出)で精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(700mg, 1.400mmol, 収率62.3%)を、淡褐色固体として得た。この物質およびその後の中間体のエナンチオマー過剰は、決定されなかった。MS (ES): $m/z = 460.03$ [$M+H$] $^+$. ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.62 (d, $J=4.68$ Hz, 1 H) 7.85 - 7.62 (m, 6H), 5.71 (br s, 1

40

50

H) 5.38 (br s, 1 H) 4.92-4.99 (m, 3 H) 4.51-4.64 (m, 2 H) 2.16-2.45 (m, 5 H) 1.45 (s, 9 H).

【0318】

中間体94B：3-(5-(3-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHCl塩

塩化チオニル(0.33 mL, 4.52 mmol)を、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3-クロロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.7 g, 1.52 mmol)/DCM(7.5 mL)の冷却した溶液(0℃)に加えた。10分後、氷浴を外して、反応混合物を室温まで温めた。30分後、反応混合物を濃縮乾固した。残留物を、酢酸(3 mL)に溶解し、ベンゼンスルホン酸(0.53 g, 3.35 mmol)を加えた。反応混合物を、電子レンジにて120℃で25分間加熱した。反応混合物を濃縮乾固した。次に、3M塩酸/MeOH(4mL)を残留物に加えて、反応混合物を0℃(氷水浴)で完全に溶解するまで攪拌した。その後、酢酸エチル(12mL)を加え、反応混合物を攪拌した。5分後、反応混合物を、氷水浴中で30分間静置した。沈殿物を濾過し、酢酸エチルで洗い、風乾させた後、3-(5-(3-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(400 mg, 0.940 mmol, 61.8 %収率)をHCl塩として得た。MS(ES)：m/z = 各々404.1、406.1 [M+H]⁺および[M+2H]⁺。

10

【0319】

実施例94：

DMF(650 μL)に溶解した3-(5-(3-クロロ-4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,HCl(25 mg, 0.06 mmol)に、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール,HCl(15.3 mg, 0.09 mmol)を加えた後に、ヒューニツヒ塩基(60 μL, 0.30 mmol)を加えた。得られた混合物を、1時間攪拌しながら80℃に加熱した。反応混合物を冷却し、DMF(0.5 mL)を用いてさらに希釈した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：35%Bで0分間保持、22分間かけて35～75%B、100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心して、蒸発乾燥させ、3-(5-(3-クロロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15.8 mg, 0.030 mmol, 収率52.3 %)を得た。LCMS(方法A)：保持時間 1.03分間；MS(ES)：m/z = 511.20 [M+H]⁺；¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (s, 1 H) 8.21 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.81 (m, 2 H) 7.41 (t, J=4.93 Hz, 1 H) 5.16 (dd, J=13.32, 5.12 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=17.56 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=17.46 Hz, 1 H) 4.05 (s, 1 H) 3.64 (s, 2 H) 2.88-2.99 (m, 3 H) 2.59-2.67 (m, 1 H) 2.36-2.48 (m, 1 H) 2.02-2.09 (m, 1 H) 1.98 (br t, J=10.78 Hz, 2 H) 1.67 (br d, J=12.10 Hz, 2 H) 1.29 (qd, J=12.21, 3.37 Hz, 2 H) 1.12-1.22 (m, 1 H) 1.04 (s, 6 H)。

20

30

40

【0320】

実施例95-97

表8の化合物を、実施例93に記載した一般的方法に従って製造した。

【表 2 1】

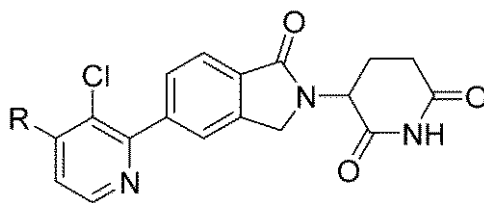


表 8

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
95		511.20	1.05	B
96		497.20	0.96	B
97		483.10	1.01	B

10

20

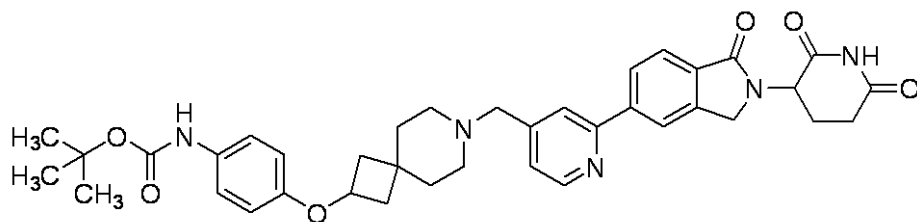
30

【0321】

実施例 98

tert-ブチル(4-((7-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート

【化 5 3】



(98)

40

中間体98A：tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

100mLフラスコに、(2-クロロピリジン-4-イル)メタノール(1.50 g, 10.45 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(6.96 g, 15.67 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.204 g, 0.313 mmol)、ジオキサン(50 mL)およびK₃PO₄水溶液(17.41 mL, 52.2 mmol)を加えた。フラスコを密閉し、空気を窒素で置換した

50

後、攪拌しながら60℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗い、有機層をMgSO₄上で乾燥させて、濃縮した。固体を、0~85% DC M/B[B=15% EtOH/EtOAc+0.1% トリエチルアミン]で溶出するISCOによるシリカゲルカラムを用いて精製し、標題化合物[3.01g(収率68%)]を得た。MS(ES): m/z = 426.2 [M+H]⁺.

【0322】

中間体98B: (S)-3-(5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

DCM(110mL)に溶解して、氷水浴で冷却したtert-ブチル(S)-5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(7.1 g, 16.69 mmol)に、塩化チオニル(3.63mL, 50.1mmol)を滴加した。10分後、氷水浴を外して、反応混合物を室温まで昇温させた。0.5時間後、反応混合物を濃縮乾固した。得られた残留物を、酢酸(110 mL)に溶解し、PhSO₃H(5.81 g, 36.7 mmol)を加えた。反応混合物を、118℃で3時間還流した。その後、3M 塩酸/MeOH(70mL)を加え、混合物を0℃(氷水浴)で完全に溶解するまで攪拌した。その後、EtOAc(150mL)を加え、混合物を攪拌した。約5分後、混合物を氷水浴中で約0.5時間静置した。沈殿物を濾過し、冷EtOAcで洗い、その後風乾して、標題化合物を、89%収率で得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 11.05-10.98 (m, 1H), 8.76 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.24 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.56 (d, J=1.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J=1.0 Hz, 1H), 3.00-2.88 (m, 1H), 2.67-2.59 (m, 1H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.11-1.99 (m, 1H).

【0323】

実施例98:

tert-ブチル(4-((7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメート(17.53 mg, 0.053 mmol)および3-(5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.041 mmol)/DMF(1 mL)の懸濁溶液に、室温で、ヒューニツヒ塩基(0.071 mL, 0.406 mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉して、80℃で1.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 38% Bで0分間保持、20分間かけて38~78% B、その後0分間100% Bで保持; 流量: 20 mL/min; カラム温度: 25℃。フラクションの回収を、MSおよびUVシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションして、乾燥させた。生成物の収量は、5.2 mg, (19%)であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11-9.01 (m, 1H), 8.68-8.58 (m, 1H), 8.33-8.29 (m, 1H), 8.24-8.12 (m, 1H), 7.99-7.92 (m, 1H), 7.89-7.79 (m, 1H), 7.40-7.18 (m, 3H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.19-5.06 (m, 1H), 4.66-4.61 (m, 1H), 4.58-4.32 (m, 2H), 3.62-3.51 (m, 5H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.71-2.60 (m, 1H), 2.47-2.18 (m, 7H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.77-1.65 (m, 2H), 1.67-1.55 (m, 5H), 1.48-1.40 (m, 9H) LCMS(方法B): 保持時間 1.56 min, [M+H]⁺ 660.2.

【0324】

実施例99~108

表9の化合物は、tert-ブチル(4-((7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)オキシ)フェニル)カルバメートを適切な第一級または第二級アミンと置き換えて、実施例98について記載した一般的方法に従って製造した。

10

20

30

40

【表 2 2】

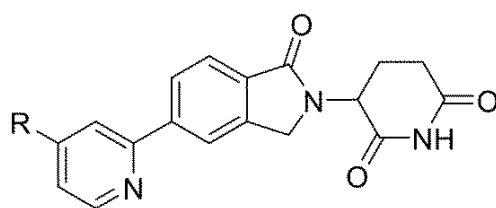
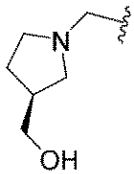
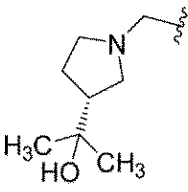
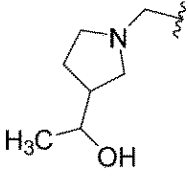
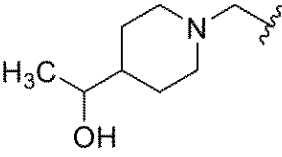


表 9

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
99		462.7	0.93	B
100		461.4	0.86	B
101		447.2	0.88	B
102		435.1	0.87	B
103		488.2	0.99	B
104		463.2	0.90	B

【表 2 3】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
105		435.2	0.87	B
106		463.2	0.93	B
107		449.2	0.92	B
108		463.2	0.89	B

10

20

30

【0325】

実施例109～115

表10の化合物を、適切な第一級または第二級アミンを用いて、実施例149について記載した一般的方法に従って製造した。

40

50

【表 2 4】

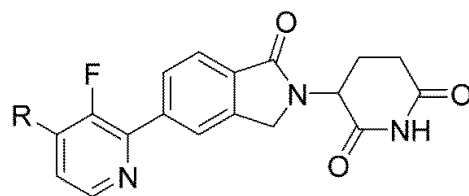


表 10

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時 間(分)	HPLC 方法
109		453.0	0.91	B
110		481.1	0.92	B
111		481.2	1.02	B
112		467.2	0.95	B
113		481.2	0.94	B
114		439.2	0.90	B
115		439.2	0.90	B

【0326】

実施例116

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

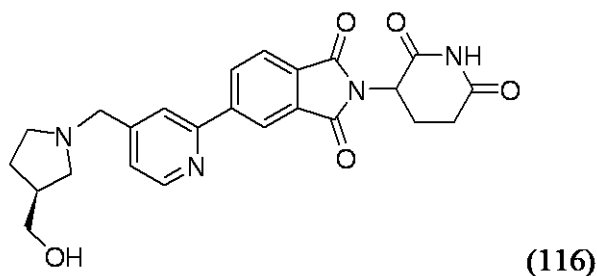
20

30

40

50

【化 5 4】



10

中間体116A：5-ブromo-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

250 mLのバイアルに入れた5-ブromoイソベンゾフラン-1,3-ジオン(5 g, 22.03 mmol)、tert-ブチル 4,5-ジアミノ5-オキソペンタノエート(4.45 g, 22.03 mmol)および酢酸ナトリウム(1.807 g, 22.03 mmol)に、酢酸(50 mL)を加えた。ボトルを密閉して、150℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却して、沈殿物が形成した。固体を、濾取して、真空下で6時間乾燥させて、5-ブromo-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(2 g, 25%収率)を、オフホワイトの固体として得た。MS：M-H=335.

20

【0327】

中間体116B：2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

ジオキサン(20 mL)中の(2-クロロピリジン-4-イル)メタノール(500 mg, 3.48 mmol)の攪拌溶液に、ヘキサメチルジチン97%(1.083 mL, 5.22 mmol)を加えた。混合物を、5分間窒素でパージし、次いで[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(227 mg, 0.348 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、100℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却した。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、ジオキサンにより洗った。合わせた濾液を、250 mLの密閉ボトルに移した。その後、5-ブromo-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(1 g, 2.97 mmol)を加えた。混合物を、N₂で5分間パージした。次に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(0.312 g, 0.445 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、110℃で3時間加熱した。反応混合物を、セライトでろ過した。ろ液を濃縮し、ISCO 80 gカラム, 65 mL/min, 0~15% MeOH/CH₂Cl₂で精製した。目的物を10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出した。濃縮後、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(370 mg, 0.962 mmol, 32.4 %収率)を、オフホワイトの固体として得た。MS：M+H=366；¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.12 (s, 1H), 8.67 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.57 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.42 (d, J=4.6 Hz, 1H), 5.17 (dd, J=12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.97-2.75 (m, 1H), 2.62-2.50 (m, 9H), 2.18-2.01 (m, 1H).

30

40

【0328】

中間体116C：5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(370 mg, 1.013 mmol)/CH₂Cl₂(3 mL)の溶液に、0℃で、塩化チオニル(0.220 mL, 3.04 mmol)を滴加した。反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮して、5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(389 mg, 0.912 mmol, 収率90%)を、オフホワイト固体として得た。MS：M+H=384.2.

【0329】

50

実施例116：

3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.039 mmol)/DMF(1 mL)の溶液に、室温で、1-(ピロリジン-3-イル)エタン-1-オール(8.91 mg, 0.077 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、80℃で3時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：3%Bで0分間保持、20分かけて3～43%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させ、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-(4-(((S)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(1.1 mg, 2.453 μmol, 6.28 %収率)を得た。M+H=449.1, tr= 0.95分(方法B). ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.15 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.62 (br d, J=7.6 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.35 (br s, 2H), 8.09 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 5.20 (br dd, J=13.0, 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 1H), 3.40 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.00-2.78 (m, 4H), 2.75-2.56 (m, 3H), 2.56-2.52 (m, 4H), 2.21-2.00 (m, 3H), 1.90 (s, 1H), 1.16 (t, J=7.3 Hz, 3H)

10

20

【0330】

実施例117～126

表11の化合物を、5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを適切な第一級アミンまたは第二級アミンで置換し、実施例116に記載した一般的方法に従って製造した。

30

40

50

【表 2 5】

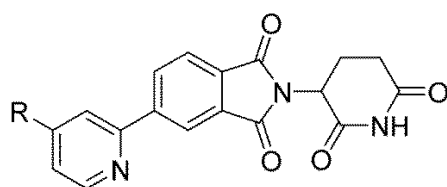


表 11

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
117		477.2	1.01	B
118		477.2	0.99	B
119		463.1	0.98	B
120		491.2	1.05	B
121		477.1	1.19	B
122		475.2	1.02	B
123		435.1	0.98	B

10

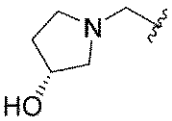
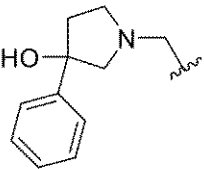
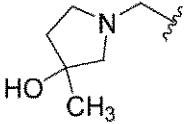
20

30

40

50

【表 2 6】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
124		425.1	0.90	B
125		511.0	1.20	B
126		449.1	1.0	B

10

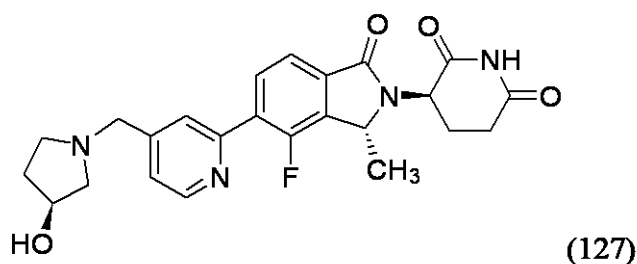
20

【0331】

実施例127

(R)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化55】



30

中間体127A：4-ブromo-2-エチル-3-フルオロ安息香酸

4-ブromo 2,3-ジフルオロ安息香酸(2.0 g, 8.44 mmol)/テトラヒドロフラン(40 mL)の溶液を、-78℃に冷却し、臭化エチルマグネシウム(8.44 mL, 25.3 mmol)/THFの1M 溶液を滴加した。反応混合物を、室温まで温め、窒素雰囲気下で12時間攪拌した。反応を、0℃で、MeOH(15 mL)を滴加してクエンチさせた。揮発成分を減圧除去し、残留物を、EtOAcおよび2M 塩酸水溶液の間に分配した。層を分離し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 40gカラム, 0~80% EtOAc/石油-エーテル)で精製し、4-ブromo-2-エチル-3-フルオロ安息香酸(1 g, 48 %収率)を得た。LCMS(方法A)：保持時間 0.69 min, [M-H]⁺ 245.1, 247.1; ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.36 (s, ¹H), 7.68-7.53 (m, 2H), 2.95 (qd, J = 7.4, 2.6 Hz, 2H), 1.24-1.06 (m, 3H)

40

【0332】

中間体127B：メチル 4-ブromo-2-エチル-3-フルオロベンゾエート

アセトン(15 mL)中の4-ブromo-2-エチル-3-フルオロ安息香酸(0.7 g, 2.83 mmol)

50

および K_2CO_3 (0.783 g, 5.67 mmol) の攪拌混合物に、硫酸ジメチル (0.541 mL, 5.67 mmol) を、室温で滴加した。反応混合物を、50℃で14時間攪拌し、セライトパッドでろ過した。ろ液を真空濃縮し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 24 g カラム, 0~50% EtOAc/石油-エーテル) で精製し、メチル 4-ブromo-2-エチル-3-フルベンゾエート (0.51 g, 69 % 収率) を、無色油状物として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CHCl_3$ -d) δ 7.58-7.51 (m, 1H), 7.49-7.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.01 (qd, J = 7.4, 2.6 Hz, 2H), 1.23 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【0333】

中間体 127C: メチル 4-ブromo-2-(1-ブromoエチル)-3-フルオロベンゾエート

メチル 4-ブromo-2-エチル-3-フルオロベンゾエート (0.515 g, 1.972 mmol) / DCE (10 mL) の攪拌溶液に、NBS (0.386 g, 2.170 mmol)、次いで AIBN (0.065 g, 0.394 mmol) を加えた。反応混合物を、85℃で15時間加熱した。反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、飽和 10% 硫酸ナトリウム水溶液およびブラインで洗った。有機層を、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、真空濃縮した。得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 24 g カラム, 0~30% EtOAc/石油-エーテル) で精製し、メチル 4-ブromo-2-(1-ブromoエチル)-3-フルベンゾエート (0.6 g, 89 % 収率) を、白色固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $CHCl_3$ -d) δ 7.70-7.53 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 6.16-5.87 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 1.95 (dd, J = 7.0, 1.3 Hz, 3H).

【0334】

中間体 127D: tert-ブチル (4S)-5-アミノ-4-(5-ブromo-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

メチル 4-ブromo-2-(1-ブromoエチル)-3-フルオロベンゾエート (0.86 g, 2.53 mmol) および H-GLU(OTBU)-NH₂ HCL (0.845 g, 3.54 mmol) / アセトニトリル (15 mL) の攪拌溶液に、DIPEA (1.325 mL, 7.59 mmol) を加えた。反応混合物を、85℃で15時間加熱した。揮発成分を減圧除去し、フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , 40 g カラム, 0~10% MeOH/DCM) で精製して、tert-ブチル (4S)-5-アミノ-4-(5-ブromo-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート (0.23 g, 収率 21 %) を、淡黄色固体として得た。LCMS (方法 A): 保持時間 1.19 分, $[M+23H]^+$ 451.3, 453.4.

【0335】

中間体 127E: tert-ブチル (S)-5-アミノ-4-((R)-5-ブromo-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

中間体 127D を、以下の条件を用いて分取 SFC により分離した: Chiralpak IG カラム (250 x 30 mm (5 μ m); 65% CO₂; 40% 5 mM NH₄OAc/ACN: MeOH (1:1)) を用いて溶出; 100 bar; 流量: 160 g/min; 40℃; 220 nM でモニタリングする。中間体 127E を、5.5 分にて溶出した。

分析 SFC 条件: Chiralpak IG カラム (250 x 4.6 mm (5 μ m); 65% CO₂; 35% 5 mM NH₄OAc/ACN: MeOH (1:1)) を用いて溶出; 100 bar; 流量: 3.0 g/min; 35℃; 220 nM でモニタリング (RT = 7.5 分)。

【0336】

中間体 127F: ((R)-2-((S)-1-アミノ-5-(tert-ブトキシ)-1,5-ジオキソペンタン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-5-イル) ボロン酸

DME (150 mL) 中の中間体 127E (3.5 g, 8.15 mmol)、酢酸カリウム (1.200 g, 12.23 mmol)、BisPin (3.11 g, 12.23 mmol) の攪拌溶液に、アルゴンで5分間パージし、PdCl₂(dppf)₂-CH₂Cl₂ 付加物 (0.666 g, 0.815 mmol) を 25℃ で加えた。反応混合物を密閉し、90℃ に加熱し、16 時間攪拌し続けた。反応混合物を、セライトパッドで濾過し、EtOAc (20 mL) で洗った。ろ液を減圧蒸発させ、粗製化合物を得た。粗製化合物を、ジエチルエーテル (150 mL) に再溶解し、セライトパッドで濾過し、EtOAc (20 mL) で洗い、ろ液を減圧下に蒸発させて、tert-ブチル (S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソ

10

20

30

40

50

インドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート粗製化合物を、黒色液体として得た。MS : M+H=477.

【0337】

中間体127G : tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

250 mL丸底フラスコに、(2-クロロピリジン-4-イル)メタノール(1.754 g, 12.22 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(3.88 g, 8.15 mmol)、ジオキサン(80 mL)および2 M K₃PO₄水溶液(12.22 mL, 24.44 mmol)を入れた。フラスコを、N₂で5分間パージし、Pd(dtbpf)Cl₂(0.265 g, 0.407 mmol)を加えた。反応フラスコを密閉し、60℃で一晩加熱した。反応混合物を、EtOAcで希釈し、ブラインで洗い、有機層を分離し、濃縮した。粗製物質を、ISCO 80gカラム(60 mL/分、0~20% MeOH/CH₂Cl₂で40分間)で精製した。目的の生成物は、10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出した。目的の生成物を含むフラクションをプールし、濃縮して、tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-5-(4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(700 mg, 1.530 mmol, 18.78 %収率)を、淡黄色固体として得た。LC MS : tr=0.76 min. M+H=458.1.

【0338】

中間体127H : tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

中間体127G(700 mg, 1.530 mmol)/CH₂Cl₂(10 mL)の溶液に、0℃で、塩化チオニル(0.222 mL, 3.06 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で3時間攪拌した。混合物を、ロータリーエバポレーターにより溶媒を除去し、tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(700 mg, 1.471 mmol, 96 %収率)を得た。MS : M+H=476.4.

【0339】

中間体127I : (R)-3-((R)-5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

バイアル中の中間体127H(525 mg, 1.103 mmol)に、AcOH (5 mL)を加えた後、ベンゼンスルホン酸(174 mg, 1.103 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、120℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、溶媒を除去した。(R)-3-((R)-5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(443 mg, 0.937 mmol, 85 %収率)を、黒色固体として得た。MS : M+H=402.3.

【0340】

実施例127 :

室温で、5-(4-(クロロメチル)ピリジン-2-イル)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(15 mg, 0.039 mmol)/DMF(1 mL)の溶液に、(S)-ピロリジン-3-オール(6.50 mg, 0.075 mmol)およびヒューニツヒ塩基(0.033 mL, 0.187 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、80℃で3時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：1%Bで0分間保持、20分かけて1~41%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。(R)-3-((R)-4-フルオロ-5-(4-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(

12.6 mg, 0.027 mmol, 73.3 %収率)を得た。LC MS: M+H=453.2 tr=0.90 min (方法B)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (d, J=4.9 Hz, 2H), 8.04 (br t, J=7.2 Hz, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.71-7.57 (m, 2H), 7.39 (d, J=4.6 Hz, 2H), 5.05 (br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.94 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.82 (br dd, J=12.8, 5.2 Hz, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.22 (br s, 2H), 3.76-3.64 (m, 3H), 2.94-2.78 (m, 2H), 2.77-2.56 (m, 8H), 2.54 (s, 13H), 2.48-2.43 (m, 2H), 2.41-2.20 (m, 3H), 2.10-1.94 (m, 4H), 1.90 (s, 4H), 1.63-1.47 (m, 8H).

【0341】

実施例128～142

表12の化合物を、中間体127Hの塩化物を、適切な第一級または第二級アミンで置換して、実施例127に記載した方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 2 7】

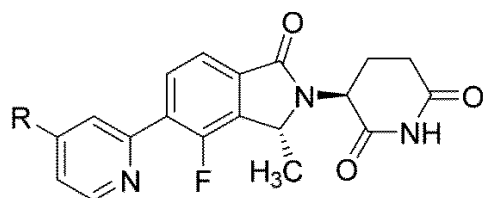
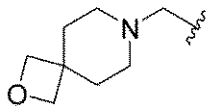
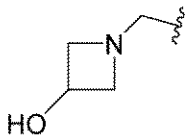
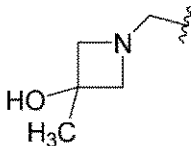
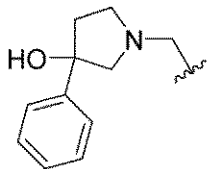
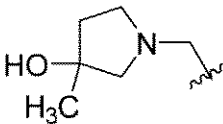
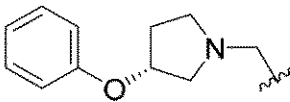
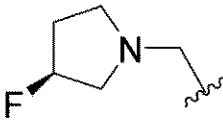


表 12

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
128		453.0	0.94	B
129		495.2	0.96	B
130		495.2	0.96	B
131		467.1	0.94	B
132		509.1	0.97	B
133		467.1	0.94	B
134		481.1	0.97	B
135		495.1	0.98	B

【表 2 8】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
136		493.1	0.96	B
137		439.1	0.94	B
138		453.0	0.91	B
139		529.2	1.07	B
140		467.1	0.97	B
141		529.1	1.23	B
142		455.1	0.90	B

【0342】

実施例143

3-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

10

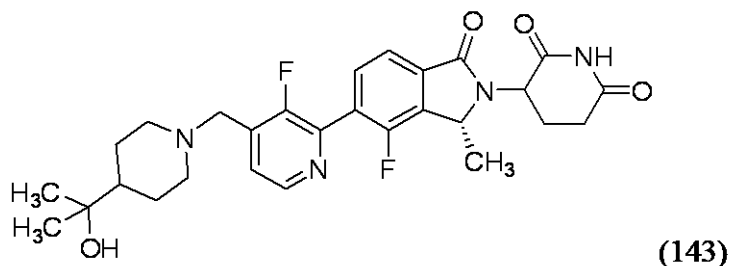
20

30

40

50

【化 5 6】



10

中間体143A：tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(100 mg, 0.619 mmol)/ジオキサン(3 mL)の溶液に、室温でヘキサメチルジチン(243 mg, 0.743 mmol)を加えた。混合物を、N₂で2分間パージした。その後、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(40.3 mg, 0.062 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、100℃で80分間加熱した。反応混合物をセライトでろ過した。M+H=292.1。

【0343】

この濾液に中間体130E(50mg, 0.116mmol)を加えた。混合物を、N₂で2分間パージした。その後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(8.18mg, 0.012 mmol)を加えて、反応容器を密閉し、110℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却した後、セライトを通して濾過した。ろ液を濃縮し、ISCO 40gカラム(40mL/分、0~10% MeOH/CH₂Cl₂で30分)を用いて精製した。目的の生成物を、10% MeOH/CH₂Cl₂で溶出した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて濃縮し、tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(26 mg, 0.049 mmol, 収率42.3 %)を、淡褐色固体として得た。LC MS：M+H=476 tr=0.86分(方法A)。¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ 8.57 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.84-7.70 (m, 2H), 7.60 (t, J=5.0 Hz, 1H), 7.38-7.17 (m, 2H), 6.73 (br s, 1H), 5.41-5.28 (m, 1H), 5.00-4.85 (m, 3H), 4.75 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.63-2.50 (m, 1H), 2.44-2.18 (m, 4H), 1.69-1.58 (m, 5H), 1.49-1.40 (m, 10H), 1.37-1.22 (m, 2H), 1.05-0.79 (m, 1H)。

20

30

【0344】

中間体143B：tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(26 mg, 0.055 mmol)/CH₂Cl₂(1 mL)に、0℃で塩化チオニル(7.93 μL, 0.109 mmol)を滴加した。反応混合物を、0℃で2時間攪拌した。溶媒を留去して、tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(27 mg, 0.049 mmol, 90 %収率)を、淡褐色固体として得た。

40

【0345】

中間体143C：(R)-3-((R)-5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-((R)-5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(27 mg, 0.055 mmol)/AcOH(2 mL)に、室温で、ベンゼンスルホン酸(8.65 mg, 0.055

50

mmol)を加えた。反応容器を、密閉し、130℃で3時間加熱した。溶媒を除去して、(R)-3-((R)-5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(22 mg, 0.047 mmol, 86 % 収率)を、褐色固体として得た。LC MS: M+H=420.3.

【0346】

実施例143:

3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.039 mmol)/DMF(1 mL)の溶液に、室温で、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール(6.82 mg, 0.048 mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.021 mL, 0.119 mmol)を加えた。反応容器を密閉し、80℃で3時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した: カラム: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 8%Bで0分間保持、20分かけて8~48%B、その後100%Bで0分間保持; 流量: 20 mL/分; カラム温度: 25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させ、3-((R)-4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-3-メチル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(7.8 mg, 0.014 mmol, 59.1 % 収率)を得た。LC MS: tr=0.968 min(方法B)、M+H=527.2. ¹H NMR((500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (br d, J=19.7 Hz, 1H), 8.54 (d, J=4.7 Hz, 2H), 7.78-7.64 (m, 4H), 7.59 (t, J=5.0 Hz, 2H), 5.06 (q, J=6.5 Hz, 1H), 4.95 (q, J=6.6 Hz, 1H), 4.82 (br dd, J=12.4, 5.2 Hz, 1H), 4.72 (br s, 1H), 4.09 (s, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.52-3.31 (m, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.94-2.79 (m, 5H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.69-2.57 (m, 4H), 2.54 (s, 16H), 2.48-2.28 (m, 1H), 2.20-2.01 (m, 2H), 1.96 (br t, J=11.0 Hz, 4H), 1.66 (br d, J=11.8 Hz, 4H), 1.53 (br d, J=6.7 Hz, 3H), 1.51 (br d, J=6.8 Hz, 3H), 1.38-1.21 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 2H), 1.03 (s, 11H).

【0347】

実施例144

表13の化合物を、中間体143Cの塩化ベンジルを、適切な第一級または第二級アミンで置換して実施例14に記載した一般的方法に従って製造した。

【表29】

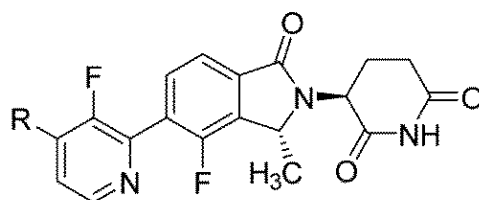


表 13

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
144		471.2	0.91	A

10

20

30

40

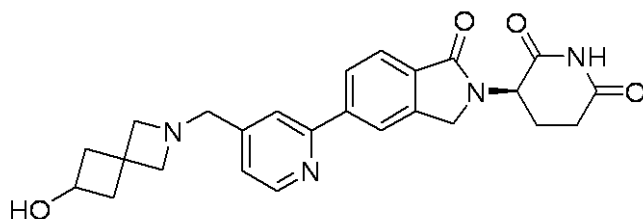
50

【0348】

実施例145

(S)-3-(5-(4-((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化57】



(145)

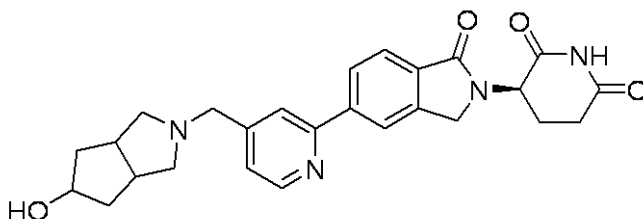
tert-ブチル 6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (43 mg, 0.202 mmol) / CH₂Cl₂ (0.5 mL) の溶液に、3 M 塩化水素 (0.504 mL, 2.016 mmol) / メチル t-ブチルエーテルを加えた。得られた溶液を2時間攪拌した。揮発成分を除去し、残留物を DMF (1 mL) に再び溶解した。この溶液に中間体101B (74.6 mg, 0.202 mmol)、次いでヒューニツヒ塩基 (0.070 mL, 0.403 mmol) を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (0.05% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水 (0.05% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：0%Bで2分保持、20分かけて0～40%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、3.7 mg, (3.9%) であった。MS(ES)：m/z = 447.10 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.79 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.89 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=4.6 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.63-4.51 (m, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.50-4.41 (m, 1H), 4.23-4.07 (m, 4H), 3.98 (br t, J=7.0 Hz, 1H), 2.93 (br s, 1H), 2.63 (br d, J=16.5 Hz, 1H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 4H).

【0349】

実施例146

(3S)-3-(5-(4-((5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化58】



(146)

tert-ブチル 5-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (30 mg, 0.132 mmol) / CH₂Cl₂ (1 mL) の溶液に、TFA (10.17 μL, 0.132 mmol) を加えた。得られた溶液を2時間攪拌した。揮発成分を除去し、残留物を、DMF (1 mL) に再溶解した。この溶液に、中間体101B (48.8 mg, 0.132 mmol) を加えた後、ヒューニツヒ塩基 (0.046 mL, 0.264 mmol) を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水 (酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセ

トニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：6% Bで0分間保持、6～47% Bで23分間保持、その後100% Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、40.5 mg, (64.4%)であった。MS(ES)： $m/z = 461.20 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.15 (dd, $J=13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.56 (br d, $J=17.1$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.01-2.78 (m, 1H), 2.66 (br d, $J=9.5$ Hz, 2H), 2.61 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 1H), 2.37-2.21 (m, 2H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.97-1.84 (m, 2H), 1.42 (br d, $J=12.8$ Hz, 2H).

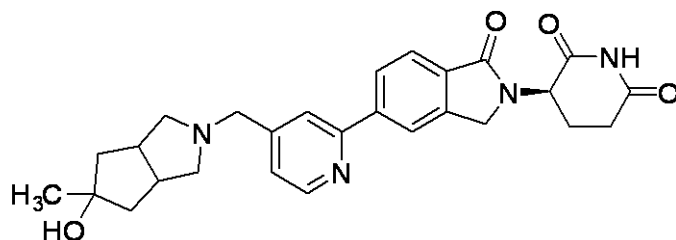
10

【0350】

実施例147

(3S)-3-(5-(4-((5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化59】



(147)

20

中間体147A：tert-ブチル 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(56 mg, 0.249 mmol)/THFの溶液に、臭化メチルマグネシウム(746 μ L, 0.746 mmol)を、0℃で加えた。反応混合物を、室温で3時間攪拌した。反応を、酢酸アンモニウムでクエンチした。反応混合物を、酢酸エチル(3X 10 mL)で抽出した。有機物質を合わせて、硫酸ナトリウム上で乾燥させて濃縮した。 ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ 3.55-3.42 (m, 2H), 3.35 (dd, $J=11.2, 3.5$ Hz, 2H), 2.68 (br d, $J=4.2$ Hz, 2H), 1.93 (br dd, $J=13.4, 8.4$ Hz, 2H), 1.67 (br dd, $J=13.4, 5.0$ Hz, 2H), 1.48-1.43 (m, 9H), 1.32 (s, 3H).

30

【0351】

実施例147：

tert-ブチル 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(30 mg, 0.124 mmol)/CH₂Cl₂(1 mL)の溶液に、TFA(9.58 μ L, 0.124 mmol)を加えた。得られる溶液を、2時間攪拌した。揮発成分を除去し、残留物を、DMF(1 mL)に再溶解した。この溶液に、中間体101B(46.0 mg, 0.124 mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.043 mL, 0.249 mmol)を加えた。反応混合物は透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：9% Bで0分間保持、23分間かけて9～49% B、その後0分間100% Bで保持；流量：20 mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSおよびUVシグナルにより開始した。目的の

40

50

生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションにより乾燥させた。この物質を、さらに以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：12% Bで0分間保持、20分間かけて12～52% B、その後100% Bで0分間保持；流量：20 mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより回収した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、20.2 mg, (32%)であった。MS (ES)：m/z = 475.30 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.34 (br d, J=5.2 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.04-2.82 (m, 1H), 2.72 (br d, J=9.2 Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 3H), 2.49-2.37 (m, 1H), 2.30 (br t, J=7.6 Hz, 2H), 2.17-1.99 (m, 1H), 1.81 (br dd, J=12.8, 8.5 Hz, 2H), 1.50 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 1.16 (s, 3H).

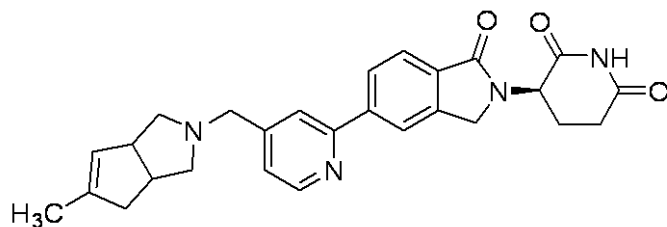
10

【0352】

実施例148

(3S)-3-(5-(4-((5-メチル-3,3a,4,6a-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
【化60】

20



(148)

tert-ブチル 5-ヒドロキシ-5-メチルヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(30 mg, 0.124 mmol)/CH₂Cl₂(1 mL)の溶液に、TFA(9.58 μ L, 0.124 mmol)を加えた。得られた溶液を、2時間攪拌した。揮発成分を除去し、残留物を、DMF(1 mL)に再溶解した。この溶液に中間体101B(46.0 mg, 0.124 mmol)を加えた後、ヒューニッヒ塩基(0.043 mL, 0.249 mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：9% Bで0分間保持、23分間かけて9～49% B、その後100% Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSおよびUVシグナルにより開始した。

30

目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションで乾燥させた。この物質を、さらに以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(0.05% トリフルオロ酢酸を含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(0.05% トリフルオロ酢酸を含む)；グラジエント：0% Bで0分間保持、20分かけて0～40% B、その後100% Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせて、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、8.1 mg(14.3%)であった。MS(ES)：m/z = 457.20 [M+H]⁺.

40

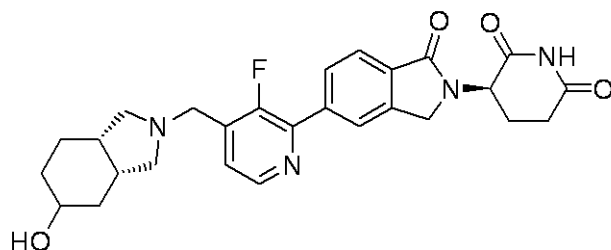
【0353】

実施例149

50

(3S)-3-(5-(3-フルオロ-4-(((3aR,7aS)-5-ヒドロキシオクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 6 1】



(149)

10

【0354】

中間体149A：tert-ブチル(S)-5-アミノ-4-(5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

200mLフラスコに、(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(2.55 g, 15.78 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(8.00 g, 18.00 mmol)、Pd(OAc)₂(0.202 g, 0.900 mmol)、ジ-tert-ブチル(メチル)ホスホニウムテトラフルオロボレート(0.447 g, 1.800 mmol)、ジオキサン(90 mL)および3 M K₂CO₃水溶液(30.0 mL, 90 mmol)を加えた。フラスコを密閉し、空気を窒素で置換した。反応混合物を、80℃で20時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗い、有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥し、濃縮した。混合物を、220gのシリカゲルカラムを用い、0~10%DCM/MeOHで溶出するISCOで精製し、標題化合物[5.45g(収率68%)]を得た。

20

【0355】

中間体149B：(S)-3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩

DCM(120 mL)に溶解して氷水浴中で冷却したtert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(5.30 g, 11.95 mmol)に、塩化チオニル(2.60 mL, 35.9 mmol)(滴加)加えた。

30

10分間後、氷浴を外して、反応混合物を室温に昇温させた。30分後、反応混合物を、濃縮乾固した。得られた残留物を、酢酸(60 mL)に溶解し、PhSO₃H(4.16 g, 26.3 mmol)を加えた。混合物を、3時間還流した(118℃)。混合物を濃縮乾固し、3M塩酸/MeOH(30mL)を加えた。混合物を完全に溶解するまで0℃で撹拌した。次に、70mLのEtOAcを加え、混合物を撹拌した。約5分後、混合物を、氷水浴中で約0.5時間静置した。沈殿物を濾過し、冷EtOAcで洗い、風乾させて、表題化合物を収率87%で得た。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (s, 1 H) 8.61 (d, J=4.68 Hz, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 8.05 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.89 (d, J=8.00 Hz, 1 H) 7.68 (t, J=5.07 Hz, 1 H) 5.17 (dd, J=13.27, 5.07 Hz, 1 H) 4.94 (s, 2 H) 4.58 (d, J=17.46 Hz, 1 H) 4.45 (d, J=17.56 Hz, 1 H) 2.89-2.99 (m, 1 H) 2.57-2.67 (m, 1 H) 2.38-2.48 (m, 1 H) 2.01-2.10 (m, 1 H)。

40

【0356】

実施例149：

(S)-3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(55 mg, 0.142 mmol)の溶液に、(3aR,7aS)-オクタヒドロ-1H-イソインドール-5-オール塩酸塩(25.2 mg, 0.142 mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.050 mL, 0.284 mmol)を加えた。反応混合物は透明な溶液となっ

50

た。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：4%Bで0分間保持、20分かけて4～44%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、35.1 mg, (50.2%)であった。MS(ES)：m/z = 493.20 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58-8.50 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.63-7.52 (m, 1H), 5.16 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.57 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.95-3.79 (m, 2H), 3.75-3.57 (m, 1H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.90-2.79 (m, 1H), 2.73-2.66 (m, 1H), 2.66-2.58 (m, 2H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.30-1.10 (m, 9H).

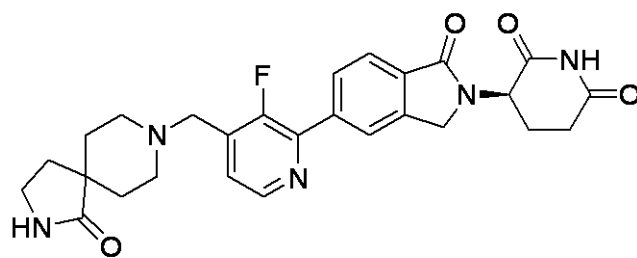
10

【0357】

実施例150

(S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((1-オキソ-2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化62】



(150)

20

中間体149B(55 mg, 0.142 mmol)の溶液に、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-オン塩酸塩(27.0 mg, 0.142 mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.074 mL, 0.425 mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：5%Bで0分間保持、20分かけて5～45%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、28.7 mg, (40.2%)であった。MS(ES)：m/z = 506.20 [M+H]⁺. ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.04 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.62-7.47 (m, 2H), 5.16 (dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.16 (t, J=6.7 Hz, 2H), 3.06-2.86 (m, 1H), 2.80 (br d, J=11.6 Hz, 2H), 2.63 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 2.50-2.31 (m, 1H), 2.16 (br t, J=11.0 Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92 (t, J=6.7 Hz, 2H), 1.74 (td, J=12.5, 3.7 Hz, 2H), 1.35 (br d, J=11.9 Hz, 2H).

30

40

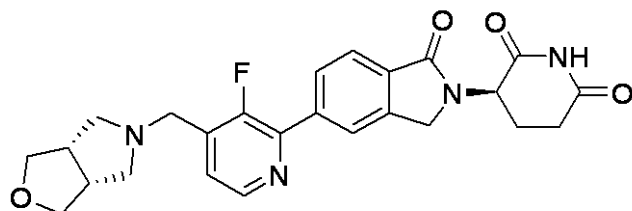
【0358】

実施例151

(S)-3-(5-(3-フルオロ-4-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

50

【化 6 3】



(151)

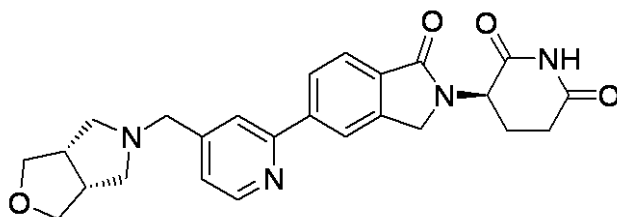
中間体149B(30mg, 0.077mmol)の溶液に、(3aR,6aS)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール(8.75mg, 0.077mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.027mL, 0.155mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XB ridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：4%Bで0分間保持、20分かけて4～44%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、20.0mg, (54.8%)であった。MS(ES)：m/z = 465.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.54 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.54 (t, J=4.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.73-3.68 (m, 4H), 3.44 (m 1H), 3.07-2.86 (m, 1H), 2.79-2.69 (m, 2H), 2.68-2.59 (m, 3H), 2.49-2.34 (m, 3H), 2.15-1.96 (m, 1H).

【0359】

実施例152

(S)-3-(1-オキソ-5-(4-(((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 6 4】



(152)

中間体98B(30mg, 0.081mmol)の溶液に、(3aR,6aS)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール(9.18mg, 0.081mmol)を加えた後、ヒューニツヒ塩基(0.028mL, 0.162mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XB ridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：2%Bで0分間保持、20分かけて2～42%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、36.6mg, (99.0%)であった。MS(ES)：m/z = 447.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.38 (d, J=4.9 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 3.44 (br s, 1H)

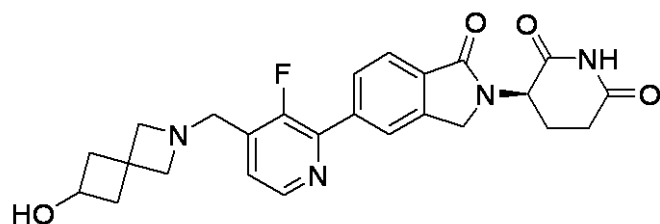
), 3.02-2.83 (m, 1H), 2.74 (br s, 2H), 2.65-2.57 (m, 3H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.37 (dd, J=9.0, 2.0 Hz, 2H), 2.18-1.96 (m, 1H).

【0360】

実施例153

(S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化65】



(153)

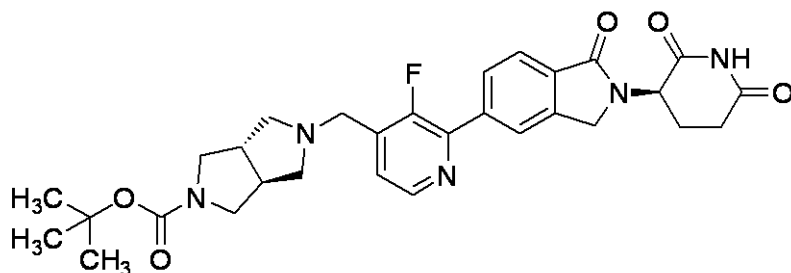
tert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(50mg, 0.234mmol)/CH₂Cl₂(0.5 mL)の溶液に、3M 塩化水素(0.584mL, 2.344mmol)/メチルト-ブチルエーテルを加えた。得られた溶液を、2時間攪拌した。揮発成分を除去し、残留物をDMF(1mL)に再溶解した。この溶液に中間体153B(91mg, 0.234mmol)、次いでヒューニツヒ塩基(0.082mL, 0.469mmol)を加えた。反応混合物は透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：0%Bで0分間保持、20分かけて0~40%B、その後100%Bで0分間保持；流量：20mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、16.4mg,(14.4%)であった。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (s, 1H), 8.55 (br d, J=4.3 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.88 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.49 (br t, J=4.6 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.4, 4.9 Hz, 1H), 4.57 (d, J=17.7 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.00-3.81 (m, 1H), 3.06-2.87 (m, 1H), 2.69-2.60 (m, 1H), 2.49-2.37 (m, 3H), 2.23-2.00 (m, 1H), 2.00-1.87 (m, 2H).

【0361】

実施例154

tert-ブチル(3aS,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

【化66】



(154)

中間体153B(10mg, 0.026mmol)の溶液に、tert-ブチル(3aS,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(5.47mg, 0.026mmol)を加え、その後ヒューニツヒ塩基(0.009mL, 0.052mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液

となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：17%Bで0分間保持、20分かけて17～57%B、その後100%Bで4分保持；流量：20mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、5.2mg, (34.7%)であった。MS(ES)：m/z = 564.40 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.56 (t, J=4.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.98-2.80 (m, 5H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.43 (br dd, J=13.1, 4.9 Hz, 1H), 2.32-2.15 (m, 2H), 2.14-1.93 (m, 1H), 1.40 (s, 9H).

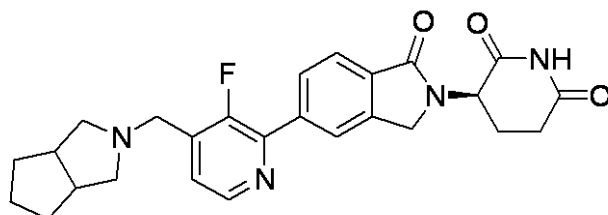
10

【0362】

実施例155

(3S)-3-(5-(3-フルオロ-4-((ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化67】



(155)

20

tert-ブチル ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(30 mg, 0.142 mmol)/CH₂Cl₂(0.5 mL)の溶液に、3M 塩化水素(0.292mL, 1.17mmol)/メチル t-ブチルエーテルを加えた。得られた溶液を2時間攪拌した。揮発成分を除去し、残留物をDMF(1mL)に再溶解した。この溶液に中間体153B(30mg, 0.077mmol)、次いでヒューニツヒ塩基(0.054mL, 0.311mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：21%Bで0分間保持、20分かけて21～61%B、その後100%Bで4分間保持；流量：20mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、10.2mg, (27.9%)であった。MS(ES)：m/z = 463.20 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.01 (s, 1H), 8.53 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.53 (t, J=4.8 Hz, 1H), 5.16 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.5 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.00-2.87 (m, 1H), 2.69-2.58 (m, 3H), 2.49-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 2H), 2.14-2.01 (m, 1H), 1.71-1.59 (m, 4H), 1.51-1.34 (m, 4H).

30

40

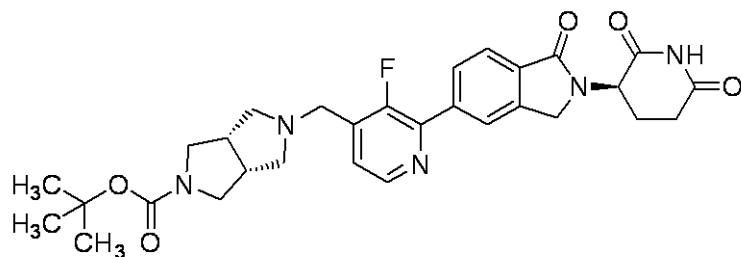
【0363】

実施例156

tert-ブチル(3aR,6aS)-5-((2-(2-((S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

50

【化 6 8】



(156)

10

中間体149B(42 mg, 0.108 mmol)の溶液に、tert-ブチル(3aR,6aS)-ヘキサヒドロピロロ[3,4-c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート(22.9 mg, 0.108 mmol)を加え、次いでヒューニッヒ塩基(0.038 mL, 0.226 mmol)を加えた。反応混合物は、透明な溶液となった。バイアルを密閉し、70℃で4.5時間加熱した。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20%Bで0分間保持、20分間かけて20～60%B、次に17%Bで0分間保持、20分間かけて17～57%B、次に100%Bで4分保持；流量：20 mL/min；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションで乾燥させた。生成物の収量は、41.1 mg, (64.3%)であった。MS (ES)：m/z = 564.40 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.53 (t, J=4.6 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J=17.4 Hz, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.15 (br d, J=8.9 Hz, 2H), 3.03-2.83 (m, 1H), 2.77 (br s, 2H), 2.65-2.58 (m, 3H), 2.50-2.29 (m, 3H), 2.13-2.00 (m, 1H), 1.43-1.35 (m, 9H).

20

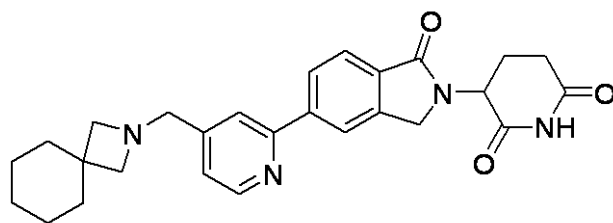
【0364】

実施例157

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

30

【化 6 9】



(157)

中間体98B(20 mg, 0.049 mmol)、2-アザ-スピロ[3.5]ノナン塩酸塩(9.55 mg, 0.059 mmol)に、DMF(2 mL)を加え、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.069 mL, 0.394 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、濾過し、分取HPLCで精製して、3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(10.2 mg, 0.022 mmol, 45.2%収率)を得た。分取HPLC条件：カラム：X Bridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：13～53%B、20分間；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰量は、決定されなかった

40

50

。LCMS(方法B)：保持時間1.08分。MS(ES)： $m/z = 459.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=4.6$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.16 (br dd, $J=13.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.56 (br d, $J=17.7$ Hz, 1H), 4.43 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.01-2.91 (m, 4H), 2.63 (br d, $J=18.0$ Hz, 1H), 2.44 (br dd, $J=13.3, 4.4$ Hz, 1H), 2.16-1.99 (m, 1H), 1.92 (s, 1H), 1.60 (br s, 4H), 1.43-1.24 (m, 6H)。

【0365】

実施例158

表14の化合物を、実施例157に記載した一般的方法に従って製造した。

10

【表30】

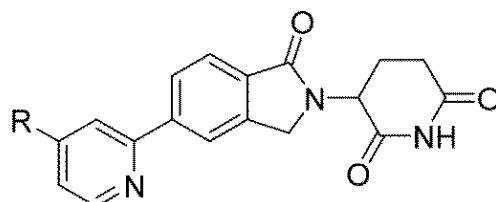


表 14

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
158		461.2	0.90	B

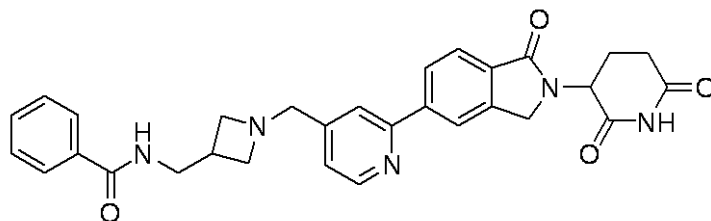
20

【0366】

実施例159

N-((1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンズアミド

【化70】



(159)

40

【0367】

中間体159A：3-(5-(4-((3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン, HCl塩

tert-ブチル(アゼチジン-3-イルメチル)カルバメート(44.0 mg, 0.236 mmol)/DMF(2 mL)に、中間体98B(80 mg, 0.197 mmol)に次いで、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.275 mL, 1.575 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応を、水によりクエンチした。反応混合物を、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、溶媒を蒸発させた。残留物に、4 N HCl/ジオキサン(1 mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、溶媒を蒸発させて、3-(5-(4-((3-(アミノメチル)

50

アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,HCl塩(86mg,収率83)を得た。MS(ES): $m/z = 420.1 [M+H]^+$.
【0368】

実施例159:

DMF(2mL)中の3-(5-(4-((3-(アミノメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,HCl塩(19mg, 0.036 mmol)、安息香酸(11.06mg, 0.091mmol)に、HATU(17.22mg, 0.045mmol)を加え、その後N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.063mL, 0.362mmol)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製して、N-((1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンズアミド(5.2mg, 収率27.8%)を得た。分取HPLC条件: カラム: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 20分かけて5~45% B; 流量: 20mL/min; カラム温度: 25°C。N-((1-((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)ピリジン-4-イル)メチル)アゼチジン-3-イル)メチル)ベンズアミドのエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。LCMS(方法B): 保持時間 1.05 min. MS(ES): $m/z = 524.1 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.56 (br t, $J=5.2$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.22 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.54-7.43 (m, 3H), 7.32 (br d, $J=4.6$ Hz, 1H), 5.15 (br dd, $J=13.1, 4.6$ Hz, 1H), 4.55 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.43 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.68 (s, 2H), 3.50-3.32 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 3.03 (br t, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.97-2.90 (m, 1H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.49-2.40 (m, 1H), 2.12-1.98 (m, 1H).

【0369】

実施例160~164

表15の化合物を、実施例159に記載した一般的方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 3 1】

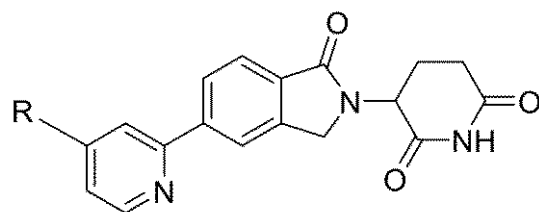


表 15

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
160		524.2	1.09	B
161		498.1	0.94	B
162		560.5	1.09	B
163		478.3	0.87	B
164		538.5	1.01	B

10

20

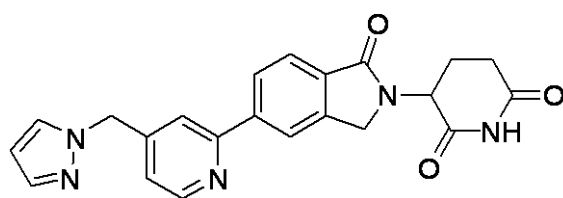
30

【0370】

実施例 165

3-(5-(4-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化 7 1】



(165)

40

50

1H-ピラゾール(6.70 mg, 0.098 mmol)/DMF(2 mL)に、NaH(2.95 mg, 0.074 mmol)を加えた。混合物を、室温で10分間攪拌した。中間体101B(20 mg, 0.049 mmol)を添加した。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水で反応をクエンチした。反応混合物を濾過し、分取HPLCで精製して、3-(5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(6.6 mg, 収率32.6)を得た。分取HPLC条件：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて3～43% B；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。3-(5-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰量は、決定しなかった。LCMS(方法B)：保持時間 0.97 min. MS(ES)：m/z = 402.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.16 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.91-7.81 (m, 2H), 7.64-7.47 (m, 1H), 7.09 (d, J=4.3 Hz, 1H), 6.36 (t, J=2.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.27-5.06 (m, 1H), 4.56 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.43 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.63 (br d, J=15.6 Hz, 1H), 2.43 (br dd, J=13.0, 4.1 Hz, 1H), 2.23-2.01 (m, 1H).

10

【0371】

実施例166

20

表16の化合物を、実施例165に記載した一般的方法に従って製造した。

【表32】

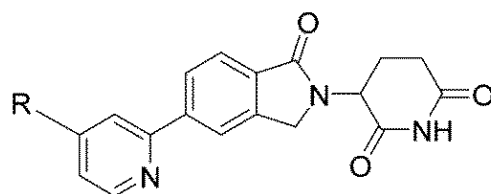


表 16

30

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
166		416.1	1.10	B

40

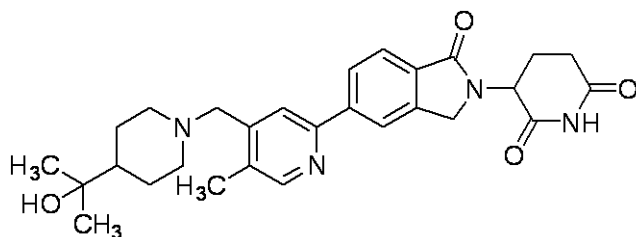
【0372】

実施例167

3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

50

【化 7 2】



(167)

10

【0373】

中間体167A：(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)メタノール

2-クロロ-5-メチル-イソニコチン酸メチルエステル(0.115g, 0.620mmol)/THF(1.5mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.070g, 1.859mmol)の後に、MeOH(0.6mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、水を加えて、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解し、ブラインで洗った。溶媒を蒸発させ、(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)メタノール(0.095g, 0.603mmol, 97%収率)を得た。MS(ES)： $m/z = 158.2 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 5.51 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 4.55-4.50 (m, 2H), 2.16 (s, 3H)。

20

【0374】

中間体167B：tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

圧力安全弁付バイアルに、(2-クロロ-5-メチルピリジン-4-イル)メタノール(0.092g, 0.584 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018/102725に示される方法によって製造される)(0.285g, 0.642mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.011g, 0.018 mmol)、ジオキサン(2 mL)および2 M K₃PO₄(0.876 mL, 1.751 mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で5分間通気させた。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH/DCM)で精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.140g, 54.6%収率)を得た。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよび後続する中間体のエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。MS(ES)： $m/z = 440.0 [M+H]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.17 (dd, $J=8.0, 1.2$ Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.47 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.79-4.52 (m, 5H), 2.28-2.16 (m, 6H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.34 (s, 9H)。

30

【0375】

中間体167C：3-(5-(4-(クロロメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.14g, 0.319 mmol)/DCM(2mL)に、0°Cで、塩化チオニル(0.069mL, 0.956mmol)/DCM(1mL)を、滴加した。反応混合物を、室温まで温め、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES)： $m/z=458.0 [M+H]^+$ 。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、ベンゼンスルホン酸(0.111g, 0.701

40

50

mmol)/酢酸(1.1 mL)を加え、反応混合物を還流で2時間加熱した。残留物に水を加えた。固体が析出した。固体を濾過し、水で洗い、3-(5-(4-(クロロメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.107 g, 88%収率)を得た。MS(ES): $m/z = 384.0$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.23 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.59-4.42 (m, 2H), 2.99-2.89 (m, 1H), 2.69-2.64 (m, 1H), 2.53-2.40 (m, 4H), 2.10-2.01 (m, 1H).

【0376】

実施例167:

3-(5-(4-(クロロメチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.036 mmol)、2-(4-ピペリジル)-2-プロパノール(7.67 mg, 0.054 mmol)に、DMF(2 mL)を加えた後、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.05 mL, 0.286 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取HPLCで精製して、3-(5-(4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(9.6 mg, 54.4%収率)を得た。分取HPLC条件: カラム: XBridge C18, 200 mm X 19mm, 粒径5 μ m; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 20分かけて12~52% B; 流量: 20 mL/分; カラム温度: 25℃。3-(5-(4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。LCMS(方法B): 保持時間 0.96 min. MS(ES): $m/z = 491.3$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26-8.15 (m, 2H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=13.3, 5.0$ Hz, 1H), 4.63-4.50 (m, 1H), 4.50-4.34 (m, 3H), 3.24-3.04 (m, 2H), 3.02-2.86 (m, 2H), 2.64 (br d, $J=18.3$ Hz, 1H), 2.49-2.39 (m, 4H), 2.20-1.99 (m, 1H), 1.89 (br d, $J=13.4$ Hz, 2H), 1.63-1.43 (m, 3H), 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 1.06 (s, 6H).

【0377】

実施例168~169

表17の化合物を、実施例167に記載した方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 3 3】

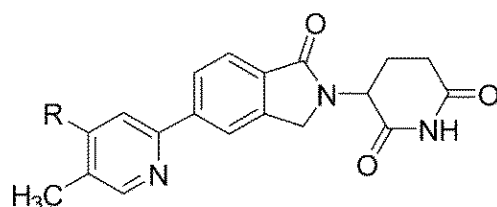


表 17

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
168		445.1	1.00	B
169		459.3	1.12	B

10

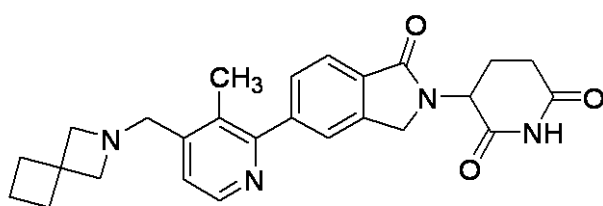
20

【0378】

実施例170

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化73】



(170)

30

中間体170A：(2-クロロ-3-メチルピリジン-4-イル)メタノール

2-クロロ-3-メチルピリジン-4-カルボン酸メチル(0.157 g, 0.846 mmol)/THF(1.5 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.096 g, 2.54 mmol)を加えた後、MeOH(0.6 mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水を加えて、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解し、ブラインで洗った。溶媒を蒸発させて、(2-クロロ-3-メチルピリジン-4-イル)メタノール(0.12 g, 90%収率)を得た。MS (ES) : m/z = 158.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.45 (d, J=4.8 Hz, 1H), 5.52 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 2.25 (s, 3H).

40

【0379】

中間体170B：tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

圧力安全弁付バイアルに、(2-クロロ-3-メチルピリジン-4-イル)メタノール(0.117 g, 0.742 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テト

50

ラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(W 02018/102725に示される方法によって製造された)(0.363g, 0.817mmol)、Pd(d t b p f)Cl₂(0.014g, 0.022mmol)、ジオキサン(2mL)および2M K₃PO₄(1.114mL, 2.227mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で5分間通気させた。バイアルを密閉し、反応混合物を70℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を蒸発させて残留物を得た。この残留物に、エーテルを加えた。固体が析出した。固体を濾過し、エーテルで洗って、tert-ブチル5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.22g, 収率67.4%)を得た。tert-ブチル5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよび後続する中間体のエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。MS(ES): m/z = 440.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.49 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.48 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.20 (br s, 1H), 5.47 (br s, 1H), 4.81-4.73 (m, 1H), 4.70-4.50 (m, 4H), 2.24-2.13 (m, 6H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

10

【0380】

中間体170C: 3-(5-(4-(クロロメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.185g, 0.421mmol)/DCM(2mL)に、0℃で、塩化チオニル(0.092 mL, 1.263 mmol)/DCM(1 mL)を滴加した。反応混合物を、室温まで温め、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、tert-ブチル5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES): m/z=458.0[M+H]⁺。tert-ブチル5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、ベンゼンスルホン酸(0.146g, 0.92 mmol)/酢酸(0.8mL)を加え、反応混合物を、2時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させて、3-(5-(4-(クロロメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.105 g, 65%収率)を得た。MS (ES): m/z = 384.0 [M+H]⁺。

20

30

【0381】

実施例170:

3-(5-(4-(クロロメチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.036 mmol)、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン(5.20mg, 0.054mmol)に、DMF(2mL)を加えた後、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.05mL, 0.286mmol)を加えた。反応混合物を80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取HPLCで精製して、3-(5-(4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(3.9 mg, 23.4%収率)を得た。分取HPLC条件: カラム: X Bridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5μm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント:20分かけて9~49% B; 流量: 20mL/min; カラム温度: 25℃。3-(5-(4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。LCMS(方法B): 保持時間 0.89 min. MS (ES): m/z = 445.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.45 (br d, J=3.7 Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.59 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.32 (br d, J=4.9 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.54 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.41 (br d, J=17.7 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.03-2.88 (m, 1H),

40

50

2.63 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.21 (s, 3H), 2.16-2.01 (m, 5H), 1.81-1.75 (m, 2H), 1.92 (s, 1H), 1.78 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.17 (t, $J=7.3$ Hz, 1H).

【0382】

実施例171

表18の化合物を、実施例170に記載した一般的方法に従って製造した。

【表34】

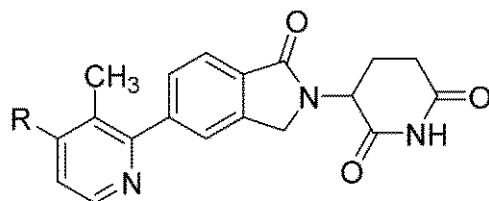


表 18

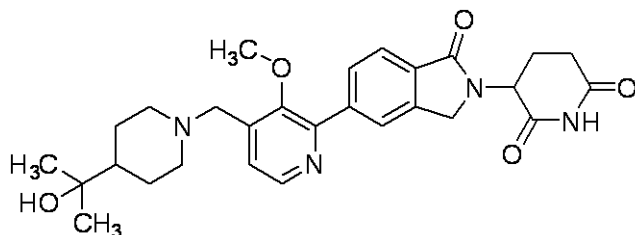
実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
171		491.3	0.87	B

【0383】

実施例172

3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化74】



(172)

中間体172A:(2-クロロ-3-メトキシピリジン-4-イル)メタノール

2-クロロ-3-メトキシピリジン-4-カルバルデヒド(0.035 g, 0.204 mmol)/THF(1.5 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.015g, 0.408mmol)を加えた後、MeOH(0.6mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、水を加えて反応をクエンチした。溶媒を蒸発させて、残留物を、EtOAcに溶解し、ブラインで洗った。溶媒を蒸発させ、(2-クロロ-3-メトキシピリジン-4-イル)メタノール(0.033 g, 0.19 mmol, 93%収率)を得た。MS(ES): $m/z = 174.1$ [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 5.52 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.80 (s, 3H).

【0384】

中間体172B: tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリジ

ン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

圧力安全弁付バイアルに、(2-クロロ-3-メトキシピリジン-4-イル)メタノール(0.139 g, 0.801 mmol)、tert-ブチル(5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018102725に示される方法により製造された)(0.391 g, 0.881 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.016 mg, 0.024 mmol)、ジオキサン(2 mL)および2M K₃PO₄(1.2 mL, 2.4 mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で5分間通気した。バイアルを密閉して、反応混合物を、70℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させて、溶媒を蒸発させて残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH/DCM)で精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.264 g, 72.4%収率)を得た。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよびそれに後続する中間体のエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。MS(ES): m/z = 456.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.52 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 5.46 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.81-4.75 (m, 1H), 4.72-4.65 (m, 3H), 4.58-4.51 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.24-2.14 (m, 3H), 2.06-1.98 (m, 1H), 1.34 (s, 9H).

10

20

【0385】

中間体172C: 3-(5-(4-(クロロメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

0℃でtert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.15 g, 0.329 mmol)/DCM(2 mL)に、塩化チオニル(0.072 mL, 0.99 mmol)/DCM(1 mL)を滴加した。反応混合物を、室温まで温め、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させて、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES): m/z = 474.1 [M+H]⁺. tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、ベンゼンスルホン酸(0.115 g, 0.724 mmol)/酢酸(1.2 mL)を加え、反応混合物を、還流で2時間加熱した。残留物をEtOAcに溶解し、水で洗った。有機相を合わせ、溶媒を蒸発させて、3-(5-(4-(クロロメチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.075 g, 57%収率)を得た。MS(ES): m/z = 400.0 [M+H]⁺.

30

【0386】

実施例172:

中間体98B(12 mg, 0.028 mmol)に、2-(4-ピペリジル)-2-プロパノール(5.91 mg, 0.042 mmol)、DMF(2 mL)に続いてN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.038 mL, 0.22 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、濾過し、分取HPLCで精製して、3-(5-(4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(9.1 mg, 62%収率)を得た。分取HPLC条件: カラム: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 20分かけて1~41% B; 流量: 20 mL/分; カラム温度: 25℃。3-(5-(4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。LCMS(方法B): 保持時間 0.93 min. MS(ES): m/z = 507.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.0

40

50

1 (s, 1H), 8.44 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.03 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J=4.7 Hz, 1H), 5.15 (dd, J=13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.55 (d, J=17.4 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.60-3.46 (m, 4H), 3.00-2.85 (m, 3H), 2.63 (br dd, J=16.0, 2.1 Hz, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.06-1.94 (m, 2H), 1.68 (br d, J=12.4 Hz, 2H), 1.35-1.14 (m, 2H), 1.04 (s, 6H).

【0387】

実施例173

表19の化合物を、実施例172に記載した一般的方法に従って製造した。

【表35】

10

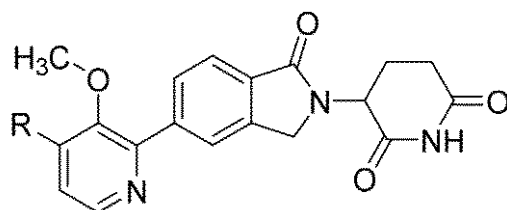


表 19

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
173		475.3	1.10	B

20

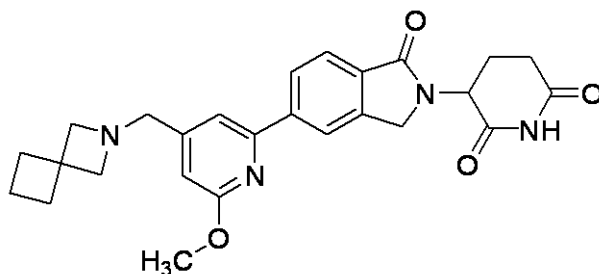
【0388】

実施例174

3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化75】

30



(174)

40

【0389】

中間体174A：(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル)メタノール

2-クロロ-6-メトキシニコチン酸メチル(0.057 g, 0.283 mmol)/THF(1.5 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.032g, 0.848mmol)を加えた後、MeOH(0.6 mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残留物を、EtOAcに溶解し、ブラインで洗った。溶媒を蒸発させて、(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル)メタノール(0.048 g, 98%収率)を得た。MS (ES): m/z = 174.1, [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01 (s, 1H),

50

6.75 (s, 1H), 5.50 (t, J=5.8 Hz, 1H), 4.51 (d, 2H), 3.85 (s, 3H).

【0390】

中間体174B: tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

圧力安全弁付バイアルに、(2-クロロ-6-メトキシピリジン-4-イル)メタノール(0.046 g, 0.265 mmol)、tert-ブチル(5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018102725に示される方法により製造した)(0.13 g, 0.291 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.005 g, 0.008 mmol)、ジオキサン(2 mL)および2M K₃PO₄(0.4 mL, 0.8 mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で5分間通気した。バイアルを密閉し、反応混合物を、60℃で16時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH/DCM)で精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.052 g, 43.1%収率)を得た。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよびそれに後続する中間体のエナンチオマー過剰量は、決定されなかった。MS(ES): m/z = 456.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 8.22 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.20 (br s, 1H), 6.79 (s, 1H), 5.47 (t, J=5.7 Hz, 1H), 4.80-4.74 (m, 1H), 4.71-4.65 (m, 1H), 4.61-4.54 (m, 3H), 3.99 (s, 3H), 2.23-1.97 (m, 3H), 2.08-1.97 (m, 1H), 1.35 (s, 9H).

10

20

【0391】

中間体174C: 3-(5-(4-(クロロメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.050 g, 0.110 mmol)/DCM(2 mL)に、0℃で、塩化チオニル(0.024 mL, 0.329 mmol)/DCM(1 mL)を滴加した。反応混合物を、室温まで温め、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させ、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES): m/z = 474.1 [M+H]⁺. tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、p-トルエンスルホン酸(0.046 g, 0.241 mmol)/酢酸(0.8 mL)を加え、反応混合物を、還流で2時間加熱した。反応混合物を、冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を酢酸エチルに溶解し、水で洗った。有機相を合わせ、溶媒を蒸発させ、さらなる精製をせずに、3-(5-(4-(クロロメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.036 g, 82%収率)を得た。MS(ES): m/z = 400.0 [M+H]⁺.

30

【0392】

実施例174:

3-(5-(4-(クロロメチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(12 mg, 0.028 mmol)、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン(4 mg, 0.042 mmol)に、DMF(2 mL)、次いでN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.038 mL, 0.220 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、濾過して、分取HPLCにより精製して、3-(5-(4-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(5.6 mg, 43%収率)を得た。分取HPLC条件: カラム: XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm; 移動相A: 5:95 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル: 水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 20分かけて11~51% B; 流量: 20 mL/min; カ

40

50

ラム温度：25℃。3-(5-(4-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの過剰量は、決定されなかった。LCMS(方法B)：保持時間 1.09 min. MS(ES)： $m/z = 461.2$ $[M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.15 (dd, $J=13.1$, 5.1 Hz, 1H), 4.55 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.17 (s, 4H), 2.98-2.78 (m, 1H), 2.76-2.58 (m, 1H), 2.43 (br dd, $J=13.1$, 4.0 Hz, 1H), 2.10-2.02 (m, 5H), 1.79-1.73 (m, 2H).

【0393】

実施例175

表20の化合物は、実施例174に記載した一般的方法に従って製造した。

【表36】

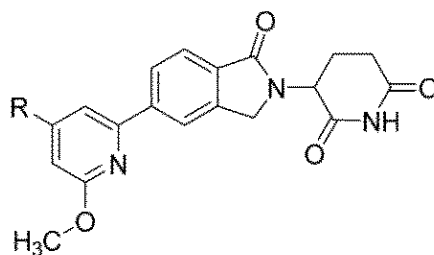


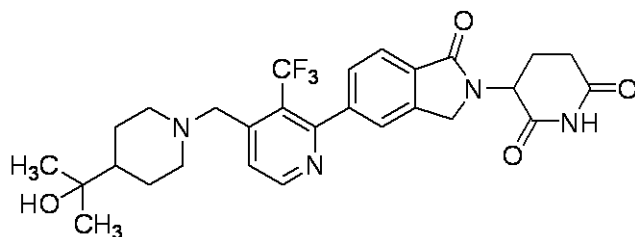
表 20

実施例 番号	R	LC/MS $[M+H]^+$	保持時間 (分)	HPLC 方法
175		475.1	1.21	B

【0394】

実施例176

3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
【化76】



(176)

中間体176A：(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタノール

2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)イソニコチン酸メチル(0.250 g, 1.044 mmol)/THF(10mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.118 g, 3.13 mmol)を加えた後、MeOH(1 mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。LCMSでモニタリングすると、反応は完了していなかった。反応混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(0.1 g, 2

.63 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で18時間攪拌した。LCMSでモニタリングすると、反応は完了していなかった。反応混合物に、水素化ホウ素ナトリウム(0.08 g, 2.11 mmol)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。LCMSでモニタリングすると、反応は完了していなかった。飽和塩化アンモニウム溶液(1 mL)を加えて、反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残留物を、EtOAcに溶解し、ブラインで洗った。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を蒸発させて、(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタノール(0.094 g, 43%収率)を得た。MS(ES): $m/z = 212.0 [M+H]^+$.

【0395】

中間体176B: tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

圧力安全弁付バイアルに、(2-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタノール(0.094 g, 0.444 mmol)、tert-ブチル(5)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018102725に示される方法により製造された)(0.217 g, 0.489 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.009 g, 0.013 mmol)、ジオキサン(3 mL)および2M K₃PO₄(0.666 mL, 1.333 mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で5分間通気した。バイアルを密閉し、反応混合物を、70℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥し、溶媒を蒸発させて、残留物を得て、これをフラッシュカラムクロマトグラフィー(0~20% MeOH/DCM)で精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.09 g, 41%収率)を得た。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよびそれに後続する中間体のエナンチオマー過剰量は、決定しなかった。MS(ES): $m/z = 494.1 [M+H]^+$.

【0396】

中間体176C: 3-(5-(4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.09 g, 0.182 mmol)/DCM(2 mL)に、0℃で、塩化チオニル(0.04 mL, 0.547 mmol)/DCM(1 mL)を滴加した。反応混合物を、室温まで温め、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させて、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES): $m/z = 550.1 [M+K]^+$. tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、ベンゼンスルホン酸(0.064 g, 0.401 mmol)/酢酸(2 mL)を加え、反応混合物を、2時間還流加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させて、3-(5-(4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.075 g, 94%収率)を得た。MS(ES): $m/z = 438.1 [M+H]^+$.

【0397】

実施例176:

3-(5-(4-(クロロメチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.032 mmol)、2-(4-ピペリジル)-2-プロパノール(6.80 mg, 0.047 mmol)に、DMF(2 mL)の後に、N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.044 mL, 0.253 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、濾過して、分取HPLCにより精製して、3-(5-(4-(4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6

-ジオン(8.3 mg, 46.1%収率)を得た。分取HPLC条件：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μ m；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて16～56% B；流量：20 mL/min；カラム温度：25℃。3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰は、決定されなかった。LCMS(方法B)：保持時間 0.96 min. MS (ES)：m/z = 545.2 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (br s, 1H), 9.10-8.95 (m, 1H), 8.09-7.92 (m, 1H), 7.85 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 7.77-7.64 (m, 1H), 7.57 (br d, J=7.3 Hz, 1H), 5.23-5.02 (m, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 3H), 4.42 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.56-3.34 (m, 2H), 3.14-2.90 (m, 3H), 2.68-2.60 (m, 1H), 2.49-2.32 (m, 1H), 2.14-1.98 (m, 1H), 1.88 (br d, J=12.8 Hz, 2H), 1.67-1.45 (m, 3H), 1.07 (s, 6H).

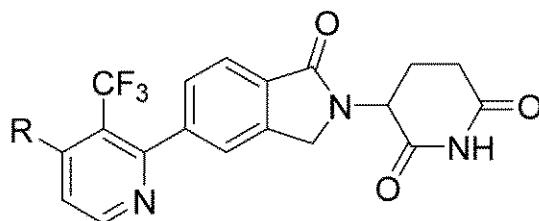
10

【0398】

実施例177～178

表21の化合物を、実施例176に記載した一般的方法に従って製造した。

【表37】



20

表 21

実施例番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
177		503.2	1.05	B
178		499.1	1.10	B

30

【0399】

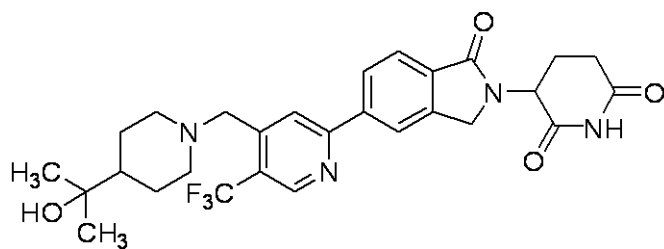
実施例179

3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

40

50

【化 7 7】



(179)

10

中間体179A：(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタノール

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-4-カルボキシアルデヒド(0.174 g, 0.830 mmol)/THF(1.5 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.063 g, 1.66 mmol)を加えた後、MeOH(0.6 mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。水を加えて反応をクエンチした。溶媒を蒸発させ、残留物をEtOAcに溶解し、ブラインで洗った。溶媒を蒸発させて、(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタノール(0.160 g, 収率91%)を得た。MS(ES)：m/z = 212.0 [M+H]⁺。

【0400】

中間体179B：tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

20

圧力安全弁付バイアルに、(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)メタノール(0.16 g, 0.756 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(WO2018102725に示される方法により製造した)(0.37 g, 0.832 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.015 g, 0.023 mmol)、ジオキサン(2 mL)および2 M K₃PO₄(1.134 mL, 2.268 mmol)を入れた。反応混合物を、窒素で5分間通気した。バイアルを密閉して、反応混合物を、70℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈して、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させて、溶媒を、蒸発させて、残留物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(0~20% MeOH/DCM)により精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.188 g, 50.4%収率)を得た。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよびその後続する中間体のエナンチオマー過剰は、決定されなかった。MS(ES)：m/z = 494.1 [M+H]⁺。

30

【0401】

中間体179C：3-(5-(4-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(ヒドロキシメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.14 g, 0.284 mmol)/DCM(2 mL)に、0℃で、塩化チオニル(0.062 mL, 0.851 mmol)/DCM(1 mL)を滴加した。反応混合物を室温まで温め、室温で30分間攪拌した。溶媒を蒸発させて、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES)：m/z = 550.0。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、ベンゼンスルホン酸(0.099 g, 0.624 mmol)/酢酸(1.2 mL)を加えて、反応混合物を還流で2時間加熱した。反応混合物を冷却し、溶媒を蒸発させて、さらに精製することなく、3-(5-(4-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.12 g, 収率97%)を得た。MS(ES)：m/z =

40

50

438.1 [M+H]⁺.

【0402】

実施例179：

3-(5-(4-(クロロメチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(15 mg, 0.032 mmol)、2-(4-ピペリジル)-2-プロパノール(6.80 mg, 0.047 mmol)に、DMF(2 mL)、次いでN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.044 mL, 0.253 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、濾過して、分取HPLCにより精製して、3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)-ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(12.8 mg, 73%収率)を得た。分取HPLC条件：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて25～65% B；流量：20 mL/min；カラム温度：25℃。3-(5-(4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰は、決定されなかった。LCMS(方法B)：保持時間 1.18 min. MS (ES)：m/z = 545.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 11.02 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.25 (br d, J=8.2 Hz, 1H), 7.92 (br d, J=7.6 Hz, 1H), 5.16 (br dd, J=12.8, 4.3 Hz, 1H), 4.60 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 4.47 (br d, J=17.4 Hz, 1H), 3.50-3.32 (m, 3H), 2.93-2.82 (m, 2H), 2.64 (br d, J=15.9 Hz, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.11-1.91 (m, 3H), 1.68 (br d, J=11.9 Hz, 2H), 1.47-1.26 (m, 2H), 1.26-1.12 (m, 1H), 1.05 (s, 6H).

【0403】

実施例180～182

表22の化合物を、実施例184について記載した一般的方法に従って製造した。

【表38】

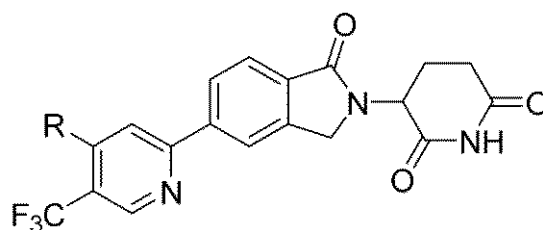


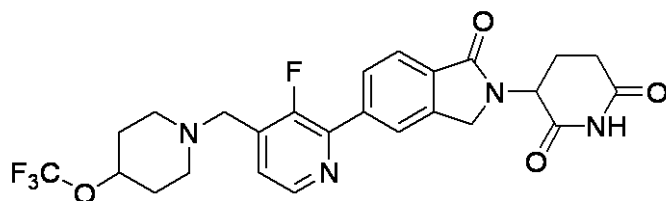
表 22

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
180		499.1	1.27	B
181		503.0	1.21	B

【0404】

実施例182

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
【化78】



(182)

10

中間体149B(19 mg, 0.045 mmol)、4-トリフルオロメトキシ-ピペリジン(11.36 mg, 0.067 mmol)に、DMF(2 mL)、次いでN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.063 mL, 0.358 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、濾過し、分取HPLCで精製して、3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(14 mg, 59.2%収率)を得た。分取HPLC条件：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：20分かけて24～64% B；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。3-(5-(3-フルオロ-4-((4-(トリフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰は、決定されなかった。LCMS(方法B)：保持時間 1.14分。MS(ES)：m/z = 521.1 [M+H]⁺. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.54 (br s, 1H), 8.11 (br s, 1H), 8.07-7.97 (m, 1H), 7.95-7.80 (m, 1H), 7.55 (br s, 1H), 5.27-5.07 (m, 1H), 4.70-4.51 (m, 1H), 4.51-4.34 (m, 2H), 3.59-3.46 (m, 1H), 3.46-3.26 (m, 1H), 3.01-2.81 (m, 1H), 2.79-2.68 (m, 2H), 2.63 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 2.48-2.35 (m, 3H), 2.21-2.01 (m, 1H), 2.01-1.88 (m, 2H), 1.76 (br s, 2H).

20

【0405】

30

実施例188～197

表23の化合物を、実施例182に記載した一般的方法に従って製造した。

40

50

【表 3 9】

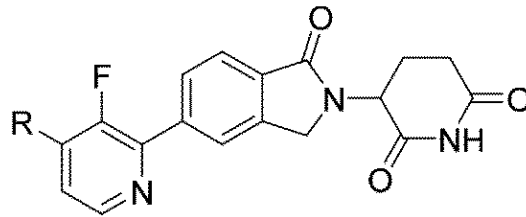


表 23

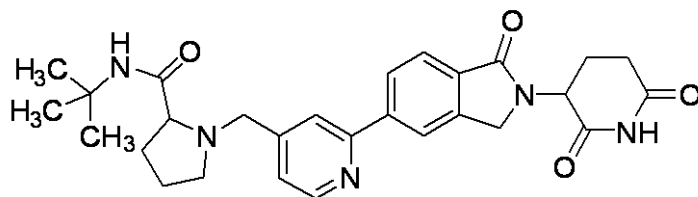
実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
183		507.0	1.09	B
184		441.0	0.94	B
185		507.1	1.00	B
186		489.0	1.09	B
187		505.0	1.17	B

【0406】

実施例188

N-(tert-ブチル)-1-((2-(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)ピリジン-4-イル)メチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

【化79】



(188)

1ドラムバイアルに、中間体98B(25 mg, 0.062 mmol)、N-(tert-ブチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(10.48 mg, 0.062 mmol)、DMF(1 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.107 mL, 0.615 mmol)を入れた後、80℃で2時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、AcOH(0.5 mL)を加えた。粗製物質を、上記の

分取HPLCの方法1を用いて精製した。生成物の収量は23.7 mgであり、LCMS分析による推定純度は95%であった。最終純度の測定には分析用HPLCを用いた。HPLCの方法Aの条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm x 50 mm、粒径1.7 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50 °C；グラジエント：3分間かけて0 %B～100 %B、その後100 %Bで0.50分間保持；流量：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。HPLC方法Aの結果：純度：98.3 %；実測値：504.30；保持時間：1.44 min. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (s, 1 H) 8.77 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 8.30 (s, 1 H) 8.22 (br d, J=7.93 Hz, 1 H) 8.13 (s, 1 H) 8.09 (br s, 1 H) 7.91 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 5.15 (br dd, J=13.58, 5.04 Hz, 1 H) 4.53-4.62 (m, 2 H) 4.40-4.49 (m, 2 H) 4.14 (br t, J=7.17 Hz, 1 H) 2.89-2.98 (m, 1 H) 2.64 (br d, J=16.17 Hz, 1 H) 2.39-2.49 (m, 2 H) 2.04-2.16 (m, 2 H) 1.85-1.94 (m, 1 H) 1.76-1.84 (m, 1 H) 0.95-1.00 (m, 9 H).
【0407】

実施例189～197

表24の化合物を、N-(tert-ブチル)ピロリジン-2-カルボキサミドを適切なアミンで置き換えて、実施例188に記載した一般的方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 4 0】

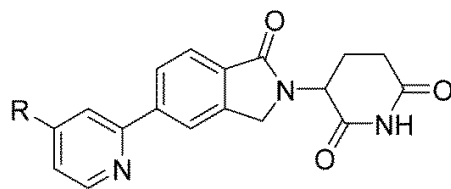
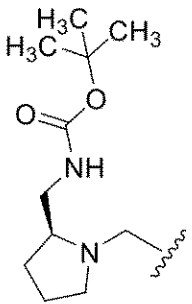
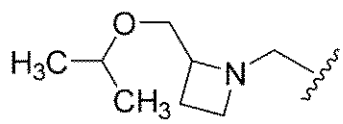
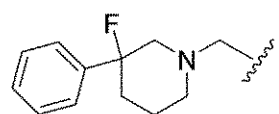


表 24

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
189		475.20	1.50	A
190		530.30	1.50	A
191		532.10	1.42	a
192		515.20	1.71	a
193		515.20	1.71	a
194		489.10	1.08	a

【表 4 1】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
195		534.20	1.71	a
196		463.40	1.31	a
197		513.30	1.18	a

10

20

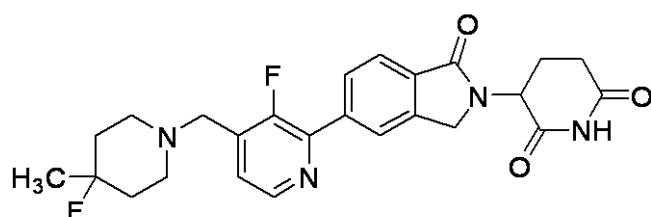
【0408】

実施例198

3-(5-(3-フルオロ-4-((4-フルオロ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化80】

30



(198)

1ドラムバイアルに、中間体149B(20 mg, 0.047 mmol)、4-フルオロ-4-メチルピペリジン、HCl(10.86 mg, 0.071 mmol)、DMF(1 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.082 mL, 0.471 mmol)を入れて、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温まで冷却し、AcOH(0.5 mL)を加えた。粗製物質を、以下の条件で分取LC/MSにより精製した：カラム：XBridge C18, 200 mm x 19 mm, 粒径5 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(酢酸アンモニウムを含む)；グラジエント：16%Bで0分間保持、16～56%Bで25分間保持、その後100%Bで0分間保持；流量：20 mL/分；カラム温度：25℃。フラクションの回収を、MSおよびUVシグナルにより開始した。目的の生成物を含むフラクションを合わせ、遠心エバポレーションにより乾燥させた。生成物の収量は、16.2 mgであり、LCMS分析による推定純度は100%であった。最終純度の測定には分析用HPLCを使用した。HPLC方法の条件：カラム：Waters XBridge C18、2.1 mm x 50 mm, 粒径1.7 μm；移動相A：5：95 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アン

40

50

モニウムを含む)；移動相B：95：5 アセトニトリル：水(10 mM 酢酸アンモニウムを含む)；温度：50℃；グラジエント：3分間かけて0%B～100 %B、その後100 %Bで0.50分間保持；流量：1 mL/分；検出：MSおよびUV(220 nm)。HPLCの結果：純度：100 %；実測値：469.10；保持時間：1.54 min。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01 (s, 1 H) 8.54 (d, J=4.56 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.04 (br d, J=7.80 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=7.88 Hz, 1 H) 7.53-7.57 (m, 1 H) 5.16 (dd, J=13.39, 5.10 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=17.42 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=17.25 Hz, 1 H) 3.70 (br s, 1 H) 2.89-3.00 (m, 1 H) 2.59-2.67 (m, 2 H) 2.51 (br d, J=1.33 Hz, 3 H) 2.32-2.48 (m, 3 H) 2.02-2.09 (m, 1 H) 1.73-1.80 (m, 3 H) 1.64-1.72 (m, 1 H) 1.28-1.38 (m, 3 H).

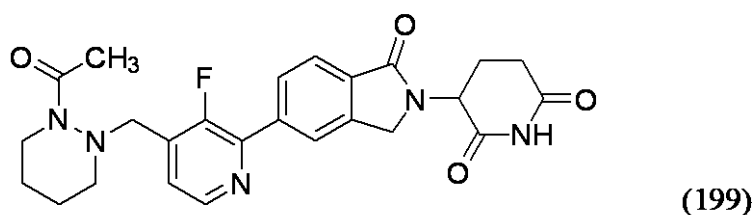
10

【0409】

実施例199

3-(5-(4-((2-アセチルテトラヒドロピリダジン-1(2H)-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化81】



20

1ドラムバイアルに、中間体149B(20 mg, 0.047 mmol)、DMF(1 mL)に溶解したヘキサヒドロピリダジン(5.68 mg, 0.066 mmol)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.082 mL, 0.471 mmol)を入れ、80℃で90分間攪拌した。反応混合物を、室温まで冷却した。無水酢酸(9.63 mg, 0.094 mmol)を加え、反応混合物を室温で30分間攪拌し、数滴のAcOHを用いて酸性化した。混合物を、分取HPLCの方法1で精製し、表題化合物を収率34 %で得た。HPLC法Aの結果：純度：100 %；実測値：480.20；保持時間：1.21分。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (br s, 1 H) 8.52-8.61 (m, 1 H) 8.08-8.16 (m, 1 H) 8.02 (br d, J=7.63 Hz, 1 H) 7.86-7.93 (m, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 5.12-5.20 (m, 1 H) 4.54-4.64 (m, 1 H) 4.40-4.49 (m, 1 H) 4.16-4.31 (m, 3 H) 3.08-3.18 (m, 1 H) 2.88-3.07 (m, 3 H) 2.63 (br d, J=16.78 Hz, 1 H) 2.37-2.47 (m, 1 H) 1.99-2.10 (m, 2 H) 1.76-1.83 (m, 3 H) 1.73 (br d, J=11.90 Hz, 1 H) 1.33-1.51 (m, 2 H).

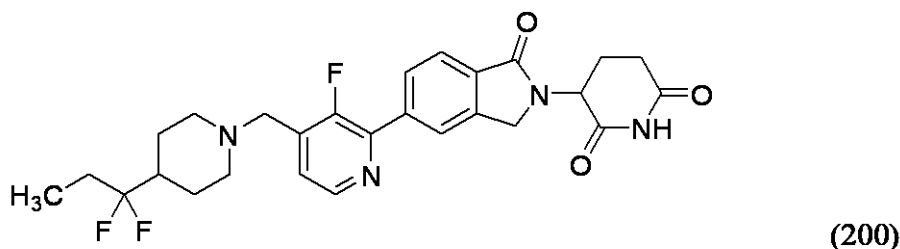
30

【0410】

実施例200

3-(5-(4-((4-(1,1-ジフルオロプロピル)ピペリジン-1-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化82】



40

中間体200A：4-(1,1-ジフルオロプロピル)ピペリジン

DCM(30 mL)に溶解した1-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-オン(1.g, 7.40 mmol)

50

の溶液に、0℃で、N,N-ジエチル-1,1,1-トリフルオロ-4-スルファンアミン(2.172 mL, 14.80 mmol)を加えた。反応混合物を室温に温め、4日間攪拌した。炭酸水素ナトリウムの5%水溶液を加え、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、ブラインで洗った後、硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して、4-(1,1-ジフルオロプロピル)ピリジンと1-(ピリジン-4-イル)プロパン-1-オンの5:1の混合物を得た。得られた混合物を、メタノール(10 mL)に溶解し、次いで1M 塩酸(10 mL)を加えた後、触媒の酸化白金(50 mg)を添加した。得られた懸濁液を、Parrシェーカー上で約40 psiで4日間水素添加した。混合物を、セライトで濾過し、濃縮して、標題化合物をHCl塩として約20%含む混合物を得た。

【0411】

10

実施例200:

4-(1,1-ジフルオロプロピル)ピペリジン,HCl(8.47 mg, 0.042 mmol)に、中間体149B(18 mg, 0.042 mmol)、DMF(1 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.074 mL, 0.424 mmol)を加え、90℃で1時間攪拌した。混合物を、分取HPLCの方法1で精製し、標題化合物を収率14%で得た。HPLCの方法Aの結果: 純度: 100%; 実測値: 515.20; 保持時間: 1.84分。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.02 (br s, 1 H) 8.54 (br s, 1 H) 8.12 (br s, 1 H) 8.04 (br d, J=5.80 Hz, 1 H) 7.87 (br d, J=6.71 Hz, 1 H) 7.54 (br s, 1 H) 5.12-5.19 (m, 1 H) 4.53-4.61 (m, 1 H) 4.41-4.48 (m, 1 H) 2.90-2.97 (m, 2 H) 2.60-2.67 (m, 1 H) 2.37-2.47 (m, 1 H) 2.06 (br t, J=9.31 Hz, 3 H) 1.77-1.93 (m, 3 H) 1.67-1.76 (m, 2 H) 1.39-1.51 (m, 2 H) 0.94 (br t, J=7.02 Hz, 3 H).

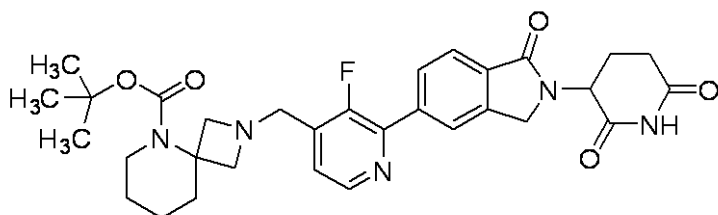
20

【0412】

実施例201

tert-ブチル 2-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート

【化83】



(201)

30

2ドラムバイアルに、中間体149B(60 mg, 0.141 mmol)、tert-ブチル 2,5-ジアザスピロ[3.5]ノナン-5-カルボキシレート、0.5当量のシュウ酸塩(46.0 mg, 0.170 mmol)、アセトニトリル(1 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.246 mL, 1.414 mmol)を加え、75℃で2時間攪拌した。混合物を分取HPLC方法1で精製し、表題化合物を収率67%で得た。HPLC方法Aの結果: 純度: 97.9%; 実測値: 578.20; 保持時間: 1.8分。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 8.53 (d, J=4.73 Hz, 1 H) 8.11 (s, 1 H) 8.03 (br d, J=7.78 Hz, 1 H) 7.87 (d, J=7.93 Hz, 1 H) 7.50 (t, J=4.69 Hz, 1 H) 5.15 (dd, J=13.31, 4.84 Hz, 1 H) 4.56 (d, J=17.32 Hz, 1 H) 4.43 (d, J=17.32 Hz, 1 H) 3.01-3.10 (m, 2 H) 2.87-2.99 (m, 1 H) 2.63 (br d, J=15.87 Hz, 1 H) 2.37-2.48 (m, 1 H) 2.01-2.09 (m, 1 H) 1.76-1.85 (m, 2 H) 1.68 (br s, 2 H) 1.38 (s, 9 H) 1.28-1.34 (m, 2 H).

40

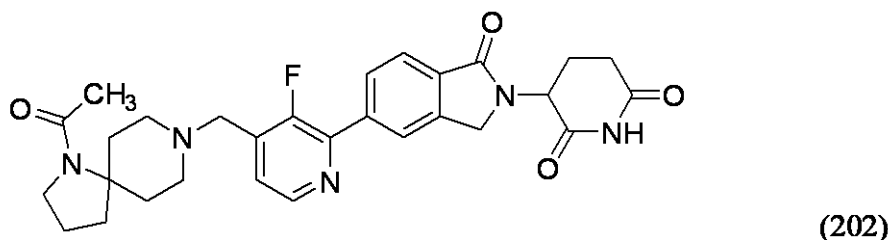
【0413】

実施例202

3-(5-(4-((1-アセチル-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

50

【化 8 4】



10

中間体202A：3-(5-(4-((1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

2ドラムバイアルに、中間体149B(65 mg, 0.153 mmol)、tert-ブチル 1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート(44.2 mg, 0.184 mmol)、アセトニトリル(5 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.267 mL, 1.532 mmol)を入れ、75℃で2時間加熱した。混合物を濃縮乾固し、1:1のTFA/DCM(5 mL)を加えた。混合物を、室温で攪拌した。1時間後、混合物を濃縮乾固し、標題化合物のTFA塩を得た。

【0414】

実施例202：

20

1ドラムバイアルに、3-(5-(4-((1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、TFA(25 mg, 0.041 mmol)、無水酢酸(12.64 mg, 0.124 mmol)、DMF(1.5 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.072 mL, 0.413 mmol)を入れて、室温で1時間攪拌した。混合物を、分取HPLC方法1で精製して、標題化合物を収率63%で得た。HPLC方法Aの結果：純度:99.2%；実測値(Observed Mass)：534.20；保持時間：1.39分。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.01(s, 1H) 8.54(d, J=4.58 Hz, 1H) 8.12(s, 1H) 8.04(br d, J=7.63 Hz, 1H) 7.87(d, J=7.93 Hz, 1H) 7.54(t, J=4.88 Hz, 1H) 5.15(dd, J=13.28, 5.04 Hz, 1H) 4.57(br d, J=17.09 Hz, 1H) 4.44(br d, J=17.70 Hz, 1H) 2.84-2.97(m, 3H) 2.79(br d, J=11.29 Hz, 2H) 2.63(br d, J=16.17 Hz, 1H) 2.38-2.48(m, 1H) 2.14(br t, J=11.60 Hz, 2H) 2.03-2.10(m, 1H) 1.92(s, 3H) 1.81-1.87(m, 2H) 1.71-1.78(m, 2H) 1.20(br d, J=11.60 Hz, 2H)。

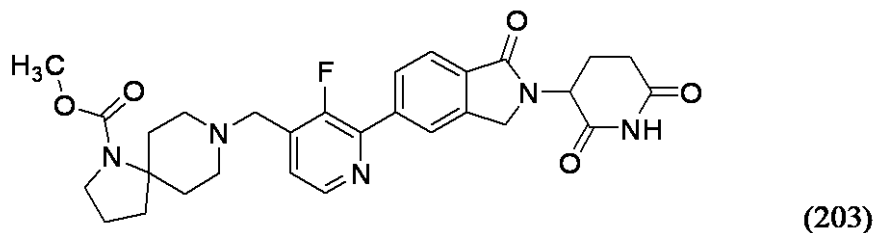
30

【0415】

実施例203

メチル 8-((2-(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)-3-フルオロピリジン-4-イル)メチル)-1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-1-カルボキシレート

【化 8 5】



40

1ドラムバイアルに、3-(5-(4-((1,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)メチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、TFA(25 mg, 0.041 mmol)、ジメチルジカーボネート(16.61 mg, 0.124 mmol)、DMF(1.5 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.072 mL, 0.413 m

50

mol)を加え、室温で1時間攪拌した。混合物を、分取HPLC方法1で精製し、標題化合物を、収率81 %で得た。HPLC方法Aの結果：純度：100 %；実測値：550.10；保持時間：1.08分。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.00 (s, 1 H) 8.55 (d, J=4.88 Hz, 1 H) 8.12 (s, 1 H) 8.04 (m, J=7.93 Hz, 1 H) 7.95 (s, 1 H) 7.87 (m, J=7.93 Hz, 1 H) 7.54 (t, J=4.58 Hz, 1 H) 5.15 (dd, J=13.28, 5.04 Hz, 1 H) 4.57 (d, J=17.70 Hz, 1 H) 4.44 (d, J=17.40 Hz, 1 H) 3.36 (br t, J=6.87 Hz, 1 H) 2.91-2.97 (m, 1 H) 2.90 (s, 2 H) 2.81 (br d, J=10.99 Hz, 2 H) 2.74 (s, 2 H) 2.60-2.72 (m, 3 H) 2.55 (s, 2 H) 2.36-2.48 (m, 2 H) 2.12-2.20 (m, 2 H) 2.02-2.09 (m, 1 H) 1.91 (s, 3 H) 1.84 (br s, 2 H) 1.71 (quin, J=6.64 Hz, 2 H) 1.25 (br d, J=11.29 Hz, 2 H).

10

【0416】

実施例204～275

表25の化合物を、4-フルオロ-4-メチルピペリジンを適切なアミンに置き換えて、実施例203について記載した一般的方法に従って製造した。酢酸塩またはギ酸メチルを有する化合物は、各々実施例202および203の一般的方法に従って製造した。

20

30

40

50

【表 4 2】

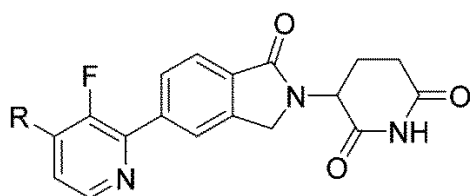
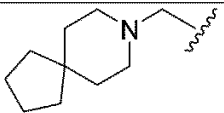
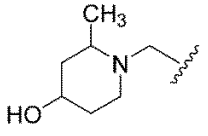
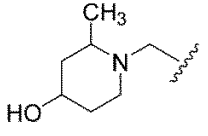
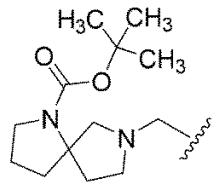
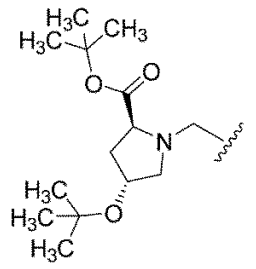
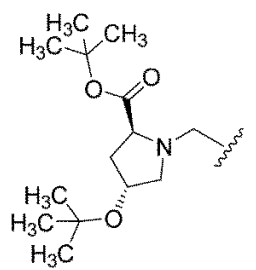


表 25

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
204		578.40	1.15	A
205		455.20	0.86	A
206		463.20	2.06	A
207		564.20	1.67	A
208		578.30	1.82	A
209		521.00	1.39	A

【表 4 3】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
210		491.10	2.08	A
211*		467.200	1.07	A
212*		467.100	1.19	A
213		578.30	1.87	A
214*		595.20	2.14	A
215*		595.20	2.10	A

10

20

30

40

50

【表 4 4】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
216		578.30	1.90	A
217		543.20	1.96	A
218		543.30	1.96	A
219		465.20	1.41	A
220		481.20	1.27	A
221		481.20	1.38	A
222		509.10	1.09	A

10

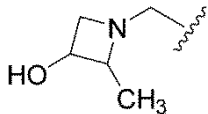
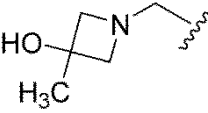
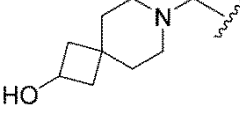
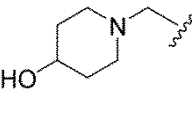
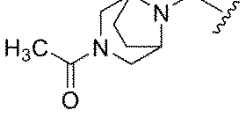
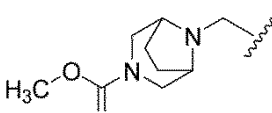
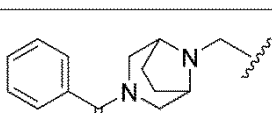
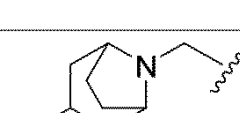
20

30

40

50

【表 4 5】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
223		439.10	1.08	A
224		439.20	1.07	A
225		493.20	1.20	A
226		453.10	1.10	A
227		506.10	1.22	A
228		521.00	1.47	A
229		568.20	1.45	A
230		479.10	1.00	A

10

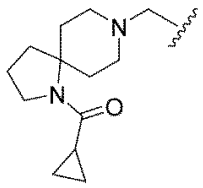
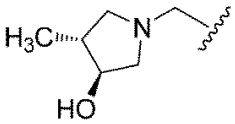
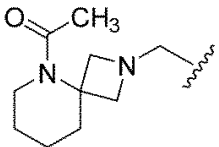
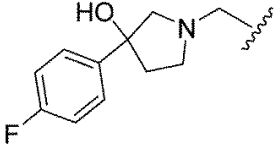
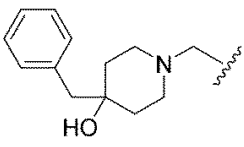
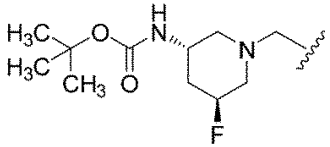
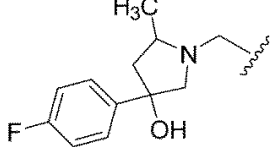
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
231		560.10	1.58	A
232		453.10	1.10	A
233		520.20	0.93	A
234		533.20	1.48	A
235		543.10	1.55	A
236		570.10	1.63	A
237		547.10	1.72	A

10

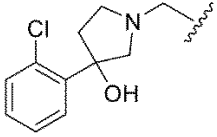
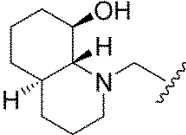
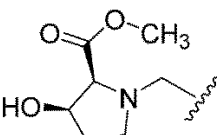
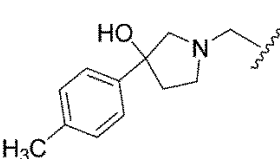
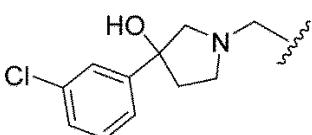
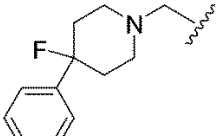
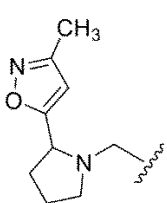
20

30

40

50

【表 4 7】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
238		549.10	1.64	A
239		507.00	1.38	A
240		497.00	1.06	A
241		529.10	1.63	A
242		549.20	1.16	A
243		530.30	2.02	A
244		504.00	1.48	A

10

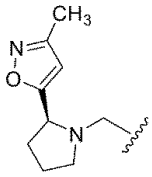
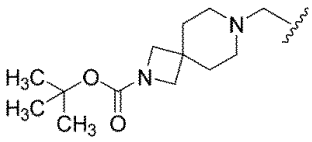
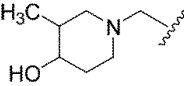
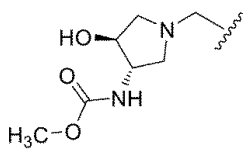
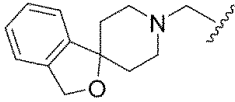
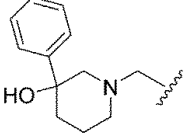
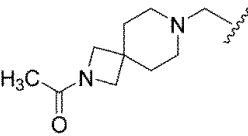
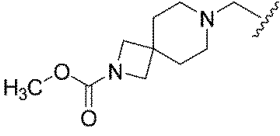
20

30

40

50

【表 4 8】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
245		504.00	1.48	A
246		578.10	1.78	A
247		467.00	1.21	A
248		512.20	0.93	A
249		541.40	1.77	A
250		529.30	1.15	A
251		520.30	1.16	A
252		536.30	1.36	A

10

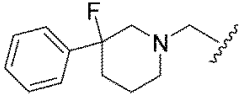
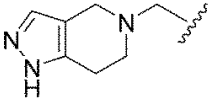
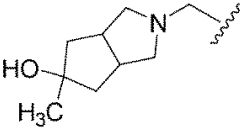
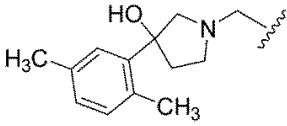
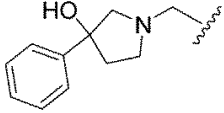
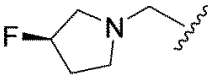
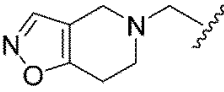
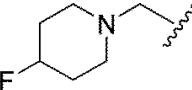
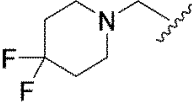
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
253		531.10	1.90	A
254		475.10	1.17	A
255		493.20	1.44	A
256		543.10	1.77	A
257		515.20	1.49	A
258		441.10	1.36	A
259		476.10	1.39	A
260		455.10	1.52	A
261		473.10	1.57	A

10

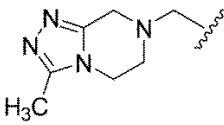
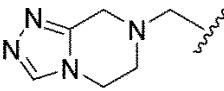
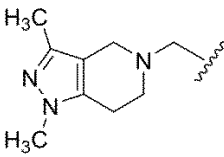
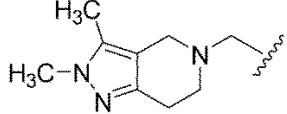
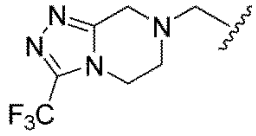
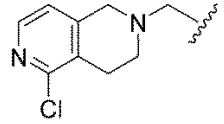
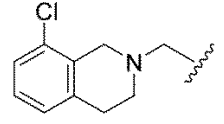
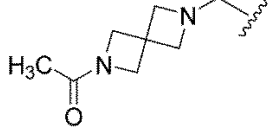
20

30

40

50

【表 5 0】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
262		490.10	0.97	A
263		476.10	0.95	A
264		503.10	1.24	A
265		503.10	1.32	A
266		544.10	1.30	A
267		520.00	1.57	A
268		519.00	2.01	A
269		492.30	1.05	A

10

20

30

40

50

【表 5 1】

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
270		520.30	1.16	A
271		536.40	1.45	A
272		506.30	1.07	A
273		522.30	1.24	A
274		520.20	1.37	A
275		536.20	1.53	A

*でマークした化合物は、表中の別の化合物のジアステレオマーである

【0417】

実施例 276

3-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

10

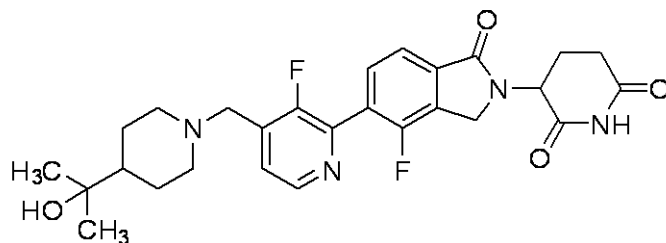
20

30

40

50

【化 8 6】



(276)

10

中間体276A：5-ブromo-4-フルオロ-3-ヒドロキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(7.07 mL, 41.6 mmol)/THF(150 mL)の攪拌溶液に、2.5M *n*-BuLi/ヘキサン溶液(16 mL, 40.0 mmol)を、0°Cで加えた。反応混合物を、0°Cで30分間攪拌した。この反応混合物に、4-ブromo-3-フルオロ安息香酸(3.5 g, 15.98 mmol)/無水THF(100 mL)の溶液を、-50°Cで滴加した。反応混合物を同じ温度で3時間攪拌した。無水DMF(2.48 mL, 32.0 mmol)を-50°Cで加え、反応混合物を室温にして16時間攪拌した。この反応を、1.5N HCl(100 mL)を用いてクエンチした。反応混合物を、酢酸エチル(3 x 30 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗い、無水Na₂SO₄上で乾燥し、濾過し、減圧蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 120 g カラム, 0~50% EtOAc/石油エーテル)で精製し、5-ブromo-4-フルオロ-3-ヒドロキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(1.0g、収率23%)を、黄色固体として得た。LCMS(方法A)：保持時間 0.48 min, [M+H]⁺ 245.1, 247.1; ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.93 (dd, J = 8.0, 5.5 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.94 (br s, 1H).

20

【0418】

中間体276B：tert-ブチル(s)-5-アミノ-4-(5-ブromo-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

5-ブromo-4-フルオロ-3-ヒドロキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン(15.0g, 60.7 mmol)/DMF(200 mL)の攪拌溶液に、tert-ブチル(s)-4,5-ジアミノ-5-オキソペンタノエート塩酸塩(14.50 g, 60.7 mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(32.2 g, 152 mmol)を、0°Cで加えた。反応混合物を、室温で48時間攪拌した。反応混合物を、氷水(250 mL)で希釈した。固体沈殿物を濾過し、水で洗った後、減圧下で乾燥させて、標題化合物を収率79 %で得た。ESI MS(M+H)⁺ = 415.1.

30

【0419】

中間体276C：tert-ブチル(s)-5-アミノ-4-(4-フルオロ-1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

乾燥させた500mL丸底フラスコに、tert-ブチル(s)-5-アミノ-4-(5-ブromo-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(5.0 g, 12.04 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(3.67 g, 14.45 mmol)および酢酸カリウム(3.55 g, 36.1 mmol)を加え、窒素を用いて通気した。固体をジオキサン(80 mL)に懸濁し、攪拌しながら窒素流で5分間脱気した。反応混合物をPd(dppf)Cl₂(0.352 g, 0.482 mmol)で処理し、5分間脱気し、密閉し、窒素下で18時間60°Cに加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗い、MgSO₄上で乾燥し、濾液を濃縮した。収率は、理論値の収率とした。ESI MS(M+H)⁺ = 463.2.

40

【0420】

中間体276D：tert-ブチル(s)-5-アミノ-4-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

100mLフラスコに、ジオキサン(40 mL)に溶解したtert-ブチル(s)-5-アミノ-4-(4-

50

フルオロ-1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(1.85 g, 4.00 mmol)を、(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル)メタノール(0.679 g, 4.20 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.078 g, 0.120 mmol)およびK₃PO₄水溶液(6.67 mL, 20.01 mmol)を加えた。反応混合物を密閉し、空気を窒素で置換した後、75℃で一晩加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、ブラインで洗い、有機層を分離し、MgSO₄上で乾燥させて、濃縮した。混合物を、0~10%DCM/MeOHで溶出するISCOによる120gシリカゲルカラムを用いて精製し、表題化合物を、収率68%で得た。

【0421】

中間体276E：3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,HCl

10

DCM(35mL)に溶解し、氷水浴で冷却したtert-ブチル 5-アミノ-4-(4-フルオロ-5-(3-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(1.240 g, 2.69 mmol)に、塩化チオニル(0.585mL, 8.06 mmol)を加えた(滴下)。10分後、氷浴を外して、反応混合物を室温まで昇温させた。0.5時間後、混合物を濃縮乾固した。得られた残留物を、酢酸(18 mL)に溶解し、PhSO₃H(0.935 g, 5.91 mmol)を加え、3時間還流した。混合物を、濃縮乾固させて、3M HCl/MeOH(30 mL)を加えて、完全に溶解するまで0℃で攪拌した。その後、EtOAc(70mL)を加え、反応混合物を約5分間攪拌した。混合物を氷水浴中で約0.5時間静置した。沈殿物を濾過し、EtOAcで洗った後、風乾させ、表題の生成物を収率58%で得た。

20

【0422】

実施例276：

2ドラムバイアルに、3-(5-(4-(クロロメチル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,HCl(20 mg, 0.045 mmol)、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オール、HCl(10.16 mg, 0.057 mmol)、DMF(1 mL)およびN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.079 mL, 0.452 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で1.5時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、数滴のAcOHで酸性化した後、分取HPLCの方法1を用いて精製し、標題化合物を収率39%で得た。HPLC方法Aの結果：純度：95.7 %；実測値：513.20；保持時間：0.92 分。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 11.03 (s, 1 H) 8.56 (br d, J=4.27 Hz, 1 H) 7.73-7.82 (m, 2 H) 7.61 (br t, J=4.27 Hz, 1 H) 5.11-5.20 (m, 1 H) 4.63-4.71 (m, 1 H) 4.46-4.55 (m, 1 H) 2.91 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 2.59-2.68 (m, 1 H) 2.43-2.49 (m, 1 H) 2.03-2.10 (m, 1 H) 1.93-2.01 (m, 2 H) 1.67 (br d, J=10.68 Hz, 2 H) 1.23-1.33 (m, 2 H) 1.14-1.21 (m, 1 H) 1.04 (s, 6 H)。

30

【0423】

実施例277~284

表26の化合物を、2-(ピペリジン-4-イル)プロパン-2-オールを適切なアミンで置換して、実施例276に記載した一般的方法に従って製造した。

40

【表 5 2】

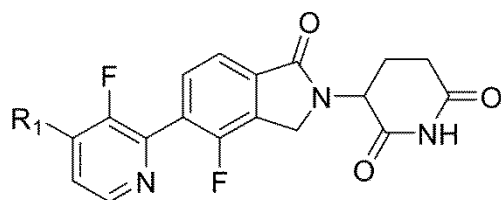


表 26

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
277		471.20	1.03	A
278		499.10	1.30	A
279		499.10	1.30	a
280		547.10	1.51	a
281		485.20	1.15	a
282		562.00	1.32	a
283		538.00	1.59	a

10

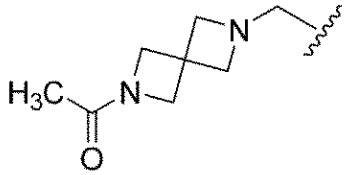
20

30

40

50

【表 5 3】

実施例 番号	R ₁	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
284		510.20	1.06	a

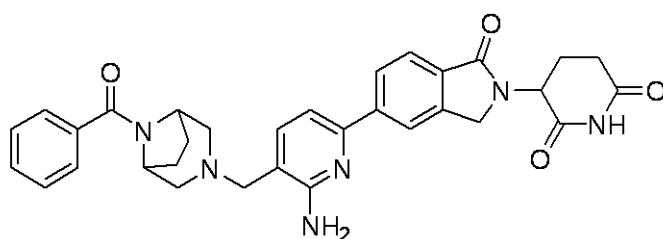
10

【0424】

実施例285

3-(5-(6-アミノ-5-((8-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化87】



(285)

20

中間体285A：tert-ブチル 3-((2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート

THF(20 mL)中の2-アミノ-6-クロロニコチンアルデヒド(500 mg, 3.19 mmol)およびtert-ブチル(1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(678 mg, 3.19 mmol)の攪拌溶液に、酢酸(0.548 mL, 9.58 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を、周囲温度で30分間攪拌した後、0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(1354 mg, 6.39 mmol)を加えた。反応混合物を、周囲温度で16時間攪拌した。反応終了後、反応混合物を、0℃に冷却した。反応を、飽和NH₄Cl溶液でクエンチした。次に、反応混合物を水(50 mL)に注ぎ、EtOAc(2 x 100 mL)で抽出した。合わせた有機相を、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濾液を、減圧濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー((SiO₂, 25 g カラム, 0~100% EtOAc/石油エーテル)で精製し、tert-ブチル(1R,5S)-3-((2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(620 mg, 1.207 mmol, 38%収率)を、淡褐色固体として得た。LCMS(方法B)：保持時間 2.74 min、[M+H]⁺ 353.2.

30

40

【0425】

中間体285B：3-((3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-6-クロロピリジン-2-アミン

tert-ブチル(1R,5S)-3-((2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(600 mg, 1.700 mmol)/無水DCM(8 mL)のよく攪拌した溶液に、窒素雰囲気下、周囲温度でTFA(2 mL)を加えた。その後、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応塊を濃縮し、粗生成物3-((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-6-クロロピリジン-2-アミン(550 mg, 1.696 mmol, 収率100%)を、濃厚な褐色シロップとして得た。LCMS(方法B)：保持時間 0.34 min, [M+H]⁺ 253.2.

50

【0426】

中間体285C：(3-((2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)(フェニル)メタノン

0℃で、3-(((1R,5S)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)-6-クロロピリジン-2-アミン(400 mg, 1.583 mmol)/DCM(10 mL)のよく攪拌した溶液に、TEA(1.324 mL, 9.50 mmol)および無水安息香酸(537 mg, 2.374 mmol)を、0℃で窒素雰囲気下において攪拌した。反応混合物を、室温で16時間攪拌した。溶媒を、減圧濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して(SiO₂, 25 g カラム, 0~100% EtOAc/石油エーテル)、((1R,5S)-3-((2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)(フェニル)メタノン(560 mg, 1.048 mmol, 66%収率)をオフホワイトの固体として得た。LCMS(方法B)：保持時間 2.07 min, [M+H]⁺ 357.2.

10

【0427】

中間体285D：tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(6-アミノ-5-((8-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

よく攪拌した1,4-ジオキサン(7 mL)および水(1 mL)中の((1R,5S)-3-((2-アミノ-6-クロロピリジン-3-イル)メチル)-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)(フェニル)メタノン(150 mg, 0.420 mmol)およびtert-ブチル(5S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(205 mg, 0.462 mmol)溶液を入れた30 mLマイクロ波用バイアル中で、窒素雰囲気下、周囲温度で、炭酸水素ナトリウム(88 mg, 1.051 mmol)を加えた。反応混合物に、窒素ガスを、20分間通気させて脱気した。次いで、Pd(PPh₃)₄(24.29 mg, 0.021 mmol)を、反応混合物に加えた。反応混合物を、マイクロ波の照射下で120℃に2時間加熱した。反応容器を、周囲温度まで冷却し、酢酸エチル(50 mL)で希釈し、セライトベッドで濾過し、真空濃縮して、粗生成物を得た。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して(SiO₂, 25 g カラム, 0~10% MeOH/DCM)、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(6-アミノ-5-(((1R,5S)-8-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(120 mg, 0.163 mmol, 39%収率)を、オフホワイトの固体として得た。LCMS(方法B)：保持時間 1.88 min, [M+H]⁺ 639.2.

20

30

【0428】

実施例285：

マイクロ波用バイアル内のtert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(6-アミノ-5-((8-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(120 mg, 0.188 mmol)/アセトニトリル(3.0 mL)の攪拌溶液に、N₂雰囲気下で、ベンゼンスルホン酸(44.6 mg, 0.282 mmol)を加えた。反応混合物を密閉し、130℃で2時間マイクロ波を照射した。反応完了後、反応混合物を、濃縮して粗生成物を得た。分取HPLC(希釈剤：THF：アセトニトリル(50：50)；カラム：XBridge C18 (250 x 19)mm, 5 μ；移動相A：水中10 mM 酢酸アンモニウム；移動相B：アセトニトリル；グラジエント：15分かけて30% A + 70% B~70% A + 30% B；流量：15 mL/min)を用いて精製した。目的の生成物を含むフラクションを凍結乾燥し、3-(5-(6-アミノ-5-((8-ベンゾイル-3,8-ジアザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(32 mg, 0.055 mmol, 収率29%)を、白色固体として得た。LCMS(方法D)：保持時間：1.32, 565.2 [M+H]⁺；HPLC(方法A)；保持時間：5.80 min；純度：96.38%；¹H NMR：400 MHz (DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 7.20 Hz, 1H), 7.55-7.40 (m, 6H), 7.20 (d, J = 6.40 Hz, 1H), 6.22 (s, 2H), 5.14 (br d, J = 13.20 Hz, 1H), 4.62 (br s, 1H), 4.46 (dd, J = 17.20, 51.40 Hz, 2H), 3.98 (br s, 1H), 3.46

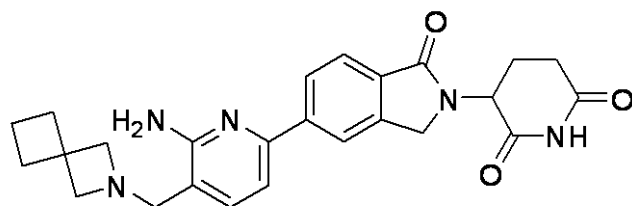
40

50

(m, 2H), 2.93 (br t, J = 13.60 Hz, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.68-2.55 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.38-2.12 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.93-1.75 (m, 4H).
【0429】

実施例286

3-(5-(5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
【化88】



(286)

中間体286A：3-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-クロロピリジン-2-アミン

2-アザスピロ[3.3]ヘプタン塩酸塩(256 mg, 1.916 mmol)および2-アミノ-6-クロロニコチンアルデヒド(300 mg, 1.916 mmol)/THF(15 mL)の攪拌溶液に、酢酸(0.329 mL, 5.75 mmol)を0℃で加えた。反応混合物を、周囲温度で30分間攪拌した後、0℃でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(812 mg, 3.83 mmol)を加えた。反応混合物を、周囲温度で16時間攪拌した。反応完了後、反応物を、濃縮して粗生成物を得た。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 25 g カラム, 0~100% EtOAc/石油エーテル)で精製し、3-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-クロロピリジン-2-アミン(220 mg, 0.772 mmol, 収率40%)を、淡黄色固体として得た。LCMS(方法B)：保持時間-0.50 min、[M+H]⁺ 238.0。

【0430】

中間体286B：tert-ブチル 4-(5-(5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-アミノ-5-オキソペンタノエート

30 mLのマイクロ波用バイアル内のよく攪拌した3-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-クロロピリジン-2-アミン(100 mg, 0.421 mmol)およびtert-ブチル(5S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(206 mg, 0.463 mmol)/1,4-ジオキサン(7.5 mL)および水(1.5 mL)の溶液に、窒素雰囲気下、周囲温度で炭酸水素ナトリウム(88 mg, 1.052 mmol)を加えた。得られた反応混合物に、窒素ガスを15分間通気させて脱気した。その後、Pd(PPh₃)₄(24.30 mg, 0.021 mmol)を、反応混合物に加えて、得られた反応混合物をマイクロ波の照射下で、90分間120℃に加熱した。反応容器を周囲温度まで冷却し、酢酸エチル(~100 mL)で希釈し、セライトベッドで濾過し、真空濃縮して、粗生成物を得た。残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(SiO₂, 25 g カラム, 0~5% MeOH/DCM)で精製し、tert-ブチル 4-(5-(5-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-アミノ-5-オキソペンタノエート(130 mg, 0.221 mmol, 53%収率)を、オフホワイトの固体として得た。LCMS(方法B)：保持時間 1.10 min、[M+H]⁺ 520.2。

【0431】

実施例286：

tert-ブチル 4-(5-(5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-アミノ-5-オキソペンタノエート(120 mg, 0.231 mmol)/アセトニトリル(3 mL)の攪拌溶液に、室温でTFA(1 mL)を加えた。反応混合物を、マイクロ波の下で、130℃で1時間攪拌した。反応完了後、反応混合物を濃縮して粗生成物を得て、これを分取HPLCにより精製した(希釈剤：THF：アセ

トニトリル(30:70); カラム: XSelect C18 (150 x 19) mm, 5 μ ; 移動相A: 5 mMギ酸アンモニウム/水; 移動相B: アセトニトリル; グラジエント: 18分かけて95 % A + 5 % B ~ 65 % A + 35 % B, 流量: 15 mL/min)。目的の生成物を含むフラクションを凍結乾燥し、3-(5-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-アミノピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(21 mg, 0.047 mmol, 収率20%)を、白色固体として得た。LCMS(方法C): 保持時間 1.14, 445.6 [M+H]⁺; HPLC(方法C): 保持時間 5.58 min., 純度: 99.05%; ¹HNMR: 400 MHz (DMSO): δ 11.02 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 3H), 7.78 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.16 (s, 2H), 5.14 (dd, J = 4.8, 13.20 Hz, 1H), 4.45 (dd, J = 17.6, 53.8 Hz, 2H), 3.15-3.60 (m, 5 H - merged in water peak of DMSO), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.42-2.50 (m, 1H), 1.98-2.11 (m, 4H), 1.76 (m, 2H).

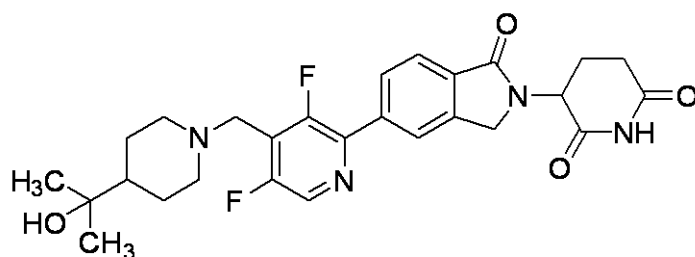
10

【0432】

実施例287

3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【化89】



(287)

20

中間体287A: エチル 2-ブromo-3,5-ジフルオロイソニコチネート

エチル 2-ブromo-3,5-ジフルオロイソニコチネートを、文献W02019/014352に記載した方法に従って製造した。

【0433】

中間体287B: (2-ブromo-3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)メタノール

エチル 2-ブromo-3,5-ジフルオロイソニコチネート(280 mg, 1.052 mmol)/THF(3 mL)の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(0.119 g, 3.16 mmol)、次いでMeOH(1.5 mL)を加えた。反応混合物を、室温で2時間攪拌した。水を加えて、反応をクエンチした。溶媒を、エバポレートして、残留物を、EtOAcに溶解して、ブラインで洗った。有機相を、硫酸ナトリウムで乾燥させて、溶媒をエバポレートして、(2-ブromo-3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)メタノール(0.145 g, 61.5%収率)を得た。MS(ES): m/z = 223.9 [M+H]⁺.

【0434】

中間体287C: tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3,5-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート

圧力安全弁付バイアルに、(2-ブromo-3,5-ジフルオロピリジン-4-イル)メタノール(0.145 g, 0.647 mmol)、tert-ブチル(S)-5-アミノ-5-オキソ-4-(1-オキソ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソインドリン-2-イル)ペンタノエート(0.316 g, 0.712 mmol)、Pd(dtbpf)Cl₂(0.013 g, 0.019 mmol)、ジオキサン(2 mL)および2M K₃PO₄(0.971 mL, 1.942 mmol)を加えた。反応混合物を、窒素で5分間通気した。バイアルを密閉して、反応混合物を、70°Cに1時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈して、ブラインで洗った。有機相を、Na₂SO₄上で乾燥させて、溶媒を、エバポレートして、残留物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(0~20% MeOH/DCM)により精製して、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3,5

30

40

50

-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(0.156 g, 52.2%収率)を得た。tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3,5-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートおよびその後続する中間体のエナンチオマー過剰は、決定されなかった。MS(ES): $m/z = 462.2 [M+H]^+$.

【0435】

中間体276D: 3-(5-(4-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(3,5-ジフルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエート(156 mg, 0.338 mmol)/DCM(4 mL)に、0℃で、塩化チオニル(0.074 mL, 1.014 mmol)/DCM(1 mL)を滴加した。反応混合物を、室温まで温めて、室温で30分間攪拌した。溶媒をエバポレートして、tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートを得た。MS(ES): $m/z = 480.1 [M+H]^+$. tert-ブチル 5-アミノ-4-(5-(4-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-5-オキソペンタノエートに、ベンゼンスルホン酸(0.118 g, 0.744 mmol)/酢酸(2 mL)を加えて、反応混合物を、2時間還流加熱した。反応混合物を冷却して、溶媒をエバポレートして、3-(5-(4-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.12 g, 87%収率)を得た。MS(ES): $m/z = 406.1 [M+H]^+$.

【0436】

実施例287:

3-(5-(4-(クロロメチル)-3,5-ジフルオロピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(20 mg, 0.045 mmol)に、2-(4-ピペリジル)-2-プロパノール(9.72 mg, 0.068 mmol)、DMF(2 mL)、次いでN-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン(0.063 mL, 0.362 mmol)を加えた。反応混合物を、80℃で2時間加熱した。反応混合物を、室温に冷却して、濾過して、分取HPLCにより精製して、3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(11.8 mg, 49.6%収率)を得た。

分取HPLC条件: カラム: XBridge C18, 200mm X 19mm, 粒径5 μ m; 移動相A: 5:95 アセトニトリル:水(酢酸アンモニウムを含む); 移動相B: 95:5 アセトニトリル:水(酢酸アンモニウムを含む); グラジエント: 20分かけて11~51% B; 流量: 20 mL/min; カラム温度: 25℃。3-(5-(3,5-ジフルオロ-4-((4-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのエナンチオマー過剰は、決定されなかった。LCMS(方法B): 保持時間 0.94 min. MS(ES): $m/z = 513.2 [M+H]^+$. ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 11.01 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=13.2, 5.3$ Hz, 1H), 4.56 (br d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.43 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.46 (s, 1H), 3.00-2.84 (m, 3H), 2.63 (br d, $J=17.5$ Hz, 1H), 2.47-2.38(m, 1H), 2.10-1.90 (m, 3H), 1.64 (br d, $J=11.8$ Hz, 2H), 1.29-1.15 (m, 2H), 1.14-1.05 (m, 1H), 1.00 (s, 6H).

【0437】

実施例288~289

表27の化合物を、実施例287に記載した一般的方法に従って製造した。

10

20

30

40

50

【表 5 4】

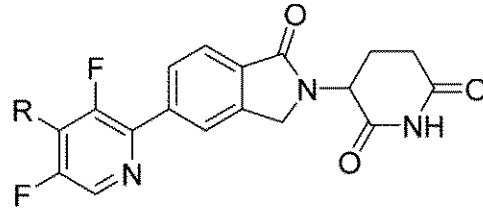


表 27

実施例 番号	R	LC/MS [M+H] ⁺	保持時間 (分)	HPLC 方法
288		471.2	0.96	B
289		467.0	1.07	B

10

20

【0438】

(生物学的アッセイ)

本発明の化合物の薬理学的特性は、多数の生物学的アッセイにより確認され得る。下記の生物学的アッセイを、本発明の化合物を用いて実施した。

【0439】

Helios細胞分解アッセイ

試験化合物を超音波音響分注技術で予め添加した384ウェル細胞培養プレートに、1ウェルあたりJurkat細胞を80,000細胞/RPMI(40μL)+10%FBSで播種した。細胞を37℃および5%CO₂で72時間インキュベートし、培養した。分析を円滑に進めるために、培養細胞を200rpmで5分間遠沈し、上清を除去した。細胞ペレットを剥がすためにプレートを振盪した後、細胞を固定用緩衝液(50μL、eBioScience FoxP3緩衝液セット、00-5523-00)に60分間室温で再懸濁した。遠心分離して上清を除去した後、細胞を透過用緩衝液(50μL、eBioScience FoxP3緩衝液セット、00-5523-00)中、10分間室温で透過処理した。透過処理後、細胞を遠沈し、上清を、Helios、イカロスおよびAiolosまたは対応するアイソタイプコントロールに対する蛍光標識抗体(20μL)/1倍の透過用緩衝液(Ikaros-Alexa488[Biolegend、Cat #368408、1:50]、Helios-PE[CST、Cat #29360、1:50]、Aiolos-Alexa647[Biolegend、Cat #371106、1:25])で置換し、染色反応を遮光して1時間室温でインキュベートした。次に、1倍の透過用緩衝液(30μL)を加え、細胞を遠心分離し、上清を除去した。染色細胞をフローサイトメトリ染色緩衝液(25μL、PBS+0.2%BSA)に再懸濁し、Intellicyt Ique Plusフローサイトメーターを用いて分析した。

30

40

50

【表 5 5】

表 A

実施例番号	HeliosJurkat IC ₅₀ (nM)
1	>10,000
2	15.3
3	192
4	23.0
5	4,930
6	>10,000
7	48.0
8	>10,000
9	>10,000
11	26.2
12	20.2
13	19.2
14	26.3
15	37.3
16	57.2
17	119
19	142
20	34.8
21	34.7
22	14.8
24	49.6
25	>10,000
26	>10,000
27	26.9
28	1,320
28	64.8
29	3,610
30	>10,000

10

20

30

40

50

【表 5 6】

32	182
33	82.6
34	80.3
36	340
37	>10,000
38	21
39	22.9
40	473
41	277
42	19.7
43	459
44	>10,000
45	60.3
46	100
47	103
49	471
50	>10,000
51	>10,000
52	>10,000
53	20.7
54	6.18
55	6.09
56	18.4
57	18.0
58	>10,000
59	>10,000
60	>10,000
62	9,300
65	>10,000
66	226
68	9,680

10

20

30

40

50

【表 5 7】

69	>10,000
71	13.9
75	900
76	>10,000
77	47.3
78	90.3
79	736
81	6.49
82	28.7
84	>10,000
85	>10,000
86	44.7
87	8.21

10

20

【0 4 4 0】

HeliosヒトT制御細胞分解アッセイ

凍結保存したヒトT制御細胞を、RPMI + 10% FBS + IL-2 (20 ng/mL) に溶かした。1200 rpm で5分間回転させた後、細胞を、RPMI + 10% FBS + 20 ng/mL に再懸濁させて、5% CO₂ にて37℃で3時間静置した。その後細胞を、40,000細胞/ウェルにて384ウェルの細胞培養プレートの40 μL のRPMI + 10% FBS + ヒトIL-2 (20 ng/mL) に播種し、超音波音響分注技術 (ECHO 555) を用いて、目的の化合物を加えた。分析を容易にするため、細胞培養液を、1200 rpm で5分間遠沈させて、EL406プレート洗浄器を用いて上清を除いた。70 μL のPBSを用いて3回洗浄した後、細胞ペレットを50 μL の近赤外生存細胞染色溶液 (Life Technologies, Cat# L34975) に懸濁し、遮光した氷上で30分間インキュベートした。EL406プレート洗浄器を用いて、細胞を、PBS + 0.5% BSA (70 μL) で3回洗った。プレートを振盪して、ペレットを回収した後、細胞を、50 μL のFixation Buffer (eBioscience FoxP3 buffer set 00-5523-00) に懸濁し、室温で60分間静置した。遠心して、上清を捨てた後、50 μL の透過処理用緩衝液 (eBioscience FoxP3 buffer set 00-5523-00) を用いて、10分間、室温で細胞を透過処理した。透過処理後、細胞を遠沈させて、上清を、1x透過処理用バッファ (Helios-APC [BioLegend, Cat# 137222, 1:50]) 中のHeliosに対する蛍光標識抗体 (30 μL) に交換して、染色反応を、遮光して室温で1時間インキュベートして行った。その後、30 μL の1x透過処理用緩衝液を加えて、細胞に遠心分離を行い、上清を捨てた。染色した細胞を、30 μL のフローサイトメトリー染色緩衝液 (PBS + 0.5% BSA) に再懸濁し、IntelliCyt Ique Plusフローサイトメーターを用いて分析した。

30

40

50

【表 5 8】

表 B

実施例番号	hTregHeliosDC ₅₀ (μ M)
88	0.0034
89	0.0184
90	0.454
91	10
92	0.0012
93	0.0017
95	0.0116
96	0.0066
97	0.0171
99	0.002
100	0.0032
101	0.0042
102	0.0081
103	4.11
104	0.0042
105	0.0004
106	0.006
107	0.0058
108	0.0014
109	0.0213
110	0.0098
111	0.0104
112	0.0095
113	0.0139
114	0.0235
119	1.51
120	0.761

10

20

30

40

50

【表 5 9】

122	5.09
125	3.22
126	2.2003
133	0.0231
139	0.367
140	0.0791
141	10
142	0.706
145	0.0007
146	0.003
147	0.0115
148	0.0037
149	0.0067
150	10
151	0.167
152	0.0188
153	0.0153
154	0.284
155	0.0109
156	10
157	0.0025
158	0.0032
159	0.0146
160	0.0619
161	0.223
162	0.0287
164	0.0159
165	0.178
166	10
167	0.001

10

20

30

40

50

【表 6 0】

168	0.0037
169	0.004
172	0.0052
173	0.0004
174	0.0015
175	0.0002
180	10
181	10
183	10
184	3.16
185	10
186	10
187	10
188	0.0287
189	0.0064
190	0.0497
191	0.0536
192	0.0077
193	0.0111
194	0.0141
195	0.0235
196	0.0026
197	10
198	0.0519
199	10
204	10
205	10
206	0.0111
207	10
208	10

10

20

30

40

50

【表 6 1】

209	10
210	-
212	0.653
213	10
214	0.0035
216	10
217	0.390
218	4.13
219	0.0098
220	0.0342
221	13.9
222	2.76
224	0.0729
225	0.0293
226	0.0515
227	10
230	0.0126
232	0.0386
234	8.41
235	0.330
236	10
237	10
238	0.172
244	0.242
248	10
249	10
250	10
251	10
252	10
253	10

10

20

30

40

50

【表 6 2】

254	10
255	0.492
256	1.14
257	10
258	10
259	10
260	0.140
261	10
262	10
263	1.23
265	10
266	10
267	10
268	10
270	10
271	10
272	0.280
273	0.280
274	10
275	10
276	0.028
277	0.0319
278	0.0318
279	0.0343
280	10
281	0.0221
282	10
283	10

10

20

30

40

【配列表】

2024515545000001.app

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/023236	
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. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ 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).			10
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.			20
3. Additional comments:			30
			40
			50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/023236

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D471/08 A61P31/12 A61P35/00 C07D401/14 C07D471/04
C07D471/10 C07D487/04 C07D487/08 C07D487/10 C07D491/048
C07D491/107 C07D498/04 C07D498/08 C07D498/10 A61K31/445

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, 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 2020/242960 A1 (BIOTHEREYX INC [US]) 3 December 2020 (2020-12-03) examples claims -----	1-19
A	WO 2020/165834 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 20 August 2020 (2020-08-20) examples claims -----	1-19
X,P	WO 2021/101919 A1 (SQUIBB BRISTOL MYERS CO [US]) 27 May 2021 (2021-05-27) examples page 70 - page 73; compounds 48,60,78 claims ----- -/--	1-19

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 May 2022

Date of mailing of the international search report

25/05/2022

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Stix-Malaun, Elke

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/023236

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/029573 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 10 February 2022 (2022-02-10) examples claims -----	1-19

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/023236

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020242960 A1	03-12-2020	AU 2020283744 A1	09-12-2021
		CA 3140078 A1	03-12-2020
		EA 202192910 A1	18-03-2022
		EP 3976623 A1	06-04-2022
		KR 20220023343 A	02-03-2022
		SG 11202112355V A	30-12-2021
		TW 202110818 A	16-03-2021
		US 2020369679 A1	26-11-2020
WO 2020165834 A1	20-08-2020	WO 2020242960 A1	03-12-2020
		AU 2020222346 A1	08-07-2021
		CA 3123519 A1	20-08-2020
		CN 113329792 A	31-08-2021
		EA 202192029 A1	27-10-2021
		EP 3924055 A1	22-12-2021
		JP 2022520448 A	30-03-2022
		KR 20210129672 A	28-10-2021
WO 2021101919 A1	27-05-2021	US 2022144798 A1	12-05-2022
		WO 2020165834 A1	20-08-2020
		AR 120481 A1	16-02-2022
		TW 202132283 A	01-09-2021
WO 2022029573 A1	10-02-2022	US 2021147383 A1	20-05-2021
		WO 2021101919 A1	27-05-2021
		NONE	

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 409/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5386(2006.01)
 C 0 7 D 498/10 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 471/10 (2006.01)
 C 0 7 D 491/107 (2006.01)
 C 0 7 D 498/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/675(2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 491/048 (2006.01)
 C 0 7 D 487/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/501(2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)
 A 6 1 K 31/55 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4995(2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 A 6 1 K 31/46 (2006.01)
 C 0 7 D 451/06 (2006.01)
 C 0 7 D 498/04 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4985(2006.01)
 A 6 1 K 31/4725(2006.01)
 C 0 7 F 9/6561(2006.01)
 C 0 7 F 9/6584(2006.01)
 A 6 1 K 47/54 (2017.01)
 C 0 7 K 14/47 (2006.01)
 C 1 2 N 15/12 (2006.01)

F I

C 0 7 D 409/14
 A 6 1 K 31/5386
 C 0 7 D 498/10
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 471/10 1 0 1
 C 0 7 D 491/107
 C 0 7 D 498/08
 A 6 1 K 31/675
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z
 C 0 7 D 491/048
 C 0 7 D 487/04 1 3 7
 A 6 1 K 31/501
 C 0 7 D 487/10
 A 6 1 K 31/55
 A 6 1 K 31/4995
 C 0 7 D 487/08
 A 6 1 K 31/46
 C 0 7 D 451/06
 C 0 7 D 471/04 1 0 6 H
 C 0 7 D 498/04 1 0 1
 A 6 1 K 31/4985
 C 0 7 D 487/04 1 4 5
 C 0 7 D 471/04 1 1 3
 A 6 1 K 31/4725
 C 0 7 D 471/04 1 0 4 H
 C 0 7 F 9/6561 Z
 C 0 7 F 9/6584
 A 6 1 K 47/54
 C 0 7 K 14/47
 C 1 2 N 15/12

テーマコード (参考)

4 C 0 8 6
 4 H 0 4 5
 4 H 0 5 0

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,Z
 M,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. S P A N

弁理士 水原 正弘

(74)代理人 100162684

弁理士 呉 英燦

(72)発明者 クミ, ゴッドウィン クワメ

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブランデア, アショク ビナヤク

アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
 ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 リー, グオ

- アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 シャン, ウェイファン
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 0 ニュージャージー州プリンストン、ダグラス・ドライブ 2 4
- (72)発明者 バログ, ジェイムズ アーロン
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 チャーニー, エミリー シャーロット
- アメリカ合衆国 0 8 5 4 3 ニュージャージー州プリンストン、ルート 2 0 6 アンド・プロビンス・
ライン・ロード、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 チェン, ヤン
- アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、フーバー・ウェイ 2 4 5
- F ターム (参考) 4C050 AA01 AA03 AA04 AA07 BB02 BB04 BB06 BB07 CC02 CC04
CC08 CC15 CC16 CC18 EE01 EE02 EE04 FF01 FF02 GG01 HH04
- 4C063 AA05 BB01 BB03 CC12 CC15 CC17 CC19 CC22 CC28 CC51
CC58 CC92 DD02 DD03 DD08 DD10 DD12 EE01
- 4C065 AA04 AA05 AA16 AA18 BB01 BB04 BB05 BB09 CC09 DD02
DD03 EE02 HH01 HH09 JJ01 JJ02 KK01 KK09 LL01 LL02 LL04
PP12 PP13 PP18
- 4C072 AA03 AA04 BB02 CC01 CC02 CC11 EE02 EE07 FF01 FF03
FF07 FF15 FF16 GG01 GG09 HH07 UU01
- 4C076 AA95 CC27 CC29 CC41 EE59
- 4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 BC30 BC31 BC36 BC41 BC67 BC71
CB02 CB03 CB05 CB15 CB22 DA38 GA04 GA07 GA08 GA09 MA01
MA04 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC19
- 4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 EA50 FA74
- 4H050 AA01 AA03 AB20