

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7640450号

(P7640450)

(45)発行日 令和7年3月5日(2025.3.5)

(24)登録日 令和7年2月25日(2025.2.25)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/04 (2006.01)

C 0 7 D 401/04

C S P

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

Z N A

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00

1 1 1

A 6 1 K 31/45 (2006.01)

A 6 1 K 31/45

請求項の数 17 (全723頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-500458(P2021-500458)

(86)(22)出願日 令和1年7月8日(2019.7.8)

(65)公表番号 特表2021-524484(P2021-524484
A)

(43)公表日 令和3年9月13日(2021.9.13)

(86)国際出願番号 PCT/IB2019/055804

(87)国際公開番号 WO2020/012334

(87)国際公開日 令和2年1月16日(2020.1.16)

審査請求日 令和4年7月7日(2022.7.7)

(31)優先権主張番号 62/695,920

(32)優先日 平成30年7月10日(2018.7.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/835,543

(32)優先日 平成31年4月18日(2019.4.18)

最終頁に続く

(73)特許権者 504389991

ノバルティス アーゲー

スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ
3 5

(74)代理人 100092783

弁理士 小林 浩

(74)代理人 100095360

弁理士 片山 英二

(74)代理人 100120134

弁理士 大森 規雄

(74)代理人 100176094

弁理士 箱田 満

(74)代理人 鈴木 康仁

(72)発明者 アドコック, クレア

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 3- (5-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
オン誘導体及び I k a r o sファミリージंकフィンガー2 (I K Z F 2) 依存性疾患の

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミ
ノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
, 6-ジオン、3- (5- (((1 S, 2 R) - 2- ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミ
ノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
, 6-ジオン、3- (5- (((1 R, 2 S) - 2- ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミ
ノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
, 6-ジオン、3- (5- (((1 R, 2 R) - 2- ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミ
ノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
, 6-ジオン、3- (5- ((2- ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミノ) シクロペンチ
ル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、3- (5- (((1 S, 2 R) - 2- (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -
1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -
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

3-(5-((2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

—3—(5—((1R, 2R)—2—(4, 4—ジフルオロピペリジン—1—イル)シクロペンチル)オキシ)—1—オキソイソインドリン—2—イル)ピペリジン—2, 6—ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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-(1S,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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-((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

30

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*R*)-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

40

3- (5- ((1S, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3- (5- ((1R, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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

3 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - (8 - オキサ - 3 - アザビシクロ [3. 2. 1]

50

オクタン-3-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル)
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1]
 オクタン-3-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル)
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(8-オキサ-3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル)
 シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,
 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2R) -2-フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R) -2-フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1R, 2S) -2-フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((2-フェノキシシクロヘキシル) オキシ) イソインドリン
 -2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(ベンジルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(ベンジルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(ベンジルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(ベンジルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(ベンジルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソイ
 ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3S, 4S) -3-(ベンジルアミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン、

3-(5-(((3R, 4S) -3-(ベンジルアミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン、

3-(5-(((3R, 4R) -3-(ベンジルアミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン、

3-(5-(((3S, 4R) -3-(ベンジルアミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン
 -4-イル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン、

3-(5-((3-(ベンジルアミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) オキ
 シ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-((R) -1-フェニルエチル)
 アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2R) -2-((R) -1-フェニルエチル)
 アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン、

3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R) -2-((R) -1-フェニルエチル)
 アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ

10

20

30

40

50

3-(5-((1S,2S)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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

3-(5-(2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - (ベンジルアミノ)シクロブトキシ) - 1 - オキソ

50

イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(ベンジルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(ベンジルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(ベンジルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3R, 4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3S, 4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3R, 4S)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3R, 4R)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3S, 4R)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((3S, 4S)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-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-((((1S, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

4-((((1R, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

4-((((1R, 2R)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

4-((((1S, 2R)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

4-(((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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

3-(5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソ

10

20

30

40

50

イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチル((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R)-2-(エチル((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R)-2-(エチル((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S)-2-(エチル((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(エチル((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-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-((((1S, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

3-((((1R, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

3-((((1R, 2R)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

3-((((1S, 2R)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

3-(5-(((1S, 2S)-2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R)-2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S)-2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R)-2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-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-((((1S, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ

10

20

30

40

50

ンゾニトリル、

2-((1R, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

2-((1R, 2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

2-((1S, 2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

3- (5- (((1 R, 2 S) - 2- (4-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- ((2- (4-ヒドロキシ-4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 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- ((1 S, 2 S) - 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) オキシ) シクロペンチル) - 4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

1- ((1 R, 2 S) - 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) オキシ) シクロペンチル) - 4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

1- ((1 R, 2 R) - 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) オキシ) シクロペンチル) - 4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

1- ((1 S, 2 R) - 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) オキシ) シクロペンチル) - 4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

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) オキシ) シクロペンチル) - 4- (トリフルオロメチル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 S, 2 R) - 2- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 R, 2 R) - 2- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 R, 2 S) - 2- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- ((2- (2-オキサ-7-アザスピロ [3.5] ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 R, 2 S) - 2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 R) - 2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 R, 2 R) - 2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2

10

20

30

40

50

， 6 - ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1S,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-

10

20

30

40

50

3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - (3 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ) ア

50

ゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル)
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ) ア
 ゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル)
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ) アゼチジン-1-イル)
 シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
 , 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -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-(((1S, 2R) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -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-((2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-(4-オキソピペリジン-1-イル
) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -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-(((1R, 2R) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-((2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-
 イル) シクロペンチル) オキシ) -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-(((1S, 2R) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-
 イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-
 2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-
 イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-
 2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-
 イル) シクロペンチル) オキシ) -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

10

20

30

40

50

50

50

50

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) シクロペン

50

50

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロペ

50

ンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ)
 - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (4 - エトキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2
 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (4 - エトキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2
 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (4 - エトキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2
 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (4 - エトキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2
 , 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((2 - (4 - エトキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) シクロペンチ
 ル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (((1 R, 4 S) - 4 - メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イ
 ル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (((1 R, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イ
 ル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (((1 R, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イ
 ル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (((1 R, 4 S) - 4 - メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イ
 ル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((2 - (((1 R, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) ア
 ミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン -
 2, 6 - ジオン、
 3 - (5 - ((2 - (((4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペン
 チル) オキシ) - 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 S, 4 R) - 4 - (((1 S, 2 S) - 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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル、
 (1 R, 4 r) - 4 - (((1 R, 2 S) - 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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル、
 (1 R, 4 r) - 4 - (((1 R, 2 R) - 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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル、
 (1 S, 4 r) - 4 - (((1 S, 2 R) - 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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン - 1 - カルボニトリル、
 (1 r, 4 r) - 4 - ((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) オキシ) シクロペンチル) アミノ) メチル) シ
 クロヘキサン - 1 - カルボニトリル、
 4 - (((2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソ

10

20

30

40

50

インドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アミノ) メチル) シクロヘキサン-1-カルボニトリル、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -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-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

(1S, 3R) -3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

(1R, 3S) -3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

trans-3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

cis-3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(1, 5-オキサゾカン-5-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(1, 5-オキサゾカン-5-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(1, 5-オキサゾカン-5-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(1, 5-オキサゾカン-5-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(1, 5-オキサゾカン-5-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキ

10

20

30

40

50

3-(5-((1S,2R)-2-((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジンを

50

2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((1H-インドール-5-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-((1H-インドール-5-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-((1H-インドール-5-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(4-(tert-ブトキシ) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(4-(tert-ブトキシ) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(4-(tert-ブトキシ) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(4-(tert-ブトキシ) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-

10

20

30

40

50

1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) - 2-(3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) - 2-(3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) - 2-(3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) - 2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) - 2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) - 2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) - 2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) - 2-(エチル(((1S, 3R) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) - 2-(エチル(((1s, 3S) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) - 2-(エチル(((1s, 3S) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) - 2-(エチル(((1s, 3R) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(エチル(((1s, 3s) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) - 2-(エチル(((1R, 3S) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) - 2-(エチル(((1r, 3R) - 3-メトキシシクロブチル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) - 2-(エチル(((1r, 3R) - 3-メトキシシク

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

クロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-((3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (4 - エトキシピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

3-(5-((1R, 2R)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - (2 - (5) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2R)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (1 - オキソ - 5 - ((1 S , 2 S) - 2 - (プロピルアミノ) シクロヘキシル

-) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2R) -2-(プロピルアミノ) シクロヘキシル
) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R) -2-(プロピルアミノ) シクロヘキシル
) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(1-オキソ-5-(((1R, 2S) -2-(プロピルアミノ) シクロヘキシル
) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(1-オキソ-5-((2-(プロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソイ
 ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1S, 2S) -2-(ジプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) 10
 -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1S, 2R) -2-(ジプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)
 -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1R, 2R) -2-(ジプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)
 -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1R, 2S) -2-(ジプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)
 -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-((2-(ジプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソ
 インドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-((ピリジン-4-イルメチル) ア
 ミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、
 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2R) -2-((ピリジン-4-イルメチル) ア
 ミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、
 3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R) -2-((ピリジン-4-イルメチル) ア
 ミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、
 3-(1-オキソ-5-(((1R, 2S) -2-((ピリジン-4-イルメチル) ア
 ミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、
 3-(1-オキソ-5-((2-((ピリジン-4-イルメチル) アミノ) シクロヘキ
 シル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1S, 2S) -2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタ
 ン-6-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペ
 リジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1S, 2R) -2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタ
 ン-6-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペ
 リジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1R, 2R) -2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタ
 ン-6-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペ
 リジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(((1R, 2S) -2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタ
 ン-6-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペ
 リジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イル) シ
 クロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-
 ジオン、
 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-((ピリジン-3-イルメチル) ア
 ミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ

10

20

30

40

50

50

3-((5-((1S,2R)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-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

3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イ

50

ル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン- 2 - イル) ピペリジン- 2 , 6 - ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (((5 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) シクロ

(1 R, 3 R) - 3 - (((1 R, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリ

50

3-(1-オキソ-5-((2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6

50

3-(5-((1S,2S)-2-((trans-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピ

50

ペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((trans-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((trans-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-((trans-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-((trans-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(((1r, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(((1r, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

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

3-(5-((1R, 2S)-2-(((1r, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(((1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R, 2R)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)

10

20

30

40

50

アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R, 2S)-2-(ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((2-(ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R, 2R)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R, 2S)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチ

10

20

30

40

50

ル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - ((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - ((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - ((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - ((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - ((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - ((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - ((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - ((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - ((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - ((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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 - (((1S, 2S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボニトリル、

1 - (((1R, 2S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボニトリル、

1 - (((1R, 2R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボニトリル、

1 - (((1S, 2R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボニトリル、

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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) シクロブタン-1-カルボニトリル、

3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - (2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 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

3-(5-((1R,2R)-2-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((1S,2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリ

50

ジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2R)-2-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2S)-2-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル、

3-(((1R, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル、

3-(((1R, 2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル、

3-(((1S, 2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル、

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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル、

3-(5-(1S, 2S)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2R)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2S)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2S)-2-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2R)-2-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル

10

20

30

40

50

) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 R, 2 S) - 2- (((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- ((2- (((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- ((((1 S, 4 R) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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- (((1 S, 2 R) - 2- ((((1 s, 4 S) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 R, 2 R) - 2- ((((1 s, 4 S) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 R, 2 S) - 2- ((((1 s, 4 R) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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- ((2- ((((1 s, 4 s) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (((c i s-4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (((t r a n s-4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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- (((1 S, 2 S) - 2- (ビス (((1 R, 4 S) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 S, 2 R) - 2- (ビス (((1 r, 4 R) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1 R, 2 R) - 2- (ビス (((1 r, 4 R) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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- (((1 R, 2 S) - 2- (ビス (((1 r, 4 S) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- ((2- (ビス (((1 r, 4 R) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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- ((((1 S, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) (メチル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

50

4-((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

4-((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

4-((1S,2R)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

4-((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)オキシ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

__3-(5-(2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (エチルアミノ) シクロヘプチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタ

50

ン-6-イル) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(((1R, 4S) -4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(((1r, 4R) -4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -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-(((1R, 2R) -2-(((1r, 4R) -4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(((1r, 4S) -4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(((1r, 4r) -4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -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-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2R) -2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R) -2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1R, 2S) -2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

30

3-(1-オキソ-5-((2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(((3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(((3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -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-(((1R, 2R) -2-(((3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(((3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(((3-メチルオキセタン-3-イル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) -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

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*R*)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1S,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1S,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-((5-((1R,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*R*)-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

—3—(5—((1S, 2S, 3S, 4R)—3—(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)—1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S, 3R, 4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - (ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

50

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、
 3-(5-(((1S, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 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、
 3-(5-(((1R, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 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、
 3-(5-(((1R, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 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、
 3-(5-((2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -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、
 3-(5-(((1S, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、
 3-(5-(((1S, 2R) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、
 3-(5-(((1R, 2R) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、
 3-(5-(((1R, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、
 3-(5-((2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、
 3-(5-(((1S, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 6-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、
 3-(5-(((1S, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 6-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、
 3-(5-(((1R, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 6-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、
 3-(5-(((1R, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -
 6-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; 及び
 3-(5-((2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -6-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

10

20

から選択される化合物、

30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体。

【請求項2】

治療有効量の、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項3】

少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含む、請求項2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、請求項2又は3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

IKZF2を分解するための医薬組成物であって、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物。

40

【請求項6】

IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための医薬組成物であって、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物。

【請求項7】

IKZF2タンパク質レベルを調節するための医薬組成物であって、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性

50

体を含む医薬組成物。

【請求項 8】

細胞の増殖を低下させる方法のための医薬組成物であって、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を含み、前記方法が請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を前記細胞に接触させることと、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることとを含む、医薬組成物。

【請求項 9】

癌を処置するための医薬組成物であって、請求項 1 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を含む医薬組成物。

10

【請求項 10】

前記癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記癌は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である、請求項 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

対象における I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させる方法のための医薬組成物であって、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を含み、前記方法が、それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項 1 に記載の化合物又は薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を投与するステップを含む、医薬組成物。

20

【請求項 13】

投与は、経口、非経口、皮下、注射又は点滴で行われる、請求項 5 ～ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

30

【請求項 15】

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

【請求項 16】

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

【請求項 17】

前記疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される、請求項 16 に記載の化合物。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2018年7月10日に出願された米国仮出願第62／695，920号明細書及び2019年4月18日に出願された米国仮出願第62／835，543号明細書の

50

利益、及びそれに対する優先権を主張し、それぞれその全内容は、参照により全体として本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、3-(5-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン化合物及び組成物並びにIKAROSファミリージンクフィンガー2 (IKZF2) 依存性の疾患若しくは障害を処置するための、又はIKZF2若しくはIKZF4タンパク質レベルの低下が疾患若しくは障害を改善することができる場合のそれらの使用に関する。

【背景技術】

【0003】

IKAROSファミリージンクフィンガー2 (IKZF2) (Heliosとしても知られる) は、哺乳類に見られる転写因子のIkarosファミリーの5つのメンバーの1つである。IKZF2には、DNA結合に関与するN末端付近の4つのジンクフィンガードメインと、タンパク質の二量体化に関与するC末端の2つのジンクフィンガードメインが含まれる。IKZF2は、Ikarosファミリーメンバー、Ikaros (IKZF1)、Aiolos (IKZF3) 及びEos (IKZF4) と約50%同一であり、ジンクフィンガー領域で最も高い相同性(80%+の同一性)を有する。これらの4つのIkarosファミリー転写因子は、同じDNAコンセンサス部位に結合し、細胞内で共発現すると互いにヘテロ二量体化できる。第5のIkarosファミリータンパク質であるPegasus (IKZF5) は、IKZF2と25%のみ同一であり、他のIkarosファミリーメンバーと異なるDNA部位に結合し、他のIkarosファミリータンパク質と容易にヘテロ二量体化しない。IKZF2、IKZF1及びIKZF3は、主に造血細胞で発現する一方、IKZF4及びIKZF5は、様々な組織で発現する。(John, L. B., et al., (2011), Mol. Immunol. 48:1272-1278; Perdomo, J., et al., (2000), J. Biol. Chem. 275:38347-38354)。

【0004】

IKZF2は、制御性T細胞(Treg)の機能及び安定性に重要な役割を有すると考えられている。IKZF2は、制御性T細胞集団によりmRNA及びタンパク質レベルで高度に発現される。siRNAによるIKZF2のノックダウンは、FoxP3のダウンレギュレーションをもたらし、単離されたヒトCD4+CD25+TregのインビトロでT細胞活性化を遮断する能力を損なうことが示されている。さらに、単離されたマウスTregにおけるIKZF2の過剰発現は、CD103及びGITRなどのTreg関連マーカーの発現を増加させることが示されており、IKZF2過剰発現細胞は、レスポンダーT細胞の抑制の増加を示した。IKZF2は、制御性T細胞系統を定義する転写因子であるFoxP3のプロモーターに結合し、FoxP3の発現に影響を及ぼすことも見出されている。

【0005】

マウスにおけるFoxP3発現Treg内のIKZF2のノックアウトは、活性化されたTregが阻害特性を失い、TEFエフェクターサイトカインを発現し、TEFエフェクター機能を引き継ぐことを引き起こすことが示されている。IKZF2ノックアウト変異マウスは、生後6~8ヶ月までに自己免疫疾患を発症し、活性化CD4及びCD8 T細胞、濾胞性ヘルパーT細胞及び胚中心B細胞の数が増加する。IKZF2ノックアウトマウスからの骨髓を与えられ、IKZF2+/+からの骨髓を与えられていないRag2-/-マウスは、自己免疫疾患を発症するため、この観察された効果は、細胞内因性であると考えられている。IKZF2が制御性T細胞機能に影響するという直接的な根拠は、FoxP3発現細胞(FoxP3-YFP-Cre Heliosfl/fl)のみにおいてIKZF2が欠失したマウスの分析で示された。結果は、マウスが動物全体のIKZF2ノックアウトで観察されるのと同様の特徴を備えた自己免疫疾患も発症することを示した。さらに、CHIP-SEQ実験の経路分析は、IKZF2が制御性T細胞のSTAT5/I

10

20

30

40

50

L-2R α 経路における遺伝子の発現に影響していることも示唆している。IKZF2欠損のこの効果は、免疫チャレンジ（ウイルス感染又は羊血液の注射）後、より明らかになることが示され、免疫刺激後、IKZF2ネガティブ制御性T細胞はエフェクターT細胞の特徴を帯び始めることが認められた。（Getnet, D., et al., Mol. Immunol. (2010), 47:1595-1600; Bin Dhuban, K., et al., (2015), J. Immunol. 194:3687-96; Kim, H-J., et al., (2015), Science 350:334-339; Nakawaga, H., et al., (2016) PNAS, 113:6248-6253）。

【0006】

DNA結合領域を欠くIkarosアイソフォームの過剰発現は、複数のヒト血液悪性腫瘍に関連することが示されている。近年、異常なスプライシングバリエーションをもたらすIKZF2遺伝子の変異が成人T細胞白血病及び低二倍体急性リンパ芽球性白血病で確認されている。二量体化が可能なこれらのアイソフォームは、リンパ腫の発症を刺激するIkarosファミリーの転写因子に支配的な負の効果を与えることが提唱されている。成人期まで生存するIKZF2ノックアウト変異体は、リンパ腫を発症せず、これは、この仮説を支持している（Asanuma, S., et al., (2013), Cancer Sci. 104:1097-1106; Zhang, Z., et al., (2007), Blood 109:2190-2197; Kataoka, D., et al., (2015), Nature Genetics 47:1304-1315）。

【0007】

現在、抗CTLA4抗体は、腫瘍内のTregを標的とするために診療所で使用されている。しかしながら、CTLA4を標的すると、Tエフェクター細胞の全身活性化が頻繁に発生し、過剰な毒性が生じ、治療上の有用性が制限される。抗PD1と抗CTLA4との組み合わせで処置された患者の最大3/4は、グレード3以上の有害事象を報告している。（国立癌研究所（National Cancer Institute）、癌治療・診断部門（Division of Cancer Treatment & diagnosis）、有害事象共通用語規準（Common Terminology for Adverse Events:CTCAE）、https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm）。したがって、Tエフェクター細胞の全身的活性化を引き起こすことなく、腫瘍中のTregを標的とする化合物を提供する強い必要性が存在する。

【0008】

IKZF2特異的分解剤は、腫瘍内又は腫瘍付近の領域に強化した免疫応答を集中させる可能性があり、これは、潜在的に、より耐容性が高く、より毒性の低い、癌の処置のための治療薬を提供する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

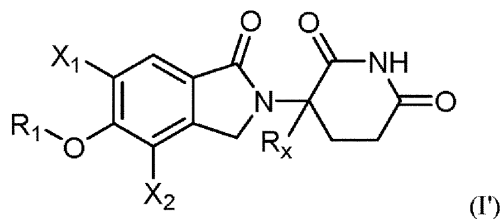
本開示の化合物は、特に癌及び関連疾患の治療薬としての用途を有する。一態様では、本開示の化合物は、IKZF2分解活性を有し、好ましくは50 μ Mレベル以下のそのような活性を有し、より好ましくは10 μ Mレベル以下のそのような活性を有する。別の態様では、本開示の化合物は、IKZF1、IKZF3、IKZF4及び／又はIKZF5の1つ以上に対して選択的である、IKZF2に対する分解活性を有する。別の態様では、本開示の化合物は、IKZF2及びIKZF4の両方に対する分解活性を有する。本開示の化合物は、癌及びそのような分解活性が患者にとって有益であろう他の疾患の処置において有用性を有する。例えば、いかなる理論にも拘束されるものではないが、本発明者らは、腫瘍のTreg中のIKZF2のレベルを低下させることにより、患者の免疫系が疾患をより効果的に攻撃できる可能性があると考えている。要約すると、本開示は、癌及

び他の疾患の処置に有用な新規の I K Z F 2 分解剤を提供する。

【0010】

本開示の第1の態様は、式 (I') の化合物

【化1】



10

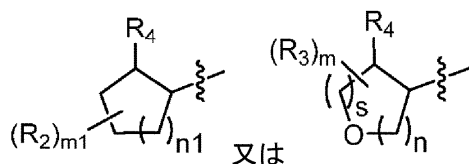
(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_4$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

R_x は、H又はDであり、

R_1 は、

【化2】



20

であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

30

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

40

R_4 は、 $-OR_5$ 又は $-NR_6R_6$ であり、

R_5 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、($C_6 \sim C_{10}$) アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されており、

R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロ

50

アルキル、(C₂~C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1~3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1~4つのR₁₂で任意選択により置換されているか、又は

R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1~4つのR₈で任意選択により置換されている4~8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1~4つの置換基で任意選択により置換されている4~6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₇は、(C₃~C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1~4つのR₉で任意選択により置換されており、

各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、-CN、-OH、-NR₁₃R₁₄、-NH₂、-O(C₃~C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む-O-4~7員ヘテロシクロアルキル環、-O(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む-O-5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルコキシは1~3つのR₁₀で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは1~3つのR₁₁で任意選択により置換されているか、又は

2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか、又は2つのR₈は、それらが結合する同じ原子と共に、=(O)を形成し、

各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、(C₃~C₆)シクロアルキル、-OH、-CN、-NH₂、又は-NR₁₃R₁₄であるか、又は

2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている(C₄~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、

各R₁₀は、独立して、出現毎に、(C₃~C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆~C₁₀)アリール、並びにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択され、

各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂から選択され、

10

20

30

40

50

各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ であり、

2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択され、

10

2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m 及び m_1 は、それぞれ独立して、0、1又は2であり、

n_1 は、0、1、2、又は3であり、及び

各 s 及び n は、独立して、1、2、又は3であり、ここで、 $s + n$ は ≤ 4 である)

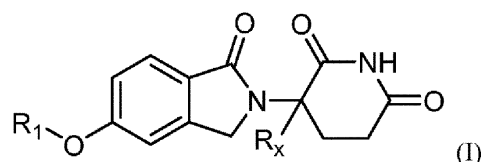
又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体に関する。

【0011】

20

一実施形態では、本開示は、式(I)の構造を有する式(I')の化合物

【化3】



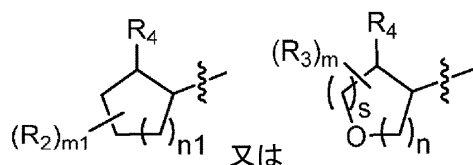
(式中、

R_x は、H又はDであり、

R_1 は、

30

【化4】



であり、

40

各 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ $(C_1 \sim C_6)$ アルキ

50

ル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、又は-NH₂であり、

R₄は、-OR₅又は-NR₆R₆であり、

R₅は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されており、

10

R₆及びR₆は、それぞれ独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されているか、又は

R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

20

R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₉で任意選択により置換されており、

30

各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-CN、-OH、又は-NH₂であり、ここで、アルコキシは、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されているか、又は

2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

40

各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂であるか、又は

2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている(C₅～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m及びm₁は、それぞれ独立して、0、1又は2であり、

n₁は、0、1、2、又は3であり、及び

50

各 s 及び n は、独立して、1、2、又は3であり、ここで、 $s + n$ は ≤ 4 である）
 又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体に関する。

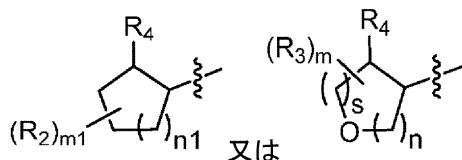
【0012】

別の態様では、本開示は、式 (I') 又は式 (I') 又は式 (I) の化合物（式中、

R_x は、H 又は D であり、

R_1 は、

【化5】



であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_3 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

R_4 は、 $-OR_5$ 又は $-NR_6R_6$ であり、

R_5 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、($C_6 \sim C_{10}$) アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されており、

R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか、又は

R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ

独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_7 は、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つの R_9 で任意選択により置換されており、

各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_8 は、それらが結合する原子と共に、($C_5 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_9 は、独立して、出現毎に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_9 は、それらが結合する原子と共に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている($C_5 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m 及び m_1 は、それぞれ独立して、0、1又は2であり、

n_1 は、0、1、2、又は3であり、及び

各 s 及び n は、独立して、1、2、又は3であり、ここで、 $s + n$ は ≤ 4 である)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体に関する。

【0013】

本開示の一態様では、式(I')又は式(I')の化合物中の水素は、通常同位体存在度で存在する。本開示の好ましい態様では、水素は、重水素(D)で同位体濃縮されており、本発明の特に好ましい態様では、以下で同位体及び同位体濃縮に関してより詳細に議論されるように、位置 R_x の水素は、Dで濃縮されている。

【0014】

本開示の別の態様は、治療有効量の式(I')若しくは式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、IKZF2依存性の疾患又は障害の処置に有用である。医薬組成物は、少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含み得る。

【0015】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させることによるIKZF2依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する。医薬組成物は、IKZF2依存性の疾患又は障害の処置に有用である。医薬組成物は、少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含み得る。

【0016】

本開示の別の態様は、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。医薬組成物は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置に有用である。医薬組成物は、少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含み得る。

【0017】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。医薬組成物は、少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含み得る。

【0018】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 を分解する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。

10

【0019】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0020】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させる方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。

20

【0021】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させる方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0022】

本開示の別の態様は、細胞の増殖を低下させる方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することと、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることとを含む。

30

【0023】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させる方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。

【0024】

別の態様では、本開示は、癌を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む。一実施形態では、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫 (RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍 (GIST) から選択される。さらに別の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC) 及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC) から選択される。別の実施形態では、癌は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

40

50

【0025】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0026】

別の態様では、本発明は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬剤の製造における薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物の使用に関する。

10

【0027】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関する。

【0028】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関する。

20

【0029】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。

【0030】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0031】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関する。

30

【0032】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関する。

【0033】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関する。

40

【0034】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。

【0035】

50

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。

【0036】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。

【0037】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0038】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0039】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0040】

別の態様では、本開示は、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、癌は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0041】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節に関連する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。一実施形態では、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫 (RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍 (GIST) から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC) から選択される。

【0042】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節に関連する疾患又は障害の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。一実施形態では、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠

10

20

30

40

50

芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0043】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。一実施形態では、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0044】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害の処置における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。一実施形態では、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0045】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの減少に関連する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。一実施形態では、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）

、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0046】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少に関連する疾患又は障害の処置における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。一実施形態では、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

10

【0047】

本開示の別の態様は、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

20

30

【0048】

別の態様では、本開示は、癌の処置における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

40

【0049】

本開示の別の態様は、癌を処置するための薬剤の製造における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異

50

性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

10

【0050】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

20

【0051】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

30

40

【0052】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋

50

筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0053】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0054】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0055】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳

癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

【0056】

別の態様では、本開示は、IKZF2レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

10

【0057】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

20

30

【0058】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）から選択される。

40

【0059】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若

50

しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0060】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0061】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0062】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0063】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0064】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0065】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置のための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0066】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置のための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0067】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置のための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0068】

別の態様では、本開示は、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療

10

20

30

40

50

有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、癌は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0069】

本開示の別の態様は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。

【0070】

別の態様では、本開示は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌を処置するための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

10

【0071】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルを調節することによってIKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの調節は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する。

【0072】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させることによってIKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する。

20

【0073】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルを減少させることによってIKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの減少は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する。

30

【0074】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルを調節することによってIKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの調節は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する。

【0075】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させることによってIKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する。

40

【0076】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルを減少させることによってIKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物

50

、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0077】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0078】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0079】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0080】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0081】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0082】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0083】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0084】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下

10

20

30

40

50

は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0085】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0086】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0087】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0088】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0089】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

【0090】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

【0091】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによって疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

【0092】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによって疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

【0093】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによって疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

【0094】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによって疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする対象に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与するステップを含む方法に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

10

【0095】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0096】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

20

【0097】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0098】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

30

【0099】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

40

【0100】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0101】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許

50

容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

【0102】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

【0103】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

10

【0104】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

【0105】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

20

【0106】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

30

【0107】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0108】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

40

【0109】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによって I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0110】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによって I K Z

50

F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0111】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによって I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

10

【0112】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによって I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0113】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

20

【0114】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

【0115】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

30

【0116】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

【0117】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

40

【0118】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、治療有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む医薬組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベ

50

ルの減少は、疾患又は障害を処置する。

【0119】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

【0120】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

10

【0121】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

【0122】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによる疾患又は障害の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

20

【0123】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することによる疾患又は障害の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節は、疾患又は障害を処置する。

【0124】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを減少させることによる疾患又は障害の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

30

【0125】

本開示の別の態様では、本開示による化合物は、有効量、好ましくは薬学的有効量の、本開示による化合物又はその塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体と、薬学的に許容される賦形剤又は担体を含む医薬組成物に製剤化される。

【0126】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0127】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節に関連する疾患を処置するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体に関する。

40

【0128】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの調節に関連する疾患の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0129】

本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、式 (I') 若しくは式 (I) の化

50

合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の投与は、経口、非経口、皮下、注射又は点滴で行われる。

【0130】

本開示は、癌及び転移などの疾患の処置、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患の処置及びIKZF2依存性の疾患又は障害の処置における治療薬であるIKZF2の分解剤を提供する。

【0131】

一実施形態では、本開示の化合物によって処置することのできる疾患又は障害は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、上皮小体腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膀胱癌、食道癌、胆管癌、胃癌、及び軟部組織肉腫であって、横紋筋肉腫(RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、ユーイング肉腫から選択されるもの、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、上咽頭癌(NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍(GIST)から選択される。一実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、上咽頭癌(NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍(GIST)から選択される。別の実施形態では、疾患又は障害は、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、上咽頭癌(NPC)、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(mssCRC)から選択される。別の実施形態では、IKZF2依存性の疾患又は障害は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である。

【0132】

本開示は、癌及び転移を含む様々なタイプの疾患の処置、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患の処置並びにIKZF2依存性の疾患又は障害の処置において、IKZF2タンパク質に対する新規の作用機序を有する薬剤を提供する。最終的に、本開示は、IKZF2タンパク質に関連する疾患及び障害の処置のための新規の薬理学的戦略を医学界に提供する。

【発明を実施するための形態】

【0133】

本開示は、IKZF2タンパク質レベルを調節することができる化合物及び組成物に関する。本開示は、治療有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を、それを必要とする患者に投与することにより、IKZF2が役割を果たす疾患又は障害を処置、予防又は改善する方法を特徴とする。本開示の方法は、IKZF2タンパク質レベルを調節することにより、様々なIKZF2依存性の疾患及び障害の処置に使用することができる。分解によるIKZF2タンパク質レベルの調節は、癌及び転移並びに他のIKZF2依存性の疾患又は障害を含むが、これらに限定されない疾患の処置、予防又は改善に対する新規のアプローチを提供する。

【0134】

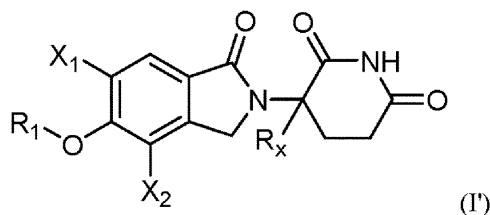
一態様では、本開示の化合物は、特に癌及び関連疾患の治療薬としての用途を有する。一態様では、本開示の化合物は、IKZF2分解活性を有し、好ましくは50 µMレベル以下のそのような活性を有し、より好ましくは10 µMレベル以下のそのような活性を有する。別の態様では、本開示の化合物は、IKZF1、IKZF3、IKZF4及び／又はIKZF5の1つ以上に対して選択的である、IKZF2に対する分解活性を有する。別の態様では、本開示の化合物は、IKZF2及びIKZF4の両方に対する分解活性を有する。本開示の化合物は、癌及びそのような分解活性が患者にとって有益であろう他の疾患の処置において有用性を有する。例えば、いかなる理論にも拘束されるものではないが、本発明者らは、腫瘍のTreg中のIKZF2のレベルを低下させることにより、患者の免疫系が疾患をより効果的に攻撃できる可能性があると考えている。要約すると、本

開示は、癌及び他の疾患の処置に有用な新規の I K Z F 2 分解剤を提供する。

【0135】

本開示の第1の態様では、式 (I') :

【化6】



10

(式中、 R_x 、 X_1 、 X_2 及び R_1 は、上記の通りである)

の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体が記載される。

【0136】

本開示の詳細は、以下に付随する説明に記載される。本開示の実施又は試験では、本明細書に記載のものと類似の又は均等な方法及び材料を使用することができるが、ここでは、例示的な方法及び材料について説明する。本開示の他の特徴、目的及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲において、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、単数形は、複数形も含む。別に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許及び刊行物は、全体として参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0137】

使用される用語及び規則の定義

本明細書で具体的に定義されていない用語には、開示及び文脈を考慮して、当業者によってそれらに与えられるであろう意味が与えられるべきである。しかしながら、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、反対に指定されない限り、以下の用語は、示された意味を有し、以下の規定が遵守される。

【0138】

A. 化学命名法、用語及び規則

以下に定義されている基、ラジカル又は部分構造では、炭素原子の数は、多くの場合、基の前に明記される。例えば、($C_1 \sim C_{10}$) アルキルは、1~10個の炭素原子を有するアルキル基又はラジカルを意味する。一般に、2つ以上のサブグループを含む基の場合、最後に記される基は、ラジカル付着点である。例えば、「アルキルアリール」は、式アルキル-アリールの一価ラジカルを意味し、「アリールアルキル」は、式アリール-アルキルの一価ラジカルを意味する。さらに、二価ラジカルが適切である場合、一価ラジカルを指定する用語の使用は、それぞれの二価ラジカルを指定すると解釈され、逆も同様である。特に明記しない限り、用語管理の従来の定義及び従来の安定な原子価は、全ての式及び基で推定及び達成され得る。冠詞「1つの(a)」及び「1つの(an)」は、冠詞の文法上の対象の1つ又は2つ以上(例えば、少なくとも1つ)を意味する。例として、「要素」とは、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

40

【0139】

「及び／又は」という用語は、特に明記しない限り、「及び」又は「又は」を意味する。

【0140】

「任意選択により置換された」という用語は、所与の化学部分構造(例えば、アルキル基)が他の置換基(例えば、ヘテロ原子)に結合できることを意味する(ただし、必須ではない)。例えば、任意選択により置換されるアルキル基は、完全に飽和したアルキル鎖(例えば、純粋な炭化水素)であり得る。代わりに、同じ任意選択により置換されたアルキル基は、水素と異なる置換基を有し得る。例えば、それは、鎖に沿った任意の点でハロ

50

ゲン原子、ヒドロキシル基又は本明細書に記載の任意の他の置換基に結合することができる。したがって、「任意選択により置換された」という用語は、所与の化学部分構造が他の官能基を含む可能性を有するが、任意のさらなる官能基を必ずしも有さないことを意味する。記載された基の任意の置換で使用される適切な置換基には、ハロゲン、オキソ、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CH_2CN$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NH(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-N(C_1\sim C_6)$ アルキル₂、 $-NHC(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)_2(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル及び $S(O)N(C_1\sim C_6)$ アルキル₂が含まれるが、これらに限定されるものではない。置換基は、それ自体が任意選択により置換され得る。本明細書で使用される「任意選択により置換された」は、その意味が以下に記載される置換又は非置換も指す。

【0141】

「置換された」という用語は、特定の基又は部分構造が1つ以上の適した置換基を有し、置換基が1つ以上の位置で特定の基又は部分構造に結合し得ることを意味する。例えば、シクロアルキルで置換されたアリールは、シクロアルキルが1つのアリール原子と結合するか又はアリールと融合して、2つ以上の共通の原子を共有することにより結合することを示し得る。

【0142】

「非置換」という用語は、指定された基が置換基を有さないことを意味する。

【0143】

特に定義しない限り、「アリール」は、フェニル、ビフェニル又はナフチルなどの単環式又は二環式基を含む、1～3個の芳香族環を有する環状芳香族炭化水素基を意味する。2つの芳香族環（二環式など）を含む場合、アリール基の芳香族環は、任意選択により単一の点で結合（例えば、ビフェニル）又は融合（例えば、ナフチル）される。アリール基は、任意の付着点で1つ以上の置換基、例えば1～5個の置換基で任意選択により置換されている。例示的な置換基には、 $-H$ 、 $-H$ ハロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $-O-(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $N(C_1\sim C_6)$ アルキル₂、 $-S(O)_2-(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)NH(C_1\sim C_6)$ アルキル及び $S(O)N(C_1\sim C_6)$ アルキル₂が含まれるが、これらに限定されるものではない。置換基は、それ自体が任意選択により置換される。さらに、2つの縮合環を含有する場合、アリール基は、任意選択により完全飽和環と縮合した不飽和又は部分飽和環を有する。これらのアリール基の例示的な環系には、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナレニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、テトラヒドロベンゾアンヌレニルなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0144】

特に明記しない限り、「ヘテロアリール」は、N、O又はSから選択される1つ以上の環ヘテロ原子を含む、5～24環原子の一価単環芳香族ラジカル又は多環芳香族ラジカルを意味し、残りの環原子は、Cである。本明細書に定義されるように、ヘテロアリールは、ヘテロ原子がN、O、Sから選択される二環芳香族複素環基でもある。芳香族ラジカルは、任意選択により本明細書に記載の1つ以上の置換基で独立して置換される。例には、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェ

ン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾリル、チエノ〔3, 2-b〕チオフエン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピラゾリル、フロ〔2, 3-c〕ピリジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジニル、インダゾリル、ピロロ〔2, 3-c〕ピリジニル、ピロロ〔3, 2-c〕ピリジニル、ピラゾロ〔3, 4-c〕ピリジニル、チエノ〔3, 2-c〕ピリジニル、チエノ〔2, 3-c〕ピリジニル、チエノ〔2, 3-b〕ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾフランニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾキサニル、キノリニル、イソキノリニル、1, 6-ナフチリジニル、ベンゾ〔d e〕イソキノリニル、ピリド〔4, 3-b〕〔1, 6〕ナフチリジニル、チエノ〔2, 3-b〕ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジニル、イソインドリル、ピロロ〔2, 3-b〕ピリジニル、ピロロ〔3, 4-b〕ピリジニル、ピロロ〔3, 2-b〕ピリジニル、イミダゾ〔5, 4-b〕ピリジニル、ピロロ〔1, 2-a〕ピリミジニル、テトラヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1 Δ ²-ピロロ〔2, 1-b〕ピリミジン、ジベンゾ〔b, d〕チオフエン、ピリジン-2-オン、フロ〔3, 2-c〕ピリジニル、フロ〔2, 3-c〕ピリジニル、1H-ピリド〔3, 4-b〕〔1, 4〕チアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、フロ〔2, 3-b〕ピリジニル、ベンゾチオフエニル、1, 5-ナフチリジニル、フロ〔3, 2-b〕ピリジン、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、ベンゾ〔1, 2, 3〕トリアゾリル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニル、ベンゾ〔c〕〔1, 2, 5〕チアジアゾリル、ベンゾ〔c〕〔1, 2, 5〕オキサジアゾール、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-2-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ〔1, 5-b〕〔1, 2〕オキサジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジニル、チアゾロ〔5, 4 d〕チアゾリル、イミダゾ〔2, 1-b〕〔1, 3, 4〕チアジアゾリル、チエノ〔2, 3-b〕ピロリル、3H-インドリル及びそれらの誘導体が含まれるが、これらに限定されるものではない。さらに、2つの縮合環を含む場合、本明細書で定義されるアリール基は、完全飽和環と縮合した不飽和又は部分飽和環を有し得る。これらのヘテロアリール基の例示的な環系には、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、インドリニル、インドリル及びジヒドロベンゾキサニルが含まれる。

【0145】

ハロゲン又は「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素を意味する。

【0146】

「アルキル」とは、1~12個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の飽和炭化水素を意味する。(C₁~C₆)アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル及びイソヘキシルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0147】

「アルコキシ」は、鎖中に末端「O」を含む1~12個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖飽和炭化水素、例えば-O(アルキル)を意味する。アルコキシ基の例には、これらに限定されるものではないが、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、tert-ブトキシ又はペントキシ基が含まれる。

【0148】

「アルケニル」とは、2~12個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和炭化水素を意味する。「アルケニル」基は、鎖中に少なくとも1つの二重結合を含む。アルケニル基の二重結合は、別の不飽和基に非共役又は共役することができる。アルケニル基の例には

、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、イソブテニル、ペンテニル又はヘキセニルが含まれる。アルケニル基は、非置換又は置換であり得、直鎖又は分枝であり得る。

【0149】

「アルキニル」とは、2～12個の炭素原子を含む直鎖又は分岐鎖の不飽和炭化水素を意味する。「アルキニル」基は、鎖中に少なくとも1つの三重結合を含む。アルケニル基の例には、エチニル、プロパルギル、*n*-ブチニル、イソブチニル、ペンチニル又はヘキシニルが含まれる。アルキニル基は、非置換でも置換され得る。

【0150】

「シクロアルキル」又は「カルボシクリル」は、3～18個の炭素原子を含む単環式又は多環式飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル又はビシクロ[2.2.2]オクテニル及びそれらの誘導体が含まれるが、これらに限定されるものではない。(C₃～C₈)シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含むシクロアルキル基である。シクロアルキル基は、融合(例えば、デカリン)又は架橋(例えば、ノルボマン)することができる。

【0151】

「ヘテロシクリル」又は「ヘテロシクロアルキル」は、炭素と、酸素、窒素又は硫黄(O、N又はS)から選択される少なくとも1つのヘテロ原子とを含む飽和又は部分飽和単環式又は多環式環であって、環炭素又はヘテロ原子間で共有される非局在化 n 電子(芳香族性)がない飽和又は部分飽和単環式又は多環式環を意味する。ヘテロシクロアルキル環構造は、1つ以上の置換基により置換され得る。置換基は、それ自体が任意選択により置換され得る。ヘテロシクリル環の例には、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルフォリニル、チオモルフォリニルS-オキシド、チオモルフォリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル、1,4-ジオキサニル、ジヒドロフラニル、1,3-ジオキサソラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ジチオラニル及びホモトロパニルが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0152】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換されたアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例には、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリクロロメチルなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0153】

「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロゲンで置換されたアルコキシ基を意味する。ハロアルキル基の例には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリクロロメトキシなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0154】

「シアノ」とは、三重結合により窒素原子に結合した炭素原子を有する置換基を意味する。例えば、C≡Nである。

【0155】

「アミノ」とは、少なくとも1つの窒素原子を含む置換基(例えば、NH₂)を意味する。

【0156】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上の-OH基で置換されているアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の例には、HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-、及びCH₂-CH(OH)-が含まれる。

【0157】

「スピロシクロアルキル」又は「スピロシクリル」とは、両方の環が単一の原子を介し

10

20

30

40

50

て結合しているカルボゲン二環系を意味する。リングのサイズと性質は、異なり得、サイズ及び性質が同一でもあり得る。例には、スピロペンタン、スプリオヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン又はスピロデカンが含まれる。スピロ環の一方又は両方の環は、別の環の炭素環、複素環、芳香族又は複素芳香族環に縮合することができる。(C₃~C₁₂)スピロシクロアルキルは、3~12個の炭素原子を含むスピロ環である。

【0158】

「スピロヘテロシクロアルキル」又は「スピロヘテロシクリル」は、少なくとも1つの環が複素環であるスピロ環を意味し、1つ以上の炭素原子は、ヘテロ原子で置換され得る(例えば、1つ以上の炭素原子は、少なくとも1つの環においてヘテロ原子で置換され得る)。スピロ複素環の一方又は両方の環は、別の環の炭素環、複素環、芳香族又は複素芳香族環に融合することができる。

【0159】

B. 塩、プロドラッグ、誘導体及び溶媒和物の用語及び規則

「プロドラッグ」又は「プロドラッグ誘導体」は、その薬理効果を示す前に少なくともある程度の生体内変化を受ける親化合物又は活性薬物の共有結合誘導体又は担体を意味する。一般に、そのようなプロドラッグは、代謝的に切断可能な基を有し、例えば血中での加水分解によりインビボで急速に変換されて親化合物を生成し、且つ一般に親化合物のエステル及びアミド類似体を含む。プロドラッグは、化学的安定性の改善、患者の受け入れ及びコンプライアンスの改善、バイオアベイラビリティの改善、作用持続時間の延長、臓器選択性の改善、製剤の改善(例えば、水溶解度の増加)及び/又は副作用(毒性など)の低減を目的として処方される。一般に、プロドラッグ自体は、生物学的活性が弱い又はまったくなく、通常の条件下で安定している。プロドラッグは、当技術分野で周知の方法、例えば *A Textbook of Drug Design and Development*, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991の特に第5章: "Design and Applications of Prodrugs"; *Design of Prodrugs*, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; *Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery*, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; *Methods in Enzymology*, K. Widder et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985、特にpp. 309-396; *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995、特にVol. 1及びpp. 172-178及びpp. 949-982; *Pro-Drugs as Novel Delivery Systems*, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; *Bioreversible Carriers in Drug Design*, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987に記載されるものなどを使用し、親化合物から手軽に作成され得、これらは、それぞれその内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0160】

本明細書で使用される「薬学的に許容されるプロドラッグ」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応及び同類のもののないヒト及び下等動物の組織との接触での使用に適した本開示の化合物のプロドラッグを意味し、合理的な利益/リスク比に見合ったものであり、可能な場合に両性イオン型と同様にその意図した用途に効果的である。

【0161】

「塩」とは、親化合物のイオン形態又は親化合物の酸塩又は塩基塩を作るための適切な酸又は塩基を有する親化合物との反応の生成物を意味する。本開示の化合物の塩は、従来の化学的方法により塩基性又は酸性部分構造を含む親化合物から合成することができる。

一般に、塩は、遊離塩基又は酸親化合物を適切な溶媒、又は溶媒の様々な組み合わせで化学量論量、又は過剰の所望の塩形成無機又は有機酸、又は塩基と反応させることにより調製される。

【0162】

「薬学的に許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内において、過度の毒性、刺激、アレルギー反応及び同類のもののないヒト及び下等動物の組織と接触での使用に適した本開示の化合物の塩を意味し、合理的な利益／リスク比に見合ったものであり、通常、水溶性又は油溶性又は分散性であり、その意図する用途に効果的である。この用語には、薬学的に許容される酸付加塩及び薬学的に許容される塩基付加塩が含まれる。本開示の化合物は、遊離塩基及び塩形態の両方で有用であるため、実際には、塩形態の使用は、塩基形態の使用に等しい。適切な塩のリストは、例えば、S. M. Birge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19で確認される。これは、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0163】

「薬学的に許容される酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性及び特性を保持し、生物学的又は他の望ましくないものではなく、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸及び同類のものなど無機酸で形成される塩及び酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、酪酸、カンフル酸、カンファスルホン酸、ケイ皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ヘミ硫酸、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ギ酸、フマル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸（イセチオン酸）、乳酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メシチレンスルホン酸、メタンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ピルビン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸及び同類のものなどの有機酸で形成される塩である。

20

【0164】

「薬学的に許容される塩基付加塩」とは、遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持し、生物学的又は他の望ましくないものではなく、アンモニア又はアンモニアの水酸化物、炭酸塩又は重炭酸塩又はナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム及び同類のものなどの金属陽イオンなどの無機塩基で形成される塩を意味する。アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム及びマグネシウム塩が特に好ましい。薬学的に許容される有機非毒性塩基に由来する塩には、一級、二級及び三級アミン、四級アミン化合物、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミン及びメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、TEA、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N, N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N, N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、N, N'-ジベンジリエチレンジアミン、ポリアミン樹脂及び同類のものなどの塩基性イオン交換樹脂の塩が含まれる。特に好ましい有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

30

40

【0165】

50

「溶媒和物」とは、溶質、例えば式 (I') 又は式 (I) の化合物及び溶媒、例えば水、エタノール又は酢酸によって形成される可変化学量論の複合体を意味する。この物理的結合には、水素結合を含む様々な程度のイオン結合及び共有結合が含まれ得る。特定の例では、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ている場合、溶媒和物は、単離可能である。一般に、開示の目的のために選択されたそのような溶媒は、溶質の生物学的活性を妨げない。溶媒和物には、液相溶媒和物及び分離可能な溶媒和物の両方が含まれる。代表的な溶媒和物には、水和物、エタノラート、メタノラート及び同類のものが含まれる。

【0166】

「水和物」とは、溶媒分子が水である溶媒和物を意味する。

10

【0167】

以下に議論される本開示の化合物は、その遊離塩基又はその酸、それらの塩、溶媒和物及びプロドラッグを含み、それらの構造中に酸化硫黄原子又は四級化窒素原子、特に明記又は示されていないが、特に薬学的に許容されるそれらの形態を含み得る。そのような形態、特に薬学的に許容される形態は、添付の特許請求の範囲に含まれることが意図されている。

【0168】

C. 異性体の用語及び規則

「異性体」とは、同じ数及び種類の原子、したがって同じ分子量を有するが、空間内の原子の配置又は構造に関して異なる化合物を意味する。この用語には、立体異性体及び幾何異性体が含まれる。

20

【0169】

「立体異性体」又は「光学異性体」とは、少なくとも1つのキラル原子又は制限された回転を有し、垂直非対称面（例えば、特定のビフェニル、アレン、スピロ化合物など）を生じる安定した異性体を意味し、平面偏光を回転させることができる。本開示の化合物には不斉中心及び他の化学構造が存在し、それにより立体異性が生じる可能性があるため、本開示は、立体異性体及びその混合物を想定している。本開示の化合物及びそれらの塩は、不斉炭素原子を含み、したがって単一の立体異性体、ラセミ体として且つエナンチオマー及びジアステレオマーの混合物として存在し得る。通常、このような化合物は、ラセミ混合物として調製される。しかしながら、必要に応じて、そのような化合物は、純粋な立体異性体として、すなわち個々のエナンチオマー若しくはジアステレオマーとして又は立体異性体濃縮混合物として調製又は単離することができる。以下でより詳細に説明するように、化合物の個々の立体異性体は、所望のキラル中心を含む光学活性出発物質から合成するか、又はジアステレオマー混合物への変換後、分離又は再結晶、クロマトグラフィー技術、キラル分割剤の使用又はキラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接分離など、エナンチオマー生成物の混合物の調製後の分離又は分割によって調製される。特定の立体化学の出発化合物は、市販品又は以下で説明する方法によって作成され、当技術分野で周知の技術によって分解される。

30

【0170】

「エナンチオマー」とは、重ね合わせることでできない互いに鏡像である立体異性体の対を意味する。

40

【0171】

「ジアステレオ異性体」又は「ジアステレオマー」とは、互いの鏡像ではない光学異性体を意味する。

【0172】

「ラセミ混合物」又は「ラセミ体」は、個々のエナンチオマーを等量含む混合物を意味する。

【0173】

「非ラセミ混合物」とは、個々のエナンチオマーを不等量含む混合物を意味する。

【0174】

50

「幾何異性体」とは、二重結合（例えば、シス-2-ブテン及びトランス-2-ブテン）又は環状構造（例えば、シス-1,3-ジクロロシクロブタン及びトランス-1,3-ジクロロシクロブタン）により回転の自由が制限されたことにより安定した異性体である。炭素-炭素二重（オレフィン）結合、C=N二重結合、環状構造及び同類のものが本開示の化合物に存在する可能性があるため、本開示は、これらの二重結合の周囲及びこれらの環状構造内の置換基の配置から生じる様々な安定した幾何異性体及びそれらの混合物のそれぞれを企図する。置換基及び異性体は、シス/トランスの従来の方法又はE若しくはZ方式を使用して示される。用語「E」は、二重結合の反対側の高次置換基を意味し、用語「Z」は、二重結合の同じ側の高次置換基を意味する。E及びZ異性の綿密な議論は、J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992に提供されており、これは、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。以下の例のいくつかは、単一のE異性体、単一のZ異性体及びE/Z異性体混合物を表している。E及びZ異性体の決定は、X線結晶構造解析、¹H NMR及び¹³C NMRなどの分析方法によって行うことができる。

【0175】

本開示の化合物のいくつかは、2つ以上の互変異性体形態で存在し得る。上述のように、本開示の化合物には、そのような互変異性体が全て含まれる。

【0176】

化合物の生物学的及び薬理活性が化合物の立体化学に高感度であることは、当技術分野で周知である。したがって、例えば、エナンチオマーは、多くの場合、代謝、タンパク質結合などを含む薬物動態特性の違い及び同類のもの、また発揮される活性のタイプ、活性の程度、毒性及び同類のものを含む薬理学的特性の違いを含む著しく異なる生物活性を示す。したがって、当業者は、1つのエナンチオマーが他のエナンチオマーと比較して濃縮されたとき又は他のエナンチオマーから分離されたとき、より活性であるか又は優れた効果を示し得ることが理解するであろう。さらに、当業者は、本開示及び従来技術の知識から本開示の化合物のエナンチオマーを分離、濃縮又は選択的に調製する方法を知っているであろう。

【0177】

したがって、ラセミ体の薬物を使用する可能性があるが、多くの場合、同量の鏡像異性的に純粋な薬物を投与するよりも効果が低くなる。実際、場合により、1つのエナンチオマーが薬理的に不活性である可能性があり、単に単純な希釈剤としての役割を果たす。例えば、イブプロフェンは、かつてはラセミ体として投与されていたが、イブプロフェンのS-異性体のみが抗炎症剤として有効であることが示されている（ただし、イブプロフェンの場合、R異性体は、不活性であるが、それは、インビボでS-異性体に変換されるため、ラセミ体の薬物の作用の速さは、純粋なS-異性体のそれよりも低い）。さらに、エナンチオマーの薬理活性は、明確な生物学的活性を有する可能性がある。例えば、S-ペニシラミンは、慢性関節炎の治療薬であるが、R-ペニシラミンは、毒性がある。実際、精製された個々の異性体は、ラセミ混合物と比較して経皮浸透率が速いことが報告されているため、一部の精製されたエナンチオマーは、ラセミ体よりも利点がある。米国特許第5,114,946号明細書及び第4,818,541号明細書を参照されたい。

【0178】

したがって、一方のエナンチオマーが他のエナンチオマーよりも薬理的により活性が高く、毒性が低いか又は体内で好ましい性質を有する場合、そのエナンチオマーを優先的に投与することが治療上より有益となるであろう。このようにして、処置を受けている患者は、総投与量がより低い薬物及びおそらく毒性があるか又は他のエナンチオマーの阻害剤より低い用量のエナンチオマーを投与されるであろう。

【0179】

純粋なエナンチオマー若しくは所望のエナンチオマー過剰率（ee）又はエナンチオマー純度の混合物の調製は、（a）エナンチオマーの分離若しくは分割又は（b）当業者に

10

20

30

40

50

周知のエナンチオ選択的合成或いはそれらの組み合わせの多くの方法の1つ以上によって実現できる。これらの分割方法は、一般にキラル認識に依存しており、例えばキラル固定相を使用したクロマトグラフィー、エナンチオ選択的ホスト-ゲスト錯体形成、キラル補助剤を使用した分解又は合成、エナンチオ選択的合成、酵素的及び非酵素的速度論的分割又は自発的エナンチオ選択的結晶化が含まれる。そのような方法は、一般に、キラル分離技術：A Practical Approach (2nd Ed.) , G. Subramanian (ed.) , Wiley-VCH, 2000 ; T. E. Beesley 及び R. P. W. Scott, Chiral Chromatography, John Wiley & Sons, 1999 ; 及び Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography, Am. Chem. Soc. , 2000 で明らかにされる。さらに、例えば、GC、HPLC、CE 又は NMR などのエナンチオマー過剰率又は純度の定量化及び CD ORD、X線結晶構造解析又は NMR などの絶対配置及び立体配座の割り当てには、同様に周知の方法がある。

10

【0180】

一般に、特定の立体化学又は異性体が化合物名又は構造で具体的に示されていない限り、化学構造若しくは化合物の個々の幾何異性体若しくは立体異性体又はラセミ若しくは非ラセミ混合物を問わず、全ての互変異性体、異性体及び混合物が意図されている。

【0181】

D. 医薬品の投与及び処置に関する用語及び規則

「患者」又は「対象」は、哺乳類、例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ブタ又はサル、チンパンジー、ヒヒ又はアカゲザルなどの非ヒト霊長類である。特定の実施形態では、対象は、霊長類である。さらに他の実施形態では、対象は、ヒトである。

20

【0182】

化合物に関連して使用される場合の「有効量」又は「治療有効量」は、本開示の化合物の量を意味する。(i) 特定の疾患、状態又は障害を処置又は予防するか、(ii) 特定の疾患、状態又は障害を軽減するか、改善するか又は1つ以上の症状を除去するか、又は(iii) 本明細書に記載の特定の疾患、状態又は障害の1つ以上の症状の発症を予防又は遅延させる。

【0183】

「薬学的有効量」又は「治療有効量」という用語は、それを必要とする患者に投与された場合、化合物が有用性を有する疾患状態、状態又は障害の処置効果のために十分な本開示による化合物の量を意味する。そのような量は、研究者又は臨床医が求めている組織、体系又は患者の生物学的又は医学的反応を引き出すのに十分であろう。治療有効量を構成する本開示による化合物の量は、化合物及びその生物学的活性、投与に使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排泄速度、処置期間、処置する疾患状態又は障害の種類及びその重症度、本開示の化合物との組み合わせ又は同時に使用される薬物及び年齢、体重、全身状態、性別及び患者の食事などの要因に応じて変化する。そのような治療有効量は、自らの知識、従来技術及び本開示を考慮して当業者によって日常的に決定することができる。

30

40

【0184】

本明細書で使用される「医薬組成物」という用語は、経口又は非経口投与に適した形態で少なくとも1つの薬学的に許容される担体と一緒に本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体を示す。

【0185】

「担体」とは、担体、賦形剤及び希釈剤を含み、1つの器官又は身体の一部から別の器官又は対象の体の一部に運搬又は輸送に関与する医薬品を含む液体又は固体充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの材料、組成物又は媒介物を意味する。

【0186】

そのような対象が生物学的、医学的又はそのような処置（好ましくはヒト）からの生活

50

の質において利益を得る場合、対象は、処置を「必要としている」。

【0187】

本明細書で使用される「阻害する」、「阻害」又は「阻害している」という用語は、所与の状態、症状、又は障害、又は疾患の低下若しくは抑制又は生物活性又は生物学的プロセスの基本的活動の有意な減少を示す。

【0188】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害を「処置する」、「処置している」又はその「処置」という用語は、疾患又は障害を緩和又は改善することを示す（すなわち疾患又はその臨床症状の少なくとも1つの進行を減速させるか又は停止させる）か；又は患者が認識できない可能性のあるものを含む、疾患又は障害に関連する少なくとも1つの物理的パラメータ又はバイオマーカーの緩和又は改善することを示す。

10

【0189】

本明細書で使用する場合、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防している」又はその「予防」という用語は、疾患又は障害の予防的処置又は疾患又は障害の発症又は進行の遅延を示す。

【0190】

「薬学的に許容される」とは、物質又は組成物が化学的且つ／若しくは毒物学的に製剤を構成する他の成分及び／又はそれで処置される哺乳動物と適合しなければならないことを意味する。

【0191】

「障害」とは、特に明記しない限り、疾患、状態又は病気という用語を意味し、それらと同義で使用する。

20

【0192】

「投与する」、「投与している」又は「投与」とは、開示された化合物又は開示された化合物又は組成物の薬学的に許容される塩を対象に直接投与すること、又は対象の体内で均等量の活性化化合物を形成することができる化合物のプロドラッグ誘導体、又は化合物のアナログ又は化合物、又は組成物の薬学的に許容される塩を対象に投与することを意味する。

【0193】

「プロドラッグ」とは、代謝手段により（例えば、加水分解による）インビボで開示された化合物に変換可能な化合物を意味する。

30

【0194】

「本開示の化合物」、「式（I'）又は式（I）' 'の化合物」、「開示の化合物」及び均等な表現（特に明記しない限り）は、式（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）、（Id）、（Ie）、（If）、（Ig）、（Ih）、（Ii）、（Ij）、（Ik）、（Il）、（Im）、（In）、（Io）、（Ip）、（Iq）、（Ir）、（Is）及び（It）、互変異性体、プロドラッグ、塩、特にその薬学的に許容される塩並びにその溶媒和物及び水和物を含む本明細書に記載の通り、その文脈が許す限り、全ての立体異性体（ジアステレオ異性体及び鏡像異性体を含む）、回転異性体、互変異性体及び同位体標識化合物（重水素置換を含む）並びに固有に形成された部分構造（例えば、多形体、溶媒和物及び／又は水和物）を意味する。本開示の目的のために、溶媒和物及び水和物は、一般に組成物と見なされる。一般に且つ好ましくは、本開示の化合物及び本開示の化合物を指定する式は、不安定な化合物が化合物式によって文字通り包含されると見なされる場合でも、その安定な化合物のみを含み、不安定な化合物を除外すると理解される。同様に、中間体への言及は、それ自体が主張されているかどうかにかかわらず、文脈が許す限り、それらの塩及び溶媒和物を包含することを意味する。明確にするために、文脈が許可する特定の例が本文中に示される場合があるが、これらの例は、単に理解を促進するものであり、文脈が許可する場合に他の例を除外することを意図していない。

40

【0195】

「安定な化合物」又は「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度への単離及び

50

有効な治療薬又は診断薬への処方設計に耐えるのに十分に強い化合物を意味する。例えば、「ダングリング価」を有するか又はカルバニオンである化合物は、本開示により意図される化合物ではない。

【0196】

特定の実施形態では、用語「約」又は「およそ」は、所与の値又は範囲の20%以内、好ましくは10%以内及びより好ましくは5%以内を意味する。

【0197】

本明細書に記載の各反応の収率は、理論的収率の割合として表される。「癌」とは、腫瘍、新生物、上皮細胞の悪性腫瘍、肉腫、白血病、リンパ腫など同様の悪性新生物細胞の増殖によって引き起こされる任意の癌を意味する。例えば、癌は、中皮腫、白血病及び皮膚T細胞リンパ腫（CTCL）などのリンパ腫、非皮膚末梢T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、B細胞リンパ腫、急性非リンパ球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、リンパ腫及び多発性骨髄腫などのヒトT細胞リンパ球増殖性ウイルス（HTLV）に関連するリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、ホジキンリンパ腫、バーキットリンパ腫、成人T細胞白血病リンパ腫、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）又は肝細胞癌を含むが、これらに限定されるものではない。さらなる例には、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、骨腫瘍及び軟部組織肉腫などの小児固形腫瘍、頭頸部癌などの成人の一般的な固形腫瘍（例えば、口腔、喉頭、鼻咽頭、食道）、泌尿生殖器癌（例えば、前立腺、膀胱、腎臓、子宮、卵巣、精巣）、肺癌（例えば、小細胞及び非小細胞）、乳癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌（TNBC））、膵臓癌、黒色腫及び他の皮膚癌、胃癌、脳腫瘍、ゴーリン症候群に関連する腫瘍（例えば、髄芽腫、髄膜腫など）及び肝臓癌などが含まれる。対象化合物により処置され得る癌のさらなる例示的な種類には、骨格又は平滑筋の癌、胃癌、小腸の癌、直腸癌、唾液腺の癌、子宮内膜癌、副腎癌、肛門癌、直腸癌、副甲状腺癌及び下垂体癌が含まれるが、これに限定されるものではない。

【0198】

本明細書に記載の化合物が予防、処置、及び研究に有用であり得る追加の癌は、例えば、結腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス癌、及び遺伝性非ポリポーシス大腸癌、又は黒色腫である。さらに、癌には、限定はされないが、陰唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺癌（甲状腺髄様癌及び乳頭癌）、腎癌、腎実質癌、子宮頸癌、子宮体癌、子宮内膜癌、絨毛癌、精巣癌、泌尿器癌、黒色腫、脳腫瘍、例えば、膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫及び末梢性神経外胚葉性腫瘍など、胆嚢癌、気管支癌、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、セミノーマ、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫（*cranio-pharyngeoma*）、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、形質細胞腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（*msCRC*）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍（*GIST*）が含まれる。

【0199】

「同時に」又は「同時の」は、処置方法又は治療的使用に関するとき、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、1つ以上の第2の薬剤との組み合わせで、化合物と1つ以上の第2の薬剤との同じ経路による、且つ同じ時点での投与を意味する。

【0200】

「個別に」又は「個別の」は、処置方法又は治療的使用に関するとき、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、1つ以上の第2の薬剤との組み合わせで、化合物と1つ以上の第2の薬剤との異なる経路による、且つほぼ同じ時点での投与を意味する。

【0201】

「ある期間にわたる」治療的投与とは、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と、1つ以上の第2の薬剤との組み合わせによる処置方法又は治療的使用に関するとき、化合物と1つ以上の第2の薬剤との同じ又は異なる経路による、且つ異なる時点での投与を意味する。いくつかの実施形態では、化合物又は1つ以上の第2の薬剤の投与は、他方の投与の開始前に行われる。このように、活性成分のうちの1つ（すなわち、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、又は1つ以上の第2の薬剤）を数ヵ月間にわたって投与した後、他の1つ又は複数の活性成分を投与することが可能である。この場合、同時投与は行われない。ある期間にわたる別の治療的投与は、組み合わせのうちの2つ以上の活性成分を活性成分の各々について異なる投与頻度を用いて時間をかけて投与することからなり、従ってある時点では活性成分の全ての同時投与が行われる一方、ある時点では組み合わせの活性成分の一部のみが投与され得る（例えば、例として、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体、及び1つ以上の第2の薬剤、ある期間にわたる治療的投与は、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体が1日1回投与され、且つ1つ以上の第2の薬剤が4週間に1回投与されるようなものであってよい）。

【0202】

本化合物は、他の薬物療法又は処置モダリティと同時に（単一の製剤又は個別の製剤として）、連続して、個別に、又はある期間にわたって投与することができる。一般に、併用療法は、治療の単一サイクル又はコースの間における2つ以上の薬物の投与を想定する。

【0203】

「IKZF2依存性疾患又は障害」とは、IKZF2タンパク質レベルの調節によって直接的又は間接的に影響を受ける任意の疾患又は障害を意味する。

【0204】

「IKZF4依存性疾患又は障害」とは、IKZF4タンパク質レベルの調節によって直接的又は間接的に影響を受ける任意の疾患又は障害を意味する。

【0205】

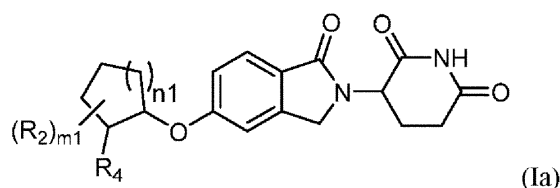
D. 式（Ⅰ'）又は式（Ⅰ）の化合物を試験するための特定の実施形態及び方法

本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節に関連する疾患及び障害の処置に有用である、IKZF2タンパク質レベルを調節することができる化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体に関する。本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下又は減少させるのに有用な化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体にさらに関する。

【0206】

一実施形態では、式（Ⅰ'）又は式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅰa）：

【化7】

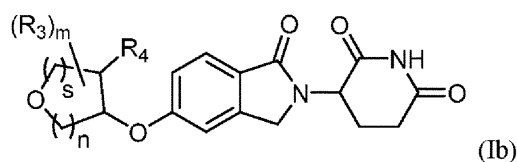


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0207】

別の実施形態では、式（Ⅰ'）又は式（Ⅰ）の化合物は、式（Ⅰb）：

【化 8】

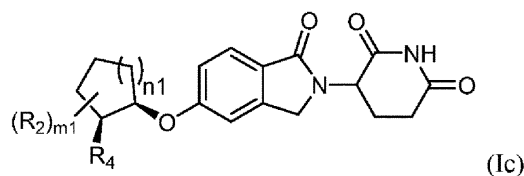


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0208】

さらに 別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (Ic) :

【化 9】

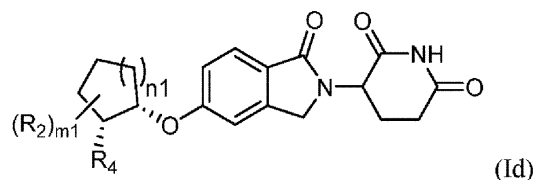


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0209】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (Id) :

【化 10】

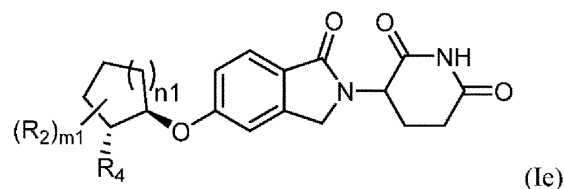


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0210】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (Ie)

【化 11】



の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0211】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (If)

10

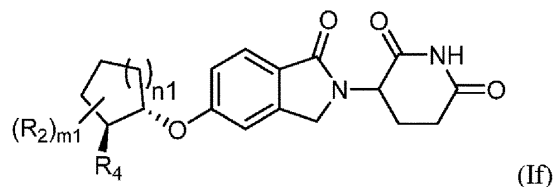
20

30

40

50

【化 1 2】



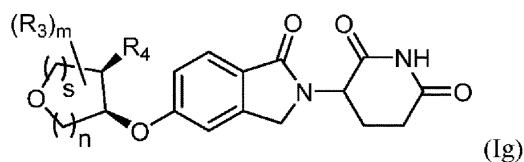
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 1 2】

10

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I g)

【化 1 3】



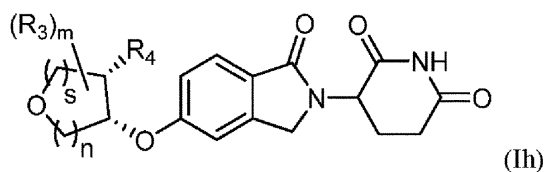
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

20

【0 2 1 3】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I h)

【化 1 4】



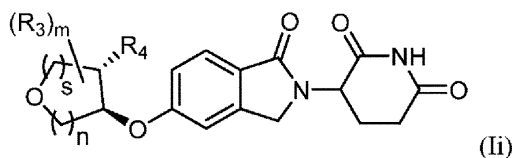
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

30

【0 2 1 4】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I i)

【化 1 5】



の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

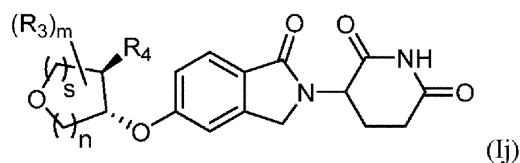
40

【0 2 1 5】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I j)

50

【化 1 6】



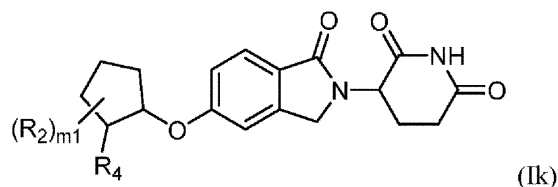
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 1 6】

10

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I k)

【化 1 7】



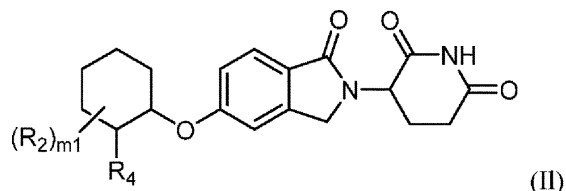
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

20

【0 2 1 7】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I l)

【化 1 8】



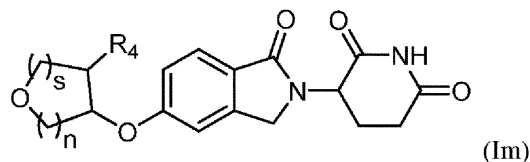
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

30

【0 2 1 8】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I m)

【化 1 9】



の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

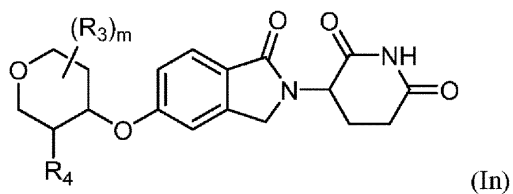
40

【0 2 1 9】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I n)

50

【化 2 0】

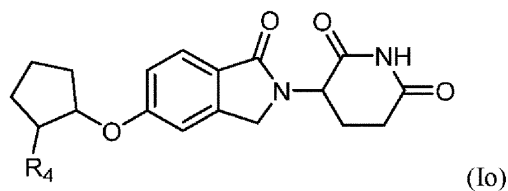


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 2 0】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I o)

【化 2 1】

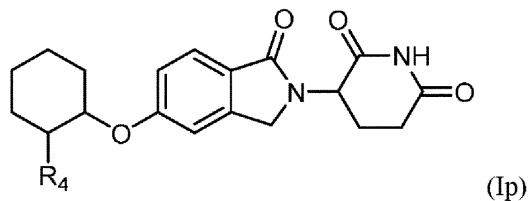


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 2 1】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I p)

【化 2 2】

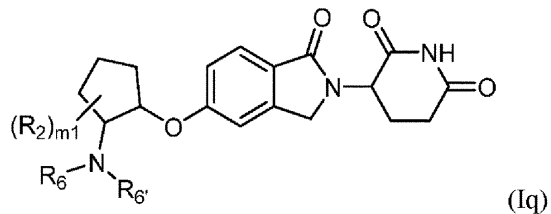


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 2 2】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I q)

【化 2 3】



の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 2 3】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (I r)

10

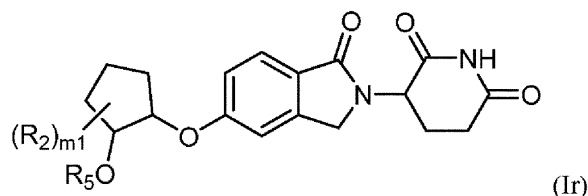
20

30

40

50

【化 2 4】



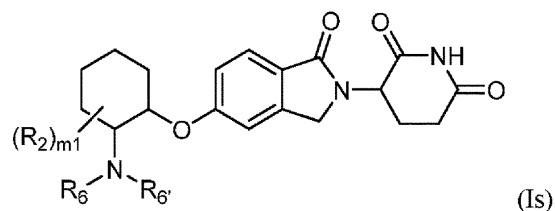
の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

10

【0 2 2 4】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (Is)

【化 2 5】



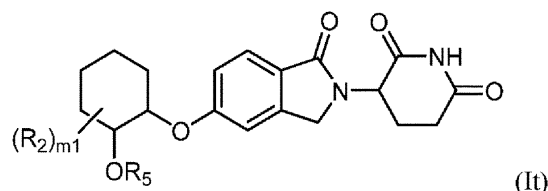
20

の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 2 5】

別の実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (It)

【化 2 6】



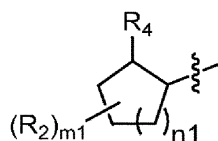
30

の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 2 2 6】

上記の式 (例えば、式 (I)、式 (Ia)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (Ie)、式 (If)、式 (Ig)、式 (Ih)、式 (Ii)、式 (Ij)、式 (Ik)、式 (Il)、式 (Im)、式 (In)、式 (Io)、式 (p)、式 (Iq)、式 (Ir)、式 (Is)、及び式 (It)) のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 2 7】



40

である。別の実施形態では、 R_1 は

50

$$\begin{array}{c} R_4 \\ | \\ \text{(R}_3\text{)}_m - \text{C} - \text{O} - (\text{-CH-})_n \\ / \quad \backslash \\ S \end{array}$$

【 0 2 2 7 】

20

40

50

【0230】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_x はDである。別の実施形態では、 R_x はHである。

【0231】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、又はハロゲンである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-CN$ である。さらに別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、ハロゲン、又は $-CN$ である。別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $-CN$ である。別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、独立して、出現毎に、メチル、エチル、 n -プロピル、又はイソプロピルである。

【0232】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成する。別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0233】

別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の

【 0 2 3 4 】

10

【 0 2 3 5 】

20

【 0 2 3 6 】

30

【 0 2 3 7 】

50

る1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₂は、それらが結合する炭素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つのR₂は、隣接する炭素原子上にある場合、共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアル環を形成する。

【0238】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0239】

別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0240】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、又は-NH₂である。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、又はハロゲンである。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₃)ハロアルキル、又は(C₁～C₃)ハロアルコキシである。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又はハロゲンである。別の実施形態では、R₃は、ハロゲン、-OH、又は-NH₂である。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、又は-NH₂である。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、ハロゲン、又は-OHである。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキル又は(C₁～C₃)ハロアルキルである。別の実施形態では、R₃は、(C₁～C₆)アルキルである。

【0241】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_4 は $-OR_5$ である。別の実施形態では、 R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0242】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_5 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、 R_5 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

【0243】

別の実施形態では、 R_5 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている。さらに別の実施形態では、 R_5 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で置換されている。

20

30

【0244】

別の実施形態では、 R_5 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、 R_5 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、 R_5 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールである。

40

【0245】

別の実施形態では、 R_5 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5

50

員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₅は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0246】

別の実施形態では、R₅は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₅は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0247】

別の実施形態では、R₅は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₅は、H、(C₁～C₃)アルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₅は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは、1～3つの(C₆～C₁₀)アリールで任意選択により置換されている。

【0248】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁

別の実施形態では、 R_6 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で置換されている。さらに別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されている。別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されている。

【0252】

別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されており、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは1～4つの R_{12} で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、又は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されており、シクロアルキル及びアリールは1～4つの R_{12} で任意選択により置換されている。別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、又は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されており、シクロアルキル及びアリールは1～4つの R_{12} で任意選択により置換されている。

【0253】

別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、又は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されている。別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、又は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されている。

【0254】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つの R_{12} で任意選択により置換されている。別の実施形態では、 R_6 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、($C_2 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択され

10

20

30

40

50

のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、アリール及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。

【0257】

別の実施形態では、R₆は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。

【0258】

別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル及びアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル及びアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₆)アルキルである。

【0259】

別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、又はO、N、

及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されている。別の実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で置換されている。さらに別の実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₆)アルキルである。

10

【0260】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～8員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている5～8員ヘテロシクロアルキル環を形成する。R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている6～8員ヘテロシクロアルキル環を形成する。R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている7員又は8員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

20

【0261】

別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

30

40

【0262】

別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている4員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～3つのR₈で任意選択により置換されている5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施

50

形態では、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ 1～3 つの R_8 で任意選択により置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ 1～3 つの R_8 で任意選択により置換されている 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0263】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されている 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されている 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0264】

別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されている 5 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されている 5 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む 5 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0265】

別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、及びハロゲンからそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で置換されている 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子

と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0266】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環であり、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、各R₇は、(C₆～C₁₀)アリール又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アリール及びヘテロアリールは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。

【0267】

別の実施形態では、各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、ヘテロシクロアルキル及びヘテロアリールは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル及びヘテロアリールは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環又は(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、ヘテロシクロアルキル及びアリールは1～3つのR₉で任意選択により置換されている。

【0268】

別の実施形態では、各R₇は1～3つのR₉で任意選択により置換されている(C₃～C₇)シクロアルキルである。さらに別の実施形態では、各R₇は、1～3つのR₉で置換されている(C₃～C₇)シクロアルキルである。別の実施形態では、各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキルである。さらに別の実施形態では、各R₇は1～3つのR₉で任意選択により置換されている(C₆～C₁₀)アリールである。別の実施形態では、各R₇は、1～3つのR₉で置換されている(C₆～C₁₀)アリールである。さらに別の実施形態では、各R₇は、(C₆～C₁₀)アリールである。

【0269】

別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、1～3つのR₉で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環である。さらに別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、1～3つのR₉で置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環である。別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環である。さらに別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、1～3つのR₉で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロアリールである。別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む、1～3つのR₉で置換されている5員又は6員ヘテロアリールである。さらに別の実施形態では、各R₇は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールである。

【0270】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁

～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-CN、-OH、-NR₁₃R₁₄、-NH₂、-O(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-4～7員ヘテロシクロアルキル環、-O(C₆～C₁₀) アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルコキシは1～3つのR₁₀で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは1～3つのR₁₁で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-CN、-OH、-NR₁₃R₁₄、及び-NH₂である。別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、-NR₁₃R₁₄、-NH₂、-O(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-4～7員ヘテロシクロアルキル環、-O(C₆～C₁₀) アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-5員若しくは6員ヘテロアリールである。別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-CN、-OH、-NR₁₃R₁₄、-O(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-4～7員ヘテロシクロアルキル環、-O(C₆～C₁₀) アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルコキシは1つ又は2つのR₁₀で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは1～3つのR₁₁で任意選択により置換されている。

【0271】

別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-CN、-OH、又は-NH₂であり、ここで、アルコキシは、(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀) アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、-CN、又は-NH₂であり、ここで、アルコキシは、(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀) アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。さらに別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、-CN、又は-NH₂であり、ここで、アルコキシは、(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、並びに(C₆～C₁₀) アリールで任意選択により置換されている。

【0272】

別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄) ハロアルコキシ、ハロゲン、-CN、又は-NH₂であり、ここで、アルコキシは、(C₃～C₇) シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) アルコキシ、(C₁～C₄) ハロアルキル、(C₁～C₄)

ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-OH$ であり、ここで、アルコキシは、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-OH$ であり、ここで、アルコキシは、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

【0273】

別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-OH$ であり、ここで、アルコキシは、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環から独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-OH$ であり、ここで、アルコキシは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

20

【0274】

別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-OH$ であり、ここで、アルコキシは、 O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環並びに O 、 N 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、又は $-OH$ であり、ここで、アルコキシは、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル及び $(C_6 \sim C_{10})$ アリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

30

【0275】

別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ である。さらに別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又はハロゲンである。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OH$ である。さらに別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OH$ である。さらに別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又はハロゲンである。別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-CN$ である。さらに別の実施形態では、各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン又は $-CN$ である。さらに別の実施形態では、各 R_8 は、独立して

40

50

、出現毎に、ハロゲンである。

【0276】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₆)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₅)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₆)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₅)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0277】

別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₇)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₆)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₇)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₆)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₇)シクロアルキルを形成する。

【0278】

別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄~C₇)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₅~C₇)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₅~C₆)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₆~C₇)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₅)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₆)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₇)シクロアルキルを形成する。

【0279】

別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから

選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0280】

別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0281】

別の実施形態では、2つのR₈は、同じ炭素原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄～C₇)スピロシクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員スピロヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0282】

別の実施形態では、2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆～C₁₀)アリール又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、フェニル又はO、N、及び

Sから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆～C₁₀)アリアルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルを形成する。別の実施形態では、2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、フェニルを形成する。

【0283】

別の実施形態では、2つのR₈は、それらが結合する同じ原子と共に、=(O)を形成する。

【0284】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、(C₃～C₆)シクロアルキル、-OH、-CN、-NH₂、又は-NR₁₃R₁₄である。別の実施形態では、R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、(C₃～C₆)シクロアルキル、-OH、-CN、又はNR₁₃R₁₄である。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂である。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂である。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、又は-CNである。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、ハロゲン、又は-CNである。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、ハロゲン、又は-CNである。さらに別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂である。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、又はハロゲンである。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、又はハロゲンである。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又はハロゲンである。さらに別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又は-CNである。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル又は(C₁～C₃)ハロアルキルである。さらに別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、ハロゲン又は-CNである。別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル又はハロゲンである。さらに別の実施形態では、各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)ハロアルキルである。

【0285】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている(C₄～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている(C₅～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

10

20

30

40

50

。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-CNからそれぞれ独立して選択される1~3つの置換基で任意選択により置換されている(C₅~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、1~3つのハロゲンで任意選択により置換されている(C₅~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₄~C₇)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₇)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₅~C₆)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₇)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₄)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₅)シクロアルキルを形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₆)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₇)シクロアルキルを形成する。

【0286】

別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0287】

別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、フェニル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₁₀)アリール又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリールを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₁₀)アリール又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、フェニル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリールを形成する。

【0288】

別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、フェニル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む6員ヘ

テロアリアルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、フェニルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリアルを形成する。別の実施形態では、2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員ヘテロアリアルを形成する。

【0289】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₁₀は、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリアル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルである。別の実施形態では、各R₁₀は、(C₃～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環である。さらに別の実施形態では、各R₁₀は、(C₆～C₁₀)アリアル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルである。

【0290】

別の実施形態では、各R₁₀は、(C₃～C₇)シクロアルキル又は(C₆～C₁₀)アリアルである。さらに別の実施形態では、各R₁₀は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルである。別の実施形態では、各R₁₀は、(C₃～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルである。さらに別の実施形態では、各R₁₀は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環又は(C₆～C₁₀)アリアルである。さらに別の実施形態では、各R₁₀は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環である。別の実施形態では、各R₁₀は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルである。別の実施形態では、各R₁₀は、(C₃～C₇)シクロアルキルである。さらに別の実施形態では、各R₁₀は、(C₆～C₁₀)アリアルである。

【0291】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂である。別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂である。別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、又は-CNである。別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、ハロゲン、又は-CNである。さらに別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂である。別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、又はハロゲンである。別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、又はハロゲンである。別の実施形態では、各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又はハロゲンで

10

20

30

40

50

ある。さらに別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $-CN$ である。別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。さらに別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、出現毎に、ハロゲン又は $-CN$ である。別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又はハロゲンである。

【0292】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、又は $-CN$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ハロゲン、又は $-CN$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-CN$ である。さらに別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、又はハロゲンである。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又はハロゲンである。さらに別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $-CN$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。さらに別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、ハロゲン又は $-CN$ である。別の実施形態では、各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又はハロゲンである。

【0293】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_6 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_6)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_5)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0294】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0295】

別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_5 \sim C_7$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_6 \sim C_7$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_6$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_5$)シクロアルキルを形成する。

【0296】

別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0297】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_{13} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R_{13} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル及び($C_1 \sim C_6$)ハロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R_{13} は、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R_{13} は、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環から選択される。さらに別の実施形態では、各 R_{13} は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。

【0298】

別の実施形態では、 R_{13} は、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル及び($C_6 \sim C_{10}$)アリールから選択される。さらに別の実施形態では、 R_{13} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R_{13} は、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。さらに別の実施形態では、 R_{13} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環並びに($C_6 \sim C_{10}$)アリールから選択される。さらに別の実施形態では、 R_{13} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環である。別の実施形態では、 R_{13} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールである。

別の実施形態では、 R_{13} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルである。さらに別の実施形態では、各 R_{13} は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0299】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_{14} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルから選択される。別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環から選択される。さらに別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。

【0300】

別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル及び $(C_6 \sim C_{10})$ アリールから選択される。さらに別の実施形態では、 R_{14} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールである。別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択される。さらに別の実施形態では、 R_{14} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環並びに $(C_6 \sim C_{10})$ アリールから選択される。さらに別の実施形態では、 R_{14} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環である。別の実施形態では、 R_{14} は、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールである。別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキルである。さらに別の実施形態では、 R_{14} は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0301】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_6 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_6)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_5)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0302】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0303】

別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_7$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_5 \sim C_7$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_6 \sim C_7$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_6$)シクロアルキルを形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、($C_4 \sim C_5$)シクロアルキルを形成する。

【0304】

別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0305】

上記の式のいくつかの実施形態では、 m は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 m は0又は1である。さらに別の実施形態では、 m は1又は2である。別の実施形態では、 m は0である。さらに別の実施形態では、 m は1である。別の実施形態では、 m は2である。

【0306】

上記の式のいくつかの実施形態では、 m_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 m_1 は0又は1である。さらに別の実施形態では、 m_1 は1又は2である。別の実施形態では、 m_1 は0である。さらに別の実施形態では、 m_1 は1である。別の実施形態では、 m_1 は2である。

【0307】

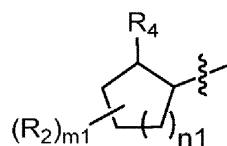
上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 n_1 は、1、2、又は3である。別の実施形態では、 n_1 は0又は1である。別の実施形態では、 n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 n_1 は2又は3である。別の実施形態では、 n_1 は0である。別の実施形態では、 n_1 は1である。別の実施形態では、 n_1 は2である。別の実施形態では、 n_1 は3である。

【0308】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 s 及び n は、独立して、1、2、又は3であり、ここで、 $s + n$ は ≤ 4 である。別の実施形態では、各 s 及び n は、独立して、1又は2であり、ここで $s + n$ は ≤ 4 である。別の実施形態では、各 s 及び n は、独立して、2又は3であり、ここで $s + n$ は ≤ 4 である。別の実施形態では、 s は1であり、及び n は1である。別の実施形態では、 s は2であり、及び n は2である。別の実施形態では、 s は1であり、及び n は2である。別の実施形態では、 s は2であり、及び n は1である。別の実施形態では、 s は3であり、及び n は1である。別の実施形態では、 s は1であり、及び n は3である。

【0309】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化29】

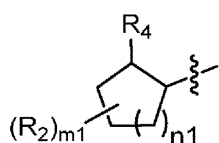


であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0310】

10

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化30】

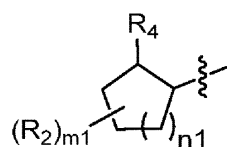


であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0311】

20

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化31】

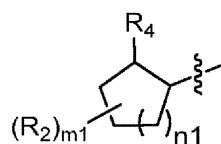


であり、及び n_1 は 1 又は 2 である。

【0312】

30

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化32】

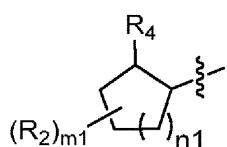


であり、 n_1 は 1 又は 2 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0313】

40

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化33】



であり、 n_1 は 1 又は 2 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

50

【0314】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は1又は2であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

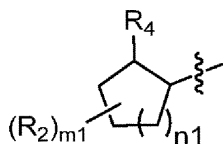
【0315】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は1又は2であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0316】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化34】



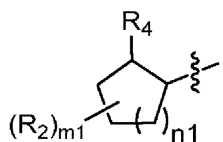
10

であり、 n_1 は1又は2であり、及び m_1 は0である。

【0317】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化35】



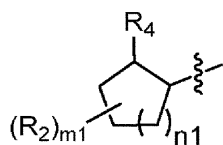
20

であり、 n_1 は1又は2であり、 m_1 は0であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0318】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化36】



30

であり、 n_1 は1又は2であり、 m_1 は0であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0319】

上記の式のいくつかの実施形態では、 m_1 は0であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

40

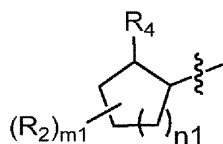
【0320】

上記の式のいくつかの実施形態では、 m_1 は0であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0321】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化37】



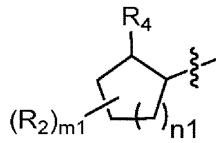
50

であり、及び m_1 は 0 である。

【0322】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化38】

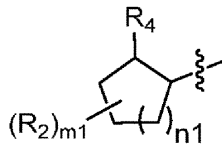


であり、 m_1 は 0 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0323】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化39】



であり、 m_1 は 0 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0324】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は 1 又は 2 であり、及び m_1 は 0 である。

【0325】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は 1 又は 2 であり、 m_1 は 0 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

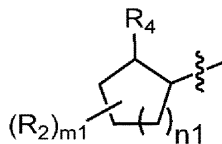
【0326】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は 1 又は 2 であり、 m_1 は 0 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0327】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化40】

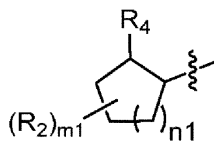


であり、 n_1 は 1 又は 2 であり、及び m_1 は 2 である。

【0328】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化41】



であり、 n_1 は 1 又は 2 であり、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0329】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

10

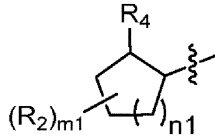
20

30

40

50

【化 4 2】



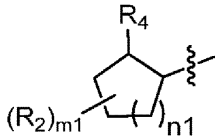
であり、 n_1 は 1 又は 2 であり、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0 3 3 0】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

10

【化 4 3】



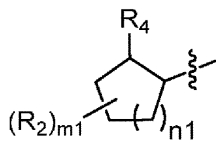
であり、及び m_1 は 2 である。

【0 3 3 1】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

20

【化 4 4】



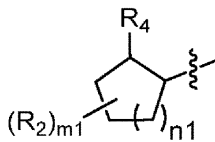
であり、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0 3 3 2】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

30

【化 4 5】



であり、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0 3 3 3】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は 1 又は 2 であり、及び m_1 は 2 である。

40

【0 3 3 4】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は 1 又は 2 であり、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0 3 3 5】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は 1 又は 2 であり、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0 3 3 6】

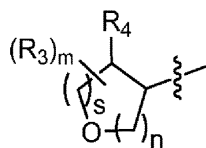
上記の式のいくつかの実施形態では、 m_1 は 2 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0 3 3 7】

50

上記の式のいくつかの実施形態では、 m は 2 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。
【0338】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化46】

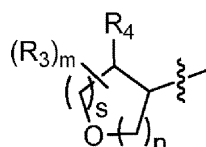


10

であり、 n は 2 であり、及び s は 1 又は 2 である。

【0339】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化47】

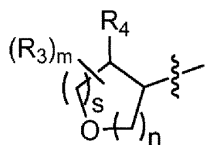


20

であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0340】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化48】

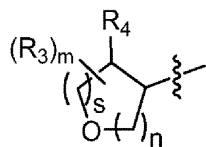


30

であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0341】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化49】



40

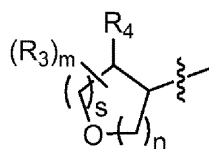
であり、 n は 2 であり、 s は 1 又は 2 であり、及び m は 0 又は 1 である。

【0342】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

50

【化 5 0】



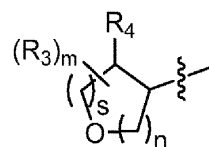
であり、 n は 2 であり、 s は 1 又は 2 であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

10

【0 3 4 3】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 1】



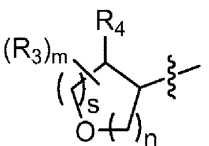
20

であり、 n は 2 であり、 s は 1 又は 2 であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0 3 4 4】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 2】



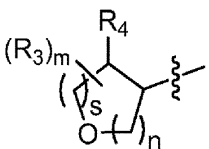
30

であり、 n は 2 であり、 s は 1 又は 2 であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0 3 4 5】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 3】



40

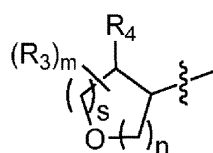
であり、 n は 2 であり、 s は 1 又は 2 であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0 3 4 6】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

50

【化 5 4】



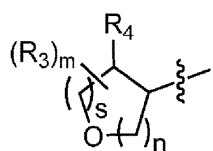
であり、及び m は 0 又は 1 である。

【 0 3 4 7】

10

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 5】



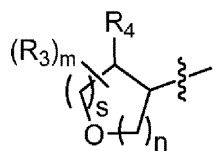
であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【 0 3 4 8】

20

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 6】



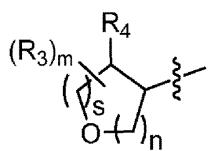
であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【 0 3 4 9】

30

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 7】



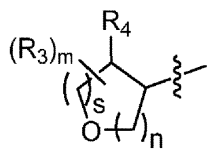
であり、 m は 0 又は 1 であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【 0 3 5 0】

40

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 5 8】



50

であり、 m は0又は1であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0351】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は2であり、 s は1又は2であり、及び m は0又は1である。

【0352】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は2であり、 s は1又は2であり、 m は0又は1であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0353】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は2であり、 s は1又は2であり、 m は0又は1であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0354】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は2であり、 s は1又は2であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

【0355】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は2であり、 s は1又は2であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0356】

上記の式のいくつかの実施形態では、 m は0又は1であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。

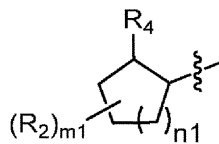
【0357】

上記の式のいくつかの実施形態では、 m は0又は1であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

【0358】

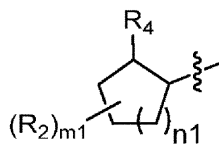
上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化59】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

【化60】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0359】

別の実施形態では、 R_1 は

10

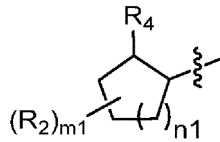
20

30

40

50

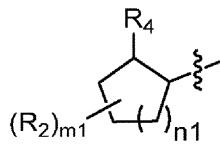
【化 6 1】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

10

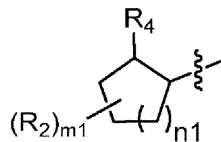
【化 6 2】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

20

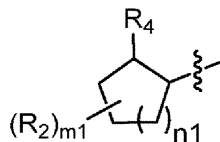
【化 6 3】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は0である。別の実施形態では、 R_1 は

30

【化 6 4】

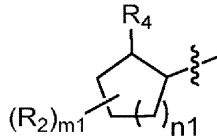


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

40

50

【化 6 5】



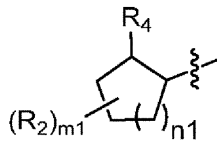
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び n_1 は2である。

10

【0 3 6 0】

別の実施形態では、 R_1 は

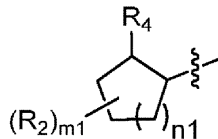
【化 6 6】



20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

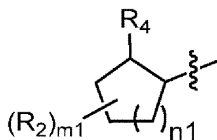
【化 6 7】



30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化 6 8】

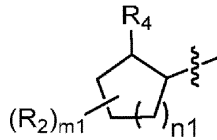


40

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び n_1 は0である。別の実施形態では、 R_1 は

50

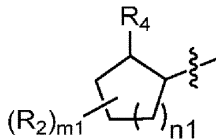
【化 6 9】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 7 0】



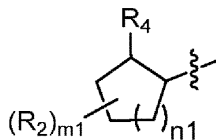
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び n_1 は2である。

20

【0 3 6 1】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

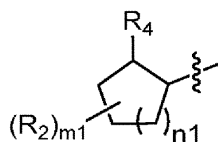
【化 7 1】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

30

【化 7 2】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

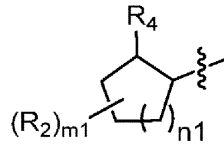
40

【0 3 6 2】

別の実施形態では、 R_1 は

50

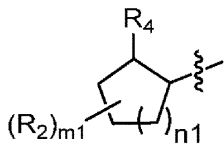
【化 7 3】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

10

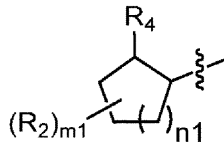
【化 7 4】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

20

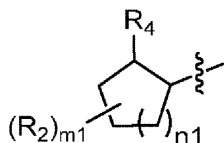
【化 7 5】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は0である。別の実施形態では、 R_1 は

30

【化 7 6】

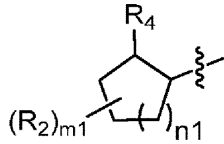


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

40

50

【化 7 7】



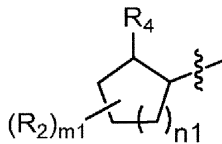
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、
H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は2である。

10

【0 3 6 3】

別の実施形態では、 R_1 は

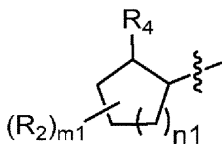
【化 7 8】



20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの($C_6 \sim C_{10}$)アリールで任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

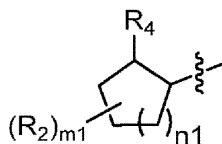
【化 7 9】



30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの($C_6 \sim C_{10}$)アリールで任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化 8 0】

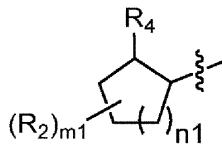


40

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの($C_6 \sim C_{10}$)アリールで任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は0である。別の実施形態では、 R_1 は

50

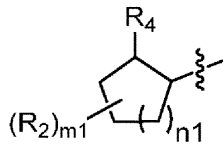
【化 8 1】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの($C_6 \sim C_{10}$)アリールで任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 8 2】



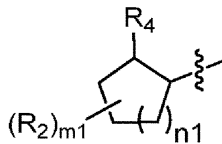
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、 R_5 は、1～3つの($C_6 \sim C_{10}$)アリールで任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び n_1 は2である。

20

【0 3 6 4】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 8 3】



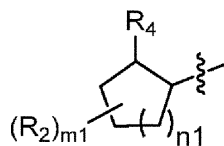
30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0 3 6 5】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 8 4】

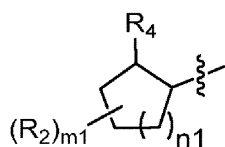


40

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

50

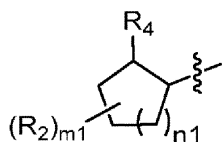
【化 8 5】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

10

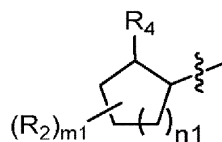
【化 8 6】



20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び n_1 は0である。別の実施形態では、 R_1 は

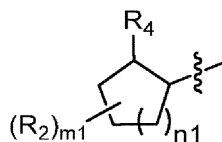
【化 8 7】



30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

【化 8 8】



40

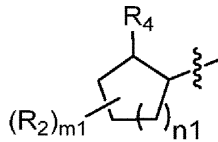
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び n_1 は2である。

【0 3 6 6】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

50

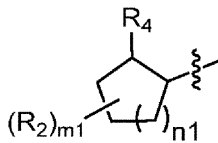
【化 8 9】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 9 0】



20

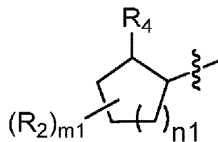
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0 3 6 7】

30

別の実施形態では、 R_1 は

【化 9 1】

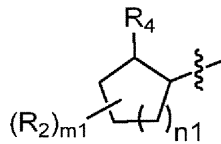


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

40

50

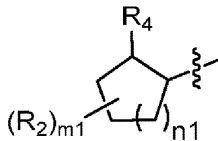
【化 9 2】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 9 3】



20

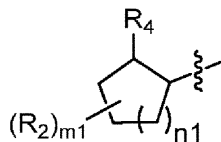
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は0である。

30

【0 3 6 8】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 9 4】

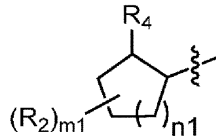


40

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

50

【化 9 5】

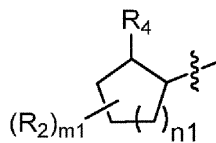


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は2である。

【0369】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 9 6】

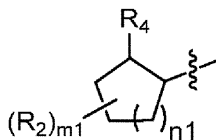


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

【0370】

別の実施形態では、 R_1 は

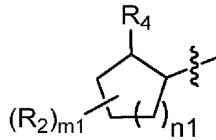
【化 9 7】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意

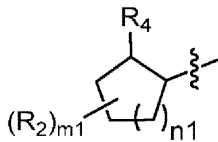
選択により置換されており、及び n_1 は、0、1、又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化98】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化99】

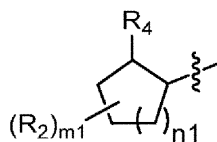


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は0である。

【0371】

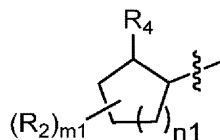
別の実施形態では、 R_1 は

【化100】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 0 1】



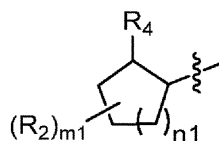
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は2である。

10

【0 3 7 2】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 0 2】



20

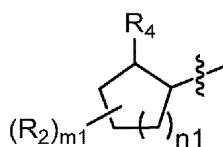
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、及び R_7 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

30

【0 3 7 3】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 0 3】



40

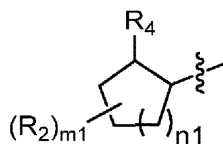
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は、0、1、又は2である。

【0 3 7 4】

別の実施形態では、 R_1 は

50

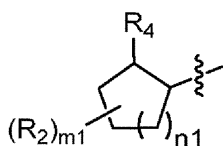
【化 1 0 4】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 1 0 5】



20

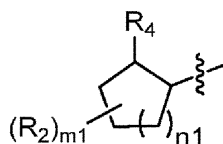
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は0である。

30

【0 3 7 5】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 0 6】

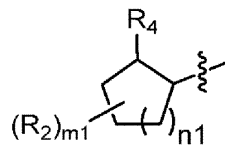


40

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

50

【化 1 0 7】



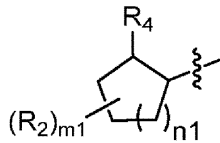
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか；又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は2である。

10

【0 3 7 6】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

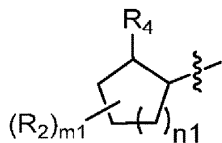
【化 1 0 8】



20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 0 9】



30

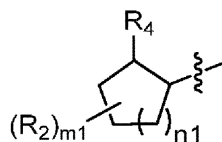
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

40

【0 3 7 7】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 1 0】



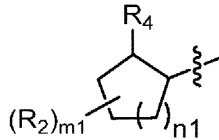
50

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

【0378】

別の実施形態では、 R_1 は

【化111】



10

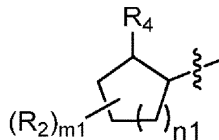
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は、0、1、又は2である。

20

【0379】

別の実施形態では、 R_1 は

【化112】

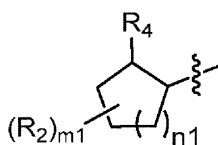


30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化113】

40



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$

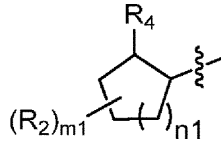
50

ハロアルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は0である。

【0380】

別の実施形態では、 R_1 は

【化114】

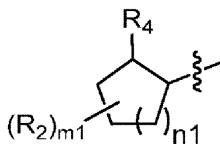


10

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

20

【化115】



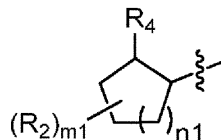
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は ($C_6 \sim C_{10}$) アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は2である。

30

【0381】

別の実施形態では、 R_1 は

【化116】



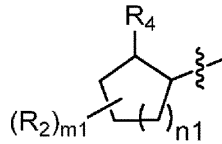
40

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、及び R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている ($C_6 \sim C_{10}$) アリールである。

【0382】

50

別の実施形態では、 R_1 は
【化117】

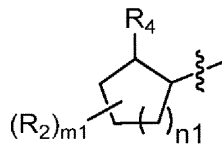


であり、 $m1$ は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び $n1$ は、0、1、又は2である。

10

【0383】

別の実施形態では、 R_1 は
【化118】

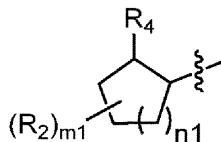


20

であり、 $m1$ は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び $n1$ は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

30

【化119】



であり、 $m1$ は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び $n1$ は0である。

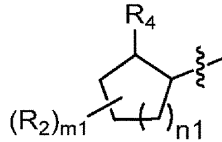
40

【0384】

別の実施形態では、 R_1 は

50

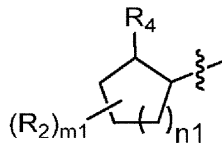
【化 1 2 0】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 1 2 1】



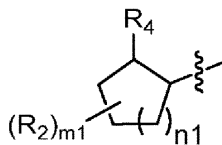
20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、及び n_1 は2である。

【0 3 8 5】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 2 2】

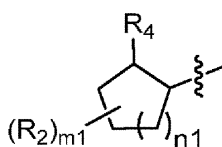


30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_7 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 2 3】

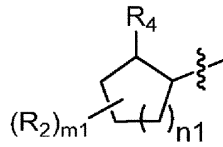
40



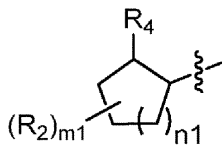
であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであ

50

り、及び n_1 は 1 又は 2 である。別の実施形態では、 R_1 は
【化 1 2 4】



であり、 m_1 は 0 であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は 1 である。別の実施形態では、 R_1 は
【化 1 2 5】

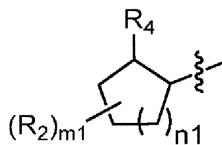


であり、 m_1 は 0 であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は 2 である。

【0 3 8 6】

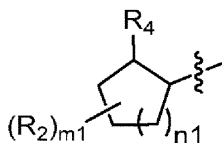
上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化 1 2 6】



であり、 m_1 は 0 であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 2 7】



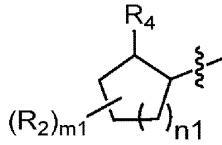
であり、 m_1 は 0 であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキ

ル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

【0387】

別の実施形態では、 R_1 は

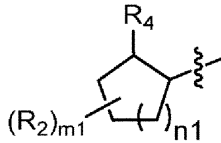
【化128】



10

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

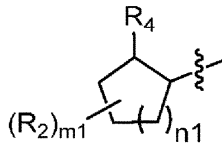
【化129】



20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

【化130】



30

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されており、及び n_1 は2である。

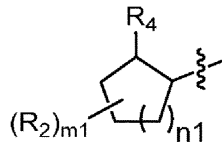
【0388】

別の実施形態では、 R_1 は

40

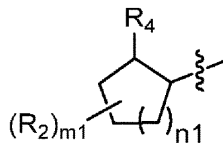
50

【化 1 3 1】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 3 2】

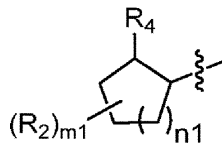


であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0 3 8 9】

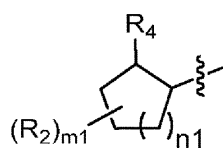
別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 3 3】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

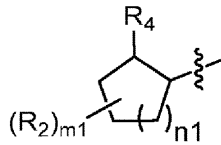
【化 1 3 4】



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_7 は、1つ又

は2つの R_9 で任意選択により置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、及び n_1 は1である。別の実施形態では、 R_1 は

【化135】



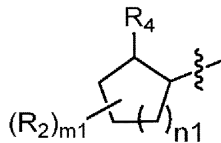
10

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 は、1又は2つの R_9 で任意選択により置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、及び n_1 は2である。

【0390】

別の実施形態では、 R_1 は

【化136】

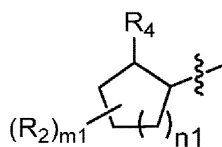


20

であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_7 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。別の実施形態では、 R_1 は

【化137】

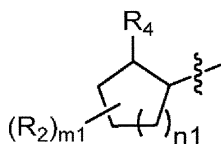
30



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、及び n_1 は1又は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化138】

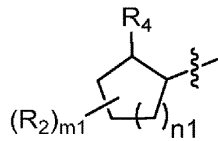
40



であり、 m_1 は0であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選

50

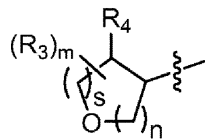
択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇は(C₆～C₁₀)アリールであり、及びn₁は1である。別の実施形態では、R₁は
【化139】



10

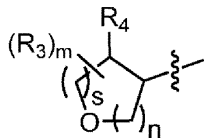
であり、m₁は0であり、R₄は-NR₆R₆であり、R₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇は(C₆～C₁₀)アリールであり、及びn₁は2である。
【0391】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₁は
【化140】



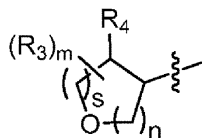
20

であり、mは0であり、nは1であり、及びsは1である。別の実施形態では、R₁は
【化141】



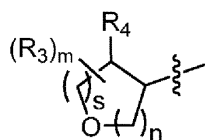
30

であり、mは0であり、nは1であり、sは1であり、及びR₄は-OR₅である。別の実施形態では、R₁は
【化142】



40

であり、mは0であり、nは1であり、sは1であり、R₄は-OR₅であり、及びR₅は、1～3つの(C₆～C₁₀)アリールで任意選択により置換されている、H、(C₆～C₁₀)アリール、又は(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態では、R₁は
【化143】



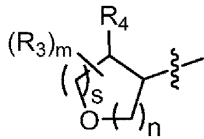
50

であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0392】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化144】

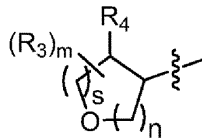


10

であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

別の実施形態では、 R_1 は

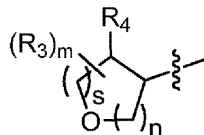
【化145】



20

であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

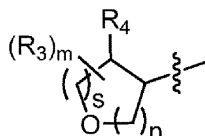
【化146】



30

であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

【化147】



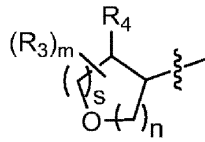
40

であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

【0393】

50

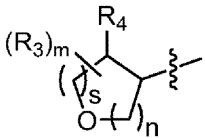
別の実施形態では、 R_1 は
【化148】



であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、1つ以上の R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0394】

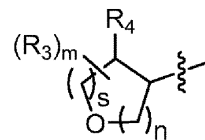
別の実施形態では、 R_1 は
【化149】



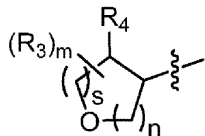
であり、 m は0であり、 n は1であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0395】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は
【化150】



であり、 m は0であり、 n は2であり、及び s は1である。別の実施形態では、 R_1 は
【化151】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。別の実施形態では、 R_1 は

10

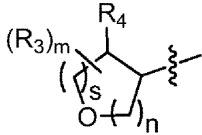
20

30

40

50

【化 1 5 2】



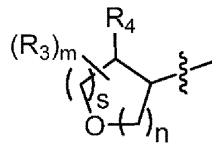
であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、1～3つの($C_6 \sim C_{10}$)アリールで任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

10

【0 3 9 6】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

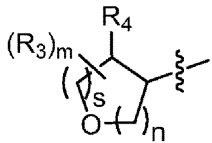
【化 1 5 3】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。別の実施形態では、 R_1 は

20

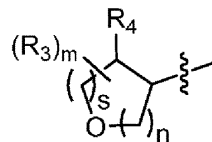
【化 1 5 4】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

30

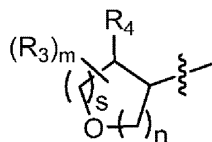
【化 1 5 5】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

40

【化 1 5 6】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6

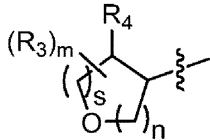
50

は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_7 は、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル又は($C_6 \sim C_{10}$)アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

【0397】

別の実施形態では、 R_1 は

【化157】



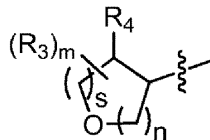
10

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_7 は、1つ以上の R_9 で任意選択により置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。

【0398】

別の実施形態では、 R_1 は

【化158】



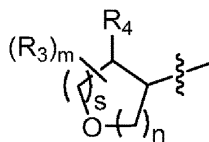
20

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_7 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。

【0399】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

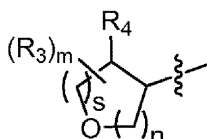
【化159】



30

であり、 m は0であり、 n は2であり、及び s は2である。別の実施形態では、 R_1 は

【化160】

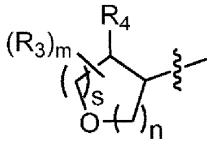


40

50

であり、 n は2であり、 s は2であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。別の実施形態では、 R_1 は

【化161】



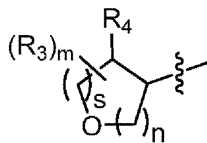
10

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

【0400】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

【化162】

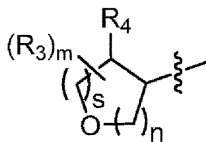


20

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。

別の実施形態では、 R_1 は

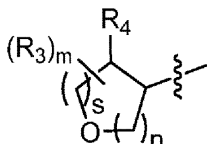
【化163】



30

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

【化164】

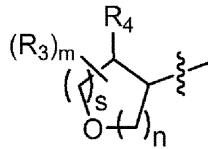


40

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

50

【化 1 6 5】



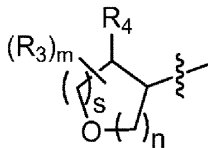
であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

10

【0 4 0 1】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 6 6】



20

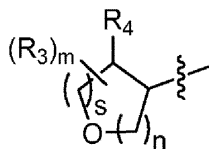
であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、1つ以上の R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0 4 0 2】

30

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 6 7】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

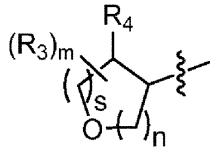
40

【0 4 0 3】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

50

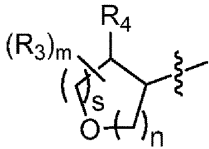
【化 1 6 8】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、及び R_4 は $-OR_5$ である。
別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 1 6 9】



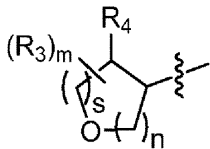
であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、 R_4 は $-OR_5$ であり、及び R_5 は、1～3つの $(C_6 \sim C_{10})$ アリールで任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。

20

【0 4 0 4】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_1 は

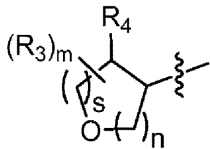
【化 1 7 0】



30

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、及び R_4 は $-NR_6R_6$ である。別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 7 1】

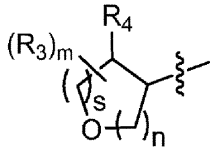


40

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

50

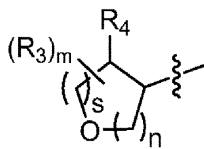
【化 1 7 2】



であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 1 7 3】



20

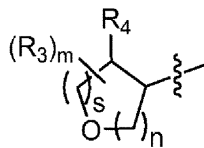
であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、ここで、シクロアルキル及びアリールは1つ又は2つの R_9 で任意選択により置換されている。

【0 4 0 5】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 7 4】

30



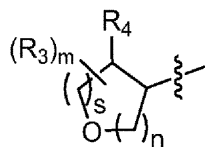
であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、1つ以上の R_9 で任意選択により置換されている $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

40

【0 4 0 6】

別の実施形態では、 R_1 は

【化 1 7 5】



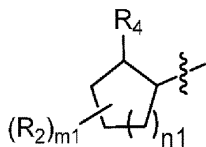
50

であり、 m は0であり、 n は2であり、 s は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、及び R_7 は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。

【0407】

別の実施形態では、 R_1 は

【化176】

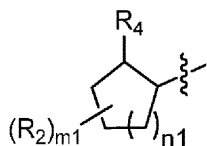


10

であり、 m_1 は0であり、 n_1 は、1、2、又は3であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。別の実施形態では、 R_1 は

20

【化177】



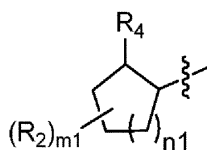
であり、 m_1 は0であり、 n_1 は2又は3であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

30

【0408】

別の実施形態では、 R_1 は

【化178】



40

であり、 m_1 は0であり、 n_1 は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、 R_6 は、1～3つの R_7 で任意選択により置換されている、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであるか、又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの

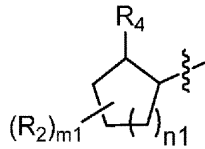
50

R₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0409】

別の実施形態では、R₁は

【化179】



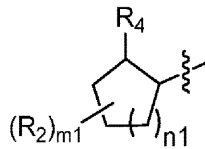
10

であり、m₁は0であり、n₁は1であり、R₄は-NR₆R₆であり、及びR₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0410】

別の実施形態では、R₁は

【化180】



20

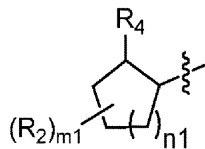
であり、m₁は0であり、n₁は2であり、R₄は-NR₆R₆であり、及びR₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

30

【0411】

別の実施形態では、R₁は

【化181】



40

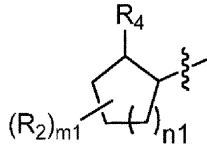
であり、m₁は0であり、n₁は3であり、R₄は-NR₆R₆であり、及びR₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₆は、1～3つのR₇で任意選択により置換されている、H又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0412】

別の実施形態では、R₁は

50

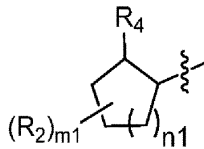
【化 1 8 2】



であり、 m_1 は0であり、 n_1 は、1、2、又は3であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_1 は

10

【化 1 8 3】



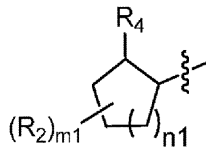
であり、 m_1 は0であり、 n_1 は2又は3であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

20

【0 4 1 3】

別の実施形態では、 R_1 は

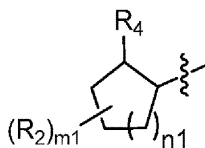
【化 1 8 4】



であり、 m_1 は0であり、 n_1 は1又は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_1 は

30

【化 1 8 5】



であり、 m_1 は0であり、 n_1 は1であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

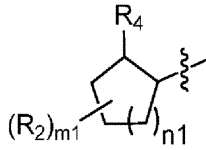
40

50

【0414】

別の実施形態では、 R_1 は

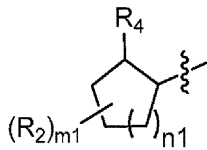
【化186】



10

であり、 m_1 は0であり、 n_1 は2であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。さらに別の実施形態では、 R_1 は

【化187】



20

であり、 m_1 は0であり、 n_1 は3であり、 R_4 は $-NR_6R_6$ であり、並びに R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0415】

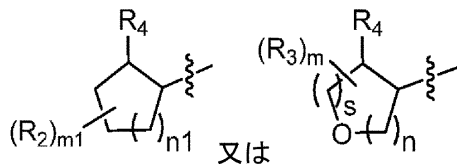
実施形態1：式(I')の化合物(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

30

 R_x は、H又はDであり、 R_1 は、

【化188】



40

であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

 R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択

50

される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、又は-NH₂であり、

R₄は、-OR₅又は-NR₆R₆であり、

R₅は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されており、

R₆及びR₆は、それぞれ独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₁₂で任意選択により置換されているか、又は

R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～8員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つのR₉で任意選択により置換されており、

各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-CN、-OH、-NR₁₃R₁₄、-NH₂、-O(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-4～7員ヘテロシクロアルキル環、-O(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む-O-5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルコキシは1～3つのR₁₀で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール及びヘテロアリールは1～3つのR₁₁で任意選択により置換されているか、又は

2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、2つのR₁₅で任意選択により置換されている(C₄～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つのR₈は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆～C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成するか、又は2つのR₈は、それらが結合する同じ原子と共に、=(O)を形成し、

各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CN

10

20

30

40

50

、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_9 は、それらが結合する原子と共に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_9 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、

各 R_{10} は、独立して、出現毎に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択され、

各 R_{11} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ から選択され、

各 R_{12} は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ であり、

2つの R_{12} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_{13} 及び R_{14} は、各々独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択され、

2つの R_{15} は、それらが結合する原子と共に、 $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m 及び m_1 は、それぞれ独立して、0、1又は2であり、

n_1 は、0、1、2、又は3であり、及び

各 s 及び n は、独立して、1、2、又は3であり、ここで、 $s+n$ は ≤ 4 である）、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

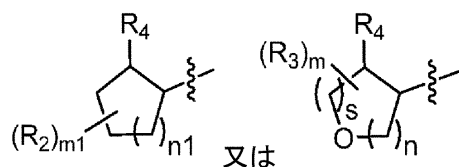
【0416】

実施形態2．式(I)を有する、実施形態1の化合物(式中、

R_x は、H又はDであり、

R_1 は

【化189】



であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO

、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つのR₂は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₃は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、OH、又は-NH₂であり、

R₄は、-OR₅又は-NR₆R₆であり、

R₅は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリアル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルであり、ここで、アルキルは、(C₆～C₁₀)アリアル並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されており、

R₆及びR₆は、それぞれ独立して、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、(C₆～C₁₀)アリアル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルであり、ここで、アルキルは1～3つのR₇で任意選択により置換されているか、又は

R₆及びR₆は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つのR₈で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

R₂及びR₆は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₇は、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリアル、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリアルであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアル、及びヘテロアリアルは1～4つのR₉で任意選択により置換されており、

各R₈は、独立して、出現毎に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-CN、-OH、又は-NH₂であり、ここで、アルコキシは、(C₃～C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆～C₁₀)アリアル、並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されているか、又は

2つのR₈は、それらが結合する原子と共に、(C₅～C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～2個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R₉は、独立して、出現毎に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂であるか、又は

2つのR₉は、それらが結合する原子と共に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)

10

20

30

40

50

ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている($C_5 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m及びm1は、それぞれ独立して、0、1、又は2であり、

n1は、0、1、2、又は3であり、及び

各s及びnは、独立して、1、2、又は3であり、ここで、 $s+n \leq 4$ である)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

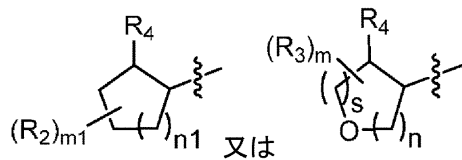
【0417】

実施形態2A. 式(I)を有する、実施形態1の化合物(式中、

R_x は、H又はDであり、

R_1 は

【化190】



であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1~2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1~4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_3 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

R_4 は、 $-OR_5$ 又は $-NR_6R_6$ であり、

R_5 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、($C_6 \sim C_{10}$)アリール並びにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1~3つの置換基で任意選択により置換されており、

R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1~3つの R_7 で任意選択により置換されているか、又は

R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ 1～4 つの R_8 で任意選択により置換されている 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ ($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されている 5 員又は 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_7 は、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、O、N、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、又は O、N、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは 1～4 つの R_9 で任意選択により置換されており、

各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2 つの R_8 は、それらが結合する原子と共に、($C_5 \sim C_7$) シクロアルキル又は O、N、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_9 は、独立して、出現毎に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2 つの R_9 は、それらが結合する原子と共に、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている ($C_5 \sim C_7$) シクロアルキル又は O、N、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m 及び m_1 は、それぞれ独立して、0、1 又は 2 であり、

n_1 は、0、1、2、又は 3 であり、及び

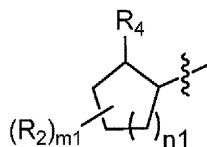
各 s 及び n は、独立して、1、2、又は 3 であり、ここで、 $s + n$ は ≤ 4 である)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

【0418】

実施形態 3. R_1 が、

【化191】



である、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

【0419】

実施形態 4. n_1 が、0、1、又は 2 である、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

【0420】

実施形態 5. m_1 が 0 である、実施形態 1～3 及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

【0421】

実施形態 6. m_1 が 2 である、実施形態 1～3 及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

【0422】

実施形態 7. R_1 が

10

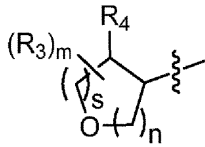
20

30

40

50

【化 1 9 2】



である、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

【0 4 2 3】

実施形態 8. n が 2 であり、及び s が 1 又は 2 である、実施形態 7 の化合物。

10

【0 4 2 4】

実施形態 9. m が 0 又は 1 である、実施形態 7 又は 8 の化合物。

【0 4 2 5】

実施形態 10. 式 (I a) 又は式 (I b) を有する、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

【0 4 2 6】

実施形態 11. 式 (I c)、式 (I d)、式 (I e)、式 (I f)、式 (I g)、式 (I h)、式 (I i)、又は式 (I j) を有する、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

20

【0 4 2 7】

実施形態 12. 式 (I k)、式 (I l)、式 (I m)、式 (I n)、式 (I o)、又は式 (I p) を有する、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

【0 4 2 8】

実施形態 13. R_4 が $-OR_5$ である、実施形態 1～12 及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

【0 4 2 9】

実施形態 14. R_4 が $-NR_6R_6$ である、実施形態 1～12 及び 2 A のいずれか 1 つの化合物。

30

【0 4 3 0】

実施形態 15. 式 (I q)、式 (I r)、式 (I s)、又は式 (I t) を有する、実施形態 1、2、及び 2 A のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

【0 4 3 1】

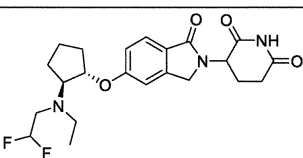
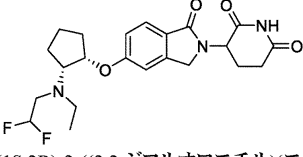
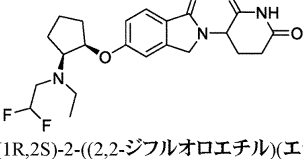
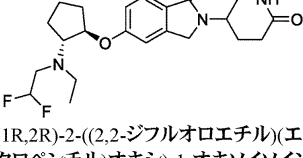
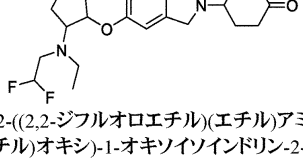
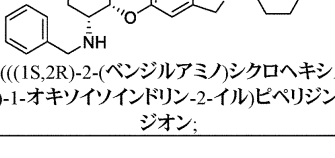
実施形態 16.

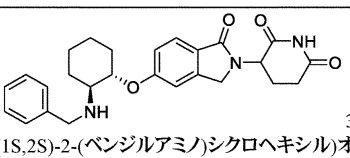
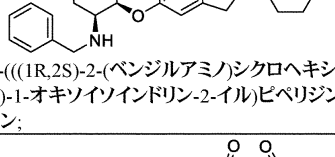
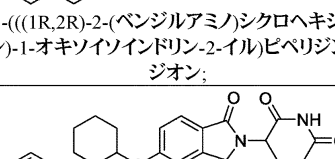
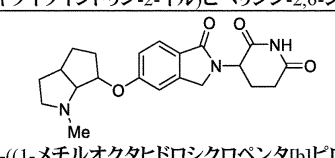
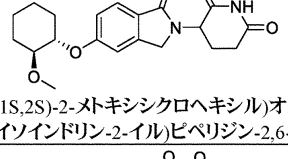
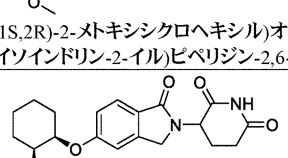
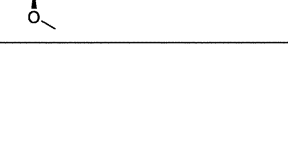
【0 4 3 2】

40

50

【表 1】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((1-メチルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-6-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-メトキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-メトキシシクロヘキシル)オキシ)-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 4 3 3 】

10

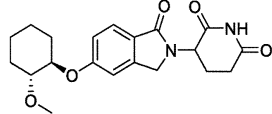
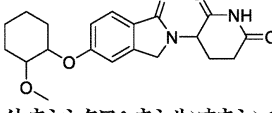
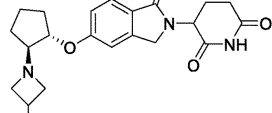
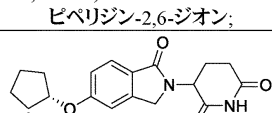
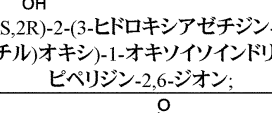
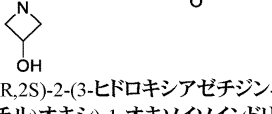
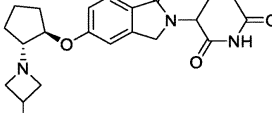
20

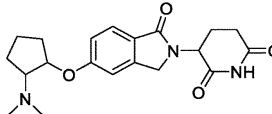
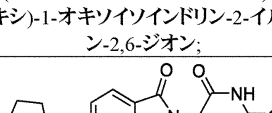
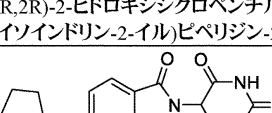
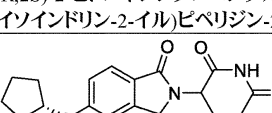
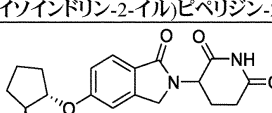
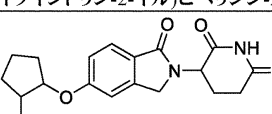
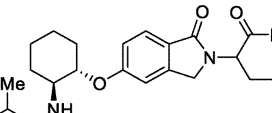
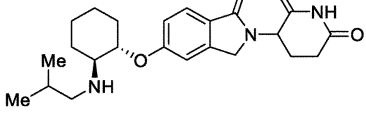
30

40

50

【表 2】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-メトキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-メトキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-メトキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2R)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 4 3 4 】

10

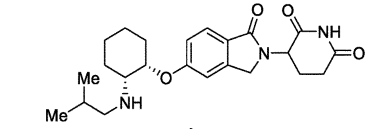
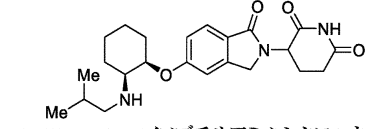
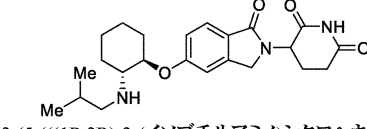
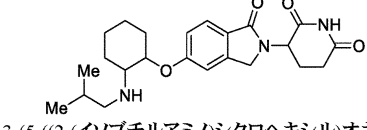
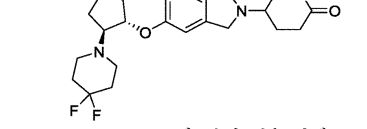
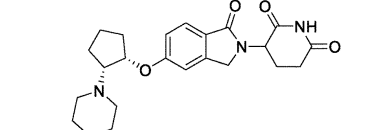
20

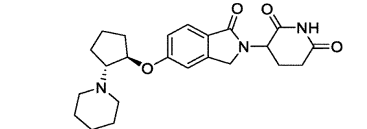
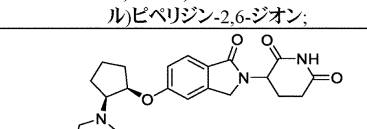
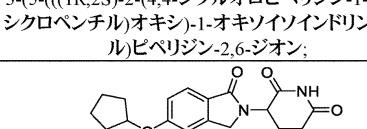
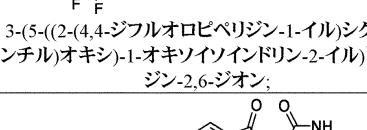
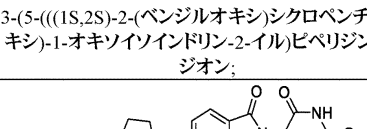
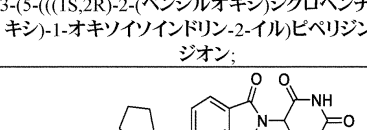
30

40

50

【表 3】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-ジフルオロベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ベンジル)オキシ)-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

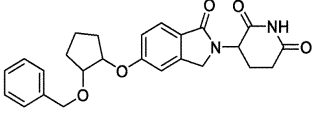
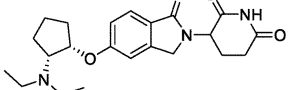
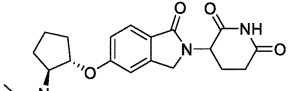
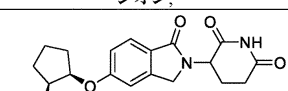
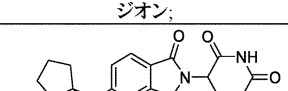
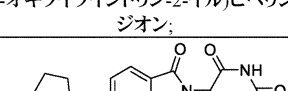
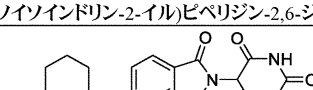
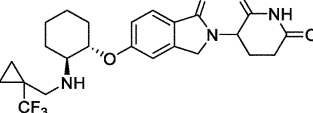
30

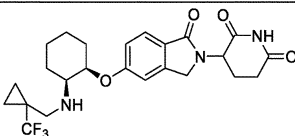
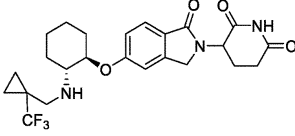
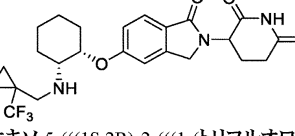
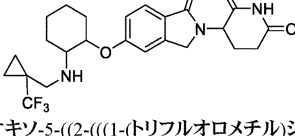
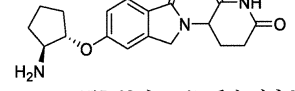
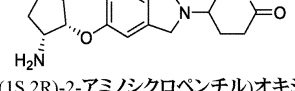
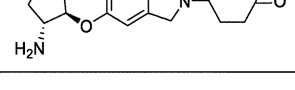
40

【 0 4 3 5 】

50

【表 4】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-((2-(((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-アミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 4 3 6 】

10

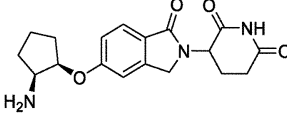
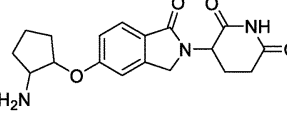
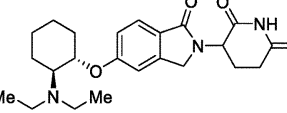
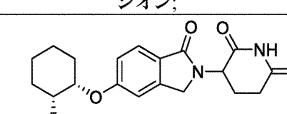
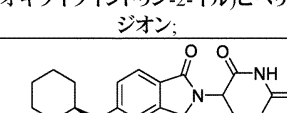
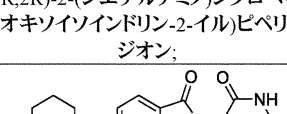
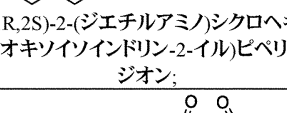
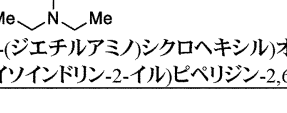
20

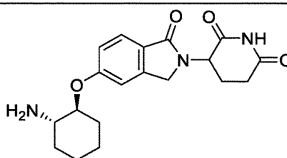
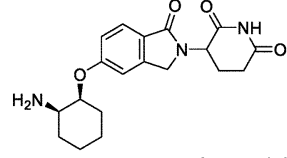
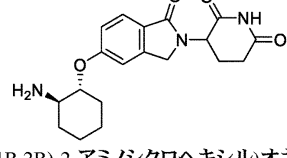
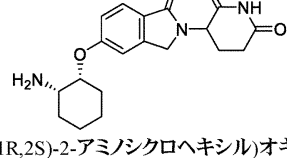
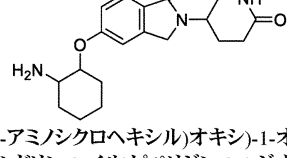
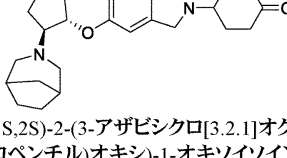
30

40

50

【表 5】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(5-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 3 7 】

10

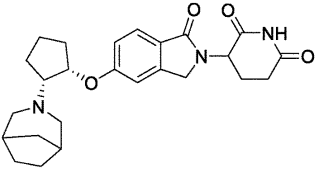
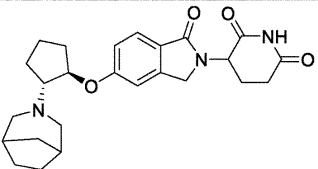
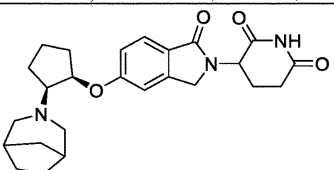
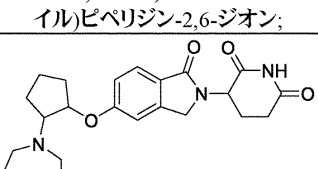
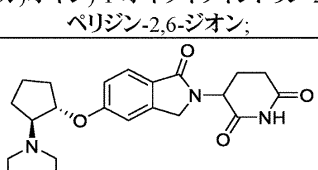
20

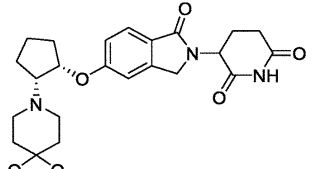
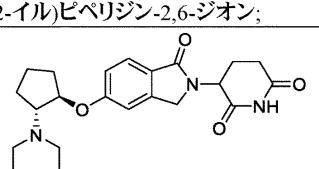
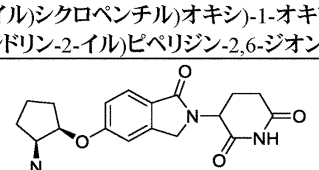
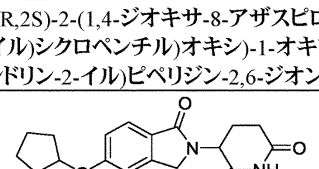
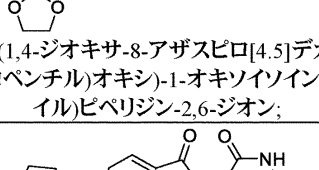
30

40

50

【表 6】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 3 8 】

10

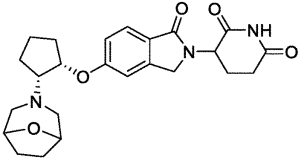
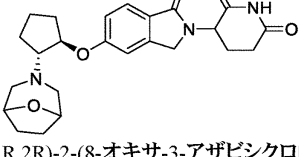
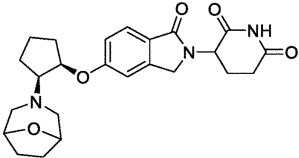
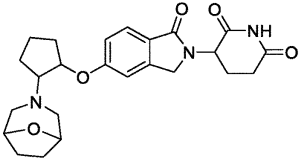
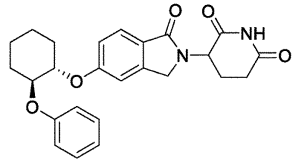
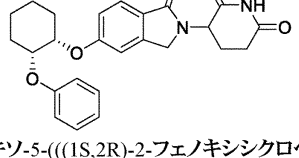
20

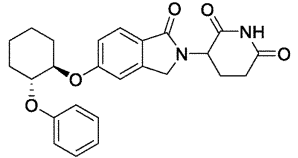
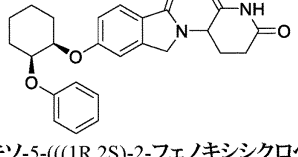
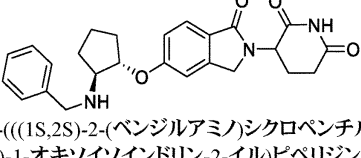
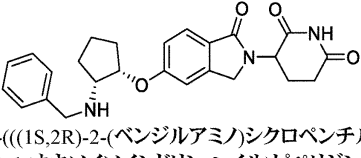
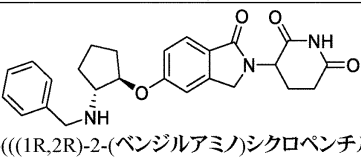
30

40

50

【表 7】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 4 3 9 】

10

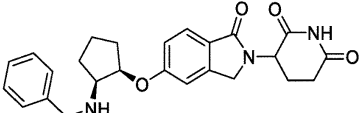
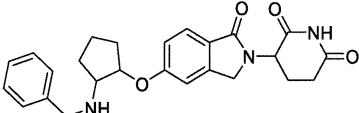
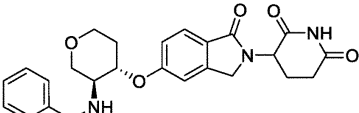
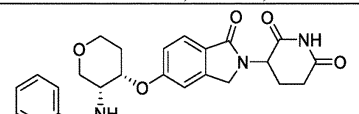
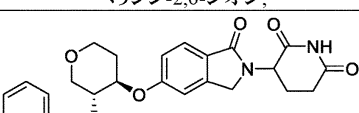
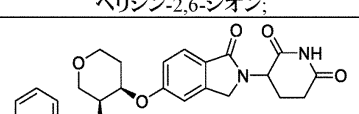
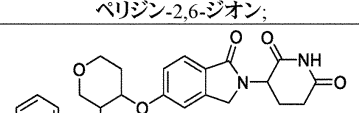
20

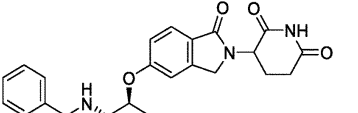
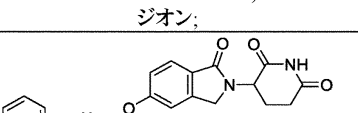
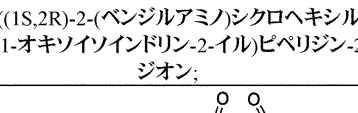
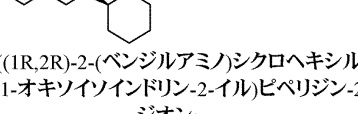
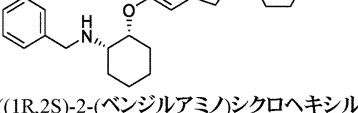
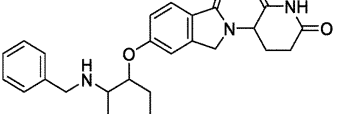
30

40

50

【表 8】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((3S,4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((3R,4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((3R,4R)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((3S,4R)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(((R)-1-フェニルエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【 0 4 4 0 】

10

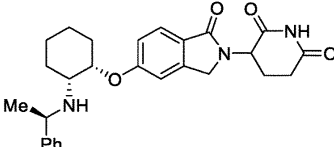
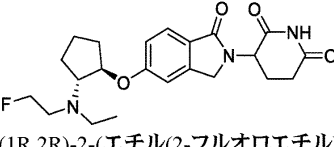
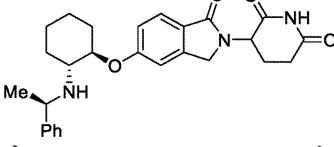
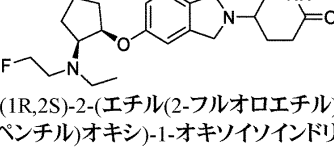
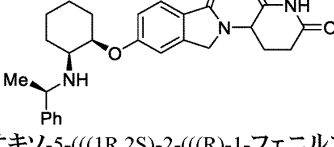
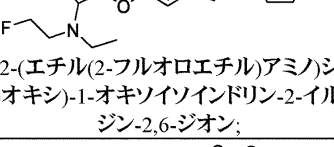
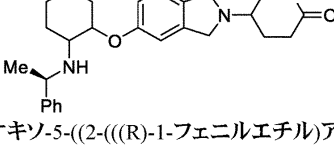
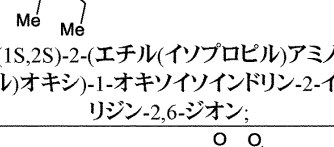
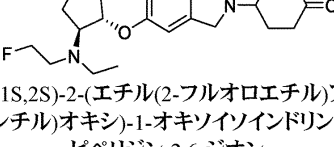
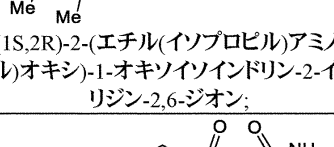
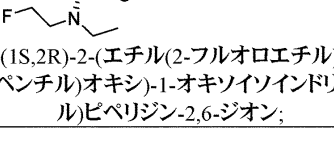
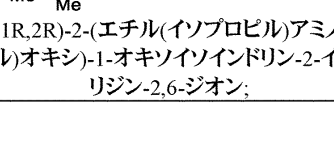
20

30

40

50

【表 9】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 4 4 1 】

10

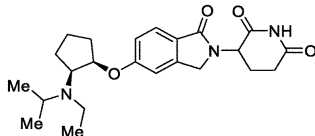
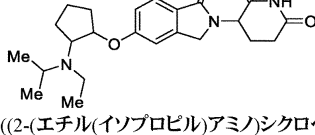
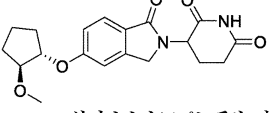
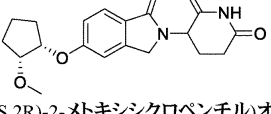
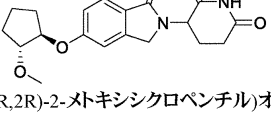
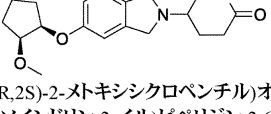
20

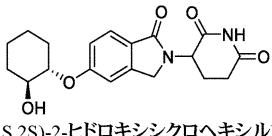
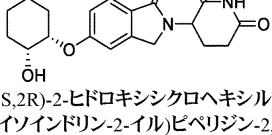
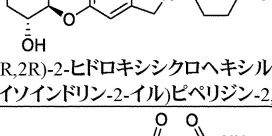
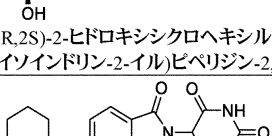
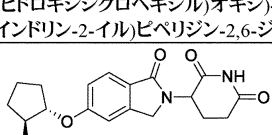
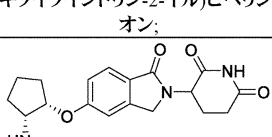
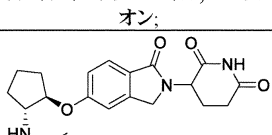
30

40

50

【表 10】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(エチル(イソプロピル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-メトキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-メトキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-メトキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0442】

10

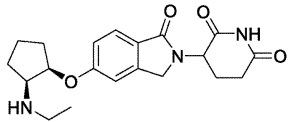
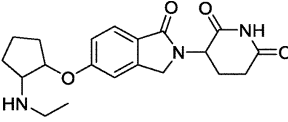
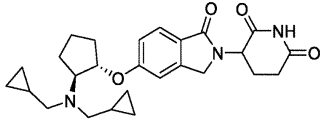
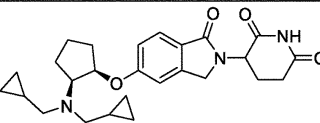
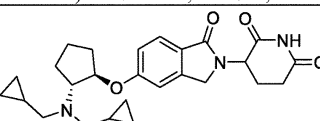
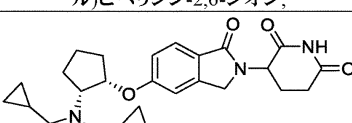
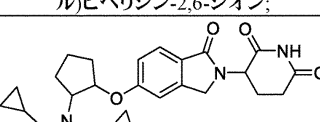
20

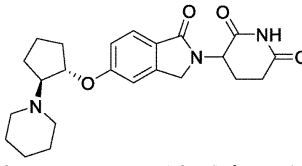
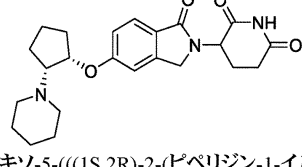
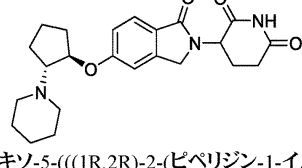
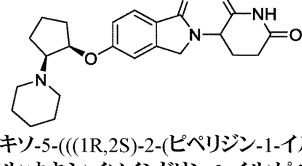
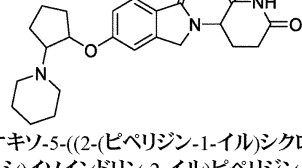
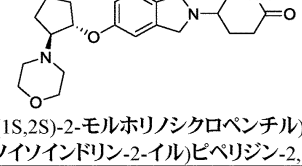
30

40

50

【表 1 1】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-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 4 4 3 】

10

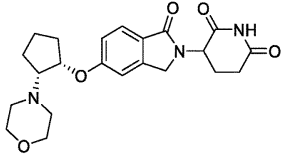
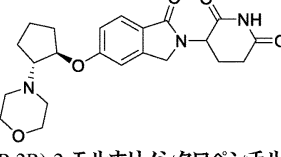
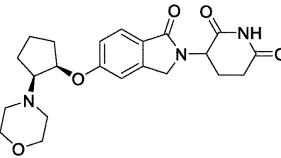
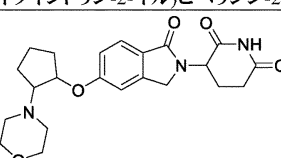
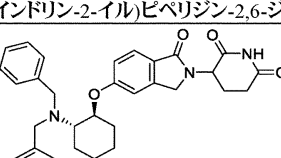
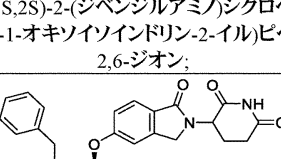
20

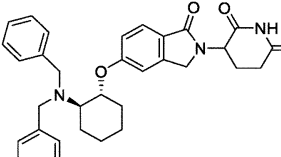
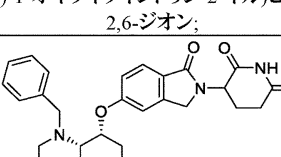
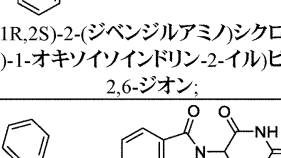
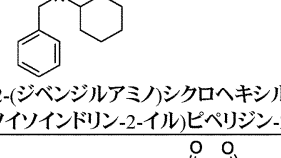
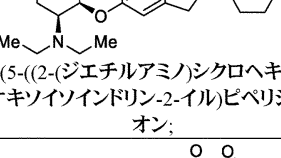
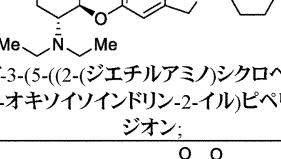
30

40

50

【表 1 2】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 シス-3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 トランス-3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 4 4 4 】

10

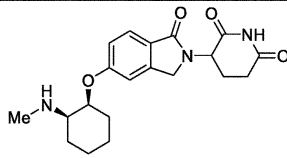
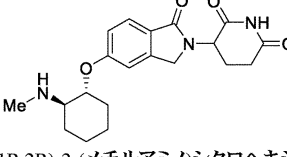
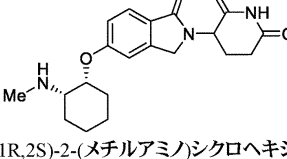
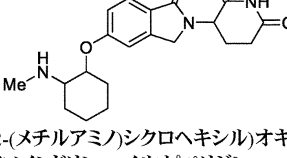
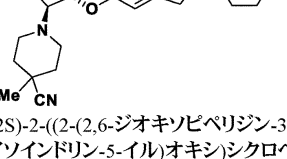
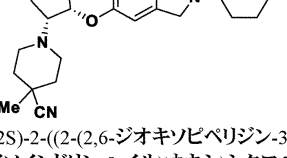
20

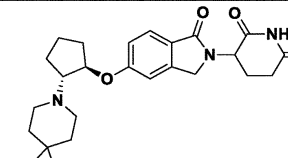
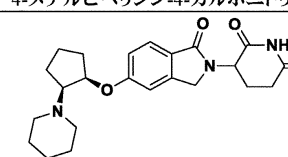
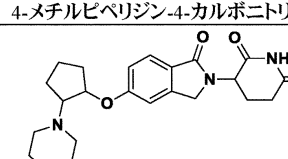
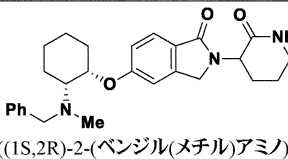
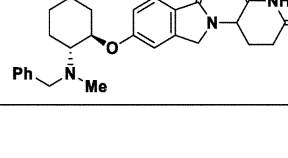
30

40

50

【表 13】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル;
 1-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル;

化合物構造／化合物名
 1-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル;
 1-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル;
 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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0445】

10

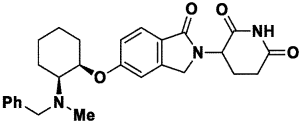
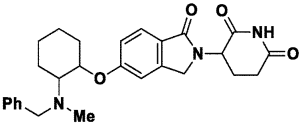
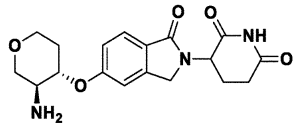
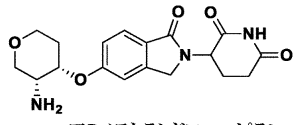
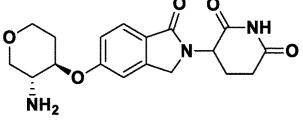
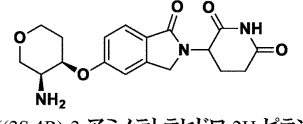
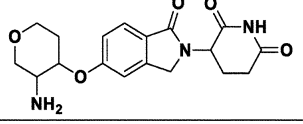
20

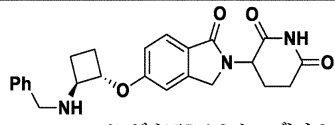
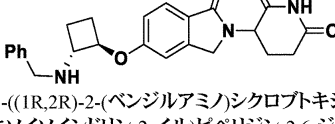
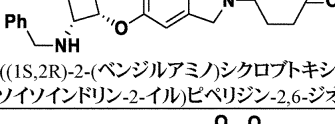
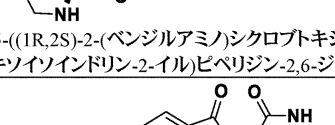
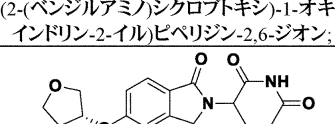
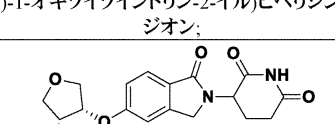
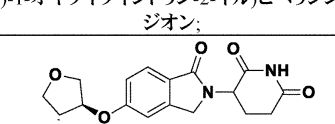
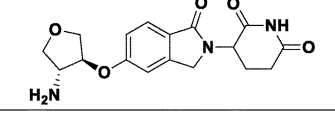
30

40

50

【表 1 4】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2R)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3S,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3R,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3R,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3S,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-((3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3R,4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3R,4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-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 4 4 6 】

10

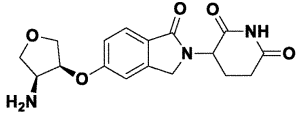
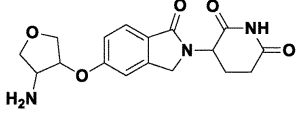
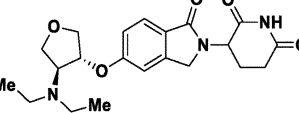
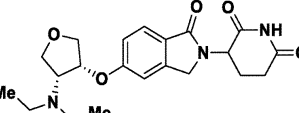
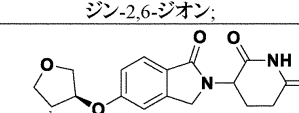
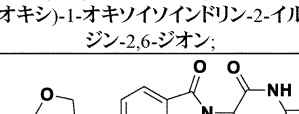
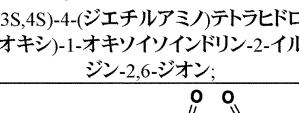
20

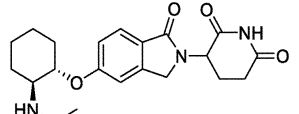
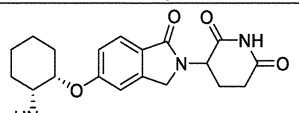
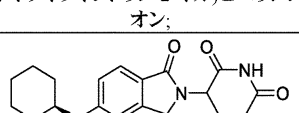
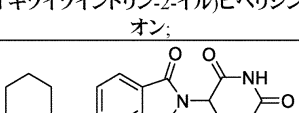
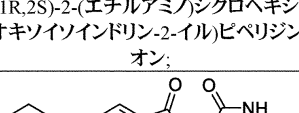
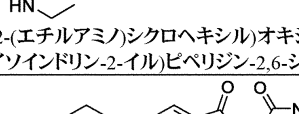
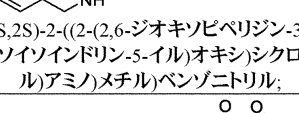
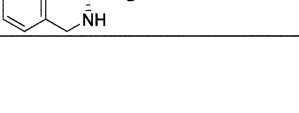
30

40

50

【表 15】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((3S,4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((4S,5R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((4R,5S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3R,4S)-4-(ジエチルアミノ)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((4R,5S)-4-(ジエチルアミノ)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3S,4R)-4-(ジエチルアミノ)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((3S,4R)-4-(ジエチルアミノ)テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-(((4S,5R)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S,2S)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンズニトリル;

4-(((1S,2S)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンズニトリル;


10

20

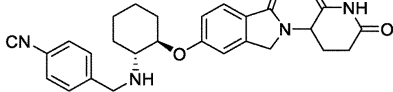
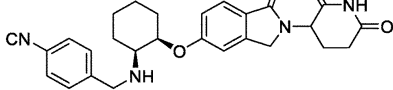
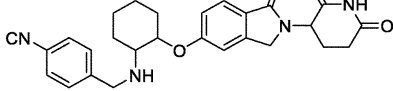
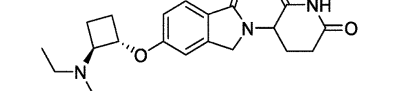
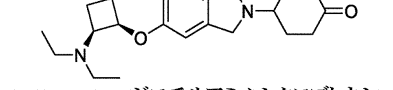
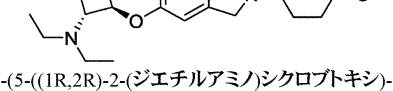
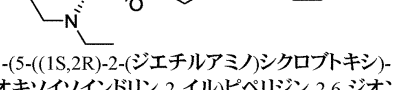
30

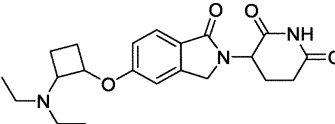
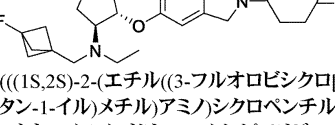
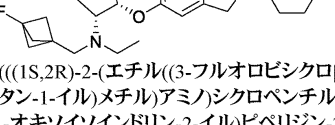
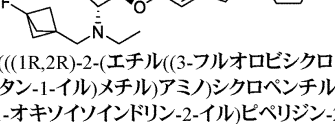
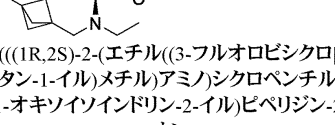
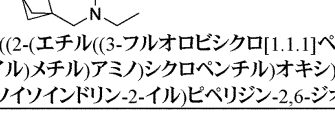
40

【0447】

50

【表 16】

化合物構造／化合物名
4-((((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

4-((((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

4-((((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

4-(((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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロプロトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロプロトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロプロトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(5-(2-(ジエチルアミノ)シクロプロトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2-(エチル((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


【0448】

10

20

30

40

50

【表 17】

化合物構造／化合物名
3-((((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
3-((((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
3-((((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
3-((((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
2-((((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

化合物構造／化合物名
3-(5-((((1S,2S)-2-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((((1S,2R)-2-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((((1R,2S)-2-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((((1R,2R)-2-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-((((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
2-((((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;

10

20

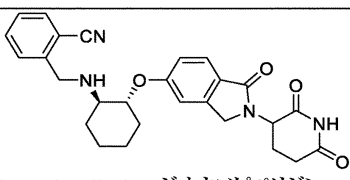
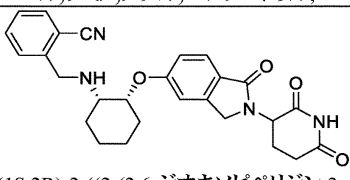
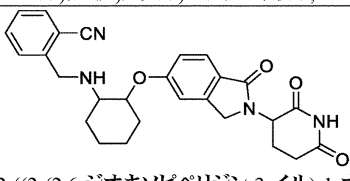
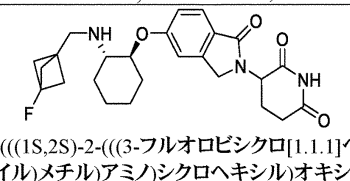
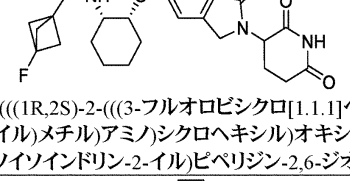
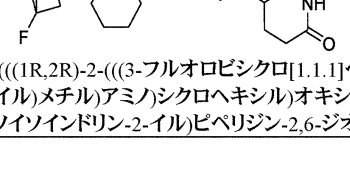
30

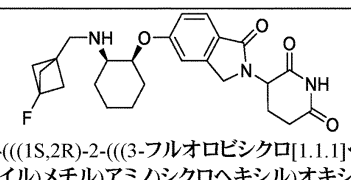
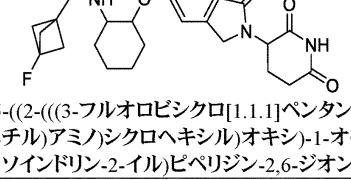
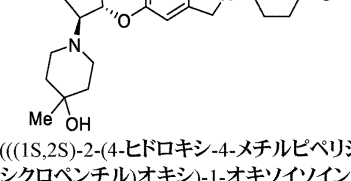
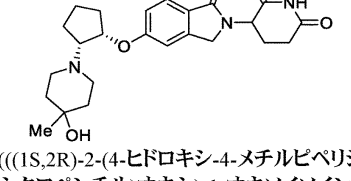
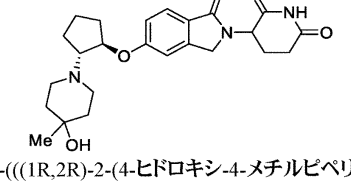
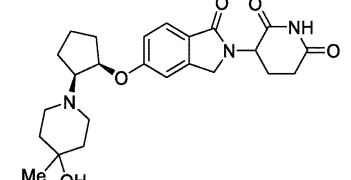
40

【0449】

50

【表 18】

化合物構造／化合物名
 2-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 2-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0450】

10

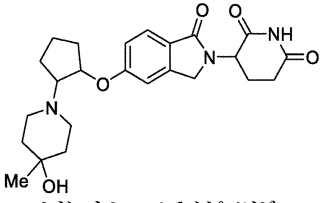
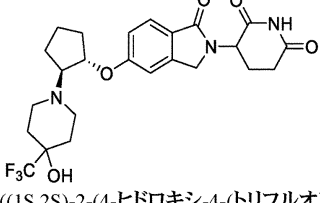
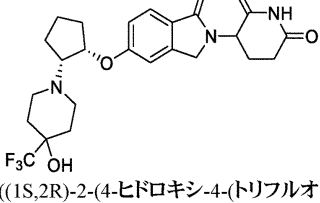
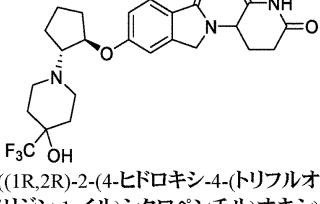
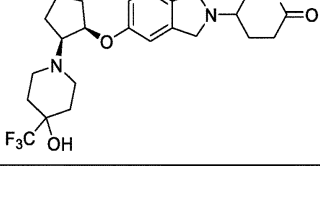
20

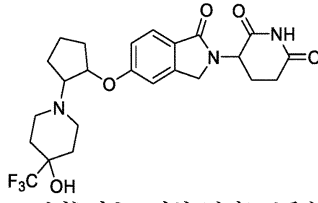
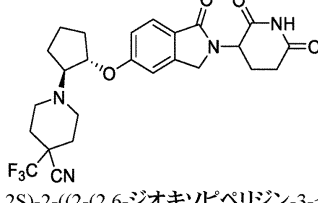
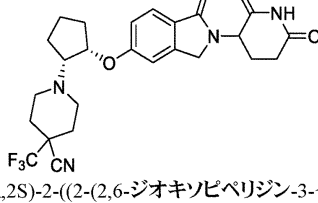
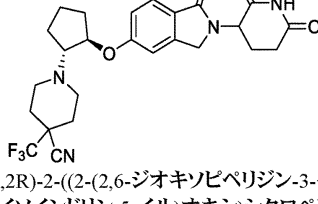
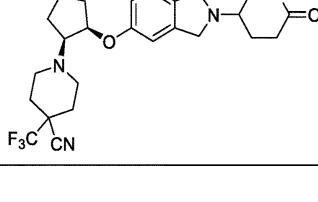
30

40

50

【表 19】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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-((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル;
 1-((1R,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル;
 1-((1R,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル;


10

20

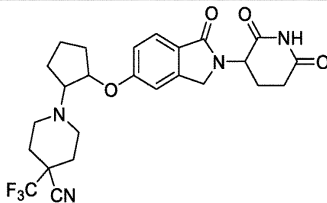
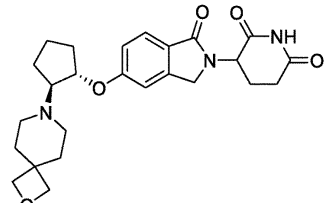
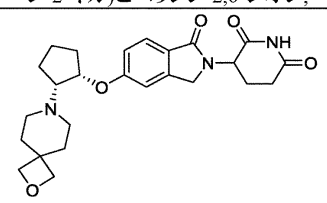
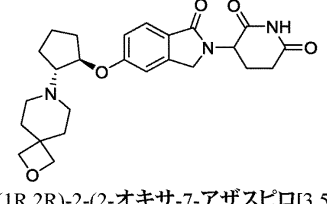
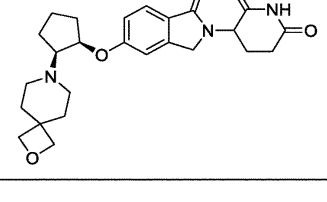
30

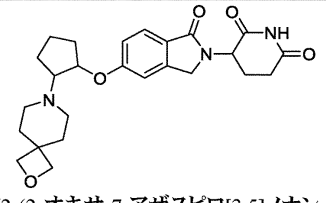
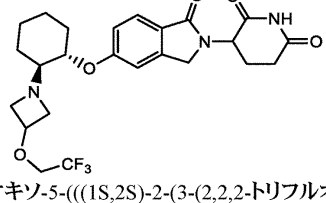
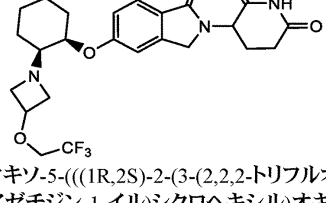
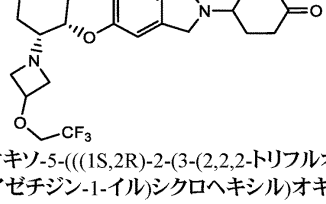
40

【0451】

50

【表 20】

化合物構造／化合物名
1-((1S,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-カルボニトリル;  1-(2-(((1S,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 

10

20

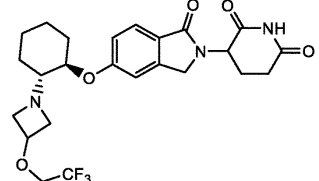
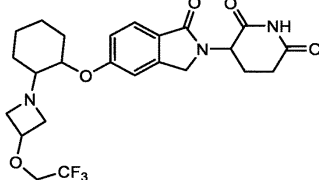
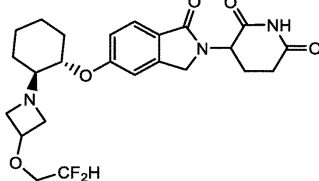
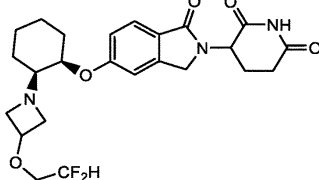
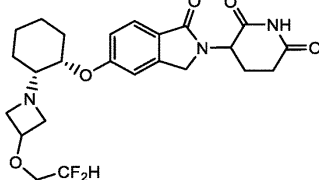
30

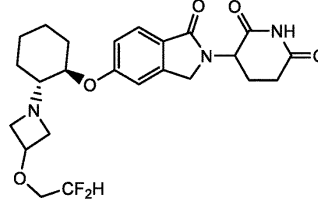
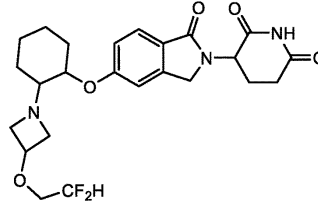
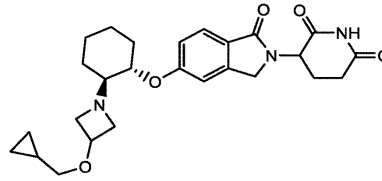
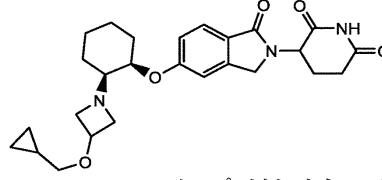
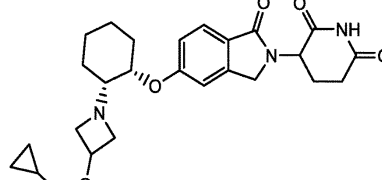
40

【0452】

50

【表 2 1】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-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

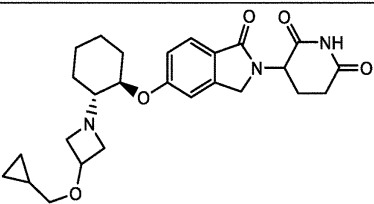
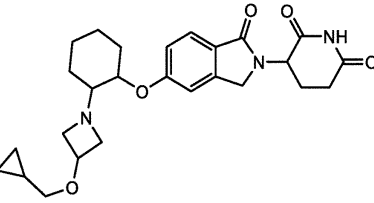
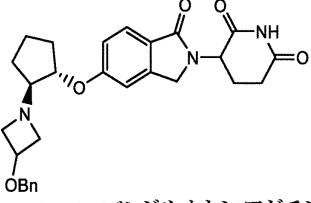
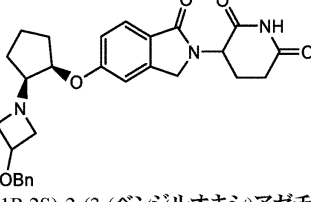
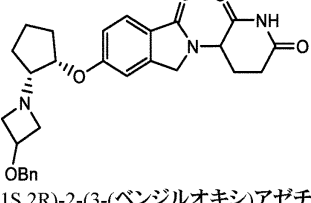
20

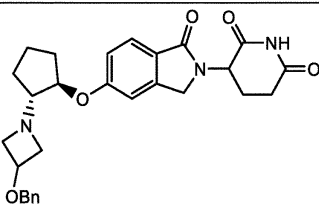
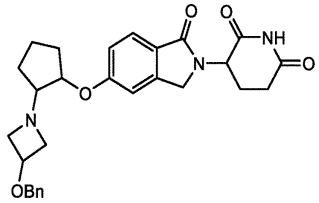
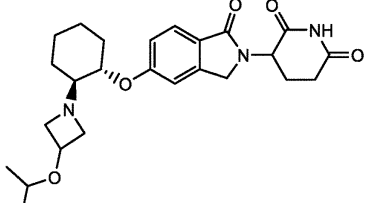
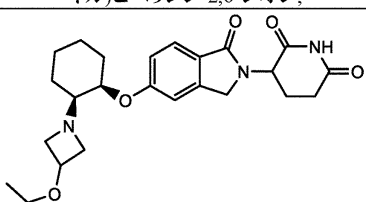
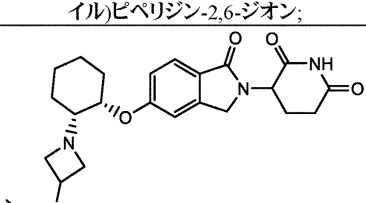
30

40

【 0 4 5 3 】

【表 2 2】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-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

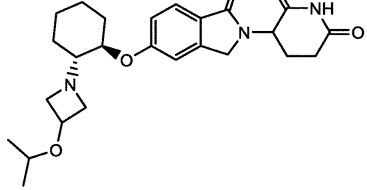
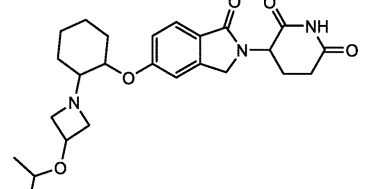
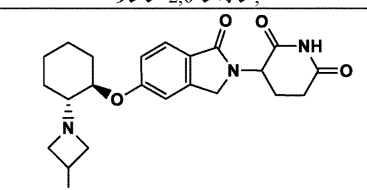
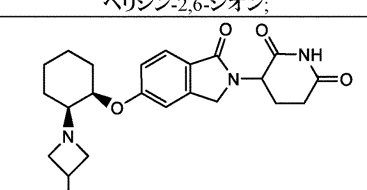
30

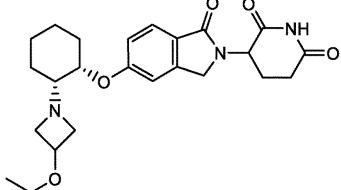
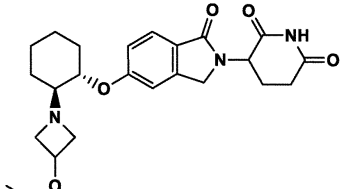
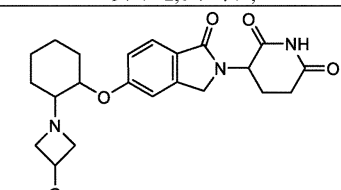
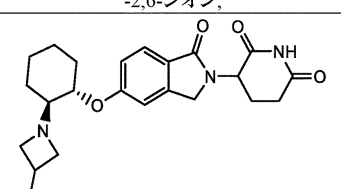
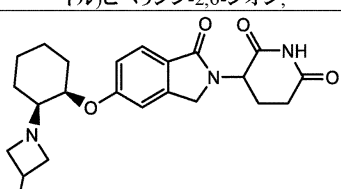
40

【 0 4 5 4】

50

【表 2 3】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(5-(((1S,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-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 4 5 5】

10

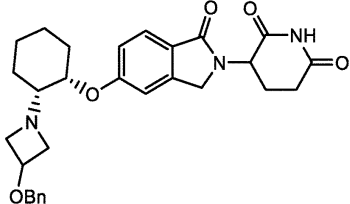
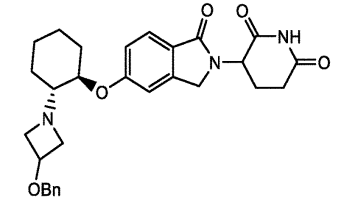
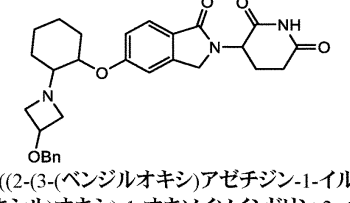
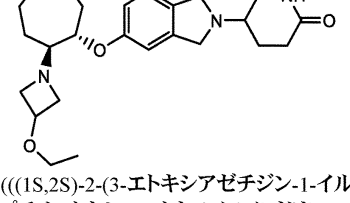
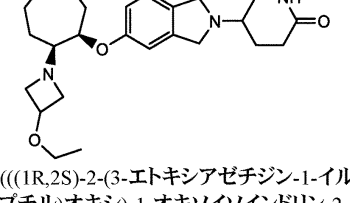
20

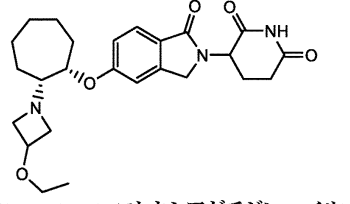
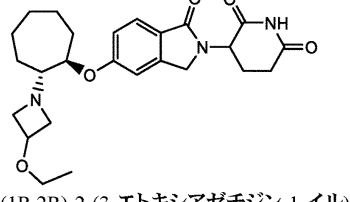
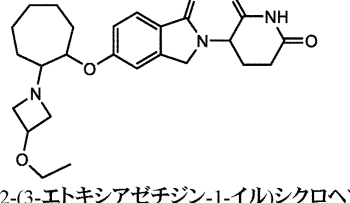
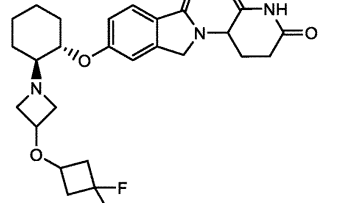
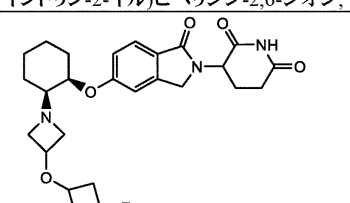
30

40

50

【表 2 4】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-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

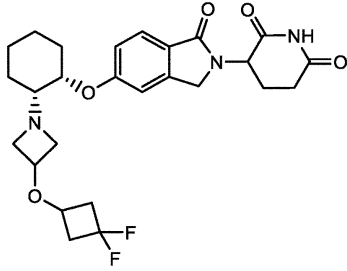
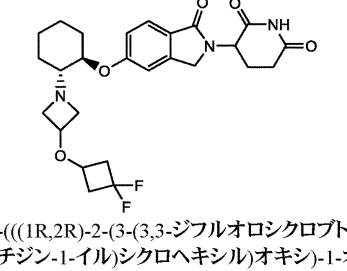
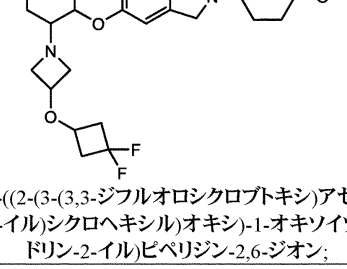
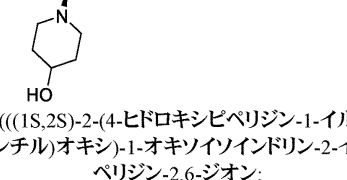
30

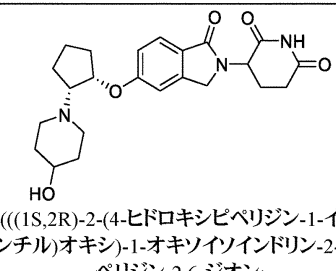
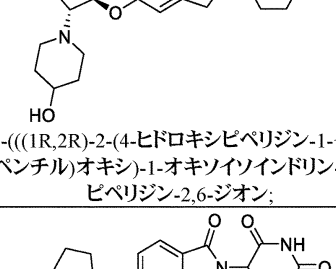
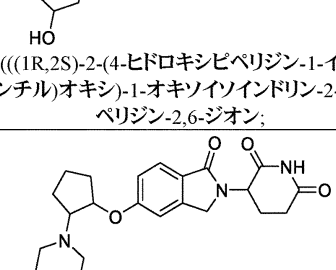
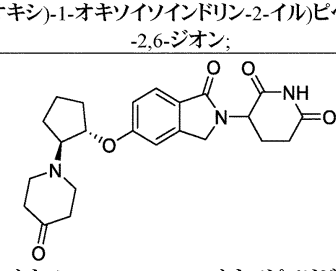
40

【 0 4 5 6 】

50

【表 25】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(3-(3,3-ジフルオロシクロプロトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2S)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(4-オキソピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0457】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(3-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(3-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(3-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

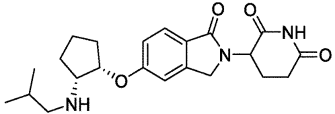
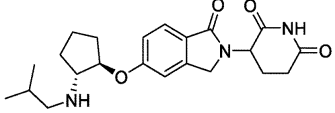
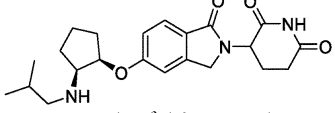
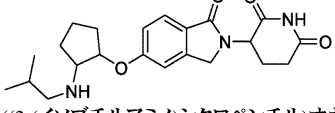
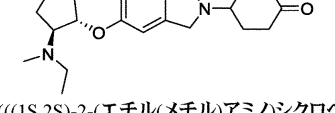
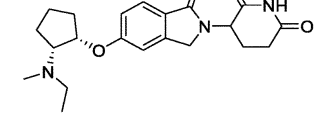
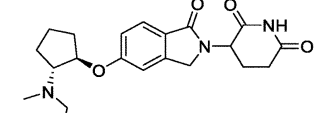
30

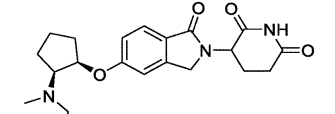
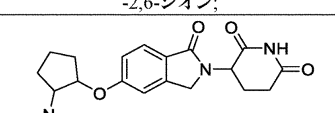
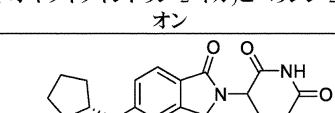
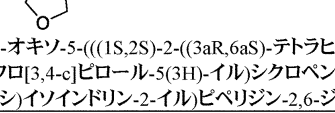
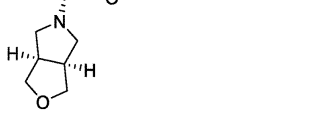
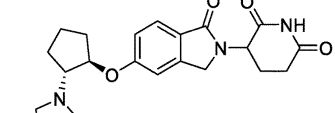
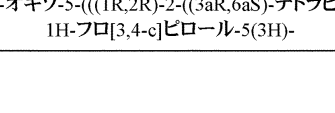
40

【 0 4 5 8 】

50

【表 27】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(イソブチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(イソブチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2-(イソブチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

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

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

3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

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


10

20

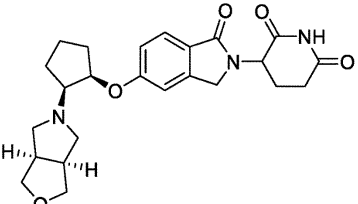
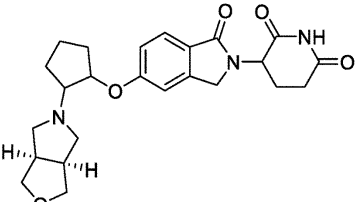
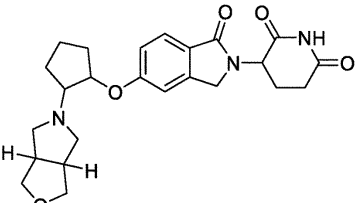
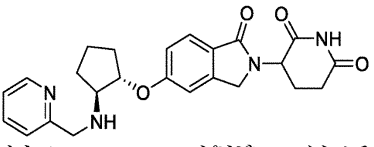
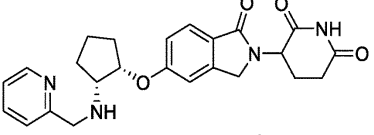
30

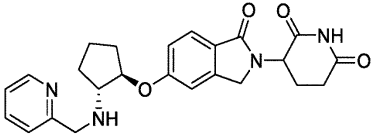
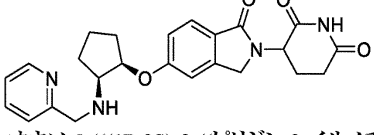
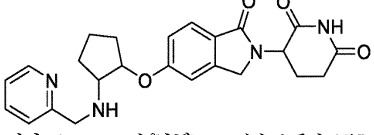
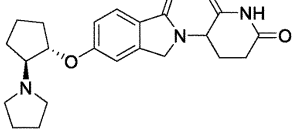
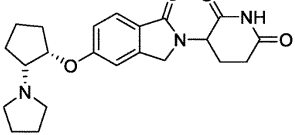
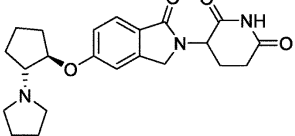
40

【0459】

50

【表 28】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((3aR,6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5(3H)-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0460】

10

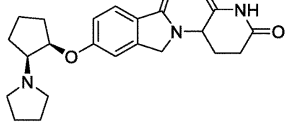
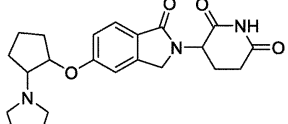
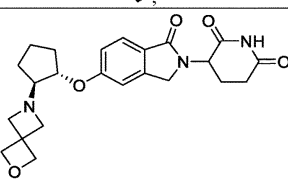
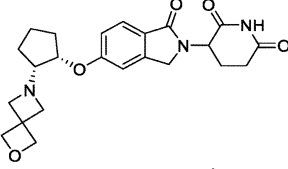
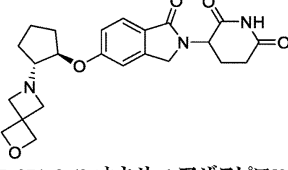
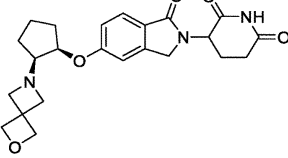
20

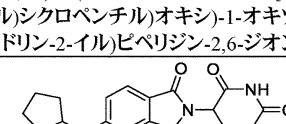
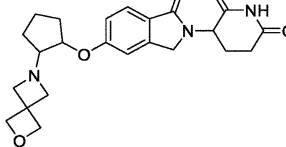
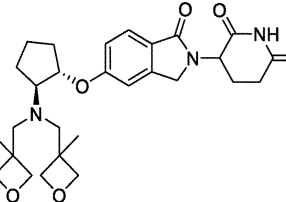
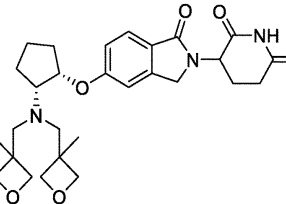
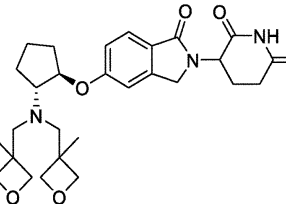
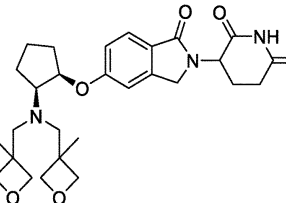
30

40

50

【表 29】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン


化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


【0461】

10

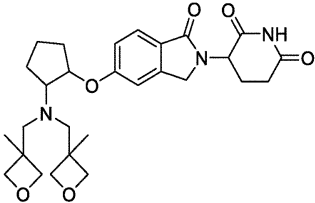
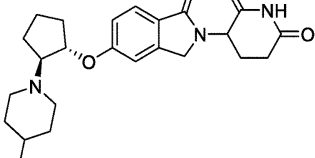
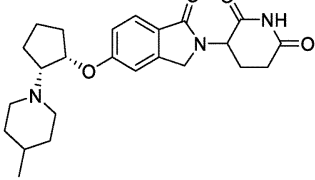
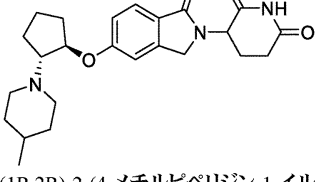
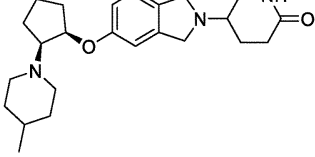
20

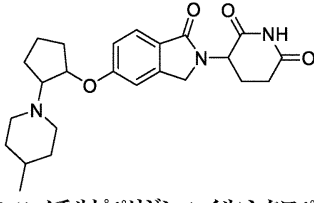
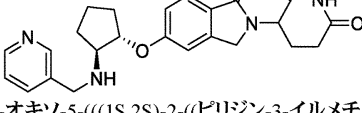
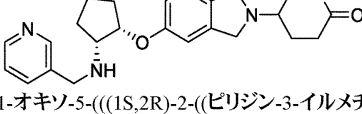
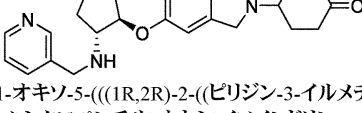
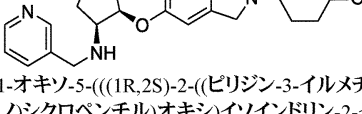
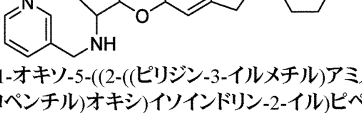
30

40

50

【表 3 0】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(ピス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(ピス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(1-オキソ-5-((2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン


10

20

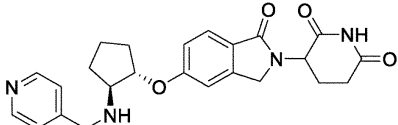
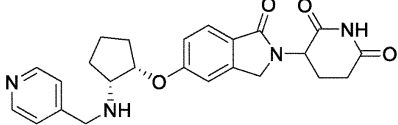
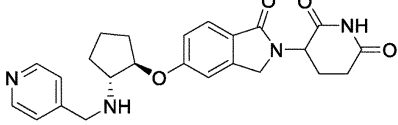
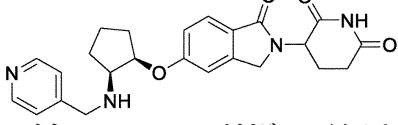
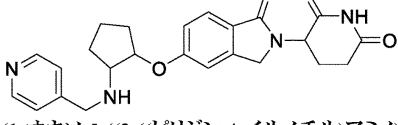
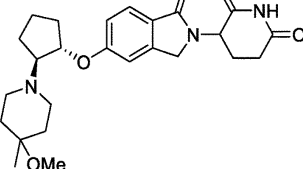
30

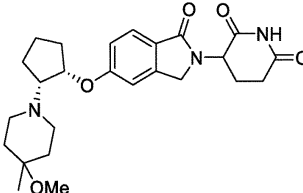
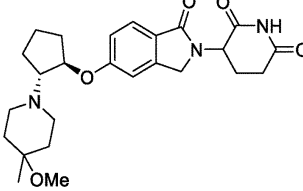
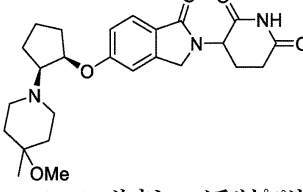
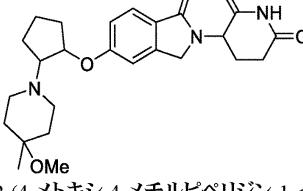
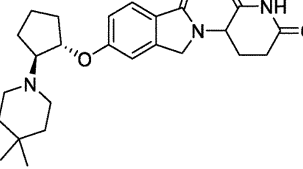
40

【 0 4 6 2】

50

【表 3 1】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 6 3 】

10

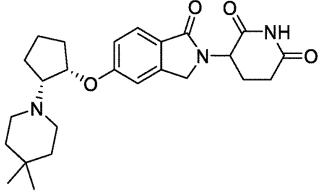
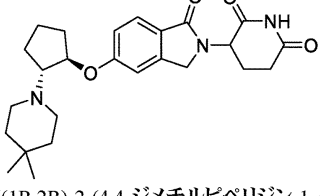
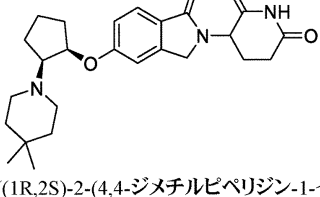
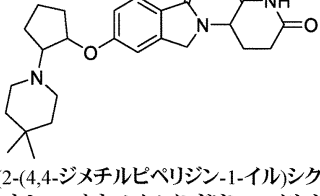
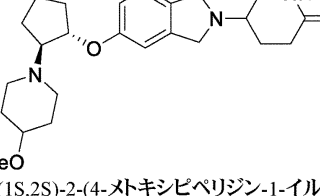
20

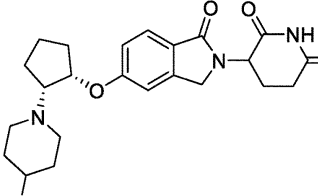
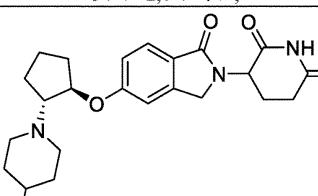
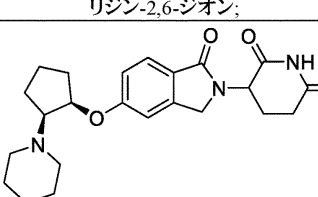
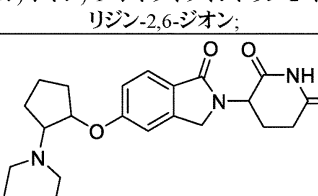
30

40

50

【表 3 2】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

【 0 4 6 4 】

50

【表 3 3】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
3-(5-(((2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 6 5】

10

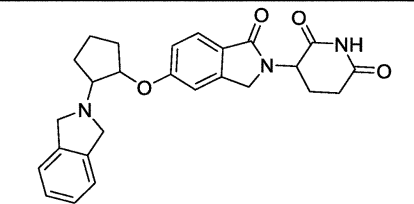
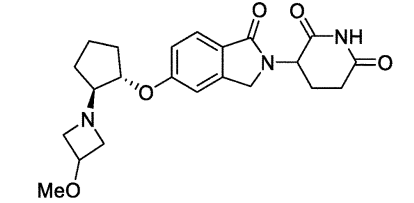
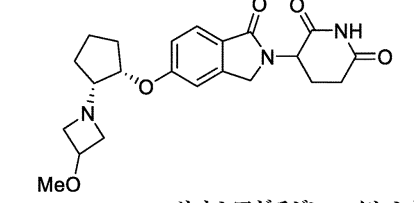
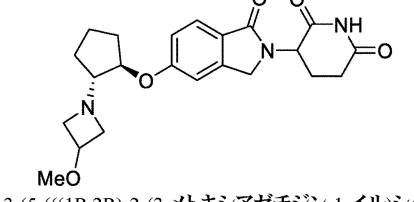
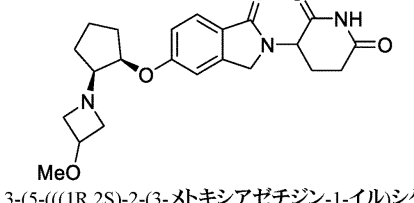
20

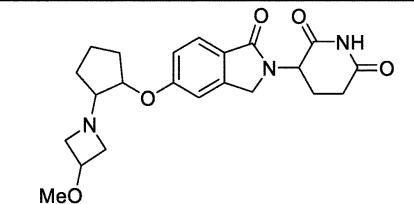
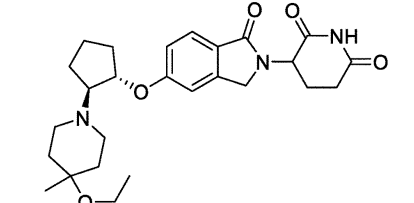
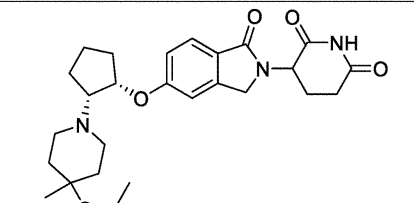
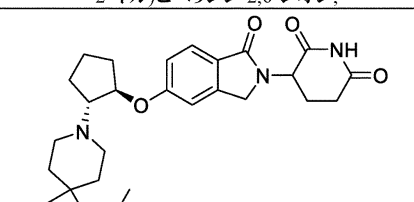
30

40

50

【表 3 4】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

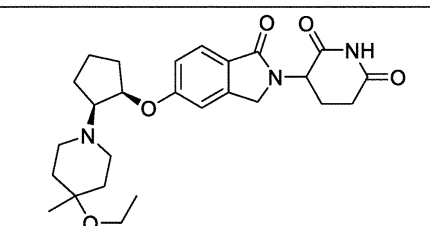
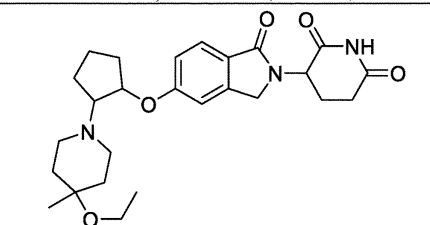
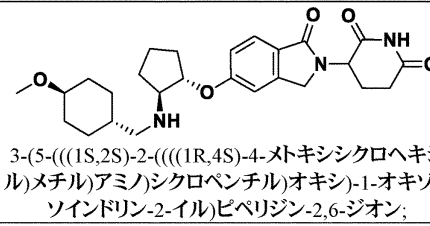
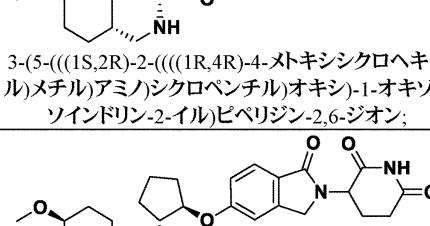
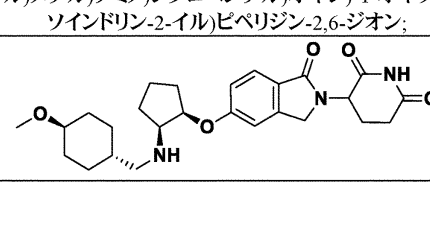
30

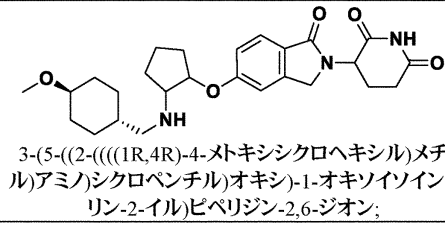
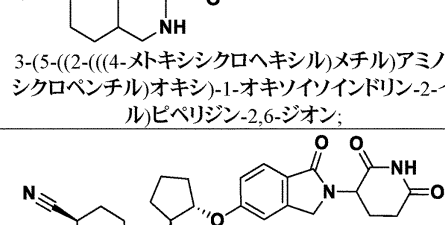
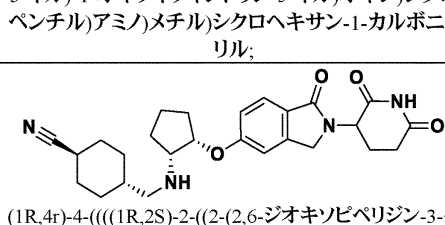
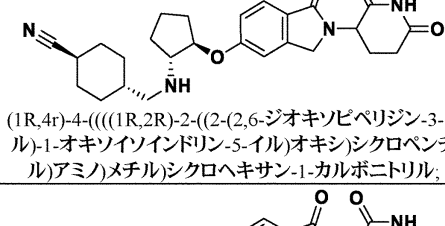
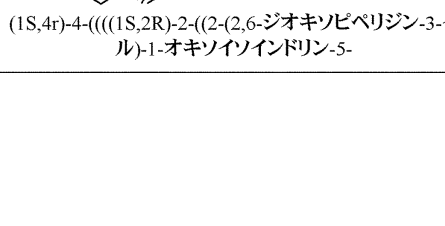
40

【 0 4 6 6 】

50

【表 3 5】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-((4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 (1S,4R)-4-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル;
 (1R,4r)-4-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル;
 (1R,4r)-4-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル;
 (1S,4r)-4-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル;

10

20

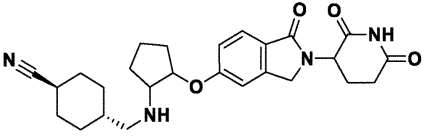
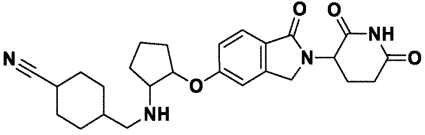
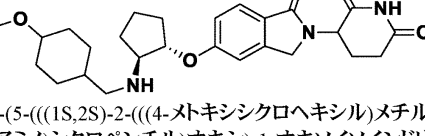
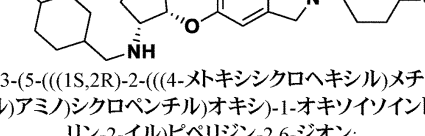
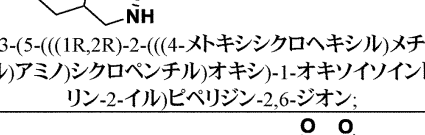
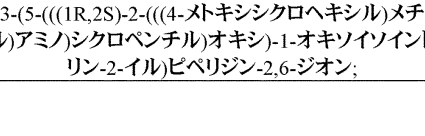
30

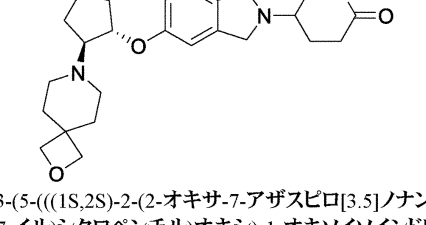
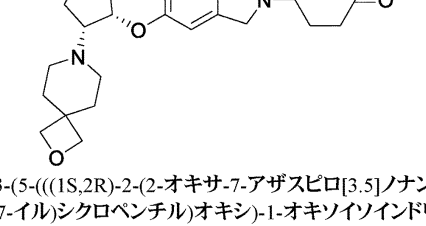
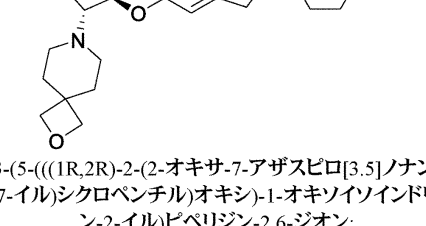
40

【 0 4 6 7 】

50

【表 3 6】

化合物構造／化合物名
イル)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサ ン-1-カルボニトリル;
 (1r,4r)-4-(((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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサ-1-カルボニトリル;
 4-(((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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサ-1-カルボニトリル;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 6 8 】

10

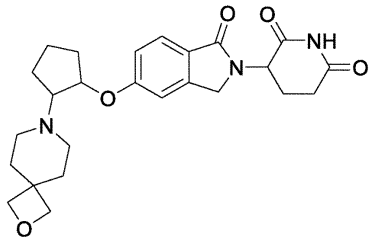
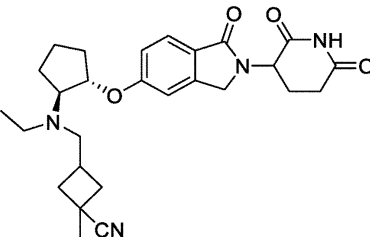
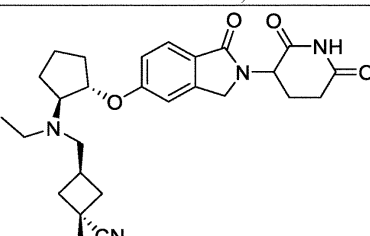
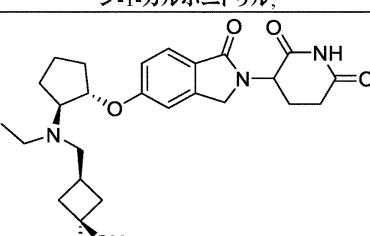
20

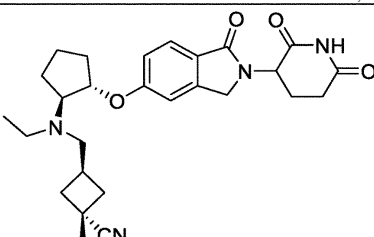
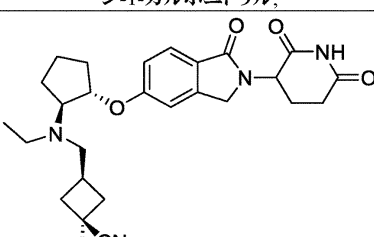
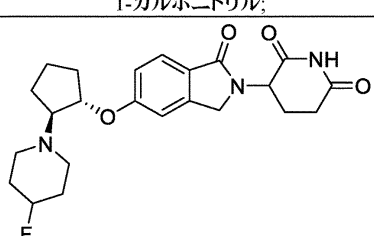
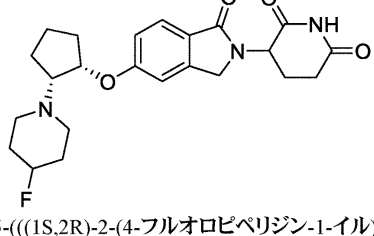
30

40

50

【表 3 7】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-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-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

(1S,3R)-3-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

(1R,3S)-3-(((1S,2S)-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-

化合物構造／化合物名
イル)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

トランス-3-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

シス-3-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

3-(5-(((1S,2S)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 6 9 】

10

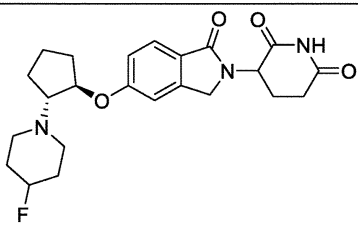
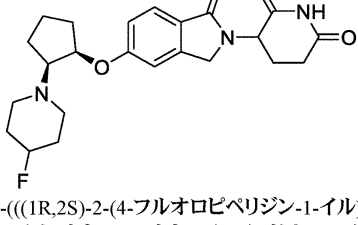
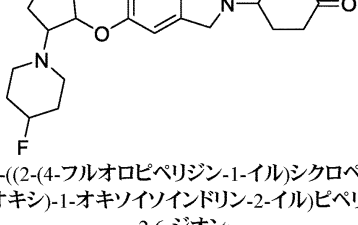
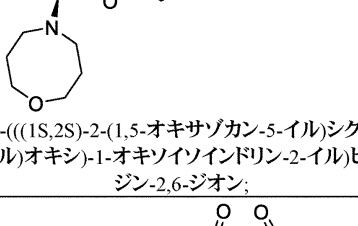
20

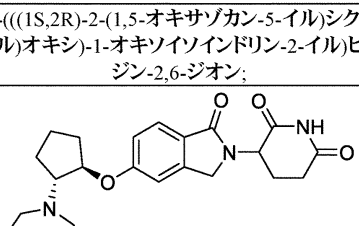
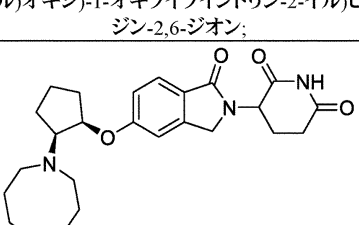
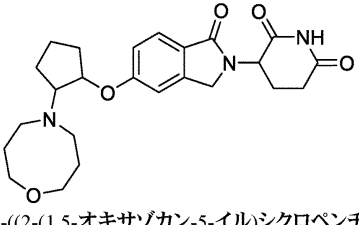
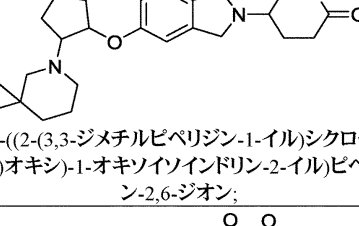
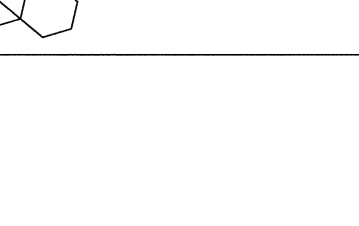
30

40

50

【表 3 8】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,5-オキサゾカン-5-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,5-オキサゾカン-5-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,5-オキサゾカン-5-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(1,5-オキサゾカン-5-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

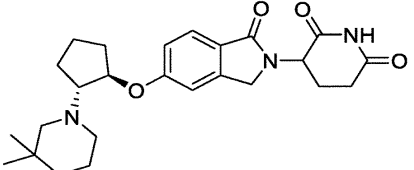
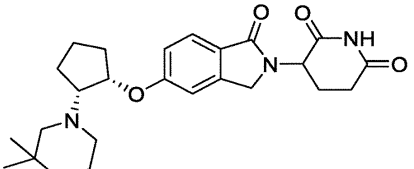
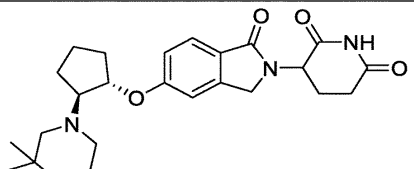
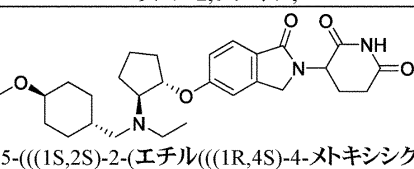
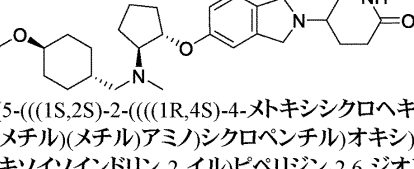
30

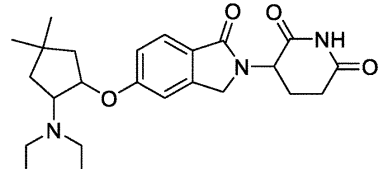
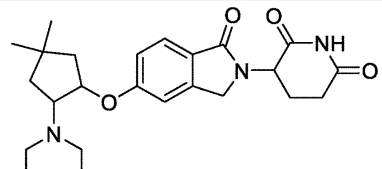
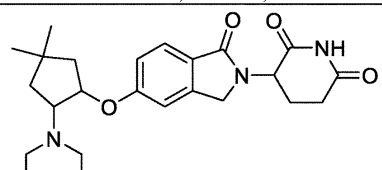
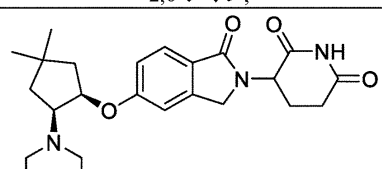
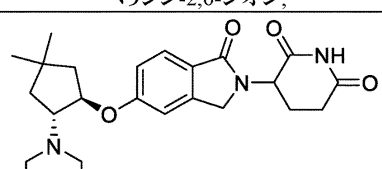
40

【 0 4 7 0 】

50

【表 3 9】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

トランス-3-(5-((2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

シス-3-(5-((2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-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 4 7 1】

10

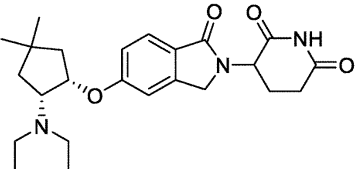
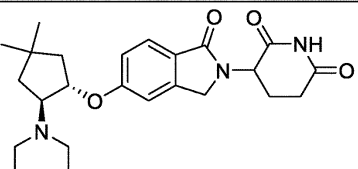
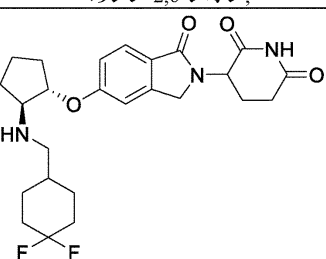
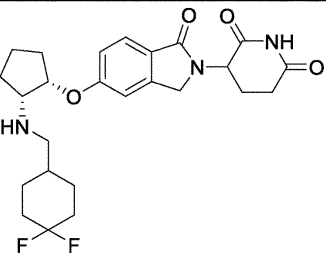
20

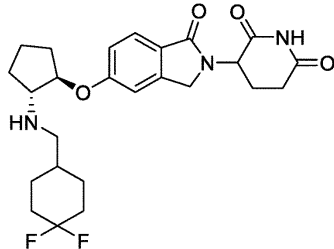
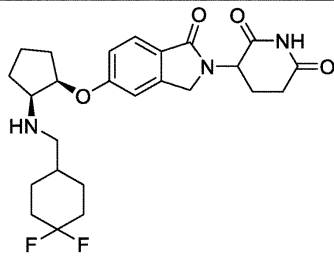
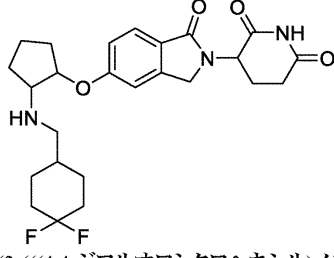
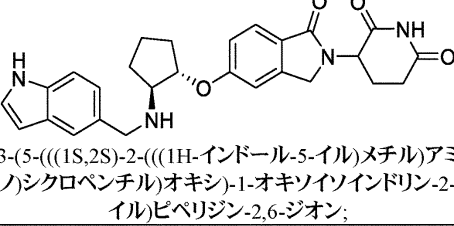
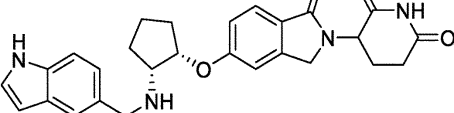
30

40

50

【表 40】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


【0472】

10

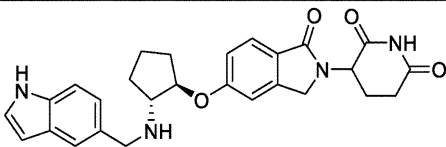
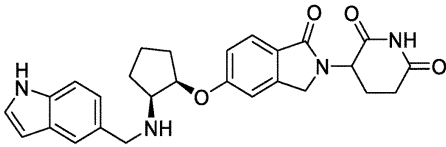
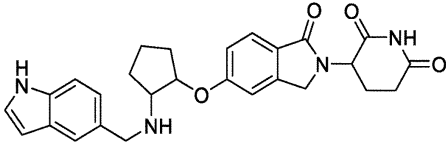
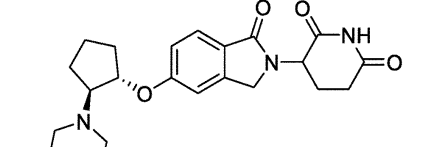
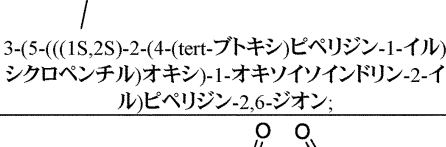
20

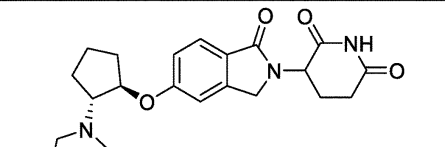
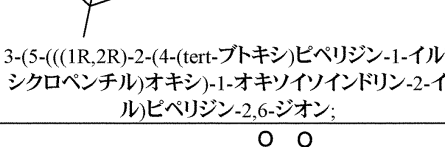
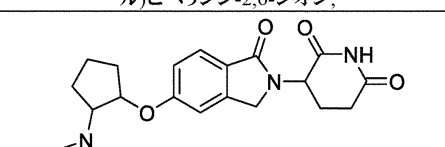
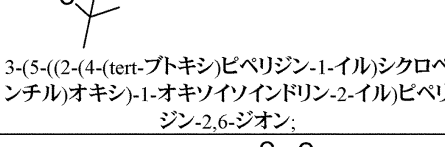
30

40

50

【表 4 1】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-(((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S)-2-(((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

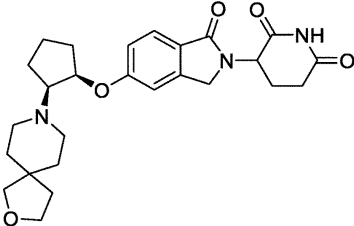
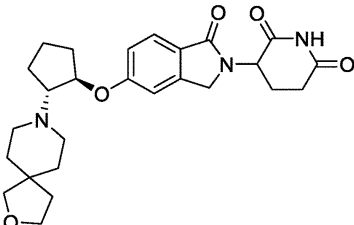
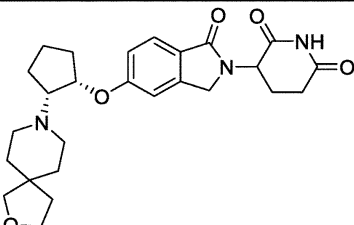
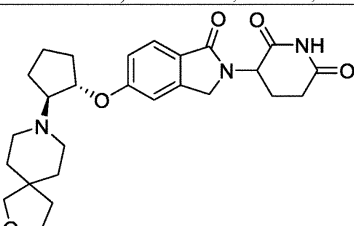
30

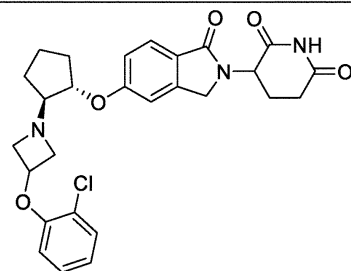
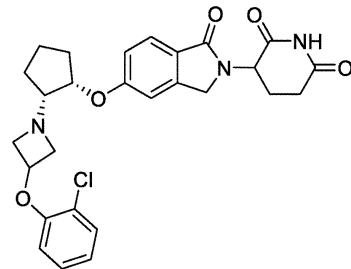
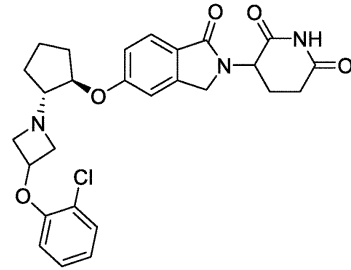
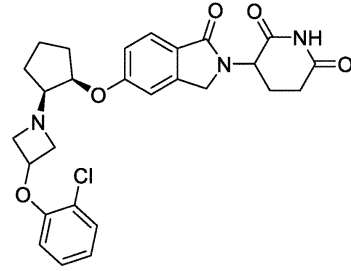
40

【0 4 7 3】

50

【表 4 2】

化合物構造／化合物名
3-(5-((2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

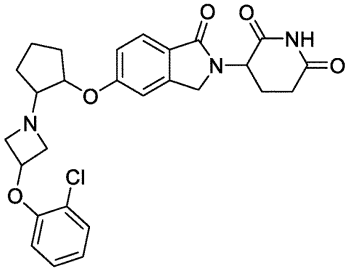
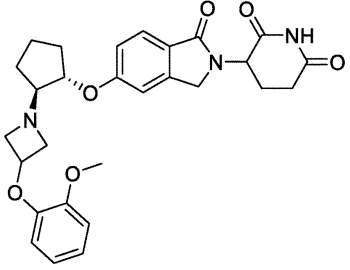
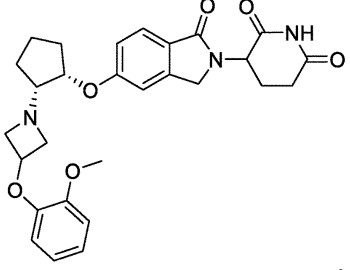
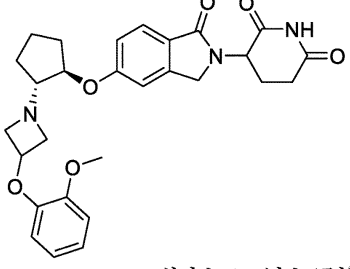
30

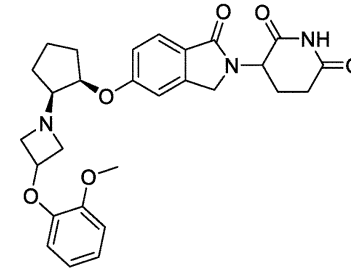
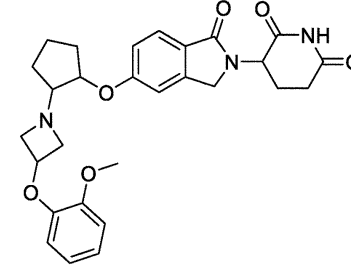
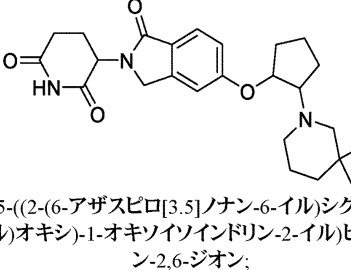
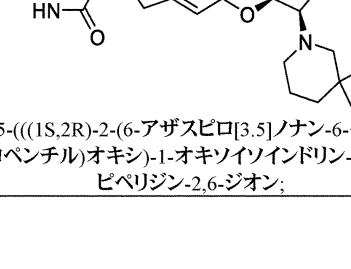
40

【 0 4 7 4 】

50

【表 4 3】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

【 0 4 7 5】

50

【表 4 4】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2R)-2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(((1s,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(((1s,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(((1s,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(エチル(((1s,3s)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-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 4 7 6 】

10

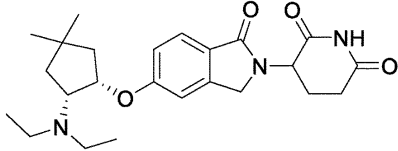
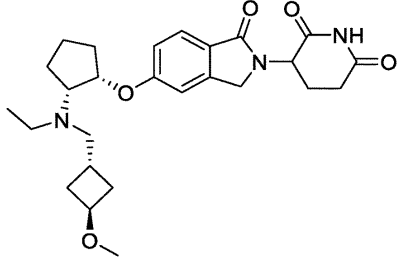
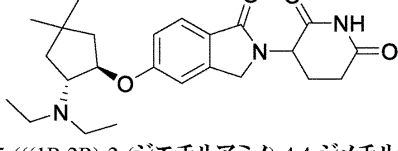
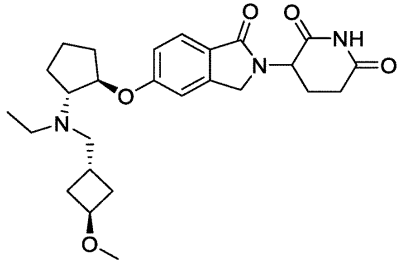
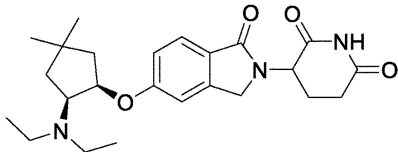
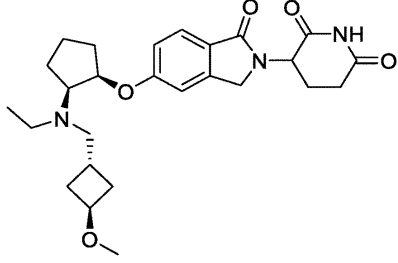
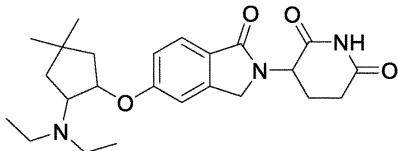
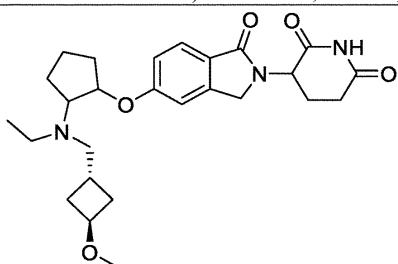
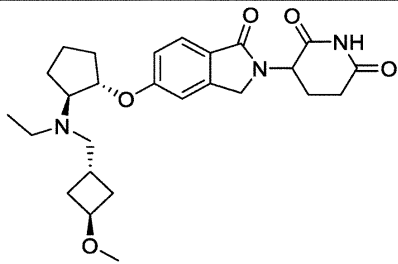
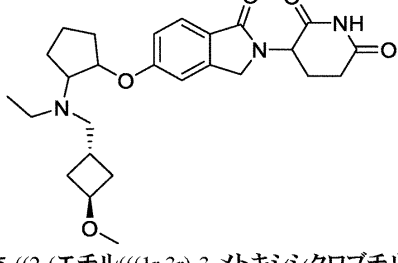
20

30

40

50

【表 4 5】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(((1r,3R)-3-メトキシシクロプロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(((1r,3R)-3-メトキシシクロプロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(((1r,3S)-3-メトキシシクロプロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(((1R,3S)-3-メトキシシクロプロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(エチル(((1r,3r)-3-メトキシシクロプロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 4 7 7 】

10

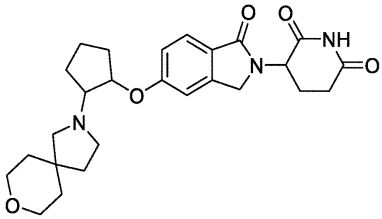
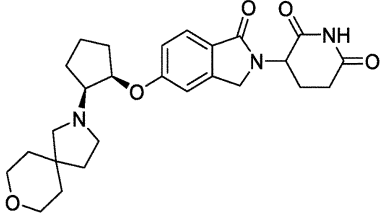
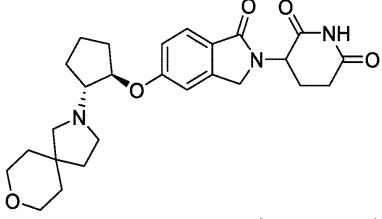
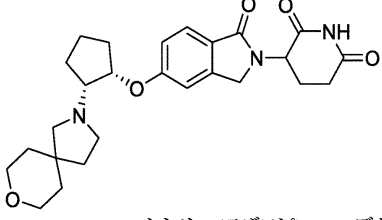
20

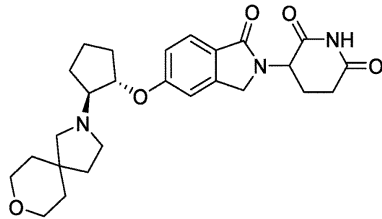
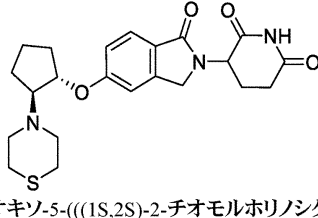
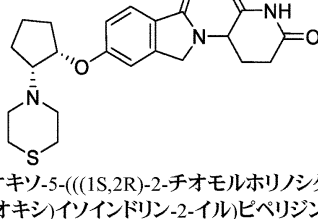
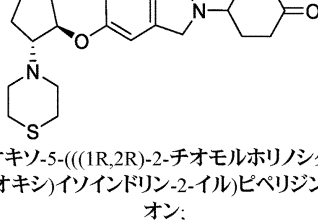
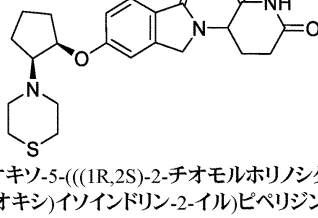
30

40

50

【表 4 6】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

10

20

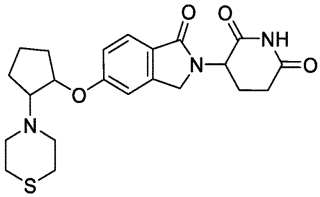
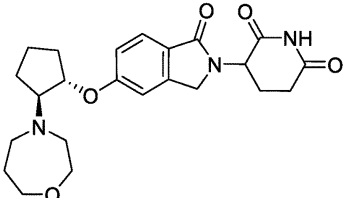
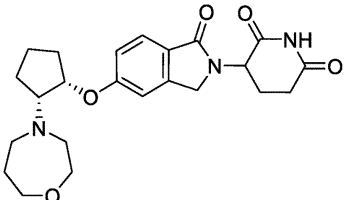
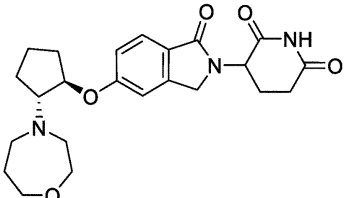
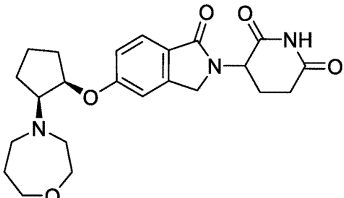
30

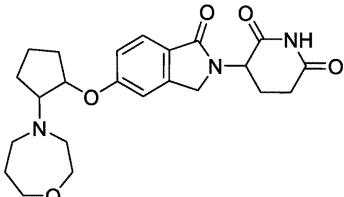
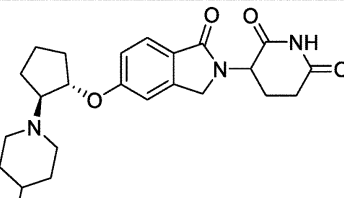
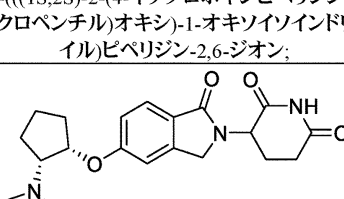
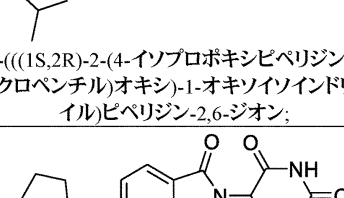
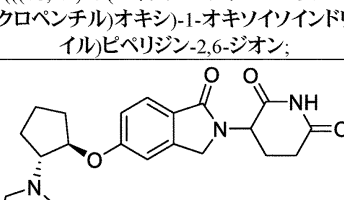
40

【 0 4 7 8 】

50

【表 4 7】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-((2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-イソプロポキシフェニル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	3-(5-((2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	3-(5-(((1S,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 8 0 】

10

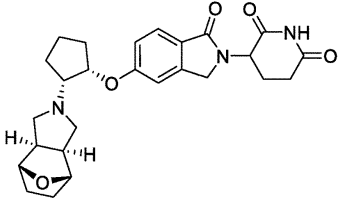
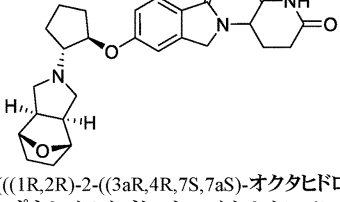
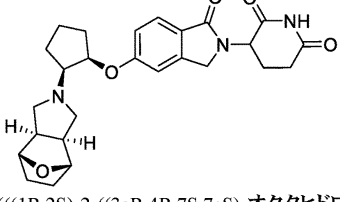
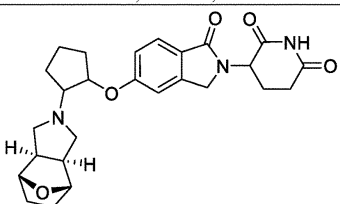
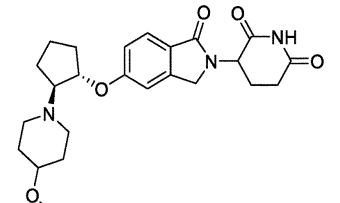
20

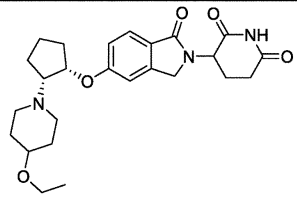
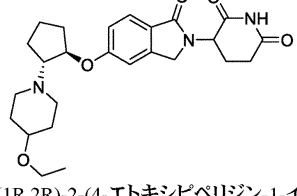
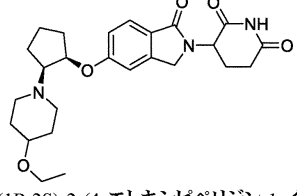
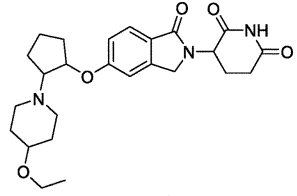
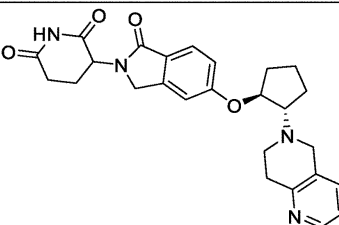
30

40

50

【表 49】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((3aR,4R,7S,7aS)-オクタヒドロ-2H-4,7-エポキシイソインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4-エトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


【0481】

10

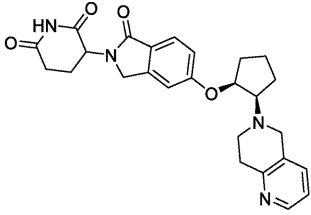
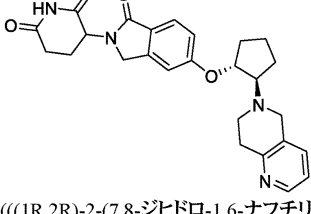
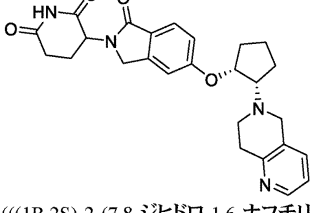
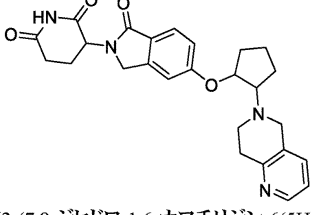
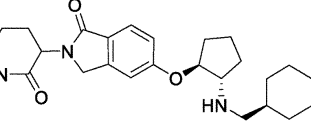
20

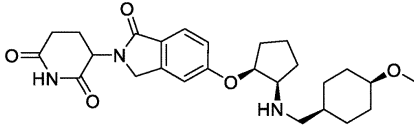
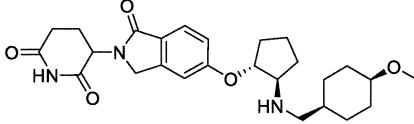
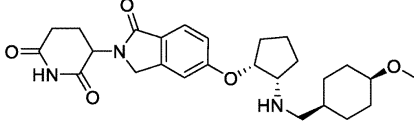
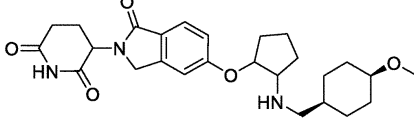
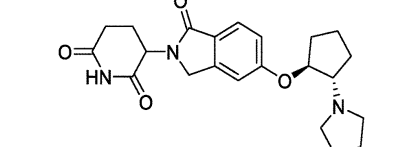
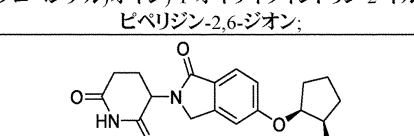
30

40

50

【表 5 0】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2S)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

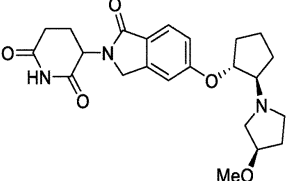
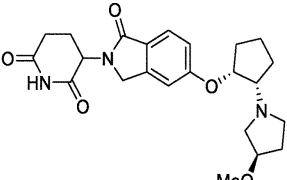
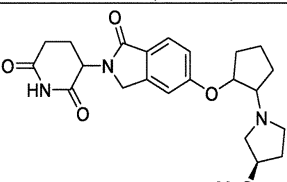
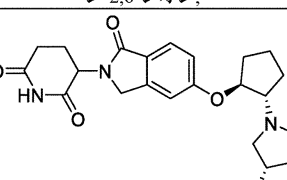
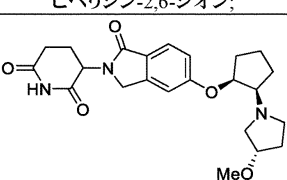
30

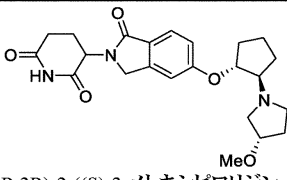
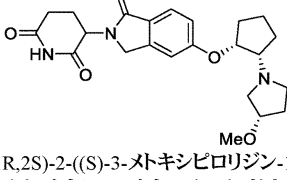
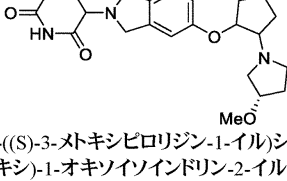
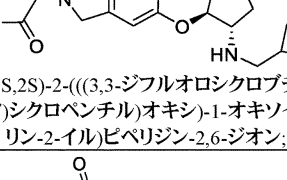
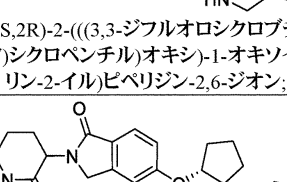
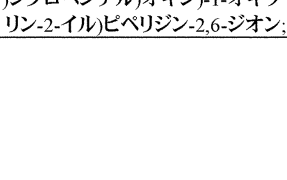
40

【 0 4 8 2】

50

【表 5 1】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(5-(((1R,2R)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 4 8 3 】

10

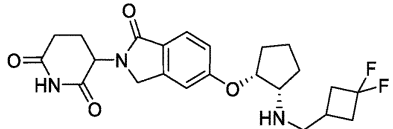
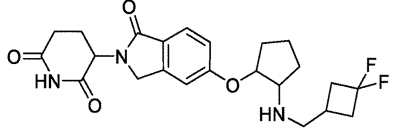
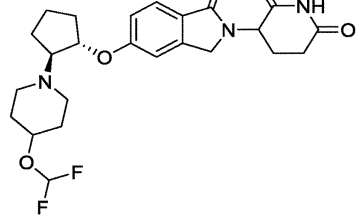
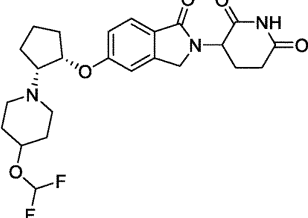
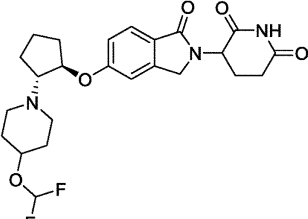
20

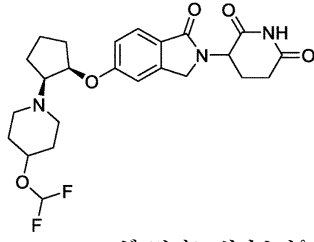
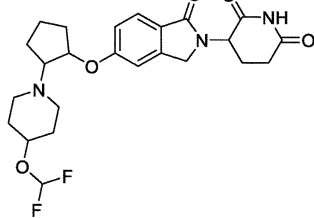
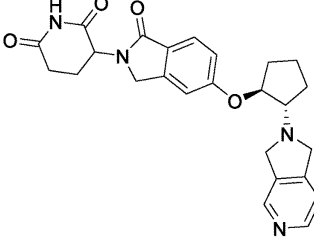
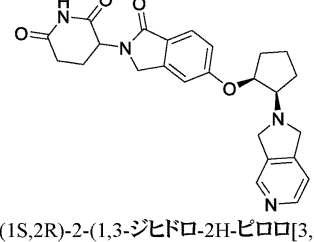
30

40

50

【表 5 2】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3,3-ジフルオロシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 4 8 4 】

10

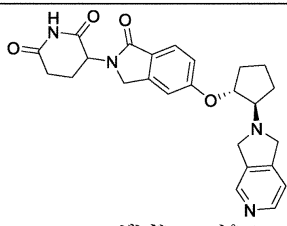
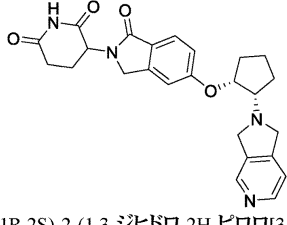
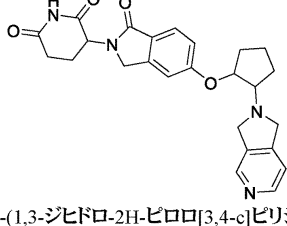
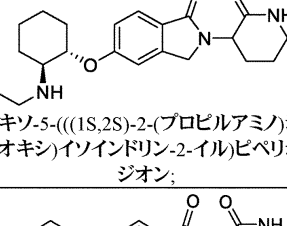
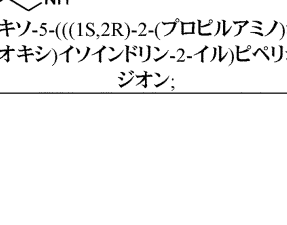
20

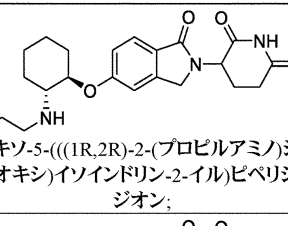
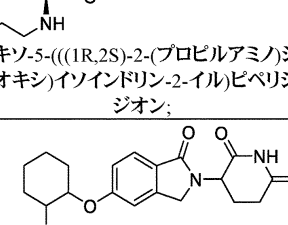
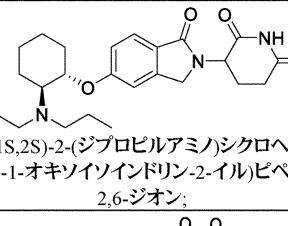
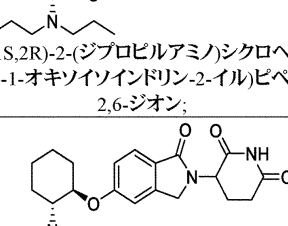
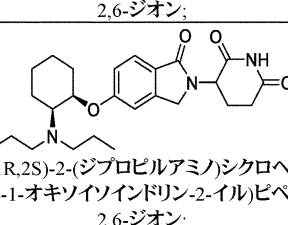
30

40

50

【表 5 3】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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

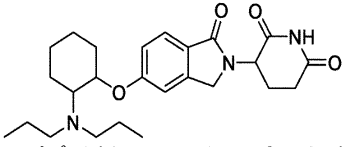
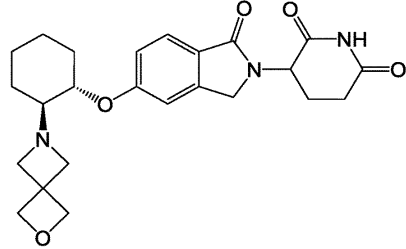
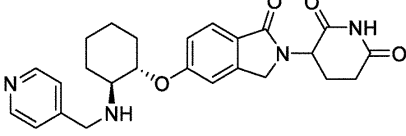
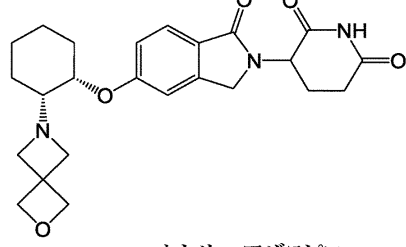
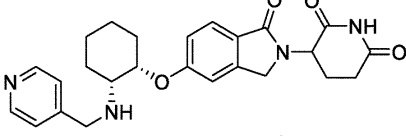
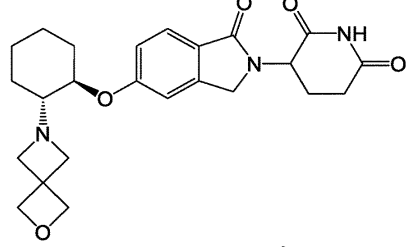
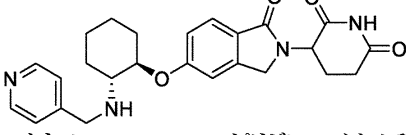
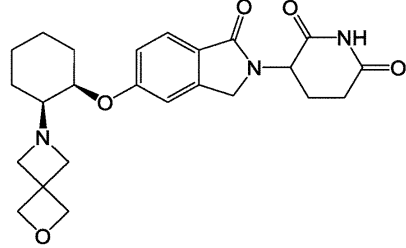
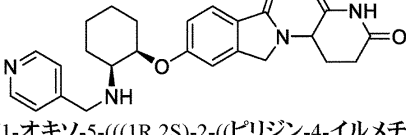
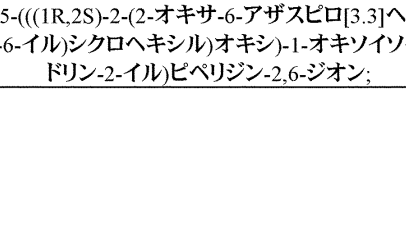
30

40

【 0 4 8 5 】

50

【表 5 4】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-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

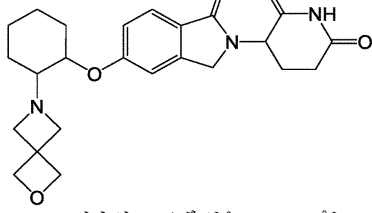
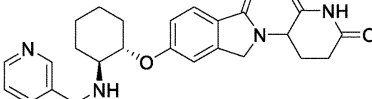
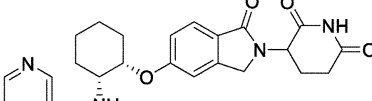
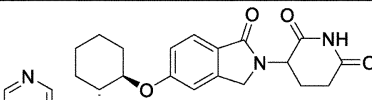
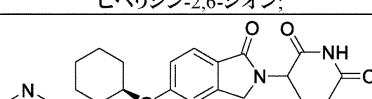
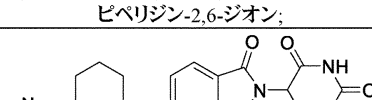
30

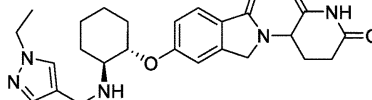
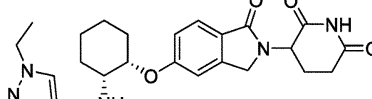
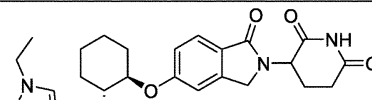
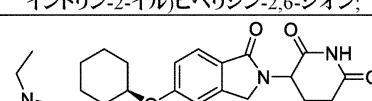
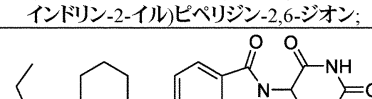
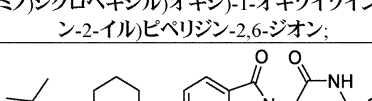
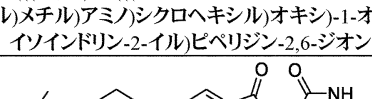
40

【 0 4 8 6 】

50

【表 5 5】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 4 8 7】

10

20

30

40

50

【表 5 6】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-((2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0488】

10

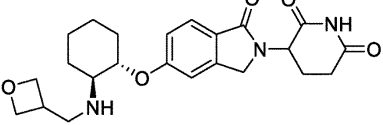
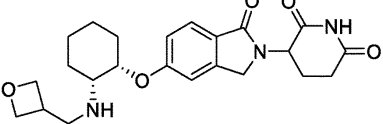
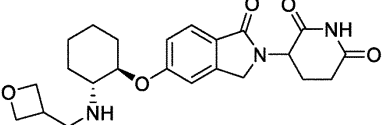
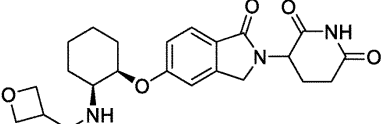
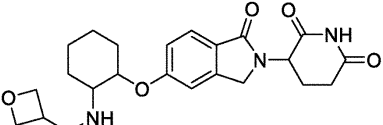
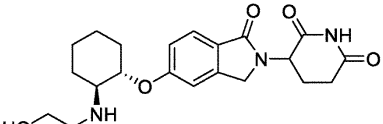
20

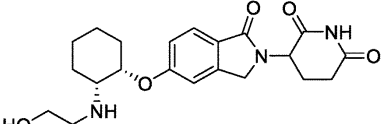
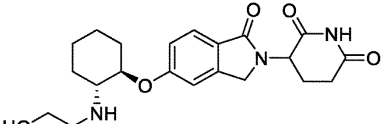
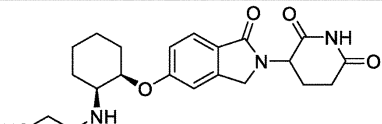
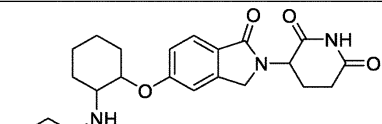
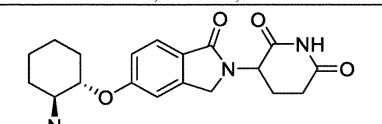
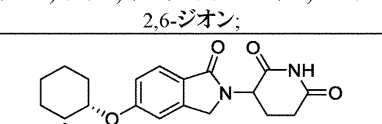
30

40

50

【表 5 7】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0 4 8 9】

10

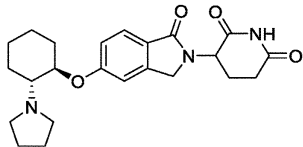
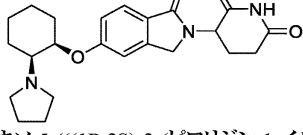
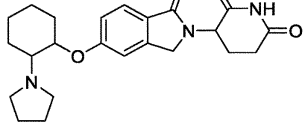
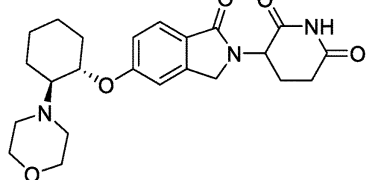
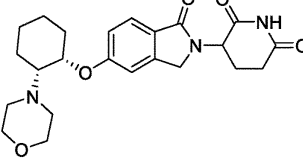
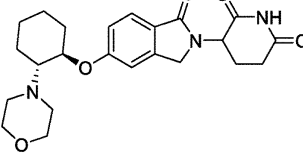
20

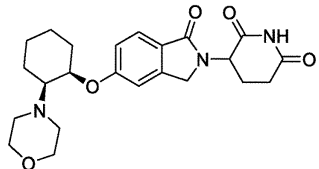
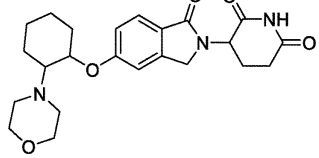
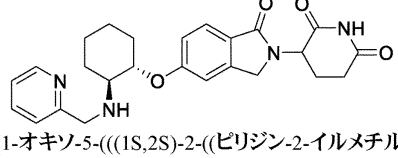
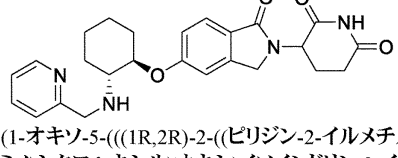
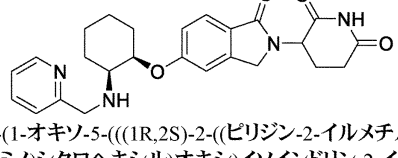
30

40

50

【表 58】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0490】

10

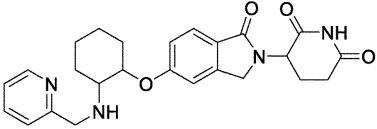
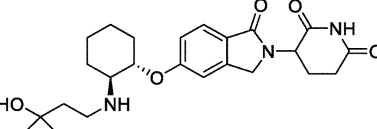
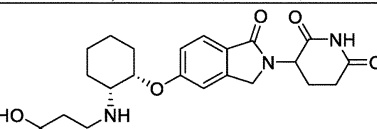
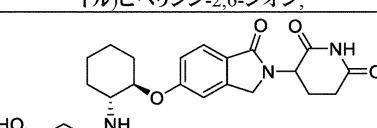
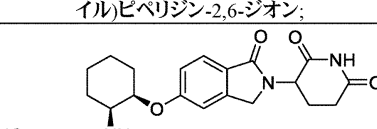
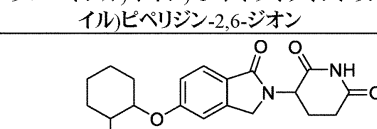
20

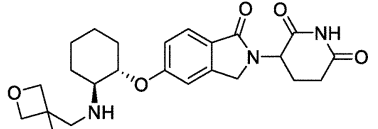
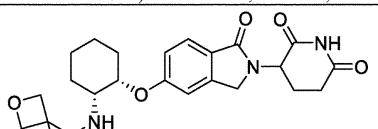
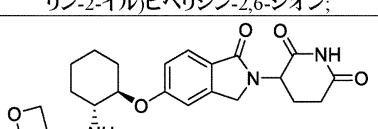
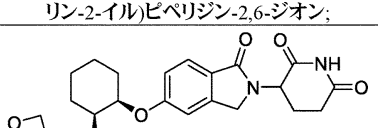
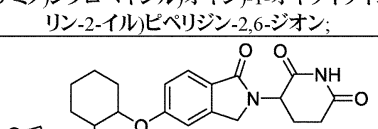
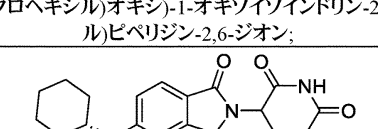
30

40

50

【表 59】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキシ-5-((2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0491】

10

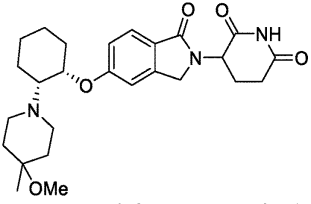
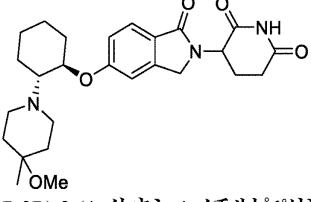
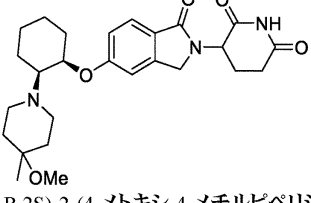
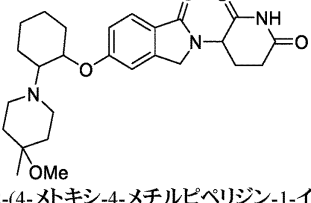
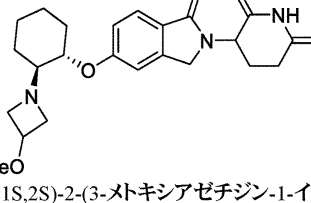
20

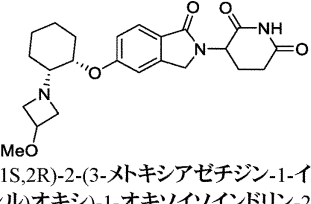
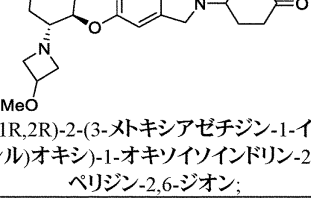
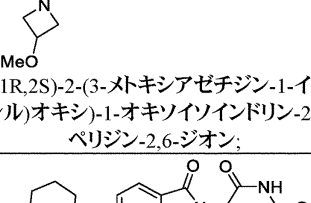
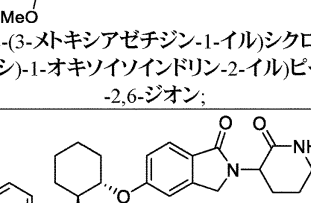
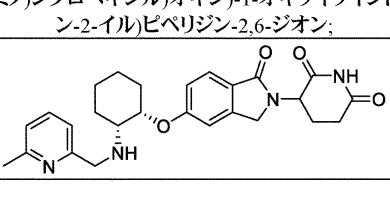
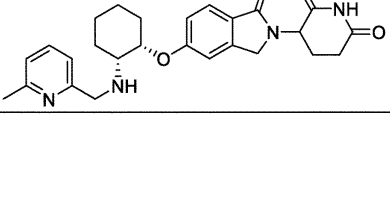
30

40

50

【表 60】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-メチルピペリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0492】

10

20

30

40

50

【表 6 1】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,2R)-2-(((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2R)-2-(((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2R)-2-(((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-(((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1S,2S)-2-(((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
3-(5-(((1R,2S)-2-(((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0493】

10

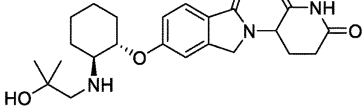
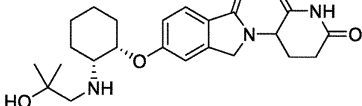
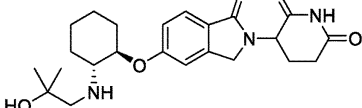
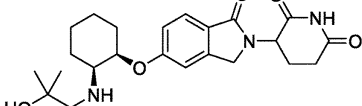
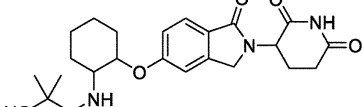
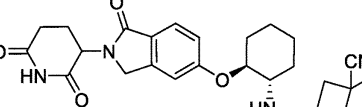
20

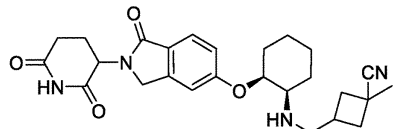
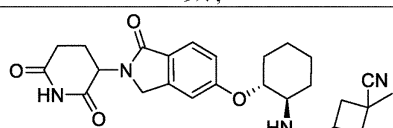
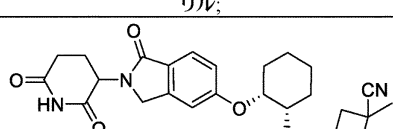
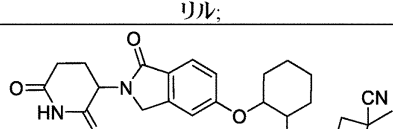
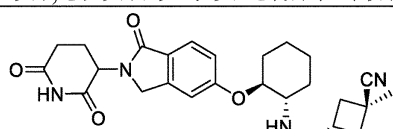
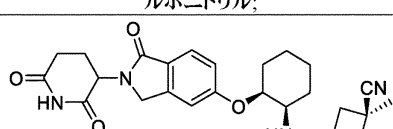
30

40

50

【表 6 2】

化合物構造／化合物名
3-(5-((2-(((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-((2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

化合物構造／化合物名

3-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

3-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

3-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

(1S,3R)-3-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

(1R,3R)-3-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

【 0 4 9 4 】

10

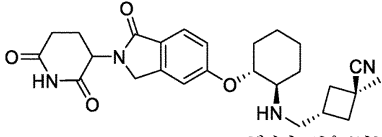
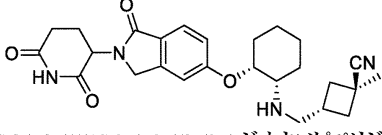
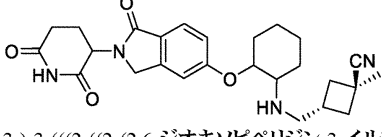
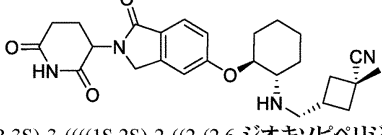
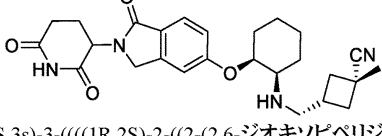
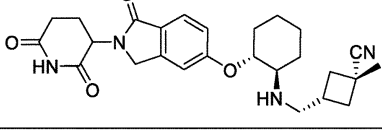
20

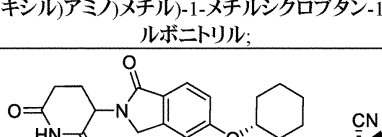
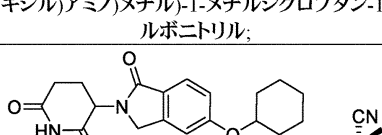
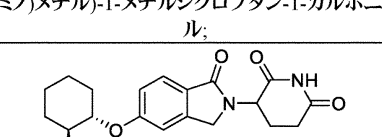
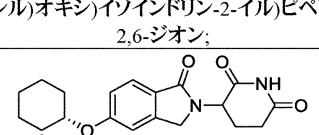
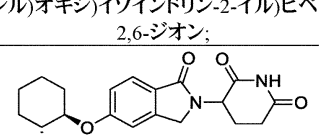
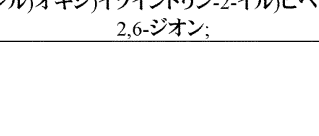
30

40

50

【表 6 3】

化合物構造／化合物名
 (1R,3R)-3-((((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1S,3R)-3-((((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1r,3r)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1R,3S)-3-((((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1S,3s)-3-((((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1S,3s)-3-((((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;

化合物構造／化合物名
 (1S,3s)-3-((((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1R,3s)-3-((((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 (1s,3s)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル;
 3-(1-オキソ-5-((((1S,2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((((1S,2R)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((((1R,2R)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0 4 9 5】

10

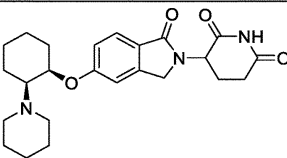
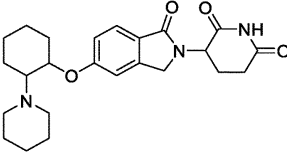
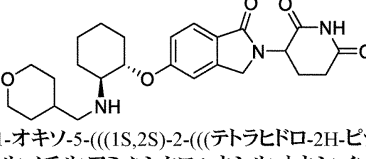
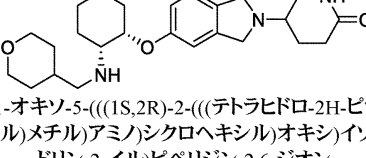
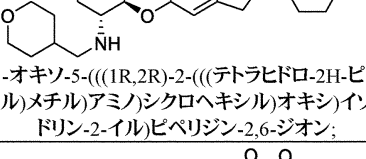
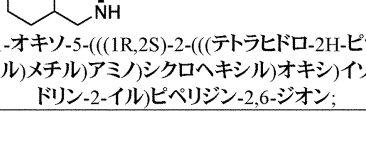
20

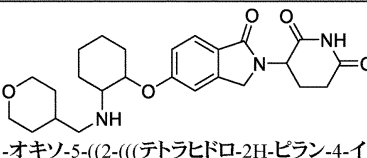
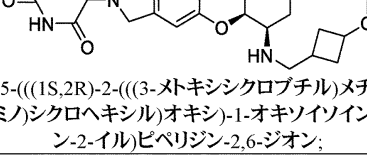
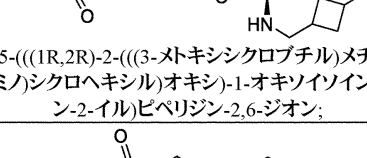
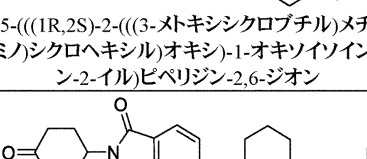
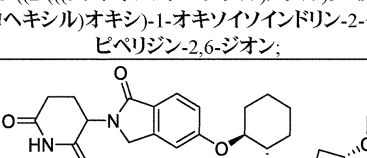
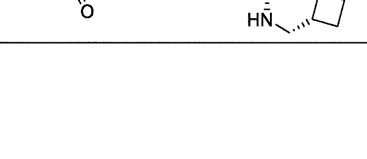
30

40

50

【表 6 4】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-((2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3-メトキシシクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 4 9 6】

10

20

30

40

50

【表 6 5】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1S,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1S,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1R,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1S,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((シス-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((シス-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-((((シス-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1R,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1S,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1S,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 4 9 7 】

10

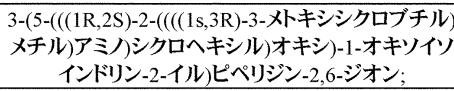
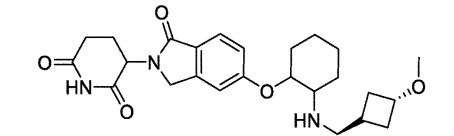
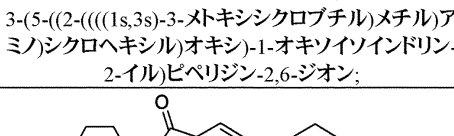
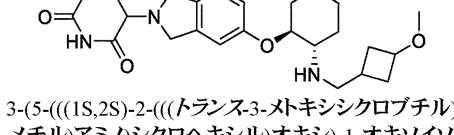
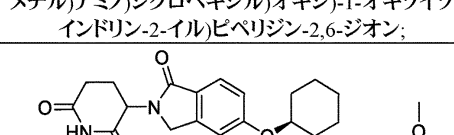
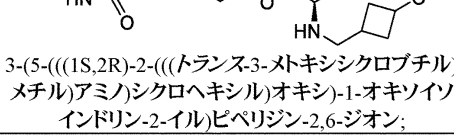
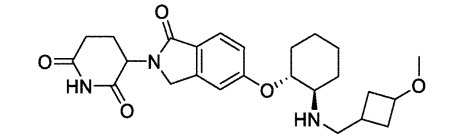
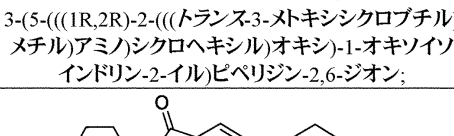
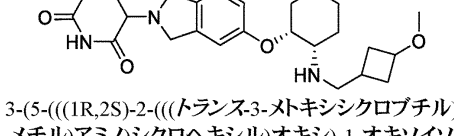
20

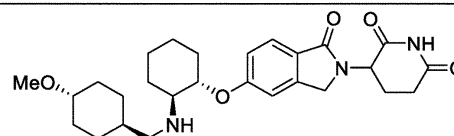
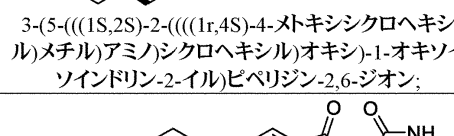
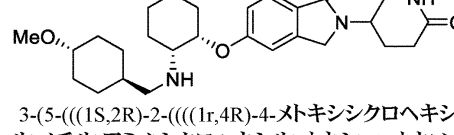
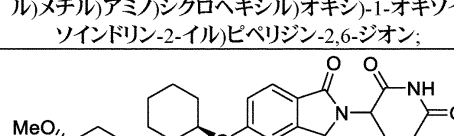
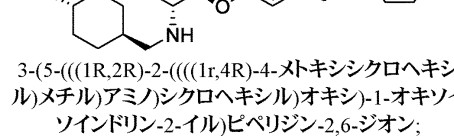
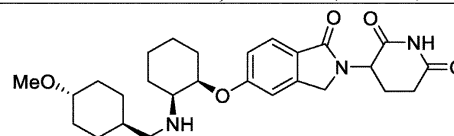
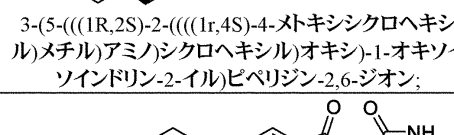
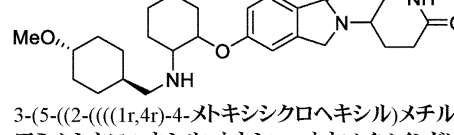
30

40

50

【表 6 6】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1S,3R)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((((1S,3S)-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((トランス-3-メトキシシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1r,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0498】

10

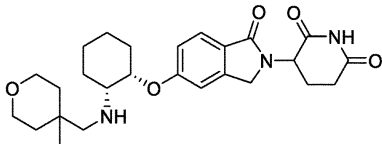
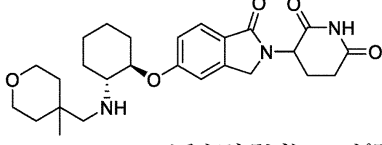
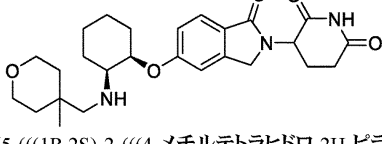
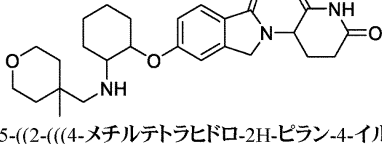
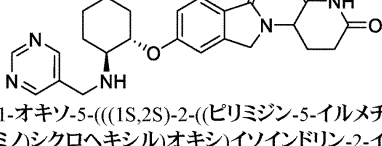
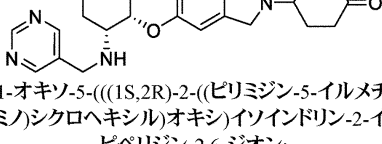
20

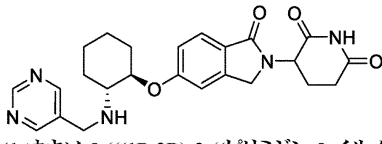
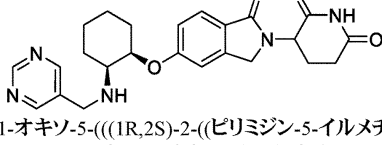
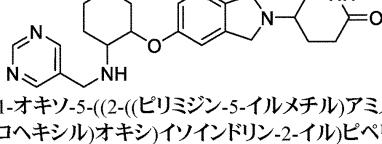
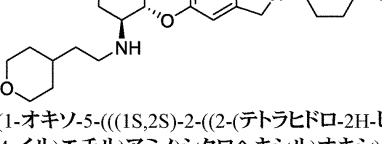
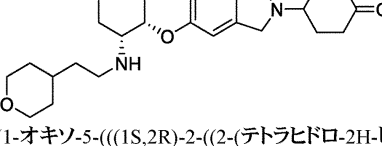
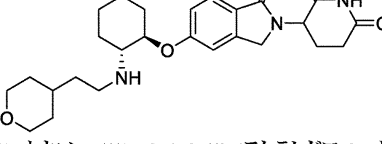
30

40

50

【表 6 7】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

10

20

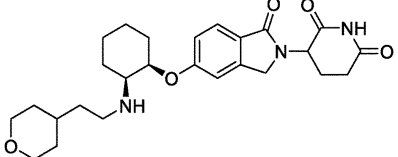
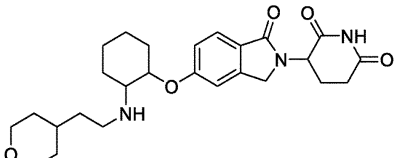
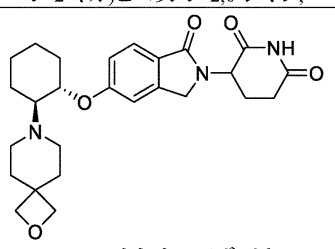
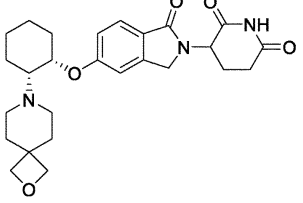
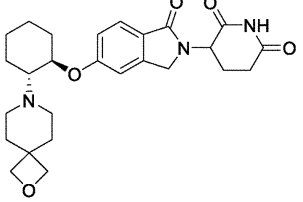
30

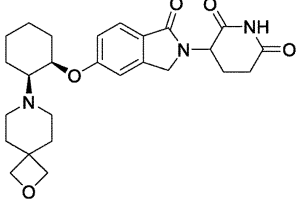
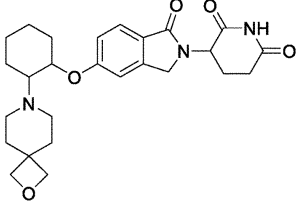
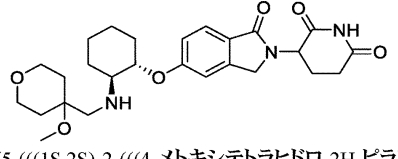
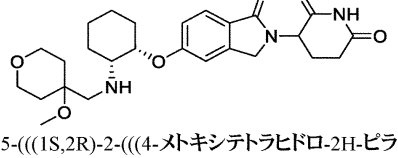
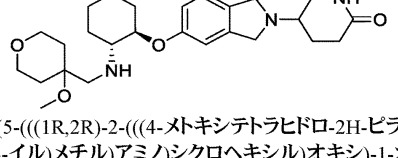
40

【 0 4 9 9 】

50

【表 6 8】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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

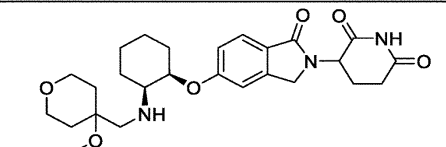
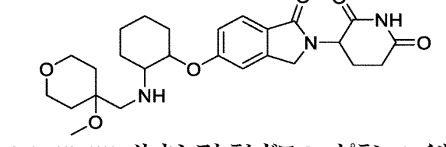
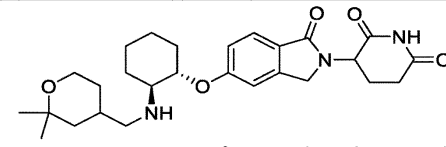
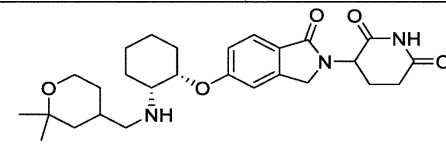
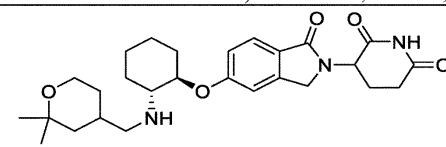
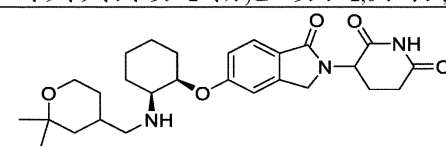
30

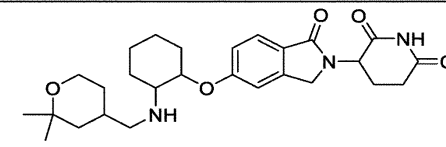
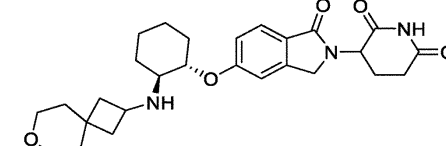
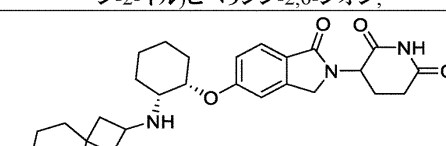
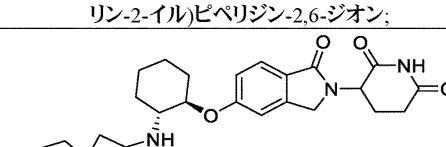
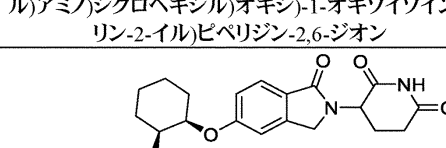
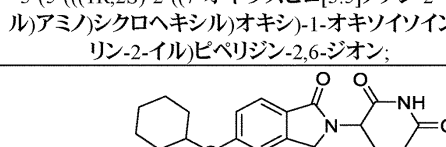
40

【 0 5 0 0 】

50

【表 6 9】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 5 0 1 】

10

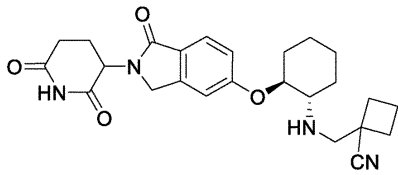
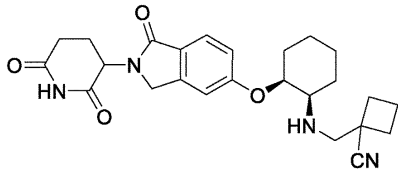
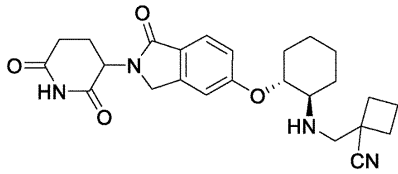
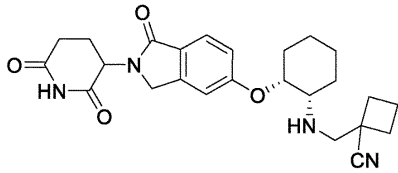
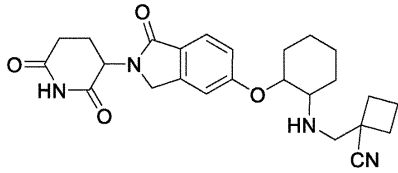
20

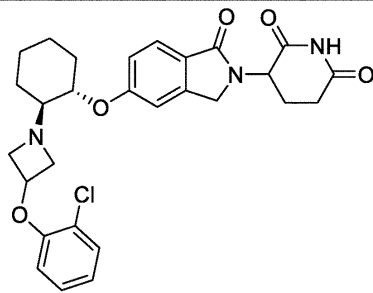
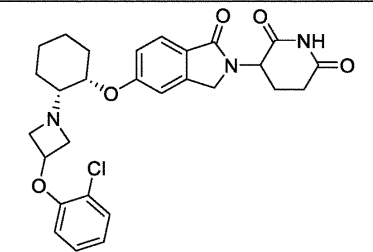
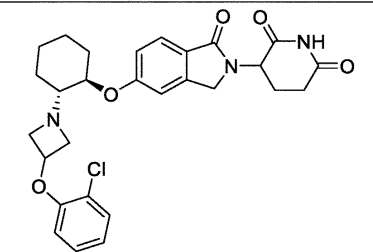
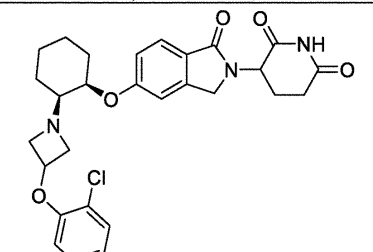
30

40

50

【表 70】

化合物構造／化合物名
3-(5-((2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル;
 1-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル;
 1-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル;
 1-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル;
 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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0502】

10

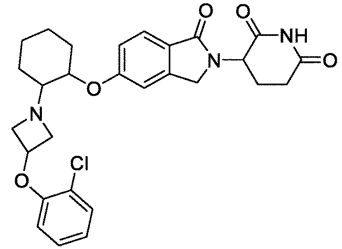
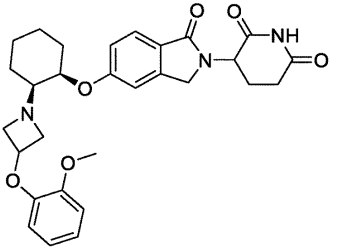
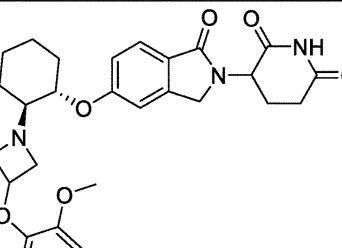
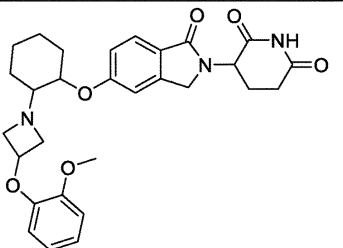
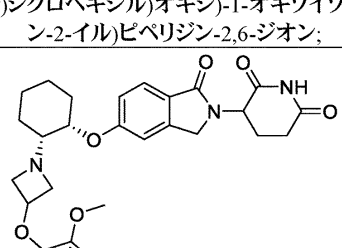
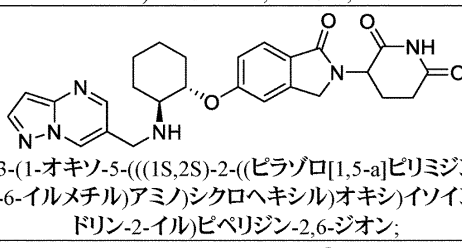
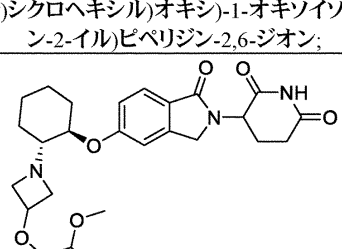
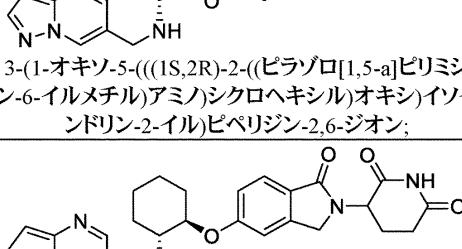
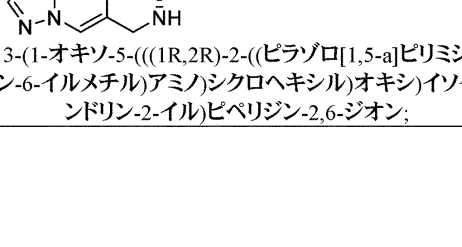
20

30

40

50

【表 7 1】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-((ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-((ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
	 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-((ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

10

20

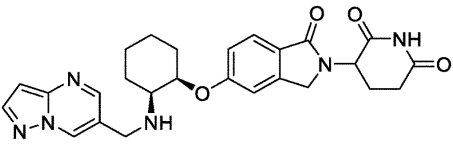
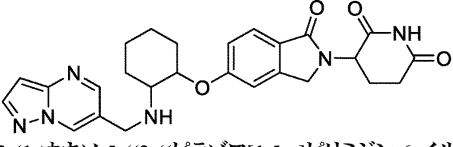
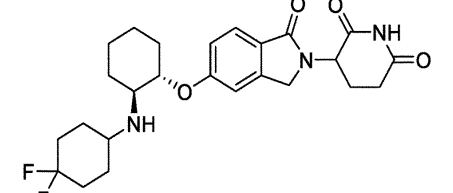
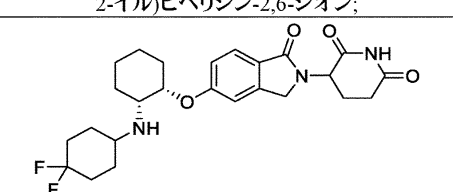
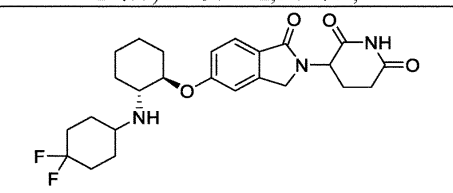
30

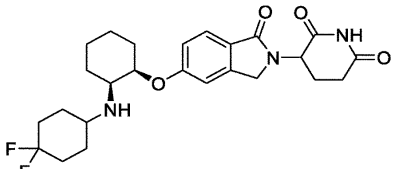
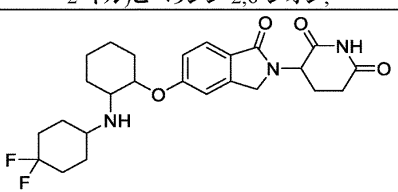
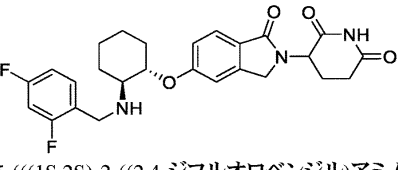
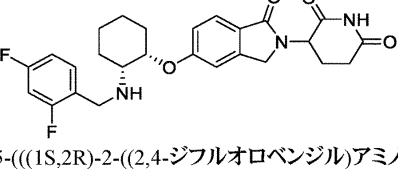
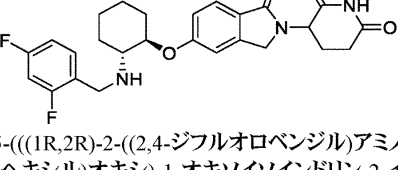
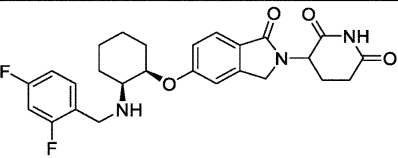
40

【 0 5 0 3 】

50

【表 7 2】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-((ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-((ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((4,4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 5 0 4 】

10

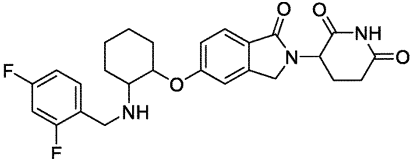
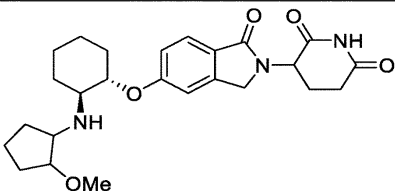
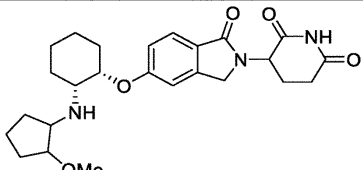
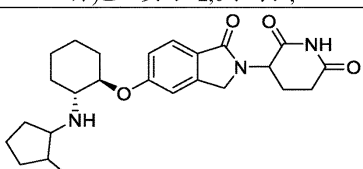
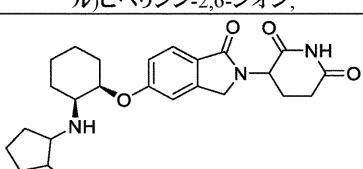
20

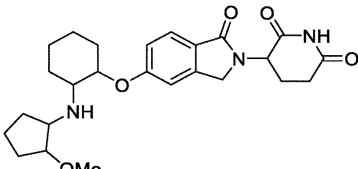
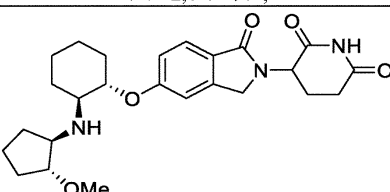
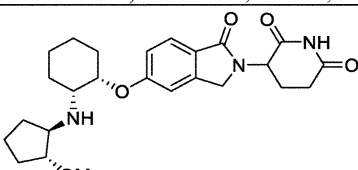
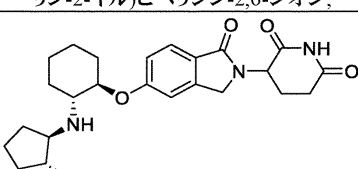
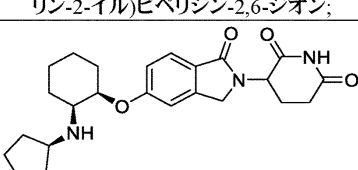
30

40

50

【表 7 3】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1R,2S)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2S)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;


化合物構造／化合物名

3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1S,2R)-2-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2R)-2-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

3-(5-(((1R,2S)-2-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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

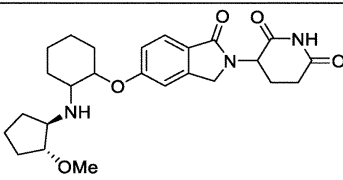
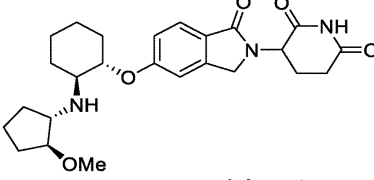
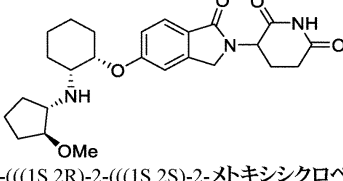
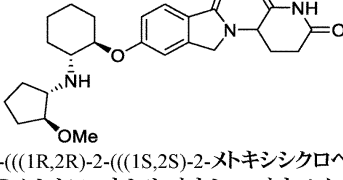
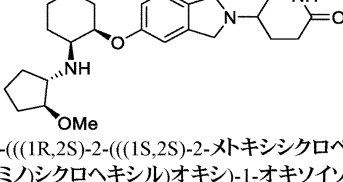
30

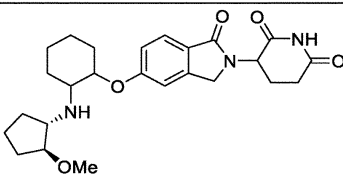
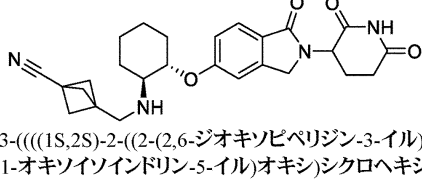
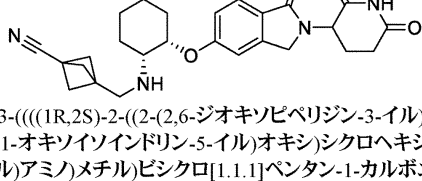
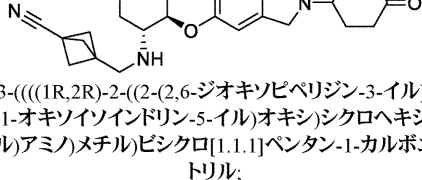
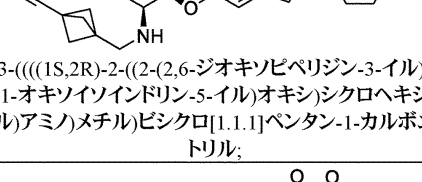
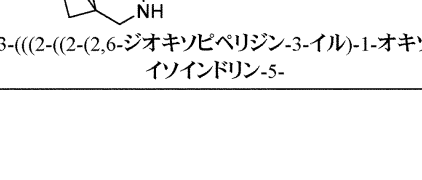
40

【0 5 0 5】

50

【表 7 4】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1S,2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1S,2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1R,2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(((1S,2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル;
 3-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル;
 3-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル;
 3-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル;
 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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル]ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル;

【0506】

10

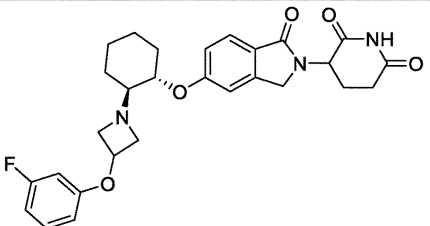
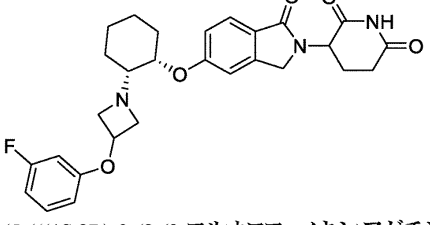
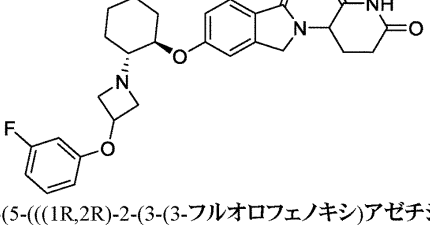
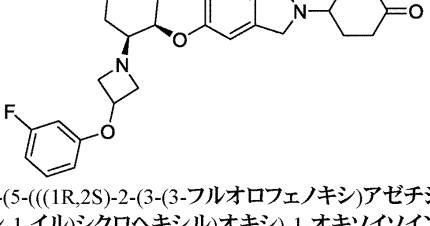
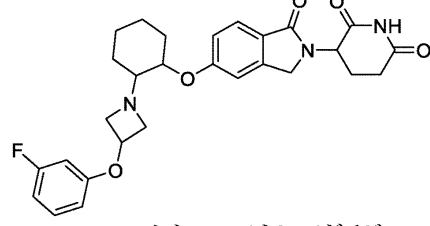
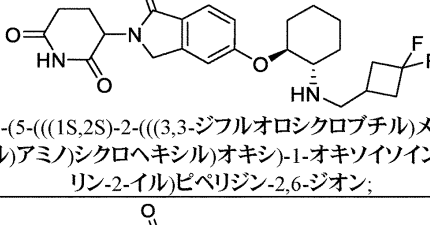
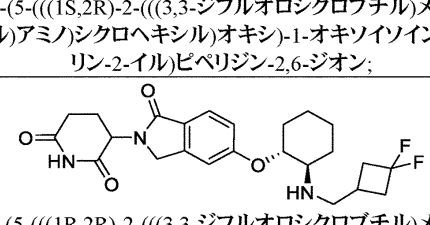
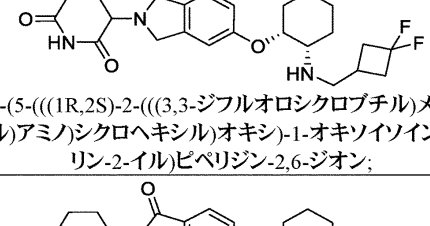
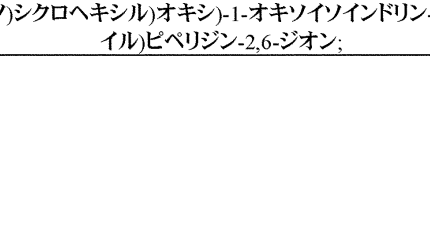
20

30

40

50

【表 7 5】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
イル)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ピシク [1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル;  3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジ ン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジ ン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジ ン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジ ン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(3-(3-フルオロフェノキシ)アゼチジン-1-イ ル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチ ル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチ ル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチ ル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-((2-(((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミ ノ)シクロヘキシル)オキシ)-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

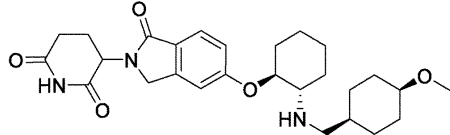
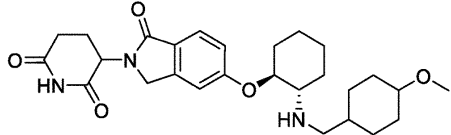
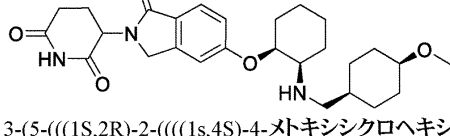
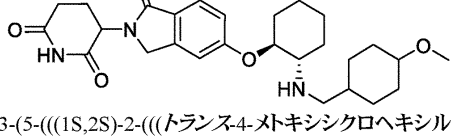
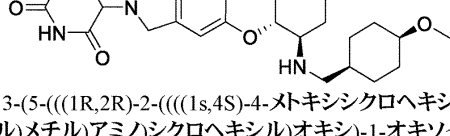
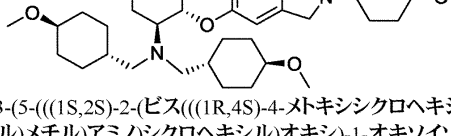
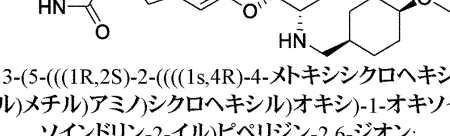
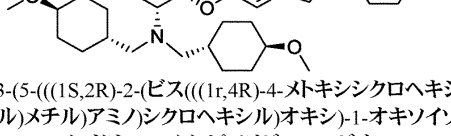
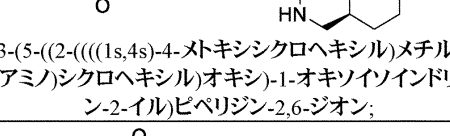
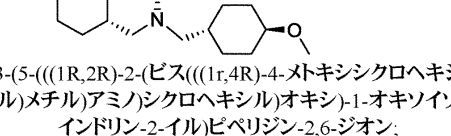
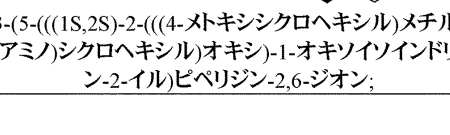
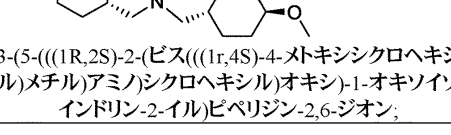
20

30

40

【 0 5 0 7 】

【表 7 6】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1S,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(((シス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(((トランス-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(ビス(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((1S,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(ビス(((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(ビス(((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(ビス(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 5 0 8 】

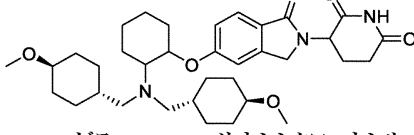
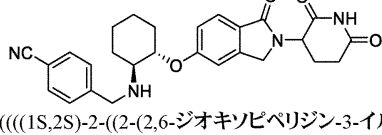
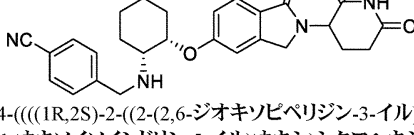
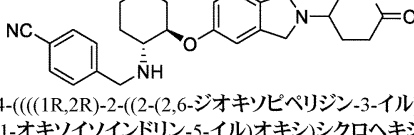
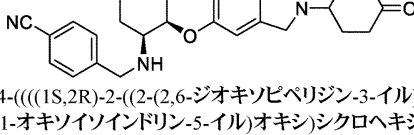
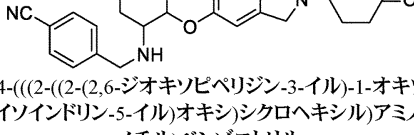
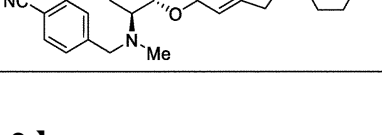
10

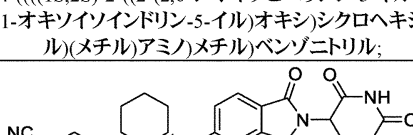
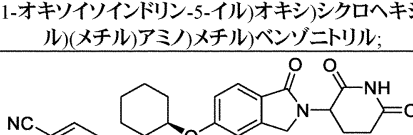
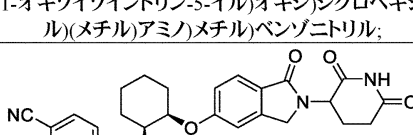
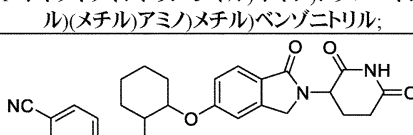
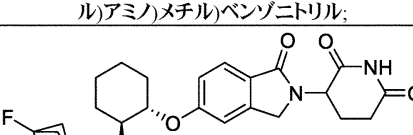
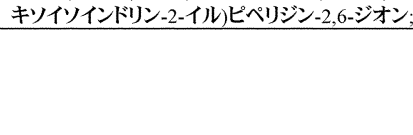
20

30

40

【表 7 7】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(bis(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 4-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((1S,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 4-(((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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-フルオロビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0509】

10

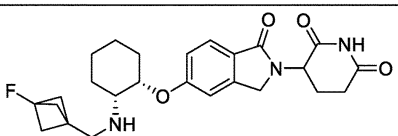
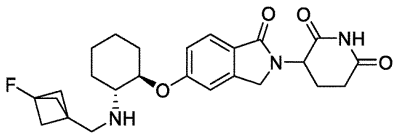
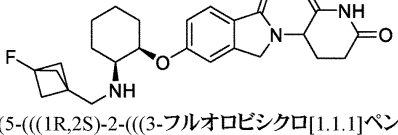
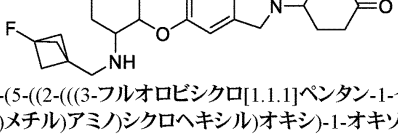
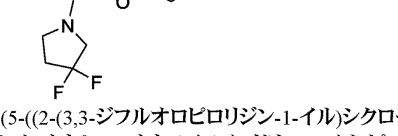
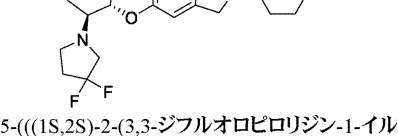
20

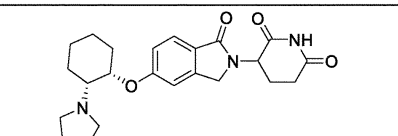
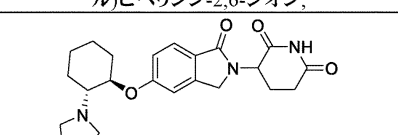
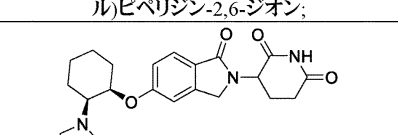
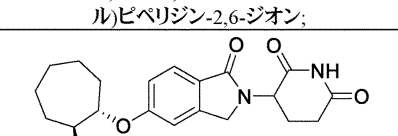
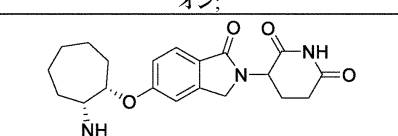
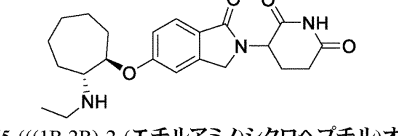
30

40

50

【表 7 8】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-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 5 1 0 】

10

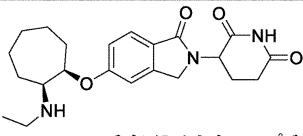
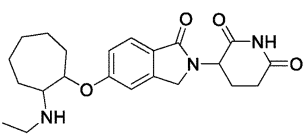
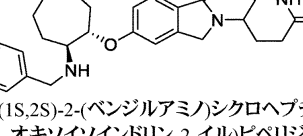
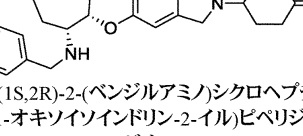
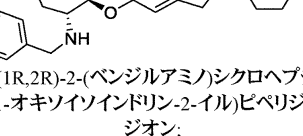
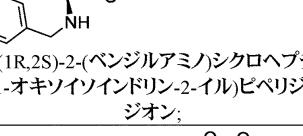
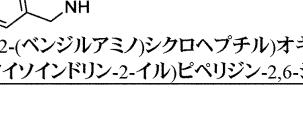
20

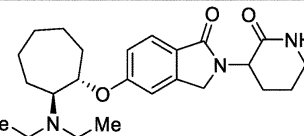
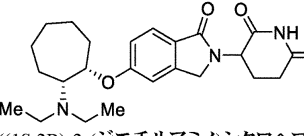
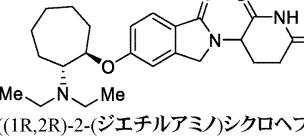
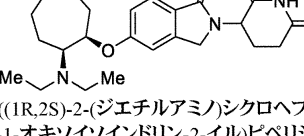
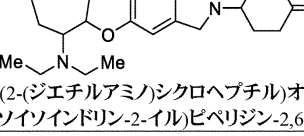
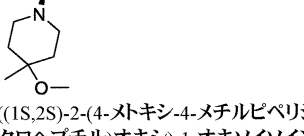
30

40

50

【表 7 9】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-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 5 1 1 】

10

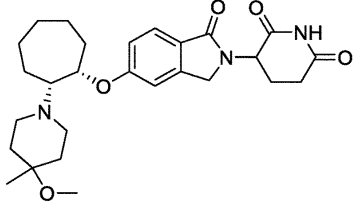
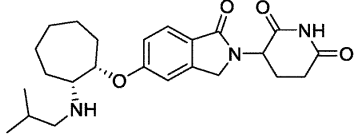
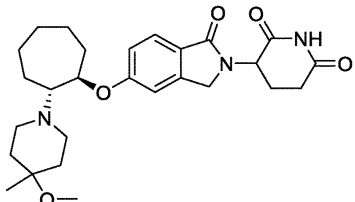
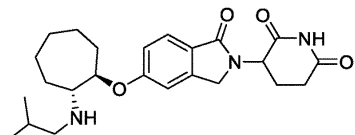
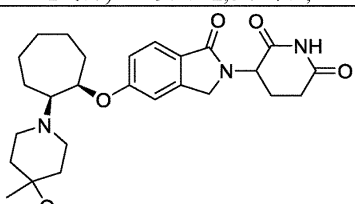
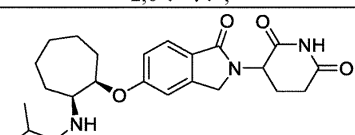
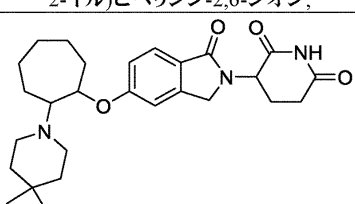
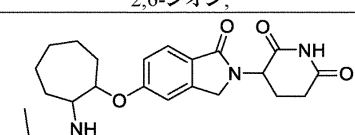
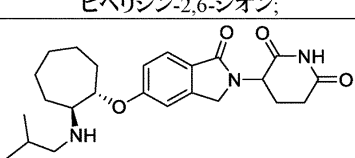
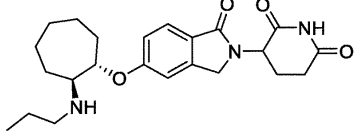
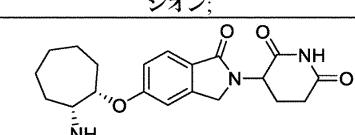
20

30

40

50

【表 80】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(イソブチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(プロピルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
	 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(プロピルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0512】

10

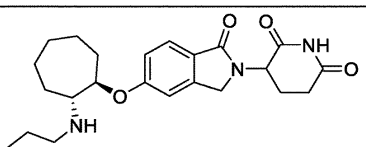
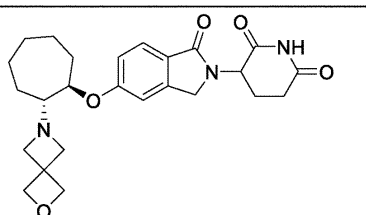
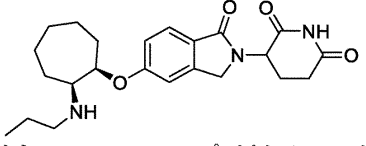
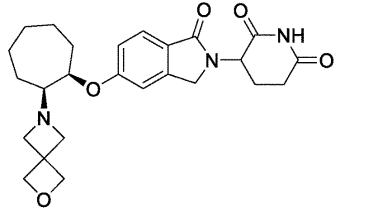
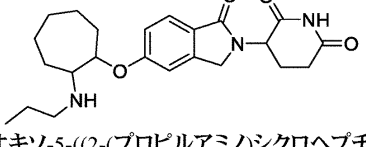
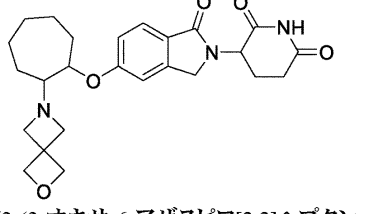
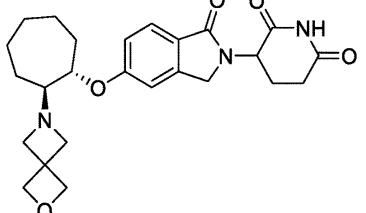
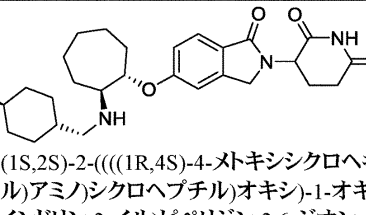
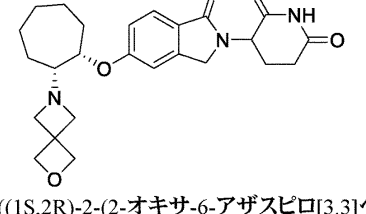
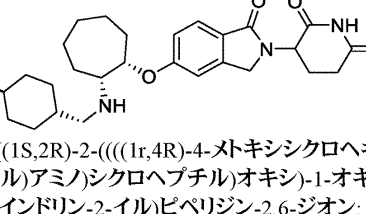
20

30

40

50

【表 8 1】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(プロピルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(プロピルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(プロピルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシ ル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイ ソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(((1r,4R)-4-メトキシシクロヘキシ ル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-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 5 1 3】

10

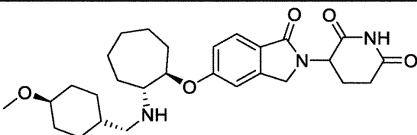
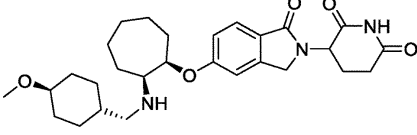
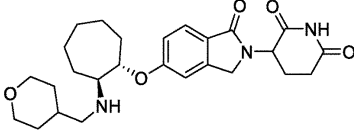
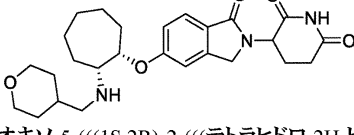
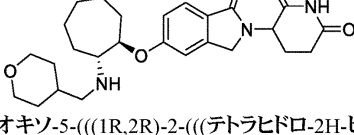
20

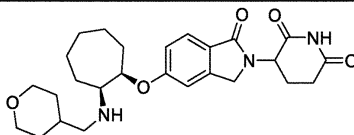
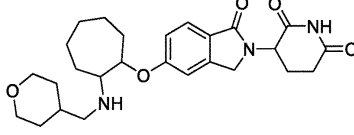
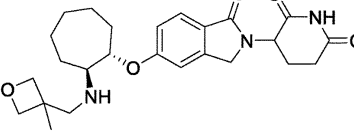
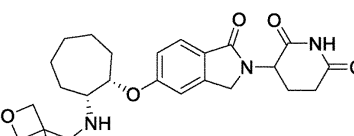
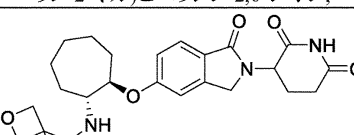
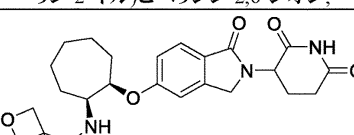
30

40

50

【表 8 2】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-((((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-((((1R,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-((((1R,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-メチルオキシセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-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 5 1 4】

10

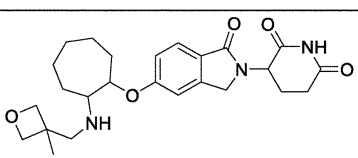
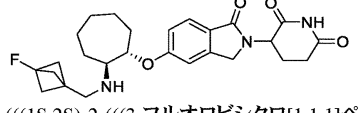
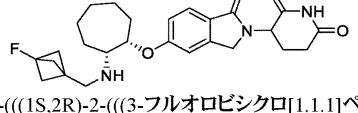
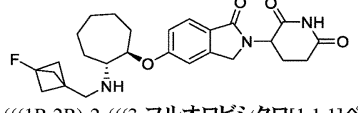
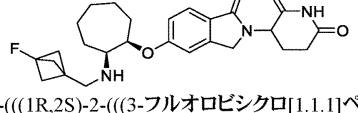
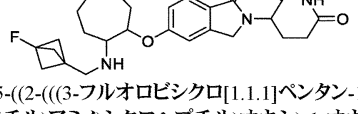
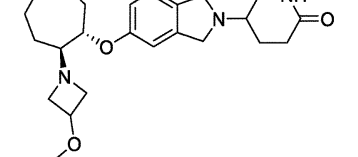
20

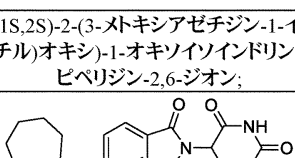
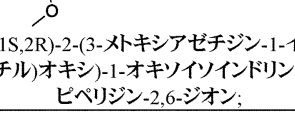
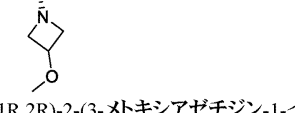
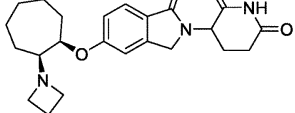
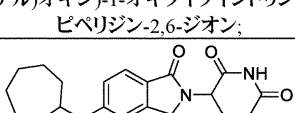
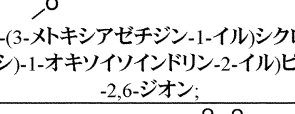
30

40

50

【表 8 3】

化合物構造／化合物名
 3-(5-((2-(((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-ジフルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(((3,3-ジフルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-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 5 1 5】

10

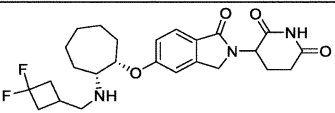
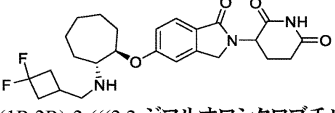
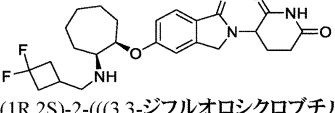
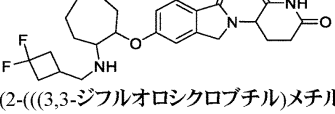
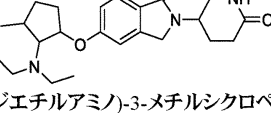
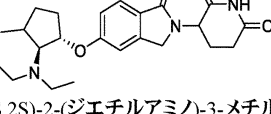
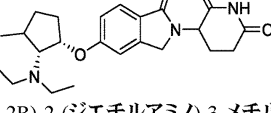
20

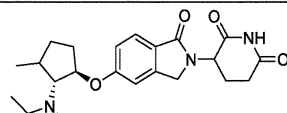
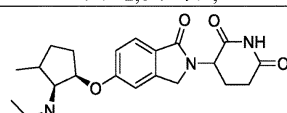
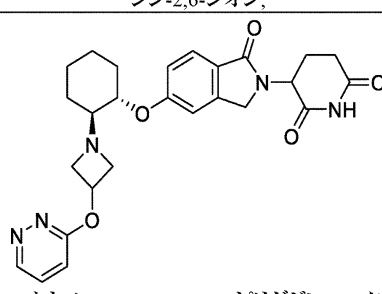
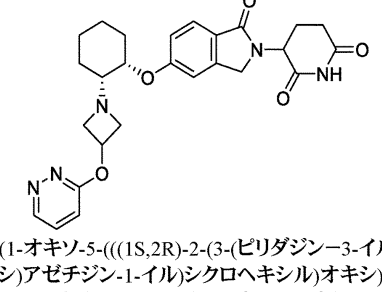
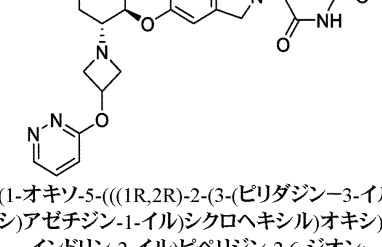
30

40

50

【表 8 4】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(5-(((1R,2S)-2-(((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(((3,3-ジフルオロシクロプロチル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

10

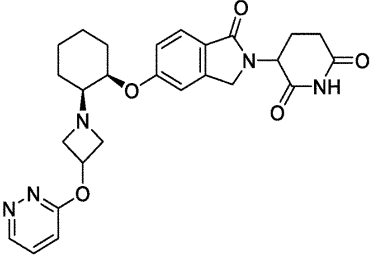
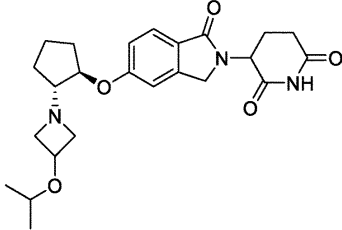
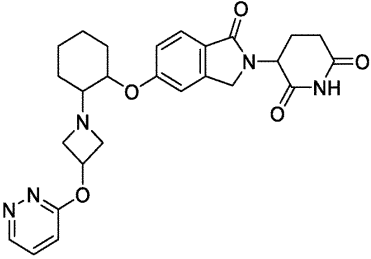
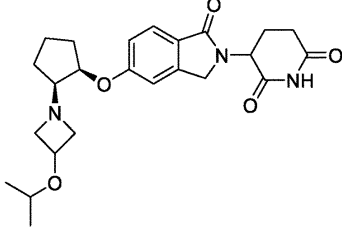
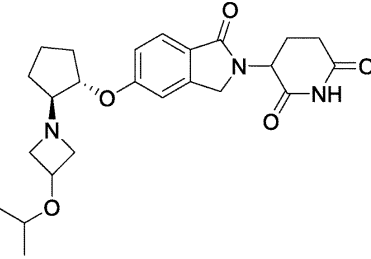
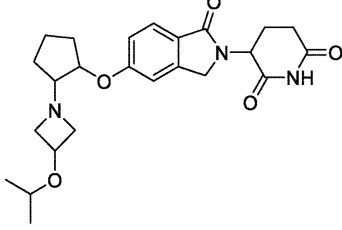
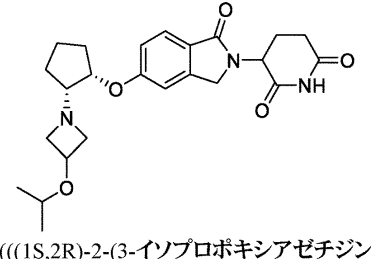
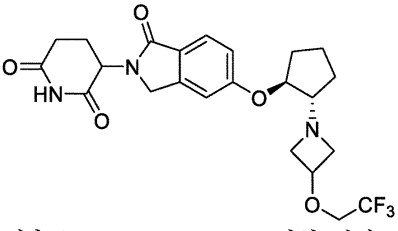
20

30

40

【 0 5 1 6 】

【表 8 5】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【 0 5 1 7 】

10

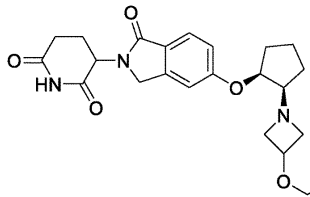
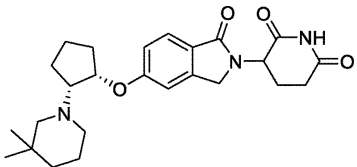
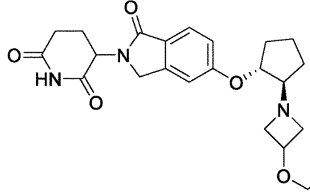
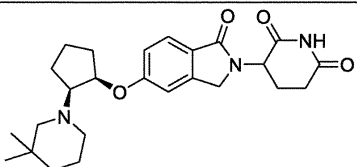
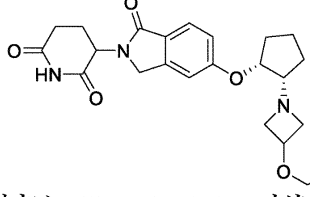
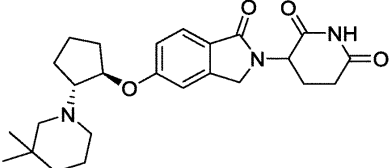
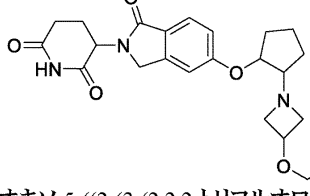
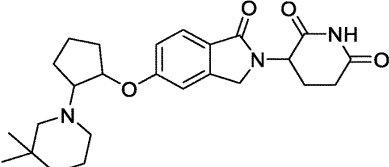
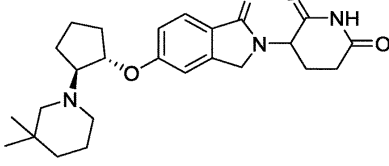
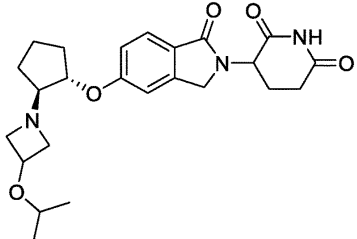
20

30

40

50

【表 8 6】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(1-オキソ-5-((2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-((2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;	 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

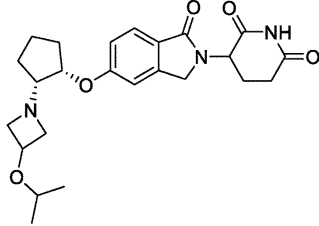
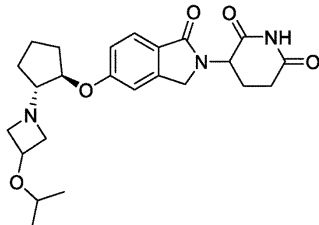
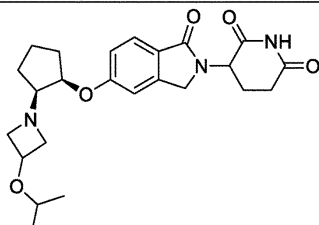
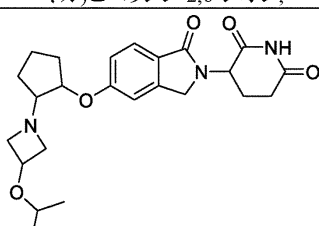
30

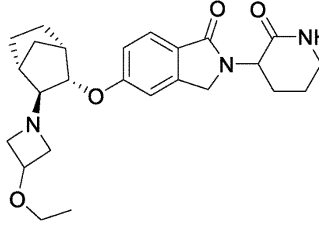
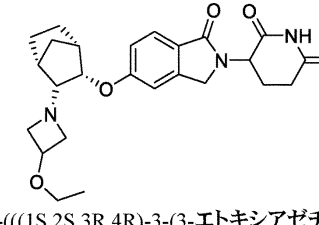
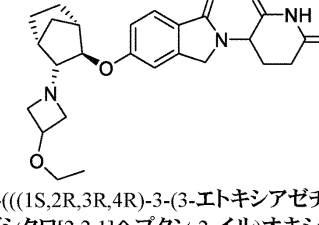
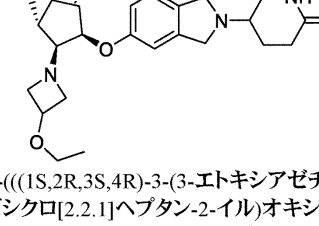
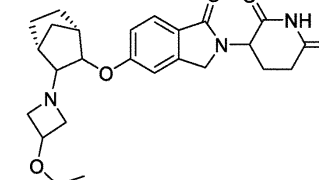
40

【0 5 1 8】

50

【表 8 7】

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-((2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S,3S,4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S,3R,4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R,3R,4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2R,3S,4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-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

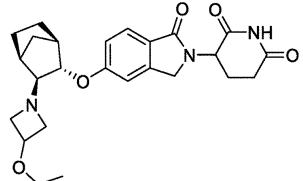
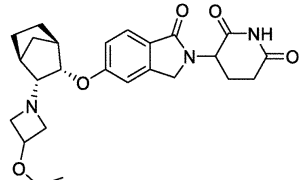
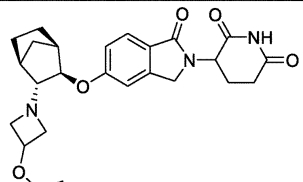
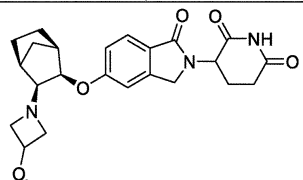
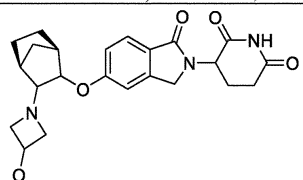
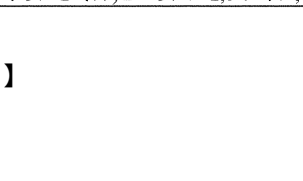
30

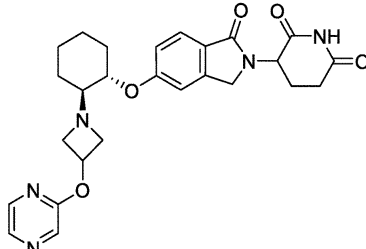
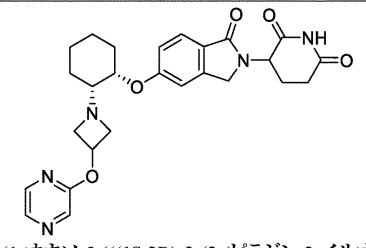
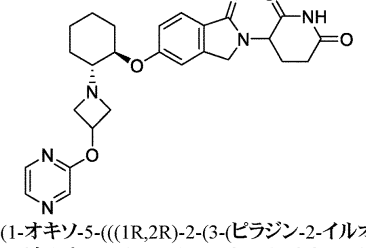
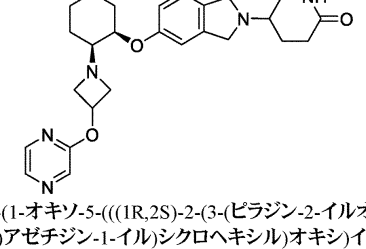
40

【0 5 1 9】

50

【表 8 8】

化合物構造／化合物名
3-(5-(((1S,4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S,3S,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2S,3R,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R,3R,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,2R,3S,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(5-(((1R,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン; 

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1S,2R)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1R,2R)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;  3-(1-オキソ-5-(((1R,2S)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;

【0 5 2 0】

10

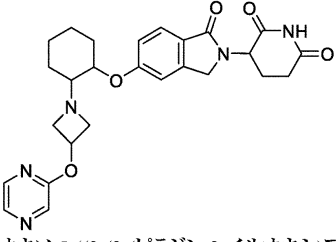
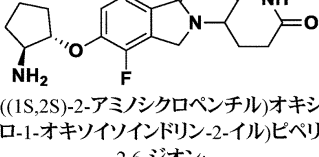
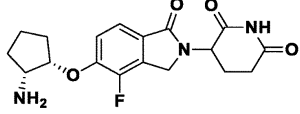
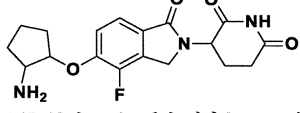
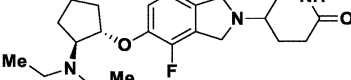
20

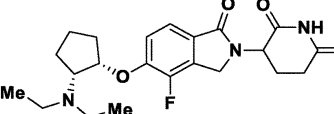
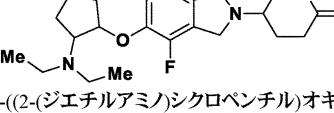
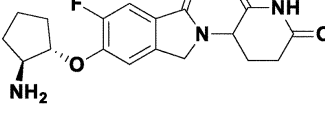
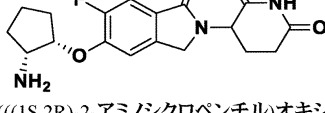
30

40

50

【表 89】

化合物構造／化合物名
 3-(1-オキソ-5-((2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン;
 3-(5-(((1S,2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1S,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1R,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1R,2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-((2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1S,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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;

化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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;
 3-(5-(((1S,2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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;
 3-(5-(((1S,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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;

【0521】

10

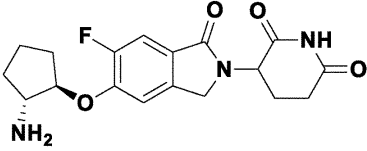
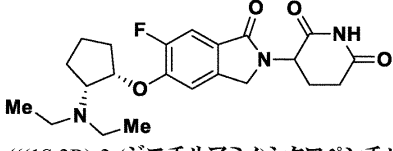
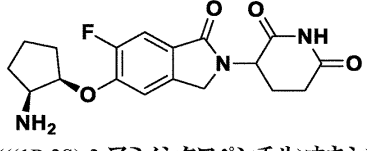
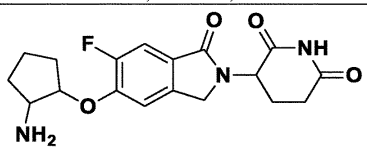
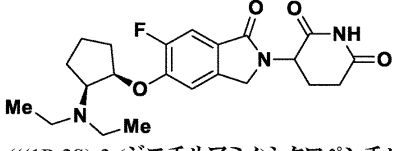
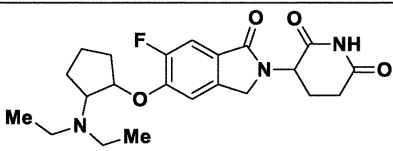
20

30

40

50

【表 90】

化合物構造／化合物名	化合物構造／化合物名
 3-(5-(((1R,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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;	 3-(5-(((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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;
 3-(5-(((1R,2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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;	 3-(5-(((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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;
 3-(5-((2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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;	 3-(5-(((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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; 及び
 3-(5-(((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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;	 3-(5-((2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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.

から選択される実施形態 1 の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【0522】

実施形態 17. 治療有効量の実施形態 1～16 及び 2A のいずれか 1 つに係る化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【0523】

実施形態 18. 少なくとも 1 つの追加の医薬品をさらに含む、実施形態 17 の医薬組成物。

【0524】

実施形態 19. IKZF2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、実施形態 17 又は実施形態 18 の医薬組成物。

【0525】

実施形態 20. IKZF2 を分解させる方法であって、それを必要とする患者に、実施形態 1～16 及び 2A のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0526】

実施形態 21. IKZF2 タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、実施形態 1～16 及び 2A のいずれか 1 つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0527】

実施形態22．I K Z F 2タンパク質レベルを調節する方法であって、それを必要とする患者に、実施形態1～16及び2Aのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0528】

実施形態23．細胞の増殖を低下させる方法であって、実施形態1～16及び2Aのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を細胞に接触させること、及びI K Z F 2タンパク質レベルを低下させることを含む方法。

10

【0529】

実施形態24．癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、実施形態1～15及び2Aのいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

【0530】

実施形態25．癌が、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、上皮小体腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膀胱癌、食道癌、胆管癌、胃癌並びに横紋筋肉腫(RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される、実施形態24の方法。

20

【0531】

実施形態26．癌が、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性癌である、実施形態24の方法。

【0532】

実施形態27．対象のI K Z F 2タンパク質レベルを低下させる方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の実施形態1～16及び2Aのいずれか1つに係る化合物、又は薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法。

【0533】

実施形態28．20～27のいずれか1つの実施形態の方法であって、投与が経口、非経口(parentally)、皮下、注射又は点滴で行われる、方法。

30

【0534】

実施形態29．I K Z F 2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、実施形態1～16及び2Aのいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【0535】

実施形態30．I K Z F 2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置用薬剤の製造における、実施形態1～16及び2Aのいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

40

【0536】

実施形態31．I K Z F 2タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害の処置用薬剤の製造における使用のための、実施形態1～16及び2Aのいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体。

【0537】

実施形態32．疾患又は障害が、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、上皮小体腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膀胱癌、食道癌、胆管癌、胃癌、並びに横紋筋肉腫(RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、及びユーイング

50

肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される、実施形態 31 の化合物。

【0538】

実施形態 33. IKZF2 タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害の処置における、実施形態 1～16 及び 2A のいずれか 1 つに係る化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体の使用。

【0539】

実施形態 34. 疾患又は障害が、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、上皮小体腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾癌、食道癌、胆管癌、胃癌、並びに横紋筋肉腫 (RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、及びユーイング肉腫から選択される軟部組織肉腫から選択される、実施形態 33 の使用。

10

【0540】

実施形態 35. 癌が、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍 (GIST) から選択される、実施形態 24 の方法。

【0541】

実施形態 36. 疾患又は障害が、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍 (GIST) から選択される、実施形態 31 の化合物。

20

【0542】

実施形態 37. 疾患又は障害が、非小細胞肺癌 (NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC)、上咽頭癌 (NPC)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌 (mssCRC)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍 (GIST) から選択される、実施形態 33 の使用。

【0543】

本開示の別の実施形態では、本開示の化合物は、エナンチオマーである。一部の実施形態では、化合物は、(S) - エナンチオマーである。他の実施形態では、化合物は、(R) - エナンチオマーである。さらに他の実施形態では、本開示の化合物は、(+) 又は (-) エナンチオマーであり得る。

30

【0544】

それらの混合物を含む全ての異性体の本開示内に含まれることを理解されたい。化合物が二重結合を含む場合、置換基は、E 又は Z 配置になる。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基は、シス又はトランス配置を有し得る。全ての互変異性体も含まれることが意図されている。

【0545】

本開示の化合物並びにその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体及びプロドラッグは、それらの互変異性体形態で (例えば、アミド又はイミノエーテル) 存在し得る。そのような互変異性体は、全て本開示の一部として本明細書で企図されている。

40

【0546】

本開示の化合物は、不斉中心又はキラル中心を含む可能性があり、したがって異なる立体異性形態で存在し得る。本開示の化合物の全ての立体異性体並びにラセミ混合物を含むそれらの混合物は、本開示の一部を形成することが意図されている。さらに、本開示は、全ての幾何異性体及び位置異性体を包含する。例えば、本開示の化合物が二重結合又は縮合環を組み込む場合、シス型及びトランス型の両方並びに混合物が本開示の範囲内に含まれる。本明細書に開示される各化合物は、化合物の一般構造に一致する全てのエナンチオマーを含む。化合物は、ラセミ体又は鏡像異性的に純粋な形態又は立体化学の観点から他の形態であり得る。分析結果は、ラセミ体、鏡像異性的に純粋な形態又は立体化学の観点から他の形態について収集されたデータを反映し得る。

50

【0547】

ジアステレオマー混合物は、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶などの当業者に周知の方法により、物理化学的相違に基づいて個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、エナンチオマー混合物を適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールやモーシェル酸クロリドなどのキラル補助剤）と反応させて、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離して個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解など）することで分離できる。また、一部の本開示の化合物は、アトロブ異性体（例えば、置換ビアリール）である可能性があり、本開示の一部と見なされる。エナンチオマーは、キラル HPLC カラムを使用して分離することもできる。

10

【0548】

本開示の化合物が異なる互変異性体形態で存在する可能性もあり、そのような形態は、全て本開示及び化学構造及び名称の範囲内に包含される。また、例えば、化合物の全てのケト-エノール及びイミン-エナミン形態は、本開示に含まれる。

【0549】

エナンチオマー形態（不斉炭素の非存在下でも存在する可能性がある）、回転異性体、アトロブ異性体及びジアステレオマー形態を含む、様々な置換基上の不斉炭素により存在する可能性があるものなど、本化合物（化合物の塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグ並びにプロドラッグの塩、溶媒和物及びエステルを含む）の全ての立体異性体は、（例えば、幾何異性体、光学異性体など同類のもの）、位置異性体であると同様に（例えば、4-ピリジル及び3-ピリジル）、本開示の範囲内であると意図される。（例えば、式（I'）又は式（I）の化合物が二重結合又は縮合環を組み込んでいる場合、シス型とトランス型との両方及び混合物が本開示の範囲内に含まれる。また、例えば、化合物の全てのケト-エノール及びイミン-エナミン形態は、本開示に含まれる。）本開示の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まないか、或いは例えばラセミ体として又は他の全て若しくは他の選択された立体異性体と混合される。

20

【0550】

本開示の化合物のキラル中心は、IUPAC 1974 勧告により定義されたように、S 又は R 配置を有することができる。特定の実施形態では、各非対称原子は、（R）-又は（S）-配置で少なくとも50%エナンチオマー過剰率、少なくとも60%エナンチオマー過剰率、少なくとも70%エナンチオマー過剰率、少なくとも80%エナンチオマー過剰率、少なくとも90%エナンチオマー過剰率、少なくとも95%エナンチオマー過剰率又は少なくとも99%のエナンチオマー過剰率を有する。不飽和二重結合を有する原子の置換基は、可能な場合、シス-（Z）-又はトランス-（E）-の形態で存在する。

30

【0551】

「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの用語の使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体又はプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグに同様に適用されることを意図している。

【0552】

本開示の化合物は、本開示の範囲内でもある塩を形成し得る。本明細書中の式の化合物への言及は、特に明記しない限り、一般にその塩への言及を含むと理解される。

40

【0553】

化合物及び中間体は、単離され、化合物自体として使用され得る。本明細書で与えられる式は、いずれも化合物の同位体標識形態と同様に非標識形態を示すことも意図している。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が選択された原子質量又は質量数を有する原子で置き換えられることを除いて、本明細書に示された式で描かれた構造を有する。本開示の化合物に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素及びそれぞれ²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁸F、³¹P、³²Pなどの同位体が含まれる。本開示は、本明細書で定義される様々な同位体標識化合物、例えば³

50

H、 ^{13}C 及び ^{14}C などの放射性同位体が存在する化合物を含む。このような同位体標識化合物は、薬物又は基質組織内分布アッセイを含むか、又は患者の放射線処置において、代謝研究 (^{14}C を使用)、反応速度論研究 (^2H 又は ^3H を使用)、陽電子放射断層撮影 (PET) 又は単光子放射コンピューター断層撮影 (SPECT) などの検出又はイメージング技術に役立つ。特に、 ^{18}F 、 ^{11}C 又は標識化合物は、PET 又は SPECT 研究に特に望ましい可能性がある。

【0554】

さらに、より重い同位体、特に重水素 (すなわち ^2H 又は D) での置換は、代謝の安定性が向上するため、特定の治療上の利点が見られる可能性がある。例えば、インビボにおいて半減期の延長、必要な投与量の削減、CYP450 阻害の低減 (競合又は時間依存) 又は治療指数の改善である。例えば、重水素による置換は、競合 CYP450 阻害、時間依存 CYP450 不活性化など、重水素化されていない化合物の望ましくない副作用を調節し得る。これに関連して、重水素は、本開示の化合物における置換基と見なされることが理解される。そのようなより重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本明細書で使用される「同位体濃縮係数」という用語は、特定の同位体の同位体存在度と自然存在度との比を意味する。本開示の化合物中の置換基が重水素と表示される場合、そのような化合物は、指定された各重水素原子に対して少なくとも 3500 (各指定された重水素原子で 52.5% 重水素取り込み)、少なくとも 4000 (60% 重水素取り込み)、少なくとも 4500 (67.5% 重水素の取り込み)、少なくとも 5000 (75% 重水素の取り込み)、少なくとも 5500 (82.5% 重水素の取り込み)、少なくとも 6000 (90% 重水素の取り込み)、少なくとも 6333.3 (95% 重水素の取り込み)、少なくとも 6466.7 (97% 重水素の取り込み)、少なくとも 6600 (99% 重水素の取り込み) 又は少なくとも 6633.3 (99.5% 重水素の取り込み) の同位体濃縮係数を有する。

【0555】

本開示の同位体標識化合物は、一般に、当業者に周知の従来の技術により、又は下記の非同位体標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用することにより、スキーム又は実施例及び調整の開示された手順を実施することにより調製することができる。

【0556】

本開示に従い薬学的に許容される溶媒和物には、結晶化の溶媒が同位体置換されたもの、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSO が含まれる。

【0557】

本開示は、IKZF2 タンパク質レベルの調節剤である化合物に関する。一実施形態では、本開示の化合物は、IKZF2 タンパク質レベルを減少させる。さらに一実施形態では、本開示の化合物は、IKZF2 タンパク質レベルを低下させる。別の実施形態では、本開示の化合物は、IKZF2 の分解剤である。

【0558】

本開示は、IKZF2 及び IKZF4 タンパク質レベルの調節剤である化合物に関する。一実施形態では、本開示の化合物は、IKZF2 及び IKZF4 タンパク質レベルを減少させる。さらに一実施形態では、本開示の化合物は、IKZF2 及び IKZF4 タンパク質レベルを低下させる。別の実施形態では、本開示の化合物は、IKZF2 の分解剤である。

【0559】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、他のタンパク質に対し選択的である。本明細書で使用される場合、「選択的調節剤」、「選択的分解剤」又は「選択的化合物」は、例えば、他のタンパク質よりも効果的に特定のタンパク質のレベルを調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は特定のタンパク質を分解する本開示の化合物を意味する。「選択的調節剤」、「選択的分解剤」又は「選択的化合物」は、例えば、化合物の、特定のタンパク質のレベルを調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は特定のタンパク質を分解する能力を、他のタンパク質のレベルを調節するか、減少させるか

若しくは低下させるか、又は他のタンパク質を分解する能力と比較することにより特定することができる。いくつかの実施形態では、選択性は、化合物の EC₅₀ 又は IC₅₀ を測定することにより特定することができる。

【0560】

いくつかの実施形態では、本願の化合物は、選択的 IKZF2 調節剤である。本明細書で使用される場合、「選択的 IKZF2 調節剤」、「選択的 IKZF2 分解剤」又は「選択的 IKZF2 化合物」は、例えば、任意の他のタンパク質、特に Ikaros タンパク質ファミリー（例えば、IKZF1、IKZF3、IKZF4 及び IKZF5）からの任意のタンパク質（転写因子）よりも効果的に IKZF2 タンパク質のレベルを調節するか、減少させるか若しくは低下させるか、又は IKZF2 タンパク質を分解する本願の化合物を指す。

10

【0561】

「選択的 IKZF2 調節剤」、「選択的 IKZF2 分解剤」又は「選択的 IKZF2 化合物」は、例えば、化合物の、IKZF2 タンパク質レベルを調節する能力を、Ikaros タンパク質ファミリーの他のメンバー又は他のタンパク質のレベルを調節する能力と比較することにより特定することができる。例えば、物質は、IKZF2 タンパク質レベル並びに IKZF1、IKZF3、IKZF4、IKZF5 及び他のタンパク質を調節する能力についてアッセイされ得る。いくつかの実施形態では、選択性は、化合物の EC₅₀ を測定することにより特定することができる。いくつかの実施形態では、選択的 IKZF2 分解剤は、化合物の、IKZF2 を分解する能力を、Ikaros タンパク質ファミリーの他のメンバー又は他のタンパク質を分解する能力と比較することにより特定される。

20

【0562】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、他のタンパク質（例えば、IKZF1、IKZF3、IKZF4 及び IKZF5）に対して少なくとも 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍又は 100 倍の選択性を示す IKZF2 分解剤である。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、他のタンパク質に対して最大 1000 倍の選択性を示す。

【0563】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、他の Ikaros タンパク質ファミリーのメンバー（例えば、IKZF1、IKZF3、IKZF4 及び IKZF5）に対して少なくとも 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍又は 100 倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、他の Ikaros タンパク質ファミリーのメンバー（例えば、IKZF1、IKZF3、IKZF4 及び IKZF5）に対して最大 1000 倍の選択性を示す。

30

【0564】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、IKZF1 に対して少なくとも 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍又は 100 倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、IKZF1 に対して最大 1000 倍の選択性を示す。

【0565】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、IKZF3 に対して少なくとも 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍又は 100 倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、IKZF3 に対して最大 1000 倍の選択性を示す。

40

【0566】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、IKZF4 に対して少なくとも 2 倍、3 倍、5 倍、10 倍、25 倍、50 倍又は 100 倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2 の分解について、IKZF4 に対して最大 1000 倍の選択性を示す。

【0567】

50

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2の分解について、IKZF5に対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2の分解について、IKZF5に対して最大1000倍の選択性を示す。

【0568】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、他のIkaroスタンパク質ファミリーのメンバー（例えば、IKZF1、IKZF3及びIKZF5）に対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、他のIkaroスタンパク質ファミリーのメンバー（例えば、IKZF1、IKZF3及びIKZF5）に対して最大1000倍の選択性を示す。

10

【0569】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、IKZF1に対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、IKZF1に対して最大1000倍の選択性を示す。

【0570】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、IKZF3に対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、IKZF3に対して最大1000倍の選択性を示す。

20

【0571】

特定の実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、IKZF5に対して少なくとも2倍、3倍、5倍、10倍、25倍、50倍又は100倍の選択性を示す。様々な実施形態では、本願の化合物は、IKZF2及びIKZF4の分解について、IKZF5に対して最大1000倍の選択性を示す。

【0572】

いくつかの実施形態では、IKZF2の分解は、EC50によって測定される。

【0573】

効力は、EC50値によって決定することができる。実質的に同様の分解条件下で決定される場合、より低いEC50値を有する化合物は、より高いEC50値を有する化合物と比較してより強力な分解剤である。いくつかの実施形態では、実質的に同様の条件は、特定のタンパク質又はそのいずれかの断片を発現する細胞におけるタンパク質レベルの分解を決定することを含む。

30

【0574】

本開示は、本明細書に記載の化合物及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体並びに本明細書に記載の1つ以上の化合物を含む医薬組成物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を対象とする。

【0575】

E. 式(I')又は式(I)の化合物の合成方法

本開示の化合物は、標準的な化学を含む様々な方法により作製され得る。適切な合成経路は、以下に与えられるスキームに示されている。

【0576】

本開示の化合物は、以下の合成スキームにより部分的に示されるように、有機合成の分野で公知の方法により調製され得る。以下のスキームでは、一般的な原則又は化学に従い、必要に応じて感受性又は反応性基の保護基が使用されることが十分に理解される。保護基は、有機合成の標準的な方法に従い操作される。(T. W. Green and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)

50

。これらの基は、当業者に容易に明らかな方法を使用して、化合物合成の都合の良い段階で除去される。選択プロセス並びに反応条件及びそれらの実行順序は、式（Ⅰ'）又は式（Ⅰ）の化合物の調製と一致しているものとする。

【0577】

当業者は、本開示の化合物に立体中心が存在するかどうかを認識するであろう。したがって、本開示は、（合成で特定されない限り）可能な立体異性体の全てを含み、ラセミ化合物だけでなく、個々の鏡像異性体及び／又はジアステレオマーも含む。化合物が単一の鏡像異性体又はジアステレオマーとして望まれる場合、それは、立体特異的合成により又は最終生成物若しくは任意の都合の良い中間体の分割により得られ得る。最終生成物、中間体又は出発物質の分離は、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって影響を受け得る。例えば、E. L. Eliel、S. H. Wilen及びL. N. Manderによる“*Stereochemistry of Organic Compounds*”（Wiley-Interscience, 1994）を参照されたい。

10

【0578】

本明細書に記載の化合物は、市販の出発材料から作製され得るか、又は公知の有機、無機及び／又は酵素プロセスを使用して合成され得る。

【0579】

化合物の調製

本開示の化合物は、有機合成の当業者に周知の多くの方法で調製することができる。例として、本開示の化合物は、有機合成化学の分野で公知の合成方法又は当業者に理解されるようなその変形と共に、以下に記載の方法を使用して合成することができる。好ましい方法は、以下に説明する方法を含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0580】

本開示の化合物は、中間体Ⅰ-a、Ⅰ-b、Ⅰ-c、Ⅰ-d、Ⅰ-e、Ⅰ-f、Ⅱ-a、Ⅱ-b、Ⅱ-c、Ⅲ-a、Ⅲ-b、Ⅲ-c、Ⅳ-a、Ⅳ-b、Ⅳ-c、Ⅳ-d1、Ⅳ-d2、Ⅳ-e1、Ⅳ-e2、Ⅳ-f、Ⅴ-a、Ⅴ-b、Ⅴ-c1、Ⅴ-c2、Ⅴ-d1及びⅤ-d2の組み立ての異なる順序を含む一般スキームⅠ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ及びⅤに概説されるステップに従うことにより合成することができる。出発物質は、市販されているか、又は報告された文献の公知の手順によって若しくは図示されているように作製される。

30

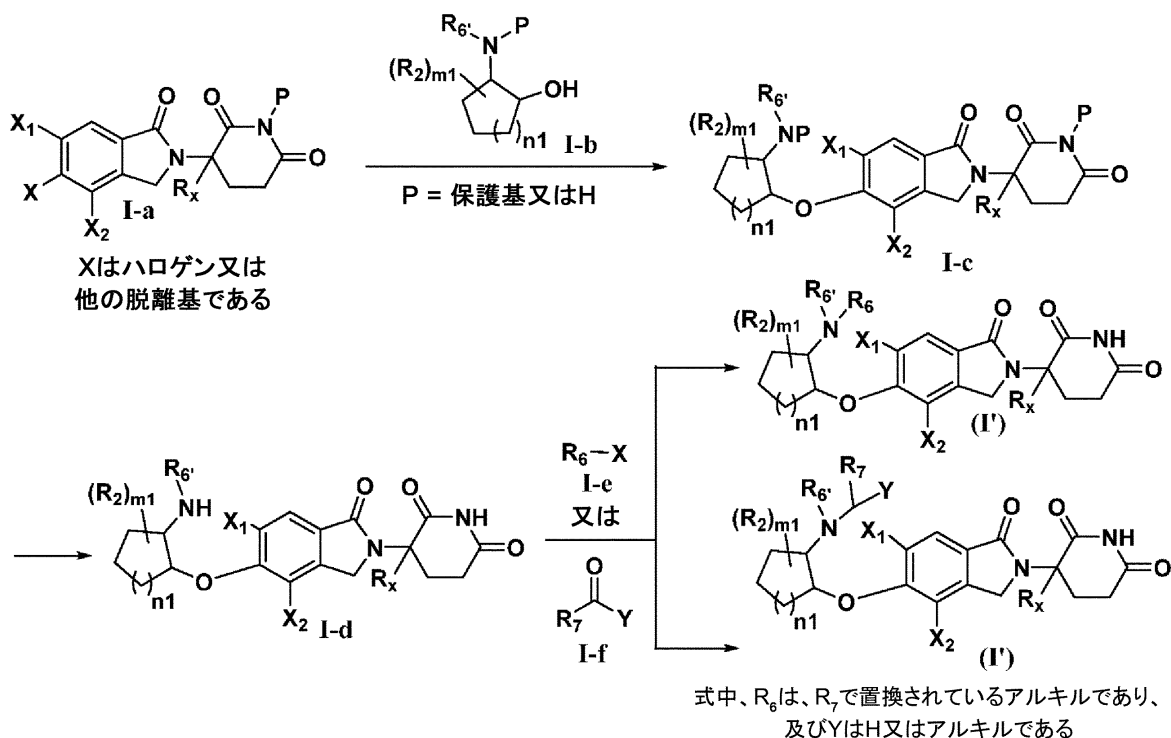
【0581】

一般スキームⅠ

40

50

【化 1 9 3】

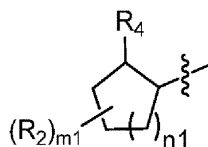


式中、 R_x 、 R_2 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_2 、 m_1 、及び n_1 は、式 (I') で定義される通りである。

【0 5 8 2】

R_1 が

【化 1 9 4】



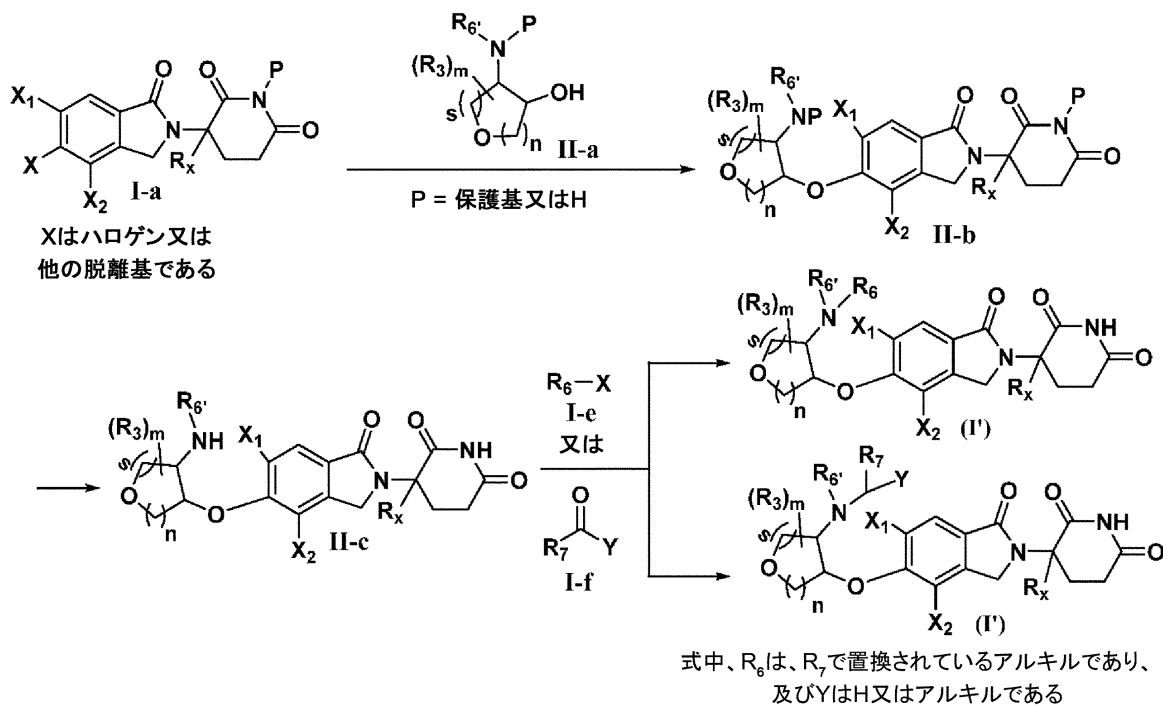
であり、 R_4 が $-\text{NR}_6\text{R}_6$ であり、及び R_6 が、 R_7 で置換されているアルキル又は任意選択により置換されているアルキルである式 (I') の化合物を、中間体 I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、及びI-fを使用して調製する一般的な方法が、一般スキーム I に概説される。触媒 (例えば、 Ni (グリム) Cl_2 と 4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ジピリジル (dtbbpy)) 及び光触媒 (例えば、4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -2, 2'-ビピリジン-N1, N1'] ビス [3, 5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N] フェニル-C] イリジウム (III) ヘキサフルオロホスフェート ($\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$)、塩基 (例えば、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジン (TMP)、キヌクリジン又は炭酸カリウム (K_2CO_3)) を使用して、及び溶媒 (例えば、アセトニトリル (MeCN)) 中において、青色 LED 光の照射下で I-a を 1, 2-アミノアルコール I-b とカップリングすると、I-c が生じる。P が保護基 (例えば tert-ブチルオキシカルボニル (Boc) 又は 2-(トリメチルシリル) エトキシメチル (SEM)) の場合、任意選択により高温で、溶媒 (例えば、テトラヒドロフラン (THF)、 MeCN 、又はジクロロメタン (DCM)) 中のトリフルオロ酢酸 (TFA)、メタンスルホン酸 (MsOH)、又は塩酸 (HCl) などの強酸を使用して中間体 I-c を脱保護することにより、I-d が提供される。I-d をアルデヒド又はケトン I-f で還元的

にアミノ化することにより、 R_6 が置換アルキルである式(I')の化合物が提供される。或いは、塩基(例えば、トリエチルアミン(Et_3N)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン($i-Pr_2NEt$)、炭酸セシウム(Cs_2CO_3)等)の存在下、溶媒(例えば、 $MeCN$ 、 N,N -ジメチルホルムアミド(DMF)等)中において、及び任意選択により高温でI-dをハロゲン化、トシル化又はメシル酸アルキルI-eによってアルキル化することにより、 R_6 が任意選択により置換されているアルキルである式(I')の化合物を得ることができる。

【0583】

一般スキームII

【化195】

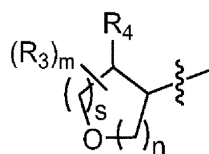


式中、 R_x 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_2 、 m 、 n 、及び s は、式(I')で定義される通りである。

【0584】

R_1 が

【化196】



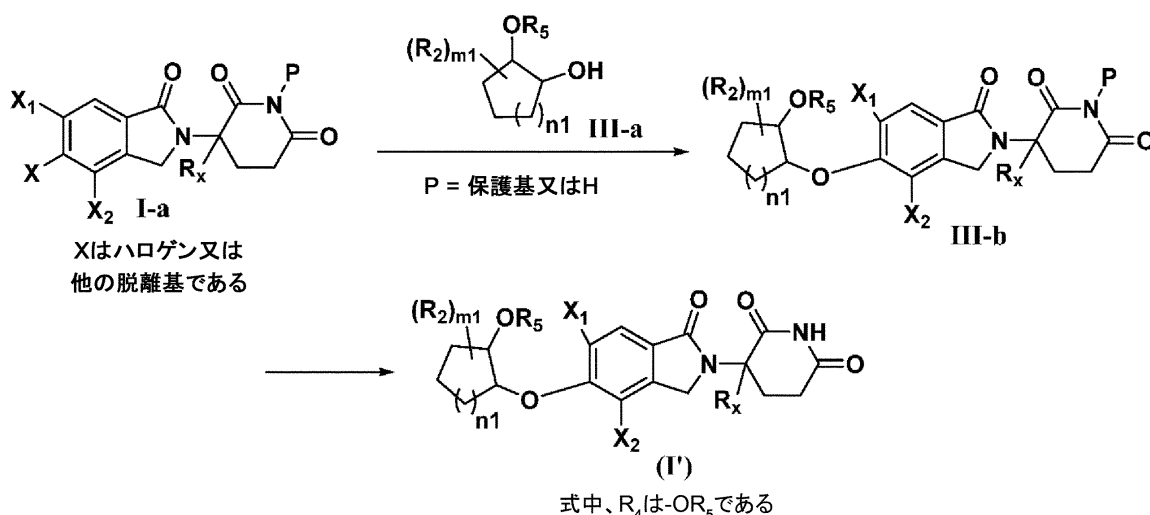
であり、 R_4 が $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 が、 R_7 で置換されているアルキル又は任意選択により置換されているアルキルである式(I')の化合物を、中間体I-a、II-a、II-b、II-c、I-e、及びI-fを使用して調製する一般的な方法が、一般スキームIIに概説される。触媒(例えば、 Ni (グリム) Cl_2 と4,4'-ジ-*tert*-ブチル-2,2'-ジピリジル($dtbbpy$)及び光触媒(例えば、4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ジピリジン-N1,N1'-ビス[3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート($Ir[(dF(CF_3)ppy)_2d$

ttbbpy]PF₆))、塩基(例えば、TMP、キヌクリジン又はK₂CO₃)を使用して、及び溶媒(例えば、MeCN)中において、青色LED光の照射下でI-aを1, 2-アミノアルコールII-aとカップリングすると、II-bが生じる。Pが保護基(例えば、Boc又はSEM)の場合、任意選択により高温で、溶媒(例えば、THF、MeCN、又はDCM)中のTFA、MsOH、又はHClなどの強酸を使用して中間体II-bを脱保護することにより、II-cが提供される。II-cをアルデヒド又はケトンII-fで還元的にアミノ化することにより、R₆が置換アルキルである式(I')の化合物が提供される。或いは、塩基(例えば、Et₃N、i-Pr₂NEt、Cs₂CO₃等)の存在下、溶媒(例えば、MeCN、DMF等)中において、及び任意選択により高温でII-cをハロゲン化、トシル化又はメシル酸アルキルII-eによってアルキル化することにより、R₆が任意選択により置換されているアルキルである式(I')の化合物を得ることができる。

【0585】

一般スキームIII

【化197】

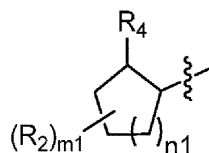


式中、R_x、R₂、R₅、X₁、X₂、m₁、及びn₁は、式(I')で定義される通りである。

【0586】

R₁が

【化198】



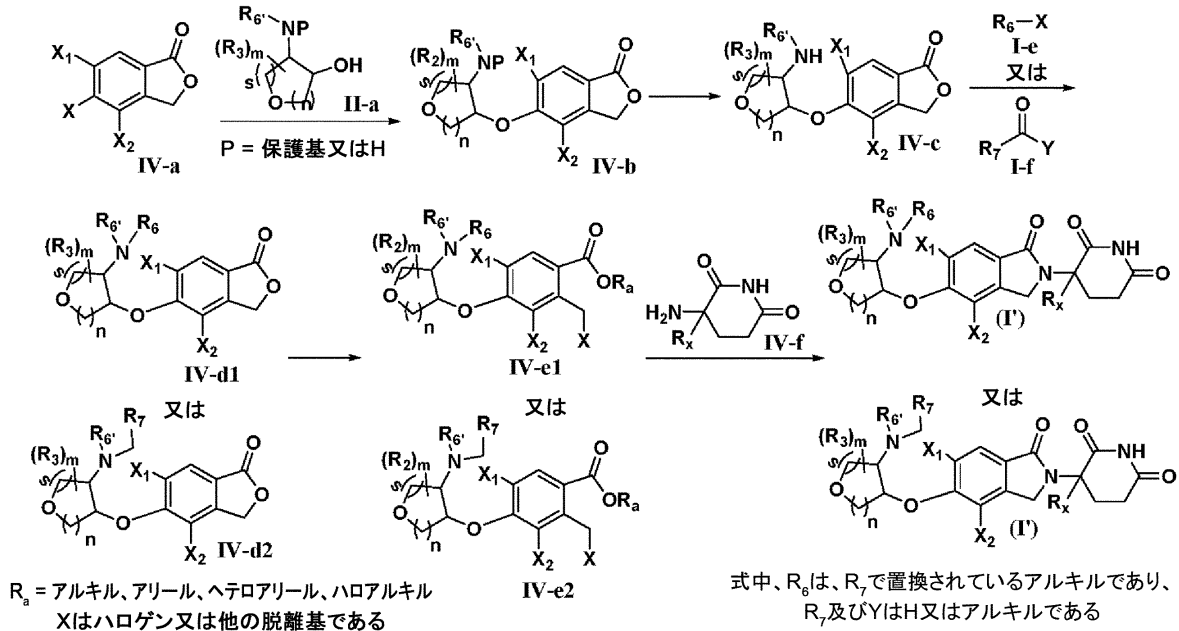
であり、及びR₄が-OR₅である式(I')の化合物を、中間体I-a、III-a、及びIII-bを使用して調製する一般的な方法が、一般スキームIIIに概説される。触媒(例えば、Ni(グリム)Cl₂と4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ジピリジル(dtbbpy))及び光触媒(例えば、4, 4'-ビス(1, 1'-ジメチルエチル)-2, 2'-ジピリジン-N1, N1']ビス[3, 5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆))、塩基(例えば、TMP、キヌクリジン又はK₂CO₃)を使用して、及び溶媒(例えば、MeCN)中において、青色LED光の照射下でI-aを1, 2-ジオール類又は1, 2-エーテ

アルコール類ⅠⅠⅠ-aとカップリングすると、ⅠⅠⅠ-bが生じる。Pが保護基（例えば、SEM）の場合、任意選択により高温で、溶媒（例えば、THF、MeCN、又はDCM）中のTFA、MsOH、又はHClなどの強酸を使用して中間体ⅠⅠⅠ-bを脱保護することにより、R₅がH又は置換アルキルである式（Ⅰ'）の所望の化合物が提供される。

【 0 5 8 7 】

一般スキーム I V

【化 1 9 9】

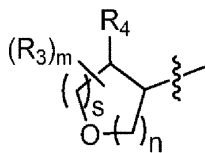


式中、 R_x 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_2 、 m 、 n 、及び s は、式(Ⅰ')で定義される通りである。

【 0 5 8 8 】

R₁が

【化 2 0 0】



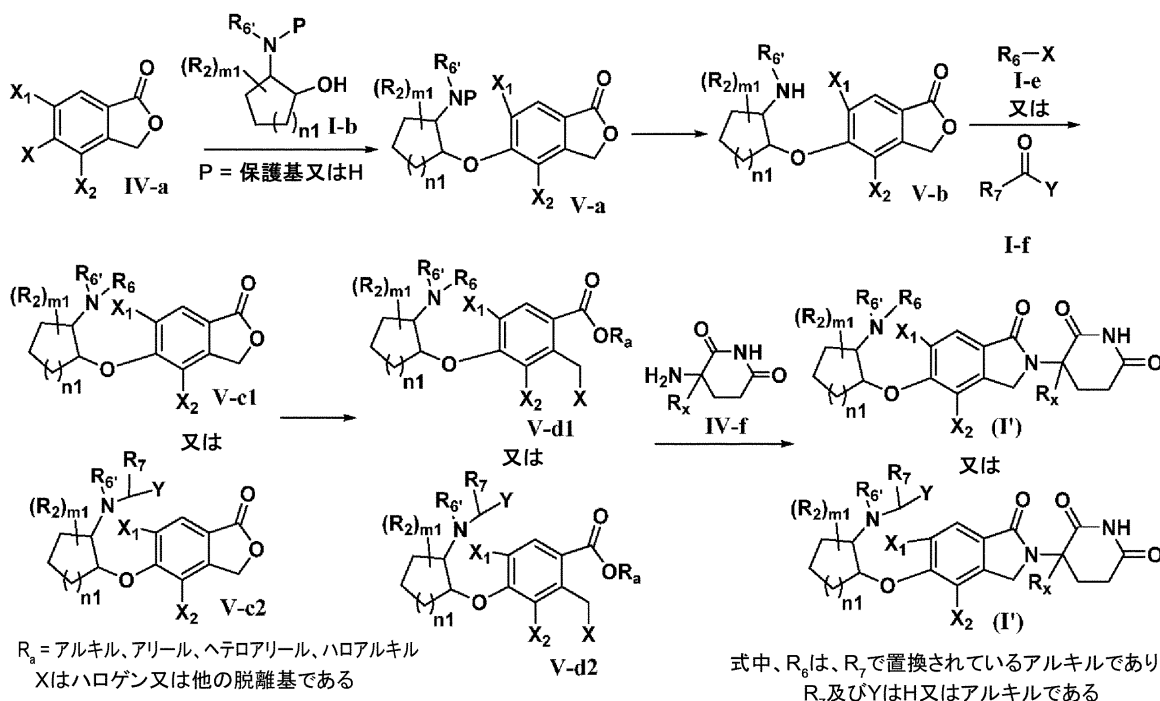
であり、 R_4 が $-NR_6R_6$ であり、及び R_6 が、 R_7 で置換されているアルキル又は任意選択により置換されているアルキルである式(I')の化合物を、中間体IV-a、IV-b、IV-c、IV-d1、IV-d2、IV-e1、IV-e2、IV-f、I-e、及びI-fを使用して調製する一般的な方法が、一般スキームIVに概説される。触媒(例えば、Ni(グリム)Cl₂と4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(dtbbpy))及び光触媒、(例えば、4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'-ビピリジン-N1,N1'-ビス[3,5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆))、塩基(例えば、TMP、キヌクリジン、又はK₂CO₃)を使用して、及び溶媒(例えば、MeCN)中において、青色LED光の照射下でIV-aを1,2-アミノアルコールII-aとカップリングすると、IV-bが生じる。Pが保護基(例えば、Boc)の場合、任意選択により高温で、溶媒(例えばTHF又はDCM)中のTFA又はHClなどの強酸を

使用して中間体 $IV-b$ を脱保護すると、 $IV-c$ が生じる。 $IV-c$ をアルデヒド又はケトン $I-f$ で還元的にアミノ化することにより、 $IV-d$ が提供される。或いは、化合物 $IV-d$ は、塩基（例えば、 Et_3N 、 $i-Pr_2NEt$ 、 Cs_2CO_3 等）の存在下、溶媒（例えば、 $MeCN$ 、 DMF 等）中において、及び任意選択により高温で $IV-c$ をハロゲン化、トシル化又はメシル酸アルキル $I-e$ によってアルキル化することにより得ることができる。次に高温で溶媒（例えば、 $EtOH$ ）中の $SOCl_2$ を使用して中間体 $IV-d$ を対応するハロエステル中間体 $IV-e$ に変換することができる。高温で溶媒（例えば、 DMF ）中の塩基（例えば、 $i-Pr_2NEt$ ）と共に 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン $IV-f$ （又はその HCl 又は CF_3CO_2H 塩）を用いて $IV-e$ を環化することにより、 R_6 が置換アルキルである式 (I') の化合物が提供される。

【 0 5 8 9 】

一般スキーム V :

【化 2 0 1】

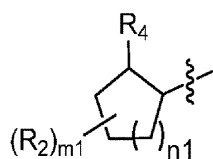


式中、 R_x 、 R_3 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_2 、 m 、 n 、及び s は、式(Ⅰ')で定義される通りである。

【 0 5 9 0 】

R_1 が

【化 2 0 2】



であり、 R_4 が $-NR_6R_6-$ であり、及び R_6 が、 R_7 で置換されているアルキル又は任意選択により置換されているアルキルである式(Ⅰ')の化合物を、中間体ⅠⅤ-a、ⅠⅤ-f、Ⅴ-a、Ⅴ-b、Ⅴ-c1、Ⅴ-c2、Ⅴ-d1、Ⅴ-d2、Ⅰ-b、Ⅰ-e、及びⅠ-fを使用して調製する一般的な方法が、一般スキームⅤに概説される。触媒(例えば、 Ni (グリム) Cl_2 と4,4-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(dtbpy))及び光触媒(例えば、4,4'-ビス(1,1-ジメチルエチル)-2,2'

ービピリジン-N1, N1']ビス[3, 5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート($\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$))、塩基(例えば、TMP、キヌクリジン、又は K_2CO_3)を使用して、及び溶媒(例えば、MeCN)中において、青色LED光の照射下でIV-aを1, 2-アミノアルコールI-bとカップリングすると、V-aが生じる。Pが保護基(例えば、Boc)の場合、任意選択により高温で、溶媒(例えば、THF又はDCM)中のTFA又はHClなどの強酸を使用して中間体V-aを脱保護すると、V-bが生じる。V-bをアルデヒド又はケトンI-fで還元的にアミノ化することにより、V-c2が提供される。塩基(例えば、 Et_3N 、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ 、 Cs_2CO_3 等)の存在下、溶媒(例えば、MeCN、DMF等)中において、及び任意選択により高温でV-bをハロゲン化、トシル化又はメシル酸アルキルI-eによってアルキル化することにより、V-c1を得ることができる。次に溶媒(例えば、EtOH)中の SOCl_2 を使用して、及び任意選択により高温で中間体V-c1及びV-c2を対応するハロエステル中間体V-d1及びV-d2に変換することができる。溶媒(例えば、DMF)中の塩基(例えば、 $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$)を使用して、及び任意選択により高温で3-アミノピペリジン-2, 6-ジオンIV-f(又はそのHCl又は $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩)によってV-d1又はV-d2を環化することにより、 R_6 が置換アルキル又は任意選択により置換されているアルキルである式(I')の化合物が提供される。

【0591】

上記のプロセスで得られたエナンチオマー、ジアステレオマー及びシス／トランス異性体の混合物は、分離の性質に応じて、キラル塩法、順相、逆相又はキラルカラムを使用したクロマトグラフィーによって単一成分に分離できる。

【0592】

本開示の化合物又は中間体から得られるラセミ体は、公知の方法、例えば光学活性な酸又は塩基で得られたジアステレオマー塩の分離及び光学活性な酸又は塩基化合物の遊離により、光学対掌体に分割することができる。したがって、特に例えば光学活性な酸、例えば酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジ-O, O'-p-トルオイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸又はカンファー-10-スルホン酸で形成された塩の分別結晶化により、本開示の化合物をそれらの光学対掌体に分割するために塩基性部分構造を使用することができる。本開示のラセミ化合物又はラセミ中間体は、キラルクロマトグラフィー、例えばキラル吸着剤を使用する高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)によっても分割することができる。

【0593】

得られた立体異性体の混合物は、いずれも成分の物理化学的差異に基づいて、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別結晶により、純粋又は実質的に純粋な幾何異性体又は光学異性体、ジアステレオマー、ラセミ体に分離できる。

【0594】

上記の説明及び式において、様々な基 R_x 、 R_2 、 R_3 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 X_1 、 X_2 、 m 、 m_1 、 n 、 n_1 及び s 並びに他の変数は、特に明記しない限り、上記で定義した通りであることを理解されたい。さらに、合成目的のために、一般スキームI、II、III、IV及びVの化合物は、本明細書で定義される式(I')の化合物の一般的な合成方法を説明するために選ばれたラジカルを用いた単なる代表的なものである。

【0595】

F. 式(I')又は式(I)の化合物の使用方法

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの調節に関連する患者の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、IKZF2タンパク質レベルの調節に関連する疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性

10

20

30

40

50

体を含む組成物を投与することを含む。

【0596】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0597】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0598】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、IKZF2タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0599】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去のための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0600】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去のための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0601】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0602】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒

10

20

30

40

50

和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0603】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを調節する方法を対象とする。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、IKZF2タンパク質の分解により調節される。他の実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により調節される。

10

【0604】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下又は減少に関連する患者の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0605】

本開示は、IKZF2依存性の疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去において使用される薬剤の調製のためのIKZF2の分解剤の使用にも関し、ここで、薬剤は、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を含む。

20

【0606】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関し、ここで、薬剤は、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を含む。

30

【0607】

別の態様では、本開示は、媒介されるIKZF2依存性の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造方法に関し、ここで、薬剤は、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を含む。

【0608】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの調節に関する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、IKZF2タンパク質の分解により調節される。いくつかの実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により調節される。

40

【0609】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの調節に関する疾患の処置における

50

使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、IKZF2タンパク質の分解により調節される。いくつかの実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により調節される。

【0610】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節に関する疾患の処置における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、IKZF2タンパク質の分解により調節される。いくつかの実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により調節される。

10

【0611】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下に関する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、IKZF2タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により低下する。

20

【0612】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの低下に関する疾患の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、IKZF2タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により低下する。

30

【0613】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの低下に関する疾患の処置における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2タンパク質レベルは、IKZF2タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2タンパク質の分解により低下する。

40

【0614】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの減少に関する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2レベルは、IKZF2タンパク質の分解により減少

50

する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 タンパク質の分解により減少する。

【0615】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少に関する疾患の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 レベルは、I K Z F 2 タンパク質の分解により減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 タンパク質の分解により減少する。

10

【0616】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルの減少に関する疾患の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、I K Z F 2 タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 タンパク質の分解により減少する。

20

【0617】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 活性を阻害する方法に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0618】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 活性を阻害するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

30

【0619】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 の分解による I K Z F 2 活性の阻害における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0620】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 活性を阻害するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

40

【0621】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 活性を阻害する方法に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0622】

50

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 活性を阻害するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0623】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解による I K Z F 2 及び I K Z F 4 活性の阻害における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

10

【0624】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 活性を阻害するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

20

【0625】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 活性を阻害するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

30

【0626】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節に関連する疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節に関連する疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0627】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを調節する方法を対象とする。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により調節される。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により調節される。

40

【0628】

50

本開示の別の態様は、I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少に関連する疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少に関連する疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。

10

【0629】

別の態様では、本開示は、I K Z F 4 タンパク質レベルを調節するか、低下させるか又は減少させる方法を対象とする。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。他の実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。

20

【0630】

本開示の別の態様は、I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少に関連する疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。

30

【0631】

本開示の別の態様は、I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少に関連する疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。

40

【0632】

別の態様では、本開示は、I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少に関連する疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を対象とする。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより

50

媒介される I K Z F 4 タンパク質の分解により調節されるか、低下するか又は減少する。

【0633】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0634】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを低下させる方法を対象とする。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。

【0635】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの減少に関連する疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの減少に関連する疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0636】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを減少させる方法を対象とする。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により減少する。

【0637】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節に関連する患者の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、癌及び転移からなる群から選択される。

【0638】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの低下に関連する患者の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (

10

20

30

40

50

Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、癌及び転移からなる群から選択される。

【0639】

本開示の別の態様は、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルの減少に関連する患者の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関し、この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。一実施形態では、疾患又は障害は、癌及び転移からなる群から選択される。

10

【0640】

本開示は、ⅠKZF2及びⅠKZF4依存性の疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去において使用される薬剤の調製のためのⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルの調節剤の使用にも関し、ここで、薬剤は、式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を含む。別の態様では、本開示は、ⅠKZF2及びⅠKZF4依存性の疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造方法に関し、ここで、薬剤は、式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を含む。

20

【0641】

本開示の別の態様は、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルの調節に関する疾患を処置するための薬剤の製造における使用のための、式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルは、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質の分解により調節される。他の実施形態では、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質の分解により調節される。

30

【0642】

別の態様では、本開示は、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルの調節に関する疾患の処置における使用のための、式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルは、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質の分解により調節される。他の実施形態では、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質の分解により調節される。

40

【0643】

本開示の別の態様は、ⅠKZF2及びⅠKZF4タンパク質レベルの低下に関する疾患を処置するための薬剤の製造における使用のための、式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (Ⅰ') 若しくは式 (Ⅰ) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関

50

する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。

【0644】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの低下に関する疾患の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。

10

【0645】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの減少に関する疾患を処置するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により減少する。

20

【0646】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの減少に関する疾患の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により減少する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により減少する。

30

【0647】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節に関する疾患の処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により調節される。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により調節される。

40

【0648】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下又は減少させることによる I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組

50

成物に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下又は減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0649】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下又は減少させることによるI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下又は減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

10

【0650】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下又は減少させることによってI K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 タンパク質レベルの低下又は減少は、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害を処置する。

【0651】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及びI K Z F 4 タンパク質レベルを低下又は減少させることによるI K Z F 2 及びI K Z F 4 依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関し、ここで、I K Z F 2 及びI K Z F 4 タンパク質レベルの低下又は減少は、I K Z F 2 及びI K Z F 4 依存性の疾患又は障害を処置する。

20

【0652】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及びI K Z F 4 タンパク質レベルを低下又は減少させることによるI K Z F 2 及びI K Z F 4 依存性の疾患又は障害の処置における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 及びI K Z F 4 タンパク質レベルの低下又は減少は、I K Z F 2 及びI K Z F 4 依存性の疾患又は障害を処置する。

30

【0653】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及びI K Z F 4 タンパク質レベルを低下又は減少させることによってI K Z F 2 及びI K Z F 4 依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関し、ここで、I K Z F 2 及びI K Z F 4 タンパク質レベルの低下又は減少は、I K Z F 2 及びI K Z F 4 依存性の疾患又は障害を処置する。

40

【0654】

本開示の別の態様は、癌を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0655】

50

別の態様では、本開示は、癌を処置する処置における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0656】

本開示の別の態様は、癌を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

10

【0657】

別の態様では、本開示は、癌の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0658】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性の癌を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

20

【0659】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性の癌を処置する処置における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0660】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性の癌を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

30

【0661】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性の癌の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

40

【0662】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の癌を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0663】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の癌を処置する処置

50

における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0664】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の癌を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

10

【0665】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の癌の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0666】

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

20

【0667】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌を処置する処置における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0668】

30

本開示の別の態様は、IKZF2タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0669】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌の処置における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

40

【0670】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0671】

50

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌を処置する処置における、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0672】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌を処置するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

10

【0673】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける癌の処置における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

20

【0674】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 を分解する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0675】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 を分解するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

30

【0676】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解に使用するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

40

【0677】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 を分解するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0678】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節

50

する方法に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0679】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0680】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 の分解による I K Z F 2 タンパク質レベルの調節における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0681】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0682】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行う方法に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0683】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行うための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0684】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行うことにおける使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0685】

別の態様では、I K Z F 2 の分解により I K Z F 2 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行うための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、

10

20

30

40

50

溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0686】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 を分解する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0687】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 を分解するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0688】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 の分解における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0689】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 を分解するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0690】

本開示の別の態様は、細胞の増殖を低下させる方法に関し、この方法は、細胞を、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させる、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物と接触させることを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、I K Z F 2 タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 タンパク質の分解により低下する。

【0691】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることによって細胞の増殖を低下させるための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、I K Z F 2 タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 タンパク質の分解により低下する。

【0692】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 タンパク質レベルによる細胞の増殖の低下における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式

10

20

30

40

50

(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2タンパク質レベルは、I K Z F 2タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2タンパク質レベルは、E 3リガーゼにより媒介されるI K Z F 2タンパク質の分解により低下する。

【0693】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2タンパク質レベルを低下させることによって細胞の増殖を低下させるための薬剤の製造における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2タンパク質レベルは、I K Z F 2タンパク質の分解により低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2タンパク質レベルは、E 3リガーゼにより媒介されるI K Z F 2タンパク質の分解により低下する。

10

【0694】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

20

【0695】

本開示の別の態様は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去する方法に関する。この方法は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置を必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

30

【0696】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去のための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0697】

本開示の別の態様は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

40

【0698】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2及びI K Z F 4タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害の処置、予防、阻害又は除去のための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)

50

の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0699】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害を処置、予防、阻害又は除去するための薬剤の製造における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0700】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4を分解する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0701】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4を分解するための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0702】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4を分解するための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0703】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4を分解するための薬剤の製造における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0704】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4の分解によりIKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを調節する方法に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0705】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4の分解によりIKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを調節するための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0706】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解による I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルの調節における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0707】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを調節するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

10

【0708】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性及び I K Z F 4 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行う方法に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

20

【0709】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性及び I K Z F 4 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行うための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

30

【0710】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性及び I K Z F 4 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行うことにおける使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

40

【0711】

別の態様では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを調節することにより、I K Z F 2 依存性又は I K Z F 4 依存性の疾患又は障害の処置を、それを必要とする患者において行うための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0712】

50

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 を分解する方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、有効量の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0713】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 を分解するための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

10

【0714】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

20

【0715】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 を分解するための薬剤の製造における使用のための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解は、E 3 リガーゼにより媒介される。

【0716】

本開示の別の態様は、細胞の増殖を低下させる方法に関し、この方法は、細胞を、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物と接触させることと、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを低下させることとを含む。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。

30

【0717】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを低下させることによって細胞の増殖を低下させるための、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式 (I') 若しくは式 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、E 3 リガーゼにより媒介される I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質の分解により低下する。

40

【0718】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルを低下させることに

50

よる細胞の増殖の低下における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルは、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2及びIKZF4タンパク質の分解により低下する。

【0719】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させることによって細胞の増殖を低下させるための薬剤の製造における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。いくつかの実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルは、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分解により低下する。他の実施形態では、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF2及びIKZF4タンパク質の分解により低下する。

【0720】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与するステップを含む。

【0721】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0722】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式（I'）若しくは式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関する。

【0723】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0724】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の疾患又は障害を処置する方法に関する。この方法は、それを必要とする対象に、治療有効量の式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（I'）若しくは式（I）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与するステップを含む。

【0725】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の疾患又は障害の処置に

10

20

30

40

50

おける使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0726】

別の態様では、本開示は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

10

【0727】

本開示の別の態様は、IKZF2依存性及びIKZF4依存性の疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0728】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させる方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

20

【0729】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させる方法に関する。この方法は、それを必要とする患者に、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

30

【0730】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの低下における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

【0731】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関する。

40

【0732】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させるための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は組成物の使用に関する。

【0733】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させるための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若

50

しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関する。

【0734】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させる方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。この方法は、それを必要とする患者に、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0735】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させる方法に関し、ここで、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。この方法は、それを必要とする患者に、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0736】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルの低下における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0737】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下における使用のための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関し、ここで、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0738】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させるための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は組成物の使用に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0739】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させるための薬剤の製造における、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関し、ここで、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0740】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置する方法に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。この方法は、それを必要とする患者に、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を

10

20

30

40

50

含む組成物を投与することを含む。

【0741】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置する方法に関し、ここで、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。この方法は、それを必要とする患者に、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物を投与することを含む。

【0742】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0743】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させることによる疾患又は障害の処置における使用のための、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物に関し、ここで、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0744】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は組成物の使用に関し、ここで、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0745】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルを低下させることによって疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体又は式(I')若しくは式(I)の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を含む組成物の使用に関し、ここで、IKZF2及びIKZF4タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置又は改善する。

【0746】

本開示の化合物は、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、膀胱癌、副腎皮質癌、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、ヒトパピローマウイルスに関連する子宮頸癌、中咽頭癌、陰茎癌、肛門癌、甲状腺癌若しくは腫瘍又はエプスタイン・バーウイルスに関連する上咽頭癌、胃癌、直腸癌、甲状腺癌、ホジキンリンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むが、これらに限定されない癌の処置に使用することができる。一実施形態では、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、上皮小体腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾癌、食道癌、胆管癌、胃癌、及び軟部組織肉腫であって、横紋筋肉腫(RMS)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌から選択されるもの、免疫応答が欠損している癌、免疫原性癌、ユーイング肉腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)、上咽頭癌(NPC)

10

20

30

40

50

）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（*ms s C R C*）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、並びに消化管間質腫瘍（*G I S T*）から選択される。

【0747】

上記の方法のいくつかの実施形態では、*I K Z F 2* 依存性の疾患又は障害は、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、膀胱癌、副腎皮質癌、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルスに関連する子宮頸癌、中咽頭癌、陰茎癌、肛門癌、甲状腺癌若しくは腫瘍又はエプスタイン・バーウイルスに関連する上咽頭癌、胃癌、直腸癌、甲状腺癌、ホジキンリンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むが、これらに限定されない疾患又は障害である。一実施形態では、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌及び軟部組織肉腫から選択され、横紋筋肉腫（*R M S*）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、免疫応答が欠損している癌、免疫原性の癌、ユーイング肉腫、非小細胞肺癌（*N S C L C*）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（*T N B C*）、上咽頭癌（*N P C*）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（*ms s C R C*）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（*G I S T*）から選択される。

10

【0748】

上記の方法のいくつかの実施形態では、*I K Z F 2* 及び／又は *I K Z F 4* タンパク質レベルの調節、低下又は減少によって影響を受ける疾患又は障害は、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、膀胱癌、副腎皮質癌、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルスに関連する子宮頸癌、中咽頭癌、陰茎癌、肛門癌、甲状腺癌若しくは腫瘍又はエプスタイン・バーウイルスに関連する上咽頭癌、胃癌、直腸癌、甲状腺癌、ホジキンリンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を含むが、これらに限定されない疾患又は障害である。一実施形態では、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌及び軟部組織肉腫から選択され、横紋筋肉腫（*R M S*）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、免疫応答が欠損している癌、免疫原性の癌、ユーイング肉腫、非小細胞肺癌（*N S C L C*）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（*T N B C*）、上咽頭癌（*N P C*）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（*ms s C R C*）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（*G I S T*）から選択される。

20

30

【0749】

上記の方法のいくつかの実施形態では、*I K Z F 2* 依存性の癌並びに *I K Z F 2* 依存性及び *I K Z F 4* 依存性の癌は、脂肪肉腫、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、膀胱癌、副腎皮質癌、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルスに関連する子宮頸癌、中咽頭癌、陰茎癌、肛門癌、甲状腺癌若しくは腫瘍又はエプスタイン・バーウイルスに関連する上咽頭癌、胃癌、直腸癌、甲状腺癌、ホジキンリンパ腫又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫から選択される癌である。一実施形態では、癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形性神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、膵臓癌、食道癌、胆管癌、胃癌及び軟部組織肉腫から選択され、横紋筋肉腫（*R M S*）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、免疫応答が欠損している癌、免疫原性の癌、ユーイング肉腫、非小細胞肺癌（*N S C L C*）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（*T N B C*）、上咽頭癌（*N P C*）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（*ms s C R C*）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（*G I S T*）から選択される。

40

【0750】

上記の方法のいくつかの実施形態では、*I K Z F 2* タンパク質レベルは、*I K Z F 2* の分解により調節される。上記の方法のいくつかの実施形態では、*I K Z F 2* タンパク質レベルは、*I K Z F 2* の分解により低下する。上記の方法のいくつかの実施形態では、*I K*

50

Z F 2 タンパク質レベルは、I K Z F 2 の分解により減少する。

【0751】

上記の方法のいくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により調節される。上記の方法のいくつかの実施形態では、I K Z F 2 及び I K Z F 4 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により低下する。上記の方法のいくつかの実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、I K Z F 2 及び I K Z F 4 の分解により減少する。

【0752】

I K Z F 2 及び／又は I K Z F 4 の分解により I K Z F 2 及び／又は I K Z F 4 タンパク質レベルを調節する本開示の化合物又は組成物の1つの治療用途は、癌及び転移に罹患している患者又は対象に処置を提供することである。

10

【0753】

本開示の開示された化合物は、対象における障害を処置又は予防するため、且つ／又はその発症を予防するために有効量で投与することができる。

【0754】

本願の化合物は、1つ以上の治療薬（医薬の組み合わせ）又はモダリティ、例えば非薬物療法との併用療法において治療有効量で投与することができる。例えば、他の抗増殖、抗癌、免疫調節又は抗炎症物質と相乗効果が生じ得る。本願の化合物が他の治療と組み合わせられて投与される場合、共投与される化合物の投与量は、当然のことながら、使用される共薬物の種類、使用される特定の薬物、処置される状態などに応じて変動する。

20

【0755】

併用療法には、対象化合物を他の生物活性成分（限定されないが、第2の異なる抗腫瘍薬又は H e l i o s 若しくは別の癌標的を標的とする第2の薬剤など）及び非薬物療法（限定されないが、手術又は放射線処置など）とさらに組み合わせられて投与することが含まれる。例えば、本願の化合物は、他の薬学的に活性な化合物、好ましくは本願の化合物の効果を高めることができる化合物と組み合わせられて使用することができる。本願の化合物は、他の薬物療法又は処置様式と同時に（単一の製剤又は別個の製剤として）又は連続して投与することができる。一般に、併用療法は、治療の単一サイクル又は過程に2つ以上の薬剤の投与を想定している。

【0756】

G. 式 (I') 又は式 (I) の化合物の投与、医薬組成物及び投与

30

開示された化合物の投与は、治療薬の任意の投与方法を介して達成することができる。これらの方法には、経口、経鼻、非経口、経皮、皮下、腔、頬、直腸又は局所投与方法などの全身投与又は局所投与が含まれる。

【0757】

意図される投与方法に応じて、開示される組成物は、例えば、注射剤、錠剤、坐剤、丸薬、徐放性カプセル、エリキシル剤、チンキ剤、乳濁液、シロップ、粉末、液剤、懸濁液又は同様のもの、ときに単位用量で従来の医薬品慣行と一致する固体、半固体又は液体の剤形であり得る。同様に、それらは、静脈内（ボラス及び注入）、腹腔内、皮下又は筋肉内の形態で、且つ製薬分野の当業者に周知の形態を全て使用して投与することもできる。

40

【0758】

実例的な医薬組成物は、本開示の化合物及び薬学的に許容される担体、例えば a) 希釈剤、例えば精製水、硬化油若しくは部分硬化植物油などのトリグリセリド油又はその混合物、コムオイル (c o m o i l)、オリーブオイル、ひまわり油、ベニバナ油、E P A 若しくは D H A などの魚油又はそれらのエステル若しくはトリグリセリド又はそれらの混合物、オメガー3脂肪酸又はそれらの誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース及び／又はグリシン、b) 潤滑剤、例えばシリカ、タルカム、ステアリン酸、そのマグネシウム塩又はカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び／又はポリエ

50

チレングリコール（錠剤用にも）、c）結合剤、例えばケイ酸マグネシウムアルミニウム、でんぷん糊、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、グルコース又はベータラクトースなどの天然糖、コーン甘味料、アカシア、トラガカンスなどの天然及び合成ゴム又はアルギン酸ナトリウム、ワックス及び／又はポリビニルピロリドン（必要に応じて）、d）崩壊剤、例えばでんぷん、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサランガム、アルギン酸又はそのナトリウム塩又は発泡性混合物、e）吸収剤、着色剤、香料及び甘味料、f）乳化剤又は分散剤、例えば Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、ビタミン E TGPS 又は他の許容される乳化剤及び／又は g）化合物の吸収を促進する薬剤、例えばシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、PEG 400、PEG 200 などを含む錠剤及びゼラチンカプセルである。

【0759】

液体組成物、特に注射可能な組成物は、例えば、溶解、分散などにより調製することができる。例えば、開示された化合物は、例えば、水、生理食塩水、水性デキストロース、グリセロール、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒に溶解又は混合され、それにより注射可能な等張溶液又は懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン粒子又は血清タンパク質などのタンパク質を使用して、開示された化合物を可溶性にする。

【0760】

開示された化合物は、担体として例えばプロピレングリコールなどのポリアルキレングリコールを使用し、脂肪乳化剤又は懸濁液から調製可能な坐剤として製剤化することもできる。

【0761】

開示された化合物は、小型単層ベシクル、大型単層ベシクル及び多層ベシクルなどのリポソームデリバリーシステムの形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアシルアミン又はホスファチジルコリンを含む種々のリン脂質から形成され得る。

【0762】

いくつかの実施形態では、脂質成分のフィルムは、薬物の水溶液で水和されて、薬物をカプセル化する脂質層を形成する。米国特許第 5, 262, 564 号明細書に記述されているように、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0763】

開示された化合物が結合される個々の担体としてモノクローナル抗体の使用により、開示された化合物は、送達され得る。開示された化合物は、標的化可能な薬物担体としての可溶性ポリマーと結合させることもできる。そのようなポリマーには、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパナミドフェノール又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが含まれ得る。さらに、開示された化合物は、例えば、ポリ乳酸、ポリイプシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート及びヒドロゲルの架橋又は両親媒性のブロック共重合体など、薬物の放出制御を達成するのに有用な生分解性ポリマー群に結合できる。一実施形態では、開示された化合物は、例えば、ポリカルボン酸ポリマー又はポリアクリレートに共有結合していない。

【0764】

非経口注射投与は、一般的に、皮下、筋肉内又は静脈内注射及び注入に使用される。注射剤は、注射前に液体に溶解するのに適した液体溶液若しくは懸濁液又は固体形態のいずれかとして従来の形態で調製され得る。

【0765】

本開示の別の態様は、式 (I') 又は式 (I) の化合物及び薬学的に許容される担体を含

10

20

30

40

50

む医薬組成物を対象とする。薬学的に許容される担体は、賦形剤、希釈剤又は界面活性剤をさらに含む可能性がある。

【0766】

組成物は、それぞれ従来の混合、造粒又はコーティング方法に従って調製することができる。本医薬組成物は、重量又は体積による本開示された化合物の約0.1%～約99%、約5%～約90%又は約1%～約20%を含み得る。

【0767】

一実施形態では、本開示は、少なくとも1つが本開示の化合物を含む2つ以上の別個の医薬組成物を含むキットを提供する。一実施形態では、キットは、容器、分割ボトル又は分割ホイル小包など、前記組成物を別々に保持するための手段を含む。そのようなキットの例は、錠剤、カプセルなどの包装に通常使用されるブリストアパックである。

10

【0768】

本開示のキットは、例えば、経口及び非経口などの異なる投薬形態で投与するため、異なる投与間隔で別個の組成物を投与するため又は互いに対して別個の組成物を滴定するために使用され得る。コンプライアンスを補助するため、本開示のキットは、通常、投与の指示を含む。

【0769】

開示された化合物を利用する投与計画は、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び病状、処置される状態の重症度；投与経路、患者の腎又は肝機能及び使用される特定の開示化合物を含む種々の要因に従って選択される。当業者の医師又は獣医師は、状態の進行を予防、対抗又は阻止するために必要な有効量の薬剤を迅速に決定及び処方することができる。

20

【0770】

開示された化合物の有効投薬量は、示された効果のために使用される場合、状態を処置するのに必要に応じて、開示された化合物の約0.5mg～約5000mgの範囲である。インビボ又はインビトロでの使用のための組成物は、開示された化合物の約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500又は5000mgを含有し得るか、又は投与量リストのある量から別の量までの範囲である。一実施形態では、組成物は、刻み目を入れることのできる錠剤の形態である。

30

【0771】

H. 併用療法

本開示の化合物は、1つ以上の治療薬（医薬併用）又はモダリティ、例えば非薬物療法との併用療法において治療有効量で投与することができる。例えば、他の抗癌剤との相乗効果が起こり得る。本願の化合物が他の治療法と併せて投与される場合、共投与される化合物の投薬量は、当然ながら、用いられる併用薬の種類、用いられる具体的な薬物、処置下の病態などに応じて異なることになる。

【0772】

本化合物は、他の薬物療法又は処置モダリティと同時に（単一の製剤又は個別の製剤として）、連続して、個別に、又はある期間にわたって投与することができる。一般に、併用療法は、治療の単一サイクル又はコースの間における2つ以上の薬物の投与を想定する。治療薬は、例えば、本開示の化合物と組み合わせる患者に投与したときに治療活性のある、又は治療活性を亢進させる化学的化合物、ペプチド、抗体、抗体断片又は核酸である。

40

【0773】

一態様では、本開示の式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、他の抗癌剤、抗アレルギー剤、制吐剤（又は鎮吐薬）、鎮痛薬、細胞保護剤、及びこれらの組み合わせなど、他の治療薬と併用することができる。

【0774】

いくつかの実施形態では、本開示の式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学

50

的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、疾患、例えば癌を処置するため、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、LAG-3阻害剤、サイトカイン、A2Aアンタゴニスト、GITRアゴニスト、TIM-3阻害剤、STINGアゴニスト、及びTLR7アゴニストから選択される1つ以上の第2の薬剤と組み合わせて投与される。

【0775】

別の実施形態では、疾患、例えば癌の治療のため、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体と組み合わせて1つ以上の化学療法剤が使用され、ここで前記化学療法剤としては、限定はされないが、アナストロゾール(Arimidex(登録商標))、ビカルタミド(Casodex(登録商標))、硫酸ブレオマイシン(Blenoxane(登録商標))、ブスルファン(Myleran(登録商標))、ブスルファン注射液(Busulfex(登録商標))、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、N4-ペントキシカルボニル-5-デオキシ-5-フルオロシチジン、カルボプラチン(Paraplatin(登録商標))、カルムスチン(BICNU(登録商標))、クロラムブシル(Leukeran(登録商標))、シスプラチン(Platinol(登録商標))、クラドリビン(Leustatin(登録商標))、シクロホスファミド(Cytosan(登録商標)又はNeosar(登録商標))、シタラビン、シトシンアラビノシド(Cytosar-U(登録商標))、シタラビンリポソーム注射液(DepoCyt(登録商標))、ダカルバジン(DTIC-Dome(登録商標))、ダクチノマイシン(アクチノマイシンD、Cosmegen)、塩酸ダウノルビシン(Cerubidine(登録商標))、クエン酸ダウノルビシンリポソーム注射液(DaunoXome(登録商標))、デキサメタゾン、ドセタキセル(Taxotere(登録商標))、塩酸ドキソルビシン(Adriamycin(登録商標)、Rubex(登録商標))、エトポシド(Vepesid(登録商標))、リン酸フルダラビン(Fludara(登録商標))、5-フルオロウラシル(Adrucil(登録商標)、Efudex(登録商標))、フルタミド(Eulexin(登録商標))、テザシチビン、ゲムシタビン(ジフルオロデオキシシチジン)、ヒドロキシウレア(Hydrea(登録商標))、イダルビシン(Idamycin(登録商標))、イフォスファミド(IFEX(登録商標))、イリノテカン(Camptosar(登録商標))、L-アスパラギナーゼ(ELSPAR(登録商標))、ロイコボリンカルシウム、メルファラン(Alkeran(登録商標))、6-メルカプトプリン(Purinethol(登録商標))、メトトレキサート(Folex(登録商標))、ミトキサントロン(Novantrone(登録商標))、マイロターグ、パクリタキセル(Taxol(登録商標))、フェニックス(イットリウム90/MX-DTPA)、ペントスタチン、カルムスチンインプラントを含むポリフェプロサン20(Gliadel(登録商標))、クエン酸タモキシフェン(Nolvadex(登録商標))、テニポシド(Vumon(登録商標))、6-チオグアニン、チオテパ、チラパザミン(Tirazone(登録商標))、注射用塩酸トポテカン(Hycamtin(登録商標))、ビンブラスチン(Velban(登録商標))、ピンクリスチン(Oncovin(登録商標))、ビノレルビン(Navelbine(登録商標))、エピルビシン(Ellence(登録商標))、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))、エキセメスタン(Aromasin(登録商標))、レトロゾール(Femara(登録商標))及びフルベストラント(Faslodex(登録商標))が挙げられる。

【0776】

他の実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、上記に記載される1つ以上の他の抗HER2抗体、例えば、トラスツズマブ、ベルツズマブ、マルジェツキシマブ、若しくはHT-19、又は他の抗HER2コンジュゲート、例えばado-トラスツズマブエムタンシン(別名Kadcyla(登録商標))、又はT-D

10

20

30

40

50

M1) と組み合わせて使用される。

【0777】

他の実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のための、EGFR阻害剤、Her3阻害剤、IGFR阻害剤、及びMet阻害剤を含むがこれらに限定されない、1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤と併用される。

【0778】

例えば、チロシンキナーゼ阻害剤としては、エルロチニブ塩酸塩(Tarceva(登録商標))；リニファニブ(Genentechから入手可能な、ABT 869としても知られているN-[4-(3-アミノ-1H-インダゾール-4-イル)フェニル]-N'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素)；リンゴ酸スニチニブ(Sutent(登録商標))；ボスチニブ(SKI-606としても知られ、米国特許第6,780,996号明細書に記載される(4-[(2,4-ジクロロ-5-メトキシフェニル)アミノ]-6-メトキシ-7-[3-(4-メチルピペラジニン-1-イル)プロポキシ]キノリン-3-カルボニトリル)；ダサチニブ(Sprycel(登録商標))；パゾパニブ(Votrient(登録商標))；ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))；Zactima(ZD6474)；及びイマチニブ又はメシル酸イマチニブ(Gilevec(登録商標)及びGleevec(登録商標))が挙げられるが、これらに限定されない。

【0779】

上皮増殖因子受容体(EGFR)阻害剤としては、エルロチニブ塩酸塩(Tarceva(登録商標))、ゲフィチニブ(Iressa(登録商標))；N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[[3',3']-テトラヒドロ-3-フランニル]オキシ]-6-キナゾリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテナミド、Tovok(登録商標)；バンデタニブ(Caprelsa(登録商標))；ラパチニブ(Tykerb(登録商標))；(3R,4R)-4-アミノ-1-((4-((3-メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)メチル)ピペリジン-3-オール(BMS690514)；カネルチニブ二塩酸塩(CI-1033)；6-[4-[(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル]-N-[(1R)-1-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(AEE788、CAS 497839-62-0)；ムブリチニブ(TAK165)；ペリチニブ(EKB569)；アフアチニブ(Gilotrif(登録商標))；ネラチニブ(HKI-272)；N-[4-[[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸、(3S)-3-モルホリニルメチルエステル(BMS599626)；N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[[3α,5β,6α]-オクタヒドロ-2-メチルシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メトキシ]-4-キナゾリンアミン(XL647、CAS 781613-23-8)；及び4-[4-[(1R)-1-フェニルエチル]アミノ]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-フェノール(PKI166、CAS 187724-61-4)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0780】

EGFR抗体としては、セツキシマブ(Erbibitux(登録商標))；パニツムマブ(Vectibix(登録商標))；マツズマブ(EMD-72000)；ニモツズマブ(hR3)；ザルツムマブ；TheraCIM h-R3；MDX0447(CAS 339151-96-1)；及びch806(mAb-806、CAS 946414-09-1)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0781】

他のHER2阻害剤としては、ネラチニブ(HKI-272、(2E)-N-[4-[[3-クロロ-4-[(ピリジン-2-イル)メトキシ]フェニル]アミノ]-3-シアノー-7-エトキシキノリン-6-イル]-4-(ジメチルアミノ)ブター-2-エンアミド

10

20

30

40

50

、PCT公開国際公開第05/028443号パンフレットに記載されている) ; ラパチニブ又はトシル酸ラパチニブ (Tykerb (登録商標))、(3R, 4R)-4-アミノ-1-((4-((3-メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)メチル)ピペリジン-3-オール (BMS 690514) ; (2E)-N-[4-[(3-クロロ-4-フルオロフェニル)アミノ]-7-[[(3S)-テトラヒドロ-3-フラニル]オキシ]-6-キナゾリニル]-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテンアミド (BI BW-2992、CAS 850140-72-6) ; N-[4-[[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸、(3S)-3-モルホリニルメチルエステル (BMS 599626、CAS 714971-09-2) ; カネルチニブ二塩酸塩 (PD 183805又はCI-1033) ; 及びN-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[[(3α, 5β, 6α)-オクタヒドロ-2-メチルシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メトキシ]-4-キナゾリナミン (XL 647、CAS 781613-23-8) が挙げられるが、これらに限定されない。

[0782]

Her 3阻害剤としては、LJM 716、MM-121、AMG-888、RG 7116、REGN-1400、AV-203、MP-RM-1、MM-111、及びMEHD-7945Aが挙げられるが、これらに限定されない。

[0783]

MET阻害剤としては、カボザンチニブ (XL 184、CAS 849217-68-1) ; フォレチニブ (GSK 1363089、以前はXL 880、CAS 849217-64-7) ; チバンチニブ (ARQ 197、CAS 1000873-98-2) ; 1-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-N-(5-(7-メトキシキノリン-4-イルオキシ)ピリジン-2-イル)-5-メチル-3-オキソ-2-フェニル-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (AMG 458) ; クリゾチニブ (Xalkori (登録商標)、PF-02341066) ; (3Z)-5-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イルスルホニル)-3-({3,5-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}メチレン)-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (SU 11271) ; (3Z)-N-(3-クロロフェニル)-3-({3,5-ジメチル-4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)カルボニル]-1H-ピロール-2-イル}メチレン)-N-メチル-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド (SU 11274) ; (3Z)-N-(3-クロロフェニル)-3-{{3,5-ジメチル-4-(3-モルホリン-4-イルプロピル)-1H-ピロール-2-イル}メチレン}-N-メチル-2-オキソインドリン-5-スルホンアミド (SU 11606) ; 6-[ジフルオロ[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]メチル]-キノリン (JNJ 38877605、CAS 943540-75-8) ; 2-[4-[1-(キノリン-6-イルメチル)-1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピラジン-6-イル]-1H-ピラゾール-1-イル]エタノール (PF 04217903、CAS 956905-27-4) ; N-((2R)-1,4-ジオキサ-2-イルメチル)-N-メチル-N'-[3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-オキソ-5H-ベンゾ[4,5]シクロヘプタ[1,2-b]ピリジン-7-イル]スルファミド (MK 2461、CAS 917879-39-1) ; 6-[[6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,2,4-トリアゾロ[4,3-b]ピリダジン-3-イル]チオ]-キノリン (SGX 523、CAS 1022150-57-7) ; 及び(3Z)-5-[[(2,6-ジクロロフェニル)メチル]スルホニル]-3-[[3,5-ジメチル-4-[[(2R)-2-(1-ピロリジニルメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-1H-ピロール-2-イル]メチレン]-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オン (PHA 665752、CAS 477575-56-

10

20

30

40

50

7) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0784】

IGFR阻害剤としては、BMS-754807、XL-228、OSI-906、GSK0904529A、A-928605、AXL1717、KW-2450、MK0646、AMG479、IMCA12、MED1-573、及びBI836845が挙げられるが、これらに限定されない。概説については、例えば、Yee, JNCI, 104; 975 (2012) を参照されたい。

【0785】

別の実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物は、疾患、例えば癌の治療のための、阻害剤、BRAF阻害剤、PI3K/Akt阻害剤、SHP2阻害剤、またmTOR阻害剤、及びCDK阻害剤を含むがこれらに限定されない、1つ以上の増殖シグナル伝達経路阻害剤と併用される。

【0786】

例えば、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MEK)阻害剤としては、XL-518(GDC-0973としても知られる、CAS No. 1029872-29-4、ACC Corp. から入手可能); 2-[(2-クロロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロ-ベンズアミド(CI-1040又はPD184352としても知られ、PCT出願番号国際公開第2000035436号パンフレットに記載される); N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミド(PD0325901としても知られ、PCT出願番号国際公開第2002006213号パンフレットに記載される); 2,3-ビス[アミノ[(2-アミノフェニル)チオ]メチレン]-ブタンジニトリル(U0126としても知られ、米国特許第2,779,780号明細書に記載される); N-[3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6-メトキシフェニル]-1-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロピル]-シクロプロパンスルホンアミド(RDEA119又はBAY869766としても知られ、PCT出願番号国際公開第2007014011号パンフレットに記載される); (3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(エチルアミノ)-8,9,16-トリヒドロキシ-3,4-ジメチル-3,4,9,19-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾオキサシクロテトラデシン-1,7(8H)-ジオン(E6201としても知られ、PCT出願番号国際公開第2003076424号パンフレットに記載される); 2'-アミノ-3'-メトキシフラボン(PD98059としても知られ、Biafflin GmbH & Co., KG, Germanyから入手可能); ベムラフェニブ(PLX-4032、CAS 918504-65-1); (R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733、CAS 1035555-63-5); ピマセルチブ(AS-703026、CAS 1204531-26-9); 及びトラメチニブジメチルスルホキシド(GSK-1120212、CAS 1204531-25-80)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0787】

BRAF阻害剤としては、ベムラフェニブ(又はZelboraf(登録商標))、GDC-0879、PLX-4720(Symansisから入手可能)、ダブラフェニブ(又はGSK2118436)、LGX 818、CEP-32496、UI-152、RAF 265、レゴラフェニブ(BAY 73-4506)、CCT239065、又はソラフェニブ(又はソラフェニブトシル酸塩若しくはNexavar(登録商標))、又はイピリムマブ(又はMDX-010、MDX-101、若しくはYervoy)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0788】

ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)阻害剤としては、4-[2-(1H-イン

10

20

30

40

50

ダゾール-4-イル)-6-[[4-(メチルスルホニル) ピペラジン-1-イル] メチル] チエノ [3, 2-d] ピリミジン-4-イル] モルホリン (GDC0941、RG7321、GNE0941、ピクトレリシブ、又はピクチリシブとしても知られ、PCT公開番号国際公開第09/036082号パンフレット及び同第09/055730号パンフレットに記載されている) ; トザセルチブ (VX680又はMK-0457、CAS 639089-54-6)、(5Z)-5-[[4-(4-ピリジニル)-6-キノリニル] メチレン]-2, 4-チアゾリジンジオン (GSK1059615、CAS 958852-01-2) ; (1E, 4S, 4aR, 5R, 6aS, 9aR)-5-(アセチルオキシ)-1-[(ジ-2-プロペニルアミノ) メチレン]-4, 4a, 5, 6, 6a, 8, 9, 9a-オクタヒドロ-11-ヒドロキシ-4-(メトキシメチル)-4a, 6a-ジメチル-シクロペンタ [5, 6] ナフト [1, 2-c] ピラン-2, 7, 10 (1H)-トリオン (PX866、CAS 502632-66-8) ; 8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オン (LY294002、CAS 154447-36-6)、(S)-N1-(4-メチル-5-(2-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-メチルプロパン-2-イル) ピリジン-4-イル) チアゾール-2-イル) ピロリジン-1, 2-ジカルボキサミド (BYL719又はアルペリシブとしても知られる) ; 2-(4-(2-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)-5, 6-ジヒドロベンゾ [f] イミダゾ [1, 2-d] [1, 4] オキサゼピン-9-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンアミド (GDC0032、RG7604、又はタセリシブとしても知られる) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0789】

mTOR阻害剤としては、テムシロリムス (Torisel (登録商標)) ; リダホロリムス (正式にはデフェロリムスとして知られる、(1R, 2R, 4S)-4-[(2R)-2-[(1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28Z, 30S, 32S, 35R)-1, 18-ジヒドロキシ-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオキソ-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ [30.3.1.04, 9] ヘキサトリアコンター-16, 24, 26, 28-テトラエン-12-イル] プロピル]-2-メトキシシクロヘキシルジメチルホスフィネート、AP23573及びMK8669としても知られ、PCT公開番号国際公開第03/064383号パンフレットに記載されている) ; エベロリムス (Afinitor (登録商標) 又はRAD001) ; ラパマイシン (AY22989、Sirolimus (登録商標)) ; シマピモッド (CAS 164301-51-3) ; (5-{2, 4-ビス [(3S)-3-メチルモルホリン-4-イル] ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-イル}-2-メトキシフェニル) メタノール (AZD8055)、2-アミノ-8-[トランス-4-(2-ヒドロキシエトキシ) シクロヘキシル]-6-(6-メトキシ-3-ピリジニル)-4-メチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (PF04691502、CAS 1013101-36-4) ; 及びN²-[1, 4-ジオキソ-4-[[4-(4-オキソ-8-フェニル-4H-1-ベンゾピラン-2-イル) モルホリニウム-4-イル] メトキシ] プチル]-L-アルギニルグリシル-L-□-アスパルチル-L-セリン、内塩 (SF1126、CAS 936487-67-1) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0790】

CDK阻害剤としては、パルボシクリブ (PD-0332991としても知られる、Ibrance (登録商標)、6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-{ [5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル] アミノ} ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0791】

さらに別の実施形態では、本開示の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、その薬学的に

10

20

30

40

50

許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のための、IAP阻害剤、BCL2阻害剤、MCL1阻害剤、TRAIL剤、CHK阻害剤を含むがこれらに限定されない、1つ以上のアポトーシス促進剤と併用される。

【0792】

例えば、IAP阻害剤としては、LCL161、GDC-0917、AEG-35156、AT406、及びTL32711が挙げられるが、これらに限定されない。IAP阻害剤の他の例としては、全てが参照により本明細書に援用される国際公開第04/005284号パンフレット、国際公開第04/007529号パンフレット、国際公開第05/097791号パンフレット、国際公開第05/069894号パンフレット、国際公開第05/069888号パンフレット、国際公開第05/094818号パンフレット、米国特許出願公開第2006/0014700号明細書、米国特許出願公開第2006/0025347号明細書、国際公開第06/069063号パンフレット、国際公開第06/010118号パンフレット、国際公開第06/017295号パンフレット、及び国際公開第08/134679号パンフレットに開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0793】

BCL-2阻害剤としては、4-[4-[2-(4-クロロフェニル)-5,5-ジメチル-1-シクロヘキセン-1-イル]メチル]-1-ピペラジニル-N-[4-[4-(1R)-3-(4-モルホリニル)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-[(トリフルオロメチル)スルホニル]フェニル]スルホニル]ベンズアミド(ABT-263としても知られ、PCT公開番号国際公開第09/155386号パンフレットに記載されている)；テトロカルシンA；アンチマイシン；ゴシポール((-)BL-193)；オバトクラックス；エチル-2-アミノ-6-シクロペンチル-4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4Hクロモン-3-カルボキシレート(HA14-1)；オブリメルセン(G3139、Genasense(登録商標))；Bak BH3ペプチド；(-)-ゴシポール酢酸(AT-101)；4-[4-(4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-2-イル)メチル]-1-ピペラジニル-N-[4-[4-(1R)-3-(ジメチルアミノ)-1-[(フェニルチオ)メチル]プロピル]アミノ]-3-ニトロフェニル]スルホニル]-ベンズアミド(ABT-737、CAS 852808-04-9)；及びナビトクラックス(ABT-263、CAS 923564-51-6)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0794】

DR4(TRAILR1)及びDR5(TRAILR2)を含むアポトーシス促進性受容体アゴニスト(PARA)としては、デュラネルミン(AMG-951、RhAp o2L/TRAIL)；マパツムマブ(HRS-ETR1、CAS 658052-09-6)；レキサツムマブ(HGS-ETR2、CAS 845816-02-6)；アポマブ(Apomab(登録商標))；コナツムマブ(AMG655、CAS 896731-82-1)；及びチガツズマブ(CS1008、CAS 946415-34-5、Daichi Sankyoから入手可能)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0795】

チェックポイントキナーゼ(CHK)阻害剤としては、7-ヒドロキシスタウロスポリン(UCN-01)；6-プロモ-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(3R)-3-ピペリジニルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-アミン(SCH900776、CAS 891494-63-6)；5-(3-フルオロフェニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボン酸 N-[(S)-ピペリジン-3-イル]アミド(AZD7762、CAS 860352-01-8)；4-[(3S)-1-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-3-イル]アミノ]-3-(1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-6-クロロキノリン-2(1H)-オン(CHIR124、CAS 405168-58-3)；7-アミノダクチノマイシン(7-AAD)、イソグラヌラチミ

10

20

30

40

50

ド、デブプロモヒメニアルジシン；N-[5-ブロモ-4-メチル-2-[(2S)-2-モルホリニルメトキシ]-フェニル]-N'-(5-メチル-2-ピラジニル)尿素(LY 2603618、CAS 911222-45-2)；スルホラファン(CAS 4478-93-7、4-メチルスルフィニルブチルイソチオシアネート)；9,10,11,12-テトラヒドロ-9,12-エポキシ-1H-ジインドロ[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]ピロロ[3,4-i][1,6]ベンゾジアゾシン-1,3(2H)-ジオン(SB-218078、CAS 135897-06-2)；並びにTAT-S216A(YGRKKRRQRRRLYRSPAMPENL(配列番号33))、及びCBP501((d-Bpa)sws(d-Phe-F5)(d-Cha)rrrqrr)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0796】

さらなる実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のための、1つ以上の免疫調節物質(例えば、共刺激分子の活性化因子又は免疫チェックポイント分子の阻害剤のうちの1つ以上)と併用される。

【0797】

特定の実施形態では、免疫調節物質は、共刺激分子の活性化因子である。一実施形態では、共刺激分子のアゴニストは、OX40、CD2、CD27、CDS、ICAM-1、LFA-1(CD11a/CD18)、ICOS(CD278)、4-1BB(CD137)、GITR、CD30、CD40、BAFFR、HVEM、CD7、LIGHT、NKG2C、SLAMF7、NKG2D、CD160、B7-H3、又はCD83リガンドのアゴニスト(例えば、アゴニスト抗体若しくはその抗原結合フラグメント、又は可溶性融合物)から選択される。

【0798】

GITRアゴニスト

いくつかの実施形態では、GITRアゴニストは、疾患、例えば癌の治療のための、式(I')若しくは式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体と併用される。いくつかの実施形態では、GITRアゴニストは、GWN323(NVS)、BMS-986156、MK-4166又はMK-1248(Merck)、TRX518(Leap Therapeutics)、INCAGN1876(Incyte/Amgen)、AMG228(Amgen)又はINBR-110(Inhibrx)である。

【0799】

例示的なGITRアゴニスト

一実施形態では、GITRアゴニストは、抗GITR抗体分子である。一実施形態では、GITRアゴニストは、全体が参照により援用される「Compositions and Methods of Use for Augmented Immune Response and Cancer Therapy」という表題で2016年4月14日に公開された国際公開第2016/057846号パンフレットにおいて記載される抗GITR抗体分子である。

【0800】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、表1に示されるか(例えば、表1に開示されるMAB7の重鎖及び軽鎖可変領域配列から)、又は表1に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域に由来する、少なくとも1、2、3、4、5又は6個の相補性決定領域(CDR)(又は、まとめて全てのCDR)を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabat定義(例えば、表1において記載される通り)に従う。いくつかの実施形態では、CDRは、Chothia定義(例えば、表1において記載される通り)に従う。一実施形態では、CDRのうちの1つ以上(又は、まとめて全てのCDR)は、1、2、3、4、5、6つ以上の変化、例えば、表1において示されるか、又は表1において示されるヌクレオチド配列によってコードされる

10

20

30

40

50

アミノ酸配列に対するアミノ酸置換（例えば、保存的アミノ酸置換）又は欠失を有する。

【0801】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、それぞれ表1において開示される、配列番号9のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号11のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号13のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；並びに配列番号14のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号16のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号18のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0802】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、配列番号1のアミノ酸配列、又は配列番号1と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、配列番号2のアミノ酸配列、又は配列番号2と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、配列番号1のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号2のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0803】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号5のヌクレオチド配列、又は配列番号5と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号6のヌクレオチド配列、又は配列番号6と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号5のヌクレオチド配列によってコードされるVH及び配列番号6のヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。

【0804】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、配列番号3のアミノ酸配列、又は配列番号3と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、配列番号4のアミノ酸配列、又は配列番号4と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、配列番号3のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号4のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0805】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号7のヌクレオチド配列、又は配列番号7と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号8のヌクレオチド配列、又は配列番号8と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号7のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号8のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。

【0806】

本明細書に記載される抗体分子は、全体が参照により援用される国際公開第2016/057846号パンフレットに記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製することができる。

【0807】

10

20

30

40

50

【表 9 1】

表 1: 例示的な抗 G1TR 抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

MAB7		
配列番号 1	VH	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVDFWVRQAPGKGL EWVGVIVGGGGTTYASSLMGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLLTVSS
配列番号 2	VL	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRL LIYGASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYS YPFTFGQGKLEIK
配列番号 3	重鎖	EVQLVESGGGLVQSGGSLRLSCAASGFSLSYGVDFWVRQAPGKGL EWVGVIVGGGGTTYASSLMGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCARHAYGHDGGFAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSVFPLA PSSKSTSGGTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSC DKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVS HEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREE MTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDG SFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 4	軽鎖	EIVMTQSPATLSVSPGERATLSCRASESVSSNVAWYQQRPGQAPRL LIYGASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCGQSYS YPFTFGQGKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTLSSTLTLSKAD YEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

10

20

【0808】

30

40

50

【表 9 2】

配列番号 5	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGGGAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCG GCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGT CCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGG CCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCTAC TACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTCACCATCTCCCGGGACAA CTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCA CGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCTG GTGACAGTGTCTCC
配列番号 6	DNA VL	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTG TCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCC TCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCGGGCCACCGGCATCC CTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCACCCTG ACCATCTCCCGGCTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTG CGGCCAGTCCTACTCATACCCCTTCACCTTCGGCCAGGGCACCA AGCTGGAAATCAAG

10

20

30

【0809】

40

50

【表 9 3】

配列番号 7	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGGAAATCTGGCGGCGGACTGGTGCAGTCCG GCGGCTCTCTGAGACTGTCTTGCGCTGCCTCCGGCTTCTCCCTGT CCTCTTACGGCGTGGACTGGGTGCGACAGGCCCTGGCAAGGG CCTGGAATGGGTGGGAGTGATCTGGGGCGGAGGCGGCACCTAC TACGCCTCTTCCCTGATGGGCCGGTTACCATCTCCCGGGACAA CTCCAAGAACACCCTGTACCTGCAGATGAACTCCCTGCGGGCCG AGGACACCGCCGTGTACTACTGCGCCAGACACGCCTACGGCCA CGACGGCGGCTTCGCCATGGATTATTGGGGCCAGGGCACCCCTG GTGACAGTGTCTCCGCTAGCACCAAGGGCCCAAGTGTGTTTCC CCTGGCCCCCAGCAGCAAGTCTACTTCCGGCGGAACTGCTGCCC TGGGTTGCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACAGTG TCCTGGAACCTCTGGGGCTCTGACTTCCGGCGTGACACCTTCCC CGCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGTG GTGACAGTGCCCTCCAGCTCTCTGGGAACCCAGACCTATATCTG CAACGTGAACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAG AGTGGAGCCCAAGAGCTGCGACAAGACCCACACCTGCCCCCCC TGCCCAGCTCCAGAACTGCTGGGAGGGCCTTCCGTGTTCTGT CCCCCCCCAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGGACCCCC GAGGTGACCTGCGTGGTGGTGGACGTGTCCCACGAGGACCCAG AGGTGAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAA CGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTACAACAGCACCTAC AGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGA ACGGCAAAGAATACAAGTGCAAAGTCTCCAACAAGGCCCTGCC AGCCCCAATCGAAAAGACAATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCA CGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCAGCCGGGAGGAGA TGACCAAGAACCAGGTGTCCCTGACCTGTCTGGTGAAGGGCTTC TACCCCAGCGATATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGC CCGAGAACAATAACAAGACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGA CGGCAGCTTCTTCCTGTACAGCAAGCTGACCGTGGACAAGTCCA GGTGGCAGCAGGGCAACGTGTTTACGCTGCAGCGTGATGCACGA GGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGTCCCTGAGCCTGAGC CCCGGCAAG

10

20

30

【0 8 1 0】

40

50

【表 9 4】

配列番号 8	DNA 軽鎖	GAGATCGTGATGACCCAGTCCCCGCCACCCTGTCTGTGTCTCC CGGCGAGAGAGCCACCCTGAGCTGCAGAGCCTCCGAGTCCGTG TCCTCCAACGTGGCCTGGTATCAGCAGAGACCTGGTCAGGCCCC TCGGCTGCTGATCTACGGCGCCTCTAACCAGGGCCACCGGCATCC CTGCCAGATTCTCCGGCTCCGGCAGCGGCACCGACTTCAACCCTG ACCATCTCCCGGTGGAACCCGAGGACTTCGCCGTGTACTACTG CGGCCAGTCCTACTCATACCCCTTACCTTCGGCCAGGGCACCA AGCTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCG TGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTG CAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGG AGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCT GAGCAGCACCCCTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCAT AAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCC CCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
配列番号 9 (KABAT)	HCDR1	SYGVD
配列番号 10 (CHOTHIA)	HCDR1	GFSLSY
配列番号 11 (KABAT)	HCDR2	VIWGGGGTYTASSLMG
配列番号 12 (CHOTHIA)	HCDR2	WGGGG
配列番号 13 (KABAT)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
配列番号 13 (CHOTHIA)	HCDR3	HAYGHDGGFAMDY
配列番号 14 (KABAT)	LCDR1	RASESVSSNVA
配列番号 15 (CHOTHIA)	LCDR1	SESVSSN
配列番号 16 (KABAT)	LCDR2	GASNRAT
配列番号 17 (CHOTHIA)	LCDR2	GAS

【0 8 1 1】

【表 9 5】

配列番号 18 (KABAT)	LCDR3	GQSYSPFT
配列番号 19 (CHOTHIA)	LCDR3	SYSYPF

10

20

30

40

50

【0812】

他の例示的なGITRアゴニスト

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、BMS 986156又はBMS986156としても知られるBMS-986156 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-986156及び他の抗GITR抗体は、例えば、全体が参照により援用される米国特許第9,228,016号明細書及び国際公開第2016/196792号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、例えば、表2に開示される通りのBMS-986156のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

10

【0813】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、MK-4166又はMK-1248 (Merck) である。MK-4166、MK-1248、及び他の抗GITR抗体は、例えば、全体が参照により援用される米国特許第8,709,424号明細書、国際公開第2011/028683号パンフレット、国際公開第2015/026684号パンフレット、及びMahne et al. Cancer Res. 2017;77(5):1108-1118において開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、MK-4166又はMK-1248のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

20

【0814】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、TRX518 (Leap Therapeutics) である。TRX518及び他の抗GITR抗体は、例えば、全体が参照により援用される米国特許第7,812,135号明細書、米国特許第8,388,967号明細書、米国特許第9,028,823号明細書、国際公開第2006/105021号パンフレット、及びPonte Jet al. (2010) Clinical Immunology;135:S96において開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、TRX518のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0815】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、INCAGN1876 (Incyte/Agenus) である。INCAGN1876及び他の抗GITR抗体は、例えば、全体が参照により援用される米国特許出願公開第2015/0368349号明細書及び国際公開第2015/184099号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、INCAGN1876のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

30

【0816】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、AMG 228 (Amgen) である。AMG 228及び他の抗GITR抗体は、例えば、全体が参照により援用される米国特許第9,464,139号明細書及び国際公開第2015/031667号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、抗GITR抗体分子は、AMG 228のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

40

【0817】

一実施形態では、抗GITR抗体分子は、INBRX-110 (Inhibrx) である。INBRX-110及び他の抗GITR抗体は、例えば、全体が参照により援用される米国特許出願公開第2017/0022284号明細書及び国際公開第2017/015623号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、GITRアゴニストは、INBRX-110のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0818】

50

一実施形態では、GITRアゴニスト（例えば、融合タンパク質）は、MEDI 1873としても知られるMEDI 1873（MedImmune）である。MEDI 1873及び他のGITRアゴニストは、例えば、全体が参照により援用される米国特許出願公開第2017/0073386号明細書、国際公開第2017/025610号パンフレット、及びRoss et al. Cancer Res 2016; 76 (14 Suppl) : Abstract nr 561において開示される。一実施形態では、GITRアゴニストは、IgG Fcドメイン、機能的多量体化ドメイン、及びMEDI 1873のグルコシルチコイド誘導性TNF受容体リガンド（GITRL）の受容体結合ドメインのうちの1つ以上を含む。

【0819】

さらなる既知のGITRアゴニスト（例えば、抗GITR抗体）としては、例えば、全体が参照により援用される国際公開第2016/054638号パンフレットにおいて記載されるものが挙げられる。

【0820】

一実施形態では、抗GITR抗体は、本明細書に記載される抗GITR抗体のうちの1つと同じGITR上のエピトープとの結合について競合し、且つ／又は結合する抗体である。

【0821】

一実施形態では、GITRアゴニストは、GITRシグナル伝達経路を活性化するペプチドである。一実施形態では、GITRアゴニストは、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したイムノアドヘシン結合フラグメント（例えば、GITRLの細胞外部分又はGITR結合部分を含むイムノアドヘシン結合フラグメント）である。

【0822】

【表96】

表 2: 他の例示的な抗 GITR 抗体分子のアミノ酸配列

BMS-986156		
配列番号 20	VH	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKG LEWVAVIWYEGSNKYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRA EDTAVYYCARGGSMVRGDY YYGMDVWGQGT TTVTVSS
配列番号 21	VL	AIQLTQSPSSLSASVGRVTITCRASQGISSALAWYQQKPGKAPKL LIYDASSLESQVPSRFSGSGSGTDFLTISLQPEDFATYYCQQFNSY PYTFGQGTKLEIK

【0823】

特定の実施形態では、免疫調節物質は、免疫チェックポイント分子の阻害剤である。一実施形態では、免疫調節物質は、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及び／又はTGFRβの阻害剤である。一実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1、PD-L1、LAG-3、TIM-3若しくはCTLA4、又はこれらの任意の組合せを阻害する。用語「阻害」又は「阻害剤」は、所与の分子、例えば、免疫チェックポイント阻害剤の特定のパラメータ、例えば、活性の低下を含む。例えば、少なくとも5%、10%、20%、30%、40%、50%又はそれ以上の活性、例えば、PD-1又はPD-L1活性の阻害が、この用語に含まれる。このように、阻害は100%である必要はない。

【0824】

阻害分子の阻害は、DNA、RNA又はタンパク質レベルで行われ得る。いくつかの実施形態では、阻害核酸（例えば、dsRNA、siRNA又はshRNA）が、阻害分子

の発現を阻害するのに使用され得る。他の実施形態では、阻害シグナルの阻害剤は、ポリペプチド、例えば、可溶性リガンド（例えば、PD-1-Ig又はCTLA-4-Ig）、又は阻害分子に結合する抗体若しくはその抗原結合フラグメント；例えば、PD-1、PD-L1、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及び／若しくはTGFR β 、又はこれらの組合せに結合する抗体又はそのフラグメント（本明細書において「抗体分子」とも呼ばれる）である。

【0825】

一実施形態では、抗体分子は、完全抗体又はそのフラグメント（例えば、Fab、F(ab')₂、Fv、又は一本鎖Fvフラグメント（scFv））である。さらに他の実施形態では、抗体分子は、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgM、IgA1、IgA2、IgD、及びIgEの重鎖定常領域から選択される；特に、例えば、IgG1、IgG2、IgG3、及びIgG4の重鎖定常領域から選択される重鎖定常領域（Fc）、より特定すると、IgG1又はIgG4（例えば、ヒトIgG1又はヒトIgG4）の重鎖定常領域を有する。一実施形態では、重鎖定常領域は、ヒトIgG1又はヒトIgG4である。一実施形態では、定常領域は、抗体分子の特性を修飾する（例えば、Fc受容体結合、抗体グリコシル化、システイン残基の数、エフェクター細胞機能、若しくは補体機能のうちの1つ以上を増加又は減少させる）ように改変され、例えば、変異される。

【0826】

特定の実施形態において、抗体分子は、二重特異性又は多重特異性抗体分子の形態である。一実施形態では、二重特異性抗体分子は、PD-1又はPD-L1に対する第1の結合特異性、及び第2の結合特異性、例えば、TIM-3、LAG-3、又はPD-L2に対する第2の結合特異性を有する。一実施形態では、二重特異性抗体分子は、PD-1又はPD-L1及びTIM-3に結合する。別の実施形態では、二重特異性抗体分子は、PD-1又はPD-L1及びLAG-3に結合する。別の実施形態では、二重特異性抗体分子は、PD-1及びPD-L1に結合する。さらに別の実施形態では、二重特異性抗体分子は、PD-1及びPD-L2に結合する。別の実施形態では、二重特異性抗体分子は、TIM-3及びLAG-3に結合する。上記の分子の任意の組合せが、多重特異性抗体分子、例えば、PD-1又はPD-1に対する第1の結合特異性、並びにTIM-3、LAG-3、又はPD-L2のうちの2つ以上に対する第2及び第3の結合特異性を含む三重特異性抗体で作製され得る。

【0827】

特定の実施形態では、免疫調節物質は、PD-1、例えば、ヒトPD-1の阻害剤である。別の実施形態では、免疫調節物質は、PD-L1、例えば、ヒトPD-L1の阻害剤である。一実施形態では、PD-1又はPD-L1の阻害剤は、PD-1又はPD-L1に対する抗体分子である。PD-1又はPD-L1阻害剤は、単独で、又は他の免疫調節物質と組み合わせて、例えば、LAG-3、TIM-3又はCTLA4の阻害剤と組み合わせて投与され得る。例示的な実施形態では、PD-1又はPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1又はPD-L1抗体分子は、LAG-3阻害剤、例えば、抗LAG-3抗体分子と組み合わせて投与される。別の実施形態では、PD-1又はPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1又はPD-L1抗体分子は、TIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体分子と組み合わせて投与される。さらに他の実施形態では、PD-1又はPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1抗体分子は、LAG-3阻害剤、例えば、抗LAG-3抗体分子、及びTIM-3阻害剤、例えば、抗TIM-3抗体分子と組み合わせて投与される。

【0828】

PD-1阻害剤と免疫調節物質の他の組合せ（例えば、PD-L2、CTLA4、TIM3、LAG3、VISTA、BTLA、TIGIT、LAIR1、CD160、2B4及び／又はTGFRのうちの1つ以上）も、本開示の範囲内である。当該技術分野において知られるか、又は本明細書で開示される抗体分子のいずれも、チェックポイント分子の

10

20

30

40

50

阻害剤の上記の組合せで使用され得る。

【0829】

PD-1 阻害剤

いくつかの実施形態では、本開示の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のための PD-1 阻害剤と併用される。いくつかの実施形態では、PD-1 阻害剤は、PDR001 (Novartis)、ニボルマブ (Bristol-Myers Squibb)、ペムブロリズマブ (Merck & Co)、ピディリズマブ (CureTech)、MED10680 (Medimmune)、REGN2810 (Regeneron)、TSR-042 (Tesarro)、PF-06801591 (Pfizer)、BGB-A317 (Beigene)、BGB-108 (Beigene)、INCSHR1210 (Incyte)、又は AMP-224 (Amplimmune) から選択される。

10

【0830】

例示的な PD-1 阻害剤

一実施形態では、PD-1 阻害剤は、抗 PD-1 抗体分子である。一実施形態では、PD-1 阻害剤は、全体が参照により援用される「Antibody Molecules to PD-1 and Uses Thereof」という表題で 2015 年 7 月 30 日に公開された米国特許出願公開第 2015/0210769 号明細書において記載される抗 PD-1 抗体分子である。

20

【0831】

一実施形態では、抗 PD-1 抗体分子は、表 3 に示されるか (例えば、表 3 に開示される BAP049-クローン-E 又は BAP049-クローン-B の重鎖及び軽鎖可変領域配列から)、又は表 3 に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域に由来する、少なくとも 1、2、3、4、5 又は 6 個の相補性決定領域 (CDR) (又は、まとめて全ての CDR) を含む。いくつかの実施形態では、CDR は、Kabatt 定義 (例えば、表 3 において記載される通り) に従う。いくつかの実施形態では、CDR は、Chothia 定義 (例えば、表 3 において記載される通り) に従う。いくつかの実施形態では、CDR は、Kabatt 及び Chothia の両方 (例えば、表 3 において記載される通り) の組み合わせられた CDR 定義に従う。一実施形態では、VH CDR1 の Kabatt 及び Chothia の CDR の組合せは、アミノ酸配列 GYTFTTYWMH (配列番号 213) を含む。一実施形態では、CDR のうちの 1 つ以上 (又は、まとめて全ての CDR) は、1、2、3、4、5、6 つ以上の変化、例えば、表 3 において示されるか、又は表 3 において示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対するアミノ酸置換 (例えば、保存的アミノ酸置換) 又は欠失を有する。

30

【0832】

一実施形態では、抗 PD-1 抗体分子は、それぞれ表 3 において開示される、配列番号 22 の VH CDR1 アミノ酸配列、配列番号 23 の VH CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 24 の VH CDR3 アミノ酸配列を含む重鎖可変領域 (VH) ; 並びに配列番号 31 の VL CDR1 アミノ酸配列、配列番号 32 の VL CDR2 アミノ酸配列、及び配列番号 286 の VL CDR3 アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域 (VL) を含む。

40

【0833】

一実施形態では、抗体分子は、それぞれ表 3 において開示される、配列番号 45 のヌクレオチド配列によってコードされる VH CDR1、配列番号 46 のヌクレオチド配列によってコードされる VH CDR2、及び配列番号 47 のヌクレオチド配列によってコードされる VH CDR3 を含む VH ; 並びに配列番号 50 のヌクレオチド配列によってコードされる VL CDR1、配列番号 51 のヌクレオチド配列によってコードされる VL CDR2、及び配列番号 52 のヌクレオチド配列によってコードされる VL CDR3 を含む VL を含む。

50

【0834】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号27のアミノ酸配列、又は配列番号27と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号41のアミノ酸配列、又は配列番号41と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号37のアミノ酸配列、又は配列番号37と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号27のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号41のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号27のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号37のアミノ酸配列を含むVLを含む。

10

【0835】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号28のヌクレオチド配列、又は配列番号28と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号42又は38のヌクレオチド配列、又は配列番号42又は38と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号28のヌクレオチド配列によってコードされるVH及び配列番号42又は38のヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。

【0836】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号29のアミノ酸配列、又は配列番号29と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号43のアミノ酸配列、又は配列番号43と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号39のアミノ酸配列、又は配列番号39と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号43のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、配列番号29のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号39のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

【0837】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号30のヌクレオチド配列、又は配列番号30と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号44又は40のヌクレオチド配列、又は配列番号44又は40と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号30のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号44又は40のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。

30

【0838】

本明細書に記載される抗体分子は、全体が参照により援用される米国特許出願公開第2015/0210769号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製することができる。

40

【0839】

50

【表 9 7】

表 3. 例示的な抗 PD-1 抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

BAP049-クローン-B HC		
配列番号 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSS
配列番号 28	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTTCAGGCTAC ACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTAC CGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCA CCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTG ACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号 29	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDVAVYYCTRWTTGTGAYWGQGTITVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTWSNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDPKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLGLG

10

20

30

40

【0 8 4 0】

50

【表 9 8】

配列番号 30	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGG TTCAGGCTAC ACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTAC CGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCA CCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTG ACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCC GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCTTGGAAACAGCGGAGCCCTGACC TCCGGAGTGACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGG GCTGTACTCGCTGTCTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAG CCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTAC GGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGG CGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCCAAGGACA CTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTGC TGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGG TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGC CGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCC GTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGG AGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGACTTCCTAGCTCA ATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGG AACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATG ACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTT CTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACA ACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA
BAP049-クローン-B LC		

【0 8 4 1】

10

20

30

40

50

【表 9 9】

配列番号 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 37	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 38	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTA GCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTCAGAA CGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG TCGAGATTAAG
配列番号 39	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGKAPKLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLQPEDI ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

10

20

30

【 0 8 4 2 】

40

50

【表 1 0 0】

配列番号 40	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTA GCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT AGCCTGCAGCCCGAGGATATCGCTACCTACTACTGTGAGAA CGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG TCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAA CAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGA CTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGC GAGTGC
BAP049-クローン-E HC		
配列番号 22 (Kabat)	HCDR1	TYWMH
配列番号 23 (Kabat)	HCDR2	NIYPGTGGSNFDEKFKN
配列番号 24 (Kabat)	HCDR3	WTTGTGAY
配列番号 25 (Chothia)	HCDR1	GYTFTTY
配列番号 26 (Chothia)	HCDR2	YPGTGG
配列番号 24 (Chothia)	HCDR3	WTTGTGAY

【 0 8 4 3】

10

20

30

40

50

【表 1 0 1】

配列番号 27	VH	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCTRWTTGTGAYWGQGTТVTVSS
配列番号 28	DNA VH	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTAC ACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTAC CGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAATATCTACCCCGGCA CCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTG ACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTAGC
配列番号 29	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGESLRISCKGSGYTFTTYWMHWVRQAT GQGLEWMGNIYPGTGGSNFDEKFKNRVTITADKSTSTAYMEL SSLRSEDТАVYYCTRWTTGTGAYWGQGTТVTVSSASTKGPSV FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVH TFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHKPSNTKV DKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPE VTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNST YRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKG QPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESN GQPENNYKTTTPVLDSGSSFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSV MHEALHNHYTQKSLSLSLG

10

20

【 0 8 4 4】

30

40

50

【表 1 0 2】

配列番号 30	DNA 重鎖	GAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAGC CCGGCGAGTCACTGAGAATTAGCTGTAAAGGTTCAAGGCTAC ACCTTCACTACCTACTGGATGCACTGGGTCCGCCAGGCTAC CGGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGTAAATATCTACCCCGGCA CCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAAGTTTAAGAATAGAGTG ACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCACCGCCTATATGGA ACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACACCGCCGTCTACTACT GCACTAGGTGGACTACCGGCACAGGCGCCTACTGGGGTCAA GGCACTACCGTGACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCC GTCCGTGTTCCCCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCG AATCCACCGCTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCC CGGAGCCCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACC TCCGGAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGG GCTGTACTCGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAG CCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAAGC CTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAAGTAC GGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTTCCTCGG CGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCACCGAAGCCCAAGGACA CTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACATGCGTGGTCCG TGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTGCAGTTCAATTGG TACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGCCAAAACCAAGC CGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCGCGTCGTGTCC GTGCTGACGGTGCTGCATCAGGACTGGCTGAACGGGAAGG AGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCTAGCTCA ATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCCCGGG AACCCCAAGTGATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATG ACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTT CTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGAC TCAGACGGATCCTTCTTCCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGAT AAGAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGT GATGCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCC TGTCCCTCTCCCTGGGA

10

20

30

40

【0 8 4 5】

50

【表 1 0 3】

BAP049-クローン-E LC		
配列番号 31 (Kabat)	LCDR1	KSSQSLLDSGNQKNFLT
配列番号 32 (Kabat)	LCDR2	WASTRES
配列番号 286 (Kabat)	LCDR3	QNDYSYPYT
配列番号 34 (Chothia)	LCDR1	SQSLLDSGNQKNF
配列番号 35 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 36 (Chothia)	LCDR3	DYSYPY
配列番号 41	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIK
配列番号 42	DNA VL	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTA GCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT AGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAA CGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG TCGAGATTAAG
配列番号 43	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCKSSQSLLDSGNQKNFLTWYQQ KPGQAPRLLIYWASTRESGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQNDYSYPYTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKS GTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNR GEC

【 0 8 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 0 4】

配列番号 44	DNA 軽鎖	GAGATCGTCCTGACTCAGTCACCCGCTACCCTGAGCCTGAG CCCTGGCGAGCGGGCTACACTGAGCTGTAAATCTAGTCAGT CACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTCCTGACCTGG TATCAGCAGAAGCCCGGTCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTA CTGGGCCTCTACTAGAGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTA GCGGTAGCGGTAGTGGCACCGACTTCACCTTCACTATCTCT AGCCTGGAAGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGAA CGACTATAGCTACCCCTACACCTTCGGTCAAGGCACTAAGG TCGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATC TCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCAG CGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGGAGGCCA AGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGCGGCAA CAGCCAGGAGAGCGTCAACGAGCAGGACAGCAAGGACTCC ACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTGAGCAAGGCCGA CTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCTGCGAGGTGACCCACC AGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGCTTCAACAGGGGC GAGTGC
BAP049-クローン-B HC		
配列番号 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAA GTTTAAGAAT
配列番号 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-クローン-B LC		
配列番号 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAA CTTCCTGACC

【 0 8 4 7】

10

20

30

40

50

【表 105】

配列番号 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
配列番号 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC
BAP049-クローン-E HC		
配列番号 45 (Kabat)	HCDR1	ACCTACTGGATGCAC
配列番号 46 (Kabat)	HCDR2	AATATCTACCCCGGCACCGGCGGCTCTAACTTCGACGAGAA GTTTAAGAAT
配列番号 47 (Kabat)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
配列番号 48 (Chothia)	HCDR1	GGCTACACCTTCACTACCTAC
配列番号 49 (Chothia)	HCDR2	TACCCCGGCACCGGCGGC
配列番号 47 (Chothia)	HCDR3	TGGACTACCGGCACAGGCGCCTAC
BAP049-クローン-E LC		
配列番号 50 (Kabat)	LCDR1	AAATCTAGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAA CTTCCTGACC
配列番号 51 (Kabat)	LCDR2	TGGGCCTCTACTAGAGAATCA
配列番号 52 (Kabat)	LCDR3	CAGAACGACTATAGCTACCCCTACACC
配列番号 53 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGTCACTGCTGGATAGCGGTAATCAGAAGAACTTC
配列番号 54 (Chothia)	LCDR2	TGGGCCTCT
配列番号 55 (Chothia)	LCDR3	GACTATAGCTACCCCTAC

10

20

【0848】

他の例示的なPD-1阻害剤

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ（CAS登録番号：946414-94-4）である。ニボルマブの代替名としては、MDX-1106、MDX-1106-04、ONO-4538、BMS-936558、又はOPDIVO（登録商標）が挙げられる。ニボルマブは、PD1を特異的にブロックする完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブ（クローン5C4）及びPD1に特異的に結合する他のヒトモノクローナル抗体は、全体が参照により援用される米国特許第8,008,449号明細書及びPCT公開番号国際公開第2006/121168号パンフレットに開示されている。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、例えば、表4に開示される通りのニボルマブのCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

30

40

【0849】

他の実施形態では、抗PD-1抗体はペムブロリズマブである。ペムブロリズマブ（商品名KEYTRUDA、以前はランブロリズマブ、Merck 3745、MK-3475又はSCH-900475としても知られる）は、PD1に結合するヒト化IgG4モノクローナル抗体である。ペムブロリズマブは、例えば、全体が参照により援用されるHamid, O. et al. (2013) New England Journal of Medicine 369 (2): 134-44、PCT公開番号国際公開第2009/114335号パンフレット、及び米国特許第8,354,509号明細書に開示されている。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、例えば、表4に開示される通りのペムブ

50

ロリズマブのCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0850】

いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体はピディリズマブである。ピディリズマブ（CT-011；Cure Tech）は、PD1に結合するヒト化IgG1kモノクローナル抗体である。ピディリズマブ及び他のヒト化抗PD-1モノクローナル抗体は、全体が参照により援用されるPCT公開番号国際公開第2009/101611号パンフレットに開示される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、例えば、表4に開示される通りのピディリズマブのCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

10

【0851】

他の抗PD1抗体は、全体が参照により援用される米国特許第8,609,089号明細書、米国特許出願公開第2010028330号明細書、及び／又は米国特許出願公開第20120114649号明細書において開示される。他の抗PD1抗体としては、AMP 514（Ampimmune）が挙げられる。

【0852】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、AMP-514としても知られるMED10680（Medimmune）である。MED10680及び他の抗PD-1抗体は、全体が参照により援用される米国特許第9,205,148号明細書及び国際公開第2012/145493号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、MED10680のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

20

【0853】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、REGN2810（Regeneron）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、REGN2810のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0854】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、PF-06801591（Pfizer）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、PF-06801591のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

30

【0855】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、BGB-A317又はBGB-108（Beigene）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、BGB-A317又はBGB-108のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0856】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、又はINC SHR01210又はSHR-1210としても知られるINC SHR1210（Incyte）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、INC SHR1210のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

40

【0857】

一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、ANB011としても知られるTSR-042（Tesarro）である。一実施形態では、抗PD-1抗体分子は、TSR-042のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0858】

さらなる既知の抗PD-1抗体としては、例えば、全体が参照により援用される国際公

50

開第2015/112800号パンフレット、国際公開第2016/092419号パンフレット、国際公開第2015/085847号パンフレット、国際公開第2014/179664号パンフレット、国際公開第2014/194302号パンフレット、国際公開第2014/209804号パンフレット、国際公開第2015/200119号パンフレット、米国特許第8,735,553号明細書、米国特許第7,488,802号明細書、米国特許第8,927,697号明細書、米国特許第8,993,731号明細書、及び米国特許第9,102,727号明細書において記載されるものが挙げられる。

【0859】

一実施形態では、抗PD-1抗体は、本明細書に記載される抗PD-1抗体のうちの1つと同じPD-1上のエピトープとの結合について競合し、且つ／又は結合する抗体である。

10

【0860】

一実施形態では、PD-1阻害剤は、例えば、全体が参照により援用される米国特許第8,907,053号明細書に記載されるPD-1シグナル伝達経路を阻害するペプチドである。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したPD-L1若しくはPD-L2の細胞外部分又はPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、PD-1阻害剤は、AMP-224（例えば、全体が参照により援用される国際公開第2010/027827号パンフレット及び国際公開第2011/066342号パンフレットにおいて開示されるB7-DCIg（AmpLimmune））である。

20

【0861】

【表106】

表4. 他の例示的な抗PD-1抗体分子のアミノ酸配列

ニボルマブ		
配列番号 56	重鎖	QVQLVESGGGVVQPGRSLRLDCKASGITFSNSGMHWVRQAPGKGL EWVAVIWYDGSKRYYADSVKGRFTISRDN SKNTLFLQMNSLRAEDT AVYYCATNDDYWGQGLTVSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAA LGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTV PSSSLGTKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPAPEFLGGP SVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLP SSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVF SCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK

30

【0862】

40

50

【表 1 0 7】

配列番号 57	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQSSNWR TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ペンブロリズムマブ		
配列番号 58	重鎖	QVQLVQSGVEVKKPGASVKVSCASGYTFTNYYMYWVRQAPGQG LEWMGGINPSNGGTNFNEKFKNRVLTLDSTTTAYMELKSLQFDD TAVYYCARRDYRFDMGFDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPCS RSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPC PAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCL VKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLTVDKS RWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK
配列番号 59	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASKGVSTSGYSYLHWYQQKPGQA PRLLIYLAstyleSGVPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQHSR DLPLTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADY EKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
ビシリズムマブ		
配列番号 60	重鎖	QVQLVQSGSELKKPGASVKISCKASGYTFTNYGMNWVRQAPGQGL QWMGWINTDSGESTYAEFEKGRFVFSLDTSVNTAYLQITSLTAEDT GMYFCVRVGYDALDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVPEKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSR WQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK

10

20

30

【 0 8 6 3】

40

【表 1 0 8】

配列番号 61	軽鎖	EIVLTQSPSSLSASVGDRVTITCSARSSVSYMHWFQQKPGKAPKLWI YRTSNLASGVPSRFSGSGSGTSYCLTINSIQPEDFATYYCQQRSSFPL TFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【 0 8 6 4】

50

PD-L1阻害剤

いくつかの実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のためのPD-L1阻害剤と併用される。いくつかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、FAZ053 (Novartis)、アテゾリズマブ (Genentech/Roche)、アベルマブ (Merck Serono及びPfizer)、デュルバルマブ (MedImmune/AstraZeneca)、又はBMS-936559 (Bristol-Myers Squibb) から選択される。

【0865】

例示的なPD-L1阻害剤

一実施形態では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体分子である。一実施形態では、PD-L1阻害剤は、全体が参照により援用される「Antibody Molecules to PD-L1 and Uses Thereof」という表題で2016年4月21日に公開された米国特許出願公開第2016/0108123号明細書において開示される抗PD-L1抗体分子である。

【0866】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、表5に示されるか(例えば、表5に開示されるBAP058-クローンO又はBAP058クローンNの重鎖及び軽鎖可変領域配列から)、又は表5に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域に由来する、少なくとも1、2、3、4、5又は6個の相補性決定領域(CDR)(又は、まとめて全てのCDR)を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabat定義(例えば、表5において記載される通り)に従う。いくつかの実施形態では、CDRは、Chothia定義(例えば、表5において記載される通り)に従う。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabat及びChothiaの両方(例えば、表5において記載される通り)の組み合わせられたCDR定義に従う。一実施形態では、VH CDR1のKabat及びChothiaのCDRの組合せは、アミノ酸配列GYTFTSYWMY(配列番号214)を含む。一実施形態では、CDRのうちの1つ以上(又は、まとめて全てのCDR)は、1、2、3、4、5、6つ以上の変化、例えば、表5において示されるか、又は表5において示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対するアミノ酸置換(例えば、保存的アミノ酸置換)又は欠失を有する。

【0867】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、それぞれ表5において開示される、配列番号62のVH CDR1アミノ酸配列、配列番号63のVH CDR2アミノ酸配列、及び配列番号64のVH CDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域(VH);並びに配列番号70のVL CDR1アミノ酸配列、配列番号71のVL CDR2アミノ酸配列、及び配列番号72のVL CDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域(VL)を含む。

【0868】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、それぞれ表5において開示される、配列番号89のヌクレオチド配列によってコードされるVH CDR1、配列番号90のヌクレオチド配列によってコードされるVH CDR2、及び配列番号91のヌクレオチド配列によってコードされるVH CDR3を含むVH;並びに配列番号94のヌクレオチド配列によってコードされるVL CDR1、配列番号95のヌクレオチド配列によってコードされるVL CDR2、及び配列番号96のヌクレオチド配列によってコードされるVL CDR3を含むVLを含む。

【0869】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、配列番号67のアミノ酸配列、又は配列番号67と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、配列番号77のアミノ酸配列、又は配列番号77と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、配列番号81のアミ

10

20

30

40

50

ノ酸配列、又は配列番号 81 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なアミノ酸配列を含む V H を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 85 のアミノ酸配列、又は配列番号 85 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なアミノ酸配列を含む V L を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 67 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 77 のアミノ酸配列を含む V L を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 81 のアミノ酸配列を含む V H 及び配列番号 85 のアミノ酸配列を含む V L を含む。

【0870】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号 68 のヌクレオチド配列、又は配列番号 68 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる V H を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 78 のヌクレオチド配列、又は配列番号 78 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる V L を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 82 のヌクレオチド配列、又は配列番号 82 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる V H を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 86 のヌクレオチド配列、又は配列番号 86 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる V L を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 68 のヌクレオチド配列によってコードされる V H 及び配列番号 78 のヌクレオチド配列によってコードされる V L を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 82 のヌクレオチド配列によってコードされる V H 及び配列番号 86 のヌクレオチド配列によってコードされる V L を含む。

【0871】

一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 69 のアミノ酸配列、又は配列番号 69 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 79 のアミノ酸配列、又は配列番号 79 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 83 のアミノ酸配列、又は配列番号 83 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 87 のアミノ酸配列、又は配列番号 87 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 69 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 79 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗 P D - L 1 抗体分子は、配列番号 83 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 87 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0872】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号 76 のヌクレオチド配列、又は配列番号 76 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 80 のヌクレオチド配列、又は配列番号 80 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 84 のヌクレオチド配列、又は配列番号 84 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 88 のヌクレオチド配列、又は配列番号 88 と少なくとも 85 %、90 %、95 %、又は 99 % 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 76 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号 80 のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 84 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号 88 のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。

【0873】

本明細書に記載される抗体分子は、全体が参照により援用される米国特許出願公開第 2

10

20

30

40

50

016 / 0108123 号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製することができる。

【0874】

【表109】

表 5. 例示的な抗 PD-L1 抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

BAP058-クローン O HC		
配列番号 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS
配列番号 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 67	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQ ARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTV SS
配列番号 68	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGG CTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACA GGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCG ACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTA AGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCC TGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGA CCGTGTCTTCA
配列番号 69	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQ ARGQRLEWIGRIDPNSGSTKYNEKFKNRFTISRDNKNTLY LQMNSLRAEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTITVTV SSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVS WNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTKY TCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFL FPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSDPEVQFNWYVDGV EVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNGKLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQ VSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSGDS FFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSL SLG

【0875】

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

配列番号 76	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGG CTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACA GGCTAGAGGGCAAAGACTGGAGTGGATCGGTAGAATCG ACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTA AGAATAGGTTCACTATTAGTAGGGATAACTCTAAGAACA CCCTGTACCTGCAGATGAATAGCCTGAGAGCCGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCC TGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGA CCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCC CCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGC CCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGC TGTA CTGCTGTCGTCGGTGGTCACGGTGCCTTCATCTAG CCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCAATCGAA GTACGGCCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTT CCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCACCGAAGCCC AAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA TGCGTGGTTCGTGGACGTGTCACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAAC GCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGA CTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTTCCA ACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGA AAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACC CTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGT CTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGG ATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCAGCTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCT GTCCCTCTCCCTGGGA

10

20

30

40

【0 8 7 6】

50

【表 1 1 1】

BAP058-クローン O LC		
配列番号 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 72 (Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGT A
配列番号 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 77	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQDVGTAVAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQQYNSYPLTFGQGKVEIK
配列番号 78	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCT AGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCT CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAG CCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTA CTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACC GACTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGA AGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAA TAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA GATTAAG

10

20

【 0 8 7 7】

30

40

50

【表 1 1 2】

配列番号 79	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRVTTTCKASQDVGTAVAWYLQKPG QSPQLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTDFTFTISSLEAEDA ATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQL KSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVT EQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPV TKSFNRGEC
配列番号 80	DNA 軽鎖	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCT AGTGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAAAGCCTCT CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCTGCAGAAG CCTGGTCAATCACCTCAGCTGCTGATCTACTGGGCCTCTA CTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCG GTAGTGGCACCAGCTTCACCTTCACTATCTCTTCACTGGA AGCCGAGGACGCCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTATAA TAGCTACCCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGA GATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTT CCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGCCA GCGTGGTGTGCTGCTGAACAACCTTCTACCCCCGGGAGG CCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGAGC GGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGCAA GGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCCTGAG CAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGCG AGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGA GCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058-クローン N HC		
配列番号 62 (Kabat)	HCDR1	SYWMY
配列番号 63 (Kabat)	HCDR2	RIDPNSGSTKYNEKFKN
配列番号 64 (Kabat)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 65 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 66 (Chothia)	HCDR2	DPNSGS

【0 8 7 8】

10

20

30

40

50

【表 1 1 3】

配列番号 64 (Chothia)	HCDR3	DYRKGLYAMDY
配列番号 81	VH	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQ ATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVT VSS
配列番号 82	DNA VH	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGG CTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTACTGGGTCCGACA GGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCG ACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCA CCGCCTATATGGAAGTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCC TGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGA CCGTGTCTTCA
配列番号 83	重鎖	EVQLVQSGAEVKKPGATVKISCKVSGYTFTSYWMYWVRQ ATGQGLEWMGRIDPNSGSTKYNEKFKNRVTITADKSTSTA YMELSSLRSEDTAVYYCARDYRKGLYAMDYWGQGTTVT VSSASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTV SWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKT YTCNVDPKPSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVF LFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQEDPEVQFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKN QVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDG SFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSLG

10

20

30

【0 8 7 9】

40

50

【表 1 1 4】

配列番号 84	DNA 重鎖	GAAGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAA ACCCGGCGCTACCGTGAAGATTAGCTGTAAAGTCTCAGG CTACACCTTCACTAGCTACTGGATGTAAGTGGGTCCGACA GGCTACCGGTCAAGGCCTGGAGTGGATGGGTAGAATCG ACCCTAATAGCGGCTCTACTAAGTATAACGAGAAGTTTA AGAATAGAGTGACTATCACCGCCGATAAGTCTACTAGCA CCGCCTATATGGAACTGTCTAGCCTGAGATCAGAGGACA CCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGACTATAGAAAGGGCC TGTACGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGA CCGTGTCTTCAGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCC CCCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCG CTGCCCTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGC CCGTGACCGTGTCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCG GAGTGCACACCTTCCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGC TGTACTCGCTGTGTCGGTGGTACGGTGCCTTCATCTAG CCTGGGTACCAAGACCTACACTTGCAACGTGGACCACAA GCCTTCCAACACTAAGGTGGACAAGCGCGTCGAATCGAA GTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCCGCGCCGGAGTT CCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCACCGAAGCCC AAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGTGACA TGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGGTG CAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAAC GCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCAC TTACCGCGTTCGTGTCGGTGCTGACGGTGCTGCATCAGGA CTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGA AAGCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACC CTGCCACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGT CTCATTGACTTGCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGAT ATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAAAA CAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGG ATCCTTCTTCTCTACTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAG CAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTTCACTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCT GTCCCTCTCCCTGGGA

10

20

30

40

【0 8 8 0】

50

【表 1 1 5】

BAP058-クローン N LC		
配列番号 70 (Kabat)	LCDR1	KASQDVGTAVA
配列番号 71 (Kabat)	LCDR2	WASTRHT
配列番号 72(Kabat)	LCDR3	QQYNSYPLT
配列番号 73 (Chothia)	LCDR1	SQDVGTA
配列番号 74 (Chothia)	LCDR2	WAS
配列番号 75 (Chothia)	LCDR3	YNSYPL
配列番号 85	VL	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDD FATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIK
配列番号 86	DNA VL	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCTGCCCGTG ACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCT CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTC TACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAG CGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCACT GCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTA TAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGT CGAGATTAAG
配列番号 87	軽鎖	DVVMTQSPLSLPVTLGQPASISCKASQDVGTAVAWYQQKP GQAPRLLIYWASTRHTGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDD FATYYCQQYNSYPLTFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQ LKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESV TEQDSKDYSLSSLTLSKADYEEKHKVYACEVTHQGLSSP VTKSFNRGEC

10

20

30

【 0 8 8 1】

40

50

【表 1 1 6】

配列番号 88	DNA 軽鎖	GACGTCGTGATGACTCAGTCACCCCTGAGCCTGCCCCGTG ACCCTGGGGCAGCCCGCCTCTATTAGCTGTAAAGCCTCT CAGGACGTGGGCACCGCCGTGGCCTGGTATCAGCAGAA GCCAGGGCAAGCCCCTAGACTGCTGATCTACTGGGCCTC TACTAGACACACCGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAG CGGTAGTGGCACCGAGTTCACCCTGACTATCTCTTCACT GCAGCCCGACGACTTCGCTACCTACTACTGTCAGCAGTA TAATAGCTACCCCTGACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGT CGAGATTAAGCGTACGGTGGCCGCTCCCAGCGTGTTCAT CTCCCCCCCCAGCGACGAGCAGCTGAAGAGCGGCACCGC CAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAATTCTACCCCCGGA GGCCAAGGTGCAGTGAAGGTGGACAACGCCCTGCAGA GCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAGGACAGC AAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACCCTG AGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTG CGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAA GAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP058-クローン O HC		
配列番号 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggtgtac
配列番号 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaatacgcgcttactaagtataacgagaagtttaagaat
配列番号 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggcctgtacgtatggactac
配列番号 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttactagctac
配列番号 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaatacgcgctct
配列番号 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggcctgtacgtatggactac

【 0 8 8 2】

10

20

30

40

50

【表 1 1 7】

BAP058-クローン O LC		
配列番号 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
配列番号 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
配列番号 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
配列番号 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
配列番号 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg
BAP058-クローン N HC		
配列番号 89 (Kabat)	HCDR1	agctactggatgtac
配列番号 90 (Kabat)	HCDR2	agaatcgaccctaataatcggtctactaagtataacgagaagttaagaat
配列番号 91 (Kabat)	HCDR3	gactatagaaaggcctgtacgctatggactac
配列番号 92 (Chothia)	HCDR1	ggctacaccttcactagctac
配列番号 93 (Chothia)	HCDR2	gaccctaataagcggctct
配列番号 91 (Chothia)	HCDR3	gactatagaaaggcctgtacgctatggactac
BAP058-クローン N LC		
配列番号 94 (Kabat)	LCDR1	aaagcctctcaggacgtgggcaccgccgtggcc
配列番号 95 (Kabat)	LCDR2	tgggcctctactagacacacc
配列番号 96 (Kabat)	LCDR3	cagcagtataatagctacccccctgacc
配列番号 97 (Chothia)	LCDR1	tctcaggacgtgggcaccgcc
配列番号 98 (Chothia)	LCDR2	tgggcctct
配列番号 99 (Chothia)	LCDR3	tataatagctacccccctg

【 0 8 8 3 】

他の例示的な P D - L 1 阻害剤

いくつかの実施形態では、P D - L 1 阻害剤は、抗 P D - L 1 抗体である。いくつかの実施形態では、抗 P D - L 1 阻害剤は、例えば、国際公開第 2 0 1 3 / 0 1 7 9 1 7 4 号パンフレットに開示され、且つ本明細書に開示される配列（又は、例えば、指定される配列と少なくとも 8 5 %、9 0 %、9 5 % 以上同一である配列と実質的に同一又は類似の配列）を有する、Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I - 4 7 3 6、又は M D X - 1 1 0 5 M S B - 0 0 1 0 7 1 8 C（A 0 9 - 2 4 6 - 2 と呼ばれる）から選択される。

【 0 8 8 4 】

一実施形態では、P D - L 1 阻害剤は、M D X - 1 1 0 5 である。B M S - 9 3 6 5 5 9 としても知られる M D X - 1 1 0 5 は、P C T 公開番号国際公開第 2 0 0 7 / 0 0 5 8 7 4 号パンフレットに記載される抗 P D - L 1 抗体である。

【 0 8 8 5 】

一実施形態では、P D - L 1 阻害剤は、Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 である。Y W 2 4 3 . 5 5 . S 7 0 抗体は、P C T 公開番号国際公開第 2 0 1 0 / 0 7 7 6 3 4 号パンフレットに記載される抗 P D - L 1 抗体である。

【 0 8 8 6 】

一実施形態では、P D - L 1 阻害剤は、アテゾリズマブ（A t e z o l i z u m a b m）としても知られる M D P L 3 2 8 0 A（G e n e n t e c h / R o c h e）、R G 7 4

46、R05541267、YW243.55.S70、又はTECENTRIQ（商標）である。MDPL3280Aは、PD-L1に結合するヒトFc最適化IgG1モノクローナル抗体である。MDPL3280A及びPD-L1に対する他のヒトモノクローナル抗体は、全体が参照により援用される米国特許第7,943,743号明細書及び米国特許出願公開第20120039906号明細書において開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表6に開示される通りのアテゾリズマブのCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0887】

他の実施形態では、PD-L2阻害剤は、AMP-224である。AMP-224は、PD1とB7-H1との間の相互作用をブロックするPD-L2 Fc融合可溶性受容体（B7-DCIg；Amplimmune；例えば、PCT公開番号国際公開第2010/027827号パンフレット及び国際公開第2011/066342号パンフレットに開示されている）である。

【0888】

一実施形態では、PD-L1阻害剤は、抗PD-L1抗体分子である。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MSB0010718Cとしても知られるアベルマブ（Merck Serono及びPfizer）である。アベルマブ及び他の抗PD-L1抗体は、全体が参照により援用される国際公開第2013/079174号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表6に開示される通りのアベルマブのCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0889】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MEDI4736としても知られるデュルバルマブ（MedImmune/AstraZeneca）である。デュルバルマブ及び他の抗PD-L1抗体は、全体が参照により援用される米国特許第8,779,108号明細書において開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表6に開示される通りのデュルバルマブのCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0890】

一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、MDX-1105又は12A4としても知られるBMS-936559（Bristol-Myers Squibb）である。BMS-936559及び他の抗PD-L1抗体は、全体が参照により援用される米国特許第7,943,743号明細書及び国際公開第2015/081158号パンフレットにおいて開示される。一実施形態では、抗PD-L1抗体分子は、例えば、表6に開示される通りのBMS-936559のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0891】

さらなる既知の抗PD-L1抗体としては、例えば、全体が参照により援用される国際公開第2015/181342号パンフレット、国際公開第2014/100079号パンフレット、国際公開第2016/000619号パンフレット、国際公開第2014/022758号パンフレット、国際公開第2014/055897号パンフレット、国際公開第2015/061668号パンフレット、国際公開第2013/079174号パンフレット、国際公開第2012/145493号パンフレット、国際公開第2015/112805号パンフレット、国際公開第2015/109124号パンフレット、国際公開第2015/195163号パンフレット、米国特許第8,168,179号明細書、米国特許第8,552,154号明細書、米国特許第8,460,927号明細書、及び米国特許第9,175,082号明細書において記載されるものが挙げられる。

【0892】

一実施形態では、抗PD-L1抗体は、本明細書に記載される抗PD-L1抗体のうち

の1つと同じPD-L1上のエピトープとの結合について競合し、且つ／又は結合する抗体である。

【0893】

【表118】

表 6. 他の例示的な抗 PD-L1 抗体分子のアミノ酸配列

アテナリズマブ		
配列番号 100	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSDSWIHWVRQAPGKGLE WVAWISPYGGSTYYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLRAEDTA VYYCARRHWPGGFDYWGGTGLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYASTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 101	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDVSTAVAWYQQKPGKAPKLL IYSASFLYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLYHPA TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSPVTKSFNRGEC
アベルマブ		
配列番号 102	重鎖	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYIMMWVRQAPGKGLE WVSSIYPSGGITFYADTVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCARIKLGTVTTVDYWGGTGLTVVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSG GTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKG FYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK

【0894】

10

20

30

40

50

【表 1 1 9】

配列番号 103	軽鎖	QSALTQPASVSGSPGQSITISCTGTSSDVGGYNYVSWYQQHPGKAPK LMIYDVSNRPSGVSNRFGSKSGNTASLTISGLQAEDEADYYCSSYTS SSTRVFGTGTKVTVLGQPKANPTVTLFPPSSEELQANKATLVCLISDF YPGAVTVAWKADGSPVKAGVETTKPSKQSNKYAASSYLSLTPEQW KSHRSYSCQVTHEGSTVEKTVAPTECS
デュルバルマブ		
配列番号 104	重鎖	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRYWMSWVRQAPGKGLE WVANIKQDGSEKYYVDSVKGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTA VYYCAREGGWFGELAFDYWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKST SGGTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSL SSVVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCP APEFEGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNW YVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK VSNKALPASIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLTCLVK GFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRW QQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 105	軽鎖	EIVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQRVSSSYLAWYQQKPGQAPRLL IYDASSRATGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSLPW TFGQGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNFPYPREA KVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYLSSTLTLSKADYEKHK VYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
BMS-936559		
配列番号 106	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVCKTSGDTFSTYAIWVRQAPGQGLE WMGGIPIFGKAHYAQKFQGRVTITADESTSTAYMELSSLRSEDTAVY FCARKFHFVSGSPFGMDVWGQGTTVTVSS
配列番号 107	VL	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSVSSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRATGIPARFSGSGSGTDFTLTISLLEPEDFAVYYCQQRSNWPT FGQGTKVEIK

10

20

30

【0895】

LAG-3 阻害剤

いくつかの実施形態では、本開示の式（I'）若しくは式（I）の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のためのLAG-3阻害剤と併用される。いくつかの実施形態では、LAG-3阻害剤は、LAG525（Novartis）、BMS-986016（Bristol-Myers Squibb）、又はTSR-033（Tesarro）から選択される。

40

【0896】

例示的なLAG-3阻害剤

一実施形態では、LAG-3阻害剤は、抗LAG-3抗体分子である。一実施形態では、LAG-3阻害剤は、全体が参照により援用される「Antibody Molecules to LAG-3 and Uses Thereof」という表題で2015年9月17日に公開された米国特許出願公開第2015/0259420号明細書において開示される抗LAG-3抗体分子である。

【0897】

50

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、表7に示されるか（例えば、表7に開示されるBAP050-クローンI又はBAP050-クローンJの重鎖及び軽鎖可変領域配列から）、又は表7に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域に由来する、少なくとも1、2、3、4、5又は6個の相補性決定領域（CDR）（又は、まとめて全てのCDR）を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabat定義（例えば、表7において記載される通り）に従う。いくつかの実施形態では、CDRは、Chothia定義（例えば、表7において記載される通り）に従う。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabat及びChothiaの両方（例えば、表7において記載される通り）の組み合わせられたCDR定義に従う。一実施形態では、VH CDR1のKabat及びChothiaのCDRの組合せは、アミノ酸配列GFTLTNYGMN（配列番号173）を含む。一実施形態では、CDRのうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR）は、1、2、3、4、5、6つ以上の変化、例えば、表7において示されるか、又は表7において示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対するアミノ酸置換（例えば、保存的アミノ酸置換）又は欠失を有する。

【0898】

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、それぞれ表7において開示される、配列番号108のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号109のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号110のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；並びに配列番号117のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号118のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号119のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0899】

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、それぞれ表7において開示される、配列番号143又は144のヌクレオチド配列によってコードされるVHCDR1、配列番号145又は146のヌクレオチド配列によってコードされるVHCDR2、及び配列番号147又は148のヌクレオチド配列によってコードされるVHCDR3を含むVH；並びに配列番号153又は154のヌクレオチド配列によってコードされるVLCDR1、配列番号155又は156のヌクレオチド配列によってコードされるVLCDR2、及び配列番号157又は158のヌクレオチド配列によってコードされるVLCDR3を含むVLを含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、それぞれ表7において開示される、配列番号165又は166のヌクレオチド配列によってコードされるVHCDR1、配列番号167又は168のヌクレオチド配列によってコードされるVHCDR2、及び配列番号169又は170のヌクレオチド配列によってコードされるVHCDR3を含むVH；並びに配列番号171又は172のヌクレオチド配列によってコードされるVLCDR1、配列番号173又は174のヌクレオチド配列によってコードされるVLCDR2、及び配列番号175又は176のヌクレオチド配列によってコードされるVLCDR3を含むVLを含む。

【0900】

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号113のアミノ酸配列、又は配列番号113と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号125のアミノ酸配列、又は配列番号125と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号131のアミノ酸配列、又は配列番号131と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号137のアミノ酸配列、又は配列番号137と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号113のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号125のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号131のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号137のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0901】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号114又は115のヌクレオチド配列、又は配列番号114又は115と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号126又は127のヌクレオチド配列、又は配列番号126又は127と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号132若しくは133のヌクレオチド配列、又は配列番号132若しくは133と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号138若しくは139のヌクレオチド配列、又は配列番号138若しくは139と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号114若しくは115のヌクレオチド配列によってコードされるVH及び配列番号126若しくは127のヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号132又は133のヌクレオチド配列によってコードされるVH及び配列番号138又は139のヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。

10

【0902】

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号116のアミノ酸配列、又は配列番号116と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号128のアミノ酸配列、又は配列番号128と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号134のアミノ酸配列、又は配列番号134と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号140のアミノ酸配列、又は配列番号140と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号116のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号128のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、配列番号134のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号140のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

20

【0903】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号123又は124のヌクレオチド配列、又は配列番号123又は124と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号129又は130のヌクレオチド配列、又は配列番号129又は130と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号135若しくは136のヌクレオチド配列、又は配列番号135若しくは136と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号141若しくは142のヌクレオチド配列、又は配列番号141若しくは142と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号123若しくは124のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号129若しくは130のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号135又は136のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号141又は142のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。

30

40

【0904】

本明細書に記載される抗体分子は、全体が参照により援用される米国特許出願公開第2015/0259420号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製することができる。

【0905】

50

【表 1 2 0】

表 7. 例示的な抗 LAG-3 抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

BAP050-クローン I HC		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 113	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTTVTVSS
配列番号 114	DNA VH	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTC ACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGGCCCCG GGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACA CCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTC GTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAA ATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTG CGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCG AAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGTGACTGTG TCCAGC

【0 9 0 6】

10

20

30

40

50

【表 1 2 1】

配列番号 115	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGG GCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCT
配列番号 116	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAR GQRLEWIGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQISS LKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTFTVTVSSA STKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGA LTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNVDPK SNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMIS RTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQF NSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKA KGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWE SNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSC SVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

10

20

【0 9 0 7】

30

40

50

【表 1 2 2】

配列番号 123	DNA 重鎖	CAAGTGCAGCTGGTGCAGTCGGGAGCCGAAGTGAAGAAGC CTGGAGCCTCGGTGAAGGTGTCGTGCAAGGCATCCGGATTG ACCCTCACCAATTACGGGATGAACTGGGTCAGACAGGCCCG GGGTCAACGGCTGGAGTGGATCGGATGGATTAACACCGACA CCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGATTTCAAGGGACGGTTC GTGTTCTCCCTCGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTCCAA ATCTCCTCACTGAAAGCGGAGGACACCGCCGTGTACTATTG CGCGAGGAACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCG AAGCCATGGACTACTGGGGCCAGGGCACCCTGTGACTGTG TCCAGCGCGTCCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCA CCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGG CTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTG CTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCC CCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTGTCGG TGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACA CTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTT CCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCC CTGAAGTGACATGCGTGGTCTGTTGGACGTGTACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAAC TCCACTTACCGCGTCTGTGTCGTGACGGTGTGTCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAA GCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGA CTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGAAAACAACACTACAAGAC CACCCCTCCGGTGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTA CTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCACTGTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA

10

20

30

【0 9 0 8】

40

50

【表 1 2 3】

配列番号 124	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCAGGG GCCAGCGGCTGGAATGGATCGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGTC CTCTGCTTCTACCAAGGGGCCAGCGTGTTCCTCCCTGGCCCC CTGCTCCAGAAGCACCGAGAGACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACA CCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCTGCCCCCCTG CCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTT CCCCCACAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCC CCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGAC CCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTCTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGAAGGTCTCCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGC CACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAG GGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC

10

20

30

【0 9 0 9】

40

50

【表 1 2 4】

BAP050-クローン I LC		
配列番号 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	QYYNLPWT
配列番号 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 125	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVITICSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISLQPDDEFATYYCQ QYYNLPWTFGQGTKVEIK
配列番号 126	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGG ATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCGGTC AATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACCTAGCACCTGCACC TGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACC GAGTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC TTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

10

20

【0 9 1 0】

30

40

50

【表 1 2 5】

配列番号 127	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACCTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCCGCC AGTCCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCG AGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCG CCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
配列番号 128	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYLQKPGQSP QLLIYYTSTLHLGVPSRFSGSGSGTEFTLTISSLQPDFATYYCQ QYYNLPWTFGQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 129	DNA 軽鎖	GATATTGAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGG ATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCTGCAGAAGCCCCGGTC AATCACCTCAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCTGCACC TGGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGTGGCACCC GAGTTCACCCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGACGACTTC GCTACCTACTACTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC TTCGGTCAAGGCACTAAGGTTCGAGATTAAGCGTACGGTGGC CGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCAACGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGC CTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

【 0 9 1 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 2 6】

配列番号 130	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACCTGAACCTGGTATCTGCAGAAGCCCGGCC AGTCCCCCTCAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCGTGCCCTCCAGATTTTCCGGCTCTGGCTCTGGCACCG AGTTTACCCTGACCATCAGCTCCCTGCAGCCCGACGACTTCG CCACCTACTACTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACCT TCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGCC GCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCTG AAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAACCTT CTACCCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-クローン J HC		
配列番号 108 (Kabat)	HCDR1	NYGMN
配列番号 109 (Kabat)	HCDR2	WINTDTGEPTYADDFKG
配列番号 110 (Kabat)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY
配列番号 111 (Chothia)	HCDR1	GFTLTNY
配列番号 112 (Chothia)	HCDR2	NTDTGE
配列番号 110 (Chothia)	HCDR3	NPPYYYGTNNAEAMDY

【 0 9 1 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 2 7】

配列番号 131	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQIS SLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS
配列番号 132	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCA CCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCA GGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACAC CGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTG TGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGA TCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAAACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGT CTAGC
配列番号 133	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCA CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCTG GACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTCTG GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCACCGTGACCGTGTC CTCT
配列番号 134	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGFTLTNYGMNWVRQAP GQGLEWMGWINTDTGEPTYADDFKGRFVFSLDTSVSTAYLQIS SLKAEDTAVYYCARNPPYYYGTNNAEAMDYWGQGTITVTVSS ASTKGPSVFPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSG ALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVVTVPSSSLGTKTYTCNVDHK PSNTKVDKRVESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQ FNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFS CSVMHEALHNHYTQKSLSLSLG

10

20

30

40

【0 9 1 3】

50

【表 1 2 8】

配列番号 135	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACC CGGCGCTAGTGTGAAAGTCAGCTGTAAAGCTAGTGGCTTCA CCCTGACTAACTACGGGATGAACTGGGTCCGCCAGGCCCCA GGTCAAGGCCTCGAGTGGATGGGCTGGATTAACACCGACAC CGGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTTAAGGGCAGATTCTG TGTTTAGCCTGGACACTAGTGTGTCTACCGCCTACCTGCAGA TCTCTAGCCTGAAGGCCGAGGACACCGCCGTCTACTACTGC GCTAGAAACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGA GGCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGTGACCGTGT CTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCCCTGGCAC CTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCCTCGGC TGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCGTGTCC TGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTCCC CGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCTCGGT GGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACA CTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGAC AAGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTG TCCCGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTT CCCACCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCC CTGAAGTGACATGCGTGGTCTGTTGGACGTGTACAGGAAGAT CCGGAGGTGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGT GCACAACGCCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAAC TCCACTTACCGCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGCTGCATCAG GACTGGCTGAACGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCA ACAAGGGACTTCCTAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAA GCCAAGGGACAGCCCCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCC ACCGAGCCAGGAAGAAATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGA CTTGCCTTGTGAAGGGCTTCTACCCATCGGATATCGCCGTGG AATGGGAGTCCAACGGCCAGCCGGAACAACACTACAAGAC CACCCCTCCGGTGCTGGACTCAGACGGATCCTTCTTCTCTA CTCGCGGCTGACCGTGGATAAGAGCAGATGGCAGGAGGGA AATGTGTTCACTGTTTCTGTGATGCATGAAGCCCTGCACAAC CACTACACTCAGAAGTCCCTGTCCCTCTCCCTGGGA

10

20

30

【0 9 1 4】

40

50

【表 1 2 9】

配列番号 136	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCTGGCGCCGAAGTGAAGAAACC TGGCGCCTCCGTGAAGGTGTCCTGCAAGGCCTCTGGCTTCAC CCTGACCAACTACGGCATGAACTGGGTGCGACAGGCCCCCTG GACAGGGCCTGGAATGGATGGGCTGGATCAACACCGACACC GGCGAGCCTACCTACGCCGACGACTTCAAGGGCAGATTTCGT GTTCTCCCTGGACACCTCCGTGTCCACCGCTACCTGCAGAT CTCCAGCCTGAAGGCCGAGGATACCGCCGTGTACTACTGCG CCCGGAACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAG GCCATGGACTATTGGGGCCAGGGCACCAACCGTGACCGTGTGTC CTCTGCTTCTACCAAGGGGGCCAGCGTGTCCCCCTGGCCCC CTGCTCCAGAAGCACCAGCGAGAGCACAGCCGCCCTGGGCT GCCTGGTGAAGGACTACTTCCCCGAGCCCGTGACCGTGTCTT GGAACAGCGGAGCCCTGACCAGCGGCGTGACACCTTCCCC GCCGTGCTGCAGAGCAGCGGCCTGTACAGCCTGAGCAGCGT GGTGACCGTGCCCAGCAGCAGCCTGGGCACCAAGACCTACA CCTGTAACGTGGACCACAAGCCCAGCAACACCAAGGTGGAC AAGAGGGTGGAGAGCAAGTACGGCCACCCCTGCCCCCCTG CCCAGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTCTCTGTT CCCCCCTAAGCCCAAGGACACCCTGATGATCAGCAGAACCC CCGAGGTGACCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGAC CCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGT GCACAACGCCAAGACCAAGCCCAGAGAGGAGCAGTTTAAC AGCACCTACCGGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCA GGACTGGCTGAACGGCAAAGAGTACAAGTGTAAAGTCTCCA ACAAGGGCCTGCCAAGCAGCATCGAAAAGACCATCAGCAA GGCCAAGGGCCAGCCTAGAGAGCCCCAGGTCTACACCCTGC CACCCAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACCAGGTGTCCCTG ACCTGTCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAAGCGACATCGCCGT GGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCGAGAACAACTACAAG ACCACCCCCCAGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTTCTTCCT GTACAGCAGGCTGACCGTGGACAAGTCCAGATGGCAGGAG GGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCA CAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGC

10

20

30

40

【0 9 1 5】

50

【表 1 3 0】

BAP050-クローン J LC		
配列番号 117 (Kabat)	LCDR1	SSSQDISNYLN
配列番号 118 (Kabat)	LCDR2	YTSTLHL
配列番号 119 (Kabat)	LCDR3	QQYYNLPWT
配列番号 120 (Chothia)	LCDR1	SQDISNY
配列番号 121 (Chothia)	LCDR2	YTS
配列番号 122 (Chothia)	LCDR3	YYNLPW
配列番号 137	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCSSSQDISNYLNWYQQKPGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQ QQYYNLPWTFGQGTKVEIK
配列番号 138	DNA VL	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGG ATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCGGT AAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACCTAGCACCCCTGCA CCTGGGAATCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCA CCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGAC GCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGG ACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

10

20

【 0 9 1 6 】

30

40

50

【表 1 3 1】

配列番号 139	DNA VL	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACCTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCCGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCATCCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCG ACTTCACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCC GCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAG
配列番号 140	軽鎖	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCSSSQDISNYLNWYQKPKGKAP KLLIYYTSTLHLGIPPRFSGSGYGTDFLTINNIESEDAAYYFCQ QYYNLPWTFGQGQTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSTYSL SSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 141	DNA 軽鎖	GATATTCAGATGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAG TGTGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGCTCTAGTCAGG ATATCTCTAACTACCTGAACTGGTATCAGCAGAAGCCCCGT AAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACTACACTAGCACCTGCA CCTGGGAATCCCCCCTAGGTTTAGCGGTAGCGGCTACGGCA CCGACTTCACCCTGACTATTAACAATATCGAGTCAGAGGAC GCCGCCTACTACTTCTGTCAGCAGTACTATAACCTGCCCTGG ACCTTCGGTCAAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGT GGCCGCTCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCAGCGACGAGCA GCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACA ACTTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGAC AACGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCG AGCAGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACC CTGACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTA CGCCTGCGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGA CCAAGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC

【 0 9 1 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 3 2】

配列番号 142	DNA 軽鎖	GACATCCAGATGACCCAGTCCCCCTCCAGCCTGTCTGCTTCC GTGGGCGACAGAGTGACCATCACCTGTTCTCCAGCCAGGA CATCTCCAACCTGAACCTGGTATCAGCAGAAGCCCGGCA AGGCCCCCAAGCTGCTGATCTACTACACCTCCACCCTGCACC TGGGCATCCCCCTAGATTCTCCGGCTCTGGCTACGGCACCG ACTTACCCTGACCATCAACAACATCGAGTCCGAGGACGCC GCCTACTACTTCTGCCAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC TTCGGCCAGGGCACCAAGGTGGAAATCAAGCGTACGGTGGC CGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCAAGCGACGAGCAGCT GAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGTCTGCTGAACAAC TCTACCCAGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGC AGGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTG ACCCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCACAAGGTGTACGC CTGTGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCA AGAGCTTCAACAGGGGCGAGTGC
BAP050-クローン I HC		
配列番号 143 (Kabat)	HCDR1	AATTACGGGATGAAC
配列番号 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号 145 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGGGAGCCTACCTACGCGGACGA TTTCAAGGGA
配列番号 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTCAAGGGC

【 0 9 1 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 3 3】

配列番号 147 (Kabat)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCAT GGACTAC
配列番号 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
配列番号 149 (Chothia)	HCDR1	GGATTCACCCTCACCAATTAC
配列番号 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
配列番号 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号 147 (Chothia)	HCDR3	AACCCGCCCTACTACTACGGAACCAACAACGCCGAAGCCAT GGACTAC
配列番号 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
BAP050-クローン I LC		
配列番号 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC
配列番号 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
配列番号 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCTGCACCTG
配列番号 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
配列番号 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC

10

20

30

【 0 9 1 9 】

40

50

【表 1 3 4】

配列番号 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
配列番号 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG
BAP050-クローン J HC		
配列番号 165 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGGATGAAC
配列番号 144 (Kabat)	HCDR1	AACTACGGCATGAAC
配列番号 166 (Kabat)	HCDR2	TGGATTAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTTAAGGGC
配列番号 146 (Kabat)	HCDR2	TGGATCAACACCGACACCGGCGAGCCTACCTACGCCGACGA CTTCAAGGGC
配列番号 167 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTAT GGACTAC
配列番号 148 (Kabat)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
配列番号 168 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACTAACTAC
配列番号 150 (Chothia)	HCDR1	GGCTTCACCCTGACCAACTAC
配列番号 151 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGGGAG
配列番号 152 (Chothia)	HCDR2	AACACCGACACCGGCGAG
配列番号 167 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTACTACTACGGCACTAACAACGCCGAGGCTAT GGACTAC
配列番号 148 (Chothia)	HCDR3	AACCCCCCTTACTACTACGGCACCAACAACGCCGAGGCCAT GGACTAT
BAP050-クローン J LC		
配列番号 153 (Kabat)	LCDR1	AGCTCTAGTCAGGATATCTCTAACTACCTGAAC

10

20

30

【 0 9 2 0 】

【表 1 3 5】

配列番号 154 (Kabat)	LCDR1	TCCTCCAGCCAGGACATCTCCAACCTACCTGAAC
配列番号 155 (Kabat)	LCDR2	TACACTAGCACCTGCACCTG
配列番号 156 (Kabat)	LCDR2	TACACCTCCACCCTGCACCTG
配列番号 157 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTATAACCTGCCCTGGACC
配列番号 158 (Kabat)	LCDR3	CAGCAGTACTACAACCTGCCCTGGACC
配列番号 159 (Chothia)	LCDR1	AGTCAGGATATCTCTAACTAC
配列番号 160 (Chothia)	LCDR1	AGCCAGGACATCTCCAACCTAC
配列番号 161 (Chothia)	LCDR2	TACACTAGC
配列番号 162 (Chothia)	LCDR2	TACACCTCC
配列番号 163 (Chothia)	LCDR3	TACTATAACCTGCCCTGG
配列番号 164 (Chothia)	LCDR3	TACTACAACCTGCCCTGG

40

50

【0921】

他の例示的なLAG-3阻害剤

一実施形態では、LAG-3阻害剤は、抗LAG-3抗体分子である。一実施形態では、LAG-3阻害剤は、BMS986016としても知られるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb) である。BMS-986016及び他の抗LAG-3抗体は、全体が参照により援用される国際公開第2015/116539号パンフレット及び米国特許第9,505,839号明細書において開示される。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、例えば、表8に開示される通りのBMS-986016のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

10

【0922】

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、TSR-033 (Tesarco) である。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、TSR-033のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

【0923】

一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、IMP731又はGSK2831781 (GSK及びPrima BioMed) である。IMP731及び他の抗LAG-3抗体は、全体が参照により援用される国際公開第2008/132601号パンフレット及び米国特許第9,244,059号明細書において開示される。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、例えば、表8に開示される通りのIMP731のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、GSK2831781のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

20

【0924】

一実施形態において、抗LAG-3抗体分子は、IMP761 (Prima BioMed) である。一実施形態では、抗LAG-3抗体分子は、IMP761のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

30

【0925】

さらなる既知の抗LAG-3抗体としては、例えば、全体が参照により援用される国際公開第2008/132601号パンフレット、国際公開第2010/019570号パンフレット、国際公開第2014/140180号パンフレット、国際公開第2015/116539号パンフレット、国際公開第2015/200119号パンフレット、国際公開第2016/028672号パンフレット、米国特許第9,244,059号明細書、米国特許第9,505,839号明細書において記載されるものが挙げられる。

【0926】

一実施形態では、抗LAG-3抗体は、本明細書に記載される抗LAG-3抗体のうちの1つと同じLAG-3上のエピトープとの結合について競合し、且つ／又は結合する抗体である。

40

【0927】

一実施形態において、抗LAG-3阻害剤は、例えば、全体が参照により援用される国際公開第2009/044273号パンフレットにおいて開示される、可溶性LAG-3タンパク質、例えば、IMP321 (Prima BioMed) である。

【0928】

50

【表 1 3 6】

表 8. 他の例示的な抗 LAG-3 抗体分子のアミノ酸配列

BMS-986016		
配列番号 169	重鎖	QVQLQQWGAGLLKPSETLSLTCAVYGGSFSDYYWNWIRQPPGKG LEWIGEINHRGSTNSNPSLKSRVTLSLDTSKNQFSLKLRSVTAADTA VYYCAFGYSDYEYNWFDPWGQGLTVTVSSASTKGPSVFPLAPCSR STSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGL YSLSSVVTVPSSSLGTQTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPP CPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQF NWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSRLT VDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLGLGK
配列番号 170	軽鎖	EIVLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQSISSYLAWYQQKPGQAPRLLI YDASNRAITGIPARFSGSGSGTDFTLTISSELPEDFAVYYCQQRNWP LTFGQGTNLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPR EAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTLTLSKADYE KHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
IMP731		
配列番号 171	重鎖	QVQLKESGPGLVAPSQSLITCTVSGFSLTAYGVNWVRQPPGKGLE WLGMWDDGSTDYNSALKSRLSISKDNSKSQVFLKMNSLQTDGTA RYYCAREGDVAFDYWGQGTTLTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGG TAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSS VVTVPSSSLGTQTYICNVNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCP APELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFN WYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLT CLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTV DKSRWQQGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLSPGK
配列番号 172	軽鎖	DIVMTQSPSSLAIVSFGQKVTMSCKSSQSLNNGSNQKNYLAWYQQK PGQSPKLLVYFASTRDSGVDPDRFIGSGSGTDFTLTISVQAEDLADY FCLQHFGTPTPTFGGGTKLEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVC LLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSSTYSLSSTL TLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC

【0 9 2 9】

TIM-3 阻害剤

特定の実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM-3 の阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、疾患、例えば癌の治療のための TIM-3 阻害剤と併用される。いくつかの実施形態では、TIM-3 阻害剤は、MGB453 (Novartis) 又は TSR-022 (Tesaro) である。

【0 9 3 0】

例示的な TIM-3 阻害剤

10

20

30

40

50

一実施形態では、TIM-3 阻害剤は、抗TIM-3 抗体分子である。一実施形態において、TIM-3 阻害剤は、全体が参照により援用される「Antibody Molecules to TIM-3 and Uses Thereof」という表題で2015年8月6日に公開された米国特許出願公開第2015/0218274号明細書において開示される抗TIM-3 抗体分子である。

【0931】

一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、表9に示されるか（例えば、表9に開示されるABTIM3-hum11又はABTIM3-hum03の重鎖及び軽鎖可変領域配列から）、又は表9に示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列を含む重鎖及び軽鎖可変領域に由来する、少なくとも1、2、3、4、5又は6個の相補性決定領域（CDR）（又は、まとめて全てのCDR）を含む。いくつかの実施形態では、CDRは、Kabat定義（例えば、表9において記載される通り）に従う。いくつかの実施形態では、CDRは、Chothia定義（例えば、表9において記載される通り）に従う。一実施形態では、CDRのうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR）は、1、2、3、4、5、6つ以上の変化、例えば、表9において示されるか、又は表9において示されるヌクレオチド配列によってコードされるアミノ酸配列に対するアミノ酸置換（例えば、保存的アミノ酸置換）又は欠失を有する。

【0932】

一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、それぞれ表9において開示される、配列番号174のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号175のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号176のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；並びに配列番号183のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号184のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号185のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、それぞれ表9において開示される、配列番号174のVHCDR1アミノ酸配列、配列番号193のVHCDR2アミノ酸配列、及び配列番号176のVHCDR3アミノ酸配列を含む重鎖可変領域（VH）；並びに配列番号183のVLCDR1アミノ酸配列、配列番号184のVLCDR2アミノ酸配列、及び配列番号185のVLCDR3アミノ酸配列を含む軽鎖可変領域（VL）を含む。

【0933】

一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号179のアミノ酸配列、又は配列番号179と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号189のアミノ酸配列、又は配列番号189と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号195のアミノ酸配列、又は配列番号195と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVHを含む。一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号199のアミノ酸配列、又は配列番号199と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号179のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号189のアミノ酸配列を含むVLを含む。一実施形態では、抗TIM-3 抗体分子は、配列番号195のアミノ酸配列を含むVH及び配列番号199のアミノ酸配列を含むVLを含む。

【0934】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号180のヌクレオチド配列、又は配列番号180と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号190のヌクレオチド配列、又は配列番号190と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVLを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号196のヌクレオチド配列、又は配列番号196と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なヌクレオチド配列によってコードされるVHを含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号200のヌクレオチド配列、又は配列番号200と少な

10

20

30

40

50

くとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる V_L を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 180 のヌクレオチド配列によってコードされる V_H 及び配列番号 190 のヌクレオチド配列によってコードされる V_L を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 196 のヌクレオチド配列によってコードされる V_H 及び配列番号 200 のヌクレオチド配列によってコードされる V_L を含む。
【0935】

一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、配列番号 181 のアミノ酸配列、又は配列番号 181 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、配列番号 191 のアミノ酸配列、又は配列番号 191 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、配列番号 197 のアミノ酸配列、又は配列番号 197 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なアミノ酸配列を含む重鎖を含む。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、配列番号 201 のアミノ酸配列、又は配列番号 201 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、配列番号 181 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 191 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。一実施形態では、抗 TIM-3 抗体分子は、配列番号 197 のアミノ酸配列を含む重鎖及び配列番号 201 のアミノ酸配列を含む軽鎖を含む。

【0936】

一実施形態では、抗体分子は、配列番号 182 のヌクレオチド配列、又は配列番号 182 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 192 のヌクレオチド配列、又は配列番号 192 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 198 のヌクレオチド配列、又は配列番号 198 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる重鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 202 のヌクレオチド配列、又は配列番号 202 と少なくとも 85%、90%、95%、又は 99% 以上同一なヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 182 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号 192 のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。一実施形態では、抗体分子は、配列番号 198 のヌクレオチド配列によってコードされる重鎖及び配列番号 202 のヌクレオチド配列によってコードされる軽鎖を含む。

【0937】

本明細書に記載される抗体分子は、全体が参照により援用される米国特許出願公開第 2015/0218274 号明細書に記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製することができる。

【0938】

10

20

30

40

50

【表 1 3 7】

表 9. 例示的な抗 TIM-3 抗体分子のアミノ酸及びヌクレオチド配列

ABTIM3-hum11		
配列番号 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号 175 (Kabat)	HCDR2	DIYPGNGDTSYNQKFKG
配列番号 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY
配列番号 178 (Chothia)	HCDR2	YPGNGD

10

【0 9 3 9】

【表 1 3 8】

20

配列番号 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPM DY
配列番号 179	VH	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQ GLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGT TTVTVSS
配列番号 180	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCT TCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCA AGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGA CACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGTCAAGGCACTACCGT GACCGTGTCTAGC
配列番号 181	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPGQ GLEWMGDIYPGNGDTSYNQKFKGRVTITADKSTSTVYMELSSLR SEDTAVYYCARVGGAFPM DYWGQGT TTVTVSSASTKGPSVFPLA PCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVL QSSGLYSLSSVTVPSSSLGKTYTCNV DHKPSNTKVDKRVESKY GPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVDVDSQ EDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQ DWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQE EMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSD DGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMEALHNHYTQKSLSLS LG

30

40

50

【0940】

【表139】

配列番号 182	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCTCTAGCGTGAAAGTTTCTTGTAAGCTAGTGGCTACACCT TCACTAGCTATAATATGCACTGGGTTCGCCAGGCCCCAGGGCA AGGCCTCGAGTGGATGGGCGATATCTACCCCGGGAACGGCGA CACTAGTTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGTCACTATCACC GCCGATAAGTCTACTAGCACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCTATGGACTACTGGGGTCAAGGCACTACCGT GACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCGTCCGTGTTCCCC CTGGCACCTTGTAGCCGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCCC TCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGAGCCCGTGACCGT GTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTTC CCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTCGTCGG TGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACAC TTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACAA GCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCACCGTGCCCGCCTTGTCCC GCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCAC CGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCCGCACCCCTGAAGT GACATGCGTGGTCTGAGCGTGTACAGGAAGATCCGGAGGT GCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACGC CAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACCG CGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGTCATCAGGACTGGCTGAAC GGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCCT AGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCCC CGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGAA ATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGCT TCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAACCAACTACAAGACCACCCCTCCGGTGTGACT CAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCGCGGTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGAAATGTGTTCAGCTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA

10

20

30

40

【0941】

50

【表 1 4 0】

配列番号 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
配列番号 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
配列番号 185 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
配列番号 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
配列番号 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
配列番号 189	VL	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITCRASESVEYYGTSLMQWYQQKPG KAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYF CQQRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号 190	DNA VL	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAG CACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

10

20

30

【 0 9 4 2】

40

50

【表 1 4 1】

配列番号 191	軽鎖	AIQLTQSPSSLSASVGDRVITICRASESVEYYGTSLMQWYQQKPG KAPKLLIYAASNVESGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYF CQQSRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVV CLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDYSLSS TLTLISKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 192	DNA 軽鎖	GCTATTCAGCTGACTCAGTCACCTAGTAGCCTGAGCGCTAGTG TGGGCGATAGAGTGACTATCACCTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGGAAGCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCTCTAGGTTTAGCGGTAGCGGTAGT GGCACCGACTTCACCCTGACTATCTCTAGCCTGCAGCCCGAGG ACTTCGCTACCTACTTCTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTAG CACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGGT GGCCGCTCCCAGCGTGTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCAG CTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAAC TTCTACCCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAAC GCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTCACCGAGCAG GACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCTGACC CTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTGC GAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAGC TTCAACAGGGGCGAGTGC
ABTIM3-hum03		
配列番号 174 (Kabat)	HCDR1	SYNMH
配列番号 193 (Kabat)	HCDR2	DIYPGQGDTSYNQKFKG
配列番号 176 (Kabat)	HCDR3	VGGAFPMDY

【0 9 4 3】

10

20

30

40

50

【表 1 4 2】

配列番号 177 (Chothia)	HCDR1	GYTFTSY	
配列番号 194 (Chothia)	HCDR2	YPGQGD	
配列番号 176 (Chothia)	HCDR3	VGGAFPMDY	
配列番号 195	VH	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSS	10
配列番号 196	DNA VH	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTT TCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCA AGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGA CACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACC GCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCTGG TCACCGTGTCTAGC	20
配列番号 197	重鎖	QVQLVQSGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFTSYNMHWVRQAPG QGLEWIGDIYPGQGDTSYNQKFKGRATMTADKSTSTVYMELSSL RSEDTAVYYCARVGGAFPMDYWGQGTLVTVSSASTKGPSVFPL APCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSGVHTFPAV LQSSGLYSLSVVTVPSSSLGKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESK YGPCCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVS QEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLH QDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQ EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSL SLG	30

【0 9 4 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 3】

配列番号 198	DNA 重鎖	CAGGTGCAGCTGGTGCAGTCAGGCGCCGAAGTGAAGAAACCC GGCGCTAGTGTGAAAGTTAGCTGTAAAGCTAGTGGCTATACTT TCACTTCTTATAATATGCACTGGGTCCGCCAGGCCCCAGGTCA AGGCCTCGAGTGGATCGGCGATATCTACCCCGGTCAAGGCGA CACTTCCTATAATCAGAAGTTTAAGGGTAGAGCTACTATGACC GCCGATAAGTCTACTTCTACCGTCTATATGGAAGTGAAGTTCCC TGAGGTCTGAGGACACCGCCGTCTACTACTGCGCTAGAGTGG GCGGAGCCTTCCCAATGGACTACTGGGGTCAAGGCACCCCTGG TCACCGTGTCTAGCGCTAGCACTAAGGGCCCCGTCCGTGTTCCC CCTGGCACCTTGTAGCCGGAGCACTAGCGAATCCACCGCTGCC CTCGGCTGCCTGGTCAAGGATTACTTCCCGGAGCCCGTGACCG TGTCCTGGAACAGCGGAGCCCTGACCTCCGGAGTGCACACCTT CCCCGCTGTGCTGCAGAGCTCCGGGCTGTACTCGCTGTGCTCG GTGGTCACGGTGCCTTCATCTAGCCTGGGTACCAAGACCTACA CTTGCAACGTGGACCACAAGCCTTCCAACACTAAGGTGGACA AGCGCGTCGAATCGAAGTACGGCCCCACCGTGCCCGCCTTGTCC CGCGCCGGAGTTCCTCGGCGGTCCCTCGGTCTTTCTGTTCCCA CCGAAGCCCAAGGACACTTTGATGATTTCCTCGCACCCCTGAAG TGACATGCGTGGTTCGTGGACGTGTACAGGAAGATCCGGAGG TGCAGTTCAATTGGTACGTGGATGGCGTCGAGGTGCACAACG CCAAAACCAAGCCGAGGGAGGAGCAGTTCAACTCCACTTACC GCGTCGTGTCCGTGCTGACGGTGTGCATCAGGACTGGCTGAA CGGGAAGGAGTACAAGTGCAAAGTGTCCAACAAGGGACTTCC TAGCTCAATCGAAAAGACCATCTCGAAAGCCAAGGGACAGCC CCGGGAACCCCAAGTGTATACCCTGCCACCGAGCCAGGAAGA AATGACTAAGAACCAAGTCTCATTGACTTGCCTTGTGAAGGGC TTCTACCCATCGGATATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCC AGCCGGAAAACAACACTACAAGACCACCCCTCCGGTGCTGGACT CAGACGGATCCTTCTCCTCTACTCGCGGTGACCGTGGATAA GAGCAGATGGCAGGAGGGAAATGTGTTACGTGTTCTGTGAT GCATGAAGCCCTGCACAACCACTACACTCAGAAGTCCCTGTCC CTCTCCCTGGGA

10

20

30

【0 9 4 5】

40

50

【表 1 4 4】

配列番号 183 (Kabat)	LCDR1	RASESVEYYGTSLMQ
配列番号 184 (Kabat)	LCDR2	AASNVES
配列番号 185 (Kabat)	LCDR3	QQRKDPST
配列番号 186 (Chothia)	LCDR1	SESVEYYGTSL
配列番号 187 (Chothia)	LCDR2	AAS
配列番号 188 (Chothia)	LCDR3	SRKDPS
配列番号 199	VL	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPDRFSGSGSGTDFTLTISLQAEDVAVY YCQQRKDPSTFGGGTKVEIK
配列番号 200	DNA VL	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCC TGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTTAGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAG GACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTA GCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAG

10

20

30

【0 9 4 6】

40

50

【表 1 4 5】

配列番号 201	軽鎖	DIVLTQSPDSLAVSLGERATINCRASESVEYYGTSLMQWYQQKP GQPPKLLIYAASNVESGVPRFSGSGSGTDFLTITSLQAEDVAVY YCQQRKDPSTFGGGTKVEIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKDSYSTLS STLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTKSFNRGEC
配列番号 202	DNA 軽鎖	GATATCGTCCTGACTCAGTCACCCGATAGCCTGGCCGTCAGCC TGGGCGAGCGGGCTACTATTAAGTGTAGAGCTAGTGAATCAG TCGAGTACTACGGCACTAGCCTGATGCAGTGGTATCAGCAGA AGCCCGGTCAACCCCTAAGCTGCTGATCTACGCCGCCTCTAA CGTGGAATCAGGCGTGCCCGATAGGTTAGCGGTAGCGGTAG TGGCACCGACTTCACCCTGACTATTAGTAGCCTGCAGGCCGAG GACGTGGCCGTCTACTACTGTCAGCAGTCTAGGAAGGACCCTA GCACCTTCGGCGGAGGCACTAAGGTCGAGATTAAGCGTACGG TGGCCGCTCCCAGCGTGTTTCATCTTCCCCCCCAGCGACGAGCA GCTGAAGAGCGGCACCGCCAGCGTGGTGTGCCTGCTGAACAA CTTCTACCCCGGGAGGCCAAGGTGCAGTGGAAGGTGGACAA CGCCCTGCAGAGCGGCAACAGCCAGGAGAGCGTACCCGAGCA GGACAGCAAGGACTCCACCTACAGCCTGAGCAGCACCCCTGAC CCTGAGCAAGGCCGACTACGAGAAGCATAAGGTGTACGCCTG CGAGGTGACCCACCAGGGCCTGTCCAGCCCCGTGACCAAGAG CTTCAACAGGGGCGAGTGC

10

20

【0 9 4 7】

他の例示的なTIM-3阻害剤

一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、TSR-022 (AnaptysBio / Tesaro) である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、TSR-022のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、例えば、表10に開示される通りのAPE5137又はAPE5121のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。APE5137、APE5121、及び他の抗TIM-3抗体は、全体が参照により援用される国際公開第2016/161270号パンフレットにおいて開示される。

30

【0 9 4 8】

一実施形態において、抗TIM-3抗体分子は、抗体クローンF38-2E2である。一実施形態では、抗TIM-3抗体分子は、F38-2E2のCDR配列のうちの1つ以上（又は、まとめて全てのCDR配列）、重鎖若しくは軽鎖可変領域配列、又は重鎖若しくは軽鎖配列を含む。

40

【0 9 4 9】

さらなる既知の抗TIM-3抗体としては、例えば、全体が参照により援用される国際公開第2016/111947号パンフレット、国際公開第2016/071448号パンフレット、国際公開第2016/144803号パンフレット、米国特許第8,552,156号明細書、米国特許第8,841,418号明細書、及び米国特許第9,163,087号明細書において記載されるものが挙げられる。

【0 9 5 0】

一実施形態では、抗TIM-3抗体は、本明細書に記載される抗TIM-3抗体のうち

50

の1つと同じTIM-3上のエピトープとの結合について競合し、且つ／又は結合する抗体である。

【0951】

【表146】

表 10. 他の例示的な抗 TIM-3 抗体分子のアミノ酸配列

APE5137		
配列番号 203	VH	EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAAASGFTFSSYDMSWVRQAPGKGLD WVSTISGGGTYYTYQDSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCASMDYWGQGTTVTSSA
配列番号 204	VL	DIQMTQSPSSLSASVGDRTITCRASQSIRRYLNWYHQPGKAPKLLIY GASTLQSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAVYYCQQSHSAPLTFG GGTKVEIKR
APE5121		
配列番号 205	VH	EVQVLES GGGLVQPGGSLRLYCVASGFTFSGSYAMSWVRQAPGKGLE WVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNSLRAEDTAV YYCAKKYYVGPADYWGQGLVTSSG
配列番号 206	VL	DIVMTQSPDSLAVSLGERATINCKSSQSVLYSSNNKNYLAWYQHKPG QPPKLLIYWASTRESGVPDFRSGSGSGTDFTLTISSLQAEDVAVYYCQQ YYSSPLTFGGGTKEIVK

10

20

【0952】

サイトカイン

さらに別の実施形態では、本開示の式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、限定はされないが、インターフェロン、IL-2、IL-15、IL-7、又はIL-21を含めた1つ以上のサイトカインと組み合わせて使用される。特定の実施形態では、式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、IL-15／IL-15Ra複合体と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態では、IL-15／IL-15Ra複合体は、NIZ985（Novartis）、ATL-803（Altor）又はCYP0150（Cytune）から選択される。

30

【0953】

例示的なIL-15／IL-15Ra複合体

一実施形態では、サイトカインは、IL-15受容体α（IL-15Ra）の可溶性形態と複合体を形成するIL-15である。IL-15／IL-15Ra複合体は、IL-15Raの可溶性形態と共有結合又は非共有結合されているIL-15を含んでもよい。特定の実施形態では、ヒトIL-15は、IL-15Raの可溶性形態と非共有結合している。特定の実施形態では、製剤のヒトIL-15は、全体が参照により援用される国際公開第2014／066527号パンフレットに記載される通り、表11における配列番号207のアミノ酸配列又は配列番号207と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含み、且つヒトIL-15Raの可溶性形態は、表11における配列番号208のアミノ酸配列、又は配列番号208と少なくとも85%、90%、95%、又は99%以上同一なアミノ酸配列を含む。本明細書に記載される分子は、全体が参照により援用される国際公開第2007084342号パンフレットに記載されるベクター、宿主細胞、及び方法によって作製することができる。

40

【0954】

50

【表 1 4 7】

表 11. 例示的 IL-15/IL-15Ra 複合体のアミノ酸及びヌクレオチド配列

NIZ985		
配列番号 207	ヒト IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCFL LELQVISLESGDASIHTVENLIILANNSLSSNGNVTESGCKECEE LEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 208	ヒト可溶性 IL-15Ra	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLYSRERYICNSGFKRKAGTSSLTEC VLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPPSTVTTAGVTPQP ESLSPSGKEPAASSPSSNNTAATTAAIVPGSQLMPSKSPSTGTTEIS SHESSHGTPSQTTAKNWELTASASHQPPGVYPQG

10

【0 9 5 5】

他の例示的な IL-15 / IL-15Ra 複合体

一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra 複合体は、ALT-803、IL-15 / IL-15Ra の Fc 融合タンパク質 (IL-15N72D : IL-15RaSu / Fc 可溶性複合体) である。ALT-803 は、全体が参照により援用される国際公開第 2008 / 143794 号パンフレットにおいて記載される。一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra の Fc 融合タンパク質は、表 12 に開示される通りの配列を含む。

20

【0 9 5 6】

一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra 複合体は、IL-15Ra (CYP0150、Cytune) の sushi ドメインに融合されている IL-15 を含む。IL-15Ra の sushi ドメインは、IL-15Ra のシグナルペプチドの後の最初のシステイン残基で始まり、前記シグナルペプチドの後の 4 番目のシステイン残基で終わるドメインを指す。IL-15Ra の sushi ドメインに融合されている IL-15 の複合体は、全体が参照により援用される国際公開第 2007 / 04606 号パンフレット及び国際公開第 2012 / 175222 号パンフレットに記載される。一実施形態では、IL-15 / IL-15Ra の sushi ドメイン融合物は、表 12 に開示される通りの配列を含む。

30

【0 9 5 7】

40

50

【表 1 4 8】

表 12. 他の例示的 IL-15/IL-15Ra 複合体のアミノ酸配列

ALT-803		
配列番号 209	IL-15N72D	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLES GDASIHDVTENLILANDSLSSNGNVTESGCKEC EELEEKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS
配列番号 210	IL-15RaSu/ Fc	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIREPKSCDKTHTCPPCPAPPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVD GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC KVSNAKALPAIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSL TCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYS KLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK
IL-15 / IL-15Ra sushiドメイン融合体 (CYP0150)		
配列番号 211	ヒト IL-15	NWVNVISDLKKIEDLIQSMHIDATLYTESDVHPSCKVTAMKCF LLELQVISLES GDASIHDVTENLILANNSLSSNGNVTESGCKEC EELEXKNIKEFLQSFVHIVQMFINTS 式中、XはE又はKである
配列番号 212	ヒト IL-15Ra sushi 及び ヒンジドメイン	ITCPPMSVEHADIWVKSYSLSYRERYICNSGFKRKAGTSSLTE CVLNKATNVAHWTTPSLKCIRDPALVHQRPAAPP

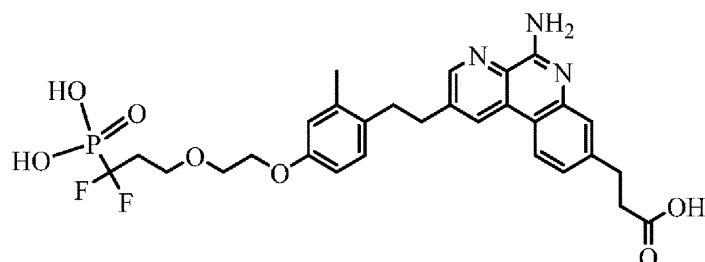
【0 9 5 8】

さらに別の実施形態では、本開示の式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、疾患、例えば癌を処置するため、トール様受容体（TLR、例えば、TLR7、TLR8、TLR9）の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、TLR7アゴニスト又はTLR7アゴニストコンジュゲートと組み合わせて使用することができる。

【0 9 5 9】

いくつかの実施形態では、TLR7アゴニストは、国際公開第2011/049677号パンフレット（本明細書によって全体として参照により援用される）に開示される化合物を含む。いくつかの実施形態では、TLR7アゴニストは、3-（5-アミノ-2-（4-（2-（3,3-ジフルオロ-3-ホスホプロポキシ）エトキシ）-2-メチルフェネチル）ベンゾ[f][1,7]ナフチリジン-8-イル）プロパン酸を含む。いくつかの実施形態では、TLR7アゴニストは、式：

【化 2 0 3】



10

20

30

40

50

の化合物を含む。

【0960】

別の実施形態では、本開示の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、癌の治療のための1つ以上の血管新生阻害剤、例えば、ベバシズマブ (Avastin (登録商標))、アキシチニブ (Inlyta (登録商標))；ブリバニブアラニナート (BMS-582664、(S)-(R)-1-(4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)プロパン-2-イル)2-アミノプロパノエート)；ソラフェニブ (Nexavar (登録商標))；パゾパニブ (Votrient (登録商標))；スニチニブ
10 リンゴ酸塩 (Sutent (登録商標))；セディラニブ (AZD2171、CAS 288383-20-1)；バルガテフ (BIBF1120、CAS 928326-83-4)；フォレチニブ (GSK1363089)；テラチニブ (BAY57-9352、CAS 332012-40-5)；アパチニブ (YN968D1、CAS 811803-05-1)；イマチニブ (Gleevec (登録商標))；ボナチニブ (AP24534、CAS 943319-70-8)；チボザニブ (AV951、CAS 475108-18-0)；レゴラフェニブ (BAY73-4506、CAS 755037-03-7)；バタラニブ二塩酸塩 (PTK787、CAS 212141-51-0)；ブリバニブ (BMS-540215、CAS 649735-46-6)；バンデタニブ (Caprelsa (登録商標)又はAZD6474)；モテサニブニリン酸塩 (AMG706、CAS 857876-30-3、N-(2,3-ジヒドロ-3,3-ジメチル-1H-インドール-6-イル)-2-[(4-ピリジニルメチル)アミノ]-3-ピリジニルカルボキサミド、国際公開第02/066470号パンフレットに記載されている)；ドビチニブ二乳酸 (TKI258、CAS 852433-84-2)；リンファリブ (ABT869、CAS 796967-16-3)；カボザンチニブ (XL184、CAS 849217-68-1)；レスタウルチニブ (CAS 111358-88-4)、N-[5-[[5-(1,1-ジメチルエチル)-2-オキサゾリル]メチル]チオ]-2-チアゾリル]-4-ピペリジニルカルボキサミド (BMS38703、CAS 345627-80-7)；(3R,4R)-4-アミノ-1-(4-(3-メトキシフェニル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)メチル)ピペリジン-3-オール (BMS690514)、N-(3,4-ジクロロ-2-フルオロフェニル)-6-メトキシ-7-[(3aα,5β,6aα)-オクタヒドロ-2-メチルシクロペンタ[c]ピロール-5-イル]メトキシ]-4-キナゾリンアミン (XL647、CAS 781613-23-8)；4-メチル-3-[[1-メチル-6-(3-ピリジニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]-N-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-ベンズアミド (BHG712、CAS 940310-85-0)；又はアフリベルセプト (Eylea (登録商標))と併用される。

【0961】

別の実施形態では、本開示の式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、癌の治療のための1つ以上の熱ショックタンパク質阻害剤、例えば、タネスピマイシン (17-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン、KOS-953及び17-AAGとしても知られ、SIGMAから入手可能であり、米国特許第4,261,989号明細書に記載されている)；レタスピマイシン (IPI504)、ガネテスピブ (STA-9090)；[6-クロロ-9-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)-9H-プリン-2-イル]アミン (BIIB021又はCNF2024、CAS 848695-25-0)；トランス-4-[[2-(アミノカルボニル)-5-[4,5,6,7-テトラヒドロ-6,6-ジメチル-4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)-1H-インダゾール-1-イル]フェニル]アミノ]シクロヘキシルグリシンエステル (SNX5422又はPF04929113、CAS 908115-27-5)；5-[2
40
50

、4-ジヒドロキシ-5-(1-メチルエチル)フェニル]-N-エチル-4-[4-(4-ホルホルニルメチル)フェニル]-3-イソキサゾールカルボキサミド(AUY922、CAS 747412-49-3)；又は17-ジメチルアミノエチルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17-DMAG)と併用される。

【0962】

さらに別の実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、1つ以上のHDAC阻害剤又は他のエピジェネティック調節剤と併用される。例示的なHDAC阻害剤としては、ボリノスタット(Zolinza(登録商標))；ロミデプシン(Isotodax(登録商標))；トリコスタチン(Treichostatin)A(TSA)；オキサムフラチン；ボリノスタット(Zolinza(登録商標))、スベロイルアニリドヒドロキサム酸)；ピロキサミド(シベロイル-3-アミノピリジンアミドヒドロキサム酸)；トラボキシンA(RF-1023A)；トラボキシンB(RF-10238)；シクロ[(α S, 2S)- α -アミノ- η -オキソ-2-オキシランオクタノイル-O-メチル-D-チロシル-L-イソロイシル-L-プロリル](Cyl-1)、シクロ[(α S, 2S)- α -アミノ- η -オキソ-2-オキシランオクタノイル-O-メチル-D-チロシル-L-イソロイシル-(2S)-2-ピペリジンカルボニル](Cyl-2)、サイクリック[L-アラニル-D-アラニル-(2S)- η -オキソ-L- α -アミノオキシランオクタノイル-D-プロリル](HC-毒素)；シクロ[(α S, 2S)- α -アミノ- η -オキソ-2-オキシランオクタノイル-D-フェニルアラニル-L-ロイシル-(2S)-2-ピペリジンカルボニル](WF-3161)；クラミドシン((S)-サイクリック(2-メチルアラニル-L-フェニルアラニル-D-プロリル- η -オキソ-L- α -アミノオキシランオクタノイル)；アピシジン(シクロ(8-オキソ-L-2-アミノデカノイル-1-メトキシ-L-トリプトフィル-L-イソロイシル-D-2-ピペリジンカルボニル)；ロミデプシン(Isotodax(登録商標))、FR-901228)；4-フェニルブチレート；スピルコスタチンA；ミルプロイン(バルプロ酸)；エンチノスタット(MS-275、N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)-メトキシカルボニル]-アミノ-メチル]-ベンズアミド)；デプデシン(4, 5: 8, 9-ジアンヒドロ-1, 2, 6, 7, 11-ペンタデオキシ-D-トレオ-D-イドーウンデカ-1, 6-ジエニトール；4-(アセチルアミノ)-N-(2-アミノフェニル)-ベンズアミド(CI-994としても知られる)；N1-(2-アミノフェニル)-N8-フェニル-オクタンジアミド(BML-210としても知られる)；4-(ジメチルアミノ)-N-(7-(ヒドロキシアミノ)-7-オキソヘプチル)-ベンズアミド(M344としても知られる)；(E)-3-(4-((2-(1H-インドール-3-イル)エチル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)-メチル)フェニル)-N-ヒドロキシアクリルアミド、パノピノスタット(Farydak(登録商標))；モセチノスタット、及びベリノスタット(PXD101としても知られる、Beleodaq(登録商標))、又は(2E)-N-ヒドロキシ-3-[3-(フェニルスルファモイル)フェニル]プロパー-2-エンアミド)、又はチダミド(CS055又はHBI-8000としても知られる、(E)-N-(2-アミノ-5-フルオロフェニル)-4-((3-(ピリジン-3-イル)アクリルアミド)メチル)ベンズアミド)が挙げられるが、これらに限定されない。他のエピジェネティック調節剤としては、EZH2(zesteホモログ2のエンハンサー)、EED(胚性外胚葉発達)、又はLSD1(リジン特異的ヒストン脱メチル化酵素1A又はKDM1A)の阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0963】

さらに別の実施形態では、本開示の式(I')若しくは式(I)の化合物、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体又は互変異性体は、癌の治療のための1つ以上のインドールアミン-ピロール2, 3-ジオキシゲナーゼ(IDO)の阻害剤、例えば、インドキシモド(NLG-8189としても知られる)、 α -シクロ

10

20

30

40

50

ヘキシル-5H-イミダゾ[5, 1-a]イソインドール-5-エタノール (NLG 919としても知られている)、又は(4E)-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリン)-ニトロソメチリデン]-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-アミン (INCB 024360としても知られる)と併用される。

【0964】

キメラ抗原受容体

本開示は、養子免疫療法の方法及び試薬、例えば、キメラ抗原受容体 (CAR) 免疫エフェクター細胞、例えばT細胞、又はキメラTCR形質導入免疫エフェクター細胞、例えばT細胞などと組み合わせた使用のための式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性を提供する。このセクションでは、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせで有用なCAR技術について概略的に記載し、CAR試薬、例えば細胞及び組成物、及び方法について記載する。

【0965】

一般に、本開示の態様は、キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする単離核酸分子に関し、又はそれを含み、ここでCARは、本明細書に記載されるとおりの腫瘍抗原に結合する抗原結合ドメイン (例えば、抗体又は抗体断片、TCR又はTCR断片) と、膜貫通ドメイン (例えば、本明細書に記載される膜貫通ドメイン) と、細胞内シグナル伝達ドメイン (例えば、本明細書に記載される細胞内シグナル伝達ドメイン) (例えば、共刺激ドメイン (例えば、本明細書に記載される共刺激ドメイン) 及び/又は一次シグナル伝達ドメイン (例えば、本明細書に記載される一次シグナル伝達ドメイン) を含む細胞内シグナル伝達ドメイン) とを含む。他の態様では、本開示は、上記の核酸及びかかる核酸分子によってコードされる単離タンパク質を含む宿主細胞を含む。本開示に係るCAR核酸コンストラクト、コードされるタンパク質、收容するベクター、宿主細胞、医薬組成物、並びに投与及び処置方法については、国際公開第2015142675号パンフレット (これはその全体が参照により援用される) に詳細に開示されている。

【0966】

一態様では、本開示は、キメラ抗原受容体 (CAR) をコードする単離核酸分子に関し、ここでCARは、腫瘍支持抗原 (例えば、本明細書に記載されるとおりの腫瘍支持抗原) に結合する抗原結合ドメイン (例えば、抗体又は抗体断片、TCR又はTCR断片) と、膜貫通ドメイン (例えば、本明細書に記載される膜貫通ドメイン) と、細胞内シグナル伝達ドメイン (例えば、本明細書に記載される細胞内シグナル伝達ドメイン) (例えば、共刺激ドメイン (例えば、本明細書に記載される共刺激ドメイン) 及び/又は一次シグナル伝達ドメイン (例えば、本明細書に記載される一次シグナル伝達ドメイン) を含む細胞内シグナル伝達ドメイン) とを含む。いくつかの実施形態では、腫瘍支持抗原は、間質細胞又は骨髓系由来サプレッサー細胞 (MDSC) に存在する抗原である。他の態様では、本開示は、かかる核酸によってコードされるポリペプチド並びにかかる核酸及び/又はポリペプチドを含む宿主細胞を特徴とする。

【0967】

或いは、本開示の態様は、本明細書に記載される癌抗原に対して特異性を有するTCR α 及び/又はTCR β 可変ドメインを含むキメラT細胞受容体 (TCR) をコードする単離核酸に関する。例えば、Dembic et al., Nature, 320, 232-238 (1986)、Schumacher, Nat. Rev. Immunol., 2, 512-519 (2002)、Kershaw et al., Nat. Rev. Immunol., 5, 928-940 (2005)、Xue et al., Clin. Exp. Immunol., 139, 167-172 (2005)、Rossig et al., Mol. Ther., 10, 5-18 (2004)、及びMurphy et al., Immunity, 22, 403-414 (2005); (Morgan et al. J. Immunol., 171, 3287-3295 (2003)、Hughes et al.

. , Hum. Gene Ther. , 16 , 1-16 (2005) 、 Zhao et al . , J. Immunol. , 174 , 4415-4423 (2005) 、 Roszkowski et al. , Cancer Res. , 65 , 1570-1576 (2005) 、 及び Engels et al. , Hum. Gene Ther. , 16 , 799-810 (2005) ; 米国特許出願公開第2009/03046557号明細書(これらの内容は本明細書によって全体として参照により援用される)を参照のこと。かかるキメラTCRは、例えば、MART-1、gp-100、p53、及びNY-ESO-1、MAGE A3/A6、MAGEA3、SSX2、HPV-16 E6又はHPV-16 E7などの癌抗原を認識し得る。他の態様では、本開示は、かかる核酸によってコードされるポリペプチド並びにかかる核酸及び／又はポリペプチドを含む宿主細胞を特徴とする。

10

【0968】

CARの一部であり得る様々な成分の非限定的な例の配列を表11aに掲載し、ここで「aa」はアミノ酸を表し、「na」は、対応するペプチドをコードする核酸を表す。

【0969】

20

30

40

50

【表 1 4 9】

表 11a. CAR の様々な成分の配列 (aa – アミノ酸配列, na – 核酸配列)。

配列番号	説明	配列
配列番号 270	EF-1 プロモーター (na)	CGTGAGGCTCCGGTGCCCGTCAGTGGGCAGAGCGCACATCGCC CACAGTCCCCGAGAAGTTGGGGGGAGGGGTCGGCAATTGAAC CGGTGCCTAGAGAAGGTGGCGCGGGGTAAACTGGGAAAGTGA TGTCGTGTACTGGCTCCGCCTTTTCCCCGAGGGTGGGGGAGAA CCGTATATAAGTGCAGTAGTCGCCGTGAACGTTCTTTTCGCAA CGGGTTTGCCGCCAGAACACAGGTAAGTGCCGTGTGTGGTTCC CGCGGGCCTGGCCTCTTTACGGGTTATGGCCCTTGCGTGCCTTG AATTACTTCCACCTGGCTGCAGTACGTGATTCTTGATCCCCGAGC TTCGGGTGGAAGTGGGTGGGAGAGTTCGAGGCCTTGCCTTA AGGAGCCCCTTCGCCTCGTGCTTGAGTTGAGGCCTGGCCTGGG CGCTGGGGCCGCCGCGTGCGAATCTGGTGGCACCTTCGCGCCT GTCTCGCTGCTTTCGATAAGTCTCTAGCCATTTAAAAATTTTGA TGACCTGCTGCGACGCTTTTTTCTGGCAAGATAGTCTTGTA TGCGGGCCAAGATCTGCACACTGGTATTTTCGGTTTTTGGGGCCG CGGGCGGCGACGGGGCCCGTGCGTCCCAGCGCACATGTTTCGGC GAGGCGGGGCTGCGAGCGCGGCCACCGAGAATCGGACGGGG GTAGTCTCAAGCTGGCCGGCTGCTCTGGTGCCTGGCCTCGCGC CGCCGTGTATCGCCCCGCCCTGGGCGGCAAGGCTGGCCCGGTC GGCACCAGTTGCGTGAGCGGAAAGATGGCCGCTTCCCGGCCCT GCTGCAGGGAGCTCAAAATGGAGGACGCGGCGCTCGGGAGAG CGGGCGGGTGAGTCACCCACACAAAGGAAAAGGGCCTTTCCGT CCTCAGCCGTCGCTTCATGTGACTCCACGGAGTACGGGGCGCC GTCCAGGCACCTCGATTAGTTCTCGAGCTTTTGGAGTACGTCTG CTTTAGGTTGGGGGGAGGGGTTTATGCGATGGAGTTTCCCCA CACTGAGTGGGTGGGAGACTGAAGTTAGGCCAGCTTGGCACTTG ATGTAATTCTCCTTGAATTTGCCCTTTTGGAGTTTGATCTTGG TTCATTCTCAAGCCTCAGACAGTGGTTCAAAGTTTTTTCTTCC ATTCAGGTGTCGTGA

【0 9 7 0】

10

20

30

40

50

【表 1 5 0】

配列番号 268	リーダー (aa)	MALPVTALLLPLALLLHAARP
配列番号 287	リーダー (na)	ATGGCCCTGCCTGTGACAGCCCTGCTGCTGCCTCTGGCTCTGCT GCTGCATGCCGCTAGACCC
配列番号 288	リーダー (na)	ATGGCCCTCCCTGTCACCGCCCTGCTGCTTCCGCTGGCTCTTCT GCTCCACGCCGCTCGGCCC
配列番号 250	CD 8 ヒンジ (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
配列番号 254	CD8 ヒンジ (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCCACCA TCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCC AGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGC CTGTGAT
配列番号 253	IgG4 ヒンジ (aa)	ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVD VSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVL HQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPS QEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLD SDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLS LGKM

10

20

【 0 9 7 1】

30

40

50

【表 1 5 1】

配列番号 255	IgG4 ヒンジ (na)	GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCCG AGTTCCTGGGCGGACCCAGCGTGTTCCTGTTCCCCCACAAGCCC AAGGACACCCTGATGATCAGCCGGACCCCGAGGTGACCTGTG TGGTGGTGGACGTGTCCAGGAGGACCCGAGGTCCAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAA GCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACCGGTGGTGTCC GTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAAT ACAAGTGTAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGA GAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGCCAGCCTCGGGAGCCCCA GGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAAC CAGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCAGCG ACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAACGGCCAGCCCGAGAACA ACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCAGCTT CTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAG GAGGGCAACGTCTTTAGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGC ACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTCCCTGGGCAA GATG
配列番号 256	IgD ヒンジ (aa)	RWPESPKAQASSVPTAQQAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEK KKEKEKEEQEERETKTPECPSHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKAT FTCFVVGSDLKDAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSNGSQSQH SRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSLPPQRLMALREPAAQAPVKLS LNLLASSDPPEAASWLLCEVSGFSPPNILLMWLEDQREVNTSGFAP ARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTCVVSHEDSRTLLN ASRSLEVSYYVTDH

【0 9 7 2】

10

20

30

40

50

【表 1 5 2】

配列番号 257	IgD ヒンジ (na)	AGGTGGCCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCCTA CTGCACAGCCCCAGGCAGAAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTAC TGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGGGGAGGAG AAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGA GACCAAGACCCCTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGC GTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGACTTGTGGCTTAGAGA TAAGGCCACCTTTACATGTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGG ATGCCCATTGTACTTGGGAGGTTGCCGGAAGGTACCCACAGG GGGGGTTGAGGAAGGTTGCTGGAGCGCCATTCCAATGGCTCT CAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCTTCCGAGATCCCTGTGGA ACGCCGGGACCTCTGTACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTG CCCCACAGCGTCTGATGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCAGG CACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGTAGTGATCCC CCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTA GCCCCCCCAACATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGA AGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCGGCCCCCAGCCAG CCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCC AGCACCACTAGCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTGTGTG TCCCATGAAGATAGCAGGACCCTGCTAAATGCTTCTAGGAGTC TGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT
配列番号 258	GS ヒンジ/ リンカー (aa)	GGGSGGGGS
配列番号 259	GS ヒンジ/ リンカー (na)	GGTGGCGGAGGTTCTGGAGGTGGAGGTTCC
配列番号 251	CD8 膜貫通 (aa)	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC
配列番号 252	CD8 膜貫通 (na)	ATCTACATCTGGGCGCCCTTGGCCGGGACTTGTGGGGTCCTTCT CCTGTCACTGGTTATCACCTTTACTGC
配列番号 289	CD8 膜貫通 (na)	ATCTACATTTGGGCCCCCTCTGGCTGGTACTTGCGGGGTCCTGCT GCTTTCACCTCGTGATCACTCTTTACTGT

【0 9 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 5 3】

配列番号 264	4-1BB 細胞内 ドメイン (aa)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
配列番号 266	4-1BB 細胞内 ドメイン (na)	AAACGGGGCAGAAAGAACTCCTGTATATATTCAAACAACCAT TTATGAGACCAGTACAACTACTCAAGAGGAAGATGGCTGTAG CTGCCGATTTCAGAAAGAAGAAGGAGGATGTGAACTG
配列番号 290	4-1BB 細胞内 ドメイン (na)	AAGCGCGGTCGGAAGAAGCTGCTGTACATCTTTAAGCAACCCT TCATGAGGCCTGTGCAGACTACTCAAGAGGAGGACGGCTGTTC ATGCCGGTTCAGAGAGGAGGAAGGCGGCTGCCAACTG
配列番号 265	CD27 (aa)	QRRKYRSNKGESPEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACS P
配列番号 267	CD27 (na)	Caacgaaggaaatatagatcaacaaaggagaaagtctgtggagcctgcagagcctgtcgttacag ctgccccaggaggaggaggaggcagcaccatccccatccaggaggattaccgaaaaccggagcctgc ctgctcccc
配列番号 260	CD3-ζ (aa)	RVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
配列番号 262	CD3-ζ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACAAG CAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAA GAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACC CTGAGATGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAG GCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCT ACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGG GGCACGATGGCCTTTACCAGGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGA CACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
配列番号 291	CD3-ζ (na)	CGCGTGAAATTCAGCCGACGCGCAGATGCTCCAGCCTACAAGC AGGGGCAGAACCAGCTCTACAACGAACTCAATCTTGGTCGGAG AGAGGAGTACGACGTGCTGGACAAGCGGAGAGGACGGGACCC AGAAATGGGCGGGAAGCCGCGCAGAAAGAATCCCCAAGAGGG CCTGTACAACGAGCTCCAAAAGGATAAGATGGCAGAAGCCTAT AGCGAGATTGGTATGAAAGGGGAACGCAGAAGAGGCAAAGGC CACGACGACTGTACCAGGACTCAGCACCGCCACCAAGGAC ACCTATGACGCTCTTCACATGCAGGCCCTGCCGCCTCGG

10

20

30

40

【0 9 7 4】

50

【表 1 5 4】

配列番号 261	CD3-ζ (aa)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPE MGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
配列番号 263	CD3-ζ (na)	AGAGTGAAGTTCAGCAGGAGCGCAGACGCCCCCGCGTACCAG CAGGGCCAGAACCAGCTCTATAACGAGCTCAATCTAGGACGAA GAGAGGAGTACGATGTTTTGGACAAGAGACGTGGCCGGGACC CTGAGATGGGGGGAAAGCCGAGAAGGAAGAACCCTCAGGAAG GCCTGTACAATGAACTGCAGAAAGATAAGATGGCGGAGGCCT ACAGTGAGATTGGGATGAAAGGCGAGCGCCGGAGGGGCAAGG GGCACGATGGCCTTTACCAGGTCTCAGTACAGCCACCAAGGA CACCTACGACGCCCTTCACATGCAGGCCCTGCCCCCTCGC
配列番号 292	リンカー (aa)	GGGS
配列番号 293	PD-1 細胞外 ドメイン (aa)	Pgwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatfcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsq pgqdcfrvrtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtlycgaislapkaqikesraelrvterraevptahpsp sprpagqfqlv
配列番号 294	PD-1 細胞外 ドメイン (na)	Cccgatggtttctgactctccgatcgccgtggaatccccaacctctcaccggcactcttggtgt gactgagggcgataatcgaccttcacgtgctggttctccaacacctccgaatcctgctgaactggt accgatgagccgtaaacagaccgacaagctcgccggttccggaagatcggtcgcaaccggg acaggattgctggttccgctgactcaactgccgaatggcagagacttcacatgagcgtggtccgct aggcgaaacgactccgggacctacgtgctggagccatctcgtgctgagcctaagcccaatcaaga gagcttgagggccgaactgagagtaccgagcgagagctgaggtgccaactgcacatccatcccat cgctcggtcggtcggggagtttcagaccctggtc
配列番号 295	PD-1 CAR (aa) シグナル 含有	Malpvtalllplallhaarppgwflsdprpwnpptsfpallvvtgednatfcsfsntsesfvlnwyr mspsnqtdklaafpedrsqpgqdcfrvrtqlpngrdfhmsvvrarrndsgtlycgaislapkaqikes lraelrvterraevptahpspsprpagqfqlvtttprpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrg ldfacdiyiwaplagtcgvllslvitlyckgrkkllyifkqpfmrpvqttqeedgcsrfpeeeeggce lrkfsrsadapaykqqnqlynelnlgrreeydvldkrrgrdpemggkprknppqeglynelqkd kmaeayseigmkgerrrgkghdglyqglstatkdttydalhmqalppr

10

20

30

【0 9 7 5】

40

50

【表 1 5 5】

配列番号 296	PD-1 CAR (na)	Atggccctccctgtcactgccctgtttctccccctgcactcctgctccacgcccgtagaccacccggat ggtttctggactctccggatgcccggtggaatccccaaccttctaccggcactcttggttgactgag ggcgataatgcgaccttcacgtgctcgttccaacacctccgaatcattcgtgctgaactggtaccgcat gagcccgtcaaaccagaccgacaagctcgcgcgtttccggaagatcggtgcgaacccgggacaggatt gtcgggtccgctgactcaactccgaatggcagagactccacatgagcgtggtccgctaggcgaa acgactccgggacctacgtgctggagccatctcgtggcgccctaaggcccaaatcaaagagagcttg agggccgaactgagagtgaccgagcgagagctgagggtccaactgcacatccatccccatgcctcg gcctgcggggcagtttcagacctggtcacgacctccggcgccgcccaccgactccggcccca actatcgcgagccagccccctgtcgtgaggccggaagcatgccccctgccgcccggaggtgctgtgca taccgggggattggacttcgatgcgacatctacatttgggtcctctcgcgggaactgtgtgctgctcct tctgtccctggtcatcacctgtactgcaagcgggtcggaaaaagcttctgtacattttcaagcagccctt catgaggcccggtcaaaccaccaggaggagacggtgctcctgccggttccccgaagagggaagaa ggaggttgcgagctgcgcgtgaagtctcccgagcgccgacgccccgcctataagcagggccaga accagctgtacaacgaactgaacctgggacggcggggaagagtacgatgtgctggacaagcggcgcg ccgggaccccgaatggcggggaagcctagaagaagaaccctcagggaaggcctgtataacgagctg cagaaggacaagatggccgagcctactccgaaattgggatgaaggagagcgcgcgaggggaaa ggggcacgacggcctgtaccaaggactgtccaccgccaccaaggacacatacgtgacctgcacatg caggcccttccccctgc
配列番号 297	リンカー (aa)	(Gly-Gly-Gly-Ser) _n , 式中、n = 1-10
配列番号 215	リンカー (aa)	(Gly ₄ Ser) ₄
配列番号 216	リンカー (aa)	(Gly ₄ Ser) ₃
配列番号 297	リンカー (aa)	(Gly ₃ Ser)
配列番号 298	ポリ A (na)	[a] ₅₀₋₅₀₀₀

【0 9 7 6】

10

20

30

40

50

【表 1 5 6】

配列番号 299	PD1 CAR (aa)	<u>Pgwfldspdrpwnpptfspallvvtgednatfcsfsntsesfvlnwyrmspsnqtdklaafpedrsq</u> <u>pgqdcfrfvrtqlpngrdfhmsvvrarndsgtylcgaislapkaqikeslraelrvterraevptahpsp</u> <u>sprpagcfqtlvtttpaprptpaptiasqplslrpeacrpaaggavhtrglldfacdiyiwaplagtcgvl</u> llslvitlyckrgrkillyifkqpfmrpvqttqeedgcscrfeeeggcclrvkfsrsadapaykqgqn qlynelnlgrreedydldkrrgrdpemggkprknppqeglynelqkdmaeayseigmkgerrrg kghdglyqglstatkdydalhmqalppr
配列番号 300	ICOS 細胞内 ドメイン (aa)	TKKKYSSSVHDPNGEYMFMRVNTAKKSRLTDVTL
配列番号 301	ICOS 細胞内 ドメイン (na)	ACAAAAAAGAAAGTATTCATCCAGTGTGCACGACCCTAACGGTG AATACATGTTTCATGAGAGCAGTGAACACAGCCAAAAAATCCAG ACTCACAGATGTGACCCTA
配列番号 302	ICOS 膜貫通 ドメイン (aa)	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDF WLPIGCAAFVVVCILGCILICWL
配列番号 303	ICOS 膜貫通 ドメイン (na)	ACCACGACGCCAGCGCCGCGACCACCAACACCGGCGCCACCA TCGCGTCGCAGCCCCTGTCCCTGCGCCCAGAGGCGTGCCGGCC AGCGGCGGGGGGCGCAGTGCACACGAGGGGGCTGGACTTCGC CTGTGATTTCTGGTTACCCATAGGATGTGCAGCCTTTGTTGTAG TCTGCATTTTGGGATGCATACTTATTTGTTGGCTT
配列番号 304	CD28 細胞内 ドメイン (aa)	RSKRSRLLHSDYMNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
配列番号 305	CD28 細胞内 ドメイン (na)	AGGAGTAAGAGGAGCAGGCTCCTGCACAGTGACTACATGAAC ATGACTCCCCGCCGCCCGGGCCACCCGCAAGCATTACCAGC CCTATGCCCCACCACGCGACTTCGCAGCCTATCGCTCC

10

20

30

【0 9 7 7】

標的

本開示は、免疫エフェクター細胞を所望の細胞（例えば癌細胞）に仕向ける1つ以上のCARを含有するようにさらに操作されている、本明細書に記載されるとおりのgRNA分子又はCRISPRシステムを含むか又はそれを任意の時点で含んだ細胞、例えば免疫エフェクター細胞（例えば、T細胞、NK細胞）を提供する。これは、癌関連抗原に特異的なCAR上の抗原結合ドメインを通じて実現される。本開示のCARによって標的化することのできる癌関連抗原（腫瘍抗原）のクラスには、（1）癌細胞の表面上に発現する癌関連抗原；及び（2）それ自体は細胞内にあるが、かかる抗原の断片（ペプチド）がMHC（主要組織適合遺伝子複合体）によって癌細胞の表面上に提示される癌関連抗原の2つがある。

40

【0 9 7 8】

いくつかの実施形態では、腫瘍抗原は、CD19；CD123；CD22；CD30；CD171；CS-1（別名CD2サブセット1、CRACC、SLAMF7、CD319、及び19A24）；C型レクチン様分子-1（CLL-1又はCLECL1）；CD33；上皮成長因子受容体変異体III（EGFRvIII）；ガングリオシドG2（GD2）；ガングリオシドGD3（aNeu5Ac（2-8）aNeu5Ac（2-3）bDGalp（1-4）bDGlcp（1-1）Cer）；TNF受容体ファミリーメンバーB細胞成熟（BCMA）；Tn抗原（（TnAg）又は（GalNAcα-Ser/Thr））；前立腺特異的膜抗原（PSMA）；受容体チロシンキナーゼ様オーファン受

50

容体1 (ROR1) ; Fms様チロシンキナーゼ3 (FLT3) ; 腫瘍関連糖タンパク質
 72 (TAG72) ; CD38 ; CD44v6 ; 癌胎児性抗原 (CEA) ; 上皮細胞接着
 分子 (EPCAM) ; B7H3 (CD276) ; KIT (CD117) ; インターロイキン
 -13受容体サブユニット α -2 (IL-13Ra2又はCD213A2) ; メソテリ
 ン ; インターロイキン11受容体 α (IL-11Ra) ; 前立腺幹細胞抗原 (PSCA)
 ; プロテアーゼセリン21 (テストシン又はPRSS21) ; 血管内皮成長因子受容体2
 (VEGFR2) ; ルイス (Y) 抗原 ; CD24 ; 血小板由来成長因子受容体 β (PDG
 FR- β) ; ステージ特異的胎児抗原-4 (SSEA-4) ; CD20 ; 葉酸受容体 α ;
 受容体チロシン-プロテインキナーゼERBB2 (Her2/neu) ; ムチン1、細胞
 表面関連 (MUC1) ; 上皮成長因子受容体 (EGFR) ; 神経細胞接着分子 (NCAM)
 ; プロスターゼ (Protease) ; 前立腺酸性ホスファターゼ (PAP) ; 伸長因
 子2突然変異型 (ELF2M) ; エフリンB2 ; 線維芽細胞活性化タンパク質 α (FAP)
 ; インスリン様成長因子1受容体 (IGF-I受容体)、炭酸脱水酵素IX (CAIX)
 ; プロテアソーム (プロソーム、マクロパイン) サブユニット、ベータ型、9 (LMP
 2) ; 糖タンパク質100 (gp100) ; 切断点クラスター領域 (BCR) 及びエーベ
 ルソンマウス白血病ウイルス性癌遺伝子ホモログ1 (Abl) からなる癌遺伝子融合タン
 パク質 (bcr-abl) ; チロシナーゼ ; エフリンA型受容体2 (EphA2) ; フコ
 シルGM1 ; シアリルルイス接着分子 (sLe) ; ガングリオシドGM3 (aNeu5Ac
 (2-3) bDGalp (1-4) bDGlcp (1-1) Cer) ; トランスグルタ
 ミナーゼ5 (TGS5) ; 高分子量メラノーマ関連抗原 (HMWMAA) ; o-アセチル
 -GD2ガングリオシド (OAcGD2) ; 葉酸受容体 β ; 腫瘍内皮マーカー1 (TEM
 1/CD248) ; 腫瘍内皮マーカー7関連 (TEM7R) ; クローディン6 (CLDN
 6) ; 甲状腺刺激ホルモン受容体 (TSHR) ; Gタンパク質共役受容体クラスCグルー
 プ5、メンバーD (GPRC5D) ; X染色体オープンリーディングフレーム61 (CX
 ORF61) ; CD97 ; CD179a ; 未分化リンパ腫キナーゼ (ALK) ; ポリシア
 ル酸 ; 胎盤特異的1 (PLAC1) ; グロbohグリコセラミドの六糖部分 (グロboh) ;
 乳腺分化抗原 (NY-BR-1) ; ウロプラキン2 (UPK2) ; A型肝炎ウイルス細胞
 受容体1 (HAVCR1) ; アドレノセプター β 3 (ADRB3) ; パネキシン3 (PA
 NX3) ; Gタンパク質共役受容体20 (GPR20) ; リンパ球抗原6複合体、遺伝子
 座K9 (LY6K) ; 嗅覚受容体51E2 (OR51E2) ; TCR γ 代替リーディング
 フレームタンパク質 (TARP) ; ウィルムス腫瘍タンパク質 (WT1) ; 癌/精巣抗原
 1 (NY-ESO-1) ; 癌/精巣抗原2 (LAGE-1a) ; メラノーマ関連抗原1 (MAGE-A1)
 ; ETS転座変異体遺伝子6、染色体12pに位置する (ETV6-AML)
 ; 精子タンパク質17 (SPA17) ; X抗原ファミリー、メンバー1A (XAGE1)
 ; アンギオポエチン結合細胞表面受容体2 (Tie2) ; メラノーマ癌精巣抗原
 -1 (MAD-CT-1) ; メラノーマ癌精巣抗原-2 (MAD-CT-2) ; Fos関
 連抗原1 ; 腫瘍タンパク質p53 (p53) ; p53突然変異体 ; プロステイン ; サーバ
 イビング ; テロメラゼ ; 前立腺癌腫瘍抗原-1 (PCTA-1又はガレクチン8)、T
 細胞によって認識されるメラノーマ抗原1 (メラニンA又はMART1) ; ラット肉腫 (R
 as) 突然変異体 ; ヒトテロメラゼ逆転写酵素 (hTERT) ; サルコーム転座切断点
 ; メラノーマアポトーシス阻害因子 (ML-IAP) ; ERG (膜貫通型プロテアーゼ、
 セリン2 (TMPRSS2) ETS融合遺伝子) ; N-アセチルグルコサミニルトランス
 フェラーゼV (NA17) ; ペアードボックスタンパク質Pax-3 (PAX3) ; アン
 ドロゲン受容体 ; サイクリンB1 ; v-mycトリ骨髄球腫症ウイルス性癌遺伝子神経芽
 細胞腫由来ホモログ (MYCN) ; RasホモログファミリーメンバーC (RhoC) ;
 チロシナーゼ関連タンパク質2 (TRP-2) ; シトクロムP450 1B1 (CYP1
 B1) ; CCCC結合因子 (ジンクフィンガータンパク質) 様 (BORIS又は刷り込
 み部位の調節因子の兄弟 (Brother of the Regulator of I
 mprinted Sites))、T細胞によって認識される扁平上皮癌抗原3 (SA
 RT3) ; ペアードボックスタンパク質Pax-5 (PAX5) ; プロアクロシン結合タ

10

20

30

40

50

ンパク質 s p 3 2 (O Y - T E S 1) ; リンパ球特異的プロテインチロシンキナーゼ (L C K) ; A キナーゼアンカータンパク質 4 (A K A P - 4) ; 滑膜肉腫、X 切断点 2 (S S X 2) ; 後期糖化最終産物受容体 (R A G E - 1) ; 腎臓遍在性 1 (R U 1) ; 腎臓遍在性 2 (R U 2) ; レグマイン; ヒトパピローマウイルス E 6 (H P V E 6) ; ヒトパピローマウイルス E 7 (H P V E 7) ; 腸カルボキシエステラーゼ; 熱ショックタンパク質 7 0 - 2 突然変異型 (m u t h s p 7 0 - 2) ; C D 7 9 a ; C D 7 9 b ; C D 7 2 ; 白血球関連免疫グロブリン様受容体 1 (L A I R 1) ; I g A 受容体の F c 断片 (F C A R 又は C D 8 9) ; 白血球免疫グロブリン様受容体サブファミリー A メンバー 2 (L I L R A 2) ; C D 3 0 0 分子様ファミリーメンバー f (C D 3 0 0 L F) ; C 型レクチンドメインファミリー 1 2 メンバー A (C L E C 1 2 A) ; 骨髄間質細胞抗原 2 (B S T 2) ; E G F 様モジュール含有ムチン様ホルモン受容体様 2 (E M R 2) ; リンパ球抗原 7 5 (L Y 7 5) ; グリピカン - 3 (G P C 3) ; F c 受容体様 5 (F C R L 5) ; 及び免疫グロブリン様ポリペプチド 1 (I G L L 1) のうちの 1 つ以上から選択される。

【 0 9 7 9 】

本明細書に記載される C A R は、腫瘍支持抗原（例えば、本明細書に記載されるとおりの腫瘍支持抗原）に結合する抗原結合ドメイン（例えば、抗体又は抗体断片、T C R 又は T C R 断片）を含むことができる。いくつかの実施形態では、腫瘍支持抗原は、間質細胞又は骨髄系由来サプレッサー細胞 (M D S C) 上に存在する抗原である。間質細胞は成長因子を分泌して、微小環境内での細胞分裂を促進し得る。M D S C 細胞は T 細胞増殖及び活性化を阻害し得る。理論によって拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形態では、C A R 発現細胞は腫瘍支持細胞を破壊し、それによって腫瘍成長又は生存を間接的に阻害する。

【 0 9 8 0 】

実施形態では、間質細胞抗原は、骨髄間質細胞抗原 2 (B S T 2) 、線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) 及びテネインのうちの 1 つ以上から選択される。ある実施形態では、F A P 特異的抗体は、シブロツズマブであるか、それと結合に関して競合するか、又はそれと同じ C D R を有する。実施形態では、M D S C 抗原は、C D 3 3 、C D 1 1 b 、C 1 4 、C D 1 5 、及び C D 6 6 b のうちの 1 つ以上から選択される。従って、いくつかの実施形態では、腫瘍支持抗原は、骨髄間質細胞抗原 2 (B S T 2) 、線維芽細胞活性化タンパク質 (F A P) 又はテネイン、C D 3 3 、C D 1 1 b 、C 1 4 、C D 1 5 、及び C D 6 6 b のうちの 1 つ以上から選択される。

【 0 9 8 1 】

抗原結合ドメイン構造

いくつかの実施形態では、コードされる C A R 分子の抗原結合ドメインは、抗体、抗体断片、s c F v 、F v 、F a b 、(F a b ') 2 、シングルドメイン抗体 (S D A B) 、V H 又は V L ドメイン、ラクダ科動物 V H H ドメイン又は二機能性（例えば二重特異性）ハイブリッド抗体を含む（例えば、L a n z a v e c c h i a e t a l . , E u r . J . I m m u n o l . 1 7 , 1 0 5 (1 9 8 7) ）。

【 0 9 8 2 】

一部の例では、s c F v は、当該技術分野において公知の方法により調製することができる（例えば、B i r d e t a l . , (1 9 8 8) S c i e n c e 2 4 2 : 4 2 3 - 4 2 6 及び H u s t o n e t a l . , (1 9 8 8) P r o c . N a t l . A c a d . S c i . U S A 8 5 : 5 8 7 9 - 5 8 8 3 を参照のこと）。s c F v 分子は、可動性ポリペプチドリンカーを使用して V H 及び V L 領域を一体に連結することにより作製されてもよい。s c F v 分子は、最適化された長さ及び／又はアミノ酸組成のリンカー（例えば、S e r - G l y リンカー）を含む。リンカー長さは、s c F v の可変領域がどのように折り畳み、相互作用するかに大きく影響し得る。実際、短いポリペプチドリンカー（例えば、5 ～ 1 0 アミノ酸）を用いた場合、鎖内での折り畳みが妨げられる。鎖間の折り畳みもまた、2 つの可変領域が一体になって機能性エピトープ結合部位を形成するのに必要である。リンカーの向き及びサイズの例については、例えば、H o l l i n g e r e t a l

10

20

30

40

50

. 1993 Proc Natl Acad Sci U S A. 90:6444-6448、米国特許出願公開第2005/0100543号明細書、同第2005/0175606号明細書、同第2007/0014794号明細書、及び国際公開第2006/020258号パンフレット及び同第2007/024715号パンフレットを参照されたく、参照により本明細書に援用される。

【0983】

s c F v は、その V L 領域と V H 領域との間に少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、25、30、35、40、45、50 アミノ酸残基、又はそれ以上のリンカーを含むことができる。リンカー配列は、任意の天然に存在するアミノ酸を含んでもよい。いくつかの実施形態では、リンカー配列は、アミノ酸グリシン及びセリンを含む。別の実施形態では、リンカー配列は、(G l y₄ S e r)_n [式中、n は、1 以上の正の整数である] (配列番号 217) など、グリシン及びセリンリピートのまとまりを含む。一実施形態では、リンカーは、(G l y₄ S e r)₄ (配列番号 215) 又は (G l y₄ S e r)₃ (配列番号 216) であってもよい。リンカー長さの違いによって活性が保持され、又は亢進し、活性試験で優れた有効性が生じ得る。

【0984】

別の態様では、抗原結合ドメインは、T 細胞受容体 (「T C R」)、又はその断片、例えば、単鎖 T C R (s c T C R) である。かかる T C R の作製方法は当該技術分野において公知である。例えば、W i l l e m s e n R A e t a l, G e n e T h e r a p y 7:1369-1377 (2000); Z h a n g T e t a l, C a n c e r G e n e T h e r 11:487-496 (2004); A g g e n e t a l, G e n e T h e r. 19 (4):365-74 (2012) (参考文献は全体として本明細書に援用される) を参照のこと。例えば、リンカー (例えば、可動性ペプチド) によって連結された T 細胞クローンからの V α 及び V β 遺伝子を含む s c T C R をエンジニアリングすることができる。この手法は、それ自体は細胞内にあるが、かかる抗原の断片 (ペプチド) が M H C によって癌細胞の表面上に提示される癌関連標的に極めて有用である。

【0985】

特定の実施形態では、コードされる抗原結合ドメインは、 $10^{-4} \text{ M} \sim 10^{-8} \text{ M}$ の結合親和性 K D を有する。

【0986】

一実施形態では、コードされる C A R 分子は、標的抗原に対して $10^{-4} \text{ M} \sim 10^{-8} \text{ M}$ 、例えば $10^{-5} \text{ M} \sim 10^{-7} \text{ M}$ 、例えば 10^{-6} M 又は 10^{-7} M の結合親和性 K D を有する抗原結合ドメインを含む。一実施形態では、抗原結合ドメインは結合親和性が参照抗体、例えば本明細書に記載される抗体の少なくとも 5 分の 1、10 分の 1、20 分の 1、30 分の 1、50 分の 1、100 分の 1 又は 1,000 分の 1 である。一実施形態では、コードされる抗原結合ドメインは結合親和性が参照抗体 (例えば、抗原結合ドメインが由来する元の抗体) の少なくとも 5 分の 1 である。一態様では、かかる抗体断片は、当業者によって理解されるであろうとおり、限定はされないが、免疫応答の活性化、その標的抗原からのシグナル伝達の発信の阻害、キナーゼ活性の阻害などを挙げることができる生物学的反応をもたらす点で機能性である。

【0987】

一態様では、C A R の抗原結合ドメインは、それが由来する元の s c F v のマウス配列と比較してヒト化されている s c F v 抗体断片である。

【0988】

一態様では、本開示の C A R の抗原結合ドメイン (例えば、s c F v) は、配列が哺乳類細胞での発現にコドン最適化されている核酸分子によってコードされる。一態様では、本開示の C A R コンストラクト全体が、配列全体が哺乳類細胞での発現にコドン最適化されている核酸分子によってコードされる。コドン最適化とは、コード D N A 中の同義語コドン (すなわち、同じアミノ酸をコードするコドン) の出現頻度に種毎の偏りがあるとい

10

20

30

40

50

う発見を指す。かかるコドン縮重により、同一のポリペプチドが種々のヌクレオチド配列によってコードされることが可能となる。種々のコドン最適化方法が当該技術分野において公知であり、例えば、米国特許第5,786,464号明細書及び同第6,114,148号明細書に開示される方法が挙げられる。

【0989】

抗原結合ドメイン（及び標的化される抗原）

一実施形態では、CD19に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2012/079000号パンフレット；国際公開第2014/153270号パンフレット；Kochenderfer, J. N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009)；Kochenderfer, J. N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；国際公開第2014/031687号パンフレット；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；又は米国特許第7,446,190号明細書に記載されるCAR、抗体又はその抗原結合断片の抗原結合部分、例えばCDRである。

【0990】

一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2015/090230号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第1997/025068号パンフレット、同第1999/028471号パンフレット、同第2005/014652号パンフレット、同第2006/099141号パンフレット、同第2009/045957号パンフレット、同第2009/068204号パンフレット、同第2013/142034号パンフレット、同第2013/040557号パンフレット、又は同第2013/063419号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、メソテリンに対する抗原結合ドメインは、国際公開第2015/090230号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。

【0991】

一実施形態では、CD123に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2014/130635号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、CD123に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2014/138805号パンフレット、同第2014/138819号パンフレット、同第2013/173820号パンフレット、同第2014/144622号パンフレット、同第2001/66139号パンフレット、同第2010/126066号パンフレット、同第2014/144622号パンフレット、又は米国特許出願公開第2009/0252742号明細書に記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、CD123に対する抗原結合ドメインは、国際公開第2016/028896号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。

【0992】

一実施形態では、EGFRvIIIに対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2014/130657号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。

【0993】

一実施形態では、CD22に対する抗原結合ドメインは、例えば、Haso et al., Blood, 121 (7) : 1165-1174 (2013)；Wayne et al., Clin Cancer Res 16 (6) : 1894-1903 (2010)；Kato et al., Leuk Res 37 (1) : 83-88 (2013)；Creative BioMart (creativebiomart.net) : MOM-18047-S (P) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【0994】

一実施形態では、CS-1に対する抗原結合ドメインは、エロツズマブ（BMS）の抗原結合部分、例えばCDRであり、例えば、Tai et al., 2008, Blood 112 (4) : 1329-37; Tai et al., 2007, Blood. 110 (5) : 1656-63を参照のこと。

【0995】

一実施形態では、CLL-1に対する抗原結合ドメインは、R&D、ebiosciences、Abcamから入手可能な抗体、例えば、PE-CLL1-hu カタログ番号353604 (BioLegend) ; 及びPE-CLL1 (CLEC12A) カタログ番号562566 (BD) の抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、CLL-1に対する抗原結合ドメインは、国際公開第2016/014535号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。

10

【0996】

一実施形態では、CD33に対する抗原結合ドメインは、例えば、Bross et al., Clin Cancer Res 7 (6) : 1490-1496 (2001) (ゲムツズマブオゾガマイシン、hP67.6)、Caron et al., Cancer Res 52 (24) : 6761-6767 (1992) (リンツズマブ、HuM195)、Lapusan et al., Invest New Drugs 30 (3) : 1121-1131 (2012) (AVE9633)、Aigner et al., Leukemia 27 (5) : 1107-1115 (2013) (AMG330、CD33 B iTE)、Dutour et al., Adv hematol 2012:683065 (2012)、及びPizzitola et al., Leukemia doi:10.1038/Lue.2014.62 (2014) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、CD33に対する抗原結合ドメインは、国際公開第2016/014576号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えばCDRである。

20

【0997】

一実施形態では、GD2に対する抗原結合ドメインは、例えば、Mujoo et al., Cancer Res. 47 (4) : 1098-1104 (1987); Cheung et al., Cancer Res 45 (6) : 2642-2649 (1985)、Cheung et al., J Clin Oncol 5 (9) : 1430-1440 (1987)、Cheung et al., J Clin Oncol 16 (9) : 3053-3060 (1998)、Handgretinger et al., Cancer Immunol Immunother 35 (3) : 199-204 (1992) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。いくつかの実施形態では、GD2に対する抗原結合ドメインは、mAb 14.18、14G2a、ch14.18、hu14.18、3F8、hu3F8、3G6、8B6、60C3、10B8、ME36.1、及び8H9から選択される抗体の抗原結合部分であり、例えば、国際公開第2012033885号パンフレット、同第2013040371号パンフレット、同第2013192294号パンフレット、同第2013061273号パンフレット、同第2013123061号パンフレット、同第2013074916号パンフレット、及び同第201385552号パンフレットを参照のこと。いくつかの実施形態では、GD2に対する抗原結合ドメインは、米国特許出願公開第20100150910号明細書又は国際公開第2011160119号パンフレットに記載される抗体の抗原結合部分である。

30

40

【0998】

一実施形態では、BCMAに対する抗原結合ドメインは例えば、国際公開第2012163805号パンフレット、同第200112812号パンフレット、及び同第2003062401号パンフレットに記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、BCMAに対する抗原結合ドメインは、国際公開第2016/014565号パンフレットに記載される抗体、抗原結合断片、又はCARの抗原結合部分、例えば

50

CDRである。

【0999】

一実施形態では、Tn抗原に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第8,440,798号明細書、Brooks et al., PNAS 107(22):10056-10061(2010)、及びStone et al., OncoImmunology 1(6):863-873(2012)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1000】

一実施形態では、PSMAに対する抗原結合ドメインは、例えば、Parker et al., Protein Expr Purif 89(2):136-145(2013)；米国特許出願公開第20110268656号明細書(J591 ScFv)；Frigerio et al., European J Cancer 49(9):2223-2232(2013)(scFvD2B)；国際公開第2006125481号パンフレット(mAb 3/A12、3/E7及び3/F11)に記載される抗体及び単鎖抗体断片(scFv A5及びD7)の抗原結合部分、例えばCDRである。

10

【1001】

一実施形態では、ROR1に対する抗原結合ドメインは、例えば、Hudecek et al., Clin Cancer Res 19(12):3153-3164(2013)；国際公開第2011159847号パンフレット；及び米国特許出願公開第20130101607号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

20

【1002】

一実施形態では、FLT3に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2011076922号パンフレット、米国特許第5777084号明細書、欧州特許第0754230号明細書、米国特許出願公開第20090297529号明細書に記載される抗体、及びいくつかの市販のカatalog抗体(R&D、ebiosciences、Abcam)の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1003】

一実施形態では、TAG72に対する抗原結合ドメインは、例えば、Hombach et al., Gastroenterology 113(4):1163-1170(1997)に記載される抗体；及びAbcam ab691の抗原結合部分、例えばCDRである。

30

【1004】

一実施形態では、FAPに対する抗原結合ドメインは、例えば、Ostermann et al., Clinical Cancer Research 14:4584-4592(2008)(FAP5)、米国特許出願公開第2009/0304718号明細書；シブロットズマブ(例えば、Hofheinz et al., Oncology Research and Treatment 26(1), 2003を参照のこと)；及びTran et al., J Exp Med 210(6):1125-1135(2013)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1005】

一実施形態では、CD38に対する抗原結合ドメインは、ダラツムマブ(例えば、Groen et al., Blood 116(21):1261-1262(2010)を参照のこと)；MOR202(例えば、米国特許第8,263,746号明細書を参照のこと)；又は米国特許第8,362,211号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

40

【1006】

一実施形態では、CD44v6に対する抗原結合ドメインは、例えば、Casucci et al., Blood 122(20):3461-3472(2013)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1007】

50

一実施形態では、CEAに対する抗原結合ドメインは、例えば、Chmielewski et al., Gastroenterology 143 (4) : 1095-1107 (2012) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1008】

一実施形態では、EPCAMに対する抗原結合ドメインは、MT110、EPCAM-CD3二重特異性Ab（例えば、clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00635596を参照のこと）；エドレコロマブ；3622W94；ING-1；及びアダカツムマブ（MT201）から選択される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1009】

一実施形態では、PRSS21に対する抗原結合ドメインは、米国特許第8,080,650号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1010】

一実施形態では、B7H3に対する抗原結合ドメインは、抗体MGA271 (Macrogenics) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1011】

一実施形態では、KITに対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第7915391号明細書、米国特許出願公開第20120288506号明細書に記載される抗体、及びいくつかの市販のカatalog抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1012】

一実施形態では、IL-13Ra2に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2008/146911号パンフレット、国際公開第2004087758号パンフレット、いくつかの市販のカatalog抗体、及び国際公開第2004087758号パンフレットに記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1013】

一実施形態では、CD30に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第7090843 B1号明細書、及び欧州特許第0805871号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1014】

一実施形態では、GD3に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第7253263号明細書；米国特許第8,207,308号明細書；米国特許出願公開第20120276046号明細書；欧州特許第1013761号明細書；国際公開第2005035577号パンフレット；及び米国特許第6437098号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1015】

一実施形態では、CD171に対する抗原結合ドメインは、例えば、Hong et al., J Immunother 37 (2) : 93-104 (2014) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1016】

一実施形態では、IL-11Raに対する抗原結合ドメインは、Abcam (Catalog番号ab55262) 又はNovus Biologicals (Catalog番号EPR5446) から入手可能な抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。別の実施形態では、IL-11Raに対する抗原結合ドメインはペプチドであり、例えば、Huang et al., Cancer Res 72 (1) : 271-281 (2012) を参照のこと。

【1017】

一実施形態では、PSCAに対する抗原結合ドメインは、例えば、Morgenroth et al., Prostate 67 (10) : 1121-1131 (2007) (scFv 7F5) ; Nejatollahi et al., J of Oncology 2013 (2013), article ID 839831 (scFv C5-II) ; 及び米国特許出願公開第20090311181号明細書に記載される抗体の抗原結合部

10

20

30

40

50

分、例えばCDRである。

【1018】

一実施形態では、VEGFR2に対する抗原結合ドメインは、例えば、Chinnasamy et al., J Clin Invest 120(11):3953-3968(2010)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1019】

一実施形態では、LewisYに対する抗原結合ドメインは、例えば、Kelly et al., Cancer Biother Radiopharm 23(4):411-423(2008)(hu3S193 Ab(scFvs)); Dolezal et al., Protein Engineering 16(1):47-56(2003)(NC10 scFv)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

10

【1020】

一実施形態では、CD24に対する抗原結合ドメインは、例えば、Maliar et al., Gastroenterology 143(5):1375-1384(2012)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1021】

一実施形態では、PDGFR-βに対する抗原結合ドメインは、抗体Abcam ab32570の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1022】

一実施形態では、SSEA-4に対する抗原結合ドメインは、抗体MC813(Cell Signalling)、又は他の市販の抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

20

【1023】

一実施形態では、CD20に対する抗原結合ドメインは、抗体リツキシマブ、オファツムマブ、オクレリズマブ、ベルツズマブ、又はGA101の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1024】

一実施形態では、葉酸受容体αに対する抗原結合ドメインは、抗体IMGN853、又は米国特許出願公開第20120009181号明細書；米国特許第4851332号明細書、LK26；米国特許第5952484号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

30

【1025】

一実施形態では、ERBB2(Her2/neu)に対する抗原結合ドメインは、抗体トラスツズマブ、又はペルツズマブの抗原結合部分、例えばCDRである。

【1026】

一実施形態では、MUC1に対する抗原結合ドメインは、抗体SAR566658の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1027】

一実施形態では、EGFRに対する抗原結合ドメインは、抗体セツキシマブ、パニツムマブ、ザルツムマブ、ニモツズマブ、又はマツズマブの抗原結合部分、例えばCDRである。

40

【1028】

一実施形態では、NCAMに対する抗原結合ドメインは、抗体クローン2-2B:MA B5324(EMD Millipore)の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1029】

一実施形態では、エフリンB2に対する抗原結合ドメインは、例えば、Abengozar et al., Blood 119(19):4565-4576(2012)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1030】

一実施形態では、IGF-I受容体に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第8344112 B2号明細書；欧州特許出願公開第2322550 A1号明細書；国際

50

公開第2006/138315号パンフレット、又はPCT/US2006/022995号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1031】

一実施形態では、CAIXに対する抗原結合ドメインは、抗体クローン303123 (R&D Systems)の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1032】

一実施形態では、LMP2に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第7,410,640号明細書、又は米国特許出願公開第20050129701号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1033】

一実施形態では、gp100に対する抗原結合ドメインは、抗体HMB45、NKI β B、又は国際公開第2013165940号パンフレット、若しくは米国特許出願公開第20130295007号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1034】

一実施形態では、チロシナーゼに対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第5843674号明細書；又は米国特許出願公開第19950504048号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1035】

一実施形態では、EphA2に対する抗原結合ドメインは、例えば、Yu et al., Mol Ther 22(1):102-111(2014)に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1036】

一実施形態では、GD3に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第7253263号明細書；米国特許第8,207,308号明細書；米国特許出願公開第20120276046号明細書；欧州特許出願公開第1013761A3号明細書；米国特許出願公開第20120276046号明細書；国際公開第2005035577号パンフレット；又は米国特許第6437098号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1037】

一実施形態では、フコシルGM1に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許出願公開第20100297138号明細書；又は国際公開第2007/067992号パンフレットに記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1038】

一実施形態では、sLeに対する抗原結合ドメインは、抗体G193 (ルイスYに対する)の抗原結合部分、例えばCDRであり、Neeson et al., J Immunol May 2013 190 (Meeting Abstract Supplement) 177.10にもまた記載されるとおり、Scott AM et al., Cancer Res 60:3254-61(2000)を参照のこと。

【1039】

一実施形態では、GM3に対する抗原結合ドメインは、抗体CA 2523449 (mAb 14F7)の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1040】

一実施形態では、HMWMAAに対する抗原結合ドメインは、例えば、Kmiecik et al., Oncoimmunology 3(1):e27185(2014) (PMID:24575382) (mAb9.2.27)；米国特許第6528481号明細書；国際公開第2010033866号パンフレット；又は米国特許出願公開第20140004124号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1041】

一実施形態では、 α -アセチル-GD2に対する抗原結合ドメインは、抗体8B6の抗原結合部分、例えばCDRである。

10

20

30

40

50

【1042】

一実施形態では、TEM1／CD248に対する抗原結合ドメインは、例えば、Marty et al., Cancer Lett 235 (2) : 298-308 (2006) ; Zhao et al., J Immunol Methods 363 (2) : 221-232 (2011) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1043】

一実施形態では、CLDN6に対する抗原結合ドメインは、抗体IMAB027 (Ganymed Pharmaceuticals) の抗原結合部分、例えばCDRであり、例えば、clinicaltrial.gov/show/NCT02054351を参照のこと。

10

【1044】

一実施形態では、TSHRに対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第8,603,466号明細書；米国特許第8,501,415号明細書；又は米国特許第8,309,693号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1045】

一実施形態では、GPRC5Dに対する抗原結合ドメインは、抗体FAB6300A (R&D Systems) ; 又はLS-A4180 (Lifespan Biosciences) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1046】

一実施形態では、CD97に対する抗原結合ドメインは、例えば、米国特許第6,846,911号明細書；de Groot et al., J Immunol 183 (6) : 4127-4134 (2009) に記載される抗体；又はR&Dからの抗体：MAB3734の抗原結合部分、例えばCDRである。

20

【1047】

一実施形態では、ALKに対する抗原結合ドメインは、例えば、Mino-Kenudson et al., Clin Cancer Res 16 (5) : 1561-1571 (2010) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1048】

一実施形態では、ポリシアル酸に対する抗原結合ドメインは、例えば、Nagae et al., J Biol Chem 288 (47) : 33784-33796 (2013) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

30

【1049】

一実施形態では、PLAC1に対する抗原結合ドメインは、例えば、Ghods et al., Biotechnol Appl Biochem 2013 doi:10.1002/bab.1177に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1050】

一実施形態では、グロボHに対する抗原結合ドメインは、抗体VK9；又は、例えば、Kudryashov V et al, Glycoconj J. 15 (3) : 243-9 (1998)、Lou et al., Proc Natl Acad Sci USA 111 (7) : 2482-2487 (2014) ; MBr1: Bremer E-G et al. J Biol Chem 259:14773-14777 (1984) に記載される抗体の抗原結合部分である。

40

【1051】

一実施形態では、NY-BR-1に対する抗原結合ドメインは、例えば、Jager et al., Appl Immunohistochem Mol Morphol 15 (1) : 77-83 (2007) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1052】

一実施形態では、WT-1に対する抗原結合ドメインは、例えば、Dao et al., Sci Transl Med 5 (176) : 176ra33 (2013) ; 又は国際

50

公開第2012/135854号パンフレットに記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1053】

一実施形態では、MAGE-A1に対する抗原結合ドメインは、例えば、Willem sen et al., J Immunol 174 (12) : 7853-7858 (2005) に記載される抗体 (TCR様 scFv) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1054】

一実施形態では、精子タンパク質17に対する抗原結合ドメインは、例えば、Song et al., Target Oncol 2013 Aug 14 (PMID: 23943313); Song et al., Med Oncol 29 (4) : 2923-2931 (2012) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

10

【1055】

一実施形態では、Tie 2に対する抗原結合ドメインは、抗体AB33 (Cell Signalling Technology) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1056】

一実施形態では、MAD-CT-2に対する抗原結合ドメインは、例えば、PMID: 2450952; 米国特許第7635753号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1057】

一実施形態では、Fos関連抗原1に対する抗原結合ドメインは、抗体12F9 (Novus Biologicals) の抗原結合部分、例えばCDRである。

20

【1058】

一実施形態では、MelanA/MART1に対する抗原結合ドメインは、欧州特許第2514766 A2号明細書; 又は米国特許第7,749,719号明細書に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1059】

一実施形態では、肉腫転座切断点に対する抗原結合ドメインは、例えば、Luo et al, EMBO Mol. Med. 4 (6) : 453-461 (2012) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1060】

一実施形態では、TRP-2に対する抗原結合ドメインは、例えば、Wang et al, J Exp Med. 184 (6) : 2207-16 (1996) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

30

【1061】

一実施形態では、CYP1B1に対する抗原結合ドメインは、例えば、Maecker et al, Blood 102 (9) : 3287-3294 (2003) に記載される抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1062】

一実施形態では、RAGE-1に対する抗原結合ドメインは、抗体MAB5328 (EMD Millipore) の抗原結合部分、例えばCDRである。

40

【1063】

一実施形態では、ヒトテロメラーゼ逆転写酵素に対する抗原結合ドメインは、抗体カタログ番号: LS-B95-100 (Lifespan Biosciences) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1064】

一実施形態では、腸カルボキシルエステラーゼに対する抗原結合ドメインは、抗体4F12: カタログ番号: LS-B6190-50 (Lifespan Biosciences) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1065】

一実施形態では、mut hsp70-2に対する抗原結合ドメインは、抗体Life

50

span Biosciences：モノクローナル：カタログ番号：LS-C133261-100 (Lifespan Biosciences) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1066】

一実施形態では、CD79aに対する抗原結合ドメインは、Abcamから入手可能な抗CD79a抗体 [HM47/A9] (ab3121) ; Cell Signaling Technologyから入手可能な抗体CD79A抗体#3351 ; 又はSigma Aldrichから入手可能な抗体HPA017748-ウサギで産生される抗CD79A抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1067】

一実施形態では、CD79bに対する抗原結合ドメインは、抗体ポラツズマブベドチン、Dornan et al., "Therapeutic potential of an anti-CD79b antibody-drug conjugate, anti-CD79b-vc-MMAE, for the treatment of non-Hodgkin lymphoma" Blood. 2009 Sep 24;114(13):2721-9. doi:10.1182/blood-2009-02-205500. Epub 2009 Jul 24に記載される抗CD79b、又は"4507 Pre-Clinical Characterization of T Cell-Dependent Bispecific Antibody Anti-CD79b/CD3 As a Potential Therapy for B Cell Malignancies" Abstracts of 56th ASH Annual Meeting and Exposition, San Francisco, CA December 6-9 2014に記載される二重特異性抗体抗CD79b/CD3の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1068】

一実施形態では、CD72に対する抗原結合ドメインは、Myers, and Uckun, "An anti-CD72 immunotoxin against therapy-refractory B-lineage acute lymphoblastic leukemia." Leuk Lymphoma. 1995 Jun;18(1-2):119-22に記載される抗体J3-109、又はPolson et al., "Antibody-Drug Conjugates for the Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma: Target and Linker-Drug Selection" Cancer Res March 15, 2009 69;2358に記載される抗CD72 (10D6.8.1、mIgG1) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1069】

一実施形態では、LAIR1に対する抗原結合ドメインは、ProSpecから入手可能な抗体ANT-301 LAIR1抗体 ; 又はBioLegendから入手可能な抗ヒトCD305 (LAIR1) 抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1070】

一実施形態では、FCARに対する抗原結合ドメインは、Sino Biological Inc. から入手可能な抗体CD89/FCAR抗体 (カタログ番号10414-H08H) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1071】

一実施形態では、LILRA2に対する抗原結合ドメインは、Abnovaから入手可能な抗体LILRA2モノクローナル抗体 (M17)、クローン3C7、又はLifespan Biosciencesから入手可能なマウス抗LILRA2抗体、モノクローナル (2D7) の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1072】

一実施形態では、CD300LFに対する抗原結合ドメインは、BioLegendか

10

20

30

40

50

ら入手可能な抗体マウス抗CMRF35様分子1抗体、モノクローナル[UP-D2]、又はR&D Systemsから入手可能なラット抗CMRF35様分子1抗体、モノクローナル[234903]の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1073】

一実施形態では、CLEC12Aに対する抗原結合ドメインは、抗体二重特異性T細胞エンゲイジャー(Bispecific T cell Engager:BiTE) sc Fv抗体及びNoordhuis et al., "Targeting of CLEC12A In Acute Myeloid Leukemia by Antibody-Drug-Conjugates and Bispecific CLL-1xCD3 BiTE Antibody" 53rd ASH Annual Meeting and Exposition, December 10-13, 2011に記載されるADC、及びMCLA-117(Merus)の抗原結合部分、例えばCDRである。

10

【1074】

一実施形態では、BST2(別名CD317)に対する抗原結合ドメインは、Antibodies-Onlineから入手可能な抗体マウス抗CD317抗体、モノクローナル[3H4]又はR&D Systemsから入手可能なマウス抗CD317抗体、モノクローナル[696739]の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1075】

一実施形態では、EMR2(別名CD312)に対する抗原結合ドメインは、Life span Biosciencesから入手可能な抗体マウス抗CD312抗体、モノクローナル[LS-B8033]、又はR&D Systemsから入手可能なマウス抗CD312抗体、モノクローナル[494025]の抗原結合部分、例えばCDRである。

20

【1076】

一実施形態では、LY75に対する抗原結合ドメインは、EMD Milliporeから入手可能な抗体マウス抗リンパ球抗原75抗体、モノクローナル[HD30]又はLife Technologiesから入手可能なマウス抗リンパ球抗原75抗体、モノクローナル[A15797]の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1077】

一実施形態では、GPC3に対する抗原結合ドメインは、Nakano K, Ishiguro T, Konishi H, et al. Generation of a humanized anti-glypican 3 antibody by CDR grafting and stability optimization. Anticancer Drugs. 2010 Nov; 21(10):907-916に記載される抗体hGC33、又はMDX-1414、HN3、又はYP7(これらは3つとも全て、Feng et al., "Glypican-3 antibodies: a new therapeutic target for liver cancer." FEBS Lett. 2014 Jan 21; 588(2):377-82に記載される)の抗原結合部分、例えばCDRである。

30

【1078】

一実施形態では、FCRL5に対する抗原結合ドメインは、Elkins et al., "FcRL5 as a target of antibody-drug conjugates for the treatment of multiple myeloma" Mol Cancer Ther. 2012 Oct; 11(10):2222-32に記載される抗FcRL5抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。一実施形態では、FCRL5に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第2001/038490号パンフレット、国際公開第2005/117986号パンフレット、国際公開第2006/039238号パンフレット、国際公開第2006/076691号パンフレット、国際公開第2010/114940号パンフレット、国際公開第2010/120561号パンフレット、又は国際公開第2014/210064号パンフレットに記載される抗FcRL5抗体の抗原結合部分、例えばCDRである。

40

50

【1079】

一実施形態では、IGLL1に対する抗原結合ドメインは、Lifespan Biosciencesから入手可能な抗体マウス抗免疫グロブリンλ様ポリペプチド1抗体、モノクローナル[AT1G4]、BioLegendから入手可能なマウス抗免疫グロブリンλ様ポリペプチド1抗体、モノクローナル[HSL11]の抗原結合部分、例えばCDRである。

【1080】

一実施形態では、抗原結合ドメインは、上記に挙げた抗体からの1、2、3つの（例えば、3つ全ての）重鎖CDR、HC CDR1、HC CDR2及びHC CDR3、及び／又は上記に挙げた抗体からの1、2、3つの（例えば、3つ全ての）軽鎖CDR、LC CDR1、LC CDR2及びLC CDR3を含む。一実施形態では、抗原結合ドメインは、上記に挙げた抗体の重鎖可変領域及び／又は可変軽鎖領域を含む。

10

【1081】

別の態様では、抗原結合ドメインはヒト化抗体又は抗体断片を含む。一部の態様では、非ヒト抗体はヒト化であり、ここでは抗体の特異的配列又は領域が、天然でヒトにおいて産生される抗体又はその断片との類似性が増すように修飾されている。一態様では、抗原結合ドメインはヒト化である。

【1082】

ある実施形態では、CAR、例えば、本開示の細胞が発現するCARの抗原結合ドメインは、CD19に結合する。CD19は、プロ／プレB細胞ステージから最終分化した形質細胞ステージに至るまで、系統の分化全体を通じてB細胞に見られる。ある実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトCD19に結合するマウスscFvドメイン、例えばCTL019の抗原結合ドメイン（例えば、配列番号218）である。ある実施形態では、抗原結合ドメインは、マウスCTL019 scFvに由来するヒト化抗体又は抗体断片、例えばscFvドメインである。ある実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトCD19に結合するヒト抗体又は抗体断片である。CD19に結合する例示的scFvドメイン（及びその配列、例えば、CDR、VL及びVH配列）は、表12aに提供する。表12aに提供されるscFvドメイン配列には、軽鎖可変領域（VL）及び重鎖可変領域（VH）が含まれる。VL及びVHは、配列GGGSGGGSGGGSGGGSG（配列番号216）を含むリンカーにより、例えば以下の向き：VLーリンカーーVHで結合する。

20

30

【1083】

40

50

【表 1 5 7】

表 12a. CD19 に結合する抗原結合ドメイン

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	muCTL019	DIQMTQTTSSLSASLGDRVTISCRASQDISKYLNWYQQKPDGTV KLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGTDYTLTISNLEQEDIATYFCQQ GNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGGGGSGGGGSEVKLQESGPGLV APSQLSVTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPRGLEWLGVIWGSETT YYNSALKSRLTIKDNSKSQVFLKMNSLQTDDTAIYYCAKHYYY GGSYAMDYWGQGTSTVTVSS	218
CD19	huscFv1	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGGQGTKEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTY YSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSLVTVSS	219
CD19	huscFv2	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGGQGTKEIKGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTY YQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTSLVTVSS	220
CD19	huscFv3	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGGQGTKEIK	221
CD19	huscFv4	QVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGGQGTKEIK	222
CD19	huscFv5	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGGQGTKEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIW GSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSS	223
CD19	huscFv6	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGGQGTKEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSQVQLQES GPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIW GSETTYQSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTSLVTVSS	224

【1 0 8 4】

10

20

30

40

50

【表 1 5 8】

抗原	名称	アミノ酸配列	配列 番号
CD19	huscFv7	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	225
CD19	huscFv8	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYQSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	226
CD19	huscFv9	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQES GPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIW GSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCA KHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSS	227
CD19	Hu scFv10	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSG GGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWY QQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPED FAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIK	228
CD19	Hu scFv11	EIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPR LLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQG NTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVK PSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTY YNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYG GSYAMDYWGQGTLLTVSS	229
CD19	Hu scFv12	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSWIRQPPGKGL EWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLKLSSVTAADT AVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTLLTVSSGGGGSGGGGSG GGGSEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPG QAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFC QQGNTLPYTFGQGTKLEIK	230

10

20

30

【1 0 8 5】

表 1 2 a に提供される C D 1 9 抗原結合ドメインの s c F v ドメインの C D R 配列の配列を、重鎖可変ドメインについて表 1 2 b に、軽鎖可変ドメインについて表 1 2 c に示す。「I D」は、各 C D R についてのそれぞれの配列番号を表す。

【1 0 8 6】

40

50

【表 1 5 9】

表 12b. 重鎖可変ドメイン CDR

説明	FW	HCDR1	ID	HCDR2	ID	HCDR3	ID
マウス_CART19		GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYYN SALKS	307	HYYYGGSYAMDY	231
ヒト化_CART19 a	VH4	GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYYS S LKS	308	HYYYGGSYAMDY	231
ヒト化_CART19 b	VH4	GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYYS S LKS	309	HYYYGGSYAMDY	231
ヒト化_CART19 c	VH4	GVSLPDYGVS	306	VIWGSETTYYN S LKS	310	HYYYGGSYAMDY	231

10

【1 0 8 7】

【表 1 6 0】

表 12c. 軽鎖可変ドメイン CDR

説明	FW	LCDR1	ID	LCDR2	ID	LCDR3	ID
マウス_CART19		RASQDISKYL N	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
ヒト化_CART19 a	VK3	RASQDISKYL N	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
ヒト化_CART19 b	VK3	RASQDISKYL N	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232
ヒト化_CART19 c	VK3	RASQDISKYL N	311	HTSRLHS	312	QQGNTLPYT	232

20

【1 0 8 8】

ある実施形態では、抗原結合ドメインは、抗 C D 1 9 抗体、又はその断片、例えば s c F v を含む。例えば、抗原結合ドメインは、表 1 2 d に掲載される可変重鎖及び可変軽鎖を含む。可変重鎖と可変軽鎖とをつなぐリンカー配列は、本明細書に記載されるリンカー配列のいずれかであってもよく、或いは、G S T S G S G K P G S G E G S T K G（配列番号 2 3 3）であってもよい。s c F v の軽鎖可変領域及び重鎖可変領域は、例えば、以下の向き：軽鎖可変領域－リンカー－重鎖可変領域又は重鎖可変領域－リンカー－軽鎖可変領域のいずれであってもよい。

30

【1 0 8 9】

40

50

【表 1 6 1】

表 12d. 追加の抗 CD19 抗体結合ドメイン

抗体名	VH 配列	VL 配列
SJ25-C1	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYA FSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQ LSGLTSEDSAVYSCARKTISSVDFYFDY WGQGTTVT (配列番号 234)	ELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKAS QNVGTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSA TYRNSGVPDRFTGSGSGTDFLTITNV QSKDLADYFYFCQYNRYPYTSGGGT KLEIKRRS (配列番号 235)
	ScFv 配列	
SJ25-C1 scFv	QVQLLES GAELVRPGSSVKISCKASGYAFSSYWMNWVKQRPGQGLEWIGQIYPGD GDTNNGKFKGQATLTADKSSSTAYMQLSGLTSEDSAVYSCARKTISSVDFYFDY WGQGTTVTGSTSGSGKPGSGEGSTKGELVLTQSPKFMSTSVGDRVSVTCKASQNV GTNVAWYQQKPGQSPKPLIYSATYRNSGVPDRFTGSGSGTDFLTITNVQSKDLAD YFYFCQYNRYPYTSGGGTKLEIKRRS (配列番号 236)	

10

【1 0 9 0】

一実施形態では、CD19 結合ドメインは、本明細書に記載される、例えば表 1 2 a 又は表 1 5 に提供される CD19 結合ドメインの 1 つ以上の（例えば、3 つ全ての）軽鎖相補性決定領域 1（LC CDR1）、軽鎖相補性決定領域 2（LC CDR2）、及び軽鎖相補性決定領域 3（LC CDR3）、及び／又は本明細書に記載される、例えば表 1 2 a 又は表 1 6 に提供される CD19 結合ドメインの 1 つ以上の（例えば、3 つ全ての）重鎖相補性決定領域 1（HC CDR1）、重鎖相補性決定領域 2（HC CDR2）、及び重鎖相補性決定領域 3（HC CDR3）を含む。一実施形態では、CD19 結合ドメインは、参照により本明細書に援用される表 1 2 c に提供されるとおりの任意のアミノ酸配列の LC CDR1、LC CDR2、及び LC CDR3 のうちの 1 つ、2 つ、又は全て；及び表 1 2 b に提供されるとおりの任意のアミノ酸配列の HC CDR1、HC CDR2、及び HC CDR3 のうちの 1 つ、2 つ又は全てを含む。

20

【1 0 9 1】

本開示においては、CAR の構築に、当該技術分野における任意の公知の CD19 CAR、例えば、任意の公知の CD19 CAR の CD19 抗原結合ドメインを使用することができる。例えば、LG-740；米国特許第 8,399,645 号明細書；米国特許第 7,446,190 号明細書；Xu et al., Leuk Lymphoma. 2013 54 (2) : 255-260 (2012)；Cruz et al., Blood 122 (17) : 2965-2973 (2013)；Brentjens et al., Blood, 118 (18) : 4817-4828 (2011)；Kochenderfer et al., Blood 116 (20) : 4099-102 (2010)；Kochenderfer et al., Blood 122 (25) : 4129-39 (2013)；及び 16th Annu Meet Am Soc Gen Cell Ther (ASGCT) (May 15-18, Salt Lake City) 2013, Abs 10 に記載される CD19 CAR。一実施形態では、CD19 に対する抗原結合ドメインは、例えば、国際公開第 2012/079000 号パンフレット；国際公開第 2014/153270 号パンフレット；Kochenderfer, J. N. et al., J. Immunother. 32 (7), 689-702 (2009)；Kochenderfer, J. N., et al., Blood, 116 (20), 4099-4102 (2010)；国際公開第 2014/031687 号パンフレット；Bejcek, Cancer Research, 55, 2346-2351, 1995；又は米国特許第 7,446,190 号明細書に記載される CAR、抗体又はその抗原結合断片の抗原結合部分、例えば CDR である。

30

40

【1 0 9 2】

50

ある実施形態では、CAR、例えば本開示の細胞が発現するCARの抗原結合ドメインは、BCMAに結合する。BCMAは、成熟Bリンパ球に優先的に発現することが認められる。ある実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトBCMAに結合するマウスscFvドメインである。ある実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトBCMAに結合するヒト化抗体又は抗体断片、例えばscFvドメインである。ある実施形態では、抗原結合ドメインは、ヒトBCMAに結合するヒト抗体又は抗体断片である。実施形態では、例示的BCMA CARコンストラクトは、国際公開第2012/0163805号パンフレット（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）からのVH及びVL配列を使用して作成される。実施形態では、さらなる例示的BCMA CARコンストラクトが、国際公開第2016/014565号パンフレット（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）からのVH及びVL配列を使用して作成される。実施形態では、さらなる例示的BCMA CARコンストラクトが、国際公開第2014/122144号パンフレット（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）からのVH及びVL配列を使用して作成される。実施形態では、さらなる例示的BCMA CARコンストラクトが、国際公開第2016/014789号パンフレット（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）からのCAR分子、及び／又はVH及びVL配列を使用して作成される。実施形態では、さらなる例示的BCMA CARコンストラクトが、国際公開第2014/089335号パンフレット（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）からのCAR分子、及び／又はVH及びVL配列を使用して作成される。実施形態では、さらなる例示的BCMA CARコンストラクトが、国際公開第2014/140248号パンフレット（この内容は、本明細書によって全体として参照により援用される）からのCAR分子、及び／又はVH及びVL配列を使用して作成される。

【1093】

本開示においては、当該技術分野における任意の公知のBCMA CAR、例えば、任意の公知のBCMA CARのBCMA抗原結合ドメインを使用することができる。例えば、本明細書に記載されるもの。

【1094】

例示的CAR分子

一態様では、CAR、例えば、本開示の細胞が発現するCARは、CD19又はBCMAなど、例えば本明細書に記載されるとおりのB細胞抗原に結合する抗原結合ドメインを含むCAR分子を含む。

【1095】

一実施形態では、CARは、CD19抗原結合ドメイン（例えば、CD19に特異的に結合するマウス、ヒト又はヒト化抗体又は抗体断片）と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激ドメイン及び／又は一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン）とを含むCAR分子を含む。

【1096】

本明細書に記載される例示的CAR分子を表12eに提供する。表12eのCAR分子は、CD19抗原結合ドメイン、例えば、表12aに提供される任意のCD19抗原結合ドメインのアミノ酸配列を含む。

【1097】

10

20

30

40

50

【表 1 6 2】

表 12e. 例示的 CD19 CAR 分子

抗原	名称	アミノ酸配列	配列 番号
CD19	CTL019	MALPVTALLLPLALLLHAARPDQMTQTTSSLSASLGDRVTISCR ASQDISKYLNWYQQKPDGTVKLLIYHTSRLHSGVPSRFSGSGSGT DYSLTISNLEQEDIATYFCQQGNTLPYTFGGGKLEITGGGGSGG GGSGGGGSEVKLQESGGLVAPSQSLSVTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPRKGLEWLGVIWGSETTYYNALKSRLTIKDNSKSQVFLK MNSLQTDDTAIYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSVTVSSTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	237
CD19	CAR 1	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	238

【1 0 9 8】

10

20

30

40

50

【表 1 6 3】

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	CAR 2	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	239
CD19	CAR 3	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSLTVSSGGGGSGGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	240
CD19	CAR 4	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSLTVSSGGGGSGGGGGSEIVMTQSPATLSLSPGERAT LSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGS GSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKTTTP APRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	241
CD19	CAR 5	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGG GGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTVSSTTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	242

【1 0 9 9】

10

20

30

40

50

【表 1 6 4】

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	CAR 6	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTV SSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	243
CD19	CAR 7	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYSSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSLTVSSGGGGSGGGSGGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	244
CD19	CAR 8	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYQSSLSKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGTSLTVSSGGGGSGGGSGGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSCRASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	245
CD19	CAR 9	MALPVTALLLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSCR ASQDISKYLNWYQQKPGQAPRLLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGGSGG GGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKGLEWIGVIWGSETTYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGTSLTV SSTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	246

【1 1 0 0】

10

20

30

40

50

【表 1 6 5】

抗原	名称	アミノ酸配列	配列番号
CD19	CAR 10	MALPVTALLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSR ASQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGG GGSGGGSGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPD YGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKN QVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLVTV SSTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	247
CD19	CAR 11	MALPVTALLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGVSLPDYGVSWIRQPPGKLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTI SKDNSKNQVSLKLSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWG QGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVMTQSPATLSLSP GERATLSRQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHTSRLHSGIPA RFSGSGSGTDYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFAC DIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQ TTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYN ELNLGRREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQ ALPPR	248
CD19	CAR 12	MALPVTALLPLALLLHAARPEIVMTQSPATLSLSPGERATLSR ASQDISKYLWYQQKPGQAPRLIYHTSRLHSGIPARFSGSGSGT DYTLTISSLQPEDFAVYFCQQGNTLPYTFGQGTKLEIKGGGSGG GGSGGGSGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGVSLPDYGVSW IRQPPGKLEWIGVIWGSETTYYNSSLKSRVTISKDNSKNQVSLK LSSVTAADTAVYYCAKHYYYGGSYAMDYWGQGLTVTVSSTT PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTEE DGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYKQGQNQLYNELNLG RREEYDVLDRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	249

【1101】

一態様では、CAR、例えば、本開示の細胞が発現するCARは、BCMAに結合する抗原結合ドメインを含むCAR分子を含み、例えば、BCMA抗原結合ドメイン（例えば、BCMA、例えばヒトBCMAに特異的に結合するマウス、ヒト又はヒト化抗体又は抗体断片）と、膜貫通ドメインと、細胞内シグナル伝達ドメイン（例えば、共刺激ドメイン及び／又は一次シグナル伝達ドメインを含む細胞内シグナル伝達ドメイン）とを含む。

【1102】

本明細書に記載されるCARの例示的CAR分子は、国際公開第2016／014565号パンフレット（これは参照により本明細書に援用される）の表1に提供される。

【1103】

膜貫通ドメイン

膜貫通ドメインに関しては、様々な実施形態において、CARは、CARの細胞外ドメインに結合した膜貫通ドメインを含むように設計することができる。膜貫通ドメインは、膜貫通領域に隣接する1つ以上の追加のアミノ酸、例えば、膜貫通が由来する元となったタンパク質の細胞外領域に会合した1つ以上のアミノ酸（例えば、細胞外領域の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10～最大15アミノ酸）及び／又は膜貫通タンパク質が

由来する元のタンパク質の細胞内領域に関連する1つ以上の追加のアミノ酸（例えば、細胞内領域の1、2、3、4、5、6、7、8、9、10～最大15アミノ酸）を含み得る。一態様では、膜貫通ドメインは、CARの他のドメインのうちの1つに関連するものであり、例えば、一実施形態では、膜貫通ドメインは、シグナル伝達ドメイン、共刺激ドメイン又はヒンジドメインが由来する同じタンパク質からのものであってよい。別の態様では、膜貫通ドメインは、CARのいかなる他のドメインが由来する同じタンパク質にも由来しない。一部の例では、膜貫通ドメインは、かかるドメインが同じ又は異なる表面膜タンパク質の膜貫通ドメインに結合することが回避されるように、例えば、受容体複合体の他のメンバーとの相互作用が最小限となるように、アミノ酸置換によって選択又は修飾することができる。一態様では、膜貫通ドメインは、CAR発現細胞の細胞表面上の別のCARとホモ二量体化する能力を有する。異なる態様では、膜貫通ドメインのアミノ酸配列は、同じCAR発現細胞に存在する天然結合パートナーの結合ドメインとの相互作用が最小限となるように修飾又は置換されてもよい。

【1104】

膜貫通ドメインは、天然供給源又は組換え供給源のいずれに由来することもできる。供給源が天然の場合、ドメインは任意の膜結合型又は膜貫通型タンパク質に由来し得る。一態様では、膜貫通ドメインは、CARが標的に結合したときは常に、1つ又は複数の細胞内ドメインにシグナルを送る能力を有する。本開示において特に有用な膜貫通ドメインは、例えば、T細胞受容体の α 、 β 又は ζ 鎖、CD28、CD27、CD3 ϵ 、CD45、CD4、CD5、CD8、CD9、CD16、CD22、CD33、CD37、CD64、CD80、CD86、CD134、CD137、CD154の1つ又は複数の膜貫通領域を少なくとも含み得る。いくつかの実施形態では、膜貫通ドメインは、例えば、KIRDS2、OX40、CD2、CD27、LFA-1（CD11a、CD18）、ICOS（CD278）、4-1BB（CD137）、GITR、CD40、BAFFR、HVE M（LIGHTR）、SLAMF7、Nkp80（KLRF1）、Nkp44、Nkp30、Nkp46、CD160、CD19、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA1、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、DNAM1（CD226）、SLAMF4（CD244、2B4）、CD84、CD96（Tactile）、CEACAM1、CRTAM、Ly9（CD229）、CD160（BY55）、PSGL1、CD100（SEMA4D）、SLAMF6（NTB-A、Ly108）、SLAM（SLAMF1、CD150、IPO-3）、BLAME（SLAMF8）、SELPLG（CD162）、LTBR、PAG/Cbp、NKG2D、NKG2Cの1つ又は複数の膜貫通領域を少なくとも含み得る。

【1105】

一部の例では、膜貫通ドメインは、CARの細胞外領域、例えば、CARの抗原結合ドメインに、ヒンジ、例えば、ヒトタンパク質からのヒンジを介して結合し得る。例えば、一実施形態では、ヒンジは、ヒトIg（免疫グロブリン）ヒンジ（例えば、IgG4ヒンジ、IgDヒンジ）、GSリンカー（例えば、本明細書に記載されるGSリンカー）、KIR2DS2ヒンジ又はCD8aヒンジであってもよい。一実施形態では、ヒンジ又はスペーサーは、配列番号250のアミノ酸配列を含む（例えば、それからなる）。一態様では、膜貫通ドメインは、配列番号251の膜貫通ドメインを含む（例えば、それからなる）。

【1106】

特定の実施形態では、コードされる膜貫通ドメインは、配列番号251のアミノ酸配列の1、2又は3以上の修飾だが20、10又は5以下の修飾を有するCD8膜貫通ドメインのアミノ酸配列、又は配列番号251のアミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。一実施形態では、コードされる膜貫通ドメインは、配列番号251の配

10

20

30

40

50

列を含む。

【1107】

他の実施形態では、CARをコードする核酸分子は、例えば、配列番号252若しくは配列番号289の配列を含むCD8膜貫通ドメインのヌクレオチド配列、又はその少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。

【1108】

特定の実施形態では、コードされる抗原結合ドメインは、ヒンジ領域によって膜貫通ドメインに接続する。一実施形態では、コードされるヒンジ領域は、CD8ヒンジのアミノ酸配列、例えば配列番号250；又はIgG4ヒンジのアミノ酸配列、例えば配列番号253、又は配列番号250若しくは配列番号253と少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。他の実施形態では、ヒンジ領域をコードする核酸配列は、CD8ヒンジ又はIgG4ヒンジにそれぞれ対応する配列番号254又は配列番号255の配列、又は配列番号254若しくは255と少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。

10

【1109】

一態様では、ヒンジ又はスペーサーはIgG4ヒンジを含む。例えば、一実施形態では、ヒンジ又はスペーサーは、アミノ酸配列

【化204】

ESKYGPPCPPCPAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVE
VHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQ
VYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFFLYSRLTV
DKSRWQEGNVFSCSVMHREALHNHYTQKSLSLGLGKM (配列番号253)

20

のヒンジを含む。いくつかの実施形態では、ヒンジ又はスペーサーは、

【化205】

GAGAGCAAGTACGGCCCTCCCTGCCCCCCTTGCCCTGCCCCGAGTTCCTGGGCGGACCCAG
CGTGTTCCCTGTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATCAGCCGGACCCCCGAGGTGA
CCTGTGTGGTGGTGGACGTGTCCCAGGAGGACCCCGAGGTCCAGTTCAACTGGTACGTGGAC
GGCGTGGAGGTGCACAACGCCAAGACCAAGCCCCGGGAGGAGCAGTTCAATAGCACCTACC
GGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGCTGCACCAGGACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTG
TAAGGTGTCCAACAAGGGCCTGCCCAGCAGCATCGAGAAAACCATCAGCAAGGCCAAGGGC
CAGCCTCGGGAGCCCCAGGTGTACACCCTGCCCCCTAGCCAAGAGGAGATGACCAAGAACC
AGGTGTCCCTGACCTGCCTGGTGAAGGGCTTCTACCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG
AGCAACGGCCAGCCCAGAACTACAAGACCACCCCCCTGTGCTGGACAGCGACGGCA
GCTTCTTCCTGTACAGCCGGCTGACCGTGGACAAGAGCCGGTGGCAGGAGGGCAACGTCTTT
AGCTGCTCCGTGATGCACGAGGCCCTGCACAACCACTACACCCAGAAGAGCCTGAGCCTGTC
CCTGGGCAAGATG (配列番号255)

30

40

のヌクレオチド配列によってコードされるヒンジを含む。

【1110】

一態様では、ヒンジ又はスペーサーはIgDヒンジを含む。例えば、一実施形態では、ヒンジ又はスペーサーは、

【化 2 0 6】

RWPESPKAQASSVPTAQPAEGSLAKATTAPATTRNTGRGGEEKKKEKEKEEQEERETKTPECP
 SHTQPLGVYLLTPAVQDLWLRDKATFTCFVVGSDLDKAHLTWEVAGKVPTGGVEEGLLERHSN
 GSQSQHSRLTLPRSLWNAGTSVTCTLNHPSPQRLMALREPAAQAPVKLSLNLLASSDPPEAAS
 WLLCEVSGFSPNILLMWLEDQREVNTSGFAPARPPPQPGSTTFWAWSVLRVPAPPSPQPATYTC
 VVSHEDSRLLNASRSLEVSIVTDH (配列番号256)

のアミノ酸配列のヒンジを含む。いくつかの実施形態では、ヒンジ又はスペーサーは、

10

【化 2 0 7】

AGGTGGCCCGAAAGTCCCAAGGCCAGGCATCTAGTGTTCTACTGCACAGCCCCAGGCAG
 AAGGCAGCCTAGCCAAAGCTACTACTGCACCTGCCACTACGCGCAATACTGGCCGTGGCGG
 GGAGGAGAAGAAAAAGGAGAAAGAGAAAGAAGAACAGGAAGAGAGGGAGACCAAGACCC
 CTGAATGTCCATCCCATACCCAGCCGCTGGGCGTCTATCTCTTGACTCCCGCAGTACAGGAC
 TTGTGGCTTAGAGATAAGGCCACCTTTACATGTTTTCGTCGTGGGCTCTGACCTGAAGGATGC
 CCATTTGACTTGGGAGGTTGCCGGAAAGGTACCCACAGGGGGGGTTGAGGAAGGGTTGCTG
 GAGCGCCATTCCAATGGCTCTCAGAGCCAGCACTCAAGACTCACCTTCCGAGATCCCTGTG
 GAACGCCGGGACCTCTGTACATGTACTCTAAATCATCCTAGCCTGCCCCACAGCGTCTGA
 TGGCCCTTAGAGAGCCAGCCGCCAGGCACCAGTTAAGCTTAGCCTGAATCTGCTCGCCAGT
 AGTGATCCCCCAGAGGCCGCCAGCTGGCTCTTATGCGAAGTGTCCGGCTTTAGCCCGCCCAA
 CATCTTGCTCATGTGGCTGGAGGACCAGCGAGAAGTGAACACCAGCGGCTTCGCTCCAGCCC
 GGCCCCCAGCCAGCCGGGTTCTACCACATTCTGGGCCTGGAGTGTCTTAAGGGTCCCAGCA
 CCACCTAGCCCCCAGCCAGCCACATACACCTGTGTTGTGTCCCATGAAGATAGCAGGACCCT
 GCTAAATGCTTCTAGGAGTCTGGAGGTTTCCTACGTGACTGACCATT (配列番号257)

20

のヌクレオチド配列によってコードされるヒンジを含む。

30

【1 1 1 1】

一態様では、膜貫通ドメインは組換えであってもよく、この場合、膜貫通ドメインは主
 に、ロイシン及びバリンなどの疎水性残基を含むことになる。一態様では、組換え膜貫通
 ドメインの各末端に、フェニルアラニン、トリプトファン及びバリンのトリプレットが見
 られ得る。

【1 1 1 2】

任意選択により、2～10アミノ酸長のショートオリゴペプチド又はポリペプチドリ
 ンカーが、CARの膜貫通ドメインと細胞質領域との間に連結を形成し得る。グリシンーセ
 リンダブレットが、特に好適なリンカーを提供する。例えば、一態様では、リンカーは、
 GGGGSGGGGS (配列番号258) のアミノ酸配列を含む。いくつかの実施形態では、リンカーは、
 GGTGGCGGAGGTTCCTGGAGGTGGAGGTTC (配列番号259) のヌクレオチド配列によってコードされる。

40

【1 1 1 3】

一態様では、ヒンジ又はスペーサーはKIR2DS2ヒンジを含む。

【1 1 1 4】

シグナル伝達ドメイン

細胞内シグナル伝達ドメインを有する本開示の実施形態では、かかるドメインは、例え
 ば、一次シグナル伝達ドメイン及び／又は共刺激シグナル伝達ドメインのうちの1つ以上
 を含有し得る。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル
 伝達ドメインをコードする配列を含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ド

50

メインは、共刺激シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインと共刺激シグナル伝達ドメインとを含む。

【1115】

本開示のCARの細胞質部分内にある細胞内シグナル伝達配列は、互いにランダムに、又は決まった順序で連結されていてもよい。任意選択により、例えば、2～10アミノ酸（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10アミノ酸）の長さのショートオリゴペプチド又はポリペプチドリンカーが細胞内シグナル伝達配列間の連結を形成し得る。一実施形態では、グリシン-セリンダブレットを好適なリンカーとして使用してもよい。一実施形態では、単一のアミノ酸、例えば、アラニン、グリシンを好適なリンカーとして使用してもよい。

10

【1116】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、2つ以上、例えば、2、3、4、5つ、又はそれ以上の共刺激シグナル伝達ドメインを含むように設計される。ある実施形態では、2つ以上、例えば、2、3、4、5つ、又はそれ以上の共刺激シグナル伝達ドメインは、リンカー分子、例えば本明細書に記載されるリンカー分子によって隔てられている。一実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインは2つの共刺激シグナル伝達ドメインを含む。いくつかの実施形態では、リンカー分子はグリシン残基である。いくつかの実施形態では、リンカーはアラニン残基である。

【1117】

一次シグナル伝達ドメイン

20

一次シグナル伝達ドメインは、刺激する方法、又は阻害する方法のいずれかでTCR複合体の一次活性化を調節する。刺激する方法で働く一次細胞内シグナル伝達ドメインは、免疫受容体チロシン活性化モチーフ又はITAMとして知られるシグナル伝達モチーフを含有し得る。

【1118】

本開示において特に有用なITAMを含有する一次細胞内シグナル伝達ドメインの例としては、CD3 ζ 、共通のFcR γ （FCER1G）、Fc γ RIIa、FcR β （Fc ϵ R1b）、CD3 γ 、CD3 δ 、CD3 ϵ 、CD79a、CD79b、DAP10、及びDAP12のものが挙げられる。一実施形態では、本開示のCARは、細胞内シグナル伝達ドメイン、例えばCD3- ζ の一次シグナル伝達ドメインを含む。

30

【1119】

一実施形態では、コードされる一次シグナル伝達ドメインは、CD3 ζ の機能性シグナル伝達ドメインを含む。コードされるCD3 ζ 一次シグナル伝達ドメインは、配列番号260若しくは配列番号261のアミノ酸配列の1、2又は3以上の修飾だが20、10又は5以下の修飾を有するアミノ酸配列、又は配列番号260若しくは配列番号261のアミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有する配列を含むことができる。いくつかの実施形態では、コードされる一次シグナル伝達ドメインは、配列番号260又は配列番号261の配列を含む。他の実施形態では、一次シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号262、配列番号291、若しくは配列番号263の配列、又はその少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。

40

【1120】

共刺激シグナル伝達ドメイン

いくつかの実施形態では、コードされる細胞内シグナル伝達ドメインは、共刺激シグナル伝達ドメインを含む。例えば、細胞内シグナル伝達ドメインは、一次シグナル伝達ドメインと共刺激シグナル伝達ドメインとを含むことができる。いくつかの実施形態では、コードされる共刺激シグナル伝達ドメインは、CD27、CD28、4-1BB（CD137）、OX40、CD30、CD40、PD-1、ICOS、リンパ球機能関連抗原-1（LFA-1）、CD2、CD7、LIGHT、NKG2C、B7-H3、CD83と特異的に結合するリガンド、CDS、ICAM-1、GITR、BAFFR、HVEM（LIGHTR）、SLAMF7、NKP80（KLRF1）、CD160、CD19、CD

50

4、CD8 α 、CD8 β 、IL2R β 、IL2R γ 、IL7R α 、ITGA4、VLA1、CD49a、ITGA4、IA4、CD49D、ITGA6、VLA-6、CD49f、ITGAD、CD11d、ITGAE、CD103、ITGAL、CD11a、LFA-1、ITGAM、CD11b、ITGAX、CD11c、ITGB1、CD29、ITGB2、CD18、LFA-1、ITGB7、TNFR2、TRANCE/RANKL、DNAM1 (CD226)、SLAMF4 (CD244、2B4)、CD84、CD96 (Tactile)、CEACAM1、CRTAM、Ly9 (CD229)、CD160 (BY55)、PSGL1、CD100 (SEMA4D)、CD69、SLAMF6 (NTB-A、Ly108)、SLAM (SLAMF1、CD150、IPO-3)、BLAME (SLAMF8)、SELPLG (CD162)、LTBR、LAT、GADS、SLP-76、PAG/Cbp、Nkp44、Nkp30、Nkp46、又はNKG2Dのうちの1つ以上から選択されるタンパク質の機能性シグナル伝達ドメインを含む。

【1121】

特定の実施形態では、コードされる共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号264若しくは配列番号265のアミノ酸配列の1、2又は3以上の修飾だが20、10又は5以下の修飾を有するアミノ酸配列、又は配列番号264若しくは配列番号265のアミノ酸配列と少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。一実施形態では、コードされる共刺激シグナル伝達ドメインは、配列番号264又は配列番号265の配列を含む。他の実施形態では、共刺激シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号266、配列番号290、若しくは配列番号267の配列、又はその少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。

【1122】

他の実施形態では、コードされる細胞内ドメインは、配列番号264若しくは配列番号265の配列及び配列番号260若しくは配列番号261の配列を含み、ここで細胞内シグナル伝達ドメインを含む配列は、同じフレームで、単一のポリペプチド鎖として発現する。

【1123】

特定の実施形態では、細胞内シグナル伝達ドメインをコードする核酸配列は、配列番号266、配列番号290、若しくは配列番号267の配列、又はその少なくとも95%の同一性を有する配列、及び配列番号262、配列番号291、若しくは配列番号263の配列、又はその少なくとも95%の同一性を有する配列を含む。

【1124】

いくつかの実施形態では、核酸分子は、リーダー配列をさらにコードする。一実施形態では、リーダー配列は配列番号268の配列を含む。

【1125】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3- ζ のシグナル伝達ドメインとCD28のシグナル伝達ドメインとを含むように設計される。一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3- ζ のシグナル伝達ドメインと4-1BBのシグナル伝達ドメインとを含むように設計される。一態様では、4-1BBのシグナル伝達ドメインは配列番号264のシグナル伝達ドメインである。一態様では、CD3- ζ のシグナル伝達ドメインは配列番号260のシグナル伝達ドメインである。

【1126】

一態様では、細胞内シグナル伝達ドメインは、CD3- ζ のシグナル伝達ドメインとCD27のシグナル伝達ドメインとを含むように設計される。一態様では、CD27のシグナル伝達ドメインは、QRRKYRSNKGESPEPAEPCRYSCPREEEGSTIPIQEDYRKPEPACSP (配列番号265) のアミノ酸配列を含む。一態様では、CD27のシグナル伝達ドメインは、

10

20

30

40

50

【化 2 0 8】

Caacgaaggaaatagatcaaacaaaggagaaagtcctgtggagcctgcagagcctgtcgttacagctgccccaggaggaggaggaggcagcacc
atccccatccaggaggattaccgaaaaccggagcctgcctgctcccc (配列番号267)

の核酸配列によってコードされる。

【1 1 2 7】

ベクター

別の態様では、本開示は、本明細書に記載されるCARをコードする核酸配列を含むベクターに関する。一実施形態では、ベクターは、DNAベクター、RNAベクター、プラスミド、レンチウイルスベクター、アデノウイルスベクター、又はレトロウイルスベクターから選択される。一実施形態では、ベクターはレンチウイルスベクターである。これらのベクター又はその一部分は、とりわけ、本明細書に記載されるとおりのCRISPRシステムで用いられる本明細書に記載されるとおりの鑄型核酸の作成に使用されてもよい。或いは、ベクターは、CRISPRシステムとは無関係に、細胞、例えば免疫エフェクター細胞、例えばT細胞、例えば同種異系T細胞に直接核酸を送達するために使用されてもよい。

【1 1 2 8】

本開示はまた、本開示のDNAが挿入されるベクターも提供する。レンチウイルスなどのレトロウイルスに由来するベクターは、トランス遺伝子の長期にわたる安定した組み込み及び娘細胞におけるその増殖を可能にするため、長期遺伝子導入の実現に好適なツールである。レンチウイルスベクターは、マウス白血病ウイルスなどのオンコレトロウイルスに由来するベクターと比べて、ヘパトサイトなどの非増殖細胞を形質導入できる点でさらなる利点を有する。これはまた、低い免疫原性というさらなる利点も有する。レトロウイルスベクターはまた、例えばγレトロウイルスベクターであってもよい。γレトロウイルスベクターは、例えば、プロモーター、パッケージングシグナル(ψ)、プライマー結合部位(PBS)、1つ以上の(例えば、2つの)長末端反復配列(LTR)、及び目的のトランス遺伝子、例えばCARをコードする遺伝子を含み得る。γレトロウイルスベクターは、gag、pol、及びenvなどのウイルス構造遺伝子(structural gene)を欠いていてもよい。例示的γレトロウイルスベクターとしては、マウス白血病ウイルス(MLV)、脾フォーカス形成ウイルス(SFFV)、及び骨髓増殖性肉腫ウイルス(MPSV)、及びこれらに由来するベクターが挙げられる。他のγレトロウイルスベクターについては、例えば、Tobias Maetzig et al., "Gamma retroviral Vectors: Biology, Technology and Application" Viruses. 2011 Jun; 3(6): 677-713 に記載されている。

【1 1 2 9】

別の実施形態では、本開示の所望のCARをコードする核酸を含むベクターは、アデノウイルスベクター(A5/35)である。別の実施形態では、CARをコードする核酸の発現は、スリーピングビューティー(sleeping beauty)、crispr、CAS9、及びジンクフィンガーヌクレアーゼなどのトランスポゾンを使用して達成することができる。以下のJune et al. 2009 Nature Reviews Immunology 9. 10: 704-716を参照されたく、これは参照により本明細書に援用される。

【1 1 3 0】

核酸は、幾つもの種類のベクターにクローニングすることができる。例えば、核酸は、限定はされないが、プラスミド、ファージミド、ファージ誘導体、動物ウイルス、及びコスミドを含めたベクターにクローニングすることができる。特に興味深いベクターとしては、発現ベクター、複製ベクター、プローブ生成ベクター、及びシーケンシングベクターが挙げられる。

【1131】

本明細書には、インビトロ転写されたRNA CARの作製方法が開示される。本開示はまた、細胞に直接トランスフェクトすることのできるCARをコードするRNAコンストラクトも含む。トランスフェクションに用いられるmRNAの作成方法は、特別に設計したプライマーによる鋳型のインビトロ転写（IVT）と、続くポリA付加による、3'及び5'非翻訳配列（「UTR」）、5'キャップ及び／又は配列内リボソーム進入部位（IRES）、発現させる核酸、及びポリAテールを含有する、典型的には50～2000塩基長（配列番号269）のコンストラクトの作製を含み得る。このように作製されたRNAは、様々な種類の細胞を効率的にトランスフェクトすることができる。一態様では、鋳型は、CARの配列を含む。

10

【1132】

非ウイルス送達方法

一部の態様では、本明細書に記載されるCARをコードする核酸を細胞又は組織又は対象に送達するには、非ウイルス方法が用いられてもよい。

【1133】

いくつかの実施形態では、非ウイルス方法は、トランスポゾン（転移因子とも称される）の使用を含む。いくつかの実施形態では、トランスポゾンは、ゲノム中のある位置にそれ自体を挿入することのできる一片のDNA、例えば、自己複製し及びそのコピーをゲノムに挿入する能力を有する一片のDNA、又はより長い核酸からスプライシングにより切り出され、ゲノム中の別の場所に挿入されることのできる一片のDNAである。例えば、トランスポゾンは、転移の遺伝子に逆方向反復配列が隣接して構成されるDNA配列を含む。

20

【1134】

いくつかの実施形態では、SBTSを用いた遺伝子挿入と、ヌクレアーゼ（例えば、ジンクフィンガーヌクレアーゼ（ZFN）、転写活性化因子様エフェクターヌクレアーゼ（TALEN）、CRISPR/Casシステム、又は改変メガヌクレアーゼリエンジニアリングホーミングエンドヌクレアーゼ）を用いた遺伝子編集との組み合わせを用いることにより、本明細書に記載されるCARを発現する細胞、例えばT又はNK細胞が作成される。

【1135】

いくつかの実施形態では、例えば、本明細書に記載される（例えば、本明細書に記載されるCARを発現する）本開示の細胞、例えばT又はNK細胞、例えば同種異系T細胞は、細胞を（a）例えば本明細書に記載されるとおりの、1つ以上のgRNA分子と、例えば本明細書に記載されるとおりの、1つ以上のCas分子、例えばCas9分子とを含む組成物、及び（b）例えば本明細書に記載されるCARをコードする配列を含む核酸（本明細書に記載されるとおりの鋳型核酸分子など）と接触させることにより作成される。理論によって拘束されるものではないが、上記の（a）の前記組成物が、1つ又は複数のgRNA分子のターゲティングドメインによって標的化されるゲノムDNA又はその近傍に切断点を誘導することになり、及び（b）の核酸が前記切断点又はその近傍でゲノムに例えば部分的又は全体に取り込まれ、組み込み時に、コードされているCAR分子が発現することになる。実施形態では、CARの発現は、プロモーター又はゲノムにとって内因性の他の調節エレメント（例えば、（b）の核酸が挿入された遺伝子からの発現を制御するプロモーター）により制御されることになる。他の実施形態では、（b）の核酸は、CARをコードする配列に作動可能に連結されたプロモーター及び／又は例えば本明細書に記載されるとおりの他の調節エレメント、例えばEF1- α プロモーターをさらに含み、従って組み込み時に、CARの発現が当該のプロモーター及び／又は他の調節エレメントによって制御されることになる。例えば本明細書に記載されるとおりのCARをコードする核酸配列の取り込みを導くための、例えば本明細書に記載されるとおりのCRISPR/Cas9システムの使用に関する本開示のさらなる特徴については、本願の他の部分、例えば、遺伝子挿入及び相同組換えに関するセクションに記載される。実施形態では、上記

30

40

50

のa)の組成物は、1つ以上のgRNA分子を含むRNPを含む組成物である。実施形態では、ユニークな標的配列を標的化するgRNAを含むRNPは、例えば、1つ以上のgRNAを含むRNPの混合物と同時に細胞に導入される。実施形態では、ユニークな標的配列を標的化するgRNAを含むRNPは、細胞に順次導入される。

【1136】

いくつかの実施形態では、非ウイルス的な送達方法を用いることにより、細胞、例えばT又はNK細胞の再プログラム化、及び対象への細胞の直接注入が可能となる。非ウイルスベクターの利点としては、限定はされないが、患者集団に対応するために要求される十分な量の生産の容易さ及び比較的低いコスト、貯蔵時の安定性、並びに免疫原性の欠如が挙げられる。

【1137】

プロモーター

一実施形態では、ベクターはプロモーターをさらに含む。いくつかの実施形態では、プロモーターは、EF-1プロモーター、CMV IE遺伝子プロモーター、EF-1 α プロモーター、ユビキチンCプロモーター、又はホスホグリセリン酸キナーゼ(PGK)プロモーターから選択される。一実施形態では、プロモーターはEF-1プロモーターである。一実施形態では、EF-1プロモーターは配列番号270の配列を含む。

【1138】

CAR発現用の宿主細胞

上述のとおり、一部の態様において本開示は、本明細書に記載されるとおりの核酸分子、CARポリペプチド分子、又はベクターを含む細胞、例えば、免疫エフェクター細胞、(例えば、細胞の集団、例えば、免疫エフェクター細胞の集団)に関する。

【1139】

本開示の特定の態様では、免疫エフェクター細胞、例えばT細胞は、Ficoll(商標)分離など、当業者に公知のあらゆる技法を用いて対象から採取された血液ユニットから入手することができる。好ましい一態様では、個体の循環血液からの細胞はアフエレーシスにより入手される。アフエレーシス産物は典型的には、T細胞、単球、顆粒球、B細胞を含めたリンパ球、他の有核白血球、赤血球、及び血小板を含有する。一態様では、アフエレーシスにより採取された細胞は、洗浄して血漿画分が除去され、及び任意選択により、続く処理ステップのため細胞が適切な緩衝液又は培地中に置かれてもよい。一実施形態では、細胞はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄される。代替的实施形態では、洗浄溶液はカルシウムを含まず、マグネシウムを含まなくてもよいが、又は全てではないが、多くの二価カチオンを含まなくてもよい。

【1140】

カルシウムの非存在下での初期活性化ステップは、活性化の拡大につながり得る。当業者であれば容易に理解するとおり、洗浄ステップは、半自動化された「フロースルー」遠心機(例えば、Cobe 2991細胞処理機、Baxter Cytomate、又はHaemonetics Cell Saver 5)を製造者の指示に従い使用することによるなど、当業者に公知の方法により達成し得る。洗浄後、細胞は、例えば、Ca不含、Mg不含PBSなど、種々の生体適合性緩衝液、PlasmaLyte A、又は緩衝液含有若しくは不含の他の生理食塩水に再懸濁してもよい。或いは、アフエレーシスサンプルの望ましくない成分を除去し、細胞を培養培地に直接再懸濁してもよい。

【1141】

本願の方法は、5%以下、例えば2%のヒトAB血清を含む培養培地条件を利用し、公知の培養培地条件及び組成、例えば、Smith et al., "Ex vivo expansion of human T cells for adoptive immunotherapy using the novel Xeno-free CTS Immune Cell Serum Replacement" Clinical & Translational Immunology (2015) 4, e31; doi:10.1038/cti.2014.31に記載されるものを用い得ることが認識される。

10

20

30

40

50

【1142】

一態様では、T細胞は末梢血リンパ球から、赤血球を溶解させて、例えばPERCOLL（商標）勾配での遠心によるか、又は向流遠心溶出法により単球を枯渇させることにより単離される。

【1143】

本明細書に記載される方法は、例えば本明細書に記載されるネガティブ選択技法を例えば用いた、制御性T細胞枯渇集団である免疫エフェクター細胞、例えばT細胞、CD25+枯渇細胞の特異的サブ集団の選択を例えば含み得る。好ましくは、制御性T細胞枯渇細胞の集団は、CD25+細胞を30%、25%、20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、1%未満含有する。

10

【1144】

一実施形態では、制御性T細胞、例えばCD25+ T細胞は、抗CD25抗体、又はその断片、又はCD25結合リガンド、IL-2を使用して集団から除去される。一実施形態では、抗CD25抗体、又はその断片、又はCD25結合リガンドが基材、例えばビーズにコンジュゲートされ、又は他の方法で基材、例えばビーズにコーティングされる。一実施形態では、抗CD25抗体、又はその断片は、本明細書に記載されるとおりの基材にコンジュゲートされる。

【1145】

一実施形態では、制御性T細胞、例えばCD25+ T細胞は、Miltenyi（商標）からのCD25枯渇試薬を使用して集団から除去される。一実施形態では、CD25枯渇試薬に対する細胞の比は、20 μ Lに対して1 $\times 10^7$ 細胞、又は15 μ Lに対して1 $\times 10^7$ 細胞、又は10 μ Lに対して1 $\times 10^7$ 細胞、又は5 μ Lに対して1 $\times 10^7$ 細胞、又は2.5 μ Lに対して1 $\times 10^7$ 細胞、又は1.25 μ Lに対して1 $\times 10^7$ 細胞である。一実施形態では、例えば、制御性T細胞、例えばCD25+枯渇には5億細胞/mL超が使用される。さらなる態様では、6、7、8、又は9億細胞/mLの細胞濃度が使用される。

20

【1146】

一実施形態では、枯渇させる免疫エフェクター細胞の集団は、約 6×10^9 個のCD25+ T細胞を含む。他の態様では、枯渇させる免疫エフェクター細胞の集団は、約 $1 \times 10^9 \sim 1 \times 10^{10}$ 個のCD25+ T細胞、及び間の任意の整数値を含む。一実施形態では、得られる集団制御性T細胞枯渇細胞は、 2×10^9 個の制御性T細胞、例えば、CD25+細胞、又はそれ未満（例えば、 1×10^9 、 5×10^8 、 1×10^8 、 5×10^7 、 1×10^7 個、又はそれ未満のCD25+細胞）を含む。

30

【1147】

一実施形態では、制御性T細胞、例えばCD25+細胞は、例えばチュービング162-01など、枯渇チュービングセットと共にCliniMACシステムを使用して集団から除去される。一実施形態では、CliniMACシステムは、例えばDEPLETION2.1など、枯渇セッティングで実行される。

【1148】

特定の理論による拘束を望むものではないが、アフエレーシスに先立ち、又はCAR発現細胞製剤の製造時に対象における免疫細胞の負の調節因子レベルを減少させると（例えば、望ましくない免疫細胞、例えばTREG細胞の数を減少させると）、対象の再発リスクが低下し得る。例えば、TREG細胞を枯渇させる方法は当該技術分野において公知である。TREG細胞を減少させる方法としては、限定はされないが、シクロホスファミド、抗GITR抗体（本明細書に記載される抗GITR抗体）、CD25枯渇、及びこれらの組み合わせが挙げられる。

40

【1149】

いくつかの実施形態では、製造方法は、CAR発現細胞の製造に先立ちTREG細胞の数を低下させること（例えば、それを枯渇させること）を含む。例えば、製造方法は、サンプル、例えばアフエレーシスサンプルを抗GITR抗体及び／又は抗CD25抗体（又はその断片、又はCD25結合リガンド）と接触させることであって、例えば、それにより

50

CAR発現細胞（例えば、T細胞、NK細胞）製剤の製造に先立ちTREG細胞を枯渇させることを含む。

【1150】

ある実施形態では、対象は、CAR発現細胞製剤製造のための細胞採取に先立ちTREG細胞を低下させる1つ以上の療法で前処置され、それによりCAR発現細胞処置に対する対象の再発リスクが低減される。ある実施形態では、TREG細胞を減少させる方法としては、限定はされないが、シクロホスファミド、抗GITR抗体、CD25枯渇、又はこれらの組み合わせのうちの1つ以上の対象への投与が挙げられる。シクロホスファミド、抗GITR抗体、CD25枯渇、又はこれらの組み合わせのうちの1つ以上の投与は、CAR発現細胞製剤の注入前、注入中又は注入後に行われ得る。

10

【1151】

ある実施形態では、対象は、CAR発現細胞製剤製造のための細胞採取に先立ちシクロホスファミドで前処置され、それによりCAR発現細胞処置に対する対象の再発リスクが低減される。ある実施形態では、対象は、CAR発現細胞製剤製造のための細胞採取に先立ち抗GITR抗体で前処置され、それによりCAR発現細胞処置に対する対象の再発リスクが低減される。

【1152】

一実施形態では、除去される細胞の集団は、制御性T細胞又は腫瘍細胞ではなく、除去しなければCAR-T細胞の拡大及び／又は機能に悪影響を及ぼす細胞、例えば、CD14、CD11b、CD33、CD15、又は潜在的に免疫抑制性の細胞が発現する他のマーカーを発現する細胞である。一実施形態では、かかる細胞は、制御性T細胞及び／又は腫瘍細胞と同時に、又は前記枯渇後に、又は別の順序で除去されることが想定される。

20

【1153】

本明細書に記載される方法は、2つ以上の選択ステップ、例えば2つ以上の枯渇ステップを含むことができる。ネガティブ選択によるT細胞集団の濃縮は、例えば、ネガティブ選択される細胞にユニークな表面マーカーに対する抗体の組み合わせで達成することができる。一つの方法は、ネガティブ選択される細胞上に存在する細胞表面マーカーに対するモノクローナル抗体のカクテルを使用するネガティブ磁気免疫付着又はフローサイトメトリーによる細胞分取及び／又は選択である。例えば、CD4+細胞をネガティブ選択によって濃縮するため、モノクローナル抗体カクテルは、CD14、CD20、CD11b、CD16、HLA-DR、及びCD8に対する抗体を含み得る。

30

【1154】

本明細書に記載される方法は、腫瘍抗原、例えばCD25を含まない腫瘍抗原、例えば、CD19、CD30、CD38、CD123、CD20、CD14又はCD11bを発現する細胞を集団から除去し、それによりCAR、例えば本明細書に記載されるCARの発現に好適な、制御性T枯渇、例えばCD25+枯渇、及び腫瘍抗原枯渇細胞の集団を提供することをさらに含み得る。一実施形態では、腫瘍抗原発現細胞は、制御性T、例えばCD25+細胞と同時に除去される。例えば、抗CD25抗体、又はその断片、及び抗腫瘍抗原抗体、又はその断片は、細胞の除去に使用し得る同じ基材、例えばビーズに結合させてもよく、或いは抗CD25抗体、又はその断片、又は抗腫瘍抗原抗体、又はその断片は別個のビーズに結合させてもよく、それらの混合物を使用して細胞を除去してもよい。他の実施形態では、制御性T細胞、例えばCD25+細胞の除去、及び腫瘍抗原発現細胞の除去は逐次的であり、例えばいずれの順序でも行うことができる。

40

【1155】

また、チェックポイント抑制因子、例えば、本明細書に記載されるチェックポイント抑制因子を発現する集団からの細胞、例えば、PD1+細胞、LAG3+細胞、及びTIM3+細胞のうちの1つ以上を除去することであって、それにより制御性T枯渇、例えば、CD25+枯渇細胞、及びチェックポイント抑制因子枯渇細胞、例えば、PD1+、LAG3+及び／又はTIM3+枯渇細胞の集団を提供することを含む方法も提供される。例示的チェックポイント抑制因子としては、B7-H1、B7-1、CD160、P1H、

50

2 B 4、P D 1、T I M 3、C E A C A M（例えば、C E A C A M－1、C E A C A M－3及び／又はC E A C A M－5）、L A G 3、T I G I T、C T L A－4、B T L A及びL A I R 1が挙げられる。一実施形態では、チェックポイント抑制因子発現細胞が、制御性T、例えばC D 2 5＋細胞と同時に除去される。例えば、抗C D 2 5抗体、又はその断片、及び抗チェックポイント抑制因子抗体、又はその断片は、細胞の除去に使用し得る同じビーズに結合させることができ、又は抗C D 2 5抗体、又はその断片、及び抗チェックポイント抑制因子抗体、又はその断片は別個のビーズに結合させてもよく、それらの混合物を使用して細胞を除去してもよい。他の実施形態では、制御性T細胞、例えばC D 2 5＋細胞の除去、及びチェックポイント抑制因子発現細胞の除去は逐次的であり、例えばいずれの順序でも行うことができる。

10

【1156】

本明細書に記載される方法は、ポジティブ選択ステップを含み得る。例えば、D Y N A B E A D S（登録商標）M－4 5 0 C D 3／C D 2 8 Tなど、抗C D 3／抗C D 2 8（例えば、3×2 8）をコンジュゲートさせたビーズと共に所望のT細胞のポジティブ選択に十分な時間にわたってインキュベートすることにより、T細胞が単離されてもよい。一実施形態では、この時間は約3 0分である。さらなる実施形態では、この時間は3 0分～3 6時間又はそれ以上及び間にある全ての整数値の範囲である。さらなる実施形態では、この時間は少なくとも1、2、3、4、5、又は6時間である。さらに別の実施形態では、この時間は1 0～2 4時間、例えば2 4時間である。より長いインキュベーション時間を用いることにより、腫瘍組織から、又は免疫無防備状態の個体から腫瘍浸潤リンパ球（T I L）を単離する場合のように、他の細胞型と比較したとき少ないT細胞しかない任意の状況でT細胞を単離し得る。さらに、より長いインキュベーション時間を用いると、C D 8＋ T細胞の捕捉効率が増加し得る。従って、単にT細胞をC D 3／C D 2 8ビーズに結合させておく時間を短くするか、又は長くすることにより、及び／又はT細胞に対するビーズの比を増加又は低下させることにより（本明細書にさらに記載されるとおり）、培養開始時又はこの過程における他の時点でT細胞サブ集団を優先的に選択又は逆選択することができる。加えて、ビーズ又は他の表面上の抗C D 3及び／又は抗C D 2 8抗体の比を増加又は低下させることにより、培養開始時又は他の所望の時点でT細胞サブ集団を優先的に選択又は逆選択することができる。

20

【1157】

一実施形態では、I F N－ γ 、T N F α 、I L－1 7 A、I L－2、I L－3、I L－4、G M－C S F、I L－1 0、I L－1 3、グランザイムB、及びパーフォリン、又は他の適切な分子、例えば、他のサイトカインのうちの1つ以上を発現するT細胞集団を選択することができる。細胞発現のスクリーニング方法は、例えば、国際公開第2 0 1 3／1 2 6 7 1 2号パンフレットに記載される方法により決定することができる。

30

【1158】

ポジティブ又はネガティブ選択によって所望の細胞集団を単離するため、細胞及び表面（例えば、ビーズなどの粒子）の濃度を変えることができる。特定の態様では、ビーズ及び細胞を共に混合する容積を大幅に低下させて（例えば、細胞の濃度を増加させて）、細胞とビーズとの最大限の接触を確保することが望ましい場合もある。例えば、一態様では、1 0 0億細胞／m l、9 0億／m l、8 0億／m l、7 0億／m l、6 0億／m l、又は5 0億／m lの濃度が用いられる。一態様では、1 0億細胞／m lの濃度が用いられる。さらに一態様では、7 5 0 0万から、8 0 0 0万、8 5 0 0万、9 0 0 0万、9 5 0 0万、又は1億細胞／m lの細胞濃度が用いられる。さらなる態様では、1億2 5 0 0万又は1億5 0 0 0万細胞／m lの濃度が用いられてもよい。

40

【1159】

高濃度を用いることにより、細胞収率、細胞活性化、及び細胞拡大が増加し得る。さらに、高い細胞濃度を用いると、C D 2 8陰性T細胞など、目的の標的抗原の発現が弱いこともある細胞、又は多数の腫瘍細胞が存在するサンプル（例えば、白血病血液、腫瘍組織等）からの細胞をより効率的に捕捉することが可能になる。かかる細胞集団は治療的価値

50

があってもよく、入手することが望ましいであろう。例えば、高濃度の細胞を用いると、通常はCD28発現が弱いCD8+ T細胞をより効率的に選択することが可能になる。

【1160】

関連する態様では、より低い細胞濃度を用いることが望ましい場合もある。T細胞と表面（例えば、ビーズなどの粒子）との混合物を大幅に希釈することにより、粒子と細胞との間の相互作用が最小限となる。これにより、粒子に結合させる所望の抗原を多量に発現する細胞が選択される。例えば、CD4+ T細胞はCD28を高度に発現し、希釈濃度でCD8+ T細胞よりも効率的に捕捉される。一態様では、用いられる細胞の濃度は $5 \times 10^6 / \text{ml}$ である。他の態様では、用いられる濃度は約 $1 \times 10^5 / \text{ml} \sim 1 \times 10^6 / \text{ml}$ 、及び間にある任意の整数値であってもよい。

10

【1161】

他の態様では、細胞は、ローテータ上で $2 \sim 10^\circ\text{C}$ 又は室温のいずれかにおいて様々な長さの時間にわたって様々な速度でインキュベートされてもよい。

【1162】

刺激するためのT細胞はまた、洗浄ステップの後に凍結することもできる。理論によって拘束されることは望まないが、凍結及び続く解凍ステップは、細胞集団中の顆粒球及びある程度の単球を除去することにより、一層均一な製剤をもたらす。血漿及び血小板を除去する洗浄ステップの後、細胞は凍結用溶液に懸濁されてもよい。多くの凍結用溶液及びパラメータが当該技術分野において公知であり、これに関連して有用であり得るが、一つの方法は、20% DMSO及び8% ヒト血清アルブミンを含有するPBS、又は10% デキストラン40及び5% デキストロース、20% ヒト血清アルブミン及び7.5% DMSO、若しくは31.25% プラズマライトA、31.25% デキストロース5%、0.45% NaCl、10% デキストラン40及び5% デキストロース、20% ヒト血清アルブミン、及び7.5% DMSOを含有する培養培地又はHespan及びプラズマライトAを例えば含有する他の好適な細胞凍結用培地を使用することを含み、次に細胞は毎分 1° の速度で -80°C に凍結され、液体窒素貯蔵槽の気相に保存される。他の制御された凍結方法、並びに -20°C 又は液体窒素中での制御されない即時凍結が用いられてもよい。

20

【1163】

特定の態様では、本開示の方法を用いた活性化に先立ち、凍結保存された細胞が本明細書に記載されるとおり解凍及び洗浄され、室温で1時間静置される。

30

【1164】

また、本開示との関連においては、本明細書に記載されるとおりの拡大した細胞が必要となり得る時点より前の期間における対象からの血液サンプル又はアフエーシス産物の採取も企図される。このように、拡大させようとする細胞の供給源が、必要に応じた任意の時点で採取されてもよく、本明細書に記載されるものなどの、免疫エフェクター細胞療法が有益となり得る何らかの疾患又は病態に対する後の免疫エフェクター細胞療法で使用するため、T細胞などの所望の細胞が単離及び凍結されてもよい。一態様では、血液サンプル又はアフエーシスは、概して健常な対象から取られる。特定の態様では、血液サンプル又はアフエーシスは、疾患を発症するリスクがあるが、疾患をまだ発症していない概して健常な対象から取られ、後に使用するため目的の細胞が単離及び凍結される。特定の態様では、T細胞は、後の時点で拡大、凍結、及び使用されてもよい。特定の態様では、サンプルは患者から、本明細書に記載されるとおりの特定の疾患の診断直後、但し任意の処置の前に採取される。さらなる態様では、細胞は対象からの血液サンプル又はアフエーシスから、限定はされないが、薬剤、例えば、ナタリズマブ、エファリズマブ、抗ウイルス剤、化学療法、放射線照射、免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸塩、及びFK506など、抗体、又は他の免疫アブレーション剤、例えば、CAMPATH、抗CD3抗体、シトキサン、フルダラビン、シクロスポリン、FK506、ラパマイシン、ミコフェノール酸、ステロイド、FR901228、及び放射線照射などによる処置を含め、何らかの関連性のある処置モダリティの前に単離される。

40

50

【1165】

本開示のさらなる態様では、T細胞は、機能性T細胞を対象に残す処置後に患者から直接入手される。これに関して、ある種の癌処置、詳細には免疫系に損傷を与える薬物による処置の後、処置直後の、通常であれば患者が処置から回復しつつある期間の間は、入手されるT細胞の品質がエキソピボでのその拡大能力に関して最適であり、又は向上し得ることが観察されている。同様に、本明細書に記載される方法を用いたエキソピボでの操作後、こうした細胞は、生着及びインピボでの拡大の亢進に好ましい状態になり得る。従って、本開示の文脈の範囲内では、この回復期の間にはT細胞、樹状細胞、又は他の造血系細胞を含めた血液細胞を採取することが企図される。さらに、特定の態様では、動員（例えば、GM-CSFによる動員）及びコンディショニングレジメンを用いて、特に治療後の定義付けられた時間ウィンドウの間における、特定の細胞型の再増殖、再循環、再生、及び／又は拡大に有利な状態を対象に作り出すことができる。例示的細胞型としては、T細胞、B細胞、樹状細胞、及び他の免疫系細胞が挙げられる。

10

【1166】

一実施形態では、CAR分子、例えば本明細書に記載されるCAR分子を発現する免疫エフェクター細胞は、低い免疫増強用量のmTOR阻害剤の投与を受けた対象から入手される。ある実施形態では、対象における、又は対象から回収されたPD1陰性免疫エフェクター細胞、例えばT細胞のレベル、又はPD1陰性免疫エフェクター細胞、例えばT細胞／PD1陽性免疫エフェクター細胞、例えばT細胞の比が少なくとも一過性に増加したことになるような十分な時間が経った後、又は低い免疫増強用量のmTOR阻害剤の十分な投与の後、CARを発現するように改変される免疫エフェクター細胞、例えばT細胞の集団が回収される。

20

【1167】

他の実施形態では、CARを発現するように改変された、又は改変されることになる免疫エフェクター細胞、例えばT細胞の集団は、PD1陰性免疫エフェクター細胞、例えばT細胞の数を増加させるか、又はPD1陰性免疫エフェクター細胞、例えばT細胞／PD1陽性免疫エフェクター細胞、例えばT細胞の比を増加させる量のmTOR阻害剤と接触させることにより、エキソピボ処理することができる。

【1168】

一実施形態では、T細胞集団はジアグリセロール（diaglycerol）キナーゼ（DGK）欠損である。DGK欠損細胞には、DGK RNA若しくはタンパク質を発現しない細胞、又はDGK活性が低下した若しくは阻害された細胞が含まれる。DGK欠損細胞は、遺伝学的手法により、例えば、RNA干渉剤、例えば、siRNA、shRNA、miRNAを投与してDGK発現を低下させ又は妨げることにより作成し得る。或いは、DGK欠損細胞は、本明細書に記載されるDGK阻害剤で処理することにより作成し得る。

30

【1169】

一実施形態では、T細胞集団はIkaros欠損である。Ikaros欠損細胞には、Ikaros RNA若しくはタンパク質を発現しない細胞、又はIkaros活性が低下した若しくは阻害された細胞が含まれ、Ikaros欠損細胞は、遺伝学的手法により、例えば、RNA干渉剤、例えば、siRNA、shRNA、miRNAを投与してIkaros発現を低下させ又は妨げることにより作成し得る。或いは、Ikaros欠損細胞は、Ikaros阻害剤、例えばレナリドマイドで処理することにより作成し得る。

40

【1170】

実施形態では、T細胞集団はDGK欠損及びIkaros欠損であり、例えば、DGK及びIkarosを発現しないか、又はDGK及びIkaros活性が低下している若しくは阻害されている。かかるDGK及びIkaros欠損細胞は、本明細書に記載される方法のいずれによっても作成し得る。

【1171】

ある実施形態では、NK細胞は対象から入手される。別の実施形態では、NK細胞は、

50

NK細胞株、例えばNK-92細胞株（Conkwest）である。

【1172】

一部の態様では、本開示の細胞（例えば、本開示の免疫エフェクター細胞、例えば、本開示のCAR発現細胞）は人工多能性幹細胞（「iPSC」）又は胚性幹細胞（ESC）であり、又は前記iPSC及び／又はESCから作成された（例えば、それから分化した）T細胞である。iPSCは、例えば当該技術分野において公知の方法により、末梢血Tリンパ球、例えば、健常ボランティアから単離された末梢血Tリンパ球から作成することができる。加えて、かかる細胞は、当該技術分野において公知の方法によりT細胞に分化させてもよい。例えば、Themeli M. et al., Nat. Biotechnol., 31, pp. 928-933 (2013); doi:10.1038/nbt.2678; 国際公開第2014/165707号パンフレット（これらの各々の内容は、全体として参照により本明細書に援用される）を参照のこと。

10

【1173】

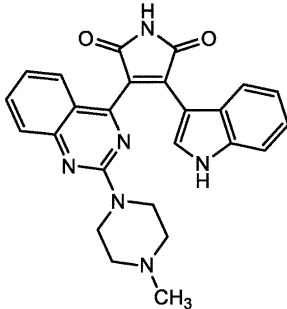
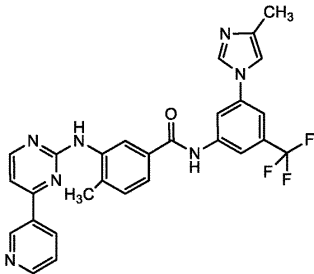
別の実施形態では、本開示の式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体は、癌の処置のため、表13に掲載される又は表13に引用される特許及び特許出願に掲載される治療薬のうちの1つ以上と組み合わせて使用される。表13に掲載される各文献は、それらの中にある全ての構造式を含め、全体として参照により本明細書に援用される。

【1174】

【表166】

20

表 13.

第2の薬剤の番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A1	ソトラスタウリン		欧州特許第 1682103 号明細書 米国特許出願公開第 2007/142401 号明細書 国際公開第 2005/039549 号パンフレット
A2	ニロチニブ HCl 一水和物 TASIGNA®	 HCl・H ₂ O	国際公開第 2004/005281 号パンフレット 米国特許第 7,169,791 号明細書

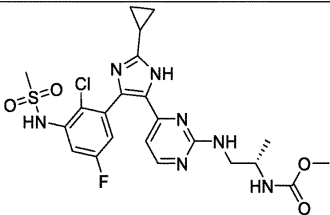
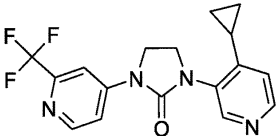
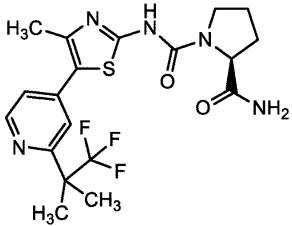
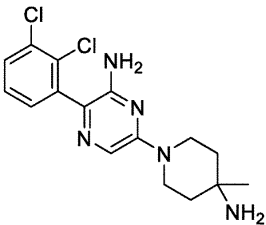
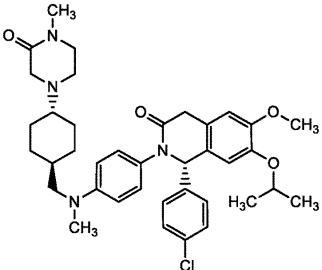
30

40

【1175】

50

【表 1 6 7】

第 2 の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A3			国際公開第 2011/023773 号パンフレット
A4			国際公開第 2012/149413 号パンフレット
A6			国際公開第 2010/029082 号パンフレット
A7			国際公開第 2015/107493 号パンフレット
A8			国際公開第 2015/107495 号パンフレット
A9			国際公開第 2011/076786 号パンフレット

【1 1 7 6】

10

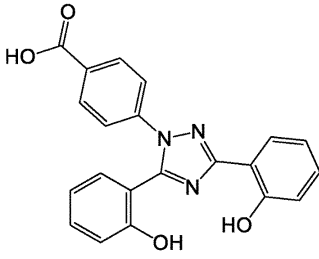
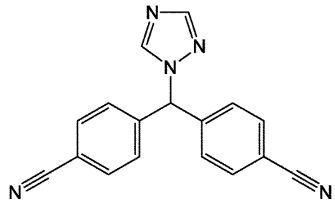
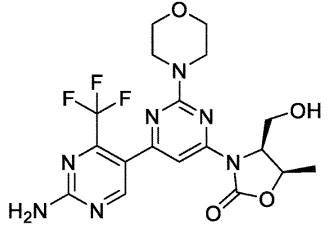
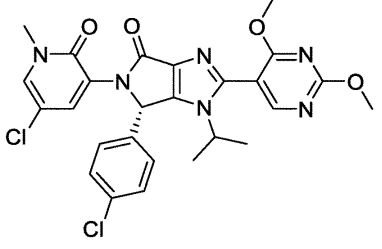
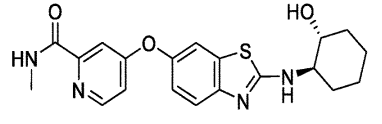
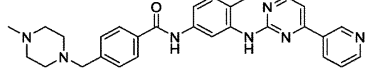
20

30

40

50

【表 1 6 8】

第2の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A10	デフェラシロクス EXJADE®		国際公開第 1997/049395 号パンフレット
A11	レトロゾール FEMARA®		米国特許第 4,978,672 号明細書
A12			国際公開第 2013/124826 号パンフレット 米国特許出願公開第 2013/0225574 号 明細書
A13			国際公開第 2013/111105 号パンフレット
A14			国際公開第 2007/121484 号パンフレット
A15	メシル酸 イマチニブ GLEEVEC®	 メシル酸塩	国際公開第 1999/003854 号パンフレット

【1 1 7 7】

10

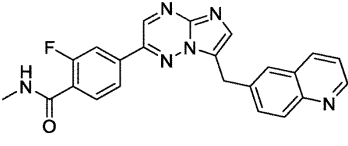
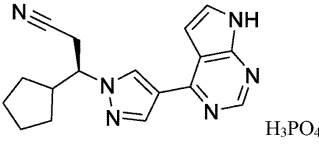
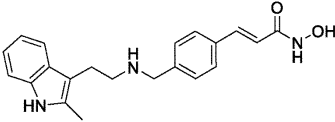
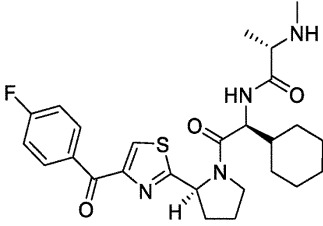
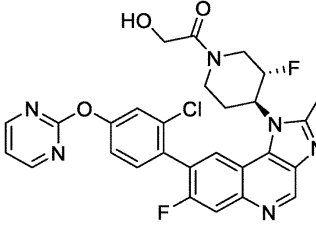
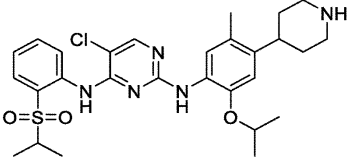
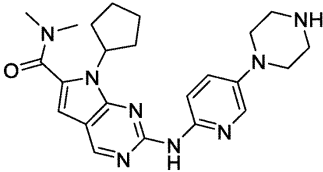
20

30

40

50

【表 1 6 9】

第 2 の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A16	カブマチニブ	 二塩酸塩	欧州特許第 2099447 号明細書 米国特許第 7,767,675 号明細書 米国特許第 8,420,645 号明細書
A17	ルキソリチニブリン 酸塩 JAKAFI®	 H ₃ PO ₄	国際公開第 2007/070514 号パンフレット; 欧州特許第 2474545 号明細書 米国特許第 7,598,257 号明細書; 国際公開第 2014/018632 号パンフレット
A18	パノピノスタット		国際公開第 2014/072493 号パンフレット 国際公開第 2002/022577 号パンフレット 欧州特許第 1870399 号明細書
A20			国際公開第 2008/016893 号パンフレット 欧州特許第 2051990 号明細書 米国特許第 8,552,003 号明細書
A21			国際公開第 2015/022662 号パンフレット
A22	セリチニブ ZYKADIA™		国際公開第 2008/073687 号パンフレット 米国特許第 8,039,479 号明細書
A23	リボシクリブ KISQALI®		米国特許第 8,415,355 号明細書 米国特許第 8,685,980 号明細書

【 1 1 7 8 】

10

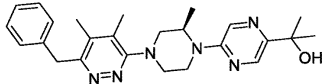
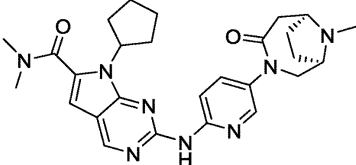
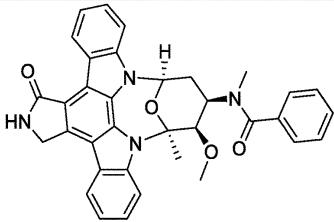
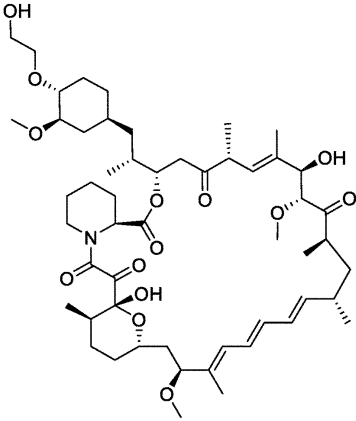
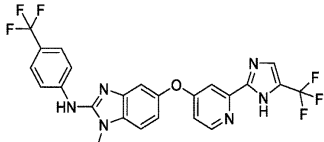
20

30

40

50

【表 170】

第2の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A24			国際公開第 2010/007120 号パンフレット
A26			国際公開第 2011/101409 号パンフレット
A27		HER3 に対するヒトモノクローナル抗体	国際公開第 2012/022814 号パンフレット 欧州特許第 2606070 号明細書 米国特許第 8,735,551 号明細書
A28		抗体薬物コンジュゲート(ADC)	国際公開第 2014/160160 号パンフレット
A29		M-CSF に対するモノクローナル抗体又は Fab	国際公開第 2004/045532 号パンフレット
A30	ミドスタウリン		国際公開第 2003/037347 号パンフレット 欧州特許第 1441737 号明細書 米国特許出願公開第 2012/252785 号明細書
A31	エベロリムス AFINITOR®		国際公開第 1994/009010 号パンフレット 国際公開第 2014/085318 号パンフレット
A32			国際公開第 2007/030377 号パンフレット 米国特許第 7,482,367 号明細書

【1179】

10

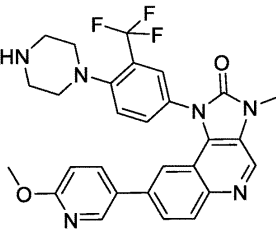
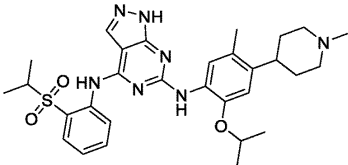
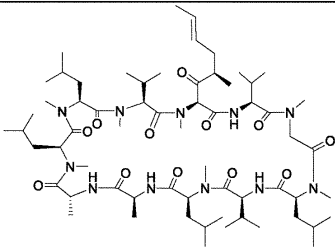
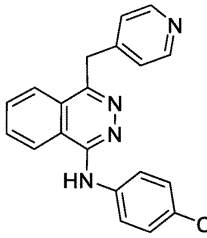
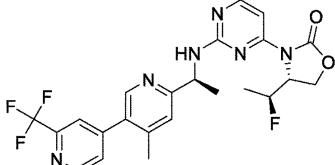
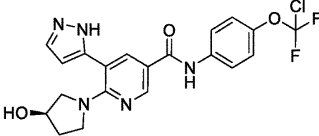
20

30

40

50

【表 1 7 1】

第 2 の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A34			国際公開第 2006/122806 号パンフレット
A35			国際公開第 2008/073687 号パンフレット 米国特許第 8,372,858 号明細書
A36	バルスポダール AMDRAY™		欧州特許第 296122 号明細書
A37	バタラニブコハク 酸塩	 コハク酸塩	国際公開第 98/35958 号パンフレット
A38			国際公開第 2014/141104 号パンフレット
A39	アスシミニブ		国際公開第 2013/171639 号パンフレット 国際公開第 2013/171640 号パンフレット 国際公開第 2013/171641 号パンフレット 国際公開第 2013/171642 号パンフレット

【 1 1 8 0 】

10

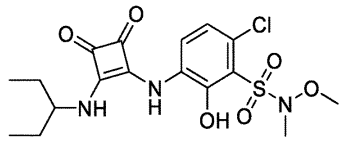
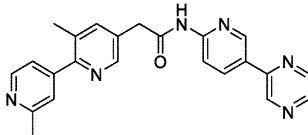
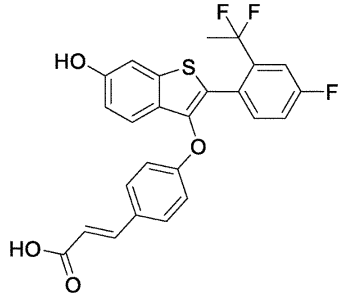
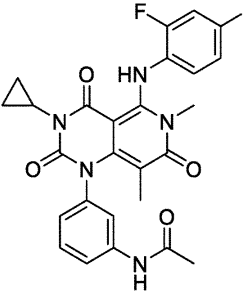
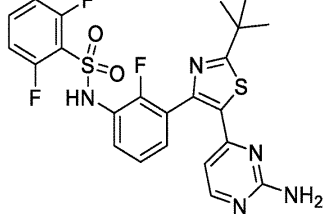
20

30

40

50

【表 1 7 2】

第 2 の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A42		 又はそのコリン塩	国際公開第 2010/015613 号パンフレット 国際公開第 2013030803 号パンフレット 米国特許第 7,989,497 号明細書,
A43			国際公開第 2017/025918 号パンフレット 国際公開第 2011/121418 号パンフレット 米国特許第 8,796,284 号明細書
A44			国際公開第 2010/101849 号パンフレット
A45			国際公開第 2014/130310 号パンフレット
A46	トラメチニブ		国際公開第 2005/121142 号パンフレット 米国特許第 7,378,423 号明細書
A47	ダブラフェニブ		国際公開第 2009/137391 号パンフレット 米国特許第 7,994,185 号明細書

【 1 1 8 1 】

10

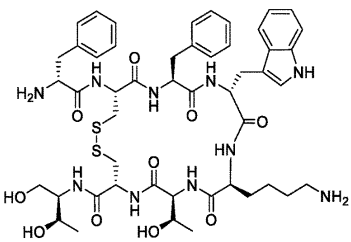
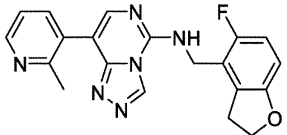
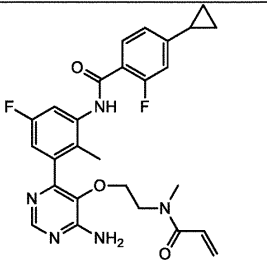
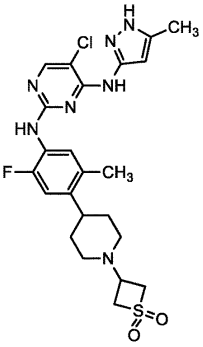
20

30

40

50

【表 1 7 3】

第 2 の 薬剤の 番号	一般名 商品名	化合物構造	特許 / 特許出願文献
A49	オクトレオチド		米国特許第 4,395,403 号明細書 欧州特許第 0 029 579 号明細書
A50			国際公開第 2016/103155 号パンフレット 米国特許第 9580437 号明細書 欧州特許第 3237418 号明細書
A51			米国特許第 9,512,084 号明細書 国際公開第 2015/079417 号パンフレット
A52			国際公開第 2010/002655 号パンフレット 米国特許第 8,519,129 号明細書

【 1 1 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 174】

第 2 の 薬 剤 の 番 号	一 般 名 商 品 名	化 合 物 構 造	特 許 / 特 許 出 願 文 献
A53		<chem>Cc1cc[nH]n1-c2nc(Cl)c(NC3=CC=C(C=C3)N4CCCCC4OC5CCCCO5)cn2</chem>	国際公開第 2010/002655 号パンフレット 米国特許第 8,519,129 号明細書
A54		<chem>CCC1CCN(CC1)C2=CC(=CC=C2F)NC3=CN(C(Cl)=C3N4C=CC(=C4)C)C</chem>	国際公開第 2010/002655 号パンフレット

10

20

【 1 1 8 3 】

エストロゲン受容体アンタゴニスト

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでエストロゲン受容体（ER）アンタゴニストが使用される。いくつかの実施形態では、エストロゲン受容体アンタゴニストは、選択的エストロゲン受容体分解剤（SERD）である。SERDは、受容体に結合して受容体の例えば分解又は下方制御を生じさせるエストロゲン受容体アンタゴニストである（Boer K. et al., (2017) *Therapeutic Advances in Medical Oncology* 9 (7): 465-479）。ERは、例えば、ヒト生殖器官の成長、発生及び生理に重要なホルモン活性化転写因子である。ERは、例えばホルモンエストロゲン（17βエストラジオール）によって活性化される。ER発現及びシグナル伝達は、癌（例えば、乳癌）、例えばER陽性（ER+）乳癌に関係があるとされている。いくつかの実施形態では、SERDは、LSZ102、フルベストラント、ブリラネストラント、又はエラセストラントから選択される。

30

40

【 1 1 8 4 】

例示的エストロゲン受容体アンタゴニスト

いくつかの実施形態では、SERDは、国際公開第2014/130310号パンフレット（本明細書によって全体として参照により援用される）に開示される化合物を含む。いくつかの実施形態では、SERDはLSZ102を含む。LSZ102は、化学名：（E）-3-（4-（（2-（2-（1，1-ジフルオロエチル）-4-フルオロフェニル）-6-ヒドロキシベンゾ[b]チオフェン-3-イル）オキシ）フェニル）アクリル酸を有する。

50

【1185】

他の例示的エストロゲン受容体アンタゴニスト

いくつかの実施形態では、SERDは、フルベストラント（CAS登録番号：129453-61-8）、又は国際公開第2001/051056号パンフレット（本明細書によって全体として参照により援用される）に開示される化合物を含む。フルベストラントは、ICI 182780、ZM 182780、FASLODEX（登録商標）、又は（ 7α ， 17β ）-7- {9- [（4，4，5，5，5-ペンタフルオロペンチル）スルフィニル] ノニル} エストラ-1，3，5（10）-トリエン-3，17-ジオールとしても知られる。フルベストラントは、IC50が0.29 nMの高親和性エストロゲン受容体アンタゴニストである。

10

【1186】

いくつかの実施形態では、SERDは、エラセストラント（CAS登録番号：722533-56-4）、又は米国特許第7，612，114号明細書（これはその全体が参照により援用される）に開示される化合物を含む。エラセストラントは、RAD1901、ER-306323又は（6R）-6- {2- [エチル（ {4- [2-（エチルアミノ）エチル] フェニル} メチル）アミノ] -4-メトキシフェニル} -5，6，7，8-テトラヒドロナフタレン-2-オールとしても知られる。エラセストラントは、経口投与で生体利用可能な非ステロイド系の複合選択的エストロゲン受容体調節剤（SERM）且つSERDである。エラセストラントはまた、例えば、Garner F et al.，（2015）Anticancer Drugs 26（9）：948-56にも開示されている。

20

【1187】

いくつかの実施形態では、SERDは、ブリラネストラント（CAS登録番号：1365888-06-7）、又は国際公開第2015/136017号パンフレット（これはその全体が参照により援用される）に開示される化合物である。ブリラネストラントは、GDC-0810、ARN810、RG-6046、RO-7056118又は（2E）-3- {4- [（1E）-2-（2-クロロ-4-フルオロフェニル）-1-（1H-インダゾール-5-イル）ブター-1-エン-1-イル] フェニル} プロパー-2-エン酸としても知られる。ブリラネストラントは、IC50が0.7 nMの、次世代の経口投与で生体利用可能な選択的SERDである。ブリラネストラントはまた、例えば、Lai A. et al.，（2015）Journal of Medicinal Chemistry 58（12）：4888-4904にも開示されている。

30

【1188】

いくつかの実施形態では、SERDは、例えば、McDonnell et al.，（2015）Journal of Medicinal Chemistry 58（12）4883-4887に開示されるとおり、RU 58668、GW7604、AZD9496、バゼドキシフェン、ピペンドキシフェン、アルゾキシフェン、OP-1074、又はアコルビフェンから選択される。他の例示的エストロゲン受容体アンタゴニストについては、例えば、国際公開第2011/156518号パンフレット、国際公開第2011/159769号パンフレット、国際公開第2012/037410号パンフレット、国際公開第2012/037411号パンフレット、及び米国特許出願公開第2012/0071535号明細書（これらは全て、本明細書によって全体として参照により援用される）に開示されている。

40

【1189】

CDK4/6阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでサイクリン依存性キナーゼ4又は6（CDK4/6）の阻害剤が使用される。いくつかの実施形態では、CDK4/6阻害剤は、リボシクリブ、アベマシクリブ（Eli Lilly）、又はパルボシクリブから選択される。

50

【1190】

例示的CDK4／6阻害剤

いくつかの実施形態では、CDK4／6阻害剤は、リボシクリブ（CAS登録番号：1211441-98-3）、又は米国特許第8,415,355号明細書及び同第8,685,980号明細書（これらは全体として参照により援用される）に開示される化合物を含む。

【1191】

いくつかの実施形態では、CDK4／6阻害剤は、国際公開第2010/020675号パンフレット及び米国特許第8,415,355号明細書及び同第8,685,980号明細書（これは全体として参照により援用される）に開示される化合物を含む。

10

【1192】

いくつかの実施形態では、CDK4／6阻害剤は、リボシクリブ（CAS登録番号：1211441-98-3）を含む。リボシクリブは、LEE011、KISQALI（登録商標）、又は7-シクロペンチル-N,N-ジメチル-2-（（5-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-2-イル）アミノ）-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドとしても知られる。

【1193】

他の例示的CDK4／6阻害剤

いくつかの実施形態では、CDK4／6阻害剤は、アベマシクリブ（CAS登録番号：1231929-97-7）を含む。アベマシクリブは、LY835219又はN-[5-[(4-エチル-1-ピペラジニル)メチル]-2-ピリジニル]-5-フルオロ-4-[4-フルオロ-2-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ベンズイミダゾール-6-イル]-2-ピリミジンアミンとしても知られる。アベマシクリブは、CDK4及びCDK6に選択的なCDK阻害剤であり、例えば、Torres-Guzman Ret al. (2017) Oncotarget 10.18632/oncotarget.17778に開示されている。

20

【1194】

いくつかの実施形態では、CDK4／6阻害剤は、パルボシクリブ（CAS登録番号：571190-30-2）を含む。パルボシクリブは、PD-0332991、IBRANCE（登録商標）又は6-アセチル-8-シクロペンチル-5-メチル-2-{[5-(1-ピペラジニル)-2-ピリジニル]アミノ}ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンとしても知られる。パルボシクリブは11nMのIC50でCDK4を阻害し、16nMのIC50でCDK6を阻害し、例えば、Finn et al. (2009) Breast Cancer Research 11(5):R77に開示されている。

30

【1195】

CXCR2阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでケモカイン(C-X-Cモチーフ)受容体2(CXCR2)の阻害剤が使用される。いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブター-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド、ダニリキシン、レパリキシン、又はナバリキシンから選択される。

40

【1196】

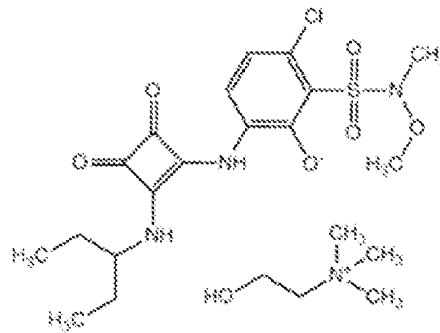
例示的CXCR2阻害剤

いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、米国特許第7989497号明細書、同第8288588号明細書、同第8329754号明細書、同第8722925号明細書、同第9115087号明細書、米国特許出願公開第2010/0152205号明細書、同第2011/0251205号明細書及び同第2011/0251206号明細書

50

、並びに国際公開第2008/061740号パンフレット、同第2008/061741号パンフレット、同第2008/062026号パンフレット、同第2009/106539号パンフレット、同第2010/063802号パンフレット、同第2012/062713号パンフレット、同第2013/168108号パンフレット、同第2010/015613号パンフレット及び同第2013/030803号パンフレットに開示される化合物を含む。いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミド又はそのコリン塩を含む。いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩を含む。いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、2-ヒドロキシ-N,N,N-トリメチルエタン-1-アミニウム3-クロロ-6-({3,4-ジオキソ-2-[(ペンタン-3-イル)アミノ]シクロブタ-1-エン-1-イル}アミノ)-2-(N-メトキシ-N-メチルスルファモイル)フェノラート(すなわち、6-クロロ-3-((3,4-ジオキソ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)シクロブタ-1-エン-1-イル)アミノ)-2-ヒドロキシ-N-メトキシ-N-メチルベンゼンスルホンアミドコリン塩)であり、以下の化学構造：

【化209】



を有する。

【1197】

他の例示的CXCR2阻害剤

いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、ダニリキシン(CAS登録番号: 954126-98-8)を含む。ダニリキシンは、GSK1325756又は1-(4-クロロ-2-ヒドロキシ-3-ピペリジン-3-イルスルホニルフェニル)-3-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)尿素としても知られる。ダニリキシンについては、例えば、Miller et al. Eur J Drug Metab Pharmacokin et (2014) 39:173-181; 及びMiller et al. BMC Pharmacology and Toxicology (2015), 16:18に開示される。

【1198】

いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤は、レパリキシン(CAS登録番号: 266359-83-5)を含む。レパリキシンは、レペルタキシン又は(2R)-2-[4-(2-メチルプロピル)フェニル]-N-メチルスルホニルプロパンアミドとしても知られる。レパリキシンは、CXCR1/2の非競合的アロステリック阻害剤である。レパリキシンについては、例えば、Zarbock et al. Br J Pharmacol. 2008; 155(3):357-64に開示されている。

【1199】

いくつかの実施形態では、CXCR2阻害剤はナバリキシンを含む。ナバリキシンは、

MK-7123、SCH 527123、PS291822、又は2-ヒドロキシ-N、N-ジメチル-3-[[2-[[[(1R)-1-(5-メチルフラン-2-イル)プロピル]アミノ]-3,4-ジオキソシクロブテン-1-イル]アミノ]ベンズアミドとしても知られる。ナバリキシンについては、例えば、Ning et al. Mol Cancer Ther. 2012; 11(6): 1353-64に開示されている。

【1200】

CSF-1/1R結合剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでCSF-1/1R結合剤が使用される。いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤、例えばM-CSFに対するモノクローナル抗体又はFab(例えば、MCS110)、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤(例えば、4-((2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)オキシ)-N-メチルピコリンアミド又はBLZ945)、受容体型チロシンキナーゼ阻害剤(RTK)(例えば、ペキシダルチニブ)、又はCSF-1Rを標的化する抗体(例えば、エマクツズマブ又はFPA008)から選択される。いくつかの実施形態では、CSF-1/1R阻害剤はBLZ945である。いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤はMCS110である。他の実施形態では、CSF-1/1R結合剤はペキシダルチニブである。

【1201】

例示的CSF-1結合剤

いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、マクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)の阻害剤を含む。M-CSFはまた、時にCSF-1としても知られる。特定の実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、CSF-1に対する抗体(例えば、MCS110)である。他の実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、CSF-1Rの阻害剤(例えば、BLZ945)である。

【1202】

いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、M-CSFに対するモノクローナル抗体又はFab(例えば、MCS110/H-RX1)、又は国際公開第2004/045532号パンフレット及び同第2005/068503号パンフレット(H-RX1又は5H4(例えば、M-CSFに対する抗体分子又はFab断片)を含む)並びに米国特許第9079956号明細書(これらの出願及び特許は全体として参照により援用される)に開示されるCSF-1への結合剤を含む。

【1203】

10

20

30

40

50

【表 175】

表 13a. 例示的な抗 M-CSF 抗体分子 (MCS110) のアミノ酸及びヌクレオチド配列

(H-RX1) HC	QVQLQESGPGLVKPSQTLSTCTVSDYSITSIDYAWNWRQFPGKGLEWMG YISYSGSTSYNPSLKSRTISRDTSKNQFSLQLNSVTAADTAVYYCASFDYA HAMDYWGQGTITVTVSSASTKGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDYFP EPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVTPSSSLGTQTYICNVN HKPSNTKVDKRVEPKSCDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISR TPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSR EEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTPPVLDSDGSFLL YSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (配列番号 271)
(H-RX1) LC	DIVLTQSPAFLSVTPGEKVTFTCQASQSIGTSIHWHYQKQTDQAPKLLIKYAS ESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISSEVAEDAADYYCQQINSWPTTFGGGTKLEI KRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASVVCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQS GNSQESVTEQDSKSTYSLSTLTLSKADYEKHKVYACEVTHQGLSSPVTK SFNRGEC (配列番号272)
重鎖 CDR1 (Kabat)	SDYAWN (配列番号 273)
重鎖 CDR2 (Kabat)	YISYSGSTSYNPSLKS (配列番号274)
重鎖 CDR3 (Kabat)	FDYAHAMDY (配列番号275)
軽鎖 CDR1 (Kabat)	QASQSIGTSIH (配列番号276)
軽鎖 CDR2 (Kabat)	YASESIS (配列番号277)
軽鎖 CDR3 (Kabat)	QQINSWPTT (配列番号278)

【1204】

別の実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、CSF-1Rチロシンキナーゼ阻害剤、4-((2-((1R,2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)オキシ)-N-メチルピコリンアミド(BLZ945)、又は国際公開第2007/121484号パンフレット、並びに米国特許第7,553,854号明細書、同第8,173,689号明細書、及び同第8,710,048号明細書(これらは全体として参照により援用される)に開示される化合物を含む。

【1205】

他の例示的CSF-1/1R結合剤

いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤は、ペキシダルチニブ(CAS登録番号1029044-16-3)を含む。ペキシダルチニブ(pexidartinib)は、PLX3397又は5-((5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)-N-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)ピリジン-2-アミンとしても知られる。ペキシダルチニブは、KIT、CSF1R及び

FLT3の小分子受容体チロシンキナーゼ(RTK)阻害剤である。FLT3、CSF1R及びFLT3は多くの癌細胞種で過剰発現するか、又は突然変異し、腫瘍細胞増殖及び転移において大きな役割を果たす。PLX3397は、幹細胞因子受容体(KIT)、コロニー刺激因子-1受容体(CSF1R)及びFms様チロシンキナーゼ3(FLT3)に結合し、そのリン酸化を阻害することができ、それが腫瘍細胞増殖の阻害並びに溶骨性転移疾患に関与するマクロファージ、破骨細胞及びマスト細胞の下方制御をもたらし得る。

【1206】

いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤はエマクツズマブである。エマクツズマブは、RG7155又はRO5509554としても知られる。エマクツズマブは、CSF1Rを標的化するヒト化IgG1 mAbである。いくつかの実施形態では、CSF-1/1R結合剤はFPA008である。FPA008は、CSF1Rを阻害するヒト化mAbである。

10

【1207】

A2aRアンタゴニスト

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでアデノシンA2a受容体(A2aR)アンタゴニスト(例えば、A2aR経路の阻害剤、例えば、アデノシン阻害剤、例えば、A2aR又はCD-73の阻害剤)が使用される。いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストは、PBF509(NIR178)(Palobiofarma/Novartis)、CPI444/V81444(Corvus/Genentech)、AZD4635/HTL-1071(AstraZeneca/Heptares)、ビパデナント(Redox/Juno)、GBV-2034(Globavir)、AB928(Arcus Biosciences)、テオフィリン、イストラデフィリン(協和発酵工業)、トザデナント/SYN-115(Acorda)、KW-6356(協和発酵工業)、ST-4206(Leadiant Biosciences)、及びプレラデナント/SCH 420814(Merck/Schering)から選択される。

20

【1208】

例示的A2aRアンタゴニスト

いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストは、PBF509(NIR178)又は米国特許第8,796,284号明細書若しくは国際公開第2017/025918号パンフレット(本明細書において全体として参照により援用される)に開示される化合物を含む。PBF509(NIR178)はNIR178としても知られる。

30

【1209】

他の例示的A2aRアンタゴニスト

特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストはCPI444/V81444を含む。CPI-444及び他のA2aRアンタゴニストについては、国際公開第2009/156737号パンフレット(本明細書において全体として参照により援用される)に開示されている。特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストは、(S)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミンである。特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストは、(R)-7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミン、又はそのラセミ化合物である。特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストは、7-(5-メチルフラン-2-イル)-3-(6-(4-(テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-2-イル)メチル)-3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミンである。

40

【1210】

特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストはAZD4635/HTL-1071で

50

ある。A2aRアンタゴニストについては、国際公開第2011/095625号パンフレット（本明細書において全体として参照により援用される）に開示されている。特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストは、6-（2-クロロ-6-メチルピリジン-4-イル）-5-（4-フルオロフェニル）-1,2,4-トリアジン-3-アミンである。

【1211】

特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストはST-4206（Leadiant Biosciences）である。特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストは、米国特許第9,133,197号明細書（本明細書において全体として参照により援用される）に記載されるA2aRアンタゴニストである。

【1212】

特定の実施形態では、A2aRアンタゴニストは、米国特許第8,114,845号明細書及び同第9,029,393号明細書、米国特許出願公開第2017/0015758号明細書及び同第2016/0129108号明細書（本明細書に全体として参照により援用される）に記載されるA2aRアンタゴニストである。

【1213】

いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストはイストラデフィリン（CAS登録番号：155270-99-8）である。イストラデフィリンは、KW-6002又は8-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)ビニル]-1,3-ジエチル-7-メチル-3,7-ジヒドロ-1H-プリン-2,6-ジオンとしても知られる。イストラデフィリンについては、例えば、LeWitt et al. (2008) *Annals of Neurology* 63 (3): 295-302) に開示されている。

【1214】

いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストはトザデナント（Biotie）である。トザデナントは、SYN115又は4-ヒドロキシ-N-（4-メトキシ-7-モルホリン-4-イル-1,3-ベンゾチアゾール-2-イル）-4-メチルピペリジン-1-カルボキサミドとしても知られる。トザデナントは、A2a受容体における内因性アデノシンの効果を遮断し、D2受容体におけるドーパミンの効果の増強及びmGluR5受容体におけるグルタミン酸塩の効果の阻害をもたらす。いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストはプレラデナント（CAS登録番号：377727-87-2）である。プレラデナントは、SCH 420814又は2-（2-フラニル）-7-[[4-[[4-（2-メトキシエトキシ）フェニル]-1-ピペラジニル]エチル]7H-ピラゾロ[4,3-e][1,2,4]トリアゾロ[1,5-c]ピリミジン-5-アミンとしても知られる。プレラデナントは、アデノシンA2A受容体における強力で選択的なアンタゴニストとして作用する薬物として開発された。

【1215】

いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストはビパデナント（vipadenan）である。ビパデナント（vipadenan）は、BIIB014、V2006、又は3-[(4-アミノ-3-メチルフェニル)メチル]-7-（フラン-2-イル）トリアゾロ[4,5-d]ピリミジン-5-アミンとしても知られる。他の例示的A2aRアンタゴニストとしては、例えば、ATL-444、MSX-3、SCH-58261、SCH-412,348、SCH-442,416、VER-6623、VER-6947、VER-7835、CGS-15943、及びZM-241,385が挙げられる。

【1216】

いくつかの実施形態では、A2aRアンタゴニストはA2aR経路アンタゴニスト（例えば、CD-73阻害剤、例えば、抗CD73抗体）であり、MED19447である。MED19447は、CD73に特異的なモノクローナル抗体である。CD73によってアデノシンの細胞外産生が標的化されると、アデノシンの免疫抑制効果が低下し得る。MED19447は、例えば、CD73エクトヌクレオチダーゼ活性の阻害、AMP媒介性リンパ球抑制の緩和、及び同系腫瘍成長の阻害など、様々な活性を有することが報告された。MED19447は、腫瘍微小環境内で骨髄性及びリンパ性の両方の浸潤白血球集団

10

20

30

40

50

の変化をドライブすることができる。これらの変化には、例えば、CD8エフェクター細胞及び活性化マクロファージの増加、並びに骨髄系由来サプレッサー細胞（MDS C）及び制御性Tリンパ球の割合の低下が含まれる。

【1217】

IDO阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）及び／又はトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ（TDO）の阻害剤が使用される。いくつかの実施形態では、IDO阻害剤は、（4E）-4-[(3-クロロ-4-フルオロアニリノ)-ニトロソメチリデン]-1,2,5-オキサジアゾール-3-アミン（エパカドスタット又はINCB24360としても知られる）、インドキシモド（）、（1-メチル-D-トリプトファン）、α-シクロヘキシル-5H-イミダゾ[5,1-a]イソインドール-5-エタノール（NLG919としても知られる）、インドキシモド、及びBMS-986205（旧F001287）から選択される。

【1218】

例示的IDO阻害剤

いくつかの実施形態では、IDO/TDO阻害剤はインドキシモド（New Link Genetics）である。1-メチルトリプトファンのD異性体であるインドキシモドは、腫瘍が免疫介在性の破壊を逃れるための機構を破壊する経口投与型の小分子インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）経路阻害剤である。

【1219】

いくつかの実施形態では、IDO/TDO阻害剤はNLG919（New Link Genetics）である。NLG919は、無細胞アッセイでKi/EC50が7nM/75nMの強力なIDO（インドールアミン-（2,3）-ジオキシゲナーゼ）経路阻害剤である。

【1220】

いくつかの実施形態では、IDO/TDO阻害剤はエパカドスタット（CAS登録番号：1204669-58-8）である。エパカドスタットは、INCB24360又はINCB024360（Incyte）としても知られる。エパカドスタットは、IDO2又はトリプトファン2,3-ジオキシゲナーゼ（TDO）などの他の関連性のある酵素と比べて高度に選択的な、IC50が10nMの強力且つ選択的なインドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO1）阻害剤である。

【1221】

いくつかの実施形態では、IDO/TDO阻害剤はF001287（Flexus/BMS）である。F001287は、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ1（IDO1）の小分子阻害剤である。

【1222】

STINGアゴニスト

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式（I'）若しくは式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでSTINGアゴニストが使用される。いくつかの実施形態では、STINGアゴニストは、環状ジヌクレオチド、例えば、プリン又はピリミジン核酸塩基（例えば、アデノシン、グアニン、ウラシル、チミン、又はシトシン核酸塩基）を含む環状ジヌクレオチドである。いくつかの実施形態では、環状ジヌクレオチドの核酸塩基は同じ核酸塩基又は異なる核酸塩基を含む。

【1223】

いくつかの実施形態では、STINGアゴニストはアデノシン又はグアノシン核酸塩基を含む。いくつかの実施形態では、STINGアゴニストは1つのアデノシン核酸塩基と1つのグアノシン核酸塩基とを含む。いくつかの実施形態では、STINGアゴニストは

2つのアデノシン核酸塩基又は2つのグアノシン核酸塩基を含む。

【1224】

いくつかの実施形態では、STINGアゴニストは、例えば、修飾された核酸塩基、修飾されたリボース、又は修飾されたリン酸結合を含む修飾された環状ジヌクレオチドを含む。いくつかの実施形態では、修飾された環状ジヌクレオチドは、修飾されたリン酸結合、例えばチオホスフェートを含む。

【1225】

いくつかの実施形態では、STINGアゴニストは、2'，5'又は3'，5'リン酸結合を有する環状ジヌクレオチド（例えば、修飾された環状ジヌクレオチド）を含む。いくつかの実施形態では、STINGアゴニストは、リン酸結合に関してRp又はSp立体化学を有する環状ジヌクレオチド（例えば、修飾された環状ジヌクレオチド）を含む。

10

【1226】

いくつかの実施形態では、STINGアゴニストはMK-1454 (Merck) である。MK-1454は、STING経路を活性化させるインターフェロン遺伝子の環状ジヌクレオチド刺激剤 (STING) アゴニストである。例示的STINGアゴニストについては、例えば、国際公開第2017/027645号パンフレットに開示されている。

【1227】

ガレクチン阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン-1又はガレクチン-3阻害剤が使用される。いくつかの実施形態では、この組み合わせは、ガレクチン-1阻害剤とガレクチン-3阻害剤とを含む。いくつかの実施形態では、この組み合わせは、ガレクチン-1及びガレクチン-3の両方を標的化する二重特異性阻害剤（例えば、二重特異性抗体分子）を含む。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は、抗ガレクチン抗体分子、GR-MD-02 (Galec tin Therapeutics)、ガレクチン-3C (Mandal Med)、アングネックス (Anginex)、又はOTX-008 (OncoEthix, Merck) から選択される。ガレクチンは、βガラクトシダーゼ糖類に結合するタンパク質ファミリーである。

20

【1228】

ガレクチンタンパク質ファミリーは、ガレクチン-1、ガレクチン-2、ガレクチン-3、ガレクチン-4、ガレクチン-7、及びガレクチン-8を少なくとも含む。ガレクチンはS型レクチンとも称され、例えば細胞内及び細胞外機能を有する可溶性タンパク質である。

30

【1229】

ガレクチン-1及びガレクチン-3は、様々な腫瘍型で高発現である。ガレクチン-1及びガレクチン-3は血管新生を促進し、及び／又は骨髓系細胞を腫瘍促進性の表現型に向かって再プログラム化し、例えば、骨髓系細胞からの免疫抑制を亢進させることができる。可溶性ガレクチン-3はまた、浸潤T細胞に結合し、及び／又はそれを不活性化させることもできる。

40

【1230】

例示的ガレクチン阻害剤

いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は抗体分子である。ある実施形態では、抗体分子は単一特異性抗体分子であり、単一のエピトープに結合する。例えば、各々が同じエピトープに結合する複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を有する単一特異性抗体分子。ある実施形態では、ガレクチン阻害剤は抗ガレクチン、例えば、抗ガレクチン-1又は抗ガレクチン-3抗体分子である。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は抗ガレクチン-1抗体分子である。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は抗ガレクチン-3抗体分子である。

【1231】

50

ある実施形態において、抗体分子は多重特異性抗体分子であり、例えばそれは複数の免疫グロブリン可変ドメイン配列を含み、ここで複数のうちの第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第1のエピトープに対して結合特異性を有し、複数のうちの第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列が第2のエピトープに対して結合特異性を有する。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは、同じ抗原上、例えば、同じタンパク質（又は多量体タンパク質のサブユニット）上にある。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは重複する。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは重複しない。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは、異なる抗原上、例えば、異なるタンパク質（又は多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態では、多重特異性抗体分子は、第3、第4又は第5の免疫グロブリン可変ドメインを含む。ある実施形態では、多重特異性抗体分子は、二重特異性抗体分子、三重特異性抗体分子、又は四重特異性抗体分子である。

10

【1232】

ある実施形態では、ガレクチン阻害剤は多重特異性抗体分子である。ある実施形態では、多重特異性抗体分子は二重特異性抗体分子である。二重特異性抗体は、2つ以下の抗原に対して特異性を有する。二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する第1の免疫グロブリン可変ドメイン配列と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する第2の免疫グロブリン可変ドメイン配列とによって特徴付けられる。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは、同じ抗原上、例えば、同じタンパク質（又は多量体タンパク質のサブユニット）上にある。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは重複する。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは重複しない。ある実施形態では、第1及び第2のエピトープは、異なる抗原上、例えば、異なるタンパク質（又は多量体タンパク質の異なるサブユニット）上にある。ある実施形態において、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列と、第2のエピトープに対して結合特異性を有する重鎖可変ドメイン配列及び軽鎖可変ドメイン配列とを含む。ある実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有するハーフ抗体と、第2のエピトープに対して結合特異性を有するハーフ抗体とを含む。ある実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有するハーフ抗体、又はその断片と、第2のエピトープに対して結合特異性を有するハーフ抗体、又はその断片とを含む。ある実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1のエピトープに対して結合特異性を有するs c F v、又はその断片と、第2のエピトープに対して結合特異性を有するs c F v、又はその断片とを含む。ある実施形態では、ガレクチン阻害剤は二重特異性抗体分子である。ある実施形態では、第1のエピトープはガレクチン-1に位置し、第2のエピトープはガレクチン-3に位置する。

20

30

【1233】

二重特異性又はヘテロ二量体抗体分子の生成プロトコルは、限定はされないが、例えば、米国特許第5731168号明細書に記載される「ノブ・イン・ホール (k n o b i n a h o l e)」手法；例えば、国際公開第09/089004号パンフレット、国際公開第06/106905号パンフレット及び国際公開第2010/129304号パンフレットに記載されるとおりの、静電気ステアリングFc対合；例えば、国際公開第07/110205号パンフレットに記載されるとおりの、鎖交換改変ドメイン (S t r a n d E x c h a n g e E n g i n e e r e d D o m a i n : S E E D) ヘテロ二量体形成；例えば、国際公開第08/119353号パンフレット、国際公開第2011/131746号パンフレット、及び国際公開第2013/060867号パンフレットに記載されるとおりの、Fabアーム交換；例えば、米国特許第4433059号明細書に記載されるとおりの、例えば、アミン反応基及びスルフィドリル反応基を有するヘテロ二官能性試薬を使用した二重特異性構造を生成するための抗体架橋結合による、二重抗体コンジュゲート；例えば、米国特許第4444878号明細書に記載されるとおりの、2本の重鎖間のジスルフィド結合の還元酸化サイクルを通じた、異なる抗体からのハーフ抗体（重鎖－

40

50

軽鎖対又は F a b) の組換えにより生成される二重特異性抗体決定基 ; 例えば、米国特許第 5 2 7 3 7 4 3 号明細書に記載されるとおりの、三官能性抗体、例えば、スルフヒドリル反応基を通じて架橋された 3 つの F a b ' 断片 ; 例えば、米国特許第 5 5 3 4 2 5 4 号明細書に記載されるとおりの、生合成結合タンパク質、例えば、C 末端テールを通じて、好ましくはジスルフィド又はアミン反応性化学的架橋結合を通じて架橋された s c F v の対 ; 例えば、米国特許第 5 5 8 2 9 9 6 号明細書に記載されるとおりの、二官能性抗体、例えば、定常ドメインを置き換えたロイシンジッパー (例えば、c - f o s 及び c - j u n) を通じて二量体化された異なる結合特異性を有する F a b 断片 ; 例えば、米国特許第 5 5 9 1 8 2 8 号明細書に記載されるとおりの、二重特異性及びオリゴ特異性一価及びオリゴ価受容体、例えば、典型的には関連する軽鎖を有する一方の抗体の C H 1 領域と他方の抗体の V H 領域との間のポリペプチドスパーサーを介して連結された 2 つの抗体 (2 つの F a b 断片) の V H - C H 1 領域 ; 例えば、米国特許第 5 6 3 5 6 0 2 号明細書に記載されるとおりの、二重特異性 D N A - 抗体コンジュゲート、例えば、D N A の二本鎖片を介した抗体又は F a b 断片の架橋結合 ; 例えば、米国特許第 5 6 3 7 4 8 1 号明細書に記載されるとおりの、二重特異性融合タンパク質、例えば、間に親水性ヘリカルペプチドリンカーを有する 2 つの s c F v 及び完全な定常領域を含有する発現コンストラクト ; 例えば、米国特許第 5 8 3 7 2 4 2 号明細書に記載されるとおりの、概してダイアボディと称される、多価及び多特異性結合タンパク質、例えば、I g 重鎖可変領域の結合領域を含む第 1 のドメインと、I g 軽鎖可変領域の結合領域を含む第 2 のドメインとを有するポリペプチドの二量体 (二重特異性、三重特異性、又は四重特異性分子を作り出す高次構造もまた開示される ; 例えば、米国特許第 5 8 3 7 8 2 1 号明細書に記載されるとおりの、二量体化して二重特異性 / 多価分子を形成することのできる、抗体ヒンジ領域及び C H 3 領域にペプチドスパーサーでさらに接続した連結された V L 及び V H 鎖を有するミニボディコンストラクト ; 二量体を形成して二重特異性ダイアボディを形成することができる、いずれかの向きでショートペプチドリンカー (例えば、5 又は 1 0 アミノ酸) によるか又はリンカーは全くなしに連結される V H 及び V L ドメイン ; 例えば、米国特許第 5 8 4 4 0 9 4 号明細書に記載されるとおりの、三量体及び四量体 ; 例えば、米国特許第 5 8 6 4 0 1 9 号明細書に記載されるとおりの、C 末端の架橋基が V L ドメインとさらに会合して一連の F V (又は s c F v) を形成するペプチド結合によって接続した V H ドメイン (又はファミリーメンバー中の V L ドメイン) のストリング ; 及び、例えば、米国特許第 5 8 6 9 6 2 0 号明細書に記載されるとおりの、ペプチドリンカーで連結された V H 及び V L の両方のドメインを有する単鎖結合ポリペプチドが、非共有結合性の又は化学的な架橋結合を通じて多価構造に組み合わされ、例えば、s c F V 型又はダイアボディ型の両方のフォーマットを用いてホモ二価、ヘテロ二価、三価、及び四価構造を形成するものを例えば含め、当該技術分野において公知である。さらなる例示的多重特異性及び二重特異性分子並びにそれらの作製方法は、例えば、米国特許第 5 9 1 0 5 7 3 号明細書、米国特許第 5 9 3 2 4 4 8 号明細書、米国特許第 5 9 5 9 0 8 3 号明細書、米国特許第 5 9 8 9 8 3 0 号明細書、米国特許第 6 0 0 5 0 7 9 号明細書、米国特許第 6 2 3 9 2 5 9 号明細書、米国特許第 6 2 9 4 3 5 3 号明細書、米国特許第 6 3 3 3 3 9 6 号明細書、米国特許第 6 4 7 6 1 9 8 号明細書、米国特許第 6 5 1 1 6 6 3 号明細書、米国特許第 6 6 7 0 4 5 3 号明細書、米国特許第 6 7 4 3 8 9 6 号明細書、米国特許第 6 8 0 9 1 8 5 号明細書、米国特許第 6 8 3 3 4 4 1 号明細書、米国特許第 7 1 2 9 3 3 0 号明細書、米国特許第 7 1 8 3 0 7 6 号明細書、米国特許第 7 5 2 1 0 5 6 号明細書、米国特許第 7 5 2 7 7 8 7 号明細書、米国特許第 7 5 3 4 8 6 6 号明細書、米国特許第 7 6 1 2 1 8 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 0 4 5 8 7 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 0 7 6 4 0 6 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 2 / 1 0 3 3 4 5 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 2 0 7 3 4 6 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 2 1 1 0 7 8 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 2 1 9 6 4 3 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 2 2 0 3 8 8 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 2 4 2 8 4 7 A 1 号明細書、米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 0 3 4 0 3 A 1 号明細書、米国特

10

20

30

40

50

許出願公開第2005/004352A1号明細書、米国特許出願公開第2005/069552A1号明細書、米国特許出願公開第2005/079170A1号明細書、米国特許出願公開第2005/100543A1号明細書、米国特許出願公開第2005/136049A1号明細書、米国特許出願公開第2005/136051A1号明細書、米国特許出願公開第2005/163782A1号明細書、米国特許出願公開第2005/266425A1号明細書、米国特許出願公開第2006/083747A1号明細書、米国特許出願公開第2006/120960A1号明細書、米国特許出願公開第2006/204493A1号明細書、米国特許出願公開第2006/263367A1号明細書、米国特許出願公開第2007/004909A1号明細書、米国特許出願公開第2007/087381A1号明細書、米国特許出願公開第2007/128150A1号明細書、米国特許出願公開第2007/141049A1号明細書、米国特許出願公開第2007/154901A1号明細書、米国特許出願公開第2007/274985A1号明細書、米国特許出願公開第2008/050370A1号明細書、米国特許出願公開第2008/069820A1号明細書、米国特許出願公開第2008/152645A1号明細書、米国特許出願公開第2008/171855A1号明細書、米国特許出願公開第2008/241884A1号明細書、米国特許出願公開第2008/254512A1号明細書、米国特許出願公開第2008/260738A1号明細書、米国特許出願公開第2009/130106A1号明細書、米国特許出願公開第2009/148905A1号明細書、米国特許出願公開第2009/155275A1号明細書、米国特許出願公開第2009/162359A1号明細書、米国特許出願公開第2009/162360A1号明細書、米国特許出願公開第2009/175851A1号明細書、米国特許出願公開第2009/175867A1号明細書、米国特許出願公開第2009/232811A1号明細書、米国特許出願公開第2009/234105A1号明細書、米国特許出願公開第2009/263392A1号明細書、米国特許出願公開第2009/274649A1号明細書、欧州特許出願公開第346087A2号明細書、国際公開第00/06605A2号パンフレット、国際公開第02/072635A2号パンフレット、国際公開第04/081051A1号パンフレット、国際公開第06/020258A2号パンフレット、国際公開第2007/044887A2号パンフレット、国際公開第2007/095338A2号パンフレット、国際公開第2007/137760A2号パンフレット、国際公開第2008/119353A1号パンフレット、国際公開第2009/021754A2号パンフレット、国際公開第2009/068630A1号パンフレット、国際公開第91/03493A1号パンフレット、国際公開第93/23537A1号パンフレット、国際公開第94/09131A1号パンフレット、国際公開第94/12625A2号パンフレット、国際公開第95/09917A1号パンフレット、国際公開第96/37621A2号パンフレット、国際公開第99/64460A1号パンフレットに見られる。上記で参照した出願の内容は、全体として参照により本明細書に援用される。

【1234】

他の実施形態では、抗ガレクチン抗体分子、例えば、抗ガレクチン-1又は抗ガレクチン-3抗体分子（例えば、単一特異性、二重特異性、又は多重特異性抗体分子）は、別のパートナー、例えばタンパク質に、例えば、融合分子、例えば融合タンパク質として共有結合的に連結され、例えば融合される。一実施形態では、二重特異性抗体分子は、第1の標的（例えば、ガレクチン-1）に対する第1の結合特異性と、第2の標的（例えば、ガレクチン-3）に対する第2の結合特異性とを有する。

【1235】

本発明は、上記の抗体分子をコードする単離核酸分子、そのベクター及び宿主細胞を提供する。核酸分子としては、限定はされないが、RNA、ゲノムDNA及びcDNAが挙げられる。

【1236】

いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は、ガレクチン、例えばガレクチン-1又

10

20

30

40

50

はガレクチン-3に結合し、及びその機能を阻害することのできるペプチド、例えばタンパク質である。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は、ガレクチン-3に結合し、及びその機能を阻害することのできるペプチドである。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は、ペプチドガレクチン-3Cである。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は、米国特許第6,770,622号明細書（本明細書によって全体として参照により援用される）に開示されるガレクチン-3阻害剤である。

【1237】

ガレクチン-3Cは、ガレクチン-3のN末端トランケート型タンパク質であり、例えばガレクチン-3の競合阻害剤として機能する。ガレクチン-3Cは、例えば、癌細胞の表面上に例えばあるラミニン、及び細胞外マトリックス（ECM）内の他のβ-ガラクトシダーゼグリココンジュゲートに内因性ガレクチン-3が結合するのを妨げる。ガレクチン-3C及びペプチドを阻害する他の例示的ガレクチンについては、米国特許第6,770,622号明細書に開示されている。

10

【1238】

いくつかの実施形態では、ガレクチン-3Cは、配列番号279のアミノ酸配列、又はそれと実質的に同一の（例えば、90、95又は99%）同一のアミノ酸を含む。

【化210】

GAPAGPLIVPYNLPLPGGVVPRMLITILGTVKPNANRIALDFQRGNDVAFHFNPRFNENNRRVIVC
NTKLDNNWGREERQSVFPFESGKPFKIQVLVEPDHFKVAVNDAHLLQYNHRVKKLNEISKLGIS
GDIDITSASYTMI (配列番号279)

20

【1239】

いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤は、ガレクチン-1に結合し、及びその機能を阻害することのできるペプチドである。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤はペプチドアンギネックス（Anginex）である：アンギネックス（Anginex）は、ガレクチン-1に結合する抗血管新生ペプチド（anti-angiogenic peptide）である（Salomonsson E, et al., (2011) Journal of Biological Chemistry, 286(16):13801-13804）。アンギネックス（Anginex）がガレクチン-1に結合すると、例えば、ガレクチン-1の血管新生促進（pro-angiogenic）効果が干渉を受け得る。

30

【1240】

いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤、例えば、ガレクチン-1又はガレクチン-3阻害剤は、非ペプチド性トポミメティクス分子である。いくつかの実施形態では、非ペプチド性トポミメティクスガレクチン阻害剤は、OTX-008（OncoEthix）である。いくつかの実施形態では、非ペプチド性トポミメティクスは、米国特許第8,207,228号明細書（これは全体として参照により本明細書に援用される）に開示される非ペプチド性トポミメティクスである。OTX-008、別名PTX-008又はカリックスアレノール0118は、ガレクチン-1の選択的アロステリック阻害剤である。OTX-008は、化学名：N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-{[26,27,28-トリス({[2-(ジメチルアミノ)エチル]カルバモイル}メトキシ)ペンタシクロ[19.3.1.1,7.1,.15,]オクタコサー1(25),3(28),4,6,9(27),1012,15,17,19(26),21,23-ドデカエン-25-イル]オキシ}アセトアミドを有する。

40

【1241】

いくつかの実施形態では、ガレクチン、例えば、ガレクチン-1又はガレクチン-3阻害剤は、炭水化物ベースの化合物である。いくつかの実施形態では、ガレクチン阻害剤はGR-MD-02（Galectin Therapeutics）である。

50

【1242】

いくつかの実施形態では、GR-MD-02はガレクチン-3阻害剤である。GR-MD-02は、例えばガラクトアラビノーラムノガラクトツロネート (galactoarabinorhamnogalacturonate) と称されるガラクトース分枝多糖である。GR-MD-02及び他のガラクトース分枝ポリマー、例えば、ガラクトアラビノーラムノガラクトツロネート (galactoarabinorhamnogalacturonate) について、米国特許第8,236,780号明細書及び米国特許出願公開第2014/0086932号明細書（これらの内容全体は本明細書において全体として参照により援用される）に開示されている。

【1243】

MEK阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでMEK阻害剤が使用される。いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、トラメチニブ、セルメチニブ、AS703026、BIX 02189、BIX 02188、CI-1040、PD0325901、PD98059、U0126、XL-518、G-38963、又はG02443714から選択される。いくつかの実施形態では、MEK阻害剤はトラメチニブである。

【1244】

例示的MEK阻害剤

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤はトラメチニブである。トラメチニブは、JTP-74057、TMT212、N-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル}フェニル)アセトアミド、又はメキニスト (Mekinist) (CAS名871700-17-3)としても知られる。

【1245】

他の例示的MEK阻害剤

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、化学名：(5-[(4-ブロモ-2-クロロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミドを有するセルメチニブを含む。セルメチニブは、例えば国際公開第2003077914号パンフレットに記載されるとおり、AZD6244又はARRY 142886としても知られる。

【1246】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、AS703026、BIX 02189又はBIX 02188を含む。

【1247】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、例えば国際公開第2000035436号パンフレットに記載されるとおり、2-[(2-クロロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(シクロプロピルメトキシ)-3,4-ジフルオロベンズアミド (別名CI-1040又はPD184352)を含む。

【1248】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、例えば国際公開第2002006213号パンフレットに記載されるとおり、N-[(2R)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミド (別名PD0325901)を含む。

【1249】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、Biaffin GmbH & Co., KG、独国から入手可能な2'-アミノ-3'-メトキシフラボン (別名PD98059)を含む。

10

20

30

40

50

【1250】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、例えば米国特許第2,779,780号明細書に記載されるとおり、2,3-ビス[アミノ[(2-アミノフェニル)チオ]メチレン]ーブタンジニトリル(別名U0126)を含む。

【1251】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤は、CAS番号1029872-29-4を有する、且つACC Corp.から入手可能なXL-518(別名GDC-0973)を含む。

【1252】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤はG-38963を含む。

【1253】

いくつかの実施形態では、MEK阻害剤はG02443714(別名AS703206)を含む。

【1254】

MEK阻害剤のさらなる例は、国際公開第2013/019906号パンフレット、国際公開第03/077914号パンフレット、国際公開第2005/121142号パンフレット、国際公開第2007/04415号パンフレット、国際公開第2008/024725号パンフレット及び国際公開第2009/085983号パンフレット(これらの内容は参照により本明細書に援用される)に開示される。MEK阻害剤のさらなる例としては、限定はされないが、2,3-ビス[アミノ[(2-アミノフェニル)チオ]メチレン]ーブタンジニトリル(別名U0126及び米国特許第2,779,780号明細書に記載される);(3S,4R,5Z,8S,9S,11E)-14-(エチルアミノ)-8,9,16-トリヒドロキシ-3,4-ジメチル-3,4,9,19-テトラヒドロ-1H-2-ベンゾオキサシクロテトラデシン-1,7(8H)-ジオン(別名E6201、国際公開第2003076424号パンフレットに記載される);ベムラフェニブ(PLX-4032、CAS 918504-65-1);(R)-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-4,7(3H,8H)-ジオン(TAK-733、CAS 1035555-63-5);ピマセルチブ(AS-703026、CAS 1204531-26-9);2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1,5-ジメチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド(AZD 8330);及び3,4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-[(3-オキソ-[1,2]オキサジナン-2-イル)メチル]ベンズアミド(CH 4987655号明細書又はRo 4987655号明細書)が挙げられる。

【1255】

c-MET阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでc-MET阻害剤が使用される。多くの腫瘍細胞型に過剰発現し又は突然変異する受容体チロシンキナーゼであるc-METは、腫瘍細胞増殖、生存、浸潤、転移、及び腫瘍血管新生において主要な役割を果たす。c-METを阻害すると、c-METタンパク質を過剰発現するか、又は構成的に活性化したc-METタンパク質を発現する腫瘍細胞において細胞死が誘導され得る。

【1256】

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤は、カプマチニブ(INC280)、JNJ-3887605、AMG 337、LY2801653、MSC2156119J、クリゾチニブ、チバンチニブ、又はゴルバチニブから選択される。

【1257】

例示的c-MET阻害剤

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤は、カプマチニブ（INC280）、又は米国特許第7,767,675号明細書、及び同第8,461,330号明細書（これらは全体として参照により援用される）に記載される化合物を含む。

【1258】

他の例示的c-MET阻害剤

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤はJNJ-38877605を含む。JNJ-38877605は、c-Metの経口投与可能な小分子阻害剤である。JNJ-38877605はc-METに選択的に結合し、それによりc-METリン酸化を阻害し、c-Metシグナル伝達経路を破壊する。

【1259】

いくつかの実施形態では、c-Met阻害剤はAMG 208である。AMG 208は、c-METの選択的小分子阻害剤である。AMG 208は、c-METのリガンド依存的及びリガンド非依存的活性化を阻害してそのチロシンキナーゼ活性を阻害し、それによりc-Metを過剰発現する腫瘍に細胞成長阻害を生じさせ得る。

【1260】

いくつかの実施形態では、c-Met阻害剤はAMG 337を含む。AMG 337は、c-Metの経口投与で生体利用可能な阻害剤である。AMG 337はc-METに選択的に結合し、それによりc-METシグナル伝達経路を破壊する。

【1261】

いくつかの実施形態では、c-Met阻害剤はLY2801653を含む。LY2801653は、c-Metの経口投与可能な小分子阻害剤である。LY2801653はc-METに選択的に結合し、それによりc-METリン酸化を阻害し、c-Metシグナル伝達経路を破壊する。

【1262】

いくつかの実施形態では、c-Met阻害剤はMSC2156119Jを含む。MSC2156119Jは、c-Metの経口投与で生体利用可能な阻害剤である。MSC2156119Jはc-METに選択的に結合し、それによりc-METリン酸化が阻害され、c-Met媒介性シグナル伝達経路が破壊される。

【1263】

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤はカプマチニブである。カプマチニブはINC28060としても知られる。カプマチニブは、c-METの経口投与で生体利用可能な阻害剤である。カプマチニブはc-Metに選択的に結合し、それによりc-Metリン酸化を阻害し、c-Metシグナル伝達経路を破壊する。

【1264】

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤はクリゾチニブを含む。クリゾチニブはPF-02341066としても知られる。クリゾチニブは、受容体チロシンキナーゼ未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）及びc-Met／肝細胞増殖因子受容体（HGF）の経口投与可能なアミノピリジンベースの阻害剤である。クリゾチニブは、ATP競合的に、ALKキナーゼ及びALK融合タンパク質に結合し、それを阻害する。加えて、クリゾチニブはc-Metキナーゼを阻害し、c-Metシグナル伝達経路を破壊する。まとめると、この薬剤は腫瘍細胞成長を阻害する。

【1265】

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤はゴルバチニブを含む。ゴルバチニブは、潜在的な抗新生物活性を有するc-MET及びVEGFR-2の経口投与で生体利用可能なデュアルキナーゼ阻害剤である。ゴルバチニブはc-MET及びVEGFR-2の両方に結合し、それらの活性を阻害するものであり、これにより、これらの受容体チロシンキナーゼを過剰発現する腫瘍細胞の腫瘍細胞成長及び生存が阻害され得る。

【1266】

いくつかの実施形態では、c-MET阻害剤はチバンチニブである。チバンチニブは、ARQ 197としても知られる。チバンチニブは、c-METの経口投与で生体利用可

10

20

30

40

50

能な小分子阻害剤である。チバンチニブはc-METタンパク質に結合し、c-Metシグナル伝達経路を破壊するものであり、これにより、c-METタンパク質を過剰発現するか、又は構成的に活性化したc-Metタンパク質を発現する腫瘍細胞において細胞死が誘導され得る。

【1267】

TGF-β阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせで形質転換成長因子β(別名TGF-β、TGFβ、TGFb、又はTGF-ベータ、本明細書では同義的に使用される)阻害剤が使用される。特定の実施形態では、本明細書に記載される組み合わせは、形質転換成長因子β(別名TGF-β、TGFβ、TGFb、又はTGF-ベータ、本明細書では同義的に使用される)阻害剤を含む。

【1268】

TGF-βは、例えば、骨形成タンパク質(BMP)、成長分化因子、アクチビン及びインヒピンを含む、構造的に関連性のあるサイトカインの大型ファミリーに属する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるTGF-β阻害剤は、TGF-βの1つ以上のアイソフォーム(例えば、TGF-β1、TGF-β2、又はTGF-β3のうちの1つ、2つ、又は全て)に結合し、及び/又はそれを阻害することができる。

【1269】

正常な条件下では、TGF-βは、例えば抗増殖応答及びアポトーシス応答の誘導を通じて恒常性を維持し、上皮、内皮、神経及び造血細胞系統の成長を制限する。TGF-βに対する細胞応答には、カノニカル及び非カノニカルなシグナル伝達経路が関与する。TGF-β/Smadカノニカル経路の活性化は、TGF-βの抗増殖効果を媒介し得る。非カノニカルなTGF-β経路は、さらなる細胞内経路、例えば、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ/プロテインキナーゼB、Rho様GTPアーゼを活性化し(Tian et al. Cell Signal. 2011; 23(6): 951-62; Globe et al. N Engl J Med. 2000; 342(18): 1350-8)、ひいては上皮間葉転換(EMT)及び/又は細胞運動性を調節し得る。

【1270】

TGF-βシグナル伝達経路の変化は、ヒト疾患、例えば、癌、心血管疾患、線維化、生殖障害、及び創傷治癒に関連する。理論によって拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形態では、癌におけるTGF-βの役割は疾患セッティング(例えば、腫瘍ステージ及び遺伝子変化)及び/又は細胞コンテクストに依存すると考えられる。例えば、癌の後期では、TGF-βは、例えば、腫瘍成長を促進し(例えば、EMTを誘導し)、抗腫瘍免疫応答を遮断し、腫瘍関連の線維化を増加させ、又は血管新生を亢進させることにより、癌に関連した過程を調節し得る(Wakefield and Hill Nat Rev Cancer. 2013; 13(5): 328-41)。特定の実施形態では、本明細書に記載されるTGF-β阻害剤を含む組み合わせを使用して、後期の癌、転移性癌、又は進行癌が処置される。

【1271】

前臨床エビデンスは、免疫調節においてTGF-βが重要な役割を果たすことを示している(Wojtowicz-Praga Invest New Drugs. 2003; 21(1): 21-32; Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6): 220-7)。TGF-βは、幾つかの機構、例えば、Th2免疫表現型へのTヘルパー平衡のシフト; 抗腫瘍Th1型応答及びM1型マクロファージの阻害; 細胞傷害性CD8+ Tリンパ球(CTL)、NKリンパ球及び樹状細胞機能の抑制、CD4+CD25+制御性T細胞の生成; 又は免疫抑制性サイトカイン(例えば、IL10又はVEGF)、炎症誘発性サイトカイン(例えば、IL6、TNFα、又はIL1)の

10

20

30

40

50

分泌及び遺伝毒性活性を有する活性酸素種（ROS）の生成によって媒介される腫瘍促進活性を有するM2型マクロファージの促進によって宿主免疫応答を下方制御し得る（Yang et al. Trends Immunol. 2010; 31(6): 220-7; Truty and Urrutia Pancreatology. 2007; 7(5-6): 423-35; Achyut et al Gastroenterology. 2011; 141(4): 1167-78）。

【1272】

例示的TGF-β阻害剤

いくつかの実施形態では、TGF-β阻害剤は、XOMA 089、又は国際公開第2012/167143号パンフレット（これはその全体が参照により援用される）に開示される化合物を含む。

【1273】

XOMA 089はXPA. 42. 089としても知られる。XOMA 089は、TGF-βベータ1及び2リガンドに特異的に結合してそれを中和する完全ヒトモノクローナル抗体である。

【1274】

XOMA 089の重鎖可変領域は、

【化211】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGGTFSSYAISWVRQAPGQGLEWMGGIPIFGTANYAQKF
QGRVTITADESTSTAYMELSSLRSED TAVYYCARGLWEVRALPSVYWGQGLTVTVSS (配列番号
284)

（国際公開第2012/167143号パンフレットに配列番号6として開示される）のアミノ酸配列を有する。XOMA 089の軽鎖可変領域は、

【化212】

SYELTQPPSVSVAPGQTARITCGANDIGSKSVHWYQQKAGQAPVLVVSSEDIIRPSGIPERISGSNSG
NTATLTISRVEAGDEADYYCQVWDRSDQYVFGTGTKVTVLG (配列番号285)

（国際公開第2012/167143号パンフレットに配列番号8として開示される）のアミノ酸配列を有する。

【1275】

XOMA 089はヒトTGF-βアイソフォームに高親和性で結合する。概して、XOMA 089はTGF-β1及びTGF-β2に高親和性で結合し、及びそれより程度は低いTGF-β3に結合する。Biacoreアッセイでは、ヒトTGF-βに対するXOMA 089のK_Dは、TGF-β1について14.6 pM、TGF-β2について67.3 pM、及びTGF-β3について948 pMである。3つ全てのTGF-βアイソフォームへの高親和性結合を所与とすれば、特定の実施形態では、XOMA 089は、本明細書に記載されるとおりのXOMA 089の用量でTGF-β1、2及び3に結合するものと予想される。XOMA 089はげっ歯類及びカニクイザルTGF-βと交差反応し、インビトロ及びインビボで機能活性を示すため、げっ歯類及びカニクイザルが毒性研究に適切な種となる。

【1276】

他の例示的TGF-β阻害剤

いくつかの実施形態では、TGF-β阻害剤はフレソリムマブ（CAS登録番号：948564-73-6）を含む。フレソリムマブはGC1008としても知られる。フレソリムマブは、TGF-βベータアイソフォーム1、2及び3に結合してそれを阻害するヒトモノクローナル抗体である。

【1277】

フレソリムマブの重鎖は、

【化 2 1 3】

QVQLVQSGAEVKKPGSSVKVSCKASGYTFSSNVISWVRQAPGQGLEWMGGVPIVDIANYAQR
KGRVTITADESTSTTYMELSSLRSEDTAVYYCASTLGLVLDAMDYWGQGTLLTVSSASTKGPSV
FPLAPCSRSTSESTAALGCLVKDYFPEPVTVSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSGLYSLSSVTVPS
SLGTKTYTCNVDHKPSNTKVDKRVESKYGPPCPCSCAPEFLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVT
CVVVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQFNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKCK
VSNKGLPSSIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPE
NNYKTTTPVLDSDGSFFLYSRLTVDKSRWQEGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLSLGLK (配列
番号280)

10

のアミノ酸配列を有する。

【1 2 7 8】

フレソリムマブの軽鎖は、

【化 2 1 4】

ETVLTQSPGTLSPGERATLSCRASQSLGSSYLAWYQQKPGQAPRLLIYGASSRAPGIPDRFSGS
GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYADSPITFGQGTREIKRTVAAPSVFIFPPSDEQLKSGTASV
VCLLNNFYPREAKVQWKVDNALQSGNSQESVTEQDSKSTYLSSTLTLSKADYEKHKVYACE
VTHQGLSSPVTKSFNRGEC (配列番号281)

20

のアミノ酸配列を有する。

【1 2 7 9】

フレソリムマブについては、例えば、国際公開第 2 0 0 6 / 0 8 6 4 6 9 号パンフレット、並びに米国特許第 8 , 3 8 3 , 7 8 0 号明細書及び同第 8 , 5 9 1 , 9 0 1 号明細書（これらは全体として参照により援用される）に開示されている。

【1 2 8 0】

IL-1β 阻害剤

30

インターロイキン-1 (IL-1) サイトカインファミリーは、炎症及び免疫応答において中心的な役割を有する一群の分泌型多面的サイトカインである。癌を含めた複数の臨床セッティングで IL-1 の増加が観察される (Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606)。IL-1 ファミリーは、とりわけ、IL-1 ベータ (IL-1b)、及び IL-1 アルファ (IL-1a) を含む。IL-1b は、肺癌、乳癌及び結腸直腸癌で上昇し (Voronov et al. (2014) Front Physiol. p. 114)、予後不良に関連する (Apte et al. (2000) Adv. Exp. Med. Biol. p. 277-88)。理論によって拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形態では、腫瘍微小環境に由来する及び悪性細胞によって得られる分泌型 IL-1b は、一部には抑制性好中球を動員することにより、腫瘍細胞増殖を促進し、侵襲性を増加させ、及び抗腫瘍免疫応答を減退させると考えられる (Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Miller et al. (2007) J. Immunol. p. 6933-42)。実験データからは、IL-1b を阻害すると腫瘍負荷及び転移が低下することが示される (Voronov et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. p. 2645-50)。

40

【1 2 8 1】

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式 (I') 若しくは式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若

50

しくは互変異性体との組み合わせでインターロイキン-1ベータ（IL-1β）阻害剤が使用される。いくつかの実施形態では、IL-1β阻害剤は、カナキマブ、ゲボキズマブ、アナキンラ、又はリロナセプトから選択される。いくつかの実施形態では、IL-1β阻害剤はカナキマブである。

【1282】

例示的IL-1β阻害剤

いくつかの実施形態では、IL-1β阻害剤はカナキマブである。カナキマブはACZ885又はILARIS（登録商標）としても知られる。カナキマブは、ヒトIL-1βの生物活性を中和するヒトモノクローナルIgG1/κ抗体である。

【1283】

カナキマブについては、例えば、国際公開第2002/16436号パンフレット、米国特許第7,446,175号明細書、及び欧州特許第1313769号明細書に開示されている。カナキマブの重鎖可変領域は、

【化215】

MEFGLSWVFLVALLRGVQCQVQLVESGGGVVQPGRSRLSCAASGFTFSVYGMNWVRQAPGK
GLEWVAIIWYDGDNQYYADSVKGRFTISRDN SKNTLYLQMNGLRAEDTAVYYCARDLRTGPF
YWGQGTLLVTVSS (配列番号282)

（米国特許第7,446,175号明細書に配列番号1として開示される）のアミノ酸配列を有する。カナキマブの軽鎖可変領域は、

【化216】

MLPSQLIGFLLLWVPASRGEIVLTQSPDFQSVPKEKVTITCRASQSIGSSLHWYQQKPDQSPKLLI
KYASQSFSGVPSRFSGSGSGTDFTLTINSLEAEDAAAYYCHQSSSLPFTFGPGTKVDIK (配列番号283)

（米国特許第7,446,175号明細書に配列番号2として開示される）のアミノ酸配列を有する。

【1284】

カナキマブは、例えば、成人及び小児のクリオピリン関連周期性症候群（CAPS）の処置、全身性若年性特発性関節炎（SJIA）の処置、成人の急性痛風関節炎発作の対症療法、及び他のIL-1βによってドライブされる炎症性疾患に使用されている。理論によって拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形態では、IL-1β阻害剤、例えばカナキマブは、例えば、腫瘍微小環境への免疫抑制性好中球の動員、腫瘍血管新生の刺激、及び／又は転移の促進を含めたIL-1bの1つ以上の機能を例えば遮断することにより、抗腫瘍免疫応答を増加させることができると考えられる（Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606）。

【1285】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される組み合わせは、IL-1β阻害剤、カナキマブ、又は国際公開第2002/16436号パンフレットに開示される化合物と、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えばPD-1の阻害剤（例えば抗PD-1抗体分子）とを含む。IL-1は、炎症及び免疫応答において中心的な役割を有する分泌型多面的サイトカインである。癌を含めた複数の臨床セッティングでIL-1の増加が観察される（Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Dinarello (2010) Eur. J. Immunol. p. 599-606）。IL-1bは、肺癌、乳癌及び結腸直腸癌で上昇し（Vorontsov et al. (2014) Front Physiol. p. 114）、予後不良に関連する（Apte et al. (2000) Adv. Exp. Med. Biol. p. 277-88）。理論によって拘束されることを望むものではないが、いくつかの実施形

10

20

30

40

50

態では、腫瘍微小環境に由来する及び悪性細胞によって得られる分泌型IL-1bは、一部には抑制性好中球を動員することにより、腫瘍細胞増殖を促進し、侵襲性を増加させ、及び抗腫瘍免疫応答を減退させると考えられる (Apte et al. (2006) Cancer Metastasis Rev. p. 387-408; Miller et al. (2007) J. Immunol. p. 6933-42)。実験データからは、IL-1bを阻害すると腫瘍負荷及び転移が低下することが示される (Voronov et al. (2003) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. p. 2645-50)。カナキマブはIL-1bに結合し、IL-1媒介性シグナル伝達を阻害することができる。従って、特定の実施形態では、IL-1β阻害剤、例えばカナキマブは、PD-1の阻害剤 (例えば、抗PD-1抗体分子) の免疫介在性抗腫瘍効果を亢進させ、又はそれを亢進させるために使用される。

10

【1286】

いくつかの実施形態では、IL-1β阻害剤、カナキマブ、又は国際公開第2002/16436号パンフレットに開示される化合物と、免疫チェックポイント分子の阻害剤、例えばPD-1の阻害剤 (例えば抗PD-1抗体分子) とは、各々が、組み合わせで所望の抗腫瘍活性を実現する用量及び／又はタイムスケジュールで投与される。

【1287】

MDM2阻害剤

いくつかの実施形態では、疾患、例えば癌の処置に、式(I')若しくは式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体との組み合わせでマウス二重微小染色体2ホモログ(MDM2)阻害剤が使用される。MDM2のヒトホモログはHDM2としても知られる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるMDM2阻害剤はHDM2阻害剤としても知られる。いくつかの実施形態では、MDM2阻害剤は、HDM201又はCGM097から選択される。

20

【1288】

ある実施形態において、MDM2阻害剤は、障害、例えば本明細書に記載される障害の処置のため、(S)-1-(4-クロロフェニル)-7-イソプロポキシ-6-メトキシ-2-(4-(メチル((1r, 4S)-4-(4-メチル-3-オキソピペラジン-1-イル)シクロヘキシル)メチル)アミノ)フェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-3(4H)-オン (別名CGM097) 又は国際公開第2011/076786号パンフレットに開示される化合物を含む)。一実施形態では、本明細書に開示される治療薬はCGM097と組み合わせて使用される。

30

【1289】

ある実施形態では、MDM2阻害剤は、p53及び／又はp53/Mdm2相互作用の阻害剤を含む。ある実施形態では、MDM2阻害剤は、障害、例えば本明細書に記載される障害の処置のため、(S)-5-(5-クロロ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-6-(4-クロロフェニル)-2-(2,4-ジメトキシピリミジン-5-イル)-1-イソプロピル-5,6-ジヒドロピロロ[3,4-d]イミダゾール-4(1H)-オン (別名HDM201)、又は国際公開第2013/111105号パンフレットに開示される化合物を含む。一実施形態では、本明細書に開示される治療薬はHDM201と組み合わせて使用される。いくつかの実施形態では、HDM201は経口投与される。

40

【1290】

一実施形態では、本明細書に開示される組み合わせは、インビボでの癌の処置に好適である。例えば、本組み合わせは、癌性腫瘍の成長の阻害に使用することができる。本組み合わせはまた、本明細書における障害の処置のため、標準ケア処置 (例えば、癌又は感染性障害に対するもの)、ワクチン (例えば、治療用ワクチン)、細胞療法、放射線療法、手術、又は任意の他の治療薬又はモダリティのうちの1つ以上と組み合わせて使用することもできる。例えば、免疫を抗原特異的に亢進させることを実現するため、本組み合わせを目的の抗原と共に投与することができる。

50

【実施例】

【1291】

本開示は、以下の実施例及び合成スキームによってさらに例示され、これらは、本開示の範囲又は趣旨を本明細書に記載の特定の手順に限定するものと解釈されるべきではない。特定の実施形態を例示するために実施例が提供され、それにより本開示の範囲に対する限定が意図されないことを理解されたい。さらに、本開示の趣旨及び／又は添付の特許請求の範囲から逸脱することなく、当業者にそれ自体を示唆し得る様々な他の実施形態、修正形態及びそれらの均等物に依存し得ることを理解すべきである。

【1292】

本開示の化合物は、有機合成の分野で公知の方法により調製され得る。全ての方法において、化学の一般的な原則に従い、必要に応じて感受性又は反応性基の保護基が使用され得ることが理解される。保護基は、有機合成の標準的な方法に従い操作される。(T. W. Green and P. G. M. Wuts (1999) *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons)。これらの基は、当業者に容易に明らかな方法を使用して、化合物合成の都合の良い段階で除去される。

【1293】

分析方法、材料及び器具類

特に明記しない限り、試薬及び溶媒は、商業的供給者から受け取り使用された。特に明記しない限り、プロトン核磁気共鳴 (NMR) スペクトルは、Bruker Avance 分光計又は Varian Oxford 400 MHz 分光計のいずれかから入手した。スペクトルは、ppm (δ) で与えられ、結合定数 J は、ヘルツで報告される。内部標準としてテトラメチルシラン ($(\text{CH}_3)_4\text{Si}$) が使用された。化学シフトは、NMR スペクトルデータに示されているように、ジメチルスルホキシド (δ 2.50)、メタノール (δ 3.31)、クロロホルム (δ 7.26) 又は他の溶媒に比較して ppm で報告される。少量の乾燥サンプル (2–5 mg) を適切な重水素化溶媒 (1 mL) に溶解する。化学名は、ケンブリッジソフト (CambridgeSoft) の ChemBioDraw Ultra v14 を使用して生成された。

【1294】

ウォーターシステム (Acquity UPLC 及び Micromass ZQ 質量分析計) 又は Agilent-1260 Infinity (6120 四重極) を使用して、質量スペクトル (ESI-MS) を収集した。報告されている全ての質量は、他に記録がない限り、プロトン化された親イオンの m/z である。サンプルを MeCN、DMSO 又は MeOH などの取得可能な溶媒に溶解し、自動サンプルハンドラーを使用しカラムに直接注入した。

【1295】

以下の例及び本明細書の他の部分で用いられる略語は以下である：

AgOTf トリフルオロメタンスルホン酸銀

AI BN アゾビスイソブチロニトリル

aq 水溶液

Boc tert-ブチルオキシカルボニル

Bu ブチル

Bu₄NI 又は TBAI ヨウ化テトラブチルアンモニウム

br 幅広

DAST 三フッ化ジエチルアミノ硫黄

DBAD アゾジカルボン酸ジ-tert-ブチル

DBU 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン

DCM ジクロロメタン又は塩化メチレン

d 二重線

dd 二重線の二重線

10

20

30

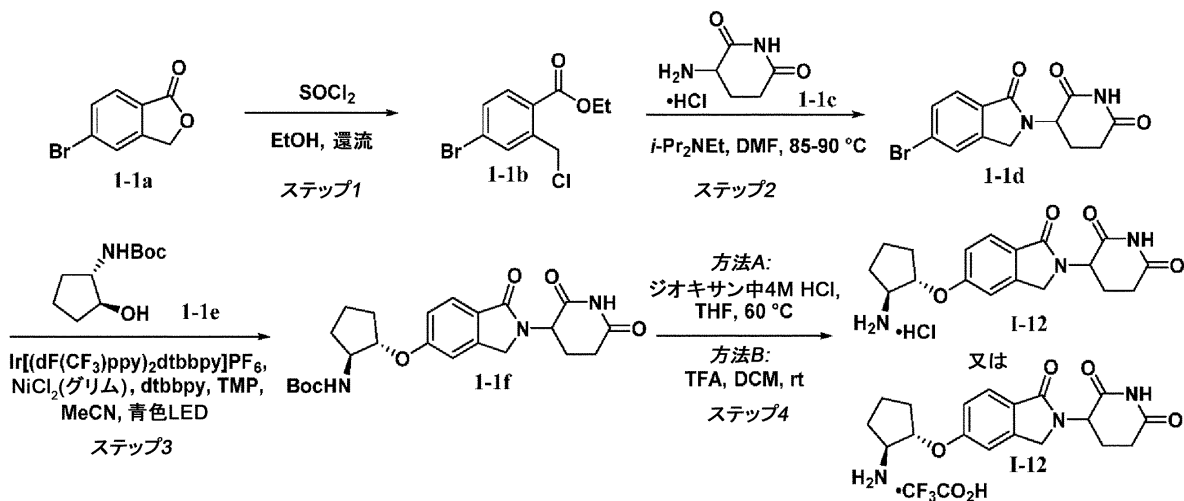
40

50

d d d	二重線の二重線の二重線	
d d d d	二重線の二重線の二重線の二重線	
D H P	ジヒドロピラン	
D I A D	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
D M A	N, N-ジメチルアセトアミド	
D M A P	4-ジメチルアミノピリジン	
D M E	1, 2-ジメトキシエタン (グリム)	
D M F	N, N-ジメチルホルムアミド	
D M P	デス・マーチンペルヨージナン	
D M S O	ジメチルスルホキシド	10
d q	四重線の二重線	
d t	三重線の二重線	
d t d	二重線の三重線の二重線	
d t b b p y	4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ビピリジン	
E C ₅₀	50%効果濃度 (認定)	
E t	エチル	
E t 2 O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
E t O H	エタノール	
E t 3 S i H	トリエチルシラン	20
g	グラム	
h又はhr	時間	
h e p t	七重線	
h e p t d	二重線の七重線	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
H R M S	高共鳴質量分析法	
i - P r	イソプロピル	
i - P r 2 N E t又はD I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
I P A	イソプロパノール	
I r [(d F (C F ₃) p p y) 2 d t b b p y] P F 6	4, 4'-ビス(1, 1-ジメチルエチル)-2, 2'-ビピリジン-N1, N1'-ビス[3, 5-ジフルオロ-2-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フェニル-C]イリジウム(II)	30
I	ヘキサフルオロホスフェート	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析法	
L D A	リチウムジイソプロピルアミド	
L E D	発光ダイオード	
M	モル濃度	
m	多重線	
M e	メチル	
M e C N	アセトニトリル	40
M e O H	メタノール	
m g	ミリグラム	
M H z	メガヘルツ	
m i n	分	
m L	ミリリットル	
m m o l	ミリモル	
M s	メタンスルホニル	
M s O H	メタンスルホン酸	
M S	質量分析法	
M T B E	メチルtert-ブチルエーテル	50

μ W	マイクロ波	
NaBH(OAc) ₃	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
NaHCO ₃	炭酸ナトリウム	
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム	
NBS	N-ブロモコハク酸イミド	
NMP	1-メチル-2-ピロリジノン	
NMR	核磁気共鳴	
O/N	一晚	
Ph	フェニル	
PhMe	トルエン	10
Pyr	ピリジン	
q	四重線	
qd	二重線の四重線	
quint	五重線	
quintd	二重線の五重線	
rt	室温	
Rt	保持時間	
RuPhos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシビフェニル	
s	一重線	
sat.	飽和	20
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
SPA	シンチレーション近接アッセイ	
SOCl ₂	塩化チオニル	
SEM	2-(トリメチルシリル)エトキシメチル	
t	三重線	
t-Bu又はtBu	tert-ブチル	
TBAB	臭化テトラブチルアンモニウム	
TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム	
TBS	tert-ブチルジメチルシリル	
t-BuONa	ナトリウムtert-ブトキシドtd	二重線の三重線
td	二重線の二重線の三重線	30
TEA又はEt ₃ N又はNEt ₃	トリエチルアミン	
Tf	トリフルオロメタンスルホン酸塩又はトリフレート	
THF	テトラヒドロフラン	
TFA又はCF ₃ CO ₂ H	トリフルオロ酢酸	
TfE	2, 2, 2-トリフルオロエタノール	
Ti(i-OPr) ₄	チタン(IV)イソプロポキシド	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
TMP	2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン	
TMS	トリメチルシリル	40
Ts	トシル	
tt	二重線の三重線の三重線	
UPLC	超高速液体クロマトグラフィー	
【1296】		
実施例1: 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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又はCF ₃ CO ₂ H塩(I-12)		

【化 2 1 7】



ステップ1. エチル 4-ブromo-2-(クロロメチル)ベンゾエート (1-1b)

EtOH (12 L) 中の 5-ブromoフタリド (1-1a, 1200 g、5.633 mol) の攪拌懸濁液を 68~72 °C に加熱した。次に SOCl₂ (2.40 L、33.0 mol) を 7 時間の時間をかけて滴下して加えた。反応混合物を減圧下で約 4 L に濃縮し、次に水 (5 L) 及び MTBE (5 L) を加えた。得られた混合物を 40 分間攪拌した。相を分離させて、水相を MTBE (1×5 L) で抽出した。合わせた有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (5 L) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、1-1b (1450 g、5.25 mol、93% 収率) を淡褐色の固体として得た。MS [M+Na]⁺ = 298.9. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 5.00 (s, 2H), 4.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1297】

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

DMF (5.0 L) 中の 3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (1-1c、596.3 g、3.623 mol) 及び i-Pr₂NEt (2.50 L、14.3 mol) の攪拌懸濁液に 1-1b (1000 g、3.623 mmol) を加え、得られた反応混合物を 85~90 °C で 24 時間攪拌した。次に反応混合物を室温になるまで放冷し、水 (20 L) を加え、得られた混合物を 12 時間攪拌した。形成された沈殿物をろ過し、水 (5 L) 及び MeOH (2 L) で洗浄した。この粗製固体を MeOH (5 L) 中に 1 時間スラリー化し、ろ過し、MeOH (2 L) で洗浄した。次に得られた固体を EtOAc (10 L) に取り、1 時間攪拌した。次に入手された懸濁液をろ過し、EtOAc (5 L) で洗浄し、減圧下に 45~50 °C で乾燥させて、1-1d (740 g、2.29 mol、63% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+1]⁺ = 323.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 7.91-7.88 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 8.1, 1.6 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 17.7 Hz, 1H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.45-2.29 (m, 1H), 2.01 (dtd, J = 12.7, 5.3, 2.3 Hz, 1H).

【1298】

ステップ3. tert-ブチル((1S,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)カルバメート (1-1f)

10

20

30

40

50

窒素雰囲気下でMeCN (25 mL) 中の3-(5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (1-1d, 2.65 g, 8.20 mmol)、tert-ブチル ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート (1-1e, 1.50 g, 7.45 mmol)、NiCl₂ (グリム) (0.082 g, 0.37 mmol)、dtbbpy (0.100 g, 0.373 mmol) 及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (0.083 g, 0.075 mmol) の攪拌懸濁液に、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (40-2, 1.90 mL, 11.2 mmol) を加えた。次に得られた混合物を青色LED光照射下に室温で70時間激しく攪拌した。次に反応混合物をDCM (20 mL) で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~12% EtOH: EtOAc (v/v=1:3) で溶出して精製し、1-1f (1.03 g, 2.11 mmol, 28%収率) を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺=388.1.¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.02 (s, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.11 (ddd, J=13.1, 5.1, 2.8 Hz, 1H), 4.68-4.61 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.40-4.25 (m, 2H), 4.04-3.97 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 2H), 2.41-2.24 (m, 1H), 2.21-1.98 (m, 3H), 1.89-1.70 (m, 3H), 1.53-1.44 (m, 1H), 1.41 (s, 9H).

【1299】

ステップ4. 方法A. 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (I-12)

THF (5 mL) 中のtert-ブチル ((1S, 2S)-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) オキシ) シクロペンチル) カルバメート (1-1f, 1.50 g, 2.99 mmol) の攪拌溶液にジオキサン (2.0 mL, 8.0 mmol) 中4M HClを加えた。入手された反応混合物を60℃で2時間攪拌した。白色の沈殿物の形成が観察された。反応混合物をEt₂O (15 mL) で希釈し、ろ過した。沈殿物をEt₂O (4×) で洗浄し、次に減圧下で乾燥させて、I-12の塩酸塩 (1.01 g, 2.66 mmol, 89%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=344.1.¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.36 (s, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 7.34-7.18 (m, 1H), 7.08 (dt, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.95-4.82 (m, 1H), 4.41 (dd, J=17.3, 3.5 Hz, 1H), 4.28 (dd, J=17.3, 2.8 Hz, 1H), 3.62 (s, 1H), 2.99-2.83 (m, 1H), 2.69-2.54 (m, 1H), 2.47-2.31 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H), 2.18-2.06 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.89-1.62 (m, 4H).

【1300】

ステップ5. 方法B. 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンCF₃CO₂H塩 (I-12)

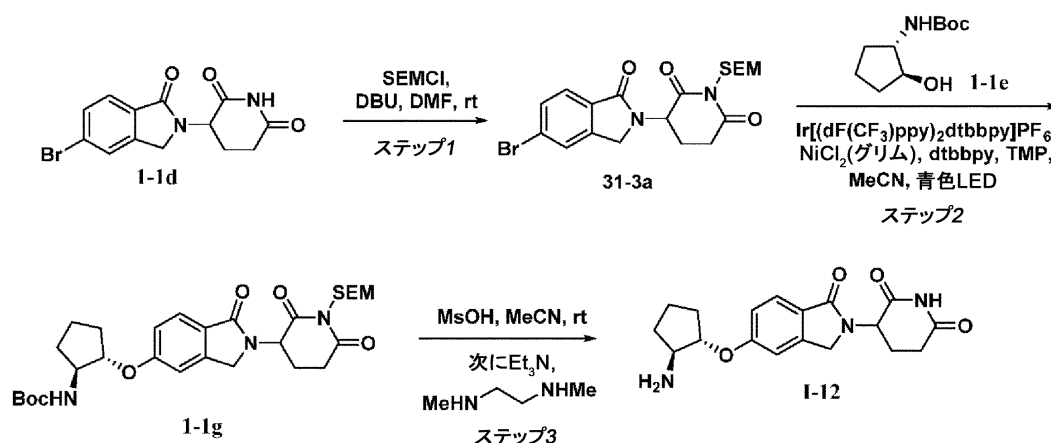
DCM (4.3 mL) 中のtert-ブチル ((1S, 2S)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) カルバメート (1-1f, 573 mg, 1.29 mmol) の攪拌溶液にCF₃CO₂H (1.1 mL, 13 mmol) を加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、PhMeと共沸混合して、所望の粗製生成物 (I-12のTFA塩) を淡黄色の泡として得た (定量的収率を仮定)。この粗製生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺=344.4.¹H NMR (40

0 MHz, メタノール- d_4) δ 7.74 (dd, $J=8.4, 1.3$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=0.7$ Hz, 1H), 7.13–7.09 (m, 1H), 5.12 (ddd, $J=13.4, 5.2, 2.7$ Hz, 1H), 4.86–4.76 (m, 1H), 4.50–4.37 (m, 2H), 3.77 (td, $J=8.1, 5.3$ Hz, 1H), 2.90 (ddd, $J=17.6, 13.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.78 (ddd, $J=17.6, 4.7, 2.4$ Hz, 1H), 2.55–2.40 (m, 1H), 2.42–2.23 (m, 2H), 2.16 (dtd, $J=12.9, 5.3, 2.4$ Hz, 1H), 1.99–1.87 (m, 2H), 1.87–1.74 (m, 1H), 1.79–1.65 (m, 1H).

【1301】

或いは、1-1dからI-12への変換はまた、以下の合成手順によって実現した：

【化218】



ステップ1. 3-((5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン (31-3a)

DMF (95 mL) 中の1-1d (10.0 g、30.9 mmol) 及びDBU (6.9 mL、46 mmol) の攪拌溶液に0℃でSEMCl (6.6 mL、37 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温になるまで加温させておき、次に5時間攪拌した。さらなる分量のDBU (3.5 mL、23 mmol) 及びSEMCl (3.3 mL、19 mmol) を加え、攪拌をさらに2時間継続した。次に反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液 (250 mL) でクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を最小限の量のEtOAc (約50 mL) に溶解させて、Et₂O：ヘプタン (v/v=1:2、400 mL) を加えた。得られた混濁した溶液を-5℃で一晩静置しておいた。形成された沈殿物をろ過し、ヘプタン (×3) で洗浄し、真空下で乾燥させて、31-3a (11.53 g、25.4 mmol、82%収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺=453.4. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 5.37–5.09 (m, 3H), 4.48 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.74–3.50 (m, 2H), 3.11–2.98 (m, 1H), 2.94–2.83 (m, 1H), 2.33 (qd, $J=13.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.24–2.15 (m, 1H), 0.97–0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1302】

ステップ2. tert-ブチル ((1S,2S)-2-((2-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメート (1-1g)

窒素雰囲気下にある脱気したMeCN (16 mL) 中の31-3a (2.00 g、4.41 mmol)、1-1e (0.888 g、4.41 mmol)、NiCl₂ (グリム)

(0.048 g、0.22 mmol)、dtbbpy (0.059 g、0.22 mmol) 及び $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (0.049 g、0.044 mmol) の攪拌溶液に 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (40-2、0.75 mL、4.4 mmol) を加え、得られた混合物を青色 LED 光照射下に室温で 24 時間激しく攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0%~100% EtOAc で溶出して精製し、1-1 g (2.19 g、3.82 mmol、87% 収率) を黄色の固体として得た。MS $[\text{M}-\text{H}]^- = 572.5$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.11-7.05 (m, 1H), 5.29-5.16 (m, 1H), 5.12-5.02 (m, 2H), 4.69-4.64 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 1H), 4.24 (dd, $J=17.0, 9.1$ Hz, 1H), 3.95-3.85 (m, 1H), 3.64-3.47 (m, 2H), 3.13-3.01 (m, 1H), 2.87-2.74 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 1H), 2.12-1.97 (m, 3H), 1.86-1.60 (m, 3H), 1.59-1.47 (m, 1H), 1.40 (s, 9H), 0.90-0.83 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1303】

ステップ 3. 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12)

窒素雰囲気下にある DCM (53 mL) 中の 1-1 g (6.85 g、9.55 mmol) の溶液にメタンスルホン酸 (2.5 mL、38 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を 0°C に冷却し、トリエチルアミン (10.7 mL、76 mmol) 及び N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (1.23 mL、11.5 mmol) を加え、攪拌を室温で 4 時間継続した。さらなる N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.51 mL、4.8 mmol) を加え、攪拌を室温で 30 分間継続した。反応混合物を 50% 飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM : イソプロパノール ($v/v=4:1$ 、 $\times 4$) で抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、濃縮乾固した。材料を最小量の DCM に懸濁し、過剰量のジエチルエーテルを加えた。得られた懸濁液を 1 時間超音波処理し、ろ過し、ジエチルエーテル ($\times 3$) でリンスした。固体を回収し、高真空オーブンにおいて 50°C で一晩乾燥させて、I-12 (3.02 g、8.80 mmol、92% 収率) をクリーム色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 344.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 1H), 7.03 (dd, $J=8.2, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.47-4.33 (m, 2H), 4.25 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.34-3.25 (m, 3H), 2.91 (ddd, $J=17.5, 13.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.37 (qd, $J=13.1, 4.1$ Hz, 1H), 2.26-2.11 (m, 1H), 2.03-1.84 (m, 2H), 1.82-1.58 (m, 3H), 1.42-1.32 (m, 1H).

【1304】

実施例 2: 3-(5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-13)

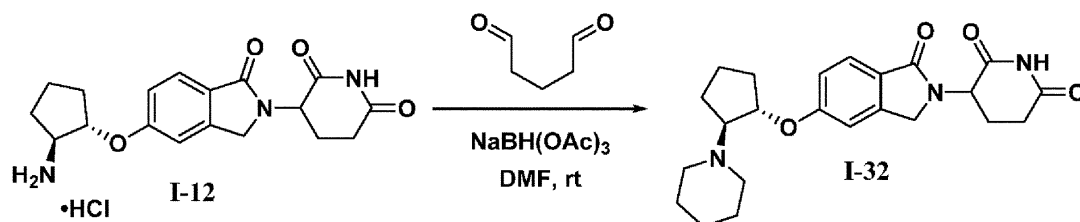
10

20

30

40

50

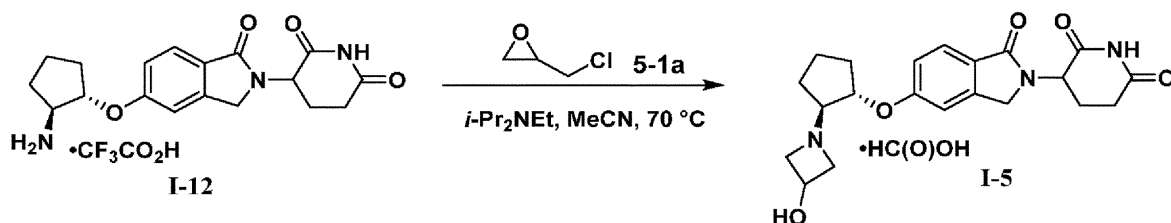


実施例 4 : 3 - (5 - ((1 S , 2 S) - 2 - (エチルアミノ) シクロペンチル) オキ

20

実施例 5：3-(5-((1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-5)
【化222】

30



40

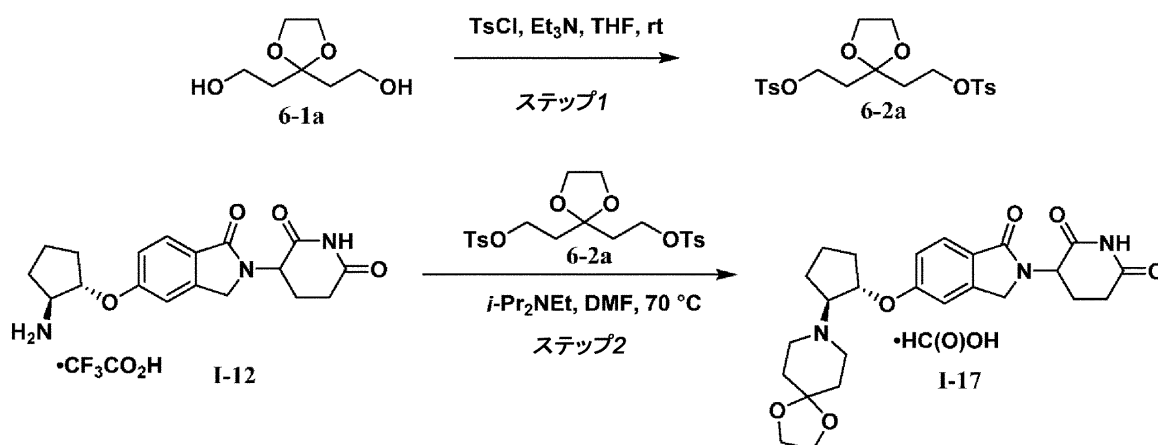
50

5%収率)を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 400$. ^1H NMR (400 MHz, MeCN- d_3) δ 8.28 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.09–7.06 (m, 1H), 7.01 (dd, $J=8.4, 2.3$ Hz, 1H), 5.04 (ddd, $J=13.4, 5.2, 2.0$ Hz, 1H), 4.67 (dt, $J=6.9, 4.0$ Hz, 1H), 4.40–4.24 (m, 3H), 3.90 (dt, $J=15.2, 7.6$ Hz, 2H), 3.47–3.27 (m, 3H), 2.86–2.75 (m, 1H), 2.71 (ddd, $J=17.6, 4.8, 2.6$ Hz, 1H), 2.47–2.33 (m, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.11 (dtd, $J=13.0, 5.3, 2.6$ Hz, 1H), 1.82–1.65 (m, 3H), 1.57–1.47 (m, 1H).

【1308】

実施例6：3-(5-((1S, 2S)-2-(1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-17)

【化223】



ステップ1. (1, 3-ジオキソラン-2, 2-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(6-2a)

-10℃でTHF(6mL)中の2, 2'-((1, 3-ジオキソラン-2, 2-ジイル)ジエタノール(6-1a、300mg、1.85mmol)及びEt₃N(0.65mL、4.6mmol)の攪拌溶液にTHF(1mL)中のTsCl(882mg、4.62mmol)の溶液を加え、得られた混合物を室温になるまで加温させておき、次に6日間攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~60%EtOAcで溶出して精製し、6-2a(426mg、0.905mmol、49%収率)を白色の混濁した油として生じさせ、これは静置させると結晶化した。MS $[M+H]^+ = 471$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.77 (d, $J=8.3$ Hz, 4H), 7.39–7.32 (m, 4H), 4.07 (t, $J=6.9$ Hz, 4H), 3.84 (s, 4H), 2.45 (s, 6H), 1.95 (t, $J=6.9$ Hz, 4H).

【1309】

ステップ2. 3-(5-((1S, 2S)-2-(1, 4-ジオキサー-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-17)

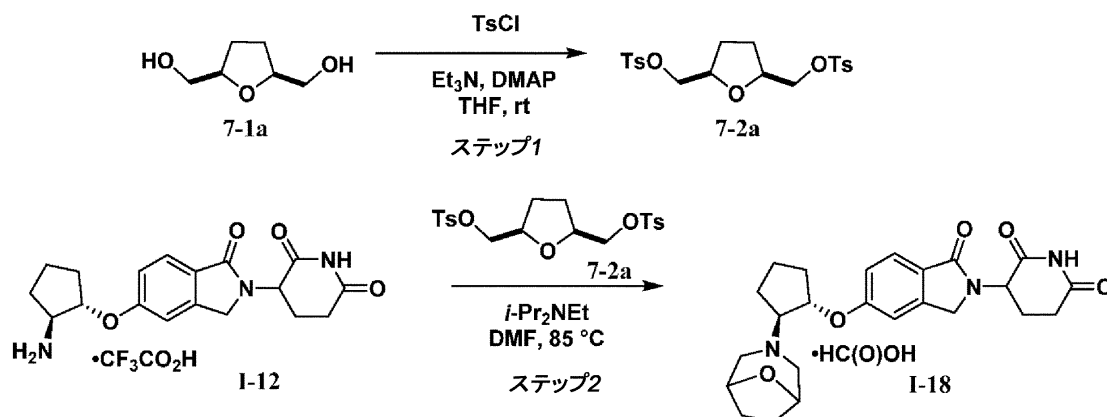
DMF(1mL)中のI-12のTFA塩(25mg、0.055mmol)及び(1, 3-ジオキソラン-2, 2-ジイル)ビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(6-2a、25mg、0.053mmol)の攪拌溶液に*i*-Pr₂NEt(0.05mL、0.3mmol)を加え、得られた混合物を70℃に2日間加熱した。反応混合物を室温になるまで放冷し、PhMeと共沸混合した。この粗製

材料を逆相HPLC (10mM NH₄OH含有MeCN/H₂Oで溶出)により精製し、ギ酸(3滴)が入ったチューブに収集した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-17のギ酸塩(4mg、0.007mmol、13.5%収率)を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺=470.5. ¹H NMR (400MHz, MeCN-d₃) δ 8.22 (d, J=1.0Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.01 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 5.03 (ddd, J=13.4, 5.2, 2.2Hz, 1H), 4.70 (ddd, J=7.6, 4.6, 2.7Hz, 1H), 4.36 (dd, J=16.8, 5.5Hz, 1H), 4.28 (dd, J=16.8, 2.1Hz, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.03-2.96 (m, 1H), 2.86-2.75 (m, 1H), 2.71 (ddd, J=17.7, 4.8, 2.5Hz, 1H), 2.63-2.55 (m, 4H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.74-1.68 (m, 3H), 1.65 (t, J=5.7Hz, 4H), 1.54 (dtd, J=12.0, 9.4, 7.1Hz, 1H).

【1310】

実施例7: 3-(5-((1S, 2S)-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-18)

【化224】



ステップ1. (cis-テトラヒドロフラン-2, 5-ジイル)ビス(メチレン)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(7-2a)

THF (7mL)中のcis-2, 5-ビスヒドロキシメチル-テトラヒドロフラン(7-1a、263mg、1.99mmol)及びDMAP (24mg、0.20mmol)の攪拌溶液にEt₃N (1.3mL、9.3mmol)を加え、得られた混合物を0℃に冷却した。塩化トシル(835mg、4.38mmol)を加え、得られた混合物を室温になるまで加温させておき、次に一晩攪拌した。次に反応混合物を水(25mL)で希釈し、EtOAc (150mL)を加えた。次に有機層を水(25mL)、飽和NaHCO₃水溶液(30mL)、及びブライン(30mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~60%EtOAcで溶出して精製し、7-2aを白色の固体として得た(488.6mg、1.098mmol、55%収率)。MS [M+H₂O]⁺=458.4. ¹H NMR (400MHz, DCM-d₂) δ 7.87-7.73 (m, 4H), 7.48-7.37 (m, 4H), 4.10 (dddd, J=11.1, 6.4, 4.3, 1.9Hz, 2H), 4.02-3.85 (m, 4H), 2.49 (s, 6H), 2.07-1.91 (m, 2H), 1.76-1.61 (m, 2H).

【1311】

ステップ2. 3-(5-((1S, 2S)-2-(8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン

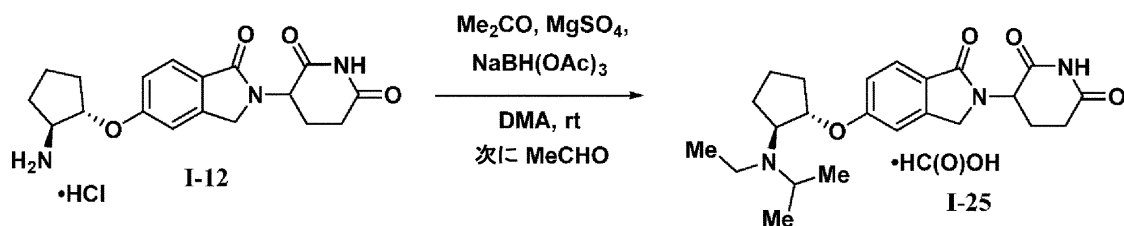
−2−イル) ピペリジン−2, 6−ジオンHC(O)OH塩 (I−18)

DMF (2 mL) 中のI−12のTFA塩 (54.9 mg、0.120 mmol) 及び (cis−テトラヒドロフラン−2, 5−ジイル) ビス(メチレン) ビス(4−メチルベンゼンスルホネート) (7−2a、68.3 mg、0.155 mmol) の攪拌溶液に i-Pr₂NEt (0.10 mL、0.57 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2日間攪拌した。次に反応混合物を85℃に加熱し、一晩攪拌した。得られた混合物をEtOAc (80 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。次に有機層をMgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、I−18のギ酸塩を白色の固体として得た (2.3 mg、4.5 μmol、4%収率)。MS [M+H]⁺ = 440.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (t, J=2.7 Hz, 1H), 7.05 (dt, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.15–5.01 (m, 1H), 4.69 (d, J=6.9 Hz, 1H), 4.48–4.10 (m, 4H), 2.97–2.75 (m, 1H), 2.63–2.58 (m, 1H), 2.38 (dd, J=13.0, 4.3 Hz, 1H), 2.35–2.24 (m, 3H), 2.10–2.03 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.81 (d, J=7.4 Hz, 3H), 1.74–1.57 (m, 5H), 1.49 (d, J=12.2 Hz, 1H).

【1312】

実施例8: 3−(5−((1S, 2S)−2−(エチル(イソプロピル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)−1−オキソイソインドリン−2−イル) ピペリジン−2, 6−ジオンHC(O)OH塩 (I−25)

【化225】

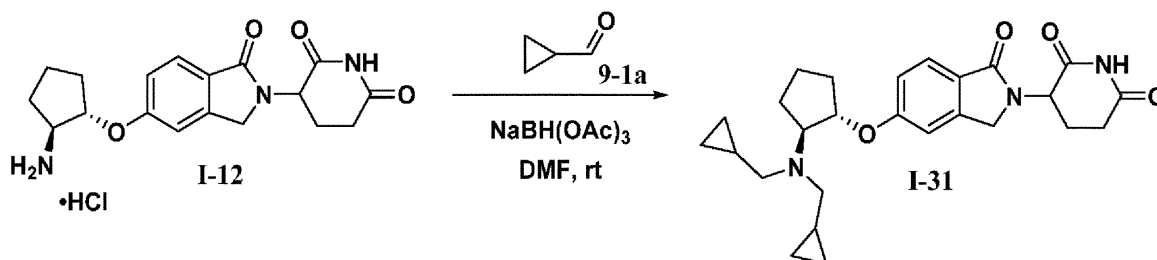


DMA (1.0 mL) 中のI−12のHCl塩 (50 mg、0.13 mmol)、アセトン (0.03 mL、0.4 mmol) 及びMgSO₄ (32 mg、0.26 mmol) の攪拌懸濁液に、NaBH(OAc)₃ (84 mg、0.40 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にアセトアルデヒド (2−1、0.04 mL、0.7 mmol) を加え、得られた混合物をさらに4時間攪拌した。この反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、フリット装着シリンジでろ過した。得られた溶液を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により直接精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、I−25のギ酸塩 (6.1 mg、0.013 mmol、10%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 414.2. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.95 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 4.95 (ddd, J=13.3, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 4.91–4.84 (m, 1H), 4.27 (dd, J=16.7, 4.1 Hz, 1H), 4.19 (dd, J=16.7, 4.9 Hz, 1H), 3.56–3.44 (m, 1H), 3.29–3.17 (m, 1H), 2.85–2.57 (m, 4H), 2.31 (qd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.09–1.97 (m, 2H), 1.96–1.88 (m, 1H), 1.74–1.55 (m, 4H), 1.14–0.96 (m, 9H).

【1313】

実施例9：3-（5-（（（1S，2S）-2-（ビス（シクロプロピルメチル）アミノ）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-31）

【化226】



10

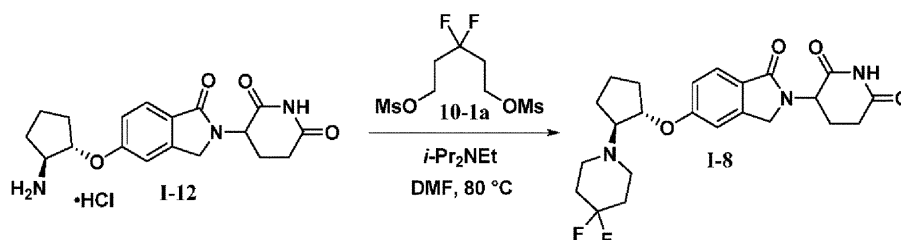
DMF（1mL）中のI-12のHCl塩（26mg、0.068mmol）及びNaBH（OAc）₃（43.5mg、0.205mmol）の攪拌溶液にシクロプロパンカルバルデヒド（9-1a、0.02mL、0.2mmol）を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりEtOAc中0%～10%Et₃Nで溶出して精製し、I-31（12.6mg、0.0272mmol、40%収率）を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺ = 452.3. ¹H NMR（400MHz，DCM-d₂）δ 8.24（s，1H），7.68（d，J=8.4Hz，1H），7.17（s，1H），7.10-7.00（m，1H），5.22-5.02（m，1H），4.62（s，1H），4.41-4.21（m，2H），3.70-3.46（m，1H），2.89-2.72（m，2H），2.66-2.23（m，5H），2.20-2.10（m，1H），1.92（s，2H），1.84-1.63（m，3H），1.54（s，1H），0.97-0.82（m，2H），0.45（s，4H），0.23-0.01（m，4H）。

20

【1314】

実施例10：3-（5-（（（1S，2S）-2-（4，4-ジフルオロピペリジン-1-イル）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-8）

【化227】



40

3，3-ジフルオロペンタン-1，5-ジイルジメタンスルホネート10-1aを米国特許出願公開第2017/145026 A1号明細書に記載されるとおり調製した。

【1315】

DMF（0.7mL）中のI-12のHCl塩（26mg、0.068mmol）及びi-Pr₂NEt（0.05mL、0.3mmol）の攪拌溶液に10-1a（30.4mg、0.103mmol）を加え、得られた混合物を80℃で72時間攪拌した。次に反応混合物を室温になるまで放冷し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりEtOAc中0%～10%Et₃Nで溶出して精製し、I-8（2.4mg、5.3μmol、8%収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 448

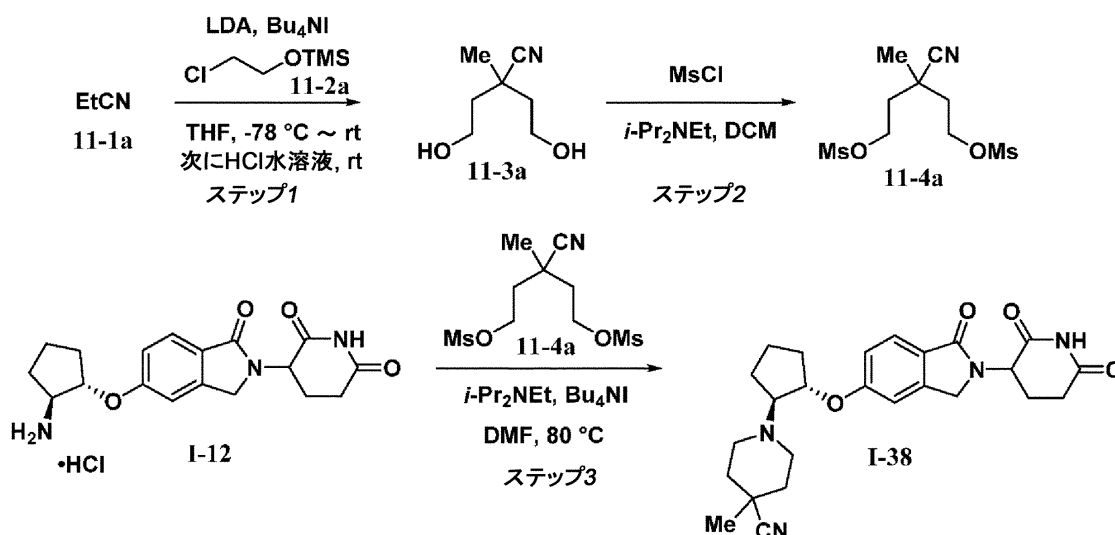
50

. 1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ 8.03 (s, 1H), 7.68–7.57 (m, 1H), 6.99–6.84 (m, 2H), 5.04 (ddd, $J=13.4, 5.3, 2.0$ Hz, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 4.31–4.17 (m, 2H), 3.03–2.89 (m, 1H), 2.84–2.68 (m, 2H), 2.63–2.47 (m, 4H), 2.34–2.18 (m, 1H), 2.15–2.07 (m, 1H), 2.03–1.79 (m, 5H), 1.75–1.62 (m, 3H), 1.53–1.41 (m, 2H).

【1316】

実施例11：1-((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル (I-38)

【化228】



ステップ1．4-ヒドロキシ-2-((2-ヒドロキシエチル)-2-メチルブタンニトリル (11-3a)

窒素雰囲気下にあるTHF (30 mL) 中のプロピオノニトリル (11-1a、1.30 mL、18.2 mmol) 及び Bu_4NI (0.67 g、1.8 mmol) の攪拌溶液にLDA (12.1 mL、18.2 mmol、シクロヘキサン中1.5 M) を -78°C で滴下して加え、得られた混合物を -78°C で30分間攪拌し、室温に加温し、次にさらに30分間攪拌した。この反応混合物を -78°C に冷却し、(2-クロロエトキシ)トリメチルシラン (11-2a、2.9 mL、18 mmol) を滴下して加え、次に得られた混合物を室温に加温し、1時間攪拌した。次に反応混合物を -78°C に冷却し、さらなる分量のLDA (12.1 mL、18.2 mmol、シクロヘキサン中1.5 M) を滴下して加えた。得られた混合物を -78°C で30分間攪拌し、次に室温に加温し、さらに30分間攪拌した。この反応混合物を -78°C に冷却し、2回目の当量の(2-クロロエトキシ)トリメチルシラン (11-2a、2.9 mL、18 mmol) を滴下して加え、反応混合物を室温に加温させておき、次に3時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液でクエンチし、 Et_2O (×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製生成物をTHF (10 mL) に溶解させて、0.5 M HCl (5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌した。次に反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、 EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAc で溶出して精製し、11-3a (250 mg、1.75 mmol、10%収率) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム

—d) δ 3.95–3.84 (m, 4H), 2.23 (s, 2H), 2.05–1.95 (m, 2H), 1.93–1.84 (m, 2H), 1.43 (s, 3H).

【1317】

ステップ2. 3-シアノ-3-メチルペンタン-1, 5-ジイルジメタンスルホネート (11-4a)

DCM (3mL) 中の11-3a (260mg、1.83mmol) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.3mL、7.3mmol) の攪拌溶液に0℃でメタンスルホニルクロリド (0.28mL、3.6mmol) を加え、得られた混合物を0℃で2時間、次に室温で3時間攪拌した。次に反応混合物を水 (2mL) でクエンチし、DCM (×2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、粗製11-4aを黄色の油として得た。この粗製生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (400MHz, DCM- d_2) δ 4.36 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 4H), 3.01 (s, 6H), 2.12 (dt, $J=14.7, 6.5\text{Hz}$, 2H), 1.99 (dt, $J=14.7, 6.4\text{Hz}$, 2H), 1.41 (s, 3H).

【1318】

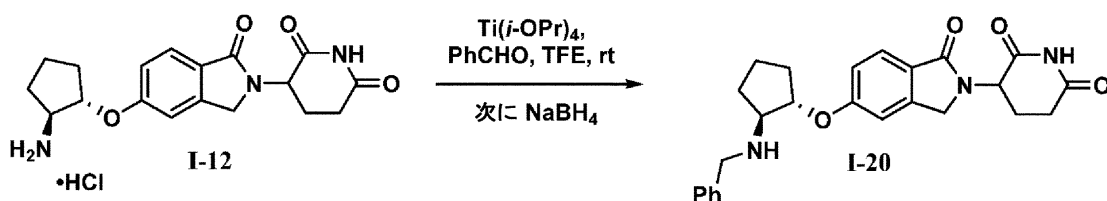
ステップ3. 1-((1S, 2S)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル (I-38)

DMF (3mL) 中のI-12のHCl塩 (500mg、1.32mmol)、 Bu_4NI (49mg、0.13mmol) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (1.1mL、6.6mmol) の攪拌溶液に11-4a (433mg、1.45mmol) を加え、反応混合物を80℃で5日間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0~100% EtOAc: EtOH ($v/v=3:1$) で溶出して精製し、I-38 (104.7mg、0.232mmol、18%収率) を淡いベージュ色の固体として得た。MS $[M+H]^+=451.1$. ¹H NMR (400MHz, DCM- d_2) δ 8.23 (s, 1H), 7.71–7.66 (m, 1H), 7.09–6.90 (m, 2H), 5.10 (ddd, $J=13.3, 5.2, 3.1\text{Hz}$, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.41–4.19 (m, 2H), 3.10–2.75 (m, 4H), 2.48–2.22 (m, 3H), 2.21–2.11 (m, 1H), 2.11–1.96 (m, 2H), 1.95–1.81 (m, 2H), 1.80–1.64 (m, 3H), 1.63–1.40 (m, 4H), 1.34 (s, 3H).

【1319】

実施例12: 3-(5-((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-20)

【化229】



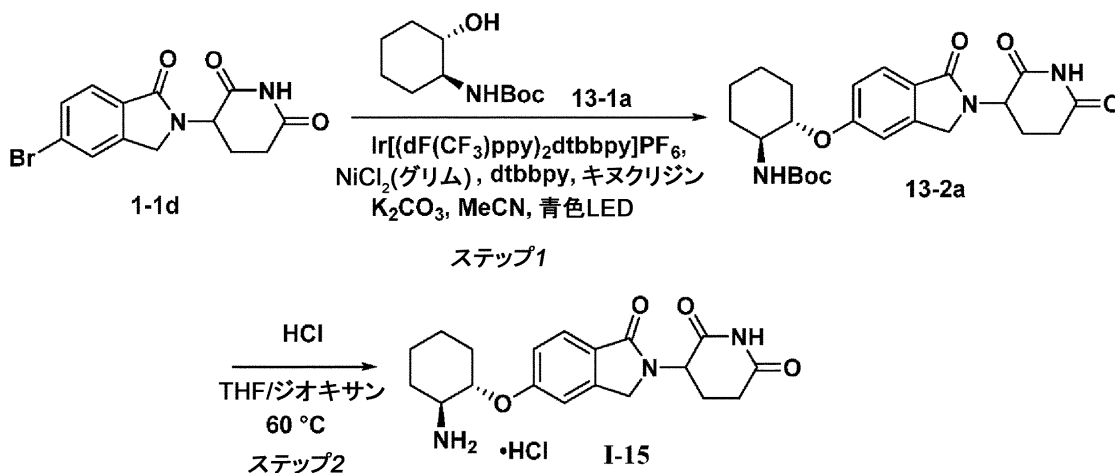
窒素雰囲気下にある無水2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.2mL) 中のI-12のHCl塩 (50mg、0.13mmol) 及びベンズアルデヒド (0.02mL、0.2mmol) の攪拌溶液に $\text{Ti}(i\text{-OPr})_4$ (0.04mL、0.1mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に NaBH_4 (7.5mg、0.20mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温でさらに3時間攪拌した。この反応混合物を1Mギ酸水溶液 (0.2mL) でクエンチし、ろ過した。得られた溶液を逆相H

PLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出)により直接精製した。純粋な画分を合わせ、凍結乾燥して、I-20 (30.2mg、0.062mmol、47%収率)を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺=434.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.58 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.13 (dd, J=6.6, 2.1Hz, 1H), 7.00 (dt, J=8.4, 2.6Hz, 1H), 5.07 (ddd, J=13.2, 5.1, 3.2Hz, 1H), 4.71-4.55 (m, 1H), 4.43-4.16 (m, 2H), 3.80-3.67 (m, 2H), 3.14-3.04 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=17.4, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.45-2.31 (m, 1H), 2.20-2.08 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H), 1.81-1.59 (m, 3H), 1.57-1.45 (m, 1H).

【1320】

実施例13: 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (I-15)

【化230】



ステップ1. tert-ブチル((1S, 2S)-2-((2-(2,6-ジオキシピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート(13-2a)

窒素雰囲気下にある3-(5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(1-1d、1600mg、4.95mmol)、tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(13-1a、1066mg、4.95mmol)、NiCl₂(グリム)(54mg、0.25mmol)、dtbbpy(66mg、0.25mmol)、Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(56mg、0.050mmol)、キヌクリジン(55mg、0.50mmol)及びK₂CO₃(684mg、4.95mmol)にMeCN(30mL)を加え、次に得られた混合物を青色LED光照射下に室温で70時間激しく攪拌した。次に反応混合物をDCM(20mL)で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~3%MeOHで溶出して精製し、13-2a(282mg、0.616mmol、12%収率)を白色の粉末として得た。MS [M-tBu+H]⁺=402.3. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.97 (s, 1H), 7.82-7.70 (m, 1H), 7.13-6.92 (m, 2H), 5.19 (dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H), 4.56 (t, J=7.4Hz, 1H), 4.42 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.27 (d, J=15.8Hz, 1H), 4.23-4.16 (m, 1H), 3.78-3.66 (m, 1H), 2.95-2.74 (m, 2H), 2.33 (qd, J=13.0, 5.0Hz, 1H)

), 2.25–2.16 (m, 2H), 2.14–2.04 (m, 2H), 1.85–1.74 (m, 1H), 1.46–1.33 (m, 3H), 1.41 (s, 9H).

【1321】

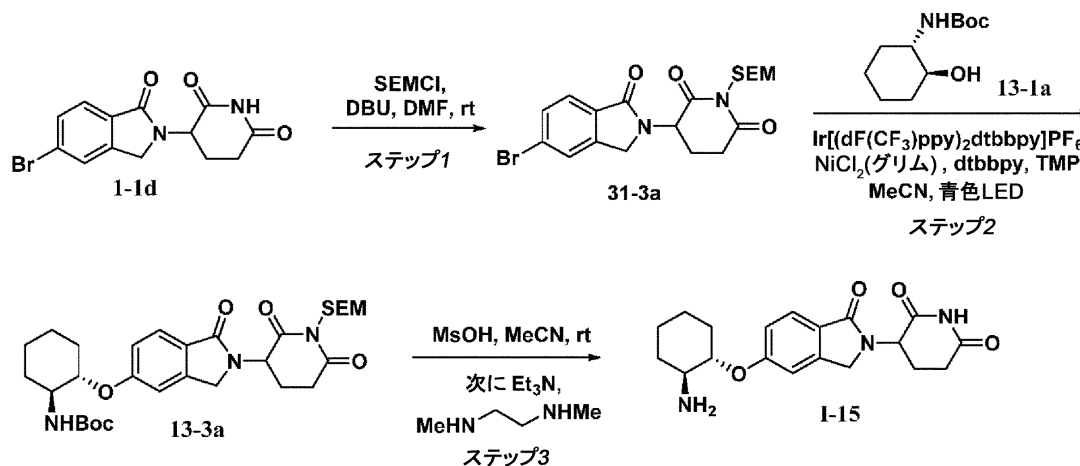
ステップ2. 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (I-15)

THF (2 mL) 中の tert-ブチル ((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート (13-2a, 282 mg, 0.616 mmol) の攪拌溶液にジオキサン (1.0 mL, 4.0 mmol) 中 4 M HCl を加え、得られた混合物を 60 °C で 2 時間攪拌した。白色の沈殿物の形成が観察された。反応混合物を Et₂O (10 mL) で希釈し、ろ過した。沈殿物を Et₂O (×4) で洗浄し、次に減圧下で乾燥させて、I-15 の塩酸塩 (242 mg, 0.614 mmol, 100 % 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 358.1. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ 7.75 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.56 (dd, J = 17.7, 1.8 Hz, 1H), 4.51–4.38 (m, 2H), 3.45 (ddd, J = 12.1, 9.8, 4.3 Hz, 1H), 2.99–2.82 (m, 2H), 2.51 (qd, J = 13.0, 5.4 Hz, 1H), 2.39–2.14 (m, 3H), 1.84 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 1.60 (qd, J = 12.5, 4.0 Hz, 1H), 1.49–1.29 (m, 3H).

【1322】

或いは、1-1d から I-15 への変換はまた、以下の合成手順によっても実現した：

【化231】



ステップ1. 3-(5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2, 6-ジオン (31-3a)

DMF (95 mL) 中の 1-1d (10.0 g, 30.9 mmol) 及び DBU (6.9 mL, 46 mmol) の攪拌溶液に 0 °C で SEMCl (6.6 mL, 37 mmol) を加え、得られた混合物を室温になるまで加温させておき、次に 5 時間攪拌した。さらなる分量の DBU (3.5 mL, 23 mmol) 及び SEMCl (3.3 mL, 19 mmol) を加え、攪拌をさらに 2 時間継続した。次に反応混合物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (250 mL) でクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を最小限の量の EtOAc (約 50 mL) に溶解させて、Et₂O : ヘプタン (v/v = 1 : 2, 400 mL) を加えた。得られた混濁した溶液を -5 °C で一晩静置しておいた。形成された沈殿物をろ過し、ヘプタン (×3) で洗浄し、真空下で乾燥させて、31-3a (11.53 g, 25.4 mmol, 82 % 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 453.4. ¹

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 5.37–5.09 (m, 3H), 4.48 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 3.74–3.50 (m, 2H), 3.11–2.98 (m, 1H), 2.94–2.83 (m, 1H), 2.33 (qd, $J=13.2, 4.7$ Hz, 1H), 2.24–2.15 (m, 1H), 0.97–0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1323】

ステップ2. tert-ブチル((1S, 2S)-2-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート(13-3a)

窒素雰囲気下にある脱気したMeCN(24 mL)中の31-3a(5.00 g、11.0 mmol)、13-1a(2.37 g、11.0 mmol)、NiCl₂(グリム)(0.121 g、0.551 mmol)、dtbbpy(0.148 g、0.551 mmol)及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(0.124 g、0.110 mmol)の攪拌溶液に2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(40-2, 1.9 mL、11 mmol)を加え、得られた混合物を青色LED光照射下に室温で18時間激しく攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAcで溶出して精製し、13-3a(5.50 g、9.36 mmol、85%収率)を黄色の泡として得た。MS [M-H]⁻=586.7.

【1324】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-15)

窒素雰囲気下にあるDCM(60 mL)中13-3a(4.88 g、8.30 mmol)の溶液にメタンスルホン酸(2.2 mL、33 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、トリエチルアミン(9.3 mL、66 mmol)及びN1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(1.1 mL、10 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、50%飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM:イソプロパノール(v/v=5:1、×4)で抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、濃縮乾固した。この粗製材料を最小限の量のMeCNに懸濁し、超音波処理し、ろ過した。得られた固体をジエチルエーテル(×3)でリンスし、真空下で乾燥させて、I-12(1.92 g、5.37、65%収率)を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=358.6. ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.43–4.19 (m, 2H), 4.05–3.98 (m, 1H), 2.90 (dd, $J=17.3, 13.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.82–2.71 (m, 1H), 2.59 (ddd, $J=17.3, 4.4, 2.3$ Hz, 1H), 2.46–2.30 (m, 1H), 2.11–2.03 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.88–1.80 (m, 1H), 1.73–1.60 (m, 2H), 1.44–1.14 (m, 4H).

【1325】

実施例14: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-22)及び3-(5-(((1S, 2S)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-34)

10

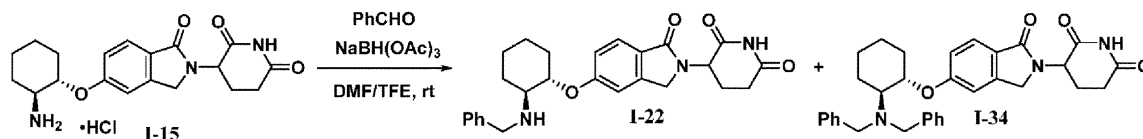
20

30

40

50

【化 2 3 2】

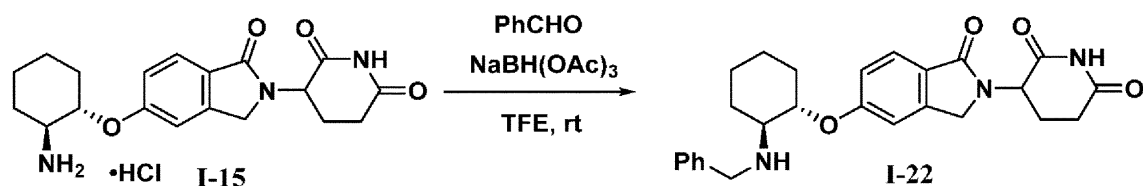


DMF (2 mL) 及びトリフルオロエタノール (1 mL) 中の I-15 の HCl 塩 (30.2 mg、0.073 mmol) の攪拌溶液にベンズアルデヒド (7 μ l、0.07 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に NaBH(OAc)₃ (46 mg、0.22 mmol) を加え、得られた混合物を一晩攪拌した。1 滴のギ酸を加えることによりこの反応混合物をクエンチし、次に濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより EtOAc 中 0%~10% Et₃N で溶出して精製し、I-22 及び I-34 を約 90% 純度で得た。両方の化合物を逆相 HPLC (0.1% ギ酸含有 MeCN/H₂O で溶出) により再精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-22 (6.1 mg、0.012 mmol、17% 収率) を白色の固体として、及び I-34 (7.1 mg、0.012 mmol、17% 収率) を白色の固体として得た。I-22 の MS [M+H]⁺ = 448. 2. I-22 の ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33–7.26 (m, 4H), 7.25–7.19 (m, 1H), 7.12–7.08 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.03 (ddd, J = 13.4, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 4.42–4.16 (m, 3H), 3.88 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.77 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.88–2.64 (m, 3H), 2.42–2.32 (m, 2H), 2.18–2.02 (m, 3H), 1.79–1.64 (m, 2H), 1.46–1.21 (m, 4H). I-34 の MS [M+H]⁺ = 538. 4. I-34 の ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.33–7.06 (m, 12H), 5.05 (dt, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.54 (tt, J = 9.6, 4.4 Hz, 1H), 4.41–4.16 (m, 2H), 3.75 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 3.62 (dd, J = 14.1, 4.4 Hz, 2H), 2.90–2.62 (m, 3H), 2.53–2.29 (m, 1H), 2.15–2.06 (m, 2H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 1H), 1.70–1.61 (m, 1H), 1.46 (qt, J = 12.8, 3.3 Hz, 1H), 1.39–1.25 (m, 1H), 1.24–1.06 (m, 2H).

【1326】

3-(5-(((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-22) の代替的な合成手順

【化 2 3 3】

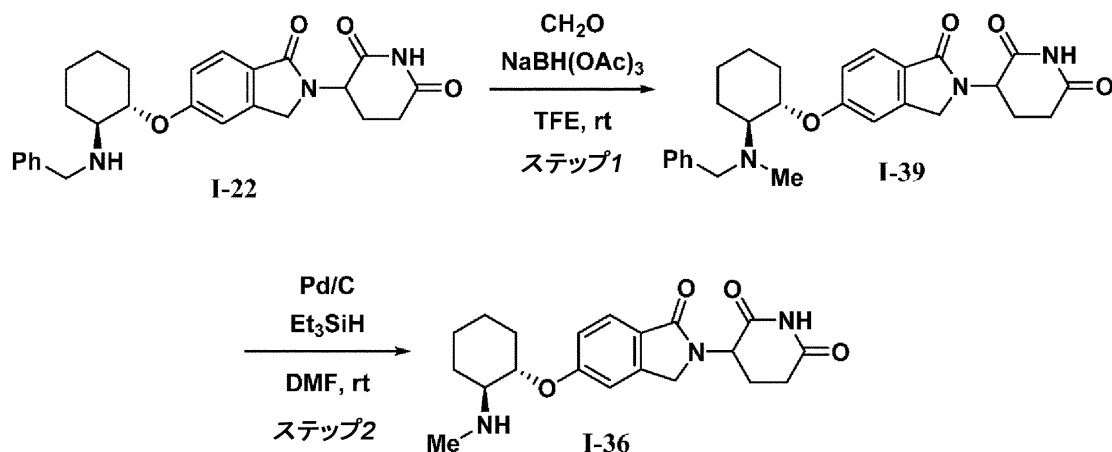


TFE (1 mL) 中の I-15 の HCl 塩 (59 mg、0.150 mmol) 及びベンズアルデヒド (0.08 mL、0.8 mmol) の攪拌溶液に NaBH(OAc)₃ (159 mg、0.749 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で3日間激しく攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフ

イーによりDCM中0～100%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、1%NEt₃含有)で溶出して精製し、I-22(43mg、0.096mmol、64%収率)を白色の固体として得た。

【1327】

実施例15: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-36)
【化234】



ステップ1. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-39)

TFE(1mL)中のI-22(43mg、0.096mmol)及びNaBH(OAc)₃(30.5mg、0.144mmol)の攪拌溶液にH₂O(0.014mL、0.19mmol)中37%ホルムアルデヒドを加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をDCM(5mL)で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、I-39(44mg、0.094mmol、98%収率)を白色の粉末として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS[M+H]⁺=462.1。

【1328】

ステップ2. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-36)

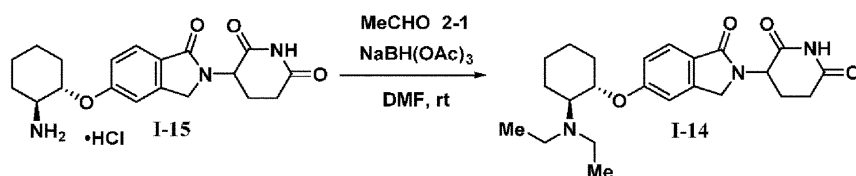
窒素雰囲気下にあるDMF(1mL)中のI-39(44mg、0.095mmol)の攪拌溶液にPd/C(10%wt、10mg、9.5μmol)、続いてトリエチルシラン(0.05mL、0.3mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をCelite(登録商標)パッドでろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0～100%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、1%NEt₃含有)で溶出して精製し、I-36(14.7mg、0.039mmol、41%収率)を白色の粉末として得た。MS[M+H]⁺=372.1。¹H NMR(400MHz, DCM-d₂) δ 7.67(dd, J=8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.09-6.94(m, 2H), 5.07(dt, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.35-4.06(m, 3H), 2.87-2.68(m, 2H), 2.62(dddd, J=10.8, 8.7, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 2.38(d, J=1.7 Hz, 3H), 2.32-2.18(m, 1H), 2.16-2.01(m, 3H), 1.80-1.65(m, 2H), 1.42-1.10(m, 5H)。

【1329】

実施例16: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-1

4)

【化235】

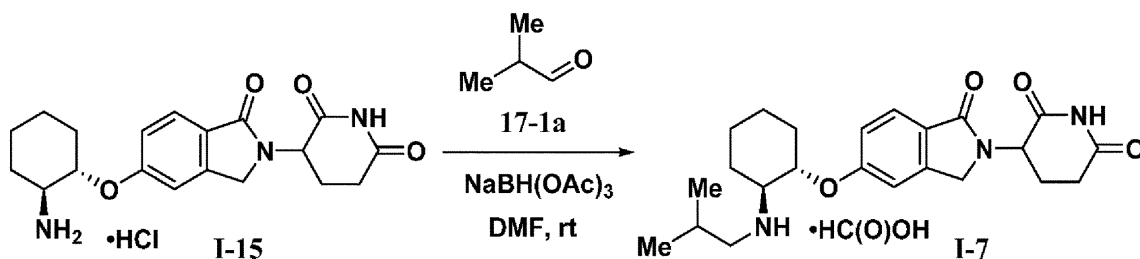


DMF (2 mL) 中の I-15 の HCl 塩 (80 mg、0.18 mmol) 及び NaBH(OAc)₃ (115 mg、0.542 mmol) の攪拌溶液にアセトアルデヒド (2-1、0.03 mL、0.5 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより EtOAc 中 0%~10% Et₃N で溶出して精製し、I-14 (30.1 mg、0.073 mmol、29% 収率) を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺ = 414.0.¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.78–8.37 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.16–6.93 (m, 2H), 5.18 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46–4.24 (m, 3H), 2.94–2.77 (m, 3H), 2.70–2.51 (m, 4H), 2.43–2.29 (m, 1H), 2.28–2.16 (m, 2H), 1.94–1.71 (m, 3H), 1.48–1.23 (m, 4H), 0.97 (t, J = 7.1 Hz, 6H).

【1330】

実施例 17: 3-(5-((1S, 2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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 (I-7)

【化236】



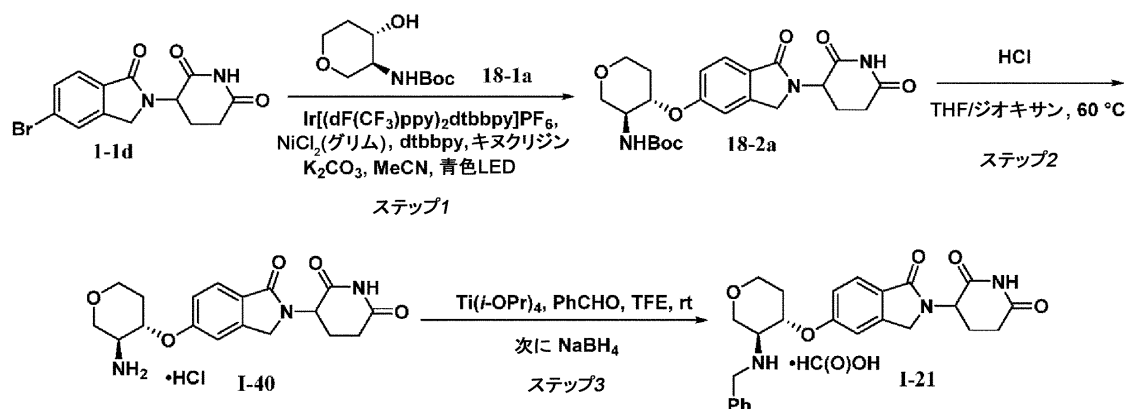
窒素雰囲気下にある DMF (1.5 mL) 中の I-15 の HCl 塩 (50 mg、0.13 mmol) 及び NaBH(OAc)₃ (40.4 mg、0.190 mmol) の攪拌溶液にイソブチルアルデヒド (17-1a、0.014 mL、0.15 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で40分間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (5 mM NH₄OH 含有 MeCN/H₂O で溶出) により精製し、ギ酸 (2 滴) が入ったチューブに収集した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-7 のギ酸塩 (17.3 mg、0.037 mmol、29% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 414.2.¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.32 (s, 1H), 7.97–7.39 (br s, 1H), 7.72–7.62 (m, 1H), 7.12–6.97 (m, 2H), 5.02 (dt, J = 13.2, 5.6 Hz, 1H), 4.56 (dtd, J = 13.9, 9.8, 4.1 Hz, 1H), 4.34–4.21 (m, 2H), 3.05–2.93 (m, 1H), 2.81–2.62 (m, 4H), 2.32–2.03 (m, 4H), 1.99–1.86 (m, 1H), 1.84–1.71 (m, 2H), 1.66–1.52 (m, 1H), 1.43–1.21 (m, 3H), 0.96–0.89 (m, 6H).

【1331】

実施例 18: 3-(5-((3S, 4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2

H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-21)

【化237】



ステップ1. tert-ブチル((3S,4S)-4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(18-2a)

窒素雰囲気下にある3-(5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(1-1d、550mg、1.70mmol)、tert-ブチル((3S,4S)-4-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)カルバメート(18-1a、499mg、2.30mmol)、NiCl₂(グリム)(19mg、0.085mmol)、dtbbpy(23mg、0.085mmol)、Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(19mg、0.017mmol)、キヌクリジン(18.9mg、0.170mmol)及びK₂CO₃(235mg、1.70mmol)にMeCN(15mL)を加え、得られた混合物を超音波処理時に窒素バブリングによって40分間脱気した。次に反応混合物を青色LED光照射下に室温で一晩、120時間攪拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、Celite(登録商標)ショートパッドでろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~3%MeOHで溶出して精製し、18-2a(143mg、0.305mmol、18%収率)を白色の固体として得た。MS[M-tBu+H]⁺=404.2。

【1332】

ステップ2. 3-(5-((3S,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(I-40)

THF(2mL)中の18-2a(143mg、0.311mmol)の攪拌溶液にジオキサン(1.0mL、4.0mmol)中4MHClを加え、得られた混合物を60℃で3時間攪拌した。白色の沈殿物の形成が観察された。この反応混合物をEt₂Oで希釈し、ろ過した。入手された沈殿物をEt₂O(4×)で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-40の塩酸塩(127mg、0.305mmol、96%収率)を白色の固体として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS[M+H]⁺=360.2。

【1333】

ステップ3. 3-(5-((3S,4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-21)

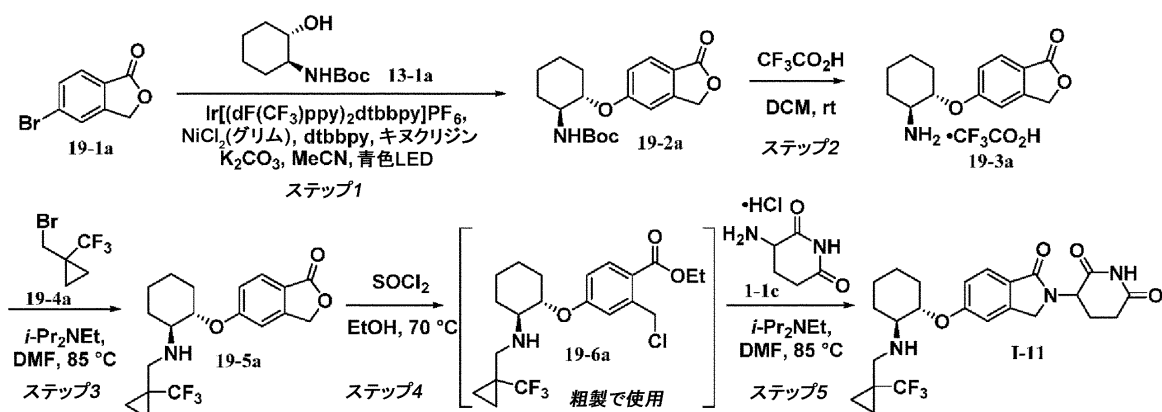
窒素雰囲気下にある無水TFE(1.2mL)中のI-40(40mg、0.10mmol)及びベンズアルデヒド(0.015mL、0.15mmol)の攪拌溶液にTi(i-OPr)₄(0.03mL、0.1mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にNaBH₄(6mg、0.2mmol)を一度に全量加え、得られた混合

物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物をH₂O (0.1 mL) でクエンチし、10分間撹拌し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (0.1% ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-21のギ酸塩 (4.4 mg、0.0087 mmol、9% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 450.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.34–7.28 (m, 4H), 7.25–7.18 (m, 2H), 7.09 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.53–4.45 (m, 1H), 4.36 (dd, J = 17.2, 12.2 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 17.2, 8.5 Hz, 1H), 3.88 (dd, J = 11.8, 4.5 Hz, 1H), 3.84–3.76 (m, 3H), 3.56–3.44 (m, 1H), 3.22 (dd, J = 11.4, 8.1 Hz, 1H), 2.91 (dd, J = 17.2, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 7.8, 4.1 Hz, 1H), 2.63–2.55 (m, 1H), 2.45–2.32 (m, 1H), 2.19–2.09 (m, 1H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.52 (ddd, J = 13.2, 9.2, 4.1 Hz, 1H).

【1334】

実施例19: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-11)

【化238】



ステップ1. tert-ブチル((1S, 2S)-2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート (19-2a)

5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン (19-1a、500 mg、2.35 mmol)、tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート (13-1a、505 mg、2.35 mmol)、NiCl₂(グリム) (26 mg、0.12 mmol)、dtbbpy (32 mg、0.12 mmol)、Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (26 mg、0.023 mmol)、キヌクリジン (26 mg、0.24 mmol) 及びK₂CO₃ (324 mg、2.35 mmol) にMeCN (30 mL) を加え、得られた混合物を青色LED光照射下に室温で22時間激しく撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAcで溶出して精製し、19-2a (732 mg、1.93 mmol、82% 収率) を白色の粉末として得た。MS [M-tBu+H]⁺ = 292.1.

【1335】

ステップ2. 5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)イソベンゾ

フラン-1 (3H) -オン $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩 (19-3a)

DCM (0.6 mL) 中の攪拌溶液 19-2a (700 mg、1.85 mmol) に $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ (0.6 mL、7.8 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にヘプタン (3×) との共沸混合によって反応混合物を濃縮乾固して、19-3a のトリフルオロ酢酸塩 (710 mg、1.83 mmol、99% 収率) を粘稠性の黄色の油として得た。この粗製生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺ = 247.9.

【1336】

ステップ 3. 5 - (((1S, 2S) - 2 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソベンゾフラン-1 (3H) -オン (19-5a)

DMF (2.0 mL) 中の 19-3a (300 mg、0.830 mmol) 及び *i*-Pr₂NEt (0.43 mL、2.5 mmol) の攪拌溶液に 1 - (ブロモメチル) - 1 - (トリフルオロメチル) シクロプロパン (19-4a、0.2 mL、1 mmol) を加え、得られた混合物を 85°C で 5 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0~100% EtOAc (1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、19-5a (53 mg、0.14 mmol、17% 収率) を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺ = 370.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.95 (s, 1H), 5.20 (s, 2H), 4.10 (ddd, J = 10.0, 8.4, 4.2 Hz, 1H), 2.84 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 2.71 (ddd, J = 10.6, 8.6, 4.1 Hz, 1H), 2.19-2.06 (m, 1H), 2.04-1.95 (m, 1H), 1.82-1.59 (m, 3H), 1.42-1.23 (m, 3H), 1.21-1.09 (m, 1H), 0.92-0.85 (m, 2H), 0.69-0.61 (m, 2H).

【1337】

ステップ 4. エチル 2 - (クロロメチル) - 4 - (((1S, 2S) - 2 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) ベンゾエート (19-6a)

EtOH (0.5 mL) 中の 19-5a (53 mg、0.14 mmol) の攪拌溶液に SOCl₂ (0.06 mL、0.9 mmol) を加え、得られた混合物を 70°C で一晩攪拌した。さらなる分量の SOCl₂ (0.02 mL、0.3 mmol) を加え、反応混合物を 70°C でさらに 7 時間攪拌した。次に反応混合物を室温になるまで放冷し、ヘプタン (2×) との共沸混合によって濃縮乾固すると、粗製 19-6a が褐色の油として得られ、これをさらなる精製なしに次のステップに使用した。MS [M+H]⁺ = 435.7.

【1338】

ステップ 5. 3 - (1-オキソ-5 - (((1S, 2S) - 2 - ((1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-11)

DMF (0.5 mL) 中の粗製 (19-6a) (約 0.14 mmol) 及び *i*-Pr₂NEt (0.10 mL、0.57 mmol) の攪拌溶液に 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1-1c、47 mg、0.29 mmol) を加え、得られた混合物を 85°C で 48 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより EtOAc 中 0%~10% Et₃N で溶出して精製し、I-11 (8.3 mg、0.017 mmol、2 ステップで 12% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 480.0. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.29 (s, 1H), 7.79-7.55 (m, 1H), 7.04-6.95 (m, 2H), 5.11 (ddd, J = 13.3, 5.2, 2.9 Hz, 1H), 4.40-4.23 (m, 2H), 4.09 (td, J = 9.2, 4.3 Hz, 1H), 2.91-2.77 (m, 4H), 2.77-2.65 (m, 1H), 2.32 (qd, J =

10

20

30

40

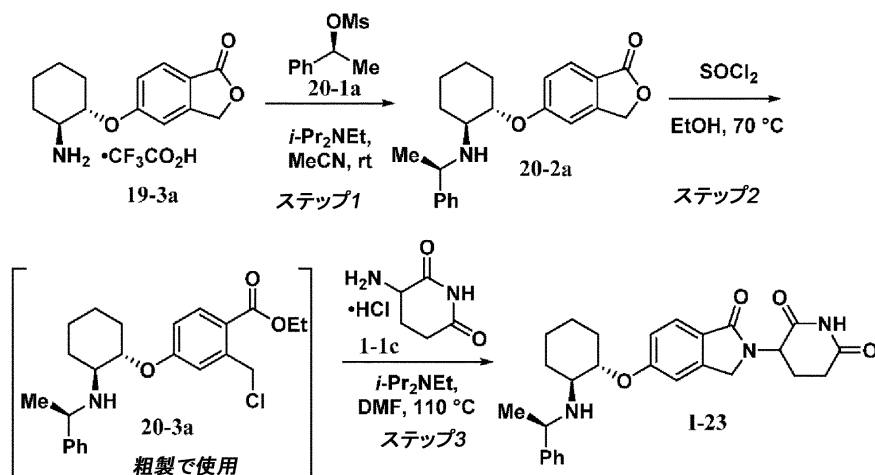
50

12.8, 5.8 Hz, 1H), 2.22–2.07 (m, 2H), 2.05–1.94 (m, 1H), 1.81–1.63 (m, 3H), 1.44–1.13 (m, 4H), 0.94–0.86 (m, 2H), 0.70–0.64 (m, 2H).

【1339】

実施例20：3-((1S, 2S)-2-((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシルオキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-23)

【化239】



ステップ1. 5-((1S, 2S)-2-((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシルオキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン (20-2a)

米国特許出願公開第2018/9796 A1号明細書、2018年(実施例19、ステップ1及び2もまた参照のこと)に報告されるとおり、(S)-1-フェニルエタノールから(S)-1-フェニルエチルメタンスルホネート20-1aを調製した。

【1340】

MeCN (1 mL) 中の19-3a (170 mg、0.471 mmol) 及び*i*-Pr₂NEt (0.41 mL、2.35 mmol) の攪拌溶液にMeCN (1 mL) 中の(S)-1-フェニルエチルメタンスルホネート20-1a (451 mg、2.25 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で72時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAc (1% Et₃N含有) で溶出して精製し、20-2a (60 mg、0.17 mmol、36%収率) を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺ = 352.0. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38–7.22 (m, 5H), 6.98 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.17 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.13 (ddd, J = 9.3, 7.8, 4.0 Hz, 1H), 3.91 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 2.54 (ddd, J = 9.2, 7.8, 4.1 Hz, 1H), 2.11–2.00 (m, 2H), 1.86 (s, 1H), 1.75–1.59 (m, 2H), 1.41–1.12 (m, 4H) 1.27 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

【1341】

ステップ2. エチル2-(クロロメチル)-4-((1S, 2S)-2-((R)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシルオキシ)ベンゾエート (20-3a)

EtOH (1.0 mL) 中の20-2a (60 mg、0.17 mmol) の攪拌溶液にSOCl₂ (0.074 mL、1.0 mmol) を加え、得られた混合物を70 °Cで一晩攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、PhMe (×3) との共沸混合によって濃縮乾固し、粗製20-3aを淡褐色の固体として得て、これをさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺ = 416.1.

【1342】

ステップ3. 3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-((*R*)-1-フェニルエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-23)

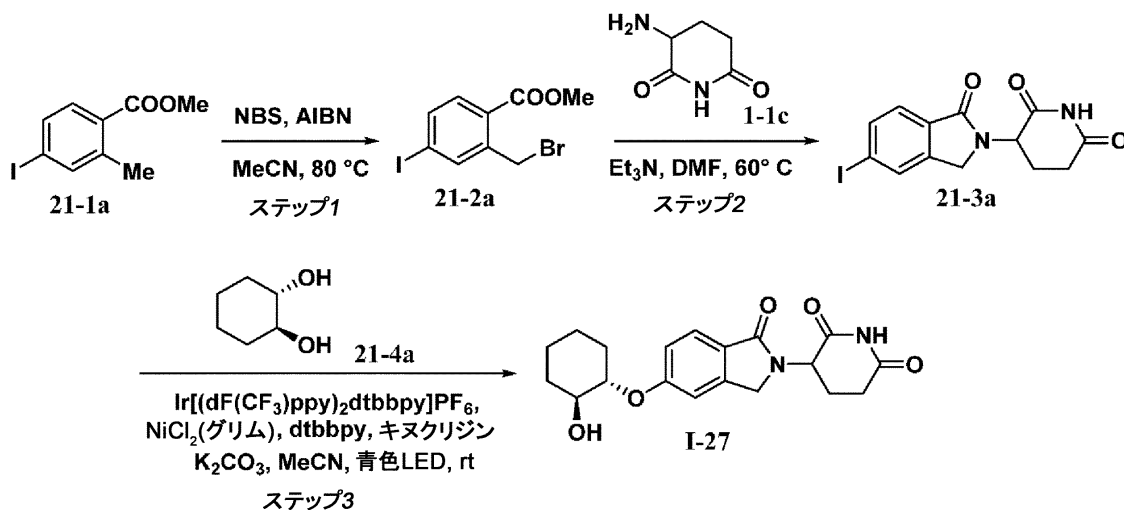
DMF (1 mL) 中の粗製 20-3a (約 0.17 mmol) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.149 mL, 0.855 mmol) の攪拌溶液に 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1-1c, 37.2 mg, 0.291 mmol) を加え、得られた混合物を 85℃で一晩、次に 110℃で4時間攪拌した。この反応混合物を室温になるまで放冷し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより EtOAc 中 0%~10% Et_3N で溶出して精製し、I-23 (33.3 mg, 0.071 mmol、2ステップで42%収率) をオフホワイト色の粉末として得た。MS $[M+H]^+ = 462$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37-7.19 (m, 5H), 6.98-6.90 (m, 2H), 5.09 (ddd, $J=13.4, 5.2, 2.6$ Hz, 1H), 4.34-4.20 (m, 2H), 4.15-4.04 (m, 1H), 3.94-3.84 (m, 1H), 2.88-2.72 (m, 2H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.37-2.22 (m, 1H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.36-1.09 (m, 4H), 1.25 (d, $J=6.7$ Hz, 3H).

10

【1343】

実施例 21: 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-27)

【化240】



20

30

ステップ1. メチル 2-(ブROMOMETHYL)-4-ヨードベンゾエート (21-2a)

窒素不活性雰囲気下でパージして維持した 3 L 三つ口丸底フラスコに、メチル 4-ヨード-2-メチルベンゾエート (21-1a, 170 g, 616 mmol)、MeCN (1.0 L)、AIBN (10.1 g, 61.5 mmol)、及び NBS (131.6 g, 739.2 mmol) を入れた。得られた溶液を 80℃で一晩攪拌し、次に室温に冷却した。固体をろ去し、得られた混合物を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより 0%~10% EtOAc / 石油エーテルで溶出して精製した。収集した画分を真空下で濃縮して、21-2a (50.0 g, 141 mmol、23%収率) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.04-8.01 (m, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.67-7.59 (m, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.87 (s, 3H).

40

【1344】

50

ステップ 2.3 – (5-ヨード-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (21-3a)

1 L 三つ口丸底フラスコに、21-2a (50 g、141 mmol)、3アミノピペリジン-2, 6-ジオン $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩 (1-1c、34.18 g、141.2 mmol)、DMF (500 mL)、及び Et_3N (42.4 g、419 mmol) をチャージし、得られた溶液を 60 °C で 48 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、500 mL の水／氷を加えることによりクエンチした。溶液の pH 値を 1 M HCl 水溶液で pH = 5 に調整した。ろ過によって固体を収集し、3 × 500 mL の EtOAc で洗浄し、真空下で乾燥させて、21-3a (13 g、35 mmol、25% 収率) を灰色の固体として得た。[M+H]⁺ = 371.0. ¹H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.00 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.14–5.08 (m, 1H), 4.47–4.28 (m, 2H), 2.97–2.85 (m, 1H), 2.73–2.01 (m, 2H), 1.98–1.20 (m, 1H).

【1345】

ステップ 3.3 – (5-((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-27)

MeCN (1.5 mL) 中の 3- (5-ヨード-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (21-3a、30 mg、0.081 mmol)、キヌクリジン (1 mg、8 μmol)、 $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (1 mg、0.8 μmol) 及び K_2CO_3 (11.2 mg、0.09 mmol) の攪拌懸濁液に、(1S, 2S)-シクロヘキサン-1, 2-ジオール (21-4a、24 mg、0.20 mmol) を加え、続いて NiCl_2 (グリム) (22 mg、0.1 mmol) 及び dtbbpy (27 mg、0.1 mmol) を MeCN (4 mL) に溶解させることにより調製した Ni 触媒溶液のアリコート (0.025 M、0.16 mL、4 μmol) を加えた。得られた混合物を超音波処理下で溶液中に 30 分間窒素バブリングすることにより脱気し、次に青色 LED 光照射下に室温で 5 日間激しく攪拌した。この反応混合物を MeCN (4 mL) で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (0.1% ギ酸含有 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-27 (3.2 mg、0.0089 mmol、11% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 359.2. ¹H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.31–7.14 (m, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 17.1, 4.9 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 17.1, 4.4 Hz, 1H), 4.20–4.06 (m, 1H), 3.62–3.50 (m, 1H), 2.90 (ddd, J = 17.4, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.65–2.52 (m, 1H), 2.37 (qd, J = 13.2, 4.3 Hz, 1H), 2.10–1.91 (m, 2H), 1.91–1.82 (m, 1H), 1.71–1.57 (m, 2H), 1.42–1.18 (m, 4H).

【1346】

実施例 22: 3- (5-((1R*, 2S*)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-37)

10

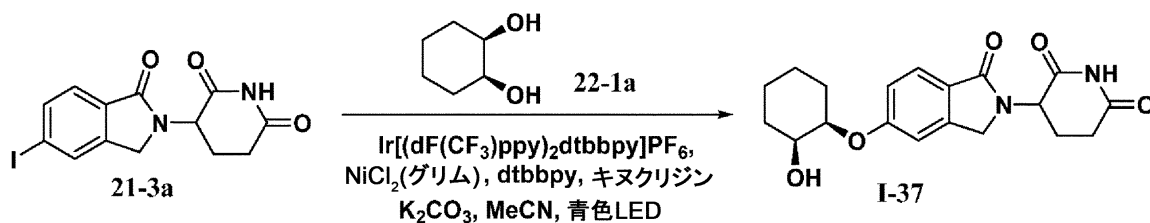
20

30

40

50

【化 2 4 1】

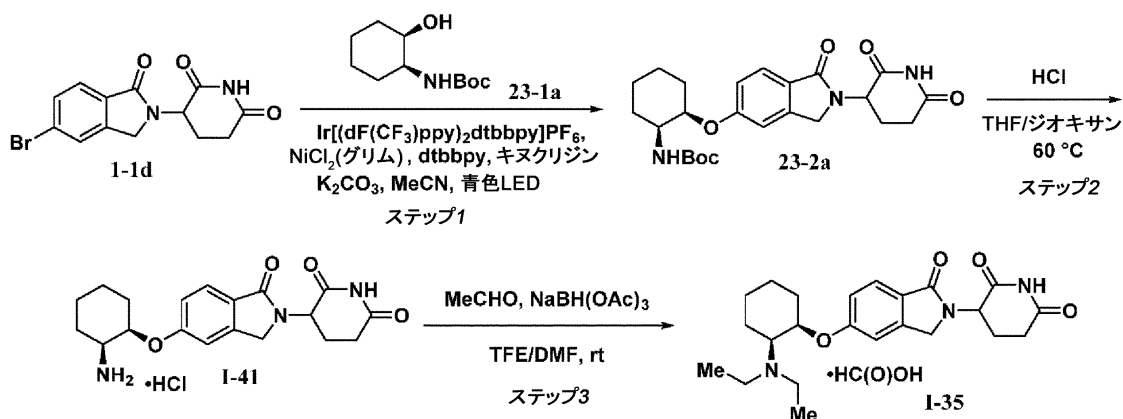


MeCN (1.5 mL) 中の 3-(5-ヨード-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (21-3a, 30 mg, 0.081 mmol)、 $\text{Ir}[(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (1 mg, 0.8 μmol)、キヌクリジン (1 mg, 8 μmol)、 K_2CO_3 (11.2 mg, 0.09 mmol) の攪拌懸濁液に、cis-シクロヘキサン-1,2-ジオール (22-1a, 24 mg, 0.20 mmol) を加え、続いて NiCl_2 (グリム) (22 mg, 0.1 mmol) 及び dtbbpy (27 mg, 0.1 mmol) を MeCN (4 mL) に溶解させることにより調製した Ni 触媒溶液のアリコート (0.025 M, 0.16 mL, 4 μmol) を加えた。得られた混合物を超音波処理下でこの混合物に窒素を通すバブリングによって 30 分間脱気し、次に青色 LED 光照射下に室温で 4 日間激しく攪拌した。この反応混合物を DCM (4 mL) で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (0.1% ギ酸含有 MeCN/H₂O で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分を凍結乾燥して、I-37 (2.1 mg, 0.0056 mmol, 7% 収率) を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.2$ 。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.95 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 5.20 (dd, J = 13.1, 5.2 Hz, 1H), 4.50 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 3.96 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.98–2.75 (m, 2H), 2.34 (qd, J = 13.1, 5.0 Hz, 1H), 2.27–2.17 (m, 1H), 2.07–1.85 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.68–1.62 (m, 2H), 1.46–1.32 (m, 3H)。

【1347】

実施例 23: 3-(5-((1R, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシルオキシ)-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 (O)OH 塩 (I-35)

【化 2 4 2】



10

20

30

40

50

ステップ1. *tert*-ブチル((1*S*, 2*R*)-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)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート(23-2a)

窒素雰囲気下にある3-(5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(1-1d、800mg、2.48mmol)、NiCl₂(グリム)(27mg、0.12mmol)、dtbbpy(33mg、0.12mmol)、キヌクリジン(28mg、0.25mmol)、*tert*-ブチル((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(23-1a、533mg、2.48mmol)及びK₂CO₃(342mg、2.48mmol)に、MeCN(15mL)を加えた。得られた混合物を超音波処理下でこの混合物に窒素を通すバブリングによって30分間脱気し、次に青色LED光照射下に室温で100時間激しく攪拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、Celite(登録商標)パッドでろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~3%MeOHで溶出して精製し、23-2a(121mg、0.16mmol、6.5%収率)を約60%の純度の白色の固体として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS[M-tBu+H]⁺=402.3.

【1348】

ステップ2. 3-(5-((1*R*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(I-41)

THF(2mL)中の23-2a(121mg、0.161mmol、約60%純度)の攪拌溶液にジオキサン(1.0mL、4.0mmol)中4M HClを加え、得られた混合物を60℃で2時間攪拌した。白色の沈殿物の形成が観察された。反応混合物をEt₂Oで希釈し、ろ過した。白色の沈殿物をEt₂O(4×)で洗浄し、真空下で乾燥させて、I-41の塩酸塩(64mg、0.16mmol、94%収率)を白色の固体として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS[M+H]⁺=358.1.

【1349】

ステップ3. 3-(5-((1*R*, 2*S*)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-35)

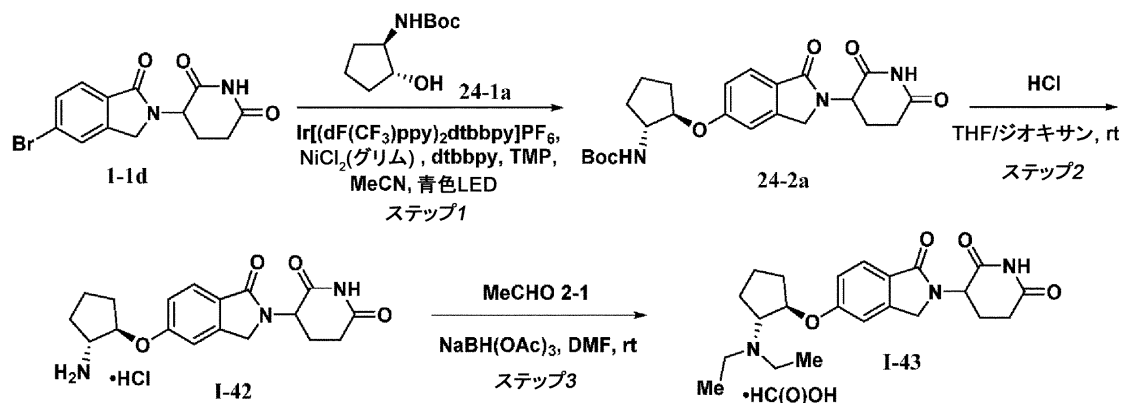
窒素雰囲気下にある無水TFE(2mL)中のI-41(50mg、0.13mmol)及びアセトアルデヒド(2-1、0.03mL、0.5mmol)の攪拌溶液にNaBH(OAc)₃(103mg、0.487mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、DMF(2mL)に再溶解させて、さらなるNaBH(OAc)₃(103mg、0.487mmol)及びアセトアルデヒド(2-1、0.03mL、0.5mmol)を加えた。得られた反応混合物を2.5時間攪拌し、次に1M HCOOH水溶液(0.2mL)でクエンチした。この混合物を逆相HPLC(0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出)により直接精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-35のギ酸塩(10.9mg、0.023mmol、14%収率)を白色の粉末として得た。MS[M+H]⁺=414.3.¹H NMR(400MHz, MeCN-d₃) δ 8.37(s, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 1H), 7.19-7.17(m, 1H), 7.12(dt, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.10-5.01(m, 2H), 4.37(dd, J=16.8, 2.9Hz, 1H), 4.29(dd, J=16.8, 3.8Hz, 1H), 3.18(d, J=12.5Hz, 1H), 3.08-2.90(m, 4H), 2.88-2.65(m, 2H), 2.40(qd, J=13.2, 4.9Hz, 1H), 2.18-1.99(m, 3H), 1.92-1.82(m, 2H), 1.63-1.37(m, 4H), 1.14(t, J=7.2Hz, 6H).

【1350】

実施例24: 3-(5-((1*R*, 2*R*)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)

オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン H C (O) O H 塩 (I - 4 3)

【化 2 4 3】



ステップ 1. tert-ブチル ((1R, 2R) - 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) オキシ) シクロペンチル) カルバメート (24 - 2 a)

窒素雰囲気下にある MeCN (2.5 mL) 中の I - 1 d (263 mg、0.813 mmol)、tert-ブチル ((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート (24 - 1 a、149 mg、0.740 mmol)、NiCl₂ (グリム) (9 mg、0.04 mmol)、dtbbpy (11 mg、0.042 mmol)、及び Ir [(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (10 mg、9.1 μmol) の攪拌懸濁液に、2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジン (40 - 2、0.13 mL、0.77 mmol) を加え、得られた混合物を青色 LED 光照射下に室温で一晩激しく攪拌した。次に反応混合物を EtOAc で希釈し、Celite (登録商標) でろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (0.1% 酢酸含有 MeCN/H₂O で溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、24 - 2 a を白色の固体として得た (30.8 mg、0.067 mmol、9% 収率)。MS [M+H]⁺ = 444.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 2H), 5.07 (ddd, J = 13.4, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 4.72 - 4.56 (m, 1H), 4.52 - 4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 2.90 (ddd, J = 18.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 3.8, 1.8 Hz, 1H), 2.38 (dd, J = 13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.14 - 1.83 (m, 3H), 1.83 - 1.58 (m, 3H), 1.50 (dq, J = 13.5, 7.1, 6.5 Hz, 1H), 1.38 (s, 9H)。

【1351】

ステップ 2. 3 - ((1R, 2R) - 2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩 (I - 42)

THF (1 mL) 中の 24 - 2 a (30 mg、0.068 mmol) の攪拌溶液にジオキサン (0.1 mL、0.4 mmol) 中 4 M HCl を加え、得られた混合物を室温で 48 時間攪拌した。次に反応混合物をろ過し、入手された白色の沈殿物を EtOAc で複数回洗浄した。次に固体を収集して、I - 42 の塩酸塩を黄色の固体として得た (10 mg、0.025 mmol、37% 収率)。MS [M+H]⁺ = 344.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 8.31 (s, 3H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 4.6, 2.2 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.14 - 5.02 (m, 1

H), 4.85 (dt, J=7.3, 4.2 Hz, 1H), 4.47–4.23 (m, 2H), 3.68–3.62 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=17.3, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.66–2.56 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.31–2.22 (m, 1H), 2.17–2.06 (m, 1H), 2.06–1.92 (m, 1H), 1.90–1.62 (m, 4H).

【1352】

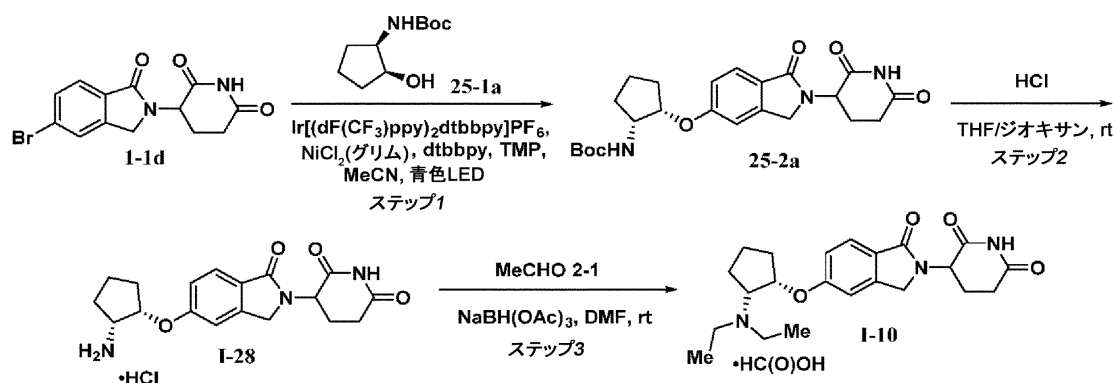
ステップ3. 3-(5-((1R, 2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-43)

DMF (0.5 mL) 中のI-42 (10 mg、0.026 mmol) 及びアセトアルデヒド (2-1, 4 μ L、0.08 mmol) の攪拌溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (17 mg、0.079 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で8時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-43のギ酸塩を白色の固体として得た (7.8 mg、0.017 mmol、65%収率)。MS [M+H]⁺ = 400.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.05 (dt, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.12–5.00 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.47–4.19 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=18.3, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J=2.9 Hz, 1H), 2.38 (dd, J=13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.89 (d, J=6.3 Hz, 1H), 1.76–1.58 (m, 3H), 1.55–1.44 (m, 1H), 0.96 (t, J=7.1 Hz, 6H).

【1353】

実施例25: 3-(5-((1S, 2R)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチルオキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-10)

【化244】



ステップ1. tert-ブチル((1R, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)カルバメート(25-2a)

窒素雰囲気下にあるMeCN (2.5 mL) 中の1-1d (280 mg、0.868 mmol)、tert-ブチル((1R, 2S)-2-ヒドロキシシクロペンチル)カルバメート(25-1a、167 mg、0.828 mmol)、NiCl₂(グリム)(9.5 mg、0.043 mmol)、dtbbpy (11.5 mg、0.043 mmol)、及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (10 mg、8.8 μ mol) の攪拌懸濁液に、2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(40-2、0.15 mL、0.89 mmol)を加え、得られた混合物を青色LED光照射下に室温で一晩攪拌し

た。次に反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite（登録商標）でろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC（0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、25-2aを白色の固体として得た（78.1mg、0.174mmol、21%収率）。MS [M-H]⁻ = 442.4。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.95（s, 1H）, 7.58（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.12（s, 1H）, 7.02（d, J=8.3Hz, 1H）, 6.81（t, J=7.1Hz, 1H）, 5.06（dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H）, 4.75（s, 1H）, 4.45-4.17（m, 2H）, 3.92（s, 1H）, 2.90（ddd, J=18.3, 13.6, 5.4Hz, 1H）, 2.60（s, 1H）, 2.38（dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H）, 2.07-1.91（m, 2H）, 1.91-1.80（m, 1H）, 1.80-1.62（m, 3H）, 1.62-1.45（m, 1H）, 1.30（d, J=2.8Hz, 9H）。

【1354】

ステップ2. 3-（5-（（（1S, 2R）-2-アミノシクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩（I-28）

THF（1mL）中の25-2a（78.1mg、0.176mmol）の攪拌溶液にジオキサン中4M HCl（0.15mL、0.60mmol）を加え、得られた混合物を室温で36時間攪拌させておいた。反応混合物をろ過し、EtOAcで複数回洗浄し、真空下で乾燥させて、I-28の塩酸塩を黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 344.4。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.97（s, 1H）, 8.10（s, 3H）, 7.68（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.23（t, J=2.5Hz, 1H）, 7.13（dt, J=8.5, 1.9Hz, 1H）, 5.08（dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H）, 4.88（s, 1H）, 4.50-4.22（m, 2H）, 3.69（s, 1H）, 2.91（ddd, J=17.7, 13.4, 5.3Hz, 1H）, 2.65-2.57（m, 1H）, 2.38（dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H）, 2.16-1.92（m, 3H）, 1.88-1.73（m, 3H）, 1.73-1.59（m, 1H）。

【1355】

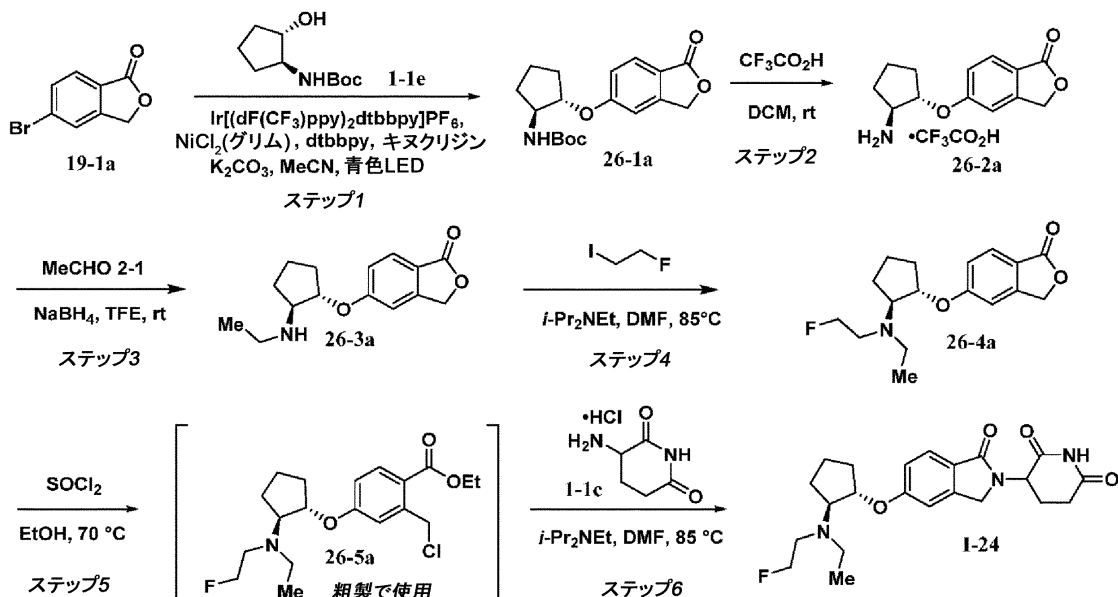
ステップ3. 3-（5-（（（1S, 2R）-2-（ジエチルアミノ）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩（I-10）

DMF（1mL）中のI-28（50mg、0.13mmol）及びアセトアルデヒド（2-1、0.02mL、0.4mmol）の攪拌溶液にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（85mg、0.40mmol）を一度に全量加え、得られた混合物を室温で24時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC（0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-10のギ酸塩を白色の固体として得た（23.1mg、0.049mmol、37%収率）。MS [M+H]⁺ = 400.5。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.95（s, 1H）, 8.16（s, 1H）, 7.61（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.16（d, J=2.1Hz, 1H）, 7.05（dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H）, 5.07（dd, J=13.3, 5.0Hz, 1H）, 4.88（s, 1H）, 4.50-4.16（m, 2H）, 3.09（s, 1H）, 2.96-2.80（m, 1H）, 2.75-2.62（m, 5H）, 2.64-2.53（m, 1H）, 2.39（dd, J=13.2, 8.7Hz, 1H）, 2.03-1.67（m, 5H）, 1.67-1.57（m, 1H）, 0.95（t, J=7.0Hz, 6H）。

【1356】

実施例26: 3-（5-（（（1S, 2S）-2-（エチル（2-フルオロエチル）アミノ）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-24）

【化 2 4 5】



ステップ1. *tert*-ブチル ((1*S*, 2*S*)-2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメート (26-1a)

窒素雰囲気下にある5-ブロモイソベンゾフラン-1(3*H*)-オン (19-1a、1.12 g、5.26 mmol)、*tert*-ブチル ((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)カルバメート (1-1e、1.06 g、5.26 mmol)、NiCl₂ (グリム) (55 mg、0.25 mmol)、dtbbpy (67 mg、0.25 mmol)、Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (56 mg、0.050 mmol)、キヌクリジン (55 mg、0.50 mmol) 及び K₂CO₃ (688 mg、4.98 mmol) に MeCN (25 mL) を加え、得られた混合物を青色LED光照射下に室温で30時間激しく攪拌した。次に反応混合物をDCM (20 mL) で希釈し、Celite (登録商標) パッドでろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAcで溶出して精製し、26-1a (1.38 g、3.89 mmol、74%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=278.1. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.75 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.24-7.03 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.09-3.99 (m, 1H), 2.22-2.02 (m, 2H), 1.91-1.75 (m, 3H), 1.59-1.48 (m, 1H), 1.43 (s, 9H).

【1357】

ステップ2. 5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オンCF₃CO₂H塩 (26-2a)

DCM (5 mL) 中の26-1a (1.9 g、5.70 mmol) の攪拌溶液にTFA (2.18 mL、28.5 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をPhMe (×2) との共沸混合によって濃縮乾固して、26-2aのトリフルオロ酢酸塩 (1.97 g、5.45 mmol、96%収率) を白色の固体として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺=234.3.

【1358】

ステップ3. 5-((1*S*, 2*S*)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オン (26-3a)

窒素雰囲気下にある2,2,2-トリフルオロエタノール (2 mL) 中の26-2a (155.6 mg、0.448 mmol) 及びアセトアルデヒド (2-1、0.03 mL、

0.5 mmol) の攪拌溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (199 mg、0.939 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を出発材料の完全な消費が観察されるまで室温で攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で塩基性化した。水溶液を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出し、合わせた有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 0% ~ 10% MeOH (0.1% Et_3N 調整剤含有) で溶出して精製し、26-3a (79.5 mg、0.283 mmol、63% 収率) を淡黄色のゴムとして得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 262.3$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 7.79 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 8.5$, 2.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.57 (dt, $J = 6.4$, 3.4 Hz, 1H), 3.31 (td, $J = 6.7$, 3.7 Hz, 1H), 2.82-2.61 (m, 2H), 2.25-2.06 (m, 2H), 1.86-1.73 (m, 3H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【1359】

ステップ4. 5-((1S, 2S)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(26-4a)

DMF (1 mL) 中の 26-3a (79.5 mg、0.304 mmol) 及び 1-フルオロ-2-ヨードエタン (140 mg、0.805 mmol) の攪拌溶液に $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.15 mL、0.86 mmol) を加え、得られた混合物を 85°C で一晩攪拌した。この反応混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、0.5 M LiCl 水溶液 (10 mL)、飽和 NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 0% ~ 5% MeOH (0.1% Et_3N 調整剤含有) で溶出して精製し、26-4a を無色のゴムとして得た (39.8 mg、0.128 mmol、42% 収率)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 308.3$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 7.79 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.22-7.05 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.75-4.30 (m, 2H), 3.41 (s, 1H), 2.93-2.74 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 2H), 2.02 (s, 2H), 1.85 (dd, $J = 25.5$, 11.3 Hz, 3H), 1.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.08 (s, 3H).

【1360】

ステップ5. エチル2-(クロロメチル)-4-((1S, 2S)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)ベンゾエート(26-5a)

EtOH (1 mL) 中の 26-4a (39.8 mg、0.129 mmol) の攪拌溶液に SOCl_2 (0.05 mL、0.7 mmol) を加え、得られた混合物を 70°C で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、 EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。次に合わせた有機相を 5% NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、粗製 26-5a を赤褐色のゴムとして得た (45.9 mg、0.114 mmol、88% 収率)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 372.2$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 8.8$, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (s, 2H), 4.64 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.40 (td, $J = 8.4$, 4.1 Hz, 1H), 2.84 (dt, $J = 24.5$, 5.3 Hz, 2H), 2.68 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.88-1.73 (m, 2H), 1.57 (d, $J = 16.7$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 1.08 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【1361】

10

20

30

40

50

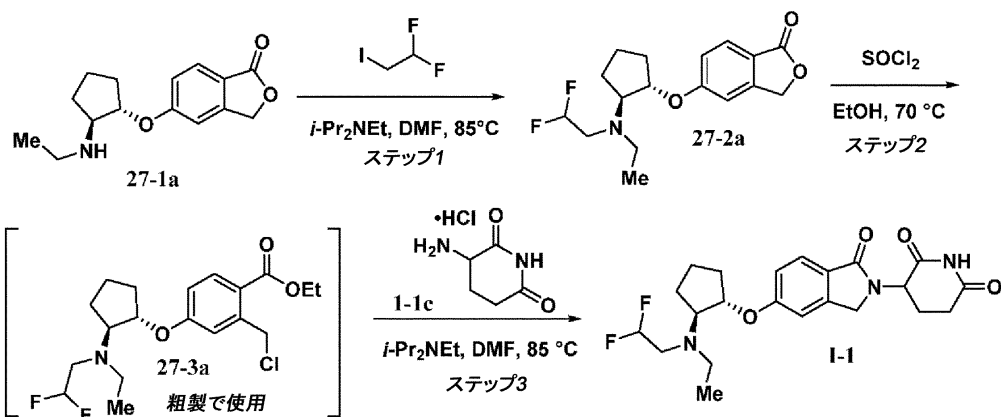
ステップ6. 3-((1*S*, 2*S*)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-24)

DMF (0.5 mL) 中の3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1-1c、26 mg、0.16 mmol) 及び *i*-Pr₂NEt (0.07 mL、0.38 mmol) の攪拌溶液にDMF (0.5 mL) 中の27-5a (45.9 mg、0.123 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を出発材料の完全な消費がLC-MS分析により観察されるまで85℃で攪拌した。この反応混合物をEtOAc (40 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (3×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-24を白色の固体として得た (6.5 mg、0.015 mmol、12%収率)。MS [M+H]⁺ = 418.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.06 (dt, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 (t, J=5.3 Hz, 1H), 4.44-4.19 (m, 3H), 2.98-2.71 (m, 3H), 2.64-2.56 (m, 3H), 2.38 (dd, J=13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.11-1.85 (m, 4H), 1.79-1.56 (m, 3H), 1.54-1.42 (m, 1H), 0.98 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【1362】

実施例27: 3-((1*S*, 2*S*)-2-((2, 2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-1)

【化246】



ステップ1. 5-((1*S*, 2*S*)-2-((2, 2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オン (27-2a)

DMF (1 mL) 中の27-1a (47.1 mg、0.180 mmol) 及び1, 1-ジフルオロ-2-ヨードエタン (32 mg、0.17 mmol) の攪拌溶液に *i*-Pr₂NEt (0.07 mL、0.4 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を85℃に加熱し、出発材料の完全な消費がLC-MS分析により観察されるまで攪拌した。この溶液をEtOAc (40 mL) で希釈し、0.5 M LiCl水溶液 (10 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~5% MeOH (0.1% Et₃N調整剤) で溶出して精製し、27-2aを無色のゴムとして得た (28.2 mg、0.077 mmol、43%収率)。MS [M+H]⁺ = 326.3. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.79 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.13-7.

0.6 (m, 2H), 5.79 (tt, $J=56.4, 4.3$ Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.72–4.56 (m, 1H), 3.42 (dt, $J=13.5, 9.0$ Hz, 1H), 2.97–2.82 (m, 3H), 2.78–2.64 (m, 1H), 2.23–1.97 (m, 2H), 1.92–1.74 (m, 3H), 1.55 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.09 (t, $J=7.1$ Hz, 2H).

【1363】

ステップ2. エチル 2-(クロロメチル)-4-(((1S, 2S)-2-(2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)-シクロペンチル)オキシ)ベンゾエート (27-3a)

EtOH (1 mL) 中の 27-2a (28.2 mg, 0.087 mmol) の攪拌溶液に SOCl_2 (0.04 mL, 0.55 mmol) を加え、得られた混合物を 70°C で一晩攪拌した。次に反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液で中和し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。次に合わせた有機相を 5% NaHCO_3 水溶液 (10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、粗製 27-3a が黒色のゴムとして得られ、これをさらなる精製なしに次のステップに進ませた (29.7 mg, 0.061 mmol, 70% 収率)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=390.4$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ 8.00 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.97 (dd, $J=8.8, 2.6$ Hz, 1H), 5.80 (tt, $J=56.4, 4.3$ Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.63 (dt, $J=7.6, 3.5$ Hz, 1H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.42 (ddd, $J=9.6, 7.5, 4.5$ Hz, 1H), 2.98–2.84 (m, 2H), 2.81–2.64 (m, 2H), 2.04 (dddd, $J=12.4, 10.8, 6.8, 2.5$ Hz, 2H), 1.89–1.74 (m, 2H), 1.61–1.48 (m, 2H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.10 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【1364】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(2,2-ジフルオロエチル)(エチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-1)

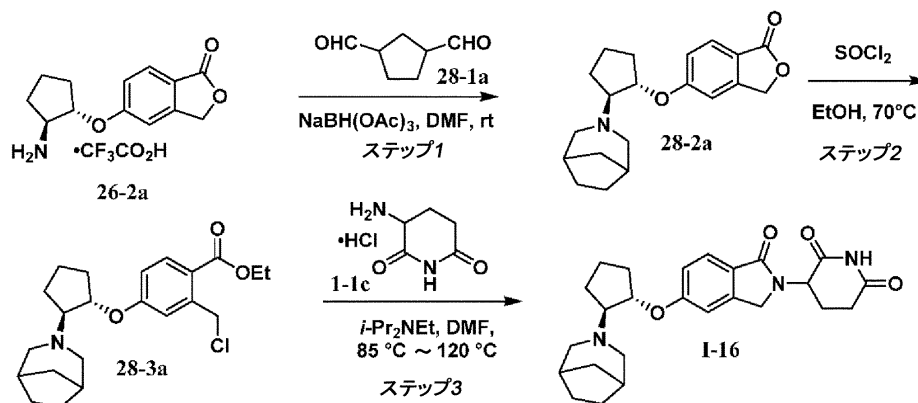
DMF (0.5 mL) 中の 3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (1-1c, 17 mg, 0.10 mmol) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.04 mL, 0.24 mmol) の攪拌溶液に DMF (0.5 mL) 中の 27-3a (29.7 mg, 0.076 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を 85°C で一晩攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、EtOAc (40 mL) で希釈し、飽和 NaHCO_3 水溶液 (3×10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (0.1% 酢酸含有 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ で溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥した。生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより EtOAc 中 10% Et_3N で溶出して再び精製し、I-1 を白色の固体として得た (1.7 mg, 3.79 μmol , 5% 収率)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=436.4$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.09–7.02 (m, 1H), 6.16–5.78 (m, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.48–4.16 (m, 2H), 2.97–2.78 (m, 2H), 2.64–2.59 (m, 1H), 2.42–2.36 (m, 2H), 2.10–2.03 (m, 3H), 2.01–1.89 (m, 3H), 1.74–1.56 (m, 3H), 1.48 (d, $J=10.6$ Hz, 1H), 0.99 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

【1365】

実施例 28: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)

ピペリジン-2,6-ジオン (I-16)

【化247】



10

ステップ1. 5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オン (28-2a)

シクロペンタン-1, 3-ジカルバルデヒド 28-1a を *European Journal of Organic Chemistry*, 2007, 1, 53-61 に報告されるとおり調製した。

20

【1366】

窒素雰囲気下にある DMF (3 mL) 中の 26-2a (186 mg、0.537 mmol) 及び NaBH(OAc)₃ (243 mg、1.15 mmol) の攪拌溶液に DMF (2.5 mL) 中のシクロペンタン-1, 3-ジカルバルデヒド 28-1a (79 mg、0.63 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (20 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で塩基性化し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を 0.5 M LiCl 水溶液、飽和 NaHCO₃ 水溶液、及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 0%~20% MeOH (0.1% Et₃N 調整剤含有) で溶出して精製し、28-2a を無色のゴムとして得た (76.1 mg、0.181 mmol、34% 収率)。MS [M+H]⁺ = 328.6。

30

【1367】

ステップ2. エチル 4-((1*S*, 2*S*)-2-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)シクロペンチル)オキシ)-2-(クロロメチル)ベンゾエート (28-3a)

EtOH (2.5 mL) 中の 28-2a (76.1 mg、0.232 mmol) の攪拌溶液に SOCl₂ (0.085 mL、1.16 mmol) を加え、得られた混合物を 70°C で一晩攪拌した。次に反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を 5% NaHCO₃ 溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 0%~15% MeOH (0.1% Et₃N 調整剤含有) で溶出して精製し、28-3a を黄色のゴムとして得た (56.2 mg、0.122 mmol、52% 収率)。MS [M+H]⁺ = 392.4。 ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.00 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.02 (dd, *J* = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.72-4.63 (m, 1H), 4.36 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.93 (td, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 1H), 2.75-2.61 (m, 2H), 2.31-1.96 (m, 6H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.85-1.46 (m, 9H), 1.41 (t, *J* = 7.1 Hz, 3

40

50

H) .

【1368】

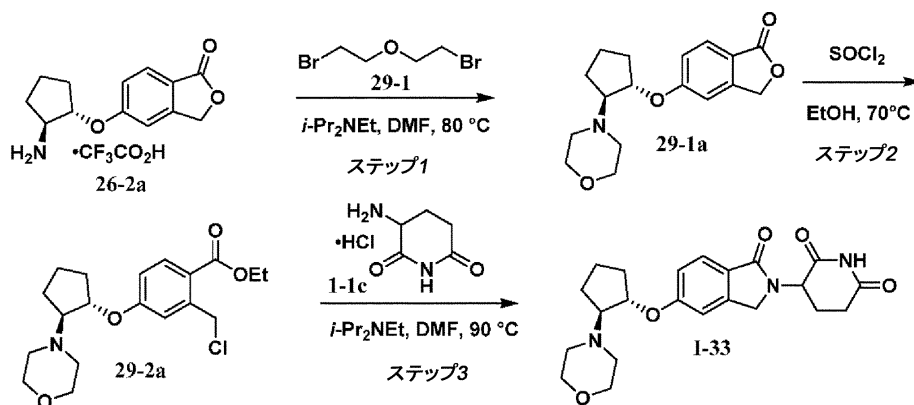
ステップ3. 3- (5- (((1S, 2S) -2- (3-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-16)

DMF (0.7 mL) 及び $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.07 mL、0.4 mmol) 中の3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1-1c、29 mg、0.17 mmol) の攪拌溶液にDMF (0.7 mL) 中の28-3a (56.2 mg、0.122 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を85℃で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりEtOAcで溶出して精製し、出発材料と生成物との混合物を得た。次に混合物をDMF (1 mL) に溶解させて、出発材料の完全な消費がLC-MSにより観察されるまで120℃に加熱した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAcで溶出して精製し、I-16を白色の固体として得た (7.3 mg、0.016 mmol、11%収率)。MS $[M+H]^+ = 438.5$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.88 (s, 1H), 7.80 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=2.8$ Hz, 1H), 7.09 (dt, $J=8.4, 2.0$ Hz, 1H), 5.23 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.62 (dd, $J=7.1, 3.4$ Hz, 1H), 4.54-4.25 (m, 2H), 3.01-2.77 (m, 4H), 2.62 (dd, $J=18.5, 10.9$ Hz, 2H), 2.37 (qd, $J=13.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.30-2.14 (m, 4H), 2.11 (s, 1H), 2.07-1.93 (m, 1H), 1.93-1.58 (m, 8H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.37 (d, $J=10.9$ Hz, 1H).

【1369】

実施例29: 3- (5- (((1S, 2S) -2-モルホリノシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-33)

【化248】



ステップ1. 5- (((1S, 2S) -2-モルホリノシクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1 (3H) -オン (29-1a)

DMF (2 mL) 中の26-2a (145 mg、0.42 mmol) 及び1-ブロモ-2- (2-ブロモエトキシ) エタン (29-1、111 mg、0.479 mmol) の攪拌溶液に $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (0.30 mL、1.7 mmol) を加え、得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。次に反応混合物をEtOAc (80 mL) で希釈し、0.5 M LiCl水溶液 (20 mL)、飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。次に有機層をMgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~20% MeOH (0.1% Et₃N調整剤含有) で溶出して精製し、29-1aを褐色の固体として得た (35.7 mg、0.113 mmol、27%収率)。MS $[M+H]^+ = 304.3$. ^1H N

MR (400 MHz, DCM- d_2) δ 7.80 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.5, 2.2$ Hz, 1H), 6.97 (s, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.70 (s, 1H), 3.68 (s, 4H), 3.03–2.88 (m, 1H), 2.63–2.39 (m, 4H), 2.22–2.00 (m, 2H), 1.81 (d, $J=9.7$ Hz, 2H), 1.55 (d, $J=11.9$ Hz, 2H).

【1370】

ステップ2. エチル2-(クロロメチル)-4-(((1S, 2S)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)ベンゾエート (29-2a)

EtOH (1 mL) 中の29-1a (35.7 mg, 0.113 mmol) の攪拌溶液にSOCl₂ (0.04 mL, 0.5 mmol) を加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を水 (10 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で中和し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。次に合わせた有機相を5% NaHCO₃水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAcで溶出して精製し、29-2aを琥珀色のゴムとして得た (25.6 mg, 0.068 mmol, 58% 収率)。MS [M+H]⁺ = 368.3. ¹H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 8.00 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J=8.7, 2.6$ Hz, 1H), 5.08 (d, $J=2.5$ Hz, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.36 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.68 (s, 4H), 2.93 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.18–1.96 (m, 2H), 1.87–1.71 (m, 3H), 1.64–1.49 (m, 2H), 1.41 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【1371】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-33)

DMF (0.7 mL) 中の3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1-1c, 14 mg, 0.086 mmol) 及びi-Pr₂NEt (0.030 mL, 0.17 mmol) の攪拌溶液にDMF (0.7 mL) 中の29-2a (25.6 mg, 0.068 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を90℃で一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAc (40 mL) で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-33を白色の固体として得た (3.5 mg, 8.3 μ mol, 12% 収率)。MS [M+H]⁺ = 414.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.74 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 4.46–4.16 (m, 2H), 3.55 (t, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.99–2.78 (m, 1H), 2.16–2.06 (m, 1H), 2.04–1.83 (m, 4H), 1.77–1.53 (m, 3H), 1.53–1.41 (m, 1H).

【1372】

実施例30: エナンチオマー1- 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-44) 及びエナンチオマー2- 3-(5-(((1R, 2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-45)

10

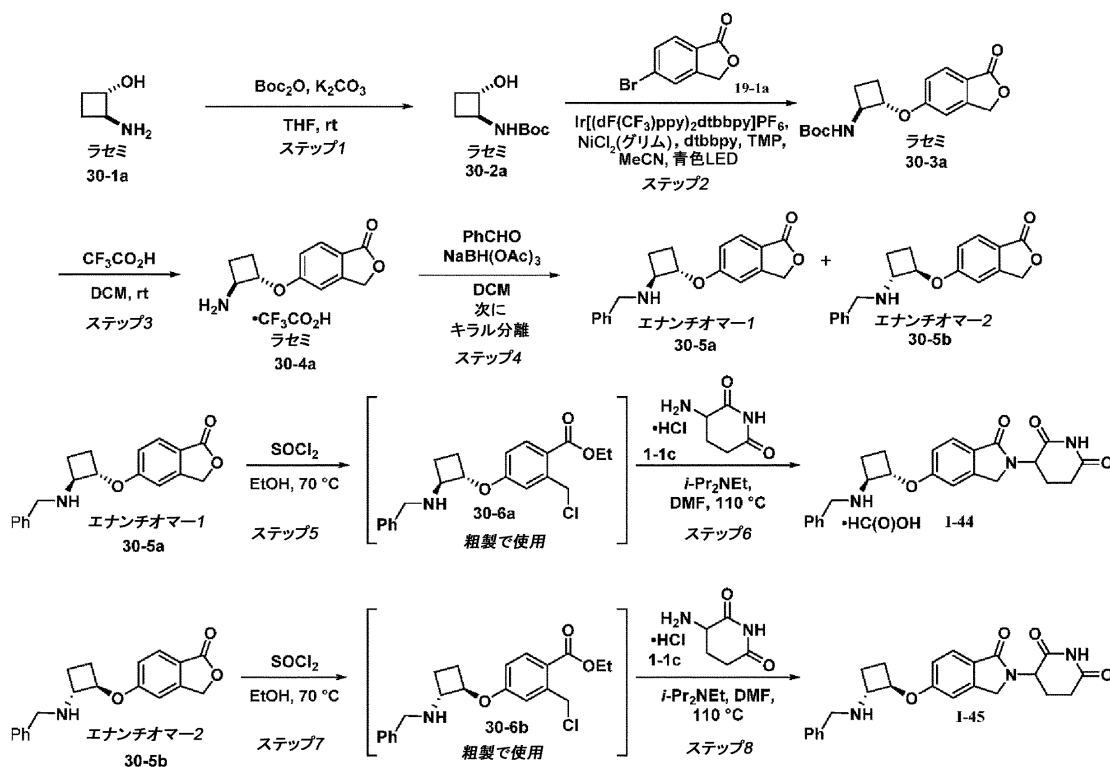
20

30

40

50

【化 2 4 9】



ステップ1．ラセミ *trans*-tert-ブチル 2-ヒドロキシシクロブチル) カルバメート (30-2a)

THF (15 mL) 中のラセミ *trans*-2-アミノシクロブタノール塩酸塩 (30-1a、500 mg、4.05 mmol) 及びジ-tert-ブチルジカーボネート (971 mg、4.45 mmol) の攪拌懸濁液に K_2CO_3 (615 mg、4.45 mmol) を加え、得られた混合物を室温で48時間激しく攪拌した。反応混合物をブライン (5 mL) で希釈し、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAcで溶出して精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、濃縮して、30-2a (440 mg、2.35 mmol、58% 収率) を白色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 4.82 (s, 1H), 3.95–3.81 (m, 1H), 3.73–3.53 (m, 1H), 2.13–1.90 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 1H), 1.40 (s, 10H), 1.33–1.19 (m, 1H)。

【1373】

ステップ2．ラセミ tert-ブチル (*trans*-2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロブチル) カルバメート (30-3a)

窒素雰囲気下にある5-ブロモイソベンゾフラン-1 (3H)-オン (19-1a、300 mg、1.41 mmol)、ラセミ *trans*-tert-ブチル-3-ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート (30-2a、440 mg、2.35 mmol)、 $NiCl_2$ (グリム) (15.5 mg、0.070 mmol)、dtbbpy (18.9 mg、0.070 mmol)、及び $Ir[(dF(CF_3)ppy)_2dtbbpy]PF_6$ (15.8 mg、0.014 mmol) に MeCN (4.7 mL) 及び2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (40-2、286 μ l、1.69 mmol) を加え、得られた混合物を青色LED照射下に室温で16時間激しく攪拌した。反応混合物をCelite (登録商標) ショートパッドでろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマト

グラフィーによりヘプタン中0%~100% EtOAc (1% Et₃N調整剤含有) で溶出して精製し、30-3a (445mg、1.39mmol、99%収率) を白色の固体として得た。MS [M-tBu+H]⁺=320.3.

【1374】

ステップ3. ラセミ5-(trans-2-アミノシクロブトキシ) イソベンゾフラン-1(3H)-オンCF₃CO₂H塩(30-4a)

DCM (7mL) 中の30-3a (660mg、2.67mmol) の攪拌溶液にTFA (1.59mL、20.7mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をPhMe (×3) との共沸混合によって濃縮乾固し、30-4aのトリフルオロ酢酸塩 (1.97g、5.45mmol、96%収率) を褐色の油として得た。この粗製生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺=220.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.3Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.5, 2.3Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.89-4.81 (m, 1H), 3.96-3.84 (m, 1H), 2.12-2.03 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.60-1.50 (m, 1H), 1.48-1.36 (m, 1H).

【1375】

ステップ4. 5-((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(30-5a) 及び 5-((1R, 2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(30-5b)

DCM (2mL) 中のラセミ30-4a (85mg、0.388mmol) の溶液にベンズアルデヒド (0.039mL、0.39mmol) を加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次にNaBH(OAc)₃ (82mg、0.39mmol) を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。次に反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、水相をDCMで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによりDCM中0%~10% MeOHで溶出して精製し、所望のラセミトランス生成物 (48mg、0.155mmol、40%収率) を黄色の油として得た。キラルSFC (カラム: 2.1×25.0cm Chiralpak AD-H; CO₂共溶媒: MeOH/MeCN (v/v=1:3)、0.25%イソプロピルアミン含有; イソクラティック法: 25%共溶媒、80g/分; システム圧力: 125バール; カラム温度: 25℃; サンプル希釈剤: MeOH) を用いてエナンチオマーを分離し、エナンチオマー1 (第1のピーク、R_t=2.70分、16.9mg、0.055mmol) 及びエナンチオマー2 (第2のピーク、R_t=3.39分、14.9mg、0.048mmol) を得た。2つの生成物ピークに対応するこれらの2つのエナンチオマーの絶対立体化学は不明であり、任意に割り当てた。MS [M+H]⁺=310.3.

【1376】

ステップ5及び6. エナンチオマー1-3-(5-((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-44)

EtOH (1mL) 中のエナンチオマー1 (30-5a、16.9mg、0.055mmol) の攪拌溶液にSOCl₂ (0.04mL、0.55mmol) を加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。溶液を室温になるまで放冷し、次にPhMe (×3) との共沸混合によって濃縮乾固して、粗製30-6aを赤褐色のゴムとして得た。MS [M+H]⁺=374.4.

【1377】

DMF (0.5mL) 中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1-1c、9.0mg、0.055mmol) 及びi-Pr₂NEt (0.05mL、0.3mmol) の攪拌溶液にDMF (0.5mL) 中の粗製30-6a (約0.055mmol) の溶液を加え、得られた混合物を85℃で一晩、次に110℃で5時間攪拌した。この反応

10

20

30

40

50

混合物をPhMeとの共沸混合によって濃縮乾固し、得られた粗製材料を逆相HPLC（10mM NH₄OH含有MeCN/H₂Oで溶出）により精製した。数滴のギ酸が入ったチューブに、精製した材料を収集した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-44のギ酸塩（エナンチオマー1、3mg、6.1μmol、11%収率）を淡褐色の粉末として得た。絶対立体化学は不明であり、任意に割り当てた。MS [M+H]⁺=420.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.06 (dd, J=8.4, 1.0Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.07 (ddd, J=13.3, 5.1, 1.5Hz, 1H), 4.50 (q, J=7.3Hz, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 10.5Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 6.4Hz, 1H), 3.76-3.66 (m, 2H), 2.91 (ddd, J=18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.63-2.59 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.50 (quint, J=9.9Hz, 1H), 1.36 (quint, J=9.5Hz, 1H).

【1378】

ステップ7及び8. エナンチオマー2-3-(5-((1R, 2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-45)

EtOH (1mL) 中のエナンチオマー2 (30-5b, 14.9mg, 0.048mmol) の攪拌溶液にSOCl₂ (0.07mL, 0.96mmol) を加え、得られた反応混合物を70℃で一晩攪拌した。溶液を室温になるまで放冷し、PhMe (×3) との共沸混合によって濃縮乾固して、粗製30-6bを赤褐色のゴムとして得た。MS [M+H]⁺=374.4.

【1379】

DMF (0.5mL) 中の3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (1-1c, 7.9mg, 0.048mmol) 及びi-Pr₂NEt (0.04mL, 0.2mmol) の攪拌溶液にDMF (0.5mL) 中の粗製30-6b (約0.048mmol) の溶液を加え、得られた混合物を85℃で一晩、次に110℃で5時間攪拌した。この反応物をPhMeとの共沸混合によって濃縮乾固し、得られた粗製材料を逆相HPLC (10mM NH₄OH含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。数滴のギ酸が入ったチューブに、精製した材料を収集した。生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-45 (エナンチオマー2, 3mg, 6μmol, 13%収率) を淡褐色の粉末として得た。絶対立体化学は不明であり、任意に割り当てた。MS [M+H]⁺=420.4. ¹H NMR (400MHz, MeCN-d₃) δ 7.52 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.28-7.21 (m, 2H), 7.19-7.13 (m, 2H), 7.12-7.05 (m, 2H), 6.98 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.03 (ddd, J=13.3, 5.2, 1.2Hz, 1H), 4.43 (q, J=6.8Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 2H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.31-3.22 (m, 1H), 2.64 (ddd, J=17.5, 4.5, 2.4Hz, 1H), 2.47-2.33 (m, 1H), 2.30-2.19 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.49 (tdd, J=10.8, 9.4, 7.9Hz, 1H), 1.37-1.27 (m, 1H).

【1380】

実施例31: 3-(5-(((3aR*, 6S*, 6aS*)-1-メチルオクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-6-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-3)

10

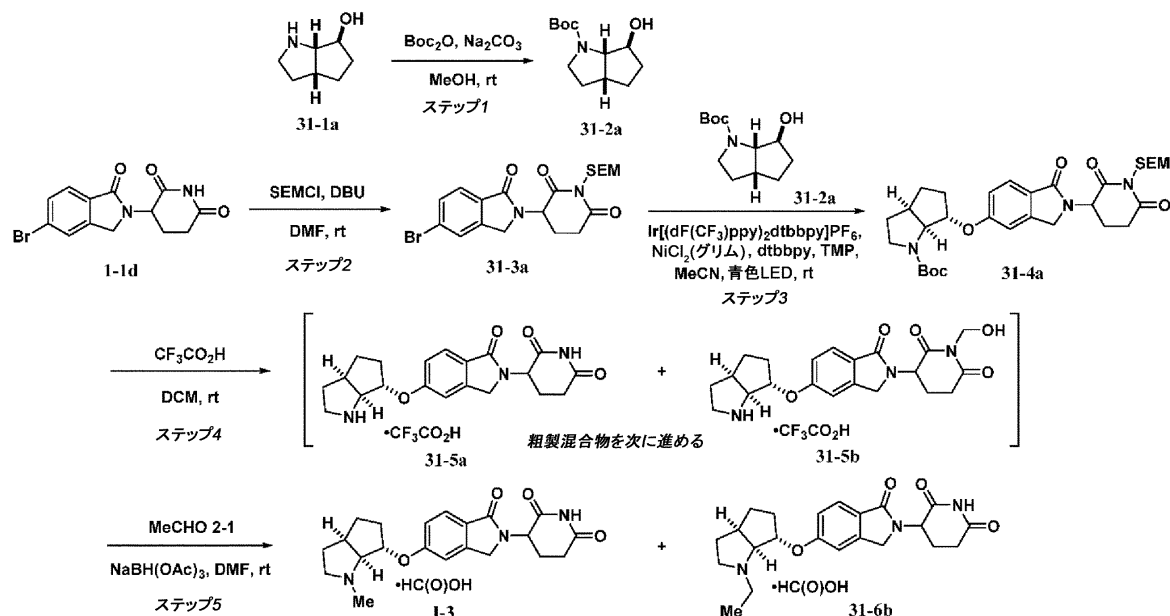
20

30

40

50

【化 2 5 0】



ステップ1. ラセミ *tert*-ブチル (3aR*, 6S*, 6aS*)-6-ヒドロキシヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H)-カルボキシレート (31-2a)

MeOH (10 mL) 中のラセミ (3aR*, 6S*, 6aS*)-オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-6-オール塩酸塩 (31-1a, 1.00 g, 6.11 mmol) 及びジ-*tert*-ブチルジカーボネート (1.60 g, 7.33 mmol) の攪拌溶液に Na_2CO_3 (0.777 g, 7.33 mmol) を加え、得られた混合物を室温で48時間激しく攪拌した。次に反応混合物をブライン (25 mL) で希釈し、 DCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、31-2a (1.32 g, 5.81 mmol, 95% 収率) を粘稠性の黄色の油として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DCM}-d_2$) δ 3.95 (dt, $J=9.0, 4.9$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J=9.1, 4.3$ Hz, 1H), 3.42–3.28 (m, 2H), 2.87–2.73 (m, 1H), 1.98–1.87 (m, 3H), 1.64–1.48 (m, 3H), 1.44 (s, 9H), 1.37–1.27 (m, 1H)。

【1381】

ステップ2. 3-(5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン (31-3a)

DMF (95 mL) 中の1-1d (10.0 g, 30.9 mmol) 及び DBU (6.9 mL, 46 mmol) の攪拌溶液に0℃で SEMCl (6.6 mL, 37 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温になるまで加温させておき、次に5時間攪拌した。さらなる分量の DBU (3.5 mL, 23 mmol) 及び SEMCl (3.3 mL, 19 mmol) を加え、反応混合物をさらに2時間攪拌した。次に反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液 (250 mL) でクエンチし、 EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を最小限の量の EtOAc (約50 mL) に溶解させて、 Et_2O :ヘプタン ($v/v=1:2$, 400 mL) を加えた。得られた混濁した溶液を-5℃で一晩静置しておいた。形成された沈殿物をろ過し、ヘプタン (×3) で洗浄し、真空下で乾燥させて、31-3a (11.53 g, 25.4 mmol, 82% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。 $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+=453.4$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.75 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.66–7.61 (m, 2H), 5.37–5.09 (m, 3H), 4.48 (d, $J=16.2$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=16.2$ Hz, 1H),

3.74–3.50 (m, 2H), 3.11–2.98 (m, 1H), 2.94–2.83 (m, 1H), 2.33 (qd, $J=13.2$, 4.7 Hz, 1H), 2.24–2.15 (m, 1H), 0.97–0.90 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1382】

ステップ3. ラセミ *tert*-ブチル (3aR*, 6S*, 6aS*)-6-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)-メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-1 (2H)-カルボキシレート (31-4a)

窒素雰囲気下にある MeCN (5 mL) 中の 31-3a (1396 mg、3.08 mmol)、31-2a (700 mg、3.08 mmol)、NiCl₂ (グリム) (34 mg、0.15 mmol)、dtbbpy (41 mg、0.15 mmol) 及び Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (34.5 mg、0.031 mmol) の攪拌溶液に 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (40-2, 0.52 mL、3.1 mmol) を加え、得られた混合物を青色 LED 照射下に室温で一晩激しく攪拌した。次に反応混合物を DCM (20 mL) で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0%~100% EtOAc で溶出して精製し、31-4a (840 mg、1.40 mmol、45.5% 収率) を黄色の固体として得た。MS [M-H]⁻ = 598.6. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.67 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.47–6.91 (m, 2H), 5.23–5.06 (m, 3H), 5.00–4.76 (m, 1H), 4.37–4.22 (m, 2H), 4.14–4.09 (m, 1H), 3.65–3.49 (m, 3H), 3.17 (br s, 1H), 3.01–2.79 (m, 3H), 2.37–2.01 (m, 3H), 2.00–1.68 (m, 3H), 1.65–1.57 (m, 1H), 1.45–1.35 (m, 10H), 0.93–0.85 (m, 2H), -0.02 (s, 9H).

【1383】

ステップ4及び5. ラセミ 3-((5-(((3aR*, 6S*, 6aS*)-1-メチルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-6-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH 塩 (I-3)

DCM (1 mL) 中の 31-4a (210 mg、0.350 mmol) の攪拌溶液に TFA (1 mL、13.07 mmol) を加え、得られた反応混合物を室温で2時間攪拌した。次に PhMe (×3) との共沸混合によって反応混合物を濃縮乾固して、粗 ¹H NMR 分析に基づき 31-5a と 31-5b との混合物を得た。この粗製混合物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。

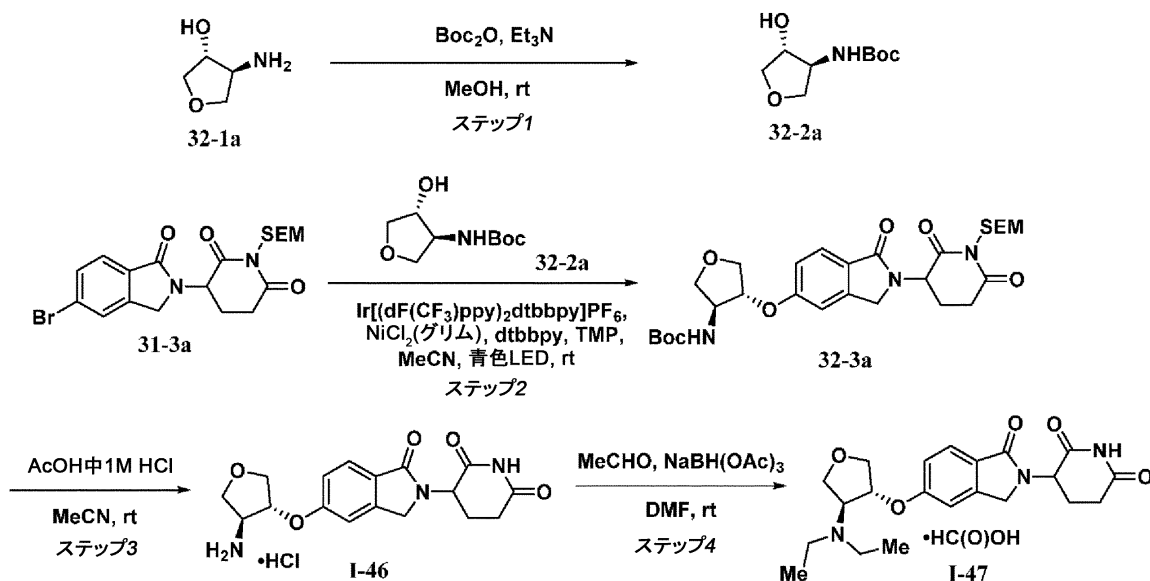
【1384】

DMF (1 mL) 中の 31-5a と 31-5b との粗製混合物 (約 0.35 mmol) にアセトアルデヒド (2-1, 0.06 mL、1.1 mmol)、続いて NaBH(OAc)₃ (148 mg、0.700 mmol) を加え、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。LC-MS 分析により I-3 の形成が指示された (MS [M+H]⁺ = 384.1、それぞれ、2:1 の比の 31-5b 及び 31-6b (MS [M+H]⁺ = 398.3)) によって放出されるホルムアルデヒドによる還元的アミノ化によって形成された。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (5 mM NH₄OH 含有 MeCN/H₂O で溶出) により精製し、ギ酸 (2 滴) が入ったチューブに収集した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、ラセミ I-3 のギ酸塩を得た (10.1 mg、0.023 mmol、7% 収率)。I-3 の MS [M+H]⁺ = 384.1. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.26 (s, 1H), 7.80–7.62 (m, 1H), 7.08–6.92 (m, 2H), 5.11 (dd, $J=13.3$, 5.1 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.38–4.23 (m, 2H), 3.00–2.70 (m, 5H), 2.53 (s, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.38–2.12 (m, 3H), 2.04–1.93 (m, 3H), 1.89–1.81 (m, 1H), 1.53–1.35 (m, 2H).

【1385】

実施例32：3-（5-（（3R, 4S）-4-（ジエチルアミノ）テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）-1-オキソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩（I-47）

【化251】



ステップ1. tert-ブチル（（3S, 4R）-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル）カルバメート（32-2a）

MeOH（10mL）中の（3R, 4S）-4-アミノテトラヒドロフラン-3-オール（32-1a、482mg、4.67mmol）及びジ-tert-ブチルジカーボネート（1122mg、5.14mmol）の攪拌溶液にEt₃N（1.6mL、11.48mmol）を加え、得られた混合物を出発材料の完全な消費が観察されるまで室温で攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料を水（6mL）で処理し、次に得られた固体をろ去し、水で洗浄して、所望の生成物32-2a（838.1mg、4.08mmol、87%収率）を白色の固体として得た。MS [M-tBu+H]⁺=148.2. ¹H NMR（400MHz, クロロホルム-d）δ 4.71（s, 1H）, 4.32（dq, J=5.7, 2.9Hz, 1H）, 4.10（ddd, J=16.0, 9.7, 5.6Hz, 2H）, 3.97（dt, J=6.4, 3.2Hz, 1H）, 3.71（dd, J=10.0, 3.3Hz, 1H）, 3.63（dd, J=9.5, 3.4Hz, 1H）, 2.82（s, 1H）, 1.48（s, 9H）。

【1386】

ステップ2. tert-ブチル（（3S, 4R）-4-（（2-（2, 6-ジオキソ-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-3-イル）-1-オキソインドリン-5-イル）オキシ）テトラヒドロフラン-3-イル）カルバメート（32-3a）

窒素雰囲気下にあるMeCN（5mL）中の（31-3a、934.6mg、2.061mmol）、tert-ブチル（（3S, 4R）-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル）カルバメート（32-2a、395.4mg、1.946mmol）、NiCl₂（グリム）（25mg、0.11mmol）、dtbbpy（30mg、0.11mmol）、及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆（20mg、0.018mmol）の攪拌溶液に2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン（40-2、0.35mL、2.1mmol）を加え、得られた混合物を青色LED光照射下に室温で

一晚攪拌した。反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite（登録商標）パッドでろ過した。次にろ液をEtOAc（150mL）で希釈し、水（30mL）及びブライン（20mL）で洗浄し、MgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%～100%EtOAcで溶出して精製し、32-3aを白色の固体として得た（1.02g、1.59mmol、82%収率）。MS [M+18]⁺=593.6。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 7.66（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.43（d, J=6.3Hz, 1H）, 7.26（s, 1H）, 7.11（dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H）, 5.30-5.00（m, 3H）, 4.88（d, J=4.2Hz, 1H）, 4.52-4.20（m, 2H）, 4.05（qd, J=6.2, 5.2, 3.4Hz, 4H）, 3.84（d, J=10.3Hz, 1H）, 3.64-3.50（m, 3H）, 3.08（ddd, J=18.4, 13.6, 5.5Hz, 1H）, 2.82（d, J=4.3Hz, 1H）, 2.46-2.36（m, 1H）, 2.10-2.02（m, 1H）, 1.43（s, 9H）, 1.20（t, J=7.1Hz, 1H）, 0.94-0.75（m, 2H）。注記：SEM基のTMSピークは参照Me₄Siと重複している。

【1387】

ステップ3.3-（5-（（3R, 4S）-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-46）

MeCN（1mL）中の32-3a（102mg、0.177mmol）の攪拌溶液に酢酸（0.9mL、0.9mmol）中1M HClを加え、得られた混合物を出発材料の完全な消費が観察されるまで室温で攪拌した。次にDCMとの共沸混合によって反応混合物を濃縮乾固すると、粗製生成物I-46が白色の泡として得られ、これをさらなる精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺=346.4。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 11.96（s, 1H）, 8.38（s, 3H）, 7.70（dd, J=8.4, 1.1Hz, 1H）, 7.27（dd, J=7.4, 2.3Hz, 1H）, 7.17-7.09（m, 1H）, 5.30-4.94（m, 2H）, 4.54-4.20（m, 2H）, 4.08（dd, J=10.2, 5.5Hz, 1H）, 3.93（s, 1H）, 3.87-3.76（m, 2H）, 3.05（ddd, J=18.2, 13.5, 5.4Hz, 1H）, 2.88-2.71（m, 1H）, 2.43-2.34（m, 1H）, 2.07-2.00（m, 1H）。

【1388】

ステップ4.3-（5-（（3R, 4S）-4-（ジエチルアミノ）テトラヒドロフラン-3-イル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンHC（O）OH塩（I-47）

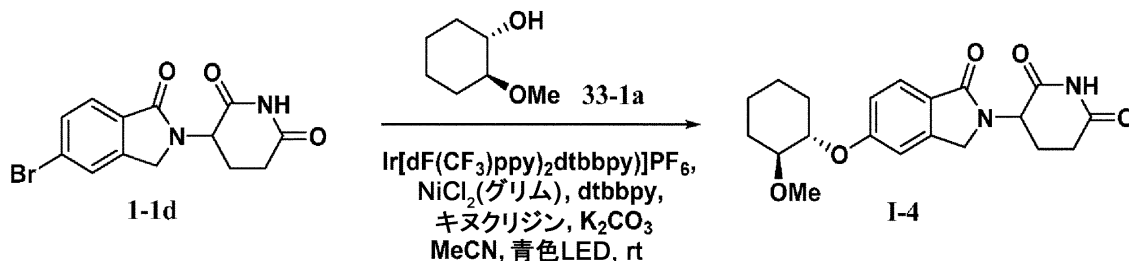
DMF（1mL）中の粗製I-46（65mg、約0.17mmol）及びアセトアルデヒド（2-1、0.03mL、0.5mmol）の溶液にNaBH（OAc）₃（108mg、0.511mmol）を一度に全量加え、得られた混合物を室温で空気に曝しながら4時間攪拌した。次にさらなる分量のアセトアルデヒド（2-1、0.03mL、0.5mmol）及びNaBH（OAc）₃（69mg、0.32mmol）を加え、反応混合物を出発材料の完全な消費が観察されるまで室温で攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC（5mM NH₄OH含有MeCN/H₂Oで溶出）により精製し、ギ酸（2滴）が入ったチューブに収集した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-47のギ酸塩を白色の固体として得た（39.7mg、0.087mmol、51%収率）。MS [M+H]⁺=402.5。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.95（s, 1H）, 8.23（s, 1H）, 7.63（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.25（d, J=2.1Hz, 1H）, 7.09（ddd, J=8.5, 2.3, 1.1Hz, 1H）, 5.07（dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H）, 4.90（t, J=3.7Hz, 1H）, 4.48-4.19（m, 2H）, 4.08（dd, J=10.5, 5.4Hz, 1H）, 3.99（dd, J=

9.2, 7.0 Hz, 1H), 3.72 (dt, $J=10.4, 2.0$ Hz, 1H), 3.60 (dd, $J=9.2, 6.5$ Hz, 1H), 3.47 (td, $J=6.8, 2.5$ Hz, 1H), 2.91 (ddd, $J=17.3, 13.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.56 (t, $J=7.0$ Hz, 4H), 2.39 (dd, $J=13.2, 4.5$ Hz, 1H), 2.05–1.91 (m, 1H), 0.97 (t, $J=7.0$ Hz, 6H).

【1389】

実施例33：3-(5-(((1*S*, 2*S*)-2-メトキシシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-4)

【化252】

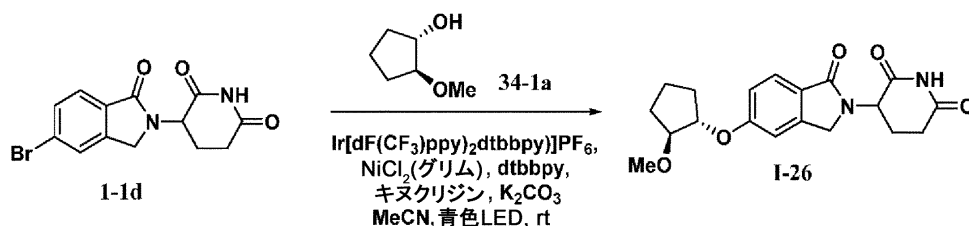


MeCN (5 mL) 中の 1-1d (200 mg、0.619 mmol) 及び (1*S*, 2*S*)-2-メトキシシクロヘキサン-1-オール (33-1a、121 mg、0.928 mmol) の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy}]\text{PF}_6$ (7 mg、6 μmol)、 NiCl_2 (グリム) (7 mg、0.03 mmol)、dtbbpy (8 mg、0.03 mmol)、キヌクリジン (7 mg、0.06 mmol) 及び K_2CO_3 (128 mg、0.928 mmol) を加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、青色LED光照射下に室温で16時間激しく攪拌した。この反応混合物を過剰量の EtOAc で希釈し、得られた固体をろ過し、EtOAc (×3) でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 0%~25% EtOH : EtOAc ($v/v=1:3$) で溶出し、適切な画分を蒸発乾固させて精製した。単離された材料を逆相 HPLC (MeCN/ H_2O 、0.1%ギ酸含有) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-4 (7.0 mg、0.018 mmol、3%収率) を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=373.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.41–4.21 (m, 3H), 3.30 (3H) での H_2O シグナルのショルダー, 2.96–2.84 (m, 1H), 2.64–2.56 (m, 3H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.07–1.94 (m, 2H), 1.69–1.57 (m, 2H), 1.45–1.22 (m, 4H)

【1390】

実施例34：3-(5-(((1*S*, 2*S*)-2-メトキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-26)

【化253】



MeCN (5 mL) 中の 1-1d (200 mg、0.619 mmol) 及び (1*S*, 2

S)-2-メトキシシクロペンタン-1-オール (34-1a、108mg、0.928mmol) の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy}] \text{PF}_6$ (7mg、6 μmol)、 NiCl_2 (グリム) (7mg、0.03mmol)、dtbbpy (8mg、0.03mmol)、キヌクリジン (7mg、0.06mmol) 及び K_2CO_3 (128mg、0.928mmol) を加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、青色LED光照射下に室温で16時間激しく攪拌した。反応混合物を過剰量の EtOAc で希釈し、得られた固体をろ過し、EtOAc (×3) でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-26 (38mg、0.10mmol、16%収率) を白色の固体として得た。

MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 359.2$. ^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, *J*=8.4Hz, 1H), 7.17 (d, *J*=2.1Hz, 1H), 7.05 (dd, *J*=8.5, 2.1Hz, 1H), 5.07 (dd, *J*=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.76-4.71 (m, 1H), 4.39 (dd, *J*=17.2, 4.5Hz, 1H), 4.26 (dd, *J*=17.3, 3.3Hz, 1H), 3.84-3.78 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.43-2.33 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 1H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.74-1.58 (m, 4H).

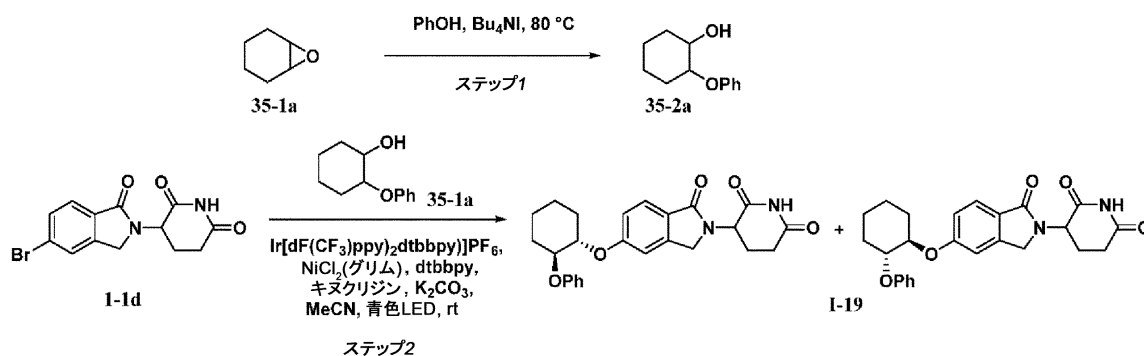
10

【1391】

20

実施例35: 3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン及び3-(1-オキソ-5-((1*R*, 2*R*)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-19)

【化254】



30

ステップ1. (1*S*, 2*S*)-2-フェノキシシクロヘキサン-1-オール及び(1*R*, 2*R*)-2-フェノキシシクロヘキサン-1-オール (35-2a)

シクロヘキセンオキシド (35-1a、1.96g、20mmol)、フェノール (0.94g、10mmol) 及びテトラ-*n*-ブチルアンモニウムヨウ化物 (0.37g、1mmol) を80℃で70時間攪拌した。次に反応混合物をEtOAc (50mL) で希釈し、10%NaHCO₃水溶液 (3×20mL) 及び水 (2×15mL) で洗浄した。有機層をMgSO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーを用いてPhMe:EtOAc (v/v=10:1) で溶出して精製し、35-2a (1.76g、8.98mmol、90%収率) を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{Na}]^+ = 215.1$. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.27-7.22 (m, 2H), 6.98-6.91 (m, 3H), 4.05-3.96 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 1H), 2.54 (br s, 1H), 2.20-2.06 (m, 2H), 1.79-1.71 (m, 2H), 1.43-1.22 (

40

50

m, 4 H) .

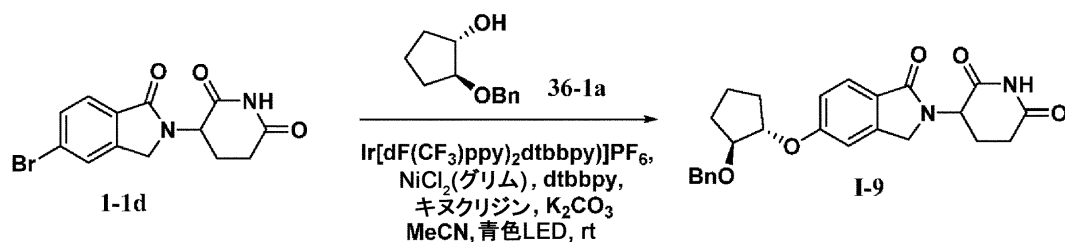
【1392】

ステップ2. 3-((1S, 2S)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン及び3-((1R, 2R)-2-フェノキシシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-19)

MeCN (5 mL) 中の1-1d (200 mg、0.619 mmol) 及び2-フェノキシシクロヘキサン-1-オール (35-2a、トランス異性体の混合物) (178 mg、0.928 mmol) の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆ (7 mg、6 μmol)、NiCl₂ (グリム) (7 mg、0.03 mmol)、dtbbpy (8 mg、0.03 mmol)、キヌクリジン (7 mg、0.06 mmol) 及びK₂CO₃ (128 mg、0.928 mmol) を加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、次に青色LED光照射下に室温で3日間激しく撹拌した。この反応混合物を過剰量のEtOAcで希釈し、得られた固体をろ過し、EtOAc (3×) でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC (0.1% 酢酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-19 (6.0 mg、0.013 mmol、2% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 435.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 7.05-7.01 (m, 1H), 6.95-6.87 (m, 3H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.62-4.55 (m, 1H), 4.51-4.42 (m, 1H), 4.42-4.18 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.64-2.54 (m, 2H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.19-2.10 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.58-1.38 (m, 4H) .

【1393】

実施例36: 3-((5-((1S, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-9)
【化255】



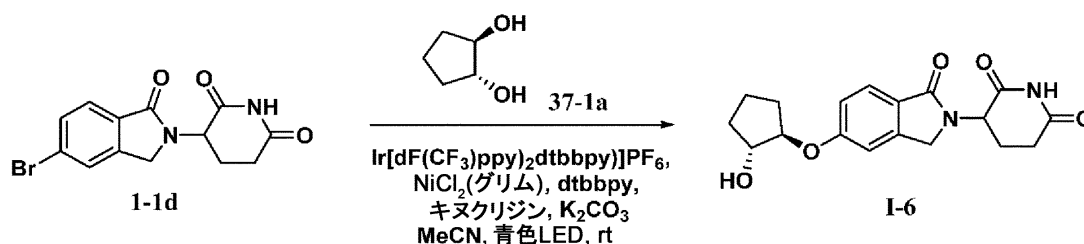
MeCN (5 mL) 中の1-1d (200 mg、0.619 mmol) 及び(1S, 2S)-2-(ベンジルオキシ)シクロペンタン-1-オール (36-1a、268 mg、1.39 mmol) の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、Ir[dF(CF₃)ppy]₂dtbbpy]PF₆ (7 mg、6 μmol)、NiCl₂ (グリム) (7 mg、0.03 mmol)、dtbbpy (8 mg、0.03 mmol)、キヌクリジン (7 mg、0.06 mmol) 及びK₂CO₃ (128 mg、0.928 mmol) を加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、次に青色LED光照射下に室温で3日間激しく撹拌した。反応混合物を過剰量のEtOAcで希釈し、得られた固体をろ過し、EtOAc (×3) でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0%~20% THFで溶出して精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮し、逆相HPLC (0.1% 酢酸を含有するMeCN/H₂Oで溶出) によってさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-9 (21 mg、0.046 mmol、5% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 43

5.3. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.37–7.32 (m, 4H), 7.31–7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.05–7.01 (m, 1H), 5.12–5.02 (m, 1H), 4.83–4.79 (m, 1H), 4.54 (qd, $J=12.0, 1.6$ Hz, 2H), 4.43–4.30 (m, 1H), 4.25 (dd, $J=17.2, 8.7$ Hz, 1H), 4.02–3.98 (m, 1H), 2.96–2.85 (m, 1H), 2.64–2.54 (m, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.20–2.12 (m, 1H), 2.02–1.91 (m, 2H), 1.78–1.64 (m, 4H).

【1394】

実施例37: 3-(5-((1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-6)

【化256】



MeCN (5 mL) 中の 1-1d (200 mg、0.619 mmol) 及び ((1R, 2R)-シクロペンタン-1, 2-ジオール (37-1a、95 mg、0.93 mmol) の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、 $\text{Ir}[\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy}]_2\text{dtbbpy}] \text{PF}_6$ (7 mg、6 μmol)、 NiCl_2 (グリム) (7 mg、0.03 mmol)、dtbbpy (8 mg、0.03 mmol)、キヌクリジン (7 mg、0.06 mmol) 及び K_2CO_3 (128 mg、0.928 mmol) を加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、次に青色 LED 光照射下に室温で3日間激しく攪拌した。この反応混合物を過剰量の EtOAc で希釈し、得られた固体をろ過し、EtOAc (×3) でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料を逆相 HPLC (0.1%ギ酸含有 MeCN/H₂O で溶出) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥器により濃縮して、I-6 (17 mg、0.047 mmol、8%収率) を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345.2$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.04 (dd, $J=8.3, 2.0$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.5, 5.1$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.58–4.52 (m, 1H), 4.39 (dd, $J=17.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=17.0, 3.9$ Hz, 1H), 4.11–4.05 (m, 1H), 2.96–2.85 (m, 1H), 2.64–2.51 (m, 1H), 2.44–2.33 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.02–1.94 (m, 1H), 1.92–1.82 (m, 1H), 1.81–1.50 (m, 4H).

【1395】

実施例38: 3-(5-((1S, 2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-2)

10

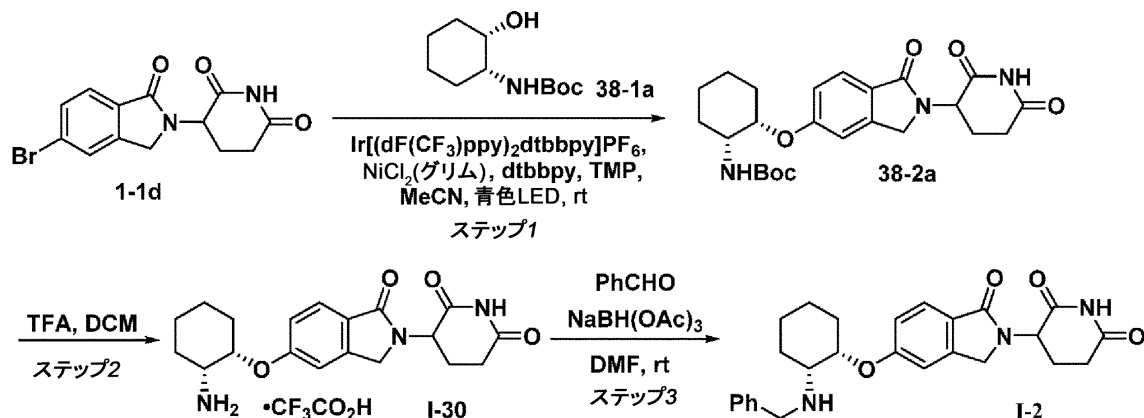
20

30

40

50

【化 2 5 7】



ステップ1. tert-ブチル((1R, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシルカルバメート(38-2a)

窒素雰囲気下にあるMeCN(4.5mL)中の1-1d(432mg、1.34mmol)、tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(38-1a、1066mg、4.95mmol)、NiCl₂(グリム)(54mg、0.25mmol)、dtbbpy(66mg、0.2548mmol)、Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(15mg、0.013mmol)の懸濁液に2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(40-2、226μL、1.34mmol)を加え、次に得られた混合物を青色LED光照射下に室温で16時間激しく攪拌した。次に反応混合物をEtOAc(20mL)で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0%~100%EtOAcで溶出して精製し、38-2a(115mg、0.251mmol、19%収率)を白色の粉末として得た。MS[M+H]⁺=458.3。

【1396】

ステップ2. 3-(5-(((1S, 2R)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンCF₃CO₂H塩(I-30)

DCM(2.5mL)中の38-2a(115mg、0.251mmol)の攪拌溶液にTFA(194μL、2.51mmol)を加え、得られた混合物を48時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC(0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出)により精製して、I-30のトリフルオロ酢酸塩(54mg、0.152mmol、60%収率)を得た。MS[M+H]⁺=358.4。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97(s, 1H), 7.68(d, J=8.4Hz, 1H), 7.27(d, J=2.0Hz, 1H), 7.17(dt, J=8.4, 1.9Hz, 1H), 5.08(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.76(s, 1H), 4.41(dd, J=17.4, 2.4Hz, 1H), 4.28(dd, J=17.3, 4.2Hz, 1H), 3.42(d, J=6.9Hz, 1H), 2.91(ddd, J=18.0, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.06-1.93(m, 2H), 1.75(d, J=23.0Hz, 3H), 1.64-1.49(m, 1H), 1.40(s, 3H)。

【1397】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-2)

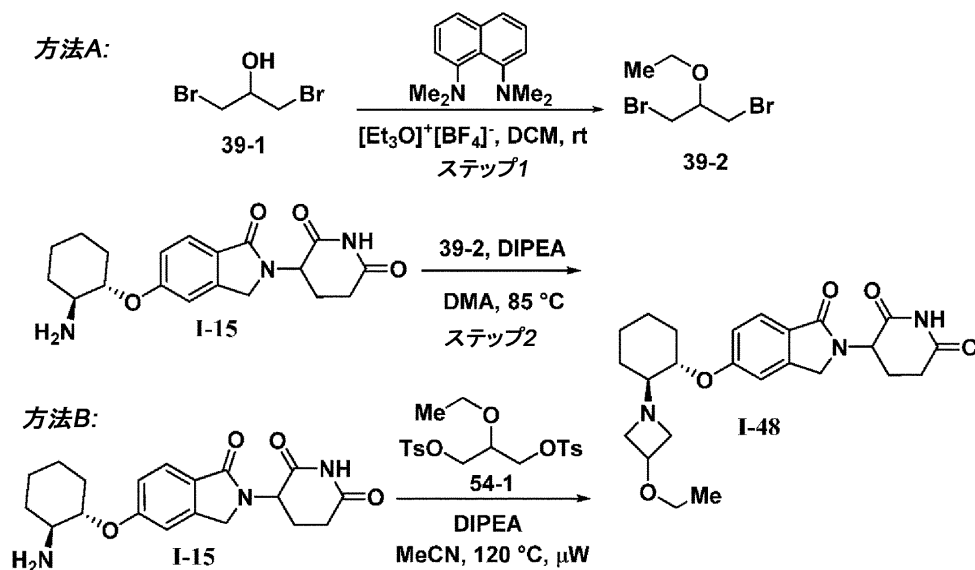
DMF(0.7mL)中のI-30(54.2mg、0.152mmol)及びベンズアルデヒド(15μL、0.15mmol)の溶液を3時間攪拌した。次にNaBH(O

Ac)₃ (31 mg、0.15 mmol) を一度に全量加え、得られた反応混合物を室温で16時間激しく攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、得られた粗製材料を逆相HPLC (0.1%ギ酸含有MeCN/H₂Oで溶出) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-2 (13.2 mg、0.029 mmol、20%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 448.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28–7.14 (m, 4H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.37 (dd, J = 17.1, 6.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 17.5, 4.8 Hz, 1H), 3.72 (q, J = 13.1 Hz, 2H), 2.97–2.85 (m, 1H), 2.76 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.91 (s, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.49 (s, 2H), 1.42–1.21 (m, 1H).

【1398】

実施例39: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-48)

【化258】



方法A: ステップ1. 1, 3-ジブromo-2-エトキシプロパン (39-2)

DCM (150 mL) 中のN1, N1, N8, N8-テトラメチルナフタレン-1, 8-ジアミン (80.0 g、372 mmol) 及び1, 3-ジブromopropan-2-オール (39-1、20.0 mL、196 mmol) の攪拌溶液に、0 °CでDCM (50 mL) に溶解したトリエチルオキソニウムテトラフルオロボラート (63.3 g、333 mmol) を窒素の正圧下で滴下して加えた。添加の完了後、反応混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をシリカゲルパッドによりDCM (5×350 mL) で溶出してろ過した。各画分を個別に収集し、生成物を含有する画分を合わせ、濃縮した。第2のシリカゲルパッドによりペンタン中20%DCMで溶出してろ過することにより黄色の油を精製して、39-2 (43.4 g、159 mmol、81%収率) を得て、これは無色の油として入手された。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 3.72–3.66 (m, 1H), 3.62 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5.2 Hz, 4H), 1.21 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【1399】

ステップ2. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,

6-ジオン (I-48)

DMA (100 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、7.10 g、17.9 mmol) 及び DIPEA (12.5 mL、71.5 mmol) の攪拌懸濁液に 39-2 (8.31 g、30.4 mmol) を加え、得られた混合物を窒素雰囲気下に 85℃ で 24 時間加熱した。さらなる 39-1 (4.0 g、15 mmol) 及び DIPEA (6.0 mL、34 mmol) を加え、攪拌を 85℃ でさらに 24 時間継続した。さらに 39-2 (0.80 g、2.9 mmol) 及び DIPEA (1.2 mL、6.9 mmol) を加え、攪拌を 85℃ でさらに 24 時間継続した。この反応混合物を室温になるまで放冷し、濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-48 (3.37 g、7.63 mmol、43% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 442.5. ¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 8.39-8.20 (m, 1H), 7.67 (dd, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 7.02-6.93 (m, 2H), 5.09 (ddd, J=13.3, 6.7, 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.14 (m, 3H), 4.06-3.87 (m, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.34 (q, J=7.0 Hz, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.03-2.71 (m, 3H), 2.50-2.22 (m, 2H), 2.20-2.11 (m, 1H), 2.09-1.95 (m, 1H), 1.91-1.80 (m, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.45-1.14 (m, 4H), 1.10 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【1400】

方法 B:

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2003, 13, 1729-1732 に記載されている文献手順により、中間体 54-1 を調製した。

【1401】

MeCN (3 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、100 mg、0.28 mmol) の懸濁液に、2-エトキシプロパン-1, 3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (54-1、180 mg、0.42 mmol) 及び DIPEA (0.36 mL、1.7 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 6% MeOH で溶出して精製し、I-48 (20 mg、0.045 mmol、16%) をオフホワイト色の固体として得た。分析データは、本明細書において上記で実施例 39、ステップ 2 について報告したものと同一であった。

【1402】

実施例 40: 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (Int-40-5)

10

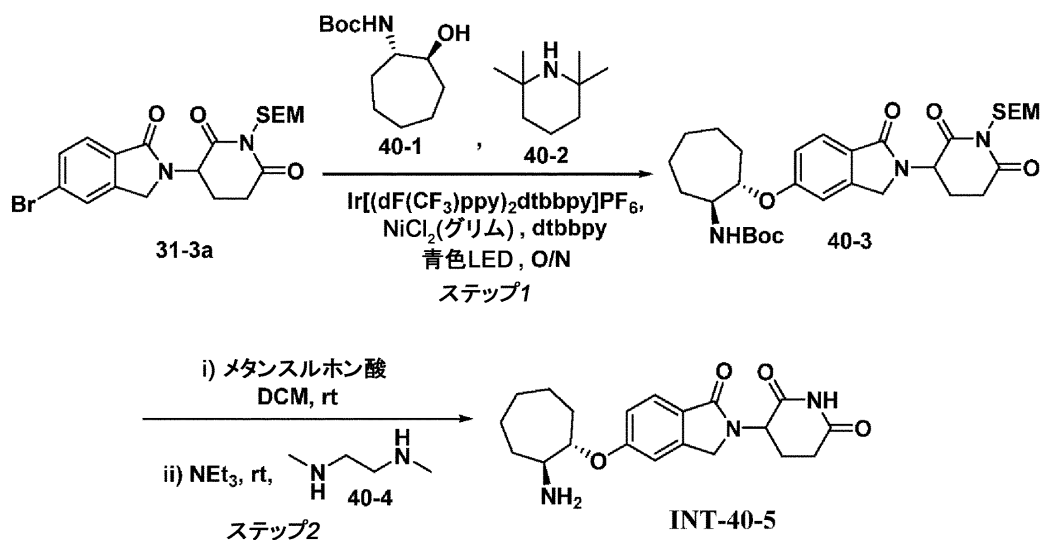
20

30

40

50

【化 2 5 9】



10

ステップ1. tert-ブチル((1S, 2S)-2-(2-(2,6-ジオキソ-1-
-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキ
ソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘプチル)カルバメート(40-3)

20

MeCN(35mL)中の3-(5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル)-
1-((2-トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン(3
1-3a)(5.00g、11.0mmol)の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、
tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘプチル)カルバメート(4
0-1、2.66g、11.6mmol)、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(4
0-2、1.95mL、11.6mmol)、NiCl₂(グリム)(0.121g、
0.551mmol)、dtbbpy(0.148g、0.551mmol)及びIr[
(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(0.124g、0.110mmol)
を加えた。この懸濁液を超音波処理し、次に窒素雰囲気下に室温で攪拌した。得られた溶
液を青色LED光下に48時間攪拌した。次に水中50%飽和炭酸水素ナトリウムを加え
、得られた混合物をDCM中20%i-PrOH(×3)で抽出した。合わせた有機相を
相分離カラムに通し、減圧下で濃縮し、次に高真空下で乾燥させると、粗製40-3が暗
赤色の固体として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。MS[M-H]⁻
=600.5。

30

【1403】

ステップ2. 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(INT-40-5)

40

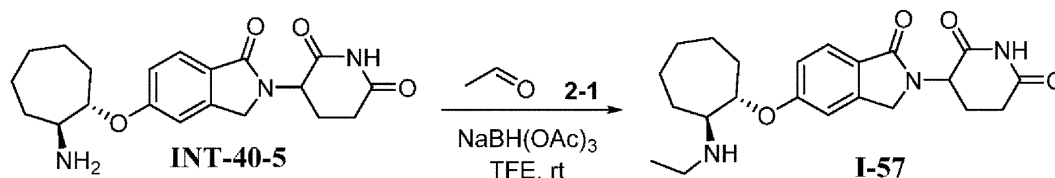
DCM(80mL)中の窒素雰囲気下にある粗製tert-ブチル((1S, 2S)-
2-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)
ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘプ
チル)カルバメート(40-3、6.64g、11.0mmol)の溶液にメタンスルホ
ン酸(2.9mL、44mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。さら
なるメタンスルホン酸(2.9mL、44mmol)を加え、反応混合物を室温で4時間
攪拌し、次に氷浴を用いて冷却した。トリエチルアミン(18.5mL、132mmol)
を窒素雰囲気下で滴下して加え、続いてN1, N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミ
ン(40-4、1.4mL、13mmol)を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌
し、減圧下で濃縮した。得られた残渣に水溶液中50%飽和炭酸水素ナトリウム(250
mL)を加えた。水相をDCM中20%i-PrOH(×4)で抽出した。合わせた有機
分を相分離カラムに通し、減圧下で濃縮した。この粗製材料をMeCNで処理して懸濁液

50

を提供し、これを超音波処理し、ろ過した。収集した固体をMeCN (×3) で洗浄し、次に真空下で乾燥させて、INT-40-5 (2.17 g、5.84 mmol、53%収率) をクリーム色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 372.3。或いは、粗製材料は過剰量のジエチルエーテルで処理して懸濁液を提供し、これを超音波処理し、ろ過した。収集した固体をジエチルエーテル (×3) で洗浄し、次に真空下で乾燥させて、INT-40-5 (1.42 g、3.82 mmol、35%収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 372.3。

【1404】

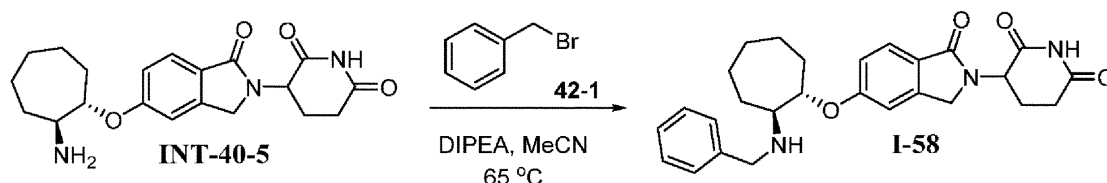
実施例41: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-57)
【化260】



TFE (3 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、92 mg、0.25 mmol) の溶液にアセトアルデヒド (2-1、0.02 mL、0.4 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (157 mg、0.743 mmol) を加えた。攪拌を室温で3時間継続し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物をDCM中20% i-PrOH (×3) で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-57 (64 mg、0.15 mmol、61%収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 400.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.20 (m, 3H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.70-2.53 (m, 2H), 2.44-2.29 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 1H), 1.84-1.73 (m, 3H), 1.72-1.39 (m, 8H), 0.99 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【1405】

実施例42: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-58)
【化261】



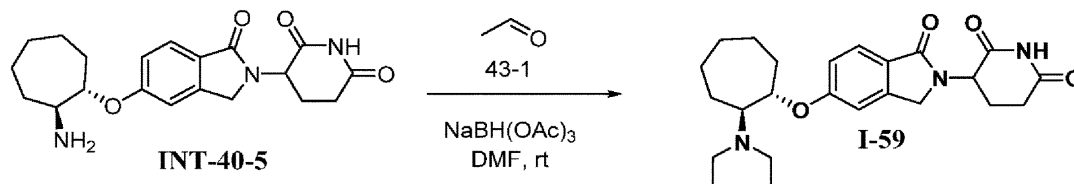
MeCN (2 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、46 mg、0.12 mmol) の溶液にDIPEA (0.07 mL、0.4 mmol) 及び臭化ベンジル (42-1、0.015 mL、0.12 mmol) を加えた。得られた混合物を65 °Cで一晩攪拌した。攪拌を継続し、次に飽和炭酸水素ナトリウム

水溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を DCM 中 20% *i*-PrOH (×3) で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM (1% Et₃N 含有) 中 0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3 : 1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製した。得られた材料を最小限の量の DCM に溶解させて、それに過剰量のジエチルエーテルを加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、ろ過し、ジエチルエーテル (×3) でリンスした。入手されたる液を収集し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~20% *i*-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出してさらに精製し、I-58 (11 mg、0.02 mmol、18% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 462.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm) ; 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 4H), 7.23-1.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.48-4.20 (m, 3H), 3.85-3.63 (m, 2H), 2.96-2.82 (m, 2H), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 2.38 (td, J = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.88-1.37 (m, 10H).

【1406】

実施例 43 : 3-(5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-59)

【化 262】



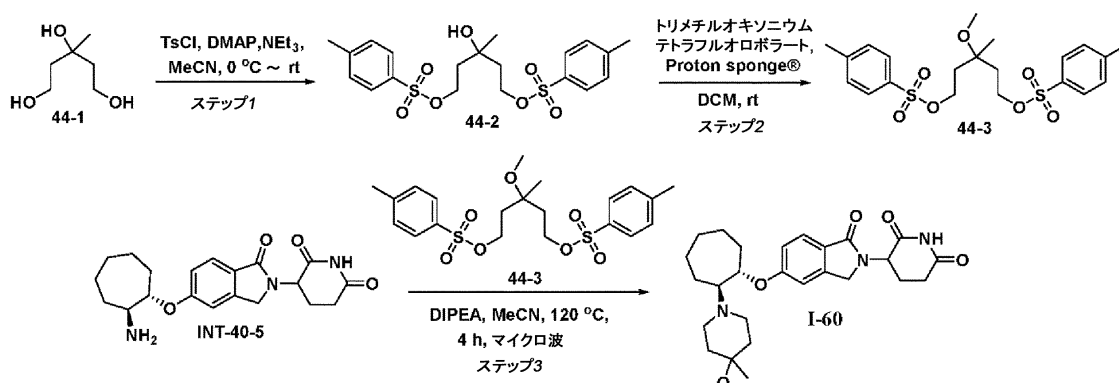
バイアルに、3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、100 mg、0.27 mmol)、アセトアルデヒド (2-1、76 μL、1.4 mmol)、及び DMF (2.7 mL) を加えた。得られた混合物を N₂ 雰囲気下で 15 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (285 mg、1.35 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、飽和重炭酸塩水溶液に加え、EtOAc (×3) で抽出した。有機相を MgSO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。粗製生成物を逆相 HPLC (カラム : X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm ; 0.1% ギ酸含有水 / MeCN で溶出 ; 75 mL / 分、1.5 mL 注入 ; グラジエント : 3.5 分かけて 10~30% MeCN) によって精製して、I-59 のギ酸塩 (11 mg、0.023 mmol、36% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 428.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 8.4, 2.8 Hz, 1H), 5.11-5.01 (m, 1H), 4.63-4.58 (m, 1H), 4.43-4.19 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 3H), 2.02-1.79 (m, 3H), 1.76-1.64 (m, 3H), 1.61-1.23 (m, 6H), 0.91 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

【1407】

実施例 44 : 3-(5-((1S, 2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペ

リジン-2,6-ジオン (I-60)

【化263】



ステップ1. 3-ヒドロキシ-3-メチルペンタン-1,5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-2)

DMAP (60 mg、0.49 mmol) 及び TEA (2.4 mL、17 mmol) を MeCN (20 mL) 中の3-メチルペンタン-1,3,5-トリオール (44-1、580 mg、4.32 mmol) の溶液に加え、得られた溶液を不活性雰囲気下に置き、0℃に冷却した。次にMeCN (5 mL) 中のTsCl (1813 mg、9.51 mmol) の溶液を加え、反応混合物を0℃で1時間攪拌し、室温に加温し、室温で4時間攪拌した。この反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~60% EtOAcで溶出して精製し、44-2 (1.40 g、3.16 mmol、73%収率) を淡褐色の油として得た。MS $[M+H_2O]^+ = 460.3$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80-7.75 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 4.16 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.88-1.75 (m, 4H), 1.17 (s, 3H).

【1408】

ステップ2. 3-メトキシ-3-メチルペンタン-1,5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-3)

トリメチルオキシニウムテトラフルオロボラート (334 mg、2.26 mmol) を DCM 中の3-ヒドロキシ-3-メチルペンタン-1,5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-2、500 mg、1.13 mmol) 及び Proton sponge (登録商標) (484 mg、2.26 mmol) の溶液に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~60% EtOAcで溶出して精製し、44-3 (300 mg、0.657 mmol、58%収率) を無色の油として得た。MS $[M+H_2O]^+ = 474.5$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80-7.75 (m, 4H), 7.37-7.32 (m, 4H), 4.11-4.00 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 1.87-1.75 (m, 4H), 1.08 (s, 3H).

【1409】

ステップ3. 3-(5-(((1S,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-60)

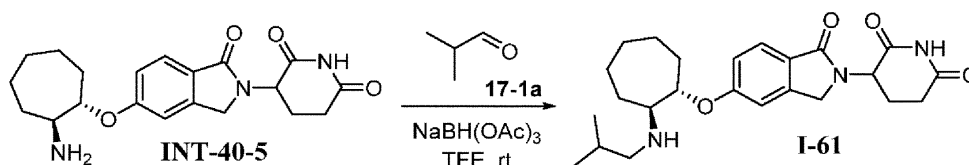
DIPEA (0.18 mL、1.0 mmol) を MeCN (1.5 mL) 中の3-メトキシ-3-メチルペンタン-1,5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-3、184 mg、0.404 mmol) 及び3-(5-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (INT-40-5、75 mg、0.20 mmol) の溶液に加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に120℃で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固

した。粗製残渣をDCM中に取り出し、飽和NaHCO₃（水溶液）で洗浄し、相を分離させた。水相をDCMで抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM（0.1%NEt₃含有）中0~80%EtOAc:EtOH（v/v=3:1、0.1%NEt₃含有）で溶出して精製し、I-60（39mg、0.073mmol、36%収率）をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺=484.5. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.95（s, 1H）, 7.59（d, J=8.3Hz, 1H）, 7.21-7.15（m, 1H）, 7.04（d, J=8.0Hz, 1H）, 5.06（dd, J=13.2, 5.1Hz, 1H）, 4.67（s, 1H）, 4.37（dd, J=17.1, 6.8Hz, 1H）, 4.25（dd, J=17.1, 5.3Hz, 1H）, 3.00（s, 3H）, 2.97-2.84（m, 1H）, 2.80-2.71（m, 1H）, 2.62-2.55（m, 2H）, 2.48-2.31（m, 4H）, 2.02-1.87（m, 2H）, 1.84-1.60（m, 4H）, 1.60-1.39（m, 5H）, 1.39-1.20（m, 4H）, 0.98（s, 3H）.

【1410】

実施例45：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（イソブチルアミノ）シクロヘプチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-61）

【化264】



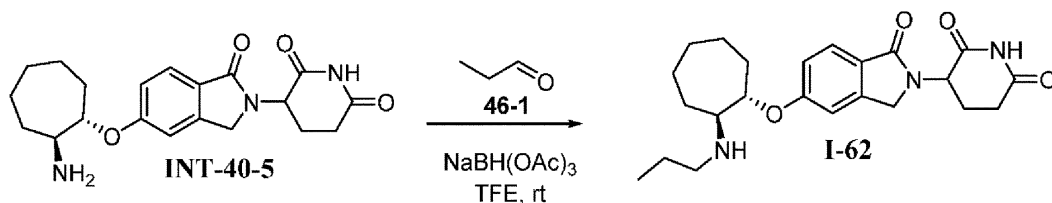
TFE（2mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロヘプチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（INT-40-5、100mg、0.269mmol）の溶液にイソブチルアルデヒド（17-1a、0.03mL、0.3mmol）を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（171mg、0.808mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。水相をDCM中20%i-PrOH（×3）で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、有機溶媒を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM（0.1%NEt₃含有）中0~100%EtOAc:EtOH（v/v=3:1、0.1%NEt₃含有）で溶出して精製し、黄色の固体を得た。入手された固体を再びシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM（0.1%NEt₃含有）中0~100%EtOAc:EtOH（v/v=3:1、0.1%NEt₃N含有）で溶出して精製すると、黄色の固体が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM（1%NEt₃N含有）中0~15%i-PrOH（1%NEt₃N含有）で溶出してもう一度再精製し、I-61（24mg、0.053mmol、20%収率）を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=428.4. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.95（s, 1H）, 7.61（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.14（d, J=2.2Hz, 1H）, 7.06-6.99（m, 1H）, 5.06（dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H）, 4.44-4.19（m, 3H）, 2.90（ddd, J=18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H）, 2.83-2.77（m, 1H）, 2.64-2.55（m, 1H）, 2.44-2.27（m, 3H）, 2.02-1.94（m, 1H）, 1.87-1.38（br多重線, 11H）, 0.83（dd, J=6.6, 2.3Hz, 6H）.

【1411】

実施例46：3-（1-オキソ-5-（（（1S, 2S）-2-（プロピルアミノ）シク

ロヘプチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-62)

【化265】

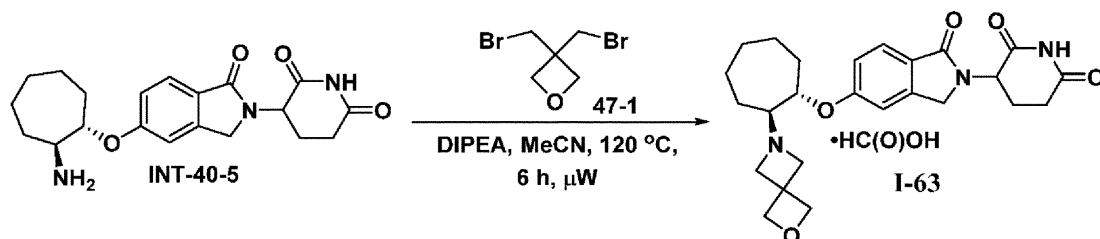


TFE (3 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、100 mg、0.269 mmol) の溶液にプロピオンアルデヒド (46-1、0.02 mL、0.3 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (171 mg、0.808 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に加えた。水相を DCM 中 20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~15% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-62 (49 mg、0.11 mmol、42% 収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 414.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.06-6.99 (m, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.44-4.20 (m, 3H), 2.89 (ddd, J = 27.1, 14.0, 7.1 Hz, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.48-2.28 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.86-1.43 (m, 10H), 1.42-1.31 (m, 2H), 0.83 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

【1412】

実施例 47: 3-(5-((1S, 2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-63)

【化266】



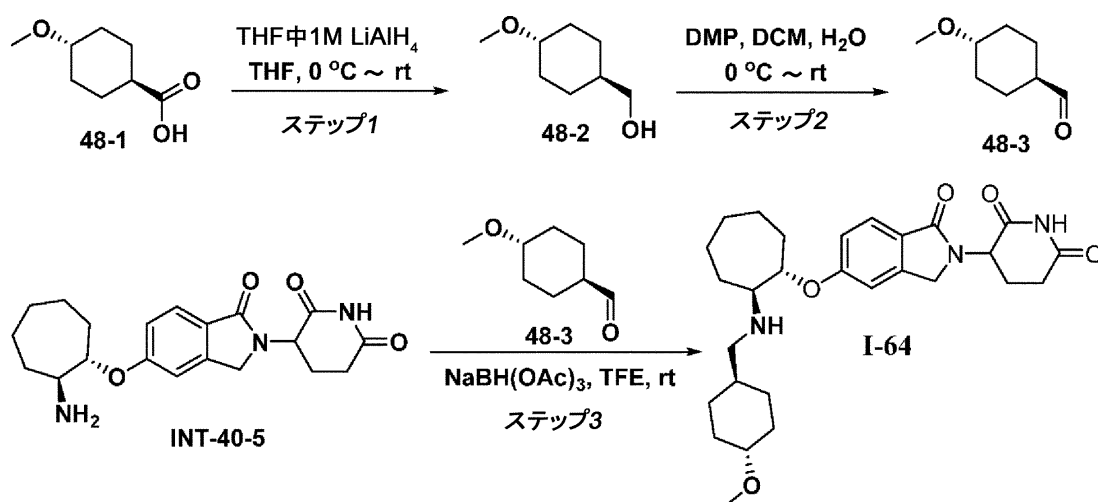
マイクロ波バイアル内で、3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、101.8 mg、0.274 mmol) 及び 3,3-ビス(ブロモメチル) オキセタン (47-1、85 mg、0.35 mmol) を MeCN (1 mL) 及び DIPEA (0.15 mL、0.86 mmol) に溶解させた。得られた混合物をマイクロ波反応器において 120 °C で 6 時間攪拌し、MeCN と共に反応バイアルに移し、次に濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、黄色の固体を得た。次に入手された固体を逆相 HPLC (カラム

: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有; 75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によって精製して、I-63のギ酸塩 (38 mg、0.075 mmol、27%収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 454.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.05–6.96 (m, 1H), 5.14–5.01 (m, 1H), 4.53 (s, 4H), 4.47–4.14 (m, 3H), 3.35 (d, $J=7.24$ Hz, 2H), 3.18 (d, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.91 (ddd, $J=17.7, 13.4, 5.2$ Hz, 1H), 2.71–2.56 (m, 1H), 2.42–2.29 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.87–1.31 (m, 11H).

【1413】

実施例48: 3-(5-((1S, 2S)-2-(((1R, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリノン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-64)

【化267】



ステップ1. ((1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メタノール (48-2)

窒素雰囲気下にある、氷浴を用いて冷却した乾燥THF (10 mL) 中のtrans-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 (48-1、1.00 g、6.32 mmol) の溶液に、THF (9.5 mL、9.5 mmol) 中の水素化リチウムアルミニウム 1 Mを滴下して加えた。得られた混合物を氷浴を用いて2時間攪拌し、次に室温になるまで加温させておき、16時間攪拌した。次に飽和酒石酸カリウムナトリウム水溶液 (ロッシェル塩) (150 mL) の溶液を攪拌しながら加えた。反応混合物をDCM ($\times 4$) で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固して、48-2 (903 mg、6.26 mmol、99%収率) を無色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに進ませた。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.36 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.19 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.02 (tt, $J=10.7, 4.1$ Hz, 1H), 2.07–1.91 (m, 2H), 1.80–1.66 (m, 2H), 1.36–1.21 (m, 1H), 1.11–0.96 (m, 2H), 0.87 (tdd, $J=13.2, 11.6, 3.1$ Hz, 2H).

【1414】

ステップ2. (1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルバルデヒド (48-3)

((1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メタノール (48-2、100 mg、0.693 mmol) をDCM (3 mL) に溶解し、氷浴を用いて冷却した。次にDM

P (412 mg、0.971 mmol)、続いてH₂O (0.02 mL、0.9 mmol)を加え、得られた混合物を室温で4時間撹拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) との1:1混合物を加え、混合物をDCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固して、白色の固体を得た。この粗製材料を過剰量のジエチルエーテルに懸濁し、超音波処理し、ろ過した。入手された固体をジエチルエーテル (×2) で洗浄した。次にろ液を収集し、濃縮乾固して、48-3 (104 mg、0.585 mmol、84%収率) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.12–2.99 (m, 1H), 2.31–2.16 (m, 1H), 2.05–1.81 (m, 4H), 1.33–1.09 (m, 4H).

10

【1415】

ステップ3. 3-(5-((1S, 2S)-2-((1R, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-64)

TFE (2 mL) 中の3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、100 mg、0.269 mmol) の溶液に(1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルバルデヒド (48-3、42.1 mg、0.296 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で30分間撹拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (171 mg、0.808 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL)を加えた。この混合物をDCM中20% i-PrOH (×3) で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~15% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-64 (50 mg、0.095 mmol、36%収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 498.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (dt, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.11–5.02 (m, 1H), 4.43–4.21 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.05–2.84 (m, 2H), 2.83–2.74 (m, 1H), 2.64–2.54 (m, 1H), 2.45–2.27 (m, 3H), 2.02–1.90 (m, 3H), 1.85–1.58 (m, 7H), 1.58–1.38 (m, 5H), 1.33–1.21 (s, 1H), 1.02 (q, J = 12.2 Hz, 2H), 0.93–0.76 (m, 2H).

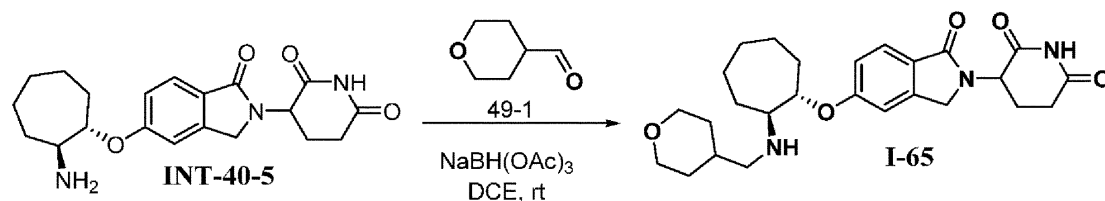
20

30

【1416】

実施例49: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-65)

【化268】



40

DCE (2 mL) 中の3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、100 mg、0.269 mmol) の溶液にテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (49-1、34 mg、0.30 mmol)を加えた。得られた混合物

50

を室温で30分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（171mg、0.808mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。この水溶液混合物をDCM中20% i-PrOH（×3）で抽出し、合わせた有機分を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC（カラム：X-bridge C18 OBD 5um 30×50mm；条件：水/MeCN、0.1%ギ酸含有；75mL/分；1.5mL注入；グラジエント：10～30%MeCN、3.5分グラジエント）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-65（43mg、0.075mmol、28%収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=470.4。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：10.95（s, 1H）, 7.61（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.17-7.09（m, 1H）, 7.02（dt, J=8.4, 1.8Hz, 1H）, 5.06（dd, J=13.4, 4.9Hz, 1H）, 4.42-4.19（m, 3H）, 3.79（dd, J=11.5, 4.0Hz, 2H）, 3.27-3.17（m, 2H）, 2.96-2.79（m, 2H）, 2.65-2.55（m, 1H）, 2.47-2.31（m, 3H）, 2.03-1.92（m, 1H）, 1.85-1.38（m, 13H）, 1.16-0.99（m, 2H）。

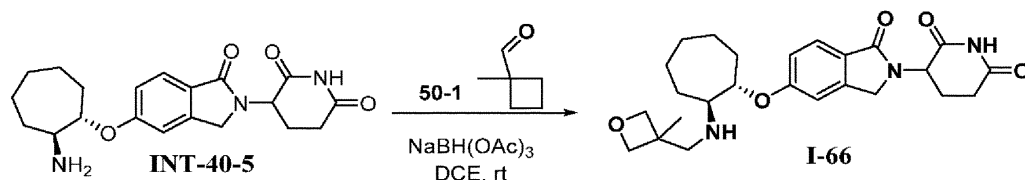
10

【1417】

実施例50：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（（3-メチルオキセタン-3-イル）メチル）アミノ）シクロヘプチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-66）

20

【化269】



DCE（3mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロヘプチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（INT-40-5、100mg、0.269mmol）の溶液に3-メチルオキセタン-3-カルバルデヒド（50-1、32mg、0.32mmol）を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（171mg、0.808mmol）を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20mL）を加えた。この水溶液混合物をDCM中20% i-PrOH（×3）で抽出し、合わせた有機分を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC（カラム：X-bridge C18 OBD 5um 30×50mm；条件：水/MeCN、0.1%ギ酸含有；75mL/分；1.5mL注入；グラジエント：10～30%MeCN、3.5分グラジエント）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-66（18mg、0.034mmol、13%収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=456.4。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ（ppm）：10.95（s, 1H）, 7.61（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.15（s, 1H）, 7.09-6.98（m, 1H）, 5.06（dd, J=13.2, 5.0Hz, 1H）, 4.45-4.20（m, 5H）, 4.13（dd, J=5.5, 2.9Hz, 2H）, 2.98-2.84（m, 1H）, 2.84-2.54（m, 5H）, 2.37（dd, J=13.2, 4.5Hz, 1H）, 2.02-1.92（m, 1H）, 1.86-1.40（m, 9H）, 1.18（s, 3H）。

30

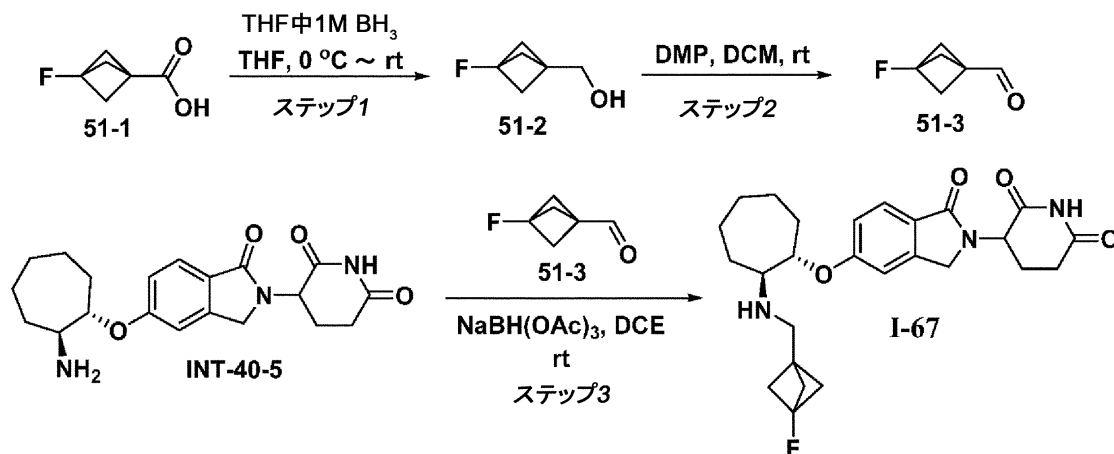
40

【1418】

実施例51：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（（3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）メチル）アミノ）シクロヘプチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-67）

50

【化 2 7 0】



10

ステップ1. 3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) メタノール (51-2)

0℃で窒素雰囲気下にあるTHF (3 mL) 中の3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボン酸 (51-1、1000 mg、7.69 mmol) の溶液にTHF (9.2 mL、9.2 mmol) 中1M BH₃を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をMeOH (2 mL) でクエンチし、濃縮乾固すると、51-2 (890 mg、7.66 mmol、100%収率) が無色の油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 3.84 (s, 2H), 2.02 (d, J = 2.7 Hz, 6H)。

20

【1419】

ステップ2. 3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルバルデヒド (51-3)

DCM (10 mL) 中の(3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) メタノール (51-2、890 mg、7.66 mmol) の溶液にDMP (4.87 g、11.5 mmol) を加え、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。この反応混合物をEt₂Oで希釈し、ろ過した。ろ液を濃縮乾固すると51-3が得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた (定量的収率を仮定)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 1.91 (d, J = 2.7 Hz, 6H)。

30

【1420】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロヘプチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (51-4)

DCE (0.9 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘプチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、102 mg、0.275 mmol) の溶液に、予めろ過した3-フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルバルデヒド (51-3、38 mg、0.33 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (87 mg、0.41 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM中20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機層を相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3 : 1、1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-67 (52.4 mg、0.107 mmol、39%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 470.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.

40

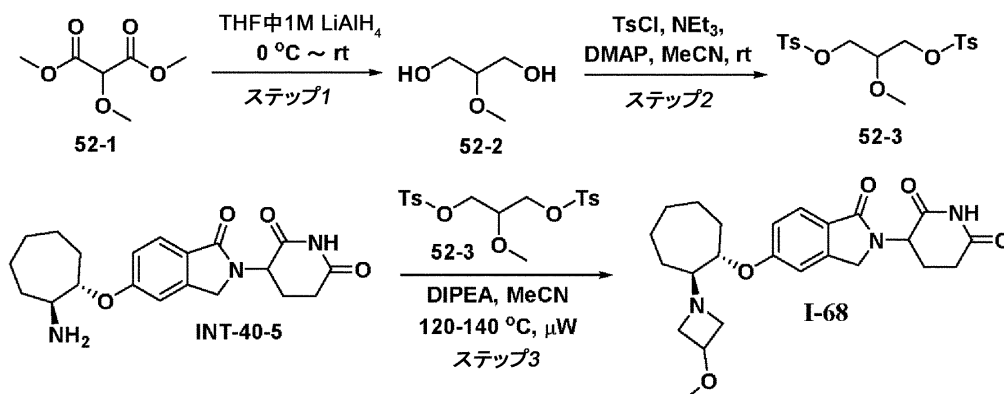
50

9.6 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J=13.2, 5.2, 1.8 Hz, 1H), 4.50–4.18 (m, 3H), 2.99–2.72 (m, 4H), 2.64–2.55 (m, 1H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.89 (d, J=2.6 Hz, 6H), 1.82–1.39 (m, 10H).

【1421】

実施例52: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-68)

【化271】



ステップ1. 2-メトキシプロパン-1, 3-ジオール (52-2)

窒素雰囲気下にある、氷浴で冷却した乾燥THF (70 mL) 中の2-メトキシマロン酸ジメチル (52-1、1.7 mL、12 mmol) の溶液に、THF (14.8 mL、14.8 mmol) 中の水素化リチウムアルミニウム1Mを滴下して加えた。得られた混合物を氷浴中で攪拌し、次に室温に加温し、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を氷浴を用いて冷却し、硫酸ナトリウム十水和物 (4.77 g、14.8 mmol) を窒素流下で激しく攪拌しながら少量ずつ加えて顆粒状の懸濁液を提供した。この懸濁液をろ過し、得られた固体をTHF (×3) で洗浄した。ろ液を濃縮乾固して、52-2 (629 mg、12.3 mmol、48%収率) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.47 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.50–3.33 (m, 4H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (quint, J=5.1 Hz, 1H).

【1422】

ステップ2. 2-メトキシプロパン-1, 3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (52-3)

DMAP (77 mg、0.63 mmol) 及びTEA (1.05 mL、7.54 mmol) をMeCN (5 mL) 中の2-メトキシプロパン-1, 3-ジオール (52-2、200 mg、1.89 mmol) の溶液に加えた。TsCl (898 mg、4.71 mmol) を加え、得られた混合物を窒素雰囲気下に室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、入手された残渣をジエチルエーテルで処理した。入手された懸濁液をろ過し、固体をジエチルエーテル (×3) で洗浄した。ろ液を収集し、濃縮乾固して、52-3 (771 mg、1.86 mmol、99%収率) を淡黄色の油として得た。MS [M+H]⁺=415.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.78–7.74 (m, 4H), 7.35 (dd, J=8.7, 0.7 Hz, 4H), 4.07–3.97 (m, 4H), 3.59 (quint, J=5.0 Hz, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.46 (s, 6H).

【1423】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル

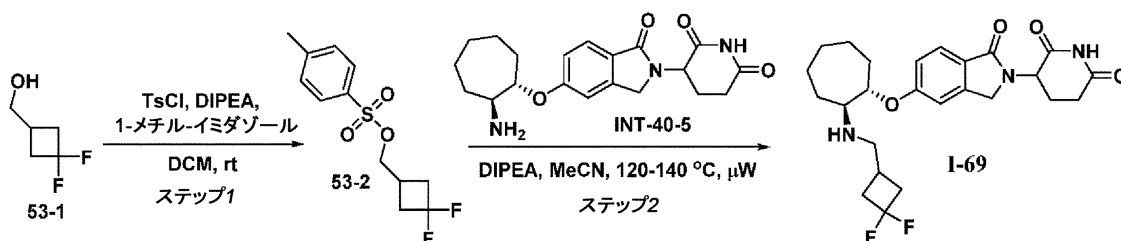
) シクロヘプチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 68)

MeCN (2 mL) 中の 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘプチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (INT - 40 - 5、100 mg、0.269 mmol) の混濁した溶液に 2 - メトキシプロパン - 1, 3 - ジイルビス (4 - メチルベンゼンスルホネート) (52 - 3、167 mg、0.404 mmol) 及び DIPEA (0.28 mL、1.6 mmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で 2 時間、次にマイクロ波中 140 °C で 1 時間攪拌した。次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) 及び水 (20 mL) を加え、得られた混合物を DCM 中 20 % i - PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機分を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1 % NEt₃ 含有) 中 0 ~ 15 % i - PrOH (0.1 % NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I - 68 (40 mg、0.09 mmol、32 % 収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M + H]⁺ = 442.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ (ppm) : 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.13 - 4.99 (m, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 3H), 3.84 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.53 - 3.46 (m, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.96 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.73 (m, 1H), 2.64 - 2.52 (m, 2H), 2.46 - 2.28 (m, 1H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.34 (m, 10H).

【1424】

実施例 53 : 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘプチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 69)

【化 272】



ステップ 1. (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (53 - 2)

DCM (3 mL) 中の (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メタノール (53 - 1、100 mg、0.82 mmol) の溶液に、DIPEA (0.29 mL、1.6 mmol)、1 - メチル - 1H - イミダゾール (0.13 mL、1.6 mmol)、続いて TsCl (234 mg、1.23 mmol) を窒素流下で滴下して加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に DCM (合計 30 mL) で希釈した。有機相を分離し、1 M HCl (水溶液) (×2)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (×2) 及びブライン (×1) で洗浄した。有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固して、粗製 53 - 2 (236 mg) を白色の固体として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに進ませた。MS [M + H₂O]⁺ = 294.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 7.83 - 7.77 (m, 2H), 7.53 - 7.47 (m, 2H), 4.09 (dt, J = 6.6, 0.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 2H), 2.48 - 2.38 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 2H).

【1425】

ステップ 2. 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘプチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 69)

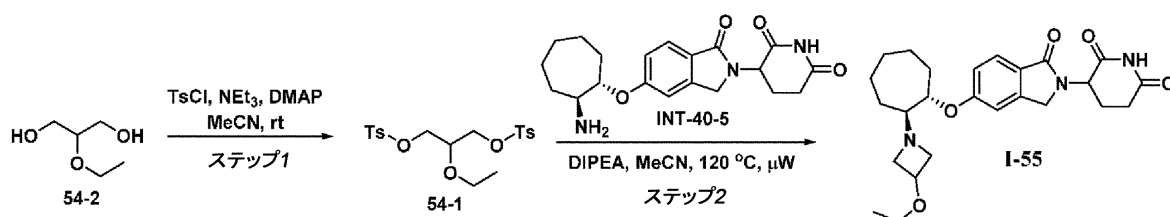
ル) メチル) アミノ) シクロヘブチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 69)

MeCN (2 mL) 中の 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘブチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (INT - 40 - 5, 112 mg, 0.302 mmol) の懸濁液に、窒素でバブリングしながら、粗製 (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (53 - 2, 92 mg, 0.33 mmol) 及び DIPEA (0.26 mL, 1.5 mmol) を加えた。得られた混合物を 120 °C で 2 時間、次にマイクロ波中 140 °C で 9 時間撹拌した。この反応混合物を水 (15 mL) 及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (15 mL) で希釈した。この水溶液混合物を DCM 中 20 % i - PrOH (×3) で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって 0.1 % NEt₃ を調整剤として使用して DCM 中 0 ~ 15 % i - PrOH で溶出して精製し、I - 69 (39 mg, 0.078 mmol, 26 % 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 476.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ (ppm) : 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43 - 4.20 (m, 3H), 2.90 (ddd, J = 18.1, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.71 - 2.52 (m, 5H), 2.44 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 2.12 (m, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.84 - 1.39 (m, 10H).

【1426】

実施例 54 : 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - エトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロヘブチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 55)

【化 273】



ステップ 1. 2 - エトキシプロパン - 1, 3 - ジイルビス (4 - メチルベンゼンスルホネート) (54 - 1)

TsCl (1368 mg, 7.18 mmol) を MeCN (10 mL) 中の 2 - エトキシプロパン - 1, 3 - ジオール (54 - 2, 392 mg, 3.26 mmol)、DMAP (40 mg, 0.33 mmol)、及び TEA (1.8 mL, 13 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次にろ過した。ろ液を収集し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc で溶出して精製し、54 - 1 (220 mg, 0.513 mmol, 16 % 収率) を無色の油として得た。MS [M+H₂O]⁺ = 446.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム - d) δ 7.78 - 7.72 (m, 4H), 7.38 - 7.32 (m, 4H), 4.05 - 3.96 (m, 4H), 3.68 (quint, J = 5.1 Hz, 1H), 3.46 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.46 (s, 6H), 1.07 (t, J = 7.0 Hz, 3H).

【1427】

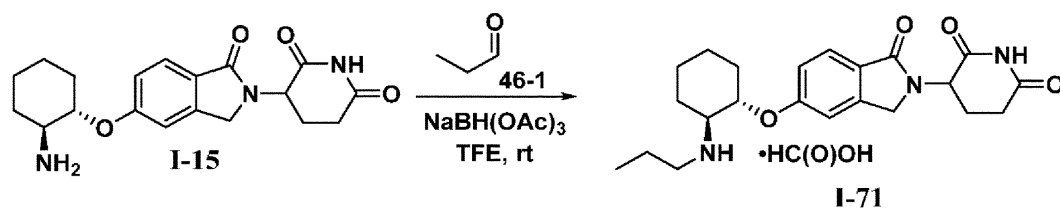
ステップ 3. 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - エトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロヘブチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 55)

DIPEA (0.17 mL、0.97 mmol) を MeCN (2 mL) 中の 3-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘブチル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (INT-40-5、60 mg、0.16 mmol) 及び 2-エトキシプロパン-1, 3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (54-1、220 mg、0.51 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 3 時間攪拌し、次に濃縮乾固した。粗製残渣をジエチルエーテル (3 ×) と研和した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~15% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製した。入手された材料を 1:1 水/飽和 Na₂CO₃ 水溶液で処理し、DCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、溶媒を濃縮乾固して、I-55 (17 mg、0.035 mmol、22% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 456.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.00 (dd, J=8.7, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=17.1, 7.4 Hz, 2H), 4.25 (dd, J=17.2, 5.5 Hz, 1H), 3.91 (quint, J=5.9 Hz, 1H), 3.54-3.46 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.30-3.26 (m, 2H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.75 (t, J=6.4 Hz, 1H), 2.63-2.53 (m, 2H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.00-1.93 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H), 1.76-1.55 (m, 4H), 1.56-1.34 (m, 5H), 1.05 (t, J=7.0 Hz, 3H).

【1428】

実施例 55: 3-((1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-71)

【化 274】



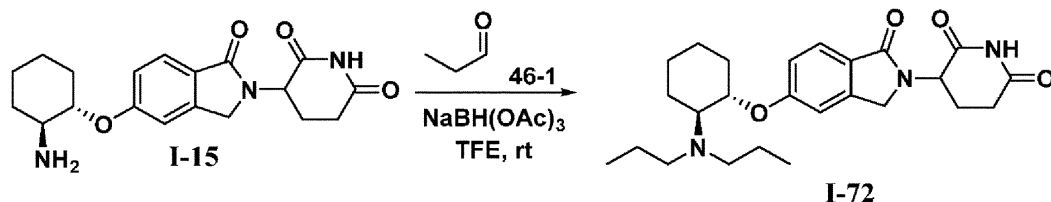
3-((5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、121.8 mg、0.34 mmol) 及びプロピオンアルデヒド (46-1、0.04 mL、0.6 mmol) を 2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1 mL) に溶解させた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (108 mg、0.511 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル (45 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30 × 50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 25~50% MeCN、3.5 分グラジエント; 画分は約 3 滴のギ酸が入ったチューブに収集した) により精製して、I-71 のギ酸塩 (36 mg、0.078 mmol、23% 収率) を固体として得た。MS [M+H]⁺ = 400.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (ddd, J=8.5, 2.3, 1.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46-4.15

(m, 3 H), 2.90 (ddd, $J=17.2, 13.6, 5.4$ Hz, 1 H), 2.77–2.69 (m, 1 H), 2.64–2.56 (m, 2 H), 2.45–2.35 (m, 2 H), 2.12–2.04 (m, 1 H), 2.03–1.91 (m, 2 H), 1.74–1.59 (m, 2 H), 1.48–1.14 (m, 6 H), 0.84 (t, $J=7.4$ Hz, 3 H).

【1429】

実施例56：3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-72)

【化275】



3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、121.8 mg、0.341 mmol) 及びプロピオンアルデヒド (46-1、0.04 mL、0.6 mmol) を2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1 mL) に溶解させた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (108 mg、0.511 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (45 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (カラム：Xbridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件：水/MeCN、10 mM NH_4OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント：25~50% MeCN、3.5 分グラジエント; 画分は約3滴のギ酸が入ったチューブに収集した) により精製して、粗製材料を得た。粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (1% Et_3N 含有) 中0~60% EtOAc : EtOH ($v/v=3:1$ 、1% Et_3N 含有) で溶出して精製し、I-72 (26 mg、0.060 mmol、18% 収率) を固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=442.6 \text{ m/z}$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1 H), 7.58 (d, $J=8.4$ Hz, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 6.99 (dd, $J=8.5, 2.3, 1.1$ Hz, 1 H), 5.06 (ddd, $J=13.2, 5.1, 2.4$ Hz, 1 H), 4.44 (q, $J=5.0$ Hz, 1 H), 4.41–4.19 (m, 2 H), 2.90 (ddd, $J=17.3, 13.7, 5.4$ Hz, 1 H), 2.69–2.55 (m, 2 H), 2.48–2.36 (m, 5 H), 2.14 (d, $J=11.0$ Hz, 1 H), 2.05–1.91 (m, 1 H), 1.83–1.57 (m, 3 H), 1.44–1.20 (m, 8 H), 0.76 (t, $J=7.3$ Hz, 6 H).

【1430】

実施例57：3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-73)

10

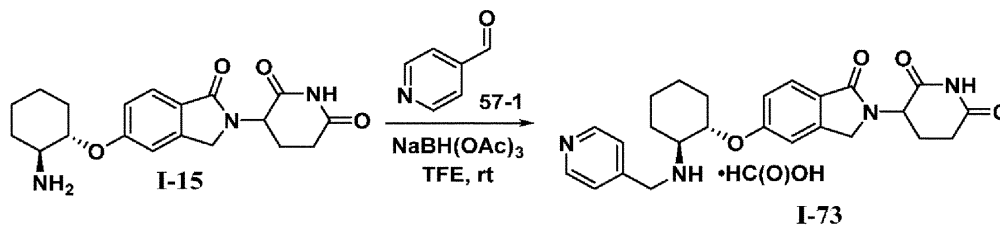
20

30

40

50

【化 2 7 6】

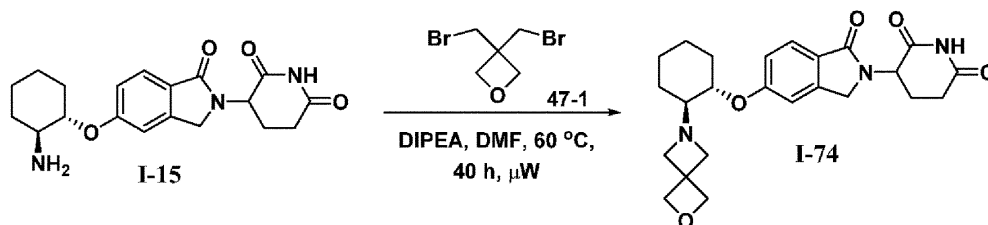


3-((5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、109.1 mg、0.305 mmol) 及びイソニコチナルデヒド (57-1、0.03 mL、0.3 mmol) を2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1 mL) に溶解させて、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (83.2 mg、0.393 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM (1% Et₃N含有) 中0~70% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N含有) で溶出して精製した。入手された材料を逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5分グラジエント) により精製して、I-73のギ酸塩 (21 mg、0.042 mmol、14%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 449.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.50-8.43 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 1H), 7.07 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J=13.1, 5.0, 1.5 Hz, 1H), 4.47-4.19 (m, 3H), 3.91-3.75 (m, 2H), 2.91 (ddd, J=17.1, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.67-2.55 (m, 2H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.03-1.89 (m, 2H), 1.64 (s, 2H), 1.45-1.13 (m, 4H).

【1431】

実施例58: 3-((5-((1*S*, 2*S*)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-74)

【化 2 7 7】



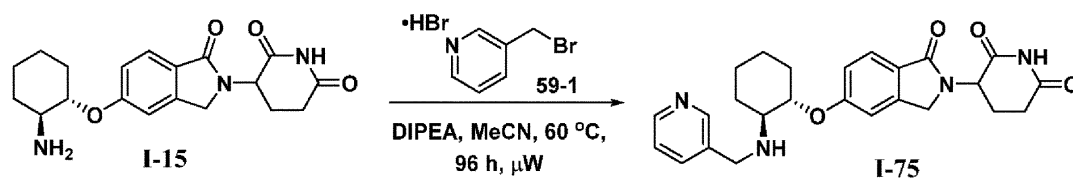
DMF (2 mL) に溶解した3-((5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、90.3 mg、0.253 mmol) にDIPEA (0.11 mL、0.63 mmol)、続いてDMF (1 mL) 中の3, 3-ビス(ブロモメチル)オキセタン (47-1、73.6 mg、0.302 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を60 °Cで40時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM (1% Et₃N含有) 中0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-74 (10 mg、0.022 mmol、9%収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 440.5. ¹H NMR

R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08–6.97 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 13.0, 5.0 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.45–4.32 (m, 1H), 4.25 (dd, J = 25.4, 8.3 Hz, 2H), 3.37 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 3.25 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J = 18.5, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 2.43–2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.99 (s, 2H), 1.82–1.70 (m, 1H), 1.61 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 1.39–1.26 (m, 2H), 1.19 (s, 1H), 1.07–0.99 (m, 1H).

【1432】

実施例59：3-((1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-75)

【化278】



MeCN (2 mL) に溶解した3-((5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、96.6 mg、0.270 mmol) 及び3-(プロモメチル)ピリジンヒドロブロミド (59-1、79.8 mg、0.315 mmol) にDIPEA (0.15 mL、0.87 mmol) を加え、得られた混合物を60 °Cで4日間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC (カラム：Xbridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件：水/MeCN、10 mM NH_4OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント：15~40% MeCN、3.5分グラジエント; 収集チューブには約3滴のギ酸を入れる) により精製した。入手された材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (1% Et_3N 含有) 中5~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、1% Et_3N 含有) で溶出してさらに精製し、I-75 (17 mg、0.039 mmol、14% 収率) を白色の固体として得た。MS [$M+H$] $^+$ = 449.5. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 7.7, 4.7 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.13–5.01 (m, 1H), 4.44–4.18 (m, 3H), 3.82 (q, J = 14.2 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J = 17.1, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.46–2.29 (m, 1H), 2.10–2.03 (m, 1H), 2.03–1.91 (m, 2H), 1.74–1.57 (m, 2H), 1.46–1.17 (m, 4H).

【1433】

実施例60：3-((5-((1*S*, 2*S*)-2-((1-エチル-1*H*-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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(OH)塩 (I-76)

10

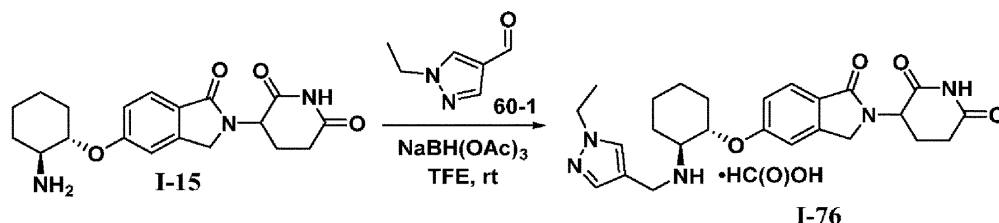
20

30

40

50

【化 2 7 9】

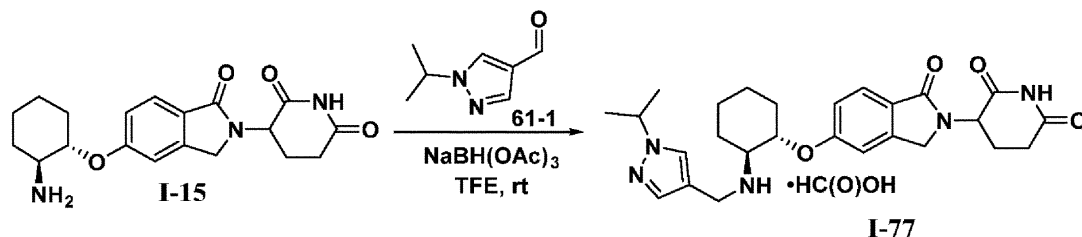


2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.5 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、118.3 mg、0.331 mmol) 及び 1-エチル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (60-1、46.1 mg、0.371 mmol) にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (98 mg、0.46 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次に酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製して、I-76 のギ酸塩 (54 mg、0.10 mmol、32% 収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 466.6$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.68-7.53 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (dd, $J=8.5, 2.1$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.47-4.19 (m, 3H), 4.06 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 3.80-3.62 (m, 2H), 2.90 (ddd, $J=18.2, 13.7, 5.5$ Hz, 1H), 2.80 (s, 1H), 2.59 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.08 (s, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.46-1.17 (m, 7H).

【1434】

実施例 61: 3-(5-((1S, 2S)-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-77)

【化 2 8 0】



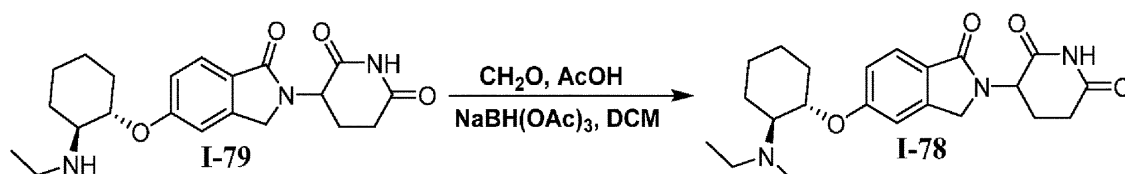
2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.5 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、113.3 mg、0.317 mmol) 及び 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルバルデヒド (61-1、47.2 mg、0.342 mmol) にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (85.7 mg、0.404 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (1% Et₃N 含有) 中 5~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、続いて逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$

50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製して、I-77 のギ酸塩 (57 mg、0.104 mmol、33% 収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 480.6$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.66–7.54 (m, 2H), 7.32 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.50–4.17 (m, 4H), 3.79–3.60 (m, 2H), 2.90 (ddd, $J=17.2, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.78 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 2.63–2.57 (m, 1H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.10–2.06 (m, 1H), 2.05–1.94 (m, 2H), 1.67 (s, 2H), 1.43–1.15 (m, 10H).

【1435】

実施例 62: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-78)

【化 281】



パラホルムアルデヒド (6.23 mg、0.207 mmol) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (44.5 mg、0.210 mmol) を DCM (1 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-79、54 mg、0.14 mmol) の溶液に順次加え、得られた混合物を室温で攪拌した。次に酢酸 (2 μ L、0.03 mmol) を加え、続いてさらなる分量のナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (44.5 mg、0.210 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に飽和 NaHCO₃ (水溶液) (2 mL) を加えた。混合物を DCM ($\times 3$) で抽出し、合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって 0.1% TEA を調整剤として使用して DCM 中 0~20% i-PrOH で溶出して精製し、I-78 (38 mg、0.090 mmol、64% 収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 400.5$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.4, 5.1$ Hz, 1H), 4.55–4.44 (m, 1H), 4.38 (dd, $J=17.0, 10.1$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=17.0, 9.4$ Hz, 1H), 2.97–2.85 (m, 1H), 2.74–2.64 (m, 1H), 2.63–2.52 (m, 3H), 2.44–2.34 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15–2.06 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.79–1.58 (m, 3H), 1.43–1.20 (m, 4H), 0.91 (t, $J=6.3$ Hz, 3H).

【1436】

実施例 63: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-80)

10

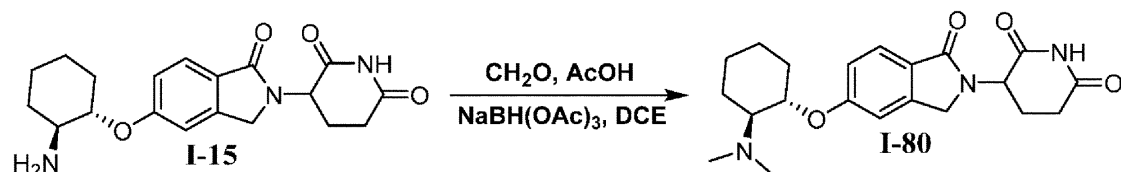
20

30

40

50

【化 2 8 2】

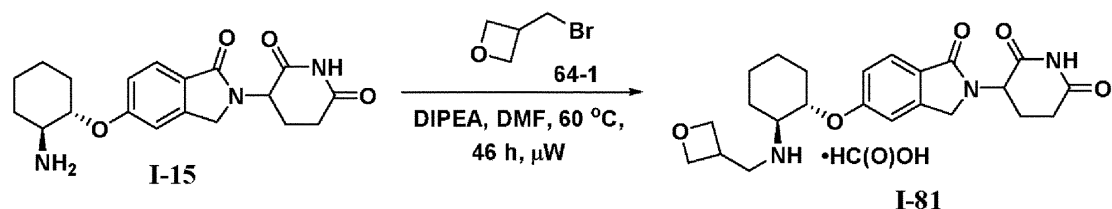


DCE (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、75 mg、0.18 mmol) の溶液にパラホルムアルデヒド (14 mg、0.47 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (111 mg、0.524 mmol) を加え、酢酸 (2 μ L、0.04 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO₃ (水溶液) (2 mL) に注入し、DCM (×4) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって 0.1% Et₃N を調整剤として使用して DCM 中 0~20% i-PrOH で溶出して精製した。入手された材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (1% Et₃N 含有) 中 0~10% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N 含有) で溶出してさらに精製し、I-80 (32 mg、0.079 mmol、43% 収率) を黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=386.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.11-6.99 (m, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.55-4.44 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.1, 8.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.1, 8.2 Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.14-2.06 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 1H), 1.74-1.60 (m, 2H), 1.43-1.20 (m, 4H).

【1437】

実施例 64: 3-(5-((1S, 2S)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-81)

【化 2 8 3】



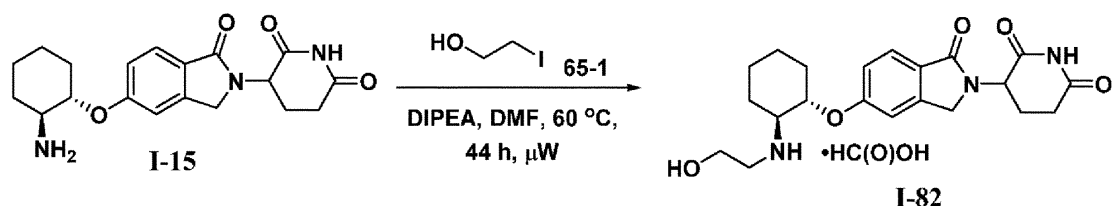
DMF (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、102.7 mg、0.287 mmol) 及び 3-(ブロモメチル)オキセタン (64-1、55 mg、0.36 mmol) に DIPEA (0.13 mL、0.72 mmol) を加え、得られた混合物を 60 °C で 46 時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (1% Et₃N 含有) 中 5~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、次に逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5

～20% MeCN、3.5分グラジエント) によってさらに精製し、I-81のギ酸塩 (32mg、0.066mmol、23%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 428.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.1Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.57 (dd, J=7.4, 5.9Hz, 2H), 4.38 (dd, J=17.2, 7.4Hz, 1H), 4.31-4.14 (m, 4H), 3.04-2.82 (m, 4H), 2.77-2.66 (m, 1H), 2.59 (d, J=16.9Hz, 1H), 2.38 (dd, J=13.2, 4.4Hz, 1H), 2.10-2.03 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.71-1.62 (s, 2H), 1.40-1.17 (m, 4H).

【1438】

実施例65: 3-(5-(((1S, 2S)-2-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-82)

【化284】

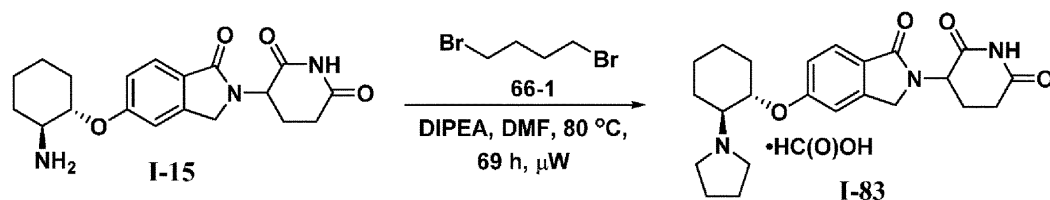


DMF (1mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、103mg、0.287mmol) 及び2-ヨードエタノール (65-1、26μL、0.33mmol) にDIPEA (125μL、0.718mmol) を加え、得られた混合物を60℃で44時間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル (80mL) で希釈し、ブライン (2×15mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分; 1.5mL注入; グラジエント: 5～20% MeCN、3.5分グラジエント) により精製し、次に逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm; 条件: 水/MeCN、10mM NH₄OH含有 75mL/分; 1.5mL注入; グラジエント: 10～30% MeCN、3.5分グラジエント: 収集チューブには約3滴のギ酸を入れる) によりさらに精製して、I-82のギ酸塩 (18mg、0.038mmol、13%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 402.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (dd, J=8.4, 2.3Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 6.8Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.2, 5.7Hz, 2H), 3.47 (dt, J=10.5, 5.2Hz, 2H), 2.90 (ddd, J=18.1, 13.6, 5.4Hz, 1H), 2.76-2.67 (m, 2H), 2.65-2.57 (m, 1H), 2.38 (dd, J=13.2, 4.4Hz, 1H), 2.07 (s, 1H), 2.03-1.92 (m, 2H), 1.66 (s, 2H), 1.26 (ddt, J=53.3, 21.2, 11.1Hz, 4H).

【1439】

実施例66: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(ピロリジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-83)

【化 2 8 5】

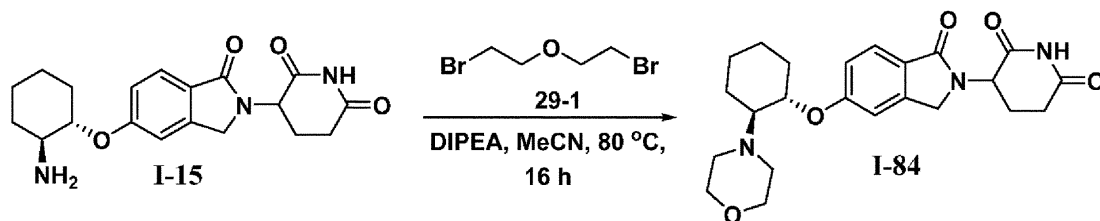


DMF (2 mL) 及び DIPEA (0.12 mL、0.69 mmol) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、101 mg、0.282 mmol) に DMF (1 mL) 中の 1,4-ジブロモブタン (66-1、67.2 mg、0.311 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を 80 °C で 69 時間撹拌した。次に反応混合物を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (1% Et₃N 含有) 中 0~80% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、次に逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5 分グラジエント) によってさらに精製して、I-83 のギ酸塩 (23 mg、0.049 mmol、18% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=412.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.60 (td, J=6.9, 3.4 Hz, 1H), 4.45-4.18 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=18.5, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.76-2.54 (m, 6H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.98 (td, J=7.2, 6.5, 2.7 Hz, 2H), 1.93-1.84 (m, 1H), 1.74-1.57 (m, 6H), 1.56-1.44 (m, 2H), 1.43-1.26 (m, 2H)。

【1440】

実施例 67: 3-(5-((1S, 2S)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン (I-84)

【化 2 8 6】



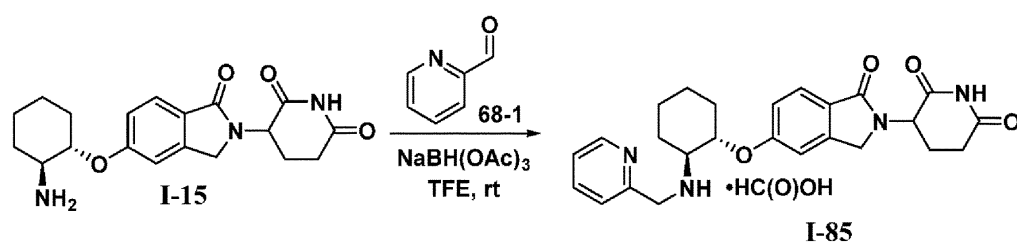
MeCN (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、75 mg、0.183 mmol) の溶液に DIPEA (0.16 mL、0.91 mmol)、続いて 1-ブromo-2-(2-ブromoエトキシ)エタン (29-1、127 mg、0.548 mmol) を加え、得られた混合物を 80 °C で 16 時間撹拌した。粗製反応混合物をろ過し、数滴の水で希釈し、それを逆相分取 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5 分グラジエント) に直接注入することにより精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結

乾燥して、I-84 (23 mg、0.046 mmol、25%収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 428.6$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.4, 4.9$ Hz, 1H), 4.55–4.46 (m, 1H), 4.39 (dd, $J=17.0, 10.8$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=17.1, 11.2$ Hz, 1H), 3.46–3.34 (m, 4H), 2.97–2.84 (m, 1H), 2.70–2.54 (m, 4H), 2.43–2.35 (m, 3H), 2.16–2.07 (m, 1H), 2.03–1.93 (m, 1H), 1.82–1.74 (m, 1H), 1.72–1.58 (m, 2H), 1.46–1.20 (m, 4H)。

【1441】

実施例68：3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-85)

【化287】



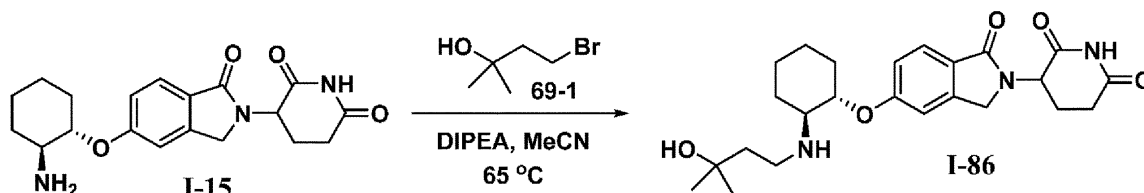
2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1 mL) 中の3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、63.5 mg、0.18 mmol) 及びピコリンアルデヒド (68-1、20 mg、0.18 mmol) にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (53 mg、0.25 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (80 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相分取HPLC (カラム：X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件：水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント：10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によって精製し、次に逆相HPLC (カラム：X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件：水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント：5~20% MeCN、3.5分グラジエント) によってさらに精製して、I-85のギ酸塩 (35 mg、0.070 mmol、39%収率) を固体として得た。MS $[M+H]^+ = 449.5$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.48 (ddd, $J=4.9, 1.8, 1.0$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.72 (td, $J=7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.26–7.17 (m, 2H), 7.08 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.45–4.19 (m, 3H), 4.01–3.79 (m, 2H), 2.91 (ddd, $J=18.1, 13.6, 5.5$ Hz, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.59 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 2.40 (td, $J=13.1, 4.4$ Hz, 1H), 2.11–2.07 (m, 1H), 2.04–1.96 (m, 2H), 1.75–1.57 (m, 2H), 1.42–1.20 (m, 4H)。

【1442】

実施例69：3-(5-((1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチ

ル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 86)

【化 288】

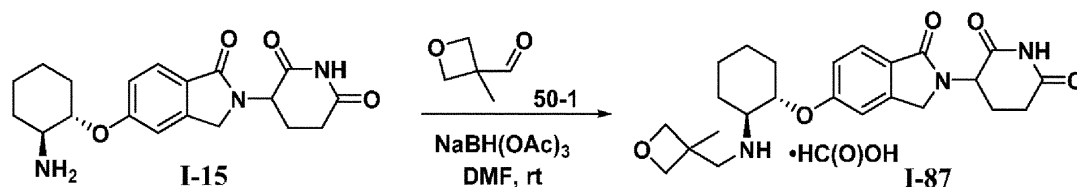


MeCN (3 mL) 中の 3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 15、80 mg、0.22 mmol) の溶液に 4 - ブロモ - 2 - メチルブタン - 2 - オール (69-1、37.4 mg、0.22 mmol) 及び DIPEA (0.12 mL、0.67 mmol) を加え、得られた混合物を 65 °C で 16 時間、マイクロ波中 100 °C で 30 分間、マイクロ波中 120 °C で 30 分間、及びマイクロ波中 140 °C で 2 時間 30 分間攪拌した。次に反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) に加え、DCM 中 20 % i - PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、次に濃縮乾固した。この粗製材料を C - 18 カラムでの逆相クロマトグラフィーにより水 (調整剤として 0.1 % ギ酸含有) 中 0 ~ 100 % MeCN で溶出して精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I - 86 (16 mg、0.031 mmol、14 % 収率) を白色の固体として得た。MS [M + H]⁺ = 444.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ (ppm) 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.20 (m, 3H), 2.96 - 2.69 (m, 4H), 2.66 - 2.53 (m, 1H), 2.39 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.10 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.06 - 1.94 (m, 2H), 1.72 - 1.64 (m, 2H), 1.52 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 1.42 - 1.19 (m, 4H), 1.07 (s, 6H)。

【1443】

実施例 70 : 3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((3 - メチルオキセタン - 3 - イル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン HC(O)OH 塩 (I - 87)

【化 289】



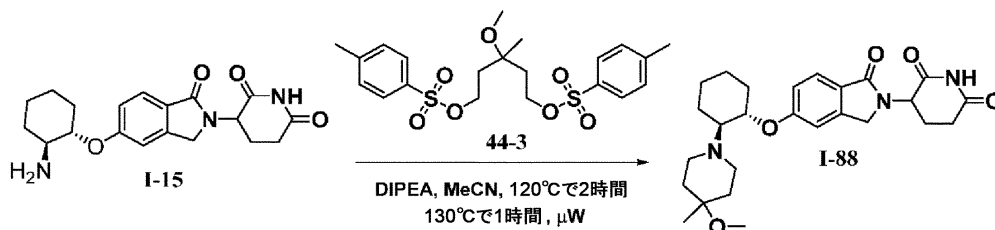
DMF (1 mL) 中の 3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 15、100 mg、0.280 mmol) の溶液に 3 - メチルオキセタン - 3 - カルバルデヒド (50-1、34 mg、0.34 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (71 mg、0.34 mmol) を加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、DCM で希釈し、Celite (登録商標) を加えた。得られた懸濁液を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc、続いて DCM 中 0 ~ 100 % EtOAc / EtOH (v / v = 3 : 1、1 % NEt₃ 含有) で溶出して精製し、逆相 HPLC (カラ

μ: X b r i d g e C 1 8 O B D 5 μ m 3 0 × 5 0 m m ; 条件: 水 / M e C N 、 1 0 m M N H ₄ O H 含有 7 5 m L / 分 ; 1 . 5 m L 注入 ; グラジエント : 1 5 ~ 4 0 % M e C N 、 3 . 5 分 グラジエント ; 収集チューブには約 3 滴のギ酸を入れた) によりさらに精製して、I-87 のギ酸塩 (4 0 m g 、 0 . 0 8 0 m m o l 、 2 9 % 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 4 4 2 . 3 . ¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 2 4 (s , 2 H) , 7 . 6 0 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 0 7 (d d , J = 8 . 4 , 2 . 1 H z , 1 H) , 5 . 0 6 (d d , J = 1 3 . 3 , 5 . 1 H z , 1 H) , 4 . 3 7 (d d , J = 1 7 . 1 , 8 . 6 H z , 1 H) , 4 . 3 0 - 4 . 1 7 (m , 4 H) , 4 . 1 1 (d d , J = 5 . 4 , 2 . 7 H z , 2 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 5 (m , 1 H) , 2 . 8 0 - 2 . 6 8 (m , 2 H) , 2 . 6 8 - 2 . 5 3 (m , 2 H) , 2 . 3 5 (d d , J = 1 5 . 9 , 1 1 . 3 H z , 1 H) , 2 . 1 1 - 2 . 0 4 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 2 (m , 2 H) , 1 . 7 1 - 1 . 6 2 (m , 2 H) , 1 . 4 1 - 1 . 1 9 (m , 4 H) , 1 . 1 5 (s , 3 H) .

【1444】

実施例 71: 3-(5-((1S, 2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-88)

【化290】

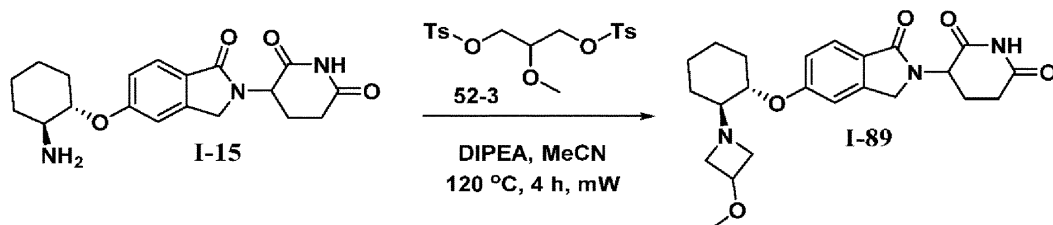


M e C N (1 m L) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、29.7 mg、0.083 mmol) の溶液に DIPEA (0.09 mL、0.5 mmol)、続いて 3-メトキシ-3-メチルペンタン-1, 5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-3、38 mg、0.083 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120°C で 2 時間、次にマイクロ波中 130°C で 1 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を DCM に溶解させて、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-88 (15 mg、0.029 mmol、35% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 470.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 4.37 (dd, J = 17.2, 3.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 17.1, 3.8 Hz, 1H), 3.33-3.31 (m, 2H, H₂O シグナルのショルダー), 2.97-2.93 (m, 3H), 2.93-2.85 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.15-2.08 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.79-1.58 (m, 3H), 1.53-1.42 (m, 2H), 1.40-1.04 (m, 6H), 0.92 (s, 3H)

【1445】

実施例 72: 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-89)

【化 2 9 1】

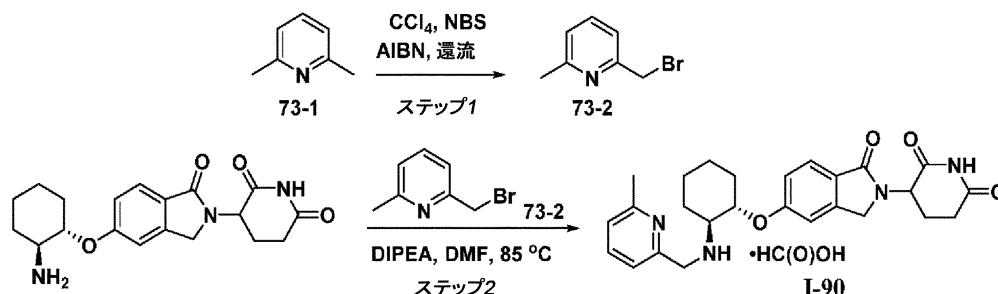


MeCN (1.5 mL) 中の 3-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、50 mg、0.14 mmol) の溶液に DIPEA (0.15 mL、0.84 mmol)、続いて 2-メトキシプロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (52-3、174 mg、0.42 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 4 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、入手された残渣を DCM に溶解させて、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-89 (32 mg、0.067 mmol、48% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=428.4。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43-4.33 (m, 1H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.90-3.76 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 3.02-2.79 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.43-2.27 (m, 2H), 1.98 (d, J=10.3 Hz, 2H), 1.83-1.73 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 2H), 1.35 (t, J=8.8 Hz, 2H), 1.31-1.21 (m, 1H), 1.13-1.03 (m, 1H)。

【1446】

実施例 73: 3-((1S, 2S)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-90)

【化 2 9 2】



ステップ 1. 2-(ブロモメチル)-6-メチルピリジン (73-2)

四塩化炭素 (250 mL) 中の 2, 6-ルチジン (73-1、23 mL、0.20 mol) に NBS (35.6 g、0.20 mol) 及び AIBN (0.5 g) を加えて黄色の懸濁液を生じさせた。得られた懸濁液を還流させながら 8 時間撹拌して溶液を生じさせ、次に室温に冷却した。得られた懸濁液をろ過し、入手された固体を四塩化炭素でリンスした。ろ液を収集し、濃縮乾固すると、73-2 (33.7 g、0.18 mol、91% 収率) が紫色の油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]

$]^{+} = 185.6.$

【1447】

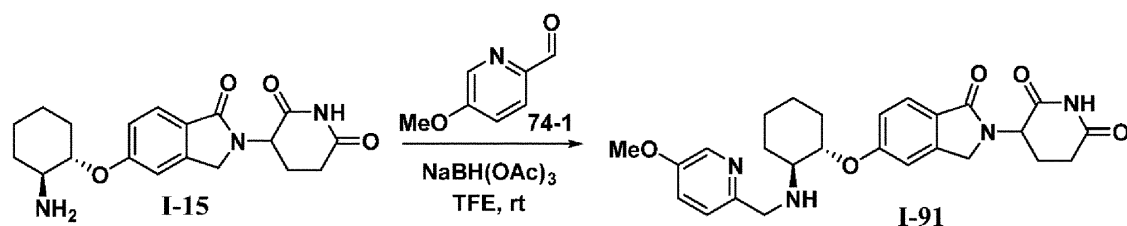
ステップ2. 3-((1*S*, 2*S*)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-90)

DMF (1 mL) 中の3-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-15、88.7 mg、0.25 mmol) 及び2-(ブロモメチル)-6-メチルピリジン(73-2、50 mg、0.269 mmol) にDIPEA (0.12 mL、0.69 mmol) を加えた。反応混合物を85℃で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製した。入手された材料を逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によってさらに精製して、I-90のギ酸塩(4.0 mg、7.47 μmol、3%収率)を黄色の固体として得た。MS $[M+H]^{+} = 463.5$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.65-7.55 (m, 2H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.11-7.04 (m, 2H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47-4.18 (m, 3H), 3.90-3.74 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=17.8, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.72-2.64 (m, 1H), 2.59 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.11-2.04 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.72-1.61 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 4H).

【1448】

実施例74: 3-((1*S*, 2*S*)-2-((5-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-91)

【化293】



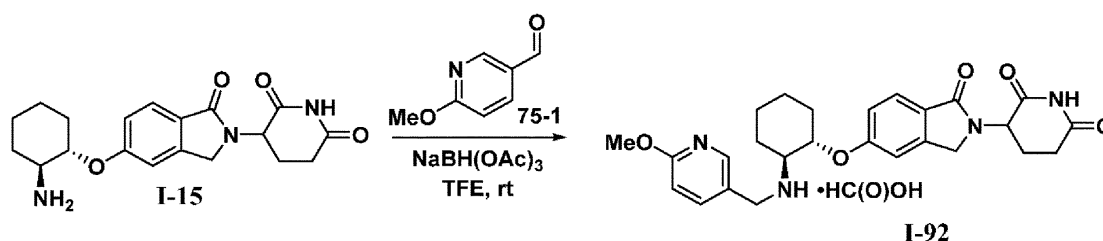
2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1.5 mL) 中の3-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-15、106 mg、0.30 mmol) 及び2-ホルミル-5-メトキシピリジン(74-1、43 mg、0.32 mmol) にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(88 mg、0.42 mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で90分間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によって精製して、次にシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出してさらに精製し、I-91(54.5 mg、0.112 mmol、38%収率)を白色の固体として得た。MS $[M+H]^{+} = 479.5$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.19 (t, J=1.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.33 (d, J=

1. 8 Hz, 2H), 7. 19 (s, 1H), 7. 07 (dt, J=8. 4, 2. 0 Hz, 1H), 5. 07 (dd, J=13. 3, 5. 1 Hz, 1H), 4. 48-4. 16 (m, 3H), 3. 92-3. 83 (m, 1H), 3. 83-3. 75 (m, 4H), 2. 91 (ddd, J=17. 2, 13. 6, 5. 4 Hz, 1H), 2. 79-2. 65 (m, 1H), 2. 59 (d, J=17. 4 Hz, 1H), 2. 45-2. 28 (m, 1H), 2. 11-1. 95 (m, 3H), 1. 74-1. 59 (m, 2H), 1. 45-1. 21 (m, 4H).

【1449】

実施例75：3-(5-(((1S, 2S)-2-((6-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-92)

【化294】

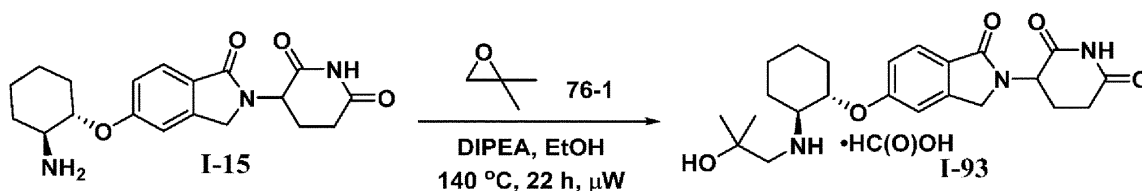


2, 2, 2-トリフルオロエタノール(1mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-15、75mg、0. 210mmol)及び6-メトキシ-3-ピリジンカルボキシアルデヒド(75-1、30. 5mg、0. 222mmol)にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(58mg、0. 27mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50mm;条件:水/MeCN、0. 1%ギ酸含有 75mL/分;1. 5mL注入;グラジエント:10~30%MeCN、3. 5分グラジエント)によって精製して、I-92のギ酸塩(34mg、0. 063mmol、30%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=479. 5. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10. 96 (s, 1H), 8. 14 (s, 1H), 8. 10-8. 04 (m, 1H), 7. 68-7. 58 (m, 2H), 7. 18 (s, 1H), 7. 06 (dd, J=8. 4, 2. 2 Hz, 1H), 6. 76 (dd, J=8. 4, 0. 7 Hz, 1H), 5. 07 (dd, J=13. 1, 5. 1 Hz, 1H), 4. 49-4. 17 (m, 3H), 3. 83-3. 69 (m, 2H), 3. 81 (s, 3H), 2. 91 (ddd, J=18. 2, 13. 7, 5. 5 Hz, 1H), 2. 64-2. 55 (m, 1H), 2. 46-2. 28 (m, 2H), 2. 09-2. 03 (m, 1H), 1. 98 (t, J=5. 1 Hz, 2H), 1. 65 (d, J=9. 9 Hz, 2H), 1. 29 (dt, J=37. 1, 9. 2 Hz, 4H).

【1450】

実施例76：3-(5-(((1S, 2S)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-93)

【化295】



10

20

30

40

50

2, 2-ジメチルオキシラン (76-1、0.015 mL、0.17 mmol) 及び DIPEA (0.04 mL、0.2 mmol) を EtOH (1.5 mL) 中の 3-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、50 mg、0.14 mmol) の溶液に加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に 140°C で 1 時間攪拌した。さらなる 2, 2-ジメチルオキシラン (50 µL) を加え、攪拌をマイクロ波中 140°C で 21 時間継続した。この反応混合物をろ過し、濃縮した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 µm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集チューブには数滴のギ酸を入れた) によって精製して、I-93 のギ酸塩 (12 mg、0.023 mmol、17% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 430.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.94 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.2, 8.7 Hz, 1H), 4.30-4.19 (m, 3H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.66-2.54 (m, 1H), 2.47-2.35 (m, 3H), 2.12-2.03 (m, 1H), 2.03-1.91 (m, 2H), 1.73-1.60 (m, 2H), 1.42-1.12 (m, 4H), 1.03 (d, J = 5.4 Hz, 6H).

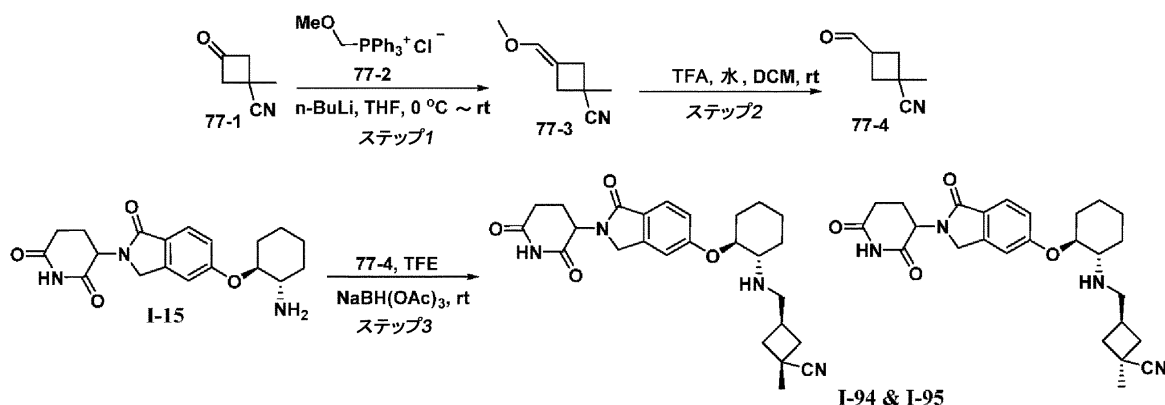
10

【1451】

20

実施例 77: ((1S, 3r)-3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル及び (1R, 3s)-3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (I-94 及び I-95)

【化 296】



30

ステップ 1. 3-(メトキシメチレン)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (77-3)

40

窒素雰囲気下にある 0°C で THF (30 mL) 中の (メトキシメチル)トリフェニルホスホニウムクロリド (77-2、1828 mg、5.33 mmol) の攪拌懸濁液に n-BuLi (2.3 mL、6.1 mmol、ヘプタン中 2.7 M 溶液) を加え、得られた深赤色の溶液を 0°C で 40 分間攪拌した。次に THF (4 mL) 中の 1-メチル-3-オキソシクロブタン-1-カルボニトリル (77-1、582 mg、5.33 mmol) の溶液を加え、反応混合物を一晩攪拌し、反応物を室温になるまでゆっくりと加温した。この混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってジエチルエーテル中 0~100% EtOAc で溶出して精製し、77-3 (459 mg、3.35 mmol、63% 収率) を淡橙褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

50

6) δ 6.10–5.94 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 3.19–2.97 (m, 2H), 2.81–2.57 (m, 2H), 1.47 (s, 3H).

【1452】

ステップ2. 3-ホルミル-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (77-4)

室温でDCM (2mL) 中の3-(メトキシメチレン)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (77-3, 118mg, 0.860mmol) にトリフルオロ酢酸 (0.70mL, 9.1mmol) 及び水 (100 μ L, 5.6mmol) を加え、得られた混合物を室温で40分間攪拌し、及び次に飽和重炭酸ナトリウム。この水溶液混合物をDCMで抽出し、相を分離し、有機相を相分離カラムに通した。有機溶媒を蒸発乾固させると、77-4が油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.66 (dd, J=10.5, 1.3Hz, 1H), 3.45–3.30 (m, 1H), 2.75–2.56 (m, 2H), 2.39–2.11 (m, 2H), 1.53 (s, 3H).

【1453】

ステップ3. 3-(((1S, 2S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (I-94)

TFE (1mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15, 300mg, 0.336mmol) にTFE (1mL) 中の3-ホルミル-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (77-4, 108mg, 0.873mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で5分間攪拌し、次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (213mg, 1.00mmol) を加えた。反応混合物を室温で3日間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1, 調整剤として0.1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-94とI-95との混合物 (40mg, 0.082mmol) を66:34のジアステレオマー混合物として得た。MS [M+H]⁺=465.2.

【1454】

I-94とI-95とのジアステレオマー混合物 (30mg) をキラルSFC (カラム: Chiralpak IH 21 $\times$ 250mm; 流量: 毎分80g; 共溶媒: 10mM NH₃含有30% IPA) を用いて分離することにより、2つのジアステレオマーを単離した。ピーク1: ジアステレオマー1 (I-94, 13mg, 0.026mmol, 8%収率)。キラルSFC R_t=2.39分。MS [M+H]⁺=465.5. ¹H NMR (400MHz, DCM-d₂) δ 7.71 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.11–6.89 (m, 2H), 5.11 (dd, J=13.4, 5.1Hz, 1H), 4.40–4.23 (m, 2H), 4.21–4.05 (m, 1H), 2.85–2.77 (m, 2H), 2.74–2.47 (m, 4H), 2.32 (qd, J=12.8, 6.0Hz, 1H), 2.25–2.17 (m, 2H), 2.17–2.04 (m, 4H), 1.79–1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.38–1.22 (m, 5H), 1.20 (s, 1H)。ピーク2: ジアステレオマー2 (I-95, 14mg, 0.028mmol, 8%収率)。キラルSFC R_t=2.70分。MS [M+H]⁺=465.3. ¹H NMR (400MHz, DCM-d₂) δ 7.70 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.17–6.92 (m, 2H), 5.11 (dd, J=13.5, 5.2Hz, 1H), 4.34–4.24 (m, 2H), 4.24–4.16 (m, 1H), 2.88–2.65 (m, 5H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.41–2.03 (m, 7H), 1.80–1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.40 (s, 1H), 1.37–1.24 (m, 5H), 1.21 (s, 1H)。シクロブタン置換基の相対立体化学は決定されず、任意に割り当てた。

【1455】

実施例78: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イ

10

20

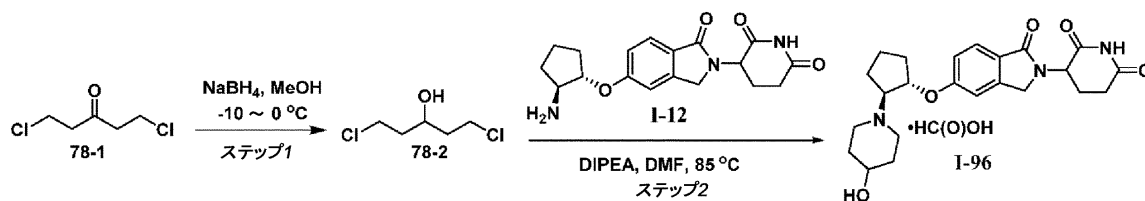
30

40

50

ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-96)

【化297】



ステップ1. 1, 5-ジクロロペンタン-3-オール (78-2)

MeOH (2 mL) 中の-10 °Cに冷却した1, 5-ジクロロペンタン-3-オン (78-1、260 mg、1.68 mmol) の溶液に水素化ホウ素ナトリウム (64 mg、1.7 mmol) を加え、得られた混合物を氷浴中で4時間攪拌した。次に反応混合物を氷水に注入し、DCM (×3) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、相分離器に通し、濃縮乾固して、78-2 (267 mg、1.55 mmol、92%収率) を淡黄色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.14 (quint, J=6.2 Hz, 1H), 3.77-3.63 (m, 4H), 1.97-1.87 (m, 4H)。

【1456】

ステップ2. 3-(5-((1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-96)

DMF (1 mL) に溶解した3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、52 mg、0.11 mmol) にDIPEA (0.10 mL、0.57 mmol)、続いてDMF (1 mL) 中の1, 5-ジクロロペンタン-3-オール (78-2、19 mg、0.11 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を85 °Cで一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、さらなる1, 5-ジクロロペンタン-3-オール (78-2、19 mg、0.11 mmol) を加え、攪拌を85 °Cで一晩継続した。この反応混合物を室温に冷却し、トルエン (×2) と共沸混合し、濃縮した。この粗製材料を逆相HPLC (方法カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5分グラジエント; 画分は数滴のギ酸が入ったチューブに収集した) により精製して、I-96のギ酸塩 (9 mg、0.018 mmol) を淡褐色の固体として得た。MS [M+H]⁺=428.5。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.07-6.98 (m, 1H), 5.07 (dd, J=13.0, 4.9 Hz, 1H), 4.73-4.67 (m, 1H), 4.53-4.47 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 9.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 8.3 Hz, 1H), 3.46-3.38 (m, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.40-2.34 (m, 1H), 2.17-2.10 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.75-1.56 (m, 5H), 1.53-1.42 (m, 1H), 1.41-1.29 (m, 2H)。

【1457】

実施例79: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-97)

10

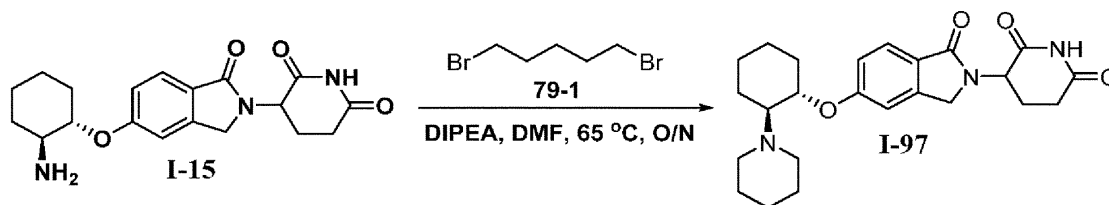
20

30

40

50

【化 2 9 8】

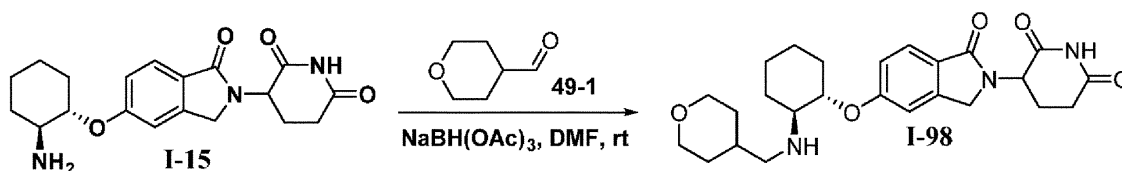


DMF (3 mL) 中の 3-(5-((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、80 mg、0.22 mmol) の溶液に DIPEA (0.098 mL、0.56 mmol) 及び 1,5-ジブロモペンタン (79-1、0.03 mL、0.2 mmol) を加え、得られた混合物を 65 °C で一晩撹拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) を加えた。この水溶液混合物を DCM 中 20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を水及びブラインで洗浄し、相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% 3:1 EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-97 (25 mg、0.056 mmol、25% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=426.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (br s, 1H), 4.42-4.18 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=17.8, 13.2, 5.3 Hz, 1H), 2.69-2.44 (m, 6H), 2.39 (td, J=13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.11 (s, 1H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.81-1.56 (m, 3H), 1.47-1.12 (m, 10H).

【1458】

実施例 80: 3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-98)

【化 2 9 9】



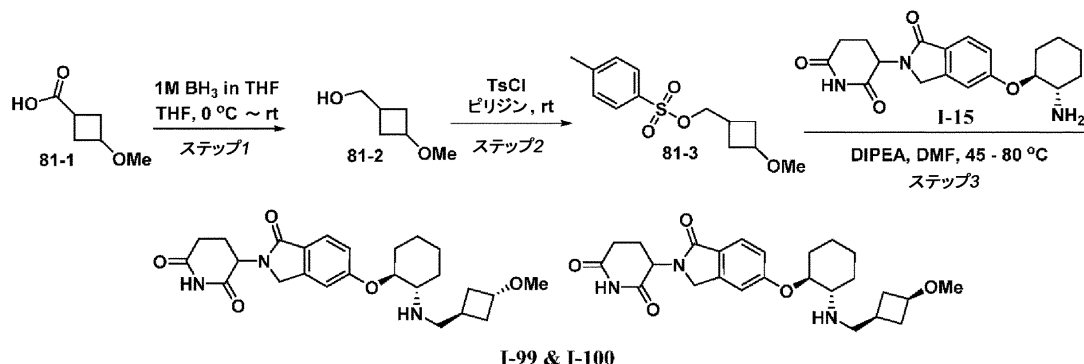
DMF (1 mL) 中の 3-(5-((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、0.15 g、0.17 mmol) の溶液に、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (49-1、0.021 mL、0.21 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (55 mg、0.26 mmol) を加え、撹拌を室温で 16 時間継続した。さらなるテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (49-1、0.01 mL、0.1 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間撹拌した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (36 mg、0.17 mmol) を撹拌しながら室温で 1.5 時間加えた。この反応混合物をジクロロメタンで希釈し、Celite (登録商標) で濃縮した。入手された材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-98 (72.8 mg、0.160 mmol、93% 収率) を白色の固体として得た。LCMS [M+H]⁺=456.3. ¹H

NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J=2.5$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=17.2, 8.2$ Hz, 1H), 4.32–4.15 (m, 2H), 3.86–3.68 (m, 2H), 3.29–3.18 (m, 2H), 2.91 (ddd, $J=17.5, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.69–2.55 (m, 2H), 2.48–2.31 (m, 3H), 2.12–2.02 (m, 1H), 2.02–1.92 (m, 2H), 1.69–1.48 (m, 5H), 1.38–0.99 (m, 6H).

【1459】

実施例 81: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(((1R, 3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン及び3-(5-(((1S, 2S)-2-(((1R, 3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-99 及び I-100)

【化300】



ステップ1. (3-メトキシシクロブチル)メタノール (81-2)

0°CでTHF (10 mL) 中の3-メトキシシクロブタン-1-カルボン酸 (81-1、444 mg、3.41 mmol) の溶液にTHF中のBH₃ (10.2 mL、10.2 mmol、1 M) を加え、得られた混合物を室温になるまでゆっくりと加温させておき、次に室温で18時間攪拌した。MeOHをゆっくりと加え、続いて飽和重炭酸塩水溶液を加えた。この水溶液混合物をDCMで抽出し、有機相を相収集器に通し、濃縮乾固して、81-2を得た。この粗製材料を精製なしに次のステップに送った。

【1460】

ステップ2. (3-メトキシシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート (81-3)

ピリジン (8 mL) 中の(3-メトキシシクロブチル)メタノール (81-2、411 mg、3.54 mmol) の溶液にTsCl (1012 mg、5.31 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次にDCMで希釈し、飽和重炭酸塩水溶液で洗浄した。有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、81-3 (300 mg、1.11 mmol、31% 収率) を、2:1のジアステレオマー混合物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 主要なジアステレオマー) δ 7.81–7.76 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 2H), 3.97 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.71–3.57 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.50 (quint, $J=1.8$ Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.22–2.15 (m, 2H), 1.48 (m, 2H). ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , マイナーなジアステレオマー) δ 7.81–7.76 (m, 2H), 7.51–7.47 (m, 2H), 4.06–4.00 (m, 2H), 3.87–3.79 (m, 1H),

3.06 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.93–1.89 (m, 3H).

【1461】

ステップ3. 3-(5-((1S, 2S)-2-(((1R, 3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン及び3-(5-((1S, 2S)-2-(((1R, 3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-99) 及び (I-100)

3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15, 322mg, 0.369mmol) が入ったバイアルに、DMF (3mL) 中の (3-メトキシシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (81-3, 300mg, 1.11mmol) の溶液を加え、続いて DIPEA (0.32mL, 1.85mmol) を加えた。この反応混合物を 45℃ で 16 時間、次に 80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物をアセトンで希釈し、Celite (登録商標) に吸収させて、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~100% EtOAc、次に DCM 中 0~100% EtOAc/EtOH (v/v=3:1) で溶出して精製した。入手された材料を逆相 HPLC (10~30% MeCN、3.5 分グラジエント X-bridge C18 OBD 30×50mm 5µm カラム MeCN/H₂O、0.1% ギ酸含有 75mL/分 1.5mL 注入) によってさらに精製して、ジアステレオマー I-99 及び I-100 の混合物のギ酸塩 (87mg, 0.17mmol, 3% 収率) を油として得た。MS [M+H]⁺=456.5

【1462】

I-99 と I-100 との混合物 (81mg) をキラル SFC (カラム: Chiralpak AD 21×250mm; 流量: 毎分 80g; 共溶媒: 25% EtOH、10mM NH₃ 含有) を用いて分離し、I-99 及び I-100 をピーク 1 及びピーク 2 として得た。ピーク 1 (I-99): SFC ピーク 1 からの材料を逆相 HPLC (方法: 3.5 分かけて 5~20% MeCN で溶出; 条件: MeCN/H₂O+0.1% ギ酸、75mL/分; 1.5mL 注入; カラム: XBridge C18 OBD 30×50mm) によって再精製し、逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5µm 30×50mm; 条件: 水/MeCN、10mM NH₄OH 含有 75mL/分; 1.5mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集チューブには数滴のギ酸を入れた) によってさらに精製して、ピーク 1 のギ酸塩 (I-99, 9mg, 0.028mmol) を得た。キラル SFC Rt=1.67 分。MS [M+H]⁺=456.5. ¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.70 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.06–6.95 (m, 2H), 5.12 (dd, J=13.3, 5.2Hz, 1H), 4.43–4.25 (m, 2H), 4.21–4.09 (m, 1H), 3.87 (quint, J=6.6Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.88–2.79 (m, 2H), 2.76–2.68 (m, 2H), 2.68–2.59 (m, 1H), 2.38–2.24 (m, 2H), 2.23–2.03 (m, 5H), 2.01–1.87 (m, 5H), 1.77–1.70 (m, 2H), 1.37–1.33 (m, 2H)。シクロブタン置換基の相対立体化学は決定されず、任意に割り当てた。

【1463】

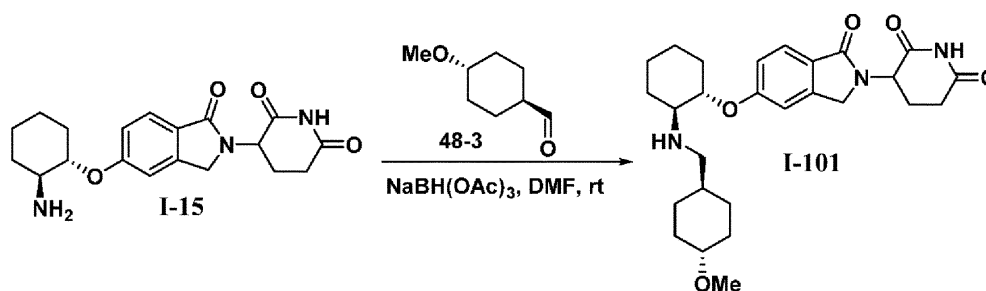
ピーク 2 (I-100): SFC ピーク 2 からの材料を逆相 HPLC (方法: 3.5 分かけて 5~20% MeCN で溶出。条件: MeCN/H₂O+0.1% ギ酸、75mL/分; 1.5mL 注入; カラム: XBridge C18 OBD 30×50mm) によって精製して、ピーク 2 のギ酸塩 (I-100, 14mg, 0.027mmol) を得た。キラル SFC Rt=2.52 分。MS [M+H]⁺=456.6. ¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.70 (d, J=9.0Hz, 1H), 7.08–

6.98 (m, 2H), 5.23–5.01 (m, 1H), 4.36–4.24 (m, 2H), 4.15 (s, 1H), 3.76–3.62 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.86–2.69 (m, 3H), 2.64–2.60 (m, 1H), 2.36–2.26 (m, 2H), 2.22–2.10 (m, 3H), 2.09–2.02 (m, 1H), 2.00–1.85 (m, 2H), 1.79–1.68 (m, 2H), 1.54–1.43 (m, 1H), 1.38–1.31 (m, 2H), 1.31–1.22 (m, 3H). シクロブタン置換基の相対立体化学は決定されず、任意に割り当てた。

【1464】

実施例83：3-(5-(((1S, 2S)-2-(((1r, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-101)

【化301】



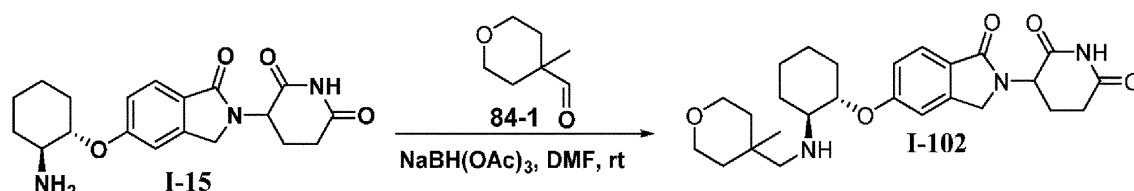
DMF (1.1 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、0.16 g、0.18 mmol) の溶液に(1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキサノール-1-カルバルデヒド (48-3、37 mg、0.26 mmol) を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (58 mg、0.28 mmol) を加え、攪拌を室温で1時間継続した。さらなる(1r, 4r)-4-メトキシシクロヘキサノール-1-カルバルデヒド (48-3、7.3 mg、0.051) を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (25 mg、0.12 mmol) を加え、攪拌を室温で16時間継続した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM中20%イソプロパノール (×3) で抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、調整剤として1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、次に逆相HPLC (カラム：X-bridge C18 OBD 5 μm 30 × 50 mm; 条件：水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント：10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-101 (57 mg、0.10 mmol、55%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 484.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.06 (dt, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 17.3, 7.9 Hz, 1H), 4.31–4.14 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.05–2.84 (m, 2H), 2.70–2.55 (m, 2H), 2.46–2.29 (m, 3H), 2.13–1.88 (m, 5H), 1.82–1.59 (m, 4H), 1.40–1.10 (m, 5H), 1.07–0.95 (m, 2H), 0.91–0.75 (m, 2H).

【1465】

実施例84：3-(5-(((1S, 2S)-2-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソイン

ドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-102)

【化302】

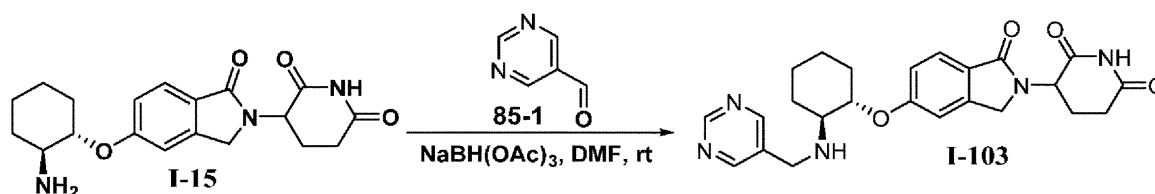


DMF (0.92 mL) 中の 3-(5-((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、0.16 g、0.45 mmol) の溶液に 4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (84-1、28 mg、0.22 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (58 mg、0.28 mmol) を加え、攪拌を室温で 1 時間継続した。さらなる 4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (4.7 mg、0.037 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (19 mg、0.092 mmol) を加え、攪拌を室温で 16 時間継続した。次に反応混合物を MeCN で希釈し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、調整剤として 1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-102 (99 mg、0.21 mmol、47% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=470.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.07 (dt, J=8.7, 1.7 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 9.0 Hz, 1H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.53 (dt, J=11.9, 4.7 Hz, 2H), 3.44 (ddd, J=11.8, 9.0, 3.2 Hz, 2H), 2.90 (ddd, J=17.2, 13.6, 5.5 Hz, 1H), 2.65-2.54 (m, 2H), 2.48-2.29 (m, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.48-1.08 (m, 8H), 0.87 (s, 3H).

【1466】

実施例 85: 3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-((ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-103)

【化303】



DMF (2 mL) 中の 3-(5-((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、0.16 g、0.184 mmol) の溶液にピリミジン-5-カルバルデヒド (85-1、0.02 mL、0.26 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (58 mg、0.28 mmol) を加え、攪拌を室温で 24 時間継続した。さらなるピリミジン-5-カルバルデヒド (85-1、12 mg、0.11 mmol) を加え、反応混合物を室温で 15 分間攪拌した。さらなるナ

トリウムトリアセトキシボロヒドリド (25 mg、0.12 mmol) を加え、攪拌を室温で1時間継続した。さらなるピリミジン-5-カルバルデヒド (85-1、12 mg、0.11 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (25 mg、0.12 mmol) を再び加え、攪拌を室温で1時間継続した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM中20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、調整剤として1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-103 (67 mg、0.14 mmol、79%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=450.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 7.61 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.43-4.18 (m, 3H), 3.92-3.76 (m, 1H), 3.14-3.03 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=17.9, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.44-2.31 (m, 1H), 2.29 (s, 1H), 2.13-1.93 (m, 3H), 1.73-1.59 (m, 2H), 1.42-1.13 (m, 4H).

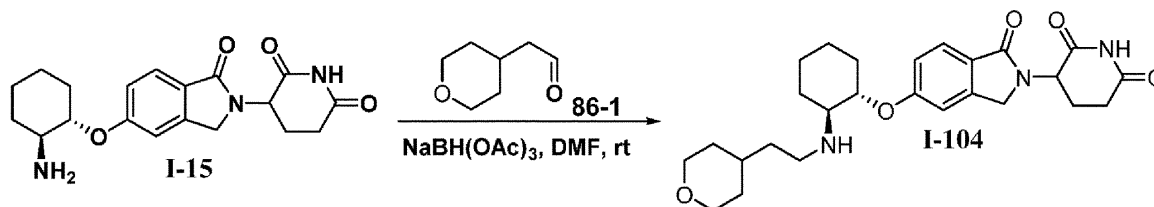
10

【1467】

実施例86: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-104)

20

【化304】



30

DMF (2 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、0.16 g、0.18 mmol) の溶液にテトラヒドロピラニル-4-アセトアルデヒド (86-1、0.034 mL、0.26 mmol) を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (58 mg、0.275 mmol) を加え、攪拌を室温で1時間継続した。さらなるテトラヒドロピラニル-4-アセトアルデヒド (86-1、8 μL、0.06 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (25 mg、0.12 mmol) を加え、攪拌を室温で1時間継続した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM中20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、調整剤として1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-104 (87 mg、0.18 mmol、99%) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=470.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 7.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.0, 6.1 Hz, 2H), 3.77 (dd, J=11.3, 4.2 Hz, 2H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 1H), 2.74-2.55 (m, 4H), 2.38 (

40

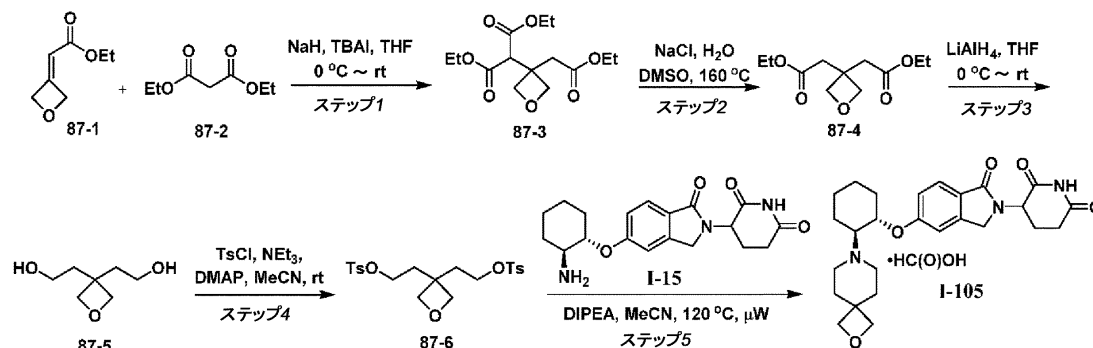
50

q d, $J = 13.2, 3.9 \text{ Hz}$, 1 H), 2.11–2.03 (m, 1 H), 2.02–1.92 (m, 2 H), 1.72–1.59 (m, 2 H), 1.54–1.44 (m, 3 H), 1.40–0.98 (m, 8 H).

【1468】

実施例 87: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-105)

【化305】



ステップ1. ジエチル 2-(3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキセタン-3-イル)マロネート(87-3)

窒素雰囲気下にある THF (70 mL) 中の鉱油中 60% 水素化ナトリウム (4.21 g、105 mmol) の懸濁液を 0°C に冷却し、マロン酸ジエチル (87-2、18.5 mL、122 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温になるまで加温させておき、室温で 20 分間攪拌した。次に TBAI (5.17 g、14.0 mmol)、続いて THF (8.5 mL) 中のエチル 2-(オキセタン-3-イル)アセテート (87-1、4.96 g、34.9 mmol) の溶液を滴下して加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、0°C に冷却し、酢酸 (7.5 mL) でクエンチし、室温に加温させておき、室温で 30 分間攪拌した。この溶液をジエチルエーテル (250 mL) で希釈し、有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~40% EtOAc で溶出して精製し、87-3 (7.98 g、25.1 mmol、72% 収率) を無色の油として得た。MS $[M+H]^+ = 303.3$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 4.71 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), 4.52 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2 H), 4.20 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 4 H), 4.11 (q, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 2 H), 3.93 (s, 1 H), 2.94 (s, 2 H), 1.30–1.24 (m, 9 H).

【1469】

ステップ2. ジエチル 2,2'-(オキセタン-3,3-ジイル)ジアセテート(87-4)

DMSO (100 mL) 及び水 (1.5 mL、83 mmol) 中のジエチル 2-(3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)オキセタン-3-イル)マロネート (87-3、7.98 g、26.4 mmol) の溶液に塩化ナトリウム (3.09 g、52.8 mmol) を加えた。得られた混合物を 160°C で 2 時間攪拌し、室温に冷却し、室温で一晩攪拌した。この反応混合物をジエチルエーテル (300 mL) で希釈し、ブライン (2×80 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。粗製生成物を DMSO (50 mL) で希釈し、水 (1.5 mL、83 mmol) 及び塩化ナトリウム (3.09 g、52.8 mmol) を加えた。次にこの溶液を 160°C で 2 日間攪拌した。溶液をジエチルエーテル (300 mL) で希釈し、ブライン (80 mL) で洗浄した。次に有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~50% EtOAc で溶出して精製し、87-4 (4.28 g、18.6 mmol、70% 収率) を無色の油として得

た。MS $[M+H]^+ = 231.3$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 4.54–4.48 (m, 2H), 4.28–4.16 (m, 2H), 4.16–4.06 (m, 4H), 2.87 (s, 4H), 1.33–1.21 (m, 6H).

【1470】

ステップ3. 2, 2'-(オキセタン-3, 3-ジイル)ビス(エタン-1-オール) (87-5)

窒素雰囲気下でTHF (75 mL) に溶解し、0℃に冷却したLiAlH₄ (2.15 g、56.6 mmol) に、THF (10 mL) 中のジエチル2, 2'-(オキセタン-3, 3-ジイル)ジアセテート (87-4、4.28 g、18.6 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室温になるまでゆっくりと加温させておき、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、水 (4.2 mL) 及び1M NaOH (水溶液) (8.4 mL) を加えた。この溶液をCelite (登録商標) でろ過し、Celite (登録商標) パッドをEtOAcでリンスした。溶液を濃縮し、酢酸エチル (150 mL) で希釈し、ブライン (40 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、87-5 (434 mg、2.97 mmol、16%収率) が黄色の固体として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。

【1471】

ステップ4. オキセタン-3, 3-ジイルビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (87-6)

MeCN (15 mL) に溶解した2, 2'-(オキセタン-3, 3-ジイル)ビス(エタン-1-オール) (87-5、434 mg、2.97 mmol) 及び塩化トシル (1.43 g、7.52 mmol) にTEA (1.5 mL、12 mmol) 及びDMAP (36 mg、0.30 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に溶液をEtOAc (250 mL) で希釈し、水 (50 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、87-6 (170 mg、0.26 mmol、9%収率) を得た。MS $[M+H]^+ = 455.4$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 7.83–7.71 (m, 4H), 7.46–7.35 (m, 4H), 4.39–4.33 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.05 (t, $J=6.4$ Hz, 4H), 2.46 (s, 6H), 2.04–1.96 (m, 4H).

【1472】

ステップ5. 3-(5-((1S, 2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-105)

3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、101.8 mg、0.29 mmol) 及びオキセタン-3, 3-ジイルビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (87-6、169.7 mg、0.37 mmol) をMeCN (2 mL) 及びDIPEA (0.15 mL、0.86 mmol) に溶解させて、得られた混合物をマイクロ波反応器において120℃で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM (0.1% Et₃N含有) 中0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% Et₃N含有) で溶出して精製し、次に逆相分取HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によってさらに精製して、I-105のギ酸塩 (18 mg、0.035 mmol、12%収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 468.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.59 (dd, $J=8.4, 1.0$ Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.02 (dt, $J=8.4$

10

20

30

40

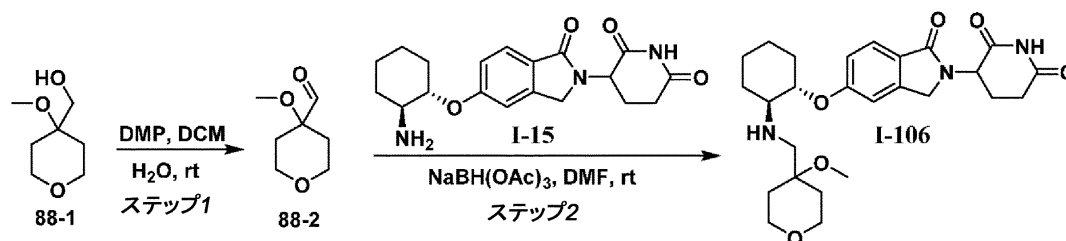
50

, 2.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.2$, 5.1 Hz, 1H), 4.50–4.19 (m, 3H), 4.19–4.04 (m, 4H), 2.90 (ddd, $J=18.0$, 13.5, 5.3 Hz, 1H), 2.63–2.53 (m, 3H), 2.46–2.34 (m, 3H), 2.16–2.08 (m, 1H), 2.05–1.91 (m, 1H), 1.78–1.45 (m, 7H), 1.42–1.12 (m, 5H).

【1473】

実施例88：3-(5-(((1S, 2S)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-106)

【化306】



ステップ1．4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (88-2)

DCM (6.8 mL) に溶解させて0℃に冷却した (4-メトキシオキサン-4-イル) メタノール (88-1、0.200 g、1.37 mmol) にDMP (812 mg、1.92 mmol)、続いて2滴の水を加えた。得られた混合物を0℃で1時間、次に室温で1時間攪拌した。この反応混合物を1：1：2の飽和重炭酸ナトリウム水溶液：飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液：ジエチルエーテルでクエンチし、混濁した混合物が澄清になるまで攪拌した。有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (×2) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮すると、88-2が無色の油として得られ、これを精製なしに次の反応に回した。

【1474】

ステップ2．3-(5-(((1S, 2S)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-106)

DMF (1.5 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、0.10 g、0.12 mmol) の溶液に4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (88-2、31 mg、0.16 mmol) を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (36 mg、0.17 mmol) を加え、攪拌を室温で18時間継続した。この反応混合物を濃縮し、硫酸マグネシウム (14 mg、0.12 mmol) を加え、攪拌を45℃で16時間継続した。さらなる4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (88-2、22 mg、0.12 mmol) を加え、反応混合物を室温で15分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (29 mg、0.14 mmol) を加え、攪拌を室温で1時間継続した。さらなる4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド (88-2、22 mg、0.12 mmol) を加え、攪拌を室温で15分間継続した。次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (29 mg、0.14 mmol) を再び加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM中20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0～100% EtOAc：EtOH (v/v=3：1、1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-106 (57 mg、0.11 mmol、97%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=486.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-

10

20

30

40

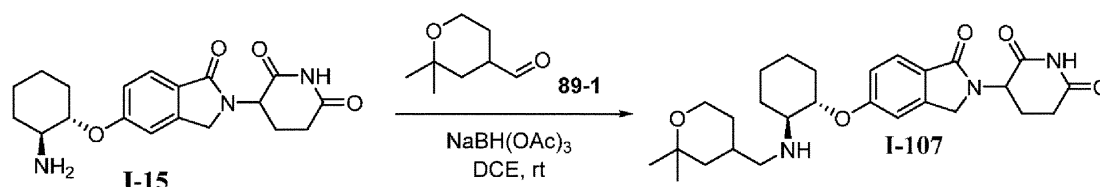
50

δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (dd, $J=8.6, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.2, 5.0$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=17.2, 11.5$ Hz, 1H), 4.32–4.15 (m, 2H), 3.55–3.42 (m, 4H), 3.04 (s, 3H), 2.91 (ddd, $J=17.1, 13.5, 5.3$ Hz, 1H), 2.69–2.53 (m, 4H), 2.43–2.31 (m, 1H), 2.15–2.04 (m, 1H), 2.01–1.93 (m, 2H), 1.75–1.11 (m, 10H), .

【1475】

実施例89：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（（2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-107）

【化307】

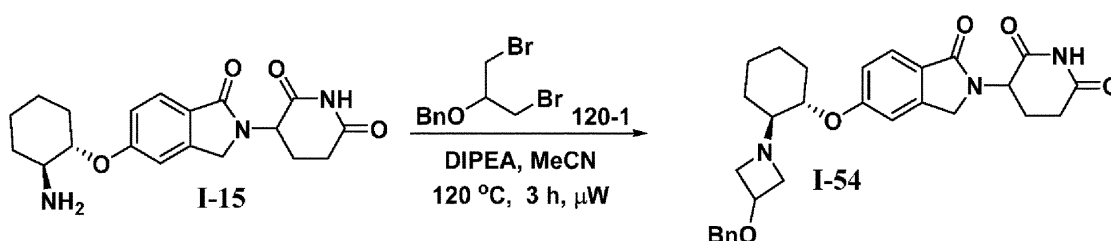


DCE（2 mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-15、100 mg、0.280 mmol）の溶液に2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルバルデヒド（89-1、42 mg、0.29 mmol）を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（178 mg、0.839 mmol）を加え、攪拌を室温で2日間継続した。次に反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）に加えた。水相を20% i-PrOH/DCM（×3）で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM（0.1% NEt₃含有）中0~15% i-PrOH（0.1% Et₃N含有）で溶出して精製し、I-107（42 mg、0.083 mmol、30%収率）を黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=484.4. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ (ppm) 10.95 (s, 1H), 7.65–7.55 (m, 1H), 7.20 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J=8.4, 2.1$ Hz, 1H), 5.06 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.43–4.18 (m, 3H), 3.58–3.51 (m, 1H), 3.51–3.42 (m, 1H), 2.90 (ddd, $J=17.2, 13.6, 5.4$ Hz, 1H), 2.68–2.54 (m, 2H), 2.47–2.31 (m, 3H), 2.10–2.01 (m, 1H), 2.01–1.90 (m, 2H), 1.75–1.60 (m, 3H), 1.59–1.11 (m, 6H), 1.11–1.01 (m, 6H), 1.01–0.78 (m, 2H) .

【1476】

実施例90：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（3-（ベンジルオキシ）アゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-54）

【化308】

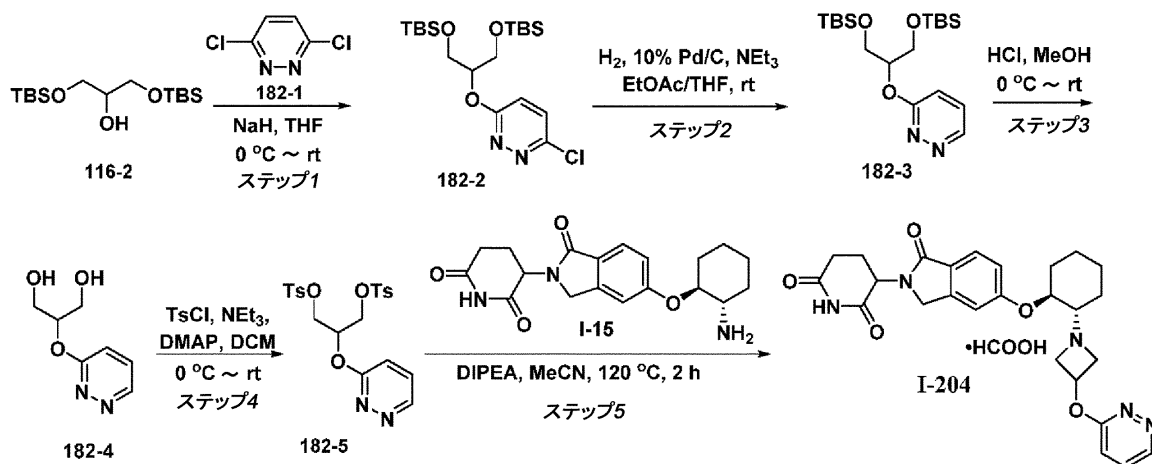


MeCN (1 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、50 mg、0.14 mmol)、((1, 3-ジブロモプロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン (120-1、129 mg、0.42 mmol)、及び DIPEA (0.12 mL、0.70 mmol) の溶液をマイクロ波照射下に 120℃ で 3 時間撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、DCM で処理し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% Et₃N 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、次に逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエントによってさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-54 (7 mg、0.012 mmol、9% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=504.5. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.21 (br s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.28-7.16 (m, 5H), 6.93 (s, 1H), 6.91-6.85 (m, 1H), 5.10-4.94 (m, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.29-4.16 (m, 3H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.31-2.93 (m, 2H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.58-2.34 (m, 1H), 2.33-2.17 (m, 1H), 2.12-2.04 (m, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.81 (s, 1H), 1.64 (s, 2H), 1.36-1.05 (m, 4H).

【1477】

実施例 91: 3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-204)

【化 309】



ステップ 1. 3-クロロ-6-((2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-イル)オキシ)ピリダジン (182-2)

THF (50 mL) 中の 2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-オール (116-2、2.00 g、6.25 mmol) の溶液に NaH (0.370 g、9.37 mmol) を 0℃ で少量ずつ加え、得られた混合物を室温で 1 時間撹拌した。この反応混合物を 0℃ に冷却し、3, 6-ジクロロピリダジン (182-1、0.920 g、6.25 mmol) を加え、次に 16 時間還流させた。反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、

濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中10% EtOAcで溶出して精製し、182-2 (2.20 g、5.08 mmol、81% 収率) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.95–6.94 (m, 1H), 3.94–3.91 (m, 4H), 3.65–3.64 (m, 1H), 0.86 (s, 18H), 0.02 (s, 12H)。

【1478】

ステップ2.3 – ((2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-イル) オキシ) ピリダジン (182-3)

不活性雰囲気下にあるEtOAc–THF (1:1) (40 mL) 中の182-2 (2.20 g、5.03 mmol) の脱酸素溶液が入ったフラスコにEt₃N (2.2 mL、15 mmol) 及び10% Pd–C (0.55 g、25% wt/wt) を加え、フラスコを水素でパージし、次にバルーンを使用して水素雰囲気下において室温で2時間攪拌した。この反応混合物をCelite (登録商標) でろ過し、パッドをEtOAcで洗浄し、ろ液を濃縮乾固して、粗製182-3 (2.0 g) を淡黄色の液体として得た。この粗製材料を精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺ = 399.3。

【1479】

ステップ3.2 – (ピリダジン-3-イルオキシ) プロパン-1, 3-ジオール (182-5)

MeOH (30 mL) 中の182-3 (2.00 g、5.02 mmol) の攪拌溶液に濃HCl (4.0 mL) を0℃で滴下して加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。入手された粗製材料を冷水で希釈し、NaHCO₃で塩基性化し、濃縮乾固した。入手された残渣をDCM中10% MeOHと共に攪拌し、ろ過し、ろ液を濃縮乾固して、粗製182-4 (0.60 g) を淡褐色の液体として得た。この粗製材料を精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.38 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.73–7.39 (m, 1H), 7.06 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 4.68–4.63 (m, 2H), 4.16–4.13 (m, 1H), 3.81–3.68 (m, 2H)。

【1480】

ステップ4.2 – (ピリダジン-3-イルオキシ) プロパン-1, 3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (182-5)

DCM (30 mL) 中の182-4 (0.60 g、3.50 mmol) の溶液に、0℃でEt₃N (2.02 mL、14.10 mmol)、DMAP (0.017 g、0.14 mmol) 及びTsCl (1.40 g、7.70 mmol) を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を冷水でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中50% EtOAcで溶出して精製し、182-5 (0.80 g、1.67 mmol、50% 収率) を無色の液体として得た。MS [M+H]⁺ = 479.1。

【1481】

ステップ5.3 – (1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(3-(ピリダジン-3-イルオキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-204)

MeCN (5 mL) 中のI-15 (200 mg、0.56 mmol) の溶液に182-5 (168 mg、0.66 mmol) 及びDIPEA (0.72 mL、3.36 mmol) を加え、得られた混合物を120℃で2時間攪拌した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料を逆相HPLC (カラム: LUNA C18 (250 mm×21.2 mm)、5.0 μm、移動相A: 0.01% HCOOH (水溶液)、移動相B: MeCN、方法: 6分かけて0

10

20

30

40

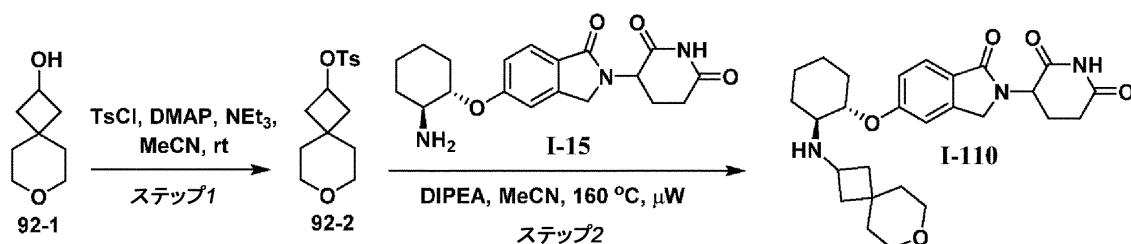
50

～75% MeCN。流量：20 mL/分）により精製して、I-204のギ酸塩（12 mg、0.02 mmol、5%収率）を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 492$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.97 (s, 1H), 8.01–7.99 (m, 1H), 7.90–7.89 (m, 1H), 7.57 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.93–6.90 (m, 1H), 6.35–6.34 (m, 1H), 5.31–5.26 (m, 1H), 5.08–5.04 (m, 1H), 4.30–4.23 (m, 4H), 3.85–3.75 (m, 1H), 2.91–2.89 (m, 2H), 2.66–2.60 (m, 1H), 2.36–2.32 (m, 1H), 2.07–1.96 (m, 3H), 1.90–1.85 (m, 1H), 1.70–1.65 (m, 2H), 1.37–1.31 (m, 4H)。

【1482】

実施例92：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-110）

【化310】



ステップ1．7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート（92-2）

TsCl（174 mg、0.914 mmol）をMeCN（3 mL）中の7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-オール（92-1、100 mg、0.703 mmol）、DMAP（9 mg、0.07 mmol）及びTEA（0.20 mL、1.4 mmol）の溶液に加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料をジエチルエーテルで処理し、入手された固体をジエチルエーテルで数回リンスした。ろ液を収集し、濃縮乾固して、粗製92-2（240 mg）を金色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 7.80–7.75 (m, 2H), 7.36–7.32 (m, 2H), 4.88–4.77 (m, 1H), 3.59–3.50 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.31–2.21 (m, 2H), 1.98–1.89 (m, 2H), 1.58–1.55 (m, 2H), 1.53–1.49 (m, 2H)。

【1483】

ステップ2．3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-110）

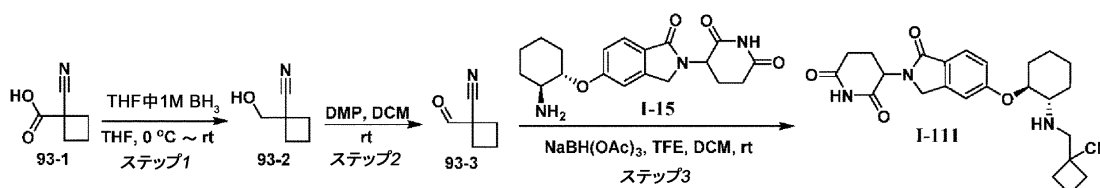
MeCN（1 mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-15、100 mg、0.280 mmol）及び粗製7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル 4-メチルベンゼンスルホネート（92-2、134 mg、0.420 mmol）の溶液にDIPEA（0.15 mL、0.84 mmol）を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に160 °Cで18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、DCM（10 mL）中に取り出し、1M HCl（水溶液）（3×10 mL）で抽出した。合わせた水相をDCM（3×10 mL）で洗浄した。相を分離させて、水相を冷却し、固体NaHCO₃を使用して9～10のpHに塩基性化した。塩基性層をDCM（4×20 mL）で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料を逆

相HPLC（カラム：Xbridge C18 OBD 5um 30×50mm；条件：水／MeCN、10mM NH₄OH含有 75mL／分；1.5mL注入；グラジエント：25～50%MeCN、3.5分グラジエント；収集チューブには数滴のギ酸を入れた）により精製し、次にDCMで処理し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。相を分離させて、有機相を濃縮乾固し、I-110（6mg、0.01mmol、4%収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=482.4. ¹H NMR（400MHz, DCM-d₂）δ 7.62（dd, J=8.1, 0.9Hz, 1H）, 6.96-6.91（m, 2H）, 5.07-4.98（m, 1H）, 4.32-4.17（m, 2H）, 4.04-3.96（m, 1H）, 3.52-3.35（m, 4H）, 3.28（quint, J=7.7Hz, 1H）, 2.78-2.57（m, 3H）, 2.32-2.16（m, 1H）, 2.16-1.99（m, 4H）, 1.97-1.88（m, 1H）, 1.68-1.57（m, 2H）, 1.50-0.99（m, 11H）

【1484】

実施例93：1-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル（I-111）

【化311】



ステップ1．1-（ヒドロキシメチル）シクロブタン-1-カルボニトリル（93-2）
0℃でTHF（18mL）中の1-シアノシクロブタン-1-カルボン酸（93-1、450mg、3.6mmol）の溶液にTHF中の1M BH₃（11mL、11mmol）を加えた。得られた混合物を室温になるまでゆっくりと加温させておき、次に室温で18時間撹拌した。次にMeOHをゆっくりと、続いて飽和重炭酸塩水溶液を、中和するまで。水溶液をDCMで抽出し、相を分離させて、有機相を相分離カラムに通して濃縮すると、93-2（540mg、3.55mmol、99%収率）が粗製油として得られ、これを精製なしに次のステップに回した。¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 4.31（t, J=5.2Hz, 1H）, 3.35-3.29（m, 2H）, 1.54-1.47（m, 2H）, 1.45-1.24（m, 4H）。

【1485】

ステップ2．1-ホルミルシクロブタン-1-カルボニトリル（93-3）

DCM（6mL）中の1-（ヒドロキシメチル）シクロブタン-1-カルボニトリル（93-2、360mg、2.34mmol）の溶液にDMP（1.50g、3.55mmol）を加え、得られた混合物を室温で4時間撹拌した。さらなるDMP（280mg、0.66mmol）を加え、撹拌を室温で16時間継続した。この反応混合物を20%チオ硫酸ナトリウム（水溶液）で希釈し、EtOAc（×2）で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、93-3（272mg、2.34mmol、定量的収率）が橙黄色の粗製油として得られ、これを精製なしに次のステップで使用した。

【1486】

ステップ3．1-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル（I-111）

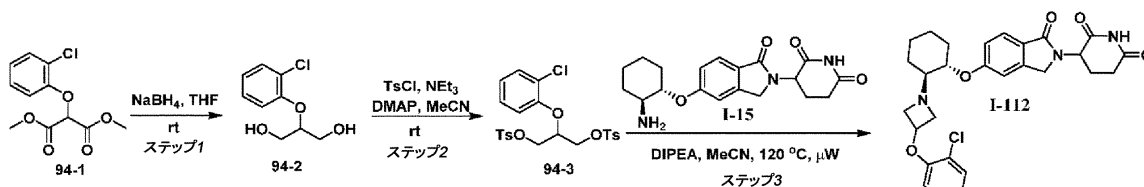
TFE（3mL）中の3-（5-（（1S, 2S）-2-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-15、200mg、0.560mmol）の溶液に、DCM（3mL）中の1-ホルミルシク

ロブタン-1-カルボニトリル (93-3, 183 mg, 1.68 mmol, 続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (356 mg, 1.68 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3日間攪拌した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (225 mg, 1.06 mmol) を加え、攪拌を40℃、次に室温で継続した。この反応混合物を Celite (登録商標) にかけて DCM で溶出してろ過し、ろ液を濃縮乾固した。この粗製材料を C-18 逆相クロマトグラフィーによって 0.1% ギ酸含有 10~100% MeCN / 水で溶出して精製し、逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 25~50% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集チューブには数滴のギ酸を入れた) を用いてさらに精製した。所望の生成物が入った画分を合わせ、凍結乾燥して、I-111 (0.7 mg, 1 μmol, 0.2% 収率) を得た。MS [M+H]⁺ = 451.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.95 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J=5.7 Hz, 2H), 5.13 (dt, J=13.5, 4.3 Hz, 1H), 4.48-4.23 (m, 2H), 4.17-4.10 (m, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.89-2.73 (m, 3H), 2.47-2.31 (m, 2H), 2.24-1.91 (m, 7H), 1.77 (m, 4H), 1.44-1.22 (m, 4H).

【1487】

実施例 94: 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-112)

【化312】



ステップ1. 2-(2-クロロフェノキシ)プロパン-1, 3-ジオール (94-2)

水素化ホウ素ナトリウム (189 mg, 5.00 mmol) を THF (4 mL) 及び MeOH (1.0 mL) 中のジメチル 2-(2-クロロフェノキシ)マロネート (94-1, 259 mg, 1.0 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で90分間攪拌し、次に水でクエンチした。相を分離させて、水相を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、94-2 (105 mg, 0.518 mmol, 52% 収率) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.20-7.15 (m, 2H), 6.89-6.81 (m, 2H), 4.31 (quint, J=4.8 Hz, 1H), 3.89-3.76 (m, 4H).

【1488】

ステップ2. 2-(2-クロロフェノキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (94-3)

TsCl (350 mg, 1.84 mmol) を MeCN (2 mL) 中の 2-(2-クロロフェノキシ)プロパン-1, 3-ジオール (94-2, 105 mg, 0.52 mmol)、DMAP (6 mg, 0.05 mmol)、及び TEA (0.3 mL, 2 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、次にろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~60% EtOAc で溶出して精製し、94-3 (160 mg, 0.313 mmol, 60% 収率) を黄色の固体として得た。MS [M+H₂O]⁺ = 528.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.75-7.70 (m, 4H), 7.34-7.29 (m, 4H), 7.1

7-7.13 (m, 2H), 6.68-6.63 (m, 2H), 4.52 (quint, $J=5.0$ Hz, 1H), 4.22-4.12 (m, 4H), 2.45 (s, 6H).

【1489】

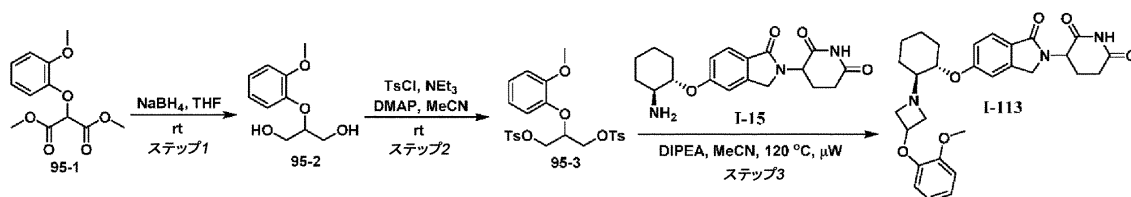
ステップ3. 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-112)

DIPEA (0.10 mL、0.57 mmol) を MeCN (0.75 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、50 mg、0.14 mmol) 及び 2-(2-クロロフェノキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (94-3、71.5 mg、0.14 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 4 時間攪拌し、次に濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% Et₃N 含有) 中 0~50 % EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、0.1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-112 (30 mg、0.054 mmol、39% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 524.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.32-7.26 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.03 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.88-6.80 (m, 2H), 5.06 (dd, $J=13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.70 (quint, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J=17.2, 7.0$ Hz, 1H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 1H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.04-1.94 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 1H), 1.71-1.61 (m, 2H), 1.42-1.32 (m, 2H), 1.31-1.05 (m, 2H).

【1490】

実施例 95: 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-113)

【化 313】



ステップ1. 2-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-1, 3-ジオール (95-2)

水素化ホウ素ナトリウム (189 mg、5.00 mmol) を THF (4 mL) 及び MeOH (1 mL) 中のジメチル 2-(2-メトキシフェノキシ)マロネート (95-1、254 mg、1 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で 90 分間攪拌し、次に水でクエンチした。層を分離し、水相を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、95-2 (103 mg、0.520 mmol、52% 収率) が得られ、これを精製なしに次のステップに回した。

【1491】

ステップ2. 2-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (95-3)

TsCl (248 mg、1.30 mmol) を MeCN (2 mL) 中の 2-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-1, 3-ジオール (95-2、103 mg、0.520 mmol)

ol)、DMAP (6mg、0.05mmol)、及びTEA (0.3mL、2mmol)の溶液に加えた。得られた混合物を室温で4時間攪拌し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~60% EtOAcで溶出して精製し、95-3 (100mg、0.20mmol、38%収率)を淡褐色の油として得た。MS [M+H]⁺=507.2. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.78-7.72 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 4H), 7.01 (ddd, J=8.2, 6.6, 2.5Hz, 1H), 6.85 (dd, J=8.1, 1.3Hz, 1H), 6.81-6.74 (m, 2H), 4.44 (quint, J=5.0Hz, 1H), 4.26-4.15 (m, 4H), 3.76 (s, 3H), 2.45 (s, 6H)

【1492】

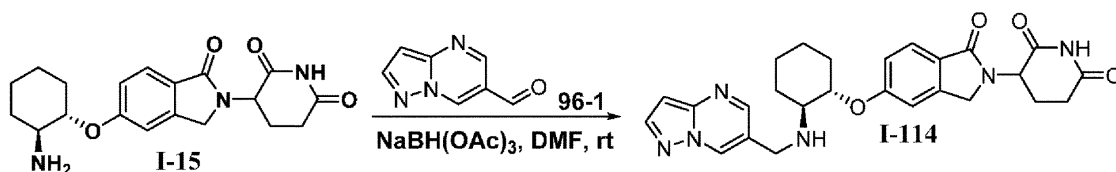
ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-113)

DIPEA (0.05mL、0.3mmol)をMeCN (0.75mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、35.3mg、0.1mmol)及び2-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (95-3、50mg、0.1mmol)の溶液に加えた。得られた混合物をマイクロ波照射下に120℃で8時間攪拌し、次に濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (0.1% Et₃N含有)中0~65% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% Et₃N含有)で溶出して精製し、I-113 (20mg、0.037mmol、37%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=520.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.2Hz, 1H), 7.04 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 6.95 (dd, J=8.0, 1.6Hz, 1H), 6.88 (td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 6.81 (td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 6.70 (dd, J=7.9, 1.6Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.69-4.59 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 6.4Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.1, 5.2Hz, 2H), 3.76-3.64 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.25-3.17 (m, 1H), 3.05 (t, J=6.4Hz, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.45-2.33 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.90-1.78 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.42-1.05 (m, 4H).

【1493】

実施例96: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-((ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-114)

【化314】



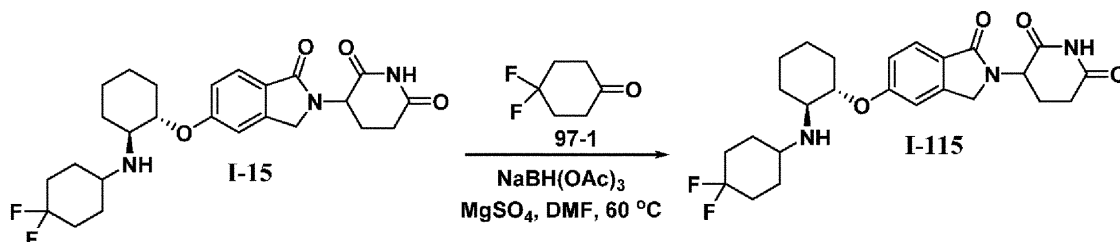
DMF (0.93mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、0.10g、0.28mmol)の溶液に、ピラゾロ[1, 5-a]ピリミジン-6-カルバルデヒド (96-1、49mg、0.34mmol)を加え、得られた混合物を室温で15分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (89mg、0.

42 mmol) を加え、攪拌を室温で16時間継続した。この反応混合物を濃縮し、次にDCM (1 mL) 及びMeCN (2 mL) で希釈した。さらなるピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-カルバルデヒド (96-1、20 mg、0.14 mmol) を加え、反応混合物を室温で30分間超音波処理した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (50 mg、0.24 mmol) を加え、得られた混合物を室温でさらに30分間超音波処理した。反応混合物をCelite (登録商標) で濃縮し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、0.1% Et₃N含有) で溶出して精製し、次に逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5分グラジエント) によりさらに精製して、I-114のギ酸塩 (9 mg、0.02 mmol、6% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 489.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.00–8.95 (m, 1H), 8.53 (t, J=2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.58 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.17 (dd, J=4.3, 2.1 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J=8.4, 3.6, 2.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J=2.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.39–4.15 (m, 3H), 3.89 (q, J=14.3 Hz, 2H), 2.91 (ddd, J=17.1, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.71–2.55 (m, 2H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.13–1.92 (m, 3H), 1.65 (d, J=10.1 Hz, 2H), 1.42–1.23 (m, 4H)。

【1494】

実施例97: 3-(5-(((1S, 2S)-2-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-115)

【化315】

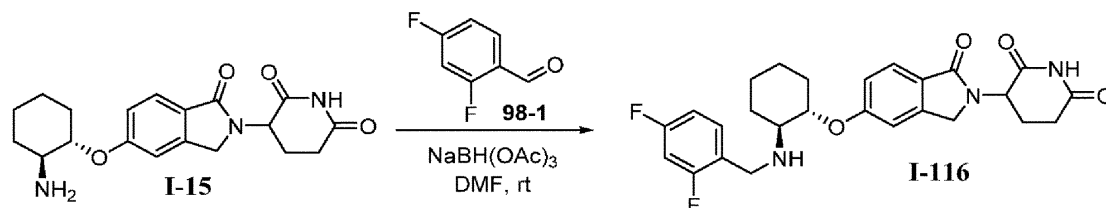


DMF (0.5 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、50 mg、0.14 mmol)、4, 4-ジフルオロシクロヘキサン-1-オン (97-1、375 mg、2.8 mmol)、及びMgSO₄ (51 mg、0.42 mmol) にNaBH(OAc)₃ (59 mg、0.28 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を60℃で16時間攪拌し、次にDCM (2 mL) で希釈し、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-115 (36 mg、0.08 mmol、55% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 476.3. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.10–6.86 (m, 2H), 5.10 (ddd, J=13.3, 5.2, 2.4 Hz, 1H), 4.43–4.21 (m, 2H), 4.13–3.96 (m, 1H), 2.93–2.70 (m, 4H), 2.31 (qd, J=12.9, 5.9 Hz, 1H), 2.21–2.09 (m, 2H), 2.07–1.89 (m, 5H), 1.88–1.64 (m, 6H), 1.42–1.24 (m, 5H)。

【1495】

実施例 98：3-（5-（（（1S，2S）-2-（（2，4-ジフルオロベンジル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-116）

【化 3 1 6】



10

窒素雰囲気下にある DMF（2 mL）中の 3-（5-（（（1S，2S）-2-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-15、100 mg、0.28 mmol）の溶液に 2，4-ジフルオロベンズアルデヒド（98-1、0.03 mL、0.31 mmol）を加え、得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した。次にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（178 mg、0.839 mmol）を加え、攪拌を室温で 16 時間継続した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（30 mL）に加えた。得られた懸濁液を超音波処理し、ろ過し、固体を水（×3）でリンスした。ろ液を DCM 中 20% i-PrOH（×3）で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮した。単離された固体及び抽出からの生成物を合わせ、シリカゲルクロマトグラフィーによって DCM（0.1% NEt₃ 含有）中 0～15% i-PrOH（0.1% NEt₃ 含有）で溶出して精製し、I-116（22 mg、0.04 mmol、15% 収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ 484.2. ¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ（ppm）：10.95（s，1H），7.60（d，J=8.4 Hz，1H），7.48（td，J=8.7，6.8 Hz，1H），7.20-7.10（m，2H），7.08-6.98（m，2H），5.06（dd，J=13.3，5.1 Hz，1H），4.42-4.19（m，3H），3.87-3.73（m，2H），2.90（ddd，J=18.0，13.6，5.4 Hz，1H），2.68-2.55（m，2H），2.39（td，J=13.0，4.3 Hz，1H），2.10-2.02（m，1H），2.02-1.93（m，2H），1.70-1.61（m，2H），1.41-1.16（m，4H）。

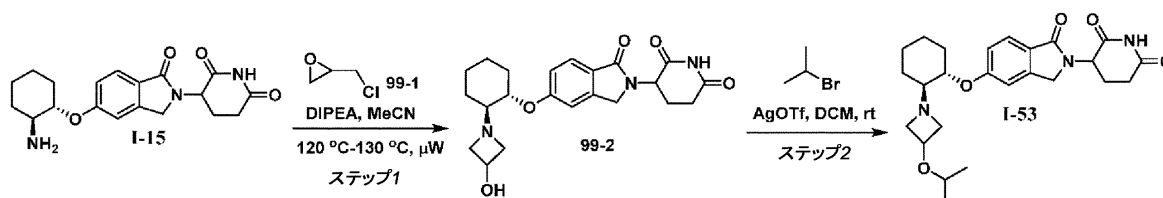
20

30

【1496】

実施例 99：3-（5-（（（1S，2S）-2-（3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-53）

【化 3 1 7】



40

ステップ 1. 3-（5-（（（1S，2S）-2-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（99-2）

エピクロロヒドリン（99-1、0.12 mL、1.5 mmol）及び DIPEA（0.12 mL、0.70 mmol）を MeCN（4 mL）中の 3-（5-（（（1S，2S）-2-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-15、50 mg、0.14 mmol）の溶液に加え、得ら

50

れた混合物をマイクロ波照射下に120℃で1時間攪拌し、次にマイクロ波照射下に130℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、DCM中に単離し、1M HCl（水溶液）（×3）で抽出した。合わせた水相をDCMで洗浄した。相を分離させて、水相を冷却し、固体NaHCO₃で9～10のpHに塩基性化した。塩基性水相をDCM（×4）で抽出し、合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、粗製99-2（80mg）を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 414.3、これを精製なしに次のステップに回した。

【1497】

ステップ2. 3-（5-（（（1S, 2S）-2-（3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-53）

10

2-ブロモプロパン（165-1、0.16mL、1.7mmol）をDCM（0.5mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-（3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（99-2、70mg、0.17mmol）及びAgOTf（217mg、0.85mmol）の溶液に加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物をDCMで希釈し、ろ過した。ろ液を飽和NaHCO₃（水溶液）で洗浄し、相を分離させた。水相をDCMで抽出し、合わせた有機層をNa₂SO₃で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルククロマトグラフィーによってDCM（0.1%NEt₃含有）中0～100%EtOAc:EtOH（v/v=3:1、0.1%NEt₃含有）で溶出して精製し、I-53（9mg、0.02mmol、11%収率）を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 456.4. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 10.96（s, 1H）, 7.61（d, J=8.4Hz, 1H）, 7.15（s, 1H）, 7.02（dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H）, 5.07（dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H）, 4.38（dd, J=17.2, 5.8Hz, 1H）, 4.28-4.18（m, 2H）, 4.01-3.91（m, 1H）, 3.54-3.42（m, 3H）, 2.98-2.84（m, 2H）, 2.77（t, J=6.4Hz, 1H）, 2.63-2.55（m, 1H）, 2.42-2.35（m, 1H）, 2.31-2.24（m, 1H）, 2.02-1.91（m, 2H）, 1.78（d, J=12.3Hz, 1H）, 1.68-1.55（m, 2H）, 1.40-1.19（m 4H）, 1.02（d, J=6.1Hz, 6H）.

20

30

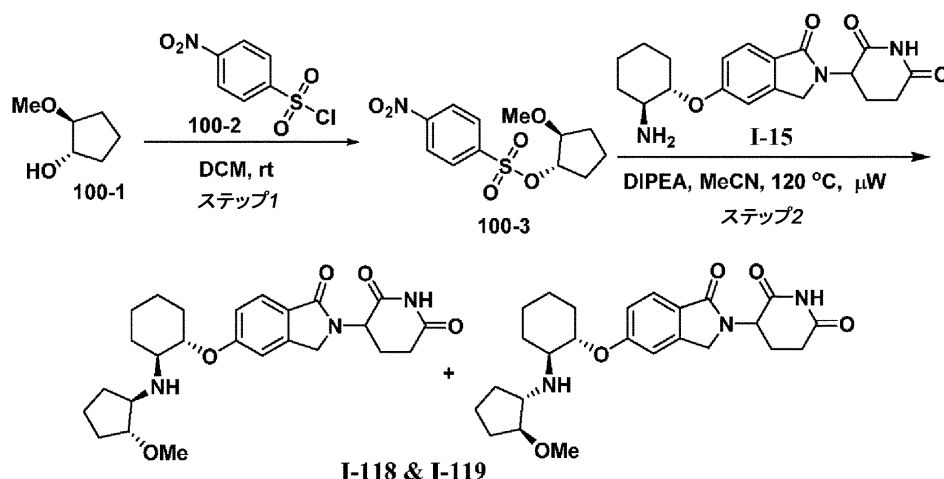
【1498】

実施例100: 3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（（1R, 2R）-2-メトキシシクロペンチル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン及び3-（5-（（（1S, 2S）-2-（（（1S, 2S）-2-メトキシシクロペンチル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-118及びI-119）

40

50

【化 3 1 8】



ステップ１．（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシシクロペンチル４－ニトロベンゼンスルホネート（１００－３）

DCM（１０ｍＬ）中の（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシシクロペンタン－１－オール（１００－１、１１０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール（０．３８ｍＬ、４．７ｍｍｏｌ）に４－ニトロベンゼンスルホニルクロリド（１００－２、２１０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、DCM（×３）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、１００－３（１２８ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ、４５％収率）を得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに回した。

【１４９９】

ステップ２．３－（５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（（１Ｒ，２Ｒ）－２－メトキシシクロペンチル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン又は３－（５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシシクロペンチル）アミノ）シクロヘキシル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１１８及びＩ－１１９）

DIPEA（０．１５ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）及びMeCN（０．５ｍＬ）中の３－（５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－アミノシクロヘキシル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－１５、５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）に（１Ｓ，２Ｓ）－２－メトキシシクロペンチル４－ニトロベンゼンスルホネート（１００－３、１０５ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１２０℃で４時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗製材料を逆相HPLC（カラム：Xbridge C18 OBD 5μm 30×50mm；条件：水／MeCN、5mM NH_4OH 含有 75mL／分；1.5mL注入；グラジエント：15～40% MeCN、3.5分グラジエント；収集した画分には約3滴のギ酸を入れた）により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、1つのジアステレオマー（Ｉ－１１８、４．５ｍｇ、８．６μmol、６％収率）を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=456.3$ 。 ^1H NMR（４００MHz，MeCN- d_3 ） δ 7.62（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），7.17－7.10（m，1H），7.03（dd， $J=8.4$ ，2.2Hz，1H），5.03（ddd， $J=13.4$ ，5.2，2.5Hz，1H），4.34（d， $J=16.7\text{Hz}$ ，1H），4.26（dd， $J=16.7$ ，3.8Hz，1H），4.12（s，1H），3.51－3.33（m，1H），3.22（d， $J=2.2\text{Hz}$ ，3H），3.14－3.05（m，1H），2.89－2.66（m，3H），2.39（qd， $J=13.2$ ，4.9Hz，1H），2.12－2.04（m，4H），1.91－1.84（m，1H），1.80－1.67（m，3H），1.64－1.46

(m, 3 H), 1.42–1.35 (m, 2 H), 1.32–1.26 (m, 2 H). シクロペンタン環上の置換基の相対立体化学は決定されず、任意に割り当てた。

【1500】

第2の不純生成物を単離し、これを逆相HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件: 水/MeCN、5 mM NH₄OH含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 25~50% MeCN、3.5分グラジエント; 収集した画分には約3滴のギ酸を入れた) によりさらに精製して、第2のジアステレオマーのギ酸塩 (I-119、4.4 mg、8.8 μ mol、6%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 456.3. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃+1滴のD₂O) δ 8.29 (s, 1 H), 7.60 (dd, J=8.4, 2.9 Hz, 1 H), 7.07 (d, J=2.2 Hz, 1 H), 7.03–6.94 (m, 1 H), 4.96 (ddd, J=13.4, 5.2, 1.4 Hz, 1 H), 4.35–4.17 (m, 3 H), 3.71–3.54 (m, 1 H), 3.27 (s, 2 H), 3.25–3.17 (m, 1 H), 3.10 (d, J=0.9 Hz, 1 H), 2.91–2.81 (m, 1 H), 2.80–2.72 (m, 1 H), 2.67–2.59 (m, 1 H), 2.32 (qd, J=13.2, 4.9 Hz, 1 H), 2.17–2.00 (m, 3 H), 1.82–1.44 (m, 7 H), 1.42–1.16 (m, 5 H). シクロペンタン環上の置換基の相対立体化学は決定されず、任意に割り当てた。

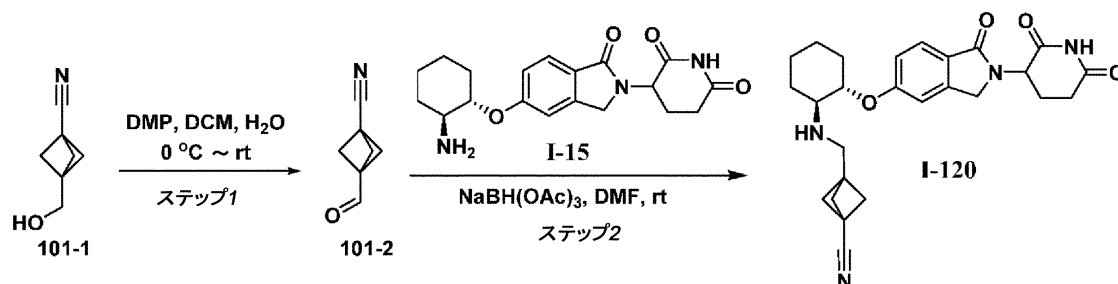
10

【1501】

実施例101: 3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル (I-120)

20

【化319】



30

ステップ1. 3-ホルミルビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル (101-2)

3-(ヒドロキシメチル)ビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニトリル (101-1、124 mg、1.01 mmol) を DCM (5.0 mL) に溶解させて、0°C に冷却した。DMP (540 mg、1.27 mmol)、続いて2滴の水を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液: 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液: ジエチルエーテル (v/v/v = 1:1:2) でクエンチし、次に混濁した混合物が澄清になるまで攪拌した。有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (×2) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮した。この粗製材料を DCM (5.0 mL) に溶解させて、0°C に冷却した。DMP (780 mg、1.84 mmol)、続いて3滴の水を加えた。得られた混合物を室温で18時間攪拌し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液: 飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液: ジエチルエーテル (v/v/v = 1:1:2) でクエンチし、次に混濁した混合物が澄清になるまで攪拌した。有機相を分離し、水相をジエチルエーテル (×2) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、粗製101-2をクリーム色の油として得た。この粗製材料を精製なしに次のステップに回した。

40

【1502】

ステップ2. 3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)

50

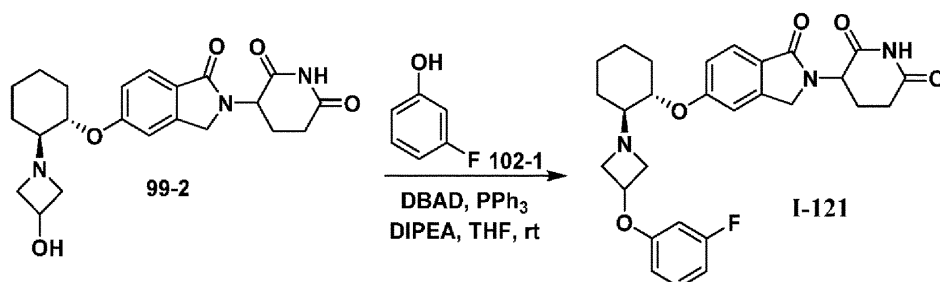
メチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル (I-120)

DMF (1 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、0.15 g、0.42 mmol) の溶液に 3-ホルミルビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル (101-2、61 mg、0.50 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (133 mg、0.630 mmol) を加え、攪拌を室温で 1.5 時間継続した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM 中 20% *i*-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0~100% EtOAc: EtOH (*v/v* = 3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-120 (67.7 mg、0.14 mmol、34% 収率) をクリーム色の固体として得た。MS [*M*+*H*]⁺ = 463.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.38 (dd, *J* = 17.1, 8.5 Hz, 1H), 4.32-4.14 (m, 2H), 2.91 (ddd, *J* = 17.1, 13.6, 5.3 Hz, 1H), 2.70-2.55 (m, 4H), 2.40 (td, *J* = 13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.11-2.02 (br s, 6H), 2.02-1.94 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.70-1.59 (m, 2H), 1.39-1.08 (m, 5H).

【1503】

実施例 102: 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-(3-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-121)

【化 320】



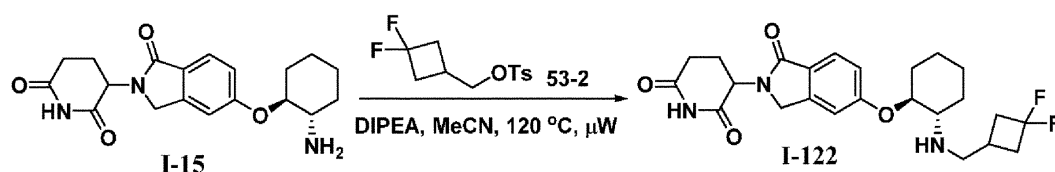
THF (0.25 mL) 中のジ-*tert*-ブチル (E)-ジアゼン-1, 2-ジカルボキシレート (16.7 mg、0.073 mmol) の溶液に、THF (0.25 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (99-2、20 mg、0.048 mmol)、トリフェニルホスフィン (19 mg、0.073 mmol)、DIPEA (0.013 mL、0.073 mmol) 及び 3-フルオロフェノール (102-1、4 μL、0.05 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に DCM で希釈し、50% 飽和 Na₂CO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出した。合わせた有機層を乾燥させて、濃縮した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: XBridge C18 OBD 30×50 mm; 7.5 mL/分で 3.5 分かけて H₂O + 0.1% ギ酸中 15~40% MeCN) によって精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-121 (8 mg、0.01 mmol、27% 収率) を白色の固体として得た。MS [*M*+*H*]⁺ = 508.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (q, *J* = 8.2 Hz, 1

H), 7.21–7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.79–6.72 (m, 1H), 6.71–6.63 (m, 2H), 6.62–6.53 (m, 2H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 6.8 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 5.5 Hz, 2H), 3.79–3.65 (m, 1H), 3.22–3.12 (m, 1H), 3.05 (t, J=6.5 Hz, 1H), 2.95–2.85 (m, 1H), 2.63–2.53 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 2H), 1.88–1.77 (m, 1H), 1.69–1.54 (m, 2H), 1.45–1.22 (m, 4H).

【1504】

実施例103：3-(5-(((1S, 2S)-2-((3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-122)

【化321】



MeCN (10 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、200 mg、0.56 mmol) の溶液に(3, 3-ジフルオロシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (53-2、262 mg、0.95 mmol) 及び DIPEA (0.49 mL、2.8 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に120 °Cで16時間攪拌した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中5% MeOHで溶出して精製し、I-122 (80 mg、0.17 mmol、31%収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 462.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.197 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.40–4.23 (m, 4H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.66–2.61 (m, 3H), 2.56–2.33 (m, 2H), 2.19–2.16 (m, 3H), 2.08–1.92 (m, 3H), 1.75–1.64 (m, 3H), 1.35–1.14 (m, 5H).

【1505】

実施例104：3-(5-(((1S, 2S)-2-((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-123)

10

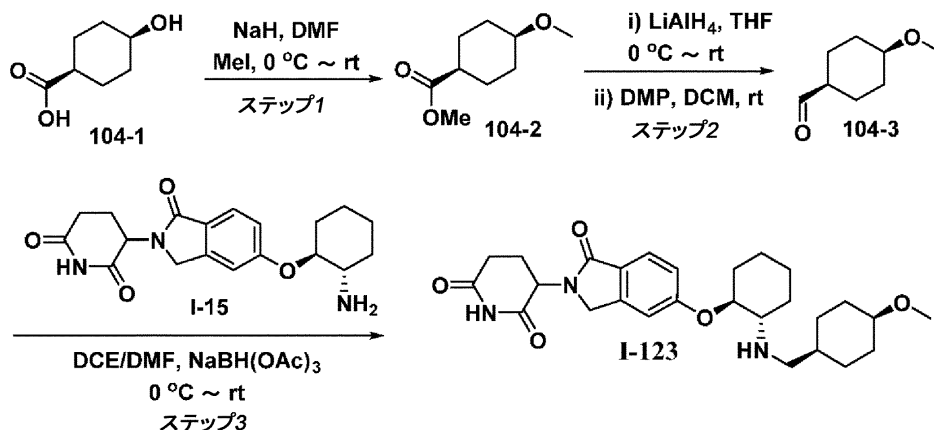
20

30

40

50

【化 3 2 2】



ステップ1．4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 *cis*-メチル (104-2)

DMF (20 mL) 中の *cis*-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 (104-1、2.00 g、13.9 mmol) の溶液に 0 °C で NaH (1.38 g、34.7 mmol) を少量に分けて加え、得られた混合物を 30 分間攪拌した。ヨウ化メチル (2.6 mL、42 mmol) を加え、攪拌を室温で 4 時間継続した。出発材料の完全な消費後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 20 % EtOAc で溶出して精製し、化合物 104-2 (1.20 g、6.97 mmol、52 % 収率) を油として得た。¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (s, 3H), 3.36–3.32 (m, 1H), 3.28 (s, 3H), 2.36–2.32 (m, 1H), 1.88–1.79 (m, 4H), 1.65–1.61 (m, 2H), 1.58–1.47 (m, 2H)。

【1506】

ステップ2．*cis*-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルバルデヒド (104-3)

THF (15 mL) 中の 4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸 *cis*-メチル (104-2、1.2 g、6.97 mmol) の溶液に 0 °C で LiAlH₄ (387 mg、10.46 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温に加温し、4 時間攪拌した。出発材料の完全な消費後、反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この材料を DCM (10 mL) 中に取り、DMP (1.30 g、6.25 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。出発材料の完全な消費後、反応混合物を DCM (10 mL) で希釈し、Celite (登録商標) スモールパッドでろ過し、DCM (10 mL) で洗浄した。合わせたろ液を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中 10 % EtOAc で溶出して精製し、104-3 (450 mg、3.17 mmol、76 % 収率) を無色の液体として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.61 (s, 1H), 3.37–3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.29–2.21 (m, 1H), 1.82–1.57 (m, 8H)。

【1507】

ステップ3．3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-123)

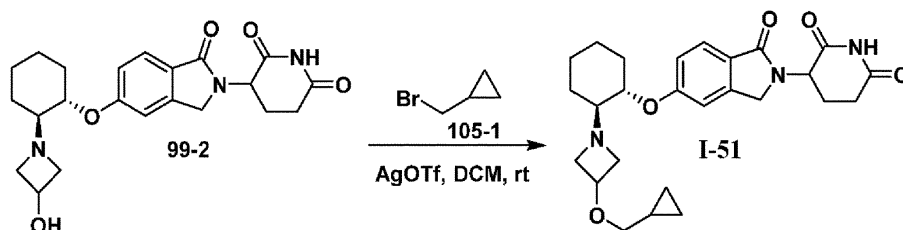
DCE-DMF (9 : 1) (10 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、0.20 g、0.56 mmol) 及び *cis*-4-メトキシシク

ロヘキサン-1-カルバルデヒド (104-3、0.12 g、0.84 mmol) の溶液に 0℃ で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.18 g、0.84 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、 EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 5% MeOH で溶出して精製し、I-123 (50 mg、0.10 mmol、18% 収率) を得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.5$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.97 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.197 (s, 1H), 7.06 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J = 13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.41–4.22 (m, 4H), 3.16 (s, 3H), 2.95–2.86 (m, 2H), 2.61–2.33 (m, 5H), 2.08–1.98 (m, 3H), 1.72–1.64 (m, 4H), 1.45–1.29 (m, 7H), 1.27–1.14 (m, 4H).

【1508】

実施例 105: 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-51)

【化 323】



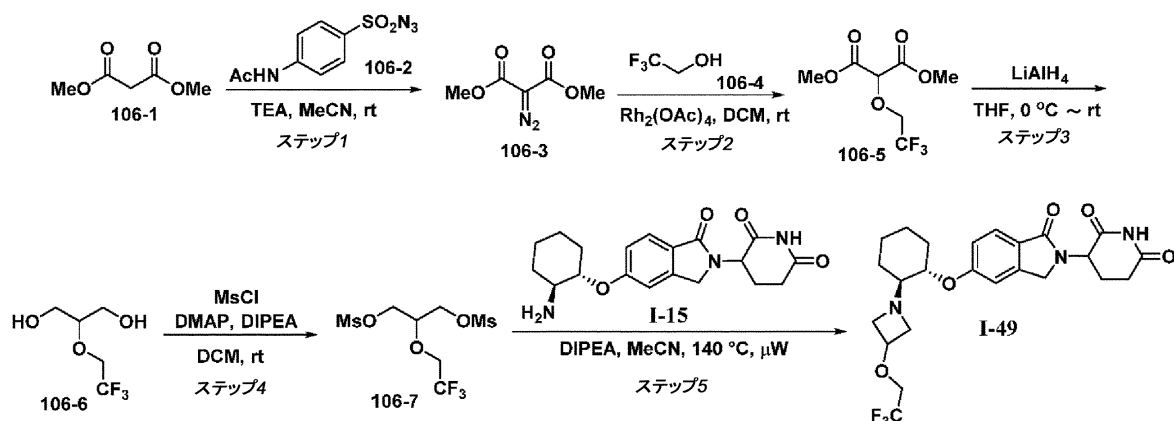
(ブロモメチル)シクロプロパン (105-1、123 μL 、1.27 mmol) を DCM (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (99-2、70 mg、0.10 mmol) 及び AgOTf (163 mg、0.63 mmol) (Celite (登録商標) と 1:1 混合した) の溶液に加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を DCM で希釈し、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を 1M HCl (水溶液) 中に取り出し、 EtOAc (×3) で洗浄した。酸性層を NaHCO_3 を用いて塩基性化し、DCM で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% Et_3N 含有) 中 0~100% EtOAc : EtOH ($v/v = 3:1$ 、0.1% Et_3N 含有) で溶出して精製し、I-51 (13 mg、0.026 mmol、26% 収率) を淡黄色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 468.3$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J = 13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.38 (dd, $J = 17.2, 5.5$ Hz, 1H), 4.25 (dd, $J = 17.3, 5.0$ Hz, 2H), 3.98–3.84 (m, 1H), 3.51–3.38 (s, 2H), 3.11 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.04–2.77 (m, 2H), 2.59 (d, $J = 16.6$ Hz, 1H), 2.43–2.34 (m, 2H), 2.12–2.02 (m, 1H), 2.02–1.89 (m, 2H), 1.86–1.70 (m, 2H), 1.67–1.50 (m, 2H), 1.48–1.00 (m, 6H), 0.49–0.38 (m, 1H), 0.15–0.08 (m, 1H).

【1509】

実施例 106: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリ

ン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-49)

【化324】



ステップ1. 2-ジアゾマロン酸ジメチル (106-3)

4-アセトアミドベンゼンスルホニルアジド (106-2、6.47 g、26.1 mmol)、TEA (5.8 mL、42 mmol) 及び MeCN (80 mL) の溶液にマロン酸ジメチル (106-1、2.0 mL、17 mmol) を 0°C で滴下して加え、得られた混合物を一晩激しく撹拌した。次に反応混合物を Et₂O (200 mL) で希釈し、ろ過した。ろ液を濃縮し、粗製材料を最小限の量の DCM に溶解させて、白色の固体の沈殿が起こるまで過剰量のヘプタンを加えた。固体をろ去し、ろ液を濃縮した。この手順をさらに3回繰り返して、106-3 (1.92 g、12.1 mmol、70% 収率) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.86 (s, 6 H)。

【1510】

ステップ2. 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)マロン酸ジメチル (106-5)

窒素雰囲気下にある2-ジアゾマロン酸ジメチル (106-3、500 mg、3.16 mmol)、TFE (106-4、1.04 mL、15.8 mmol) 及び DCM (4 mL) の溶液に酢酸ロジウム (II) (12.5 mg、0.032 mmol) を一回で全量加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって100% DCM で溶出して精製し、106-5 (640 mg、2.80 mmol、88% 収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.73 (s, 1 H), 4.11 (q, J = 8.5 Hz, 2 H), 3.84 (s, 6 H)。

【1511】

ステップ3. 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)プロパン-1,3-ジオール (106-6)

窒素雰囲気下にある THF (10 mL) 中の 2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)マロン酸ジメチル (106-5、640 mg、2.8 mmol) の溶液に THF 中 2 M LiAlH₄ (2.8 mL、5.7 mmol) を 0°C で滴下して加えた。得られた混合物を 0°C で 30 分間、次に室温で一晩撹拌した。この反応混合物を 0°C に冷却し、THF (20 mL) で希釈し、Na₂SO₄・10H₂O (900 mg) を少量ずつゆっくりと加えた。10 分間撹拌した後、Na₂SO₄ (約 300 mg) を加え、激しい撹拌を 10 分間継続し、次に残りの Na₂SO₄・10H₂O (444 mg) を少量ずつ加えた。さらなる Na₂SO₄ (約 300 mg) を加え、撹拌を室温で 3 時間継続した。この反応混合物を Celite (登録商標) パッドでろ過した (最小限の量の EtOAc で洗浄した)。ろ液を濃縮乾固すると、106-6 (273 mg、1.57 mmol、56% 収率) が無色の油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 4.04 (q, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.77-3.66 (m, 4 H), 3.65-3.58 (m, 1 H)。

【1512】

ステップ4. 2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロパン-1, 3-ジイルジメタンスルホネート (106-7)

DCM (5 mL) 中の2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロパン-1, 3-ジオール (106-6、273 mg、1.57 mmol)、DIPEA (0.68 mL、3.9 mmol)、DMAP (19 mg、0.16 mmol) の溶液に0℃でMsCl (0.27 mL、3.5 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温で4時間撹拌した。次に反応混合物を0℃の飽和NaHCO₃水溶液でクエンチし、DCM (×2) で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、106-7を得た。この粗製材料を精製なしに次のステップに回した。

10

【1513】

ステップ5. 3- (1-オキソ-5- (((1S, 2S) -2- (3- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-49)

MeCN (1 mL) 中の3- (5- (((1S, 2S) -2-アミノシクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、380 mg、1.06 mmol) 及びDIPEA (1.1 mL、6.3 mmol) の溶液にMeCN (1 mL) 中の2- (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) プロパン-1, 3-ジイルジメタンスルホネート (106-7、527 mg、1.60 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物をマイクロ波中140℃で14時間撹拌し、次に濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、1% Et₃N含有) で溶出して精製し、I-49 (41.6 mg、0.081 mmol、8%収率) を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺ = 496.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.75 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.03-6.86 (m, 2H), 5.11 (ddd, J = 13.5, 8.5, 5.2 Hz, 1H), 4.39-4.18 (m, 3H), 4.13 (quint, J = 5.9 Hz, 1H), 3.75 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 3.62 (dq, J = 14.7, 6.6 Hz, 2H), 3.24 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 2.91-2.74 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 1H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.79-1.66 (m, 2H), 1.45-1.10 (m, 4H).

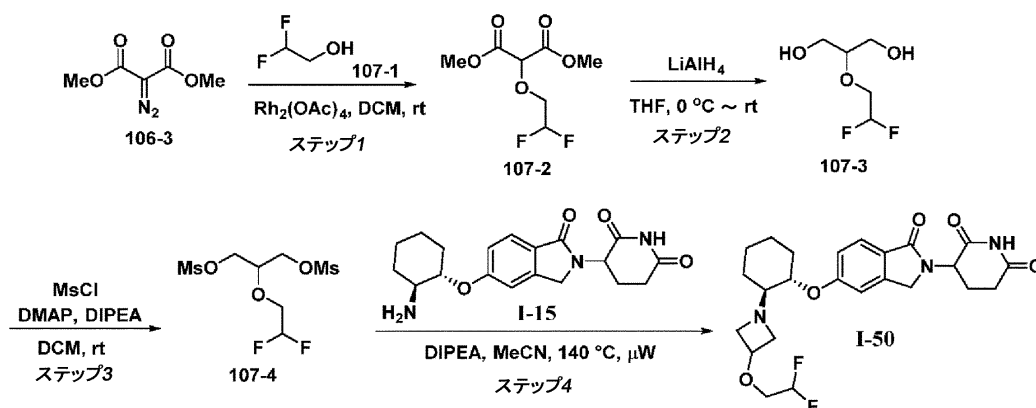
20

30

【1514】

実施例107: 3- (5- (((1S, 2S) -2- (3- (2, 2-ジフルオロエトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-50)

【化325】



40

ステップ1. 2- (2, 2-ジフルオロエトキシ) マロン酸ジメチル (107-2)

50

窒素雰囲気下にある 2-ジアゾマロン酸ジメチル (106-3、500 mg、3.16 mmol)、2,2-ジフルオロエタン-1-オール (107-1、1297 mg、15.8 mmol) 及び DCM (4 mL) に酢酸ロジウム (II) (12.5 mg、0.032 mmol) を一回で全量加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって 100% DCM で溶出して精製し、107-2 (470 mg、2.22 mmol、70% 収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 6.00 (tt, J = 55.2, 4.2 Hz, 1H), 4.76 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.96-3.87 (m, 2H), 3.85 (s, 6H)。

【1515】

ステップ 2.2 - (2,2-ジフルオロエトキシ) プロパン-1,3-ジオール (107-3)

窒素雰囲気下にある THF (5 mL) 中の 2-(2,2-ジフルオロエトキシ) マロン酸ジメチル (107-2、470 mg、2.22 mmol) に THF 中の 2M LiAlH₄ (2.2 mL、4.4 mmol) を 0°C で滴下して加えた。反応混合物を 0°C で 30 分間及び室温で一晩攪拌した。この反応混合物を 0°C に冷却し、THF (20 mL) で希釈し、Na₂SO₄・10H₂O (1071 mg) を少量ずつゆっくりと加えた。反応混合物を 1 時間激しく攪拌した。固体が易流動性になるまで反応混合物に Celite (登録商標) を加え、反応混合物を 40 分間室温で攪拌した。懸濁液をろ過し、THF (最小量) で洗浄し、濃縮乾固して、107-3 (147 mg、0.942 mmol、43% 収率) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 6.17-5.78 (m, 1H), 3.97-3.82 (m, 2H), 3.81-3.57 (m, 5H)。

【1516】

ステップ 3.2 - (2,2-ジフルオロエトキシ) プロパン-1,3-ジイルジメタンスルホネート (107-4)

DCM (5 mL) 中の 2-(2,2-ジフルオロエトキシ) プロパン-1,3-ジオール (107-3、147 mg、0.942 mmol)、DIPEA (0.41 mL、2.4 mmol)、及び DMAP (11.5 mg、0.094 mmol) に MsCl (0.16 mL、2.07 mmol) を 0°C で滴下して加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。次に反応混合物を 0°C の飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、次に DCM (×2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、107-4 が得られ、これを精製なしに次のステップに回した。

【1517】

ステップ 4.3 - (5-((1S,2S)-2-(3-(2,2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-50)

3-(5-((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15、220 mg、0.62 mmol)、DIPEA (0.64 mL、3.7 mmol) 及び MeCN (1 mL) に MeCN (1 mL) 中の 2-(2,2-ジフルオロエトキシ) プロパン-1,3-ジイルジメタンスルホネート (107-4、288 mg、0.92 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物をマイクロ波中 140°C で 14 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-50 (20 mg、0.04 mmol、7% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 478.5。¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.31 (s, 1H), 7.86-7.46 (m, 1H), 7.08-6.81 (m, 2H), 5.81 (tt, J = 55.3, 3.9 Hz, 1H), 5.22-5.01 (m, 1H), 4.39-4.14 (m, 3H), 4.06 (quint, J = 5.8 Hz, 1H), 3.68-3.45 (m, 4H), 3.33-3.09 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 1H), 2.89-2

10

20

30

40

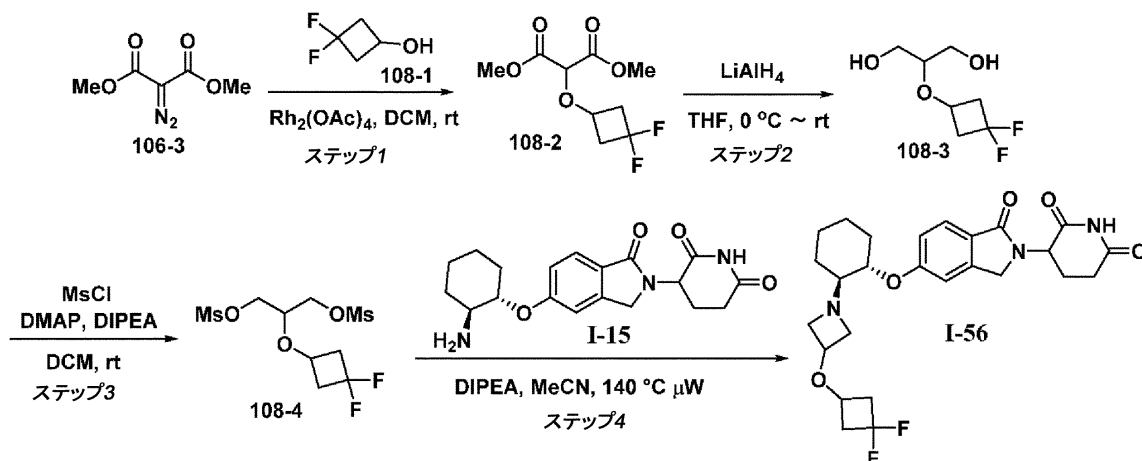
50

. 72 (m, 2H), 2.46–2.35 (m, 1H), 2.35–2.24 (m, 1H), 2.21–2.11 (m, 1H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.92–1.81 (m, 1H), 1.76–1.65 (m, 2H), 1.45–1.22 (m, 3H), 1.19–1.07 (m, 1H).

【1518】

実施例108：3-((5-((1S, 2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-56)

【化326】



ステップ1. 2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)マロン酸ジメチル (108-2)

窒素雰囲気下にある2-ジアゾマロン酸ジメチル (106-3、500mg、3.16mmol)、3,3-ジフルオロシクロブタン-1-オール (108-1、513mg、4.74mmol)、及びDCM (4mL) に酢酸ロジウム (II) (12.5mg、0.032mmol) を一回で全量加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって100%DCMで溶出して精製し、108-2 (649mg、2.72mmol、86%収率) を黄色の油として得た。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 4.47 (s, 1H), 4.19–4.12 (m, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.95–2.84 (m, 2H), 2.77–2.66 (m, 2H).

【1519】

ステップ2. 2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)プロパン-1,3-ジオール (108-3)

窒素雰囲気下にあるTHF (6mL) 中の2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)マロン酸ジメチル (108-2、744mg、3.10mmol) にTHF中の2M LiAlH₄ (3.1mL、6.3mmol) を0°Cで滴下して加えた。得られた混合物を0°Cで30分間、次に室温で一晩攪拌した。この反応混合物を0°Cに冷却し、THF (20mL) で希釈し、Na₂SO₄・10H₂O (1071mg) を少量ずつゆっくりと加えた。得られた混合物を1時間激しく攪拌し、固体が易流動性になるまでCelite (登録商標) を加えた。反応混合物を40分間室温で攪拌した。この懸濁液をろ過し、THF (最小量) で洗浄し、ろ液を濃縮乾固して、108-3 (499mg、2.74mmol、88%収率) を無色の油として得た。¹H NMR (400MHz, DCM-d₂) δ 4.35–4.12 (m, 1H), 3.86–3.75 (m, 1H), 3.71–3.59 (m, 4H), 3.48–3.39 (m, 1H), 2.91–2.81 (m, 2H), 2.60–2.46 (m, 2H), 2.26–2.11 (m, 1H).

【1520】

ステップ3. 2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)プロパン-1,3-ジイルジメタンスルホネート (108-4)

10

20

30

40

50

DCM (5 mL) 中の 2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)プロパン-1,3-ジオール (108-3, 483 mg, 2.65 mmol)、DIPEA (1.2 mL, 6.6 mmol)、及び DMAP (32 mg, 0.27 mmol) に MsCl (0.45 mL, 5.8 mmol) を 0℃ で滴下して加えた。得られた混合物を室温で 4 時間攪拌し、次に 0℃ の飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチし、DCM (×2) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、108-4 が得られ、これを精製なしに次のステップに回した。

【1521】

ステップ 4. 3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-56)

10

3-(5-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-15, 450 mg, 1.26 mmol)、DIPEA (1.3 mL, 7.5 mmol)、及び MeCN (2.5 mL) に MeCN (1 mL) 中の 2-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)プロパン-1,3-ジイルジメタンスルホネート (108-4, 852 mg, 2.52 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物をマイクロ波中 140℃ で 14 時間攪拌し、次に濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1, 1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-56 (30 mg, 0.058 mmol, 5% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=504.4. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.79 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.18-6.69 (m, 2H), 5.11 (ddd, J=13.5, 8.6, 5.1 Hz, 1H), 4.39-4.16 (m, 3H), 4.05-3.93 (m, 1H), 3.92-3.81 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.29-3.13 (m, 1H), 3.07-2.91 (m, 1H), 2.91-2.72 (m, 4H), 2.57-2.39 (m, 3H), 2.39-2.24 (m, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.77-1.68 (m, 2H), 1.48-1.12 (m, 4H)。

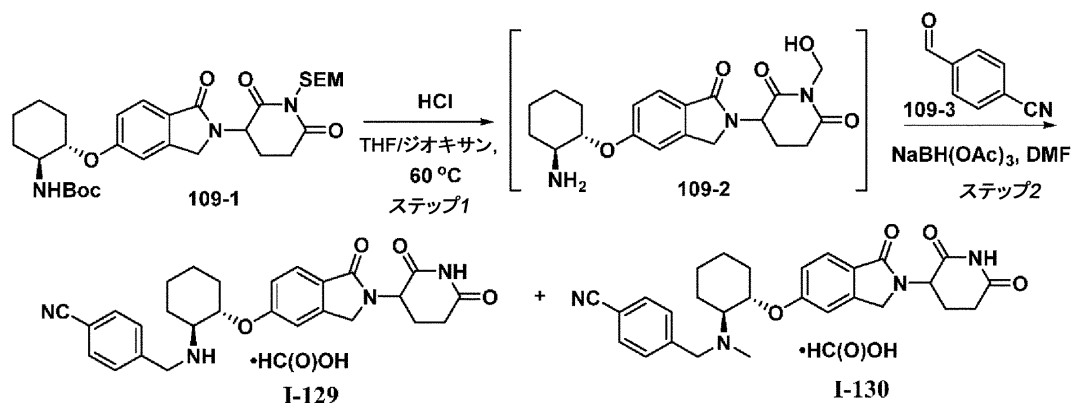
20

【1522】

実施例 109: 4-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル HC(O)OH 塩 (I-129) 及び 4-(((1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル HC(O)OH 塩 (I-130)

30

【化 327】



40

ステップ 1. 3-(5-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2,6-

50

ジオン (109-2)

THF (4 mL) 中の tert-ブチル ((1S, 2S)-2-((2-(2, 6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)カルバメート (109-1, 860 mg, 1.46 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中 4 M 塩化水素 (8.0 mL, 32 mmol) を加え、得られた混合物を 60 °C で 8 時間攪拌した。この反応混合物をろ過し、入手された固体を Et₂O (×3) で洗浄し、一晚真空乾燥して、109-2 の粗製塩酸塩 (525 mg, 1.08 mmol, 74% 収率) を白色の固体として得た。この生成物をさらなる精製なしに次のステップに使用した。MS [M+2H]⁺ = 389.3.

【1523】

ステップ 2. 4-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル HC(O)OH 塩 (I-129) 及び 4-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル HC(O)OH 塩 (I-130)

窒素雰囲気下にある粗製 109-2 (180 mg, 0.425 mmol)、NaBH(OAc)₃ (135 mg, 0.637 mmol)、及び DMF (1 mL) の攪拌溶液に 4-ホルミルベンゾニトリル (109-3, 58.5 mg, 0.446 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に濃縮した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 µm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、5 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 25~50% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集した画分には約 2 滴のギ酸を入れた) により精製して、I-129 のギ酸塩 (31 mg, 0.060 mmol, 14% 収率) を白色の固体として得て、及び I-130 のギ酸塩 (25 mg, 0.048 mmol, 11% 収率) を白色の固体として得た。I-129 のデータ: MS [M+H]⁺ = 473.1. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.88 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.71-7.58 (m, 3H), 7.50-7.41 (m, 2H), 7.13-7.07 (m, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.04 (ddd, J=13.4, 5.2, 2.1 Hz, 1H), 4.37-4.18 (m, 3H), 3.94 (d, J=14.8 Hz, 1H), 3.87 (d, J=14.7 Hz, 1H), 2.88-2.67 (m, 3H), 2.18-1.98 (m, 3H), 1.77-1.66 (m, 2H), 1.48-1.16 (m, 4H). I-130 のデータ: MS [M+H]⁺ = 487.1. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.28 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.3, 2.5 Hz, 2H), 7.39 (t, J=8.3 Hz, 2H), 7.08-6.92 (m, 2H), 5.19-5.05 (m, 1H), 4.42-4.23 (m, 3H), 3.86 (d, J=14.6 Hz, 1H), 3.77 (dd, J=14.6, 3.8 Hz, 1H), 2.97-2.72 (m, 3H), 2.41-2.25 (m, 1H), 2.22 (d, J=2.3 Hz, 3H), 2.25-2.14 (m, 2H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.83-1.67 (m, 2H), 1.53-1.20 (m, 4H).

【1524】

実施例 110: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-205)

10

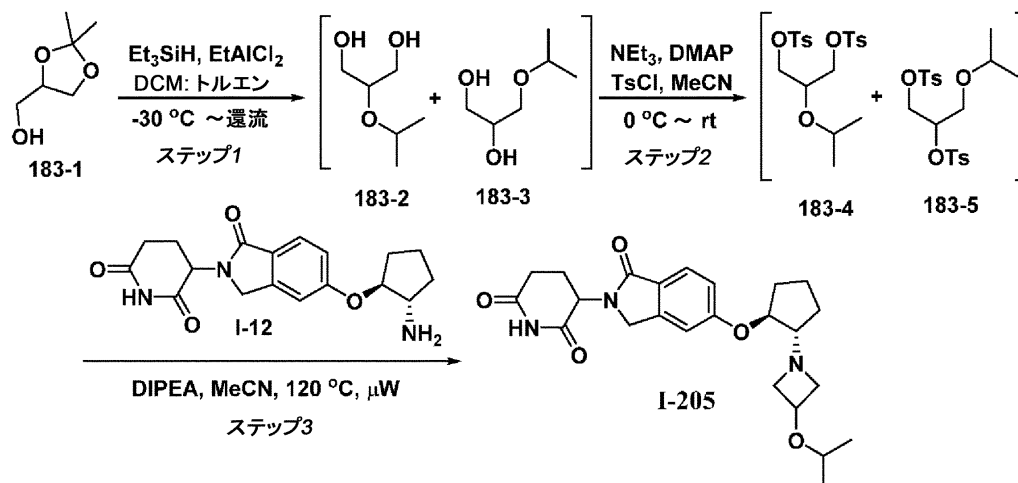
20

30

40

50

【化 3 2 8】



ステップ１．２－イソプロポキシプロパン－１，３－ジオール及び３－イソプロポキシプロパン－１，２－ジオール（１８３－２及び１８３－３）

DCM（１００ｍＬ）中の（２，２－ジメチル－１，３－ジオキソラン－４－イル）メタノール（１８３－１、３．００ｇ、２２．７ｍｍｏｌ）の溶液にトリエチルシラン（４．３９ｇ、２７．２ｍｍｏｌ）及びエチルアルミニウム二塩化物（トルエン中２５％（２５．４ｍＬ、４９．９ｍｍｏｌ）を－３０℃で加え、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。この反応混合物を NaHCO_3 水溶液でクエンチし、DCM（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、粗製１８３－２と１８３－３との混合物（１．３ｇ、粗製）を無色の液体として得た。この粗製材料を精製なしに次のステップに回した。

【１５２５】

ステップ２．２－イソプロポキシプロパン－１，３－ジイルビス（４－メチルベンゼンスルホネート）及び３－イソプロポキシプロパン－１，２－ジイルビス（４－メチルベンゼンスルホネート）（１８３－４及び１８３－５）

CH_3CN （３０ｍＬ）中の１８３－２と１８３－３との混合物（１．３ｇ、９．６ｍｍｏｌ）の溶液に Et_3N （５．３ｍＬ、３８ｍｍｏｌ）、DMAP（０．０４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）及び TsCl （４．００ｇ、２１．１ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた混合物を室温で１６時間撹拌した。次に反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中１０％ EtOAc で溶出して精製し、１８３－４と１８３－５との混合物（３．１ｇ、７．０ｍｍｏｌ、７３％収率）を淡褐色の液体として得た。 $\text{MS} [\text{M}+\text{H}+18]^+=460.1$ 。

【１５２６】

ステップ３．３－（５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（３－イソプロポキシアゼチジン－１－イル）シクロペンチル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０５）

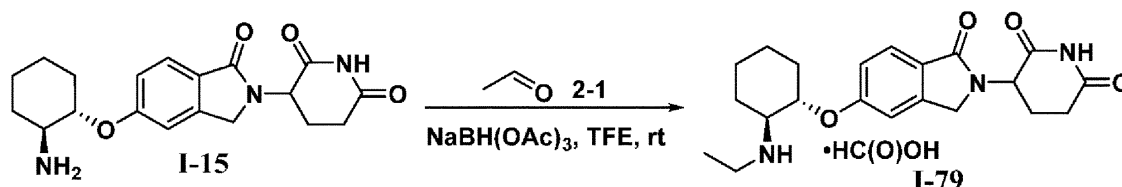
MeCN （１０ｍＬ）中のＩ－１２（４００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に１８３－４と１８３－５との混合物（６７０ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）及びDIPEA（０．６２ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に１２０℃で１６時間撹拌した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、DCM（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をDCM中３％ MeOH を溶離液とした分取TLCによって精製して、化合物Ｉ－２０５（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、４％収率）をオフホワイト色の固体として得た。 $\text{MS} [\text{M}+\text{H}]^+=442.4$ 。 $^1\text{H NMR}$ （４００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： δ １０．９７（s，１H），７．６１（d， $J=8.4\text{ Hz}$ ，１H），７．１５（s，１H），７．０３（d， $J=8.4\text{ Hz}$ ，１H），５．０８

(dd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.80–4.69 (m, 1H), 4.40–4.22 (m, 2H), 3.61–3.49 (m, 1H), 3.15–2.85 (m, 2H), 2.60–2.31 (m, 3H), 2.25–1.98 (m, 3H), 1.95–1.66 (m, 5H), 1.50–1.49 (m, 2H), 1.07–1.01 (m, 7H).

【1527】

実施例111：3-(5-((1S, 2S)-2-(エチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-79) HC(O)OH塩

【化329】

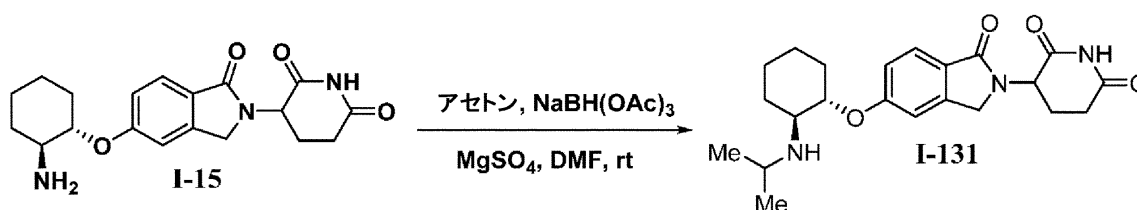


窒素雰囲気下にある3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、103mg、0.25mmol)、アセトアルデヒド (2-1、0.021mL、0.37mmol) 及びトリフルオロエタノール (1mL) にNaBH(OAc)₃ (78mg、0.37mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次にDCMで希釈し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、0.1% Et₃N含有) で溶出して精製し、次に逆相HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5μm 30×50mm; 条件: 水/MeCN、5mM NH₄OH含有 75mL/分; 1.5mL注入; グラジエント: 25~50% MeCN、3.5分グラジエント; 収集した画分には約3滴のギ酸を入れた) によりさらに精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-79のギ酸塩 (30mg、0.067mmol、30%収率) を得た。MS [M+H]⁺=386.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 (s, 2H), 7.61 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.08 (dd, $J=8.4, 2.2$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.43–4.33 (m, 1H), 4.30–4.19 (m, 2H), 2.97–2.84 (m, 1H), 2.70 (ddd, $J=18.2, 7.7, 3.3$ Hz, 2H), 2.63–2.55 (m, 2H), 2.42–2.26 (m, 1H), 2.08–2.04 (m, 1H), 2.02–1.90 (m, 2H), 1.71–1.61 (m, 2H), 1.41–1.15 (m, 4H), 1.00 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【1528】

実施例112：3-(5-((1S, 2S)-2-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-131)

【化330】

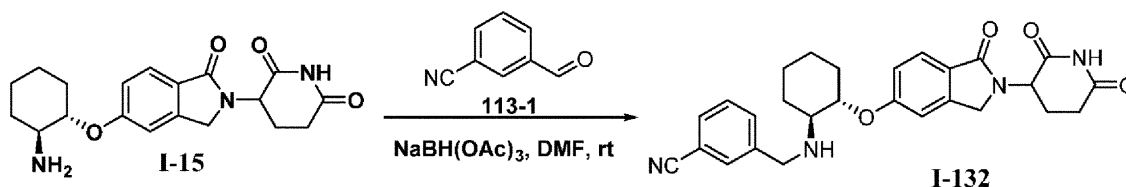


DMF (1.0 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、90 mg、0.25 mmol)、アセトン (0.09 mL、1 mmol)、及び MgSO_4 (61 mg、0.50 mmol) に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (107 mg、0.50 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 0~100% EtOH:EtOAc (v/v=3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-131 (95 mg、0.24 mmol、94% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=400.1. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.67 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.07-6.87 (m, 2H), 5.30 (br s, 1H), 5.04 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.29-4.21 (m, 1H), 4.15 (tt, J=9.3, 4.6 Hz, 1H), 2.98 (hept d, J=6.3, 1.8 Hz, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.30-2.14 (m, 1H), 2.13-1.99 (m, 3H), 1.91 (s, 1H), 1.76-1.62 (m, 2H), 1.41-1.16 (m, 4H), 1.11-0.99 (m, 6H).

【1529】

実施例 113: 3-(5-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル (I-132)

【化 331】

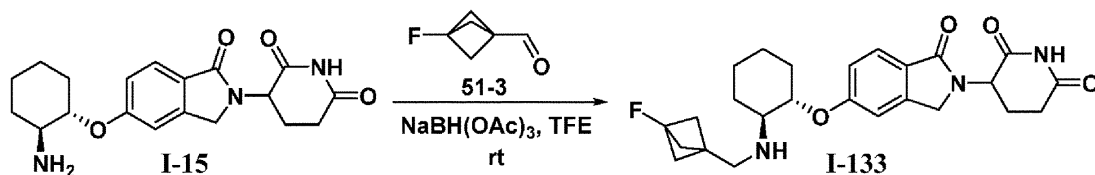


DMF (0.5 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、30 mg、0.074 mmol) の溶液に 3-ホルミルベンゾニトリル (113-1、10 mg、0.076) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (32 mg、0.15 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。さらなる 3-ホルミルベンゾニトリル (113-1、5 mg) を加え、攪拌を室温で 4 時間継続した。さらなるナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (40 mg) を加え、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。さらにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (30 mg) を加え、攪拌を 60°C で 2 時間継続した。この粗製反応混合物を DMSO (1 mL) で希釈し、逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-132 (9.0 mg、0.017 mmol、23% 収率) を得た。MS [M+H]⁺=473.3. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.68 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.65-7.53 (m, 3H), 7.44 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.11-7.08 (m, 1H), 7.06-7.01 (m, 1H), 5.04 (ddd, J=13.4, 5.2, 2.7 Hz, 1H), 4.40-4.27 (m, 2H), 4.26-4.15 (m, 1H), 3.90 (d, J=14.5 Hz, 1H), 3.83 (d, J=14.5 Hz, 1H), 2.88-2.64 (m, 3H), 2.40 (qd, J=13.2, 4.9 Hz, 1H), 2.07-2.01 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 2H), 1.47-1.17 (m, 4H).

【1530】

実施例 114: 3-(5-(((1S, 2S)-2-((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-133)

【化 332】

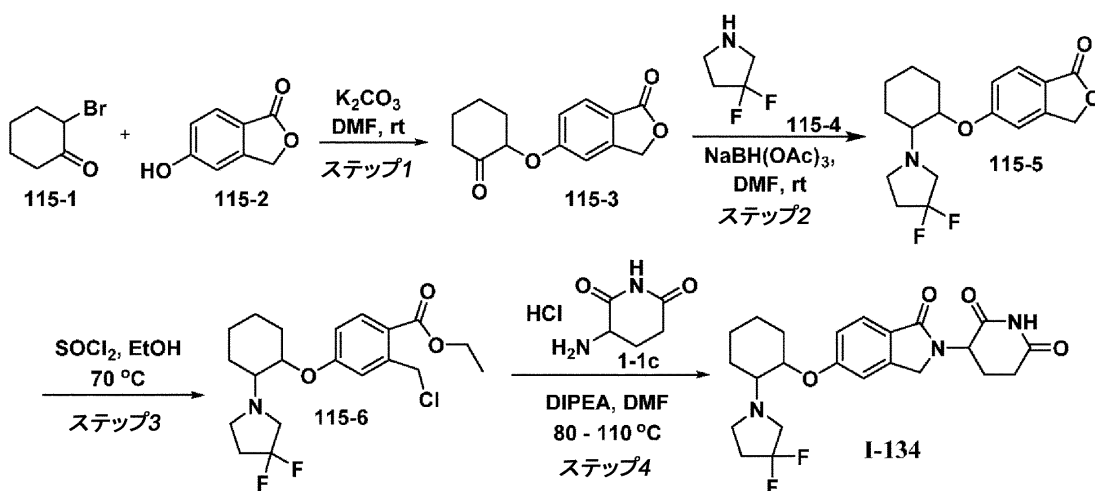


TFE (1.0 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、80 mg、0.22 mmol) 及び 3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルバルデヒド (51-3、38.3 mg、0.34 mmol) に NaBH(OAc)₃ (316 mg、0.45 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次にろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 0~100% EtOH:EtOAc (v/v=1:3、1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-133 (72 mg、0.16 mmol、70% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=456.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.68 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.02-6.96 (m, 2H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.37-4.20 (m, 2H), 4.18-4.06 (m, 1H), 2.97 (d, J=12.6 Hz, 1H), 2.83 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.79-2.59 (m, 3H), 2.36-2.17 (m, 1H), 2.17-2.06 (m, 2H), 2.05-1.96 (m, 1H), 1.89 (d, J=2.7, Hz, 6H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.36-1.13 (m, 4H).

【1531】

実施例 115: 3-(5-((2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-134)

【化 333】



ステップ 1. 5-((2-オキソシクロヘキシル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン (115-3)

5-ヒドロキシイソベンゾフラン-1(3H)-オン (115-2、415 mg、2.76 mmol)、2-ブロモシクロヘキサノン (115-1、508 mg、2.87 mmol)、及び炭酸カリウム (807 mg、5.84 mmol) を DMF (10 mL) で処

理し、得られた混合物を室温で2日間攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル（150 mL）で希釈し、0.5 M LiCl（水溶液）（2×20 mL）、飽和重炭酸ナトリウム水溶液（30 mL）及びブライン（25 mL）で洗浄した。有機相を収集し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中0～100% EtOAcで溶出して精製し、115-3（471 mg、1.72 mmol、62%収率）をベージュ色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 247.2. ¹H NMR（400 MHz, DCM-d₂）δ 7.84（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 7.06（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.90（s, 1H）, 5.29（d, J = 3.5 Hz, 2H）, 4.87（dd, J = 10.7, 5.7 Hz, 1H）, 2.64（d, J = 13.3 Hz, 1H）, 2.52（t, J = 13.7 Hz, 2H）, 2.26-2.00（m, 3H）, 1.87（q, J = 12.5 Hz, 2H）.

【1532】

ステップ2.5-（（（1R, 2R）-2-（3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン又は5-（（（1S, 2S）-2-（3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（115-5）

5-（（2-オキシシクロヘキシル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（115-3、151 mg、0.613 mmol）、3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩（115-4、101 mg、0.704 mmol）、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（194 mg、0.915 mmol）を窒素雰囲気下でDMF（2 mL）に溶解し、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を酢酸エチル（80 mL）及び水（20 mL）で希釈した。この混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化した。有機層を0.5 M 塩化リチウム溶液（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン（0.1% NEt₃含有）中0～100% EtOAc（0.1% NEt₃含有）で溶出して精製し、トランス生成物の混合物（58 mg、0.17 mmol、28%収率）を無色の油として得た。単離したトランス生成物をキラルSFC（方法2.1×25.0 cm Chiralpak AD-H、CO₂共溶媒：MeOH/i-PrOH（1:1）；イソクラティック法：10%共溶媒、80 g/分；100 バール、25℃）により分離した。ピーク1を単離して、単一のエナンチオマー115-5（20 mg、0.059 mmol、10%収率）を得た。MS [M+H]⁺ = 338.5. ¹H NMR（400 MHz, DCM-d₂）δ 7.81（d, J = 8.4 Hz, 1H）, 7.08（d, J = 8.5 Hz, 1H）, 6.99（s, 1H）, 5.26（s, 2H）, 4.52-4.31（m, 1H）, 3.10（dq, J = 37.3, 12.1 Hz, 2H）, 2.99-2.82（m, 2H）, 2.79-2.62（m, 1H）, 2.30-2.09（m, 3H）, 2.09-1.94（m, 1H）, 1.86-1.71（m, 2H）, 1.51-1.30（m, 4H）。キラルSFCピーク1：Rt = 1.91分。絶対立体化学は未決定。

【1533】

ステップ3.2-（クロロメチル）-4-（（-2-（3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）安息香酸エチル（115-6）の単一エナンチオマー EtOH（1 mL）に溶解した5-（（-2-（3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（115-5、ピーク1、20 mg、0.060 mmol）の単一エナンチオマーに塩化チオニル（30 μL、0.41 mmol）を加え、得られた混合物を70℃で16時間攪拌した。さらなる塩化チオニル（50 μL、0.69 mmol）を加え、攪拌を70℃で16時間継続した。この反応混合物を水（10 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で中和した。この水溶液混合物を酢酸エチル（3×15 mL）で抽出し、合わせた有機相をブライン（10 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮して、115-6（20 mg、43 μmol、71%収率）を琥珀色のゴムとして得た。MS [M+H]⁺ =

402.5.

【1534】

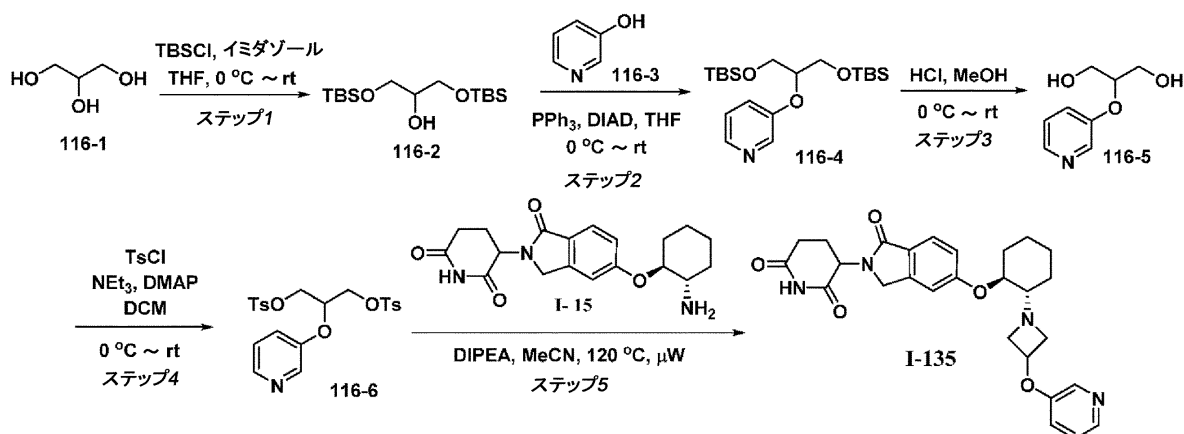
ステップ4. 3-((5-((2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-134)の単一エナンチオマー

DMF (0.5 mL) 中の2-(クロロメチル)-4-((2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)安息香酸エチル(115-6、20.4 mg、0.051 mmol)の単一エナンチオマーとDIPEA (40 μ L、0.23 mmol)との混合物を窒素で3回パージした。次に3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1-1c、14 mg、0.083 mmol)を一度に全量加え、反応混合物を再び窒素でパージし、80℃で2時間、次に110℃で27時間撹拌した。次に反応混合物を酢酸エチル(40 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×10 mL)及びブライン(10 mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC(カラム:Xbridge C18 OBD 5 μ m 30×50 mm; 条件:水/MeCN、10 mM NH₄OH含有 75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント:25~50% MeCN、3.5分グラジエント; 収集した画分には約3滴のギ酸を入れた)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-134(6.0 mg、0.014 mmol、27%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=448.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.58-4.50 (m, 1H), 4.44-4.20 (m, 2H), 3.20-3.06 (m, 1H), 3.06-2.88 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 2H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.38 (dd, J=13.2, 4.5 Hz, 1H), 2.24-2.08 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 2H), 1.93-1.82 (m, 1H), 1.63 (s, 2H), 1.52-1.18 (m, 4H).

【1535】

実施例116: 3-((1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-135)

【化334】



ステップ1: 2,2,3,3,9,9,10,10-オクタメチル-4,8-ジオキサ-3,9-ジシラウンデカン-6-オール(116-2)

THF (120 mL) 中のプロパン-1,2,3-トリオール(116-1、5.00 g、54.3 mmol)の溶液に、イミダゾール(8.13 g、119 mmol)及びTBS塩化物(16.4 g、109 mmol)を0℃で加え、室温で16時間撹拌した。こ

の反応混合物を冷水で希釈し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中15% EtOAcで溶出して精製し、116-2 (14.0 g、43.7 mmol、80%) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 4.59–4.61 (m, 1H), 3.52–3.32 (m, 5H), 0.86 (s, 18H), 0.03 (s, 12H)。

【1536】

ステップ2: 3-((2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-イル) オキシ) ピリジン (116-4)

0℃でTHF (50 mL) 中の2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-オール (116-2、4.05 g、12.6 mmol)、ピリジン-3-オール (116-3、1.00 g、10.5 mmol) 及びPPh₃ (3.30 g、12.6 mmol) の攪拌溶液にDIAD (2.55 g、12.6 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を冷水でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中20~40% EtOAcで溶出して精製し、116-4 (1.60 g、4.02 mmol、38%) を無色の油として得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 8.35–8.31 (m, 1H), 8.21–8.18 (m, 1H), 7.30–7.15 (m, 2H), 4.39–4.35 (m, 1H), 3.87–3.76 (m, 4H), 0.88 (s, 18H), 0.02 (s, 12H)。

【1537】

ステップ3: 2-(ピリジン-3-イルオキシ) プロパン-1, 3-ジオール (116-5)

0℃でMeOH (30 mL) 中3-((2, 2, 3, 3, 9, 9, 10, 10-オクタメチル-4, 8-ジオキサ-3, 9-ジシラウンデカン-6-イル) オキシ) ピリジン (116-4、1.60 g、4.02 mmol) の攪拌溶液に濃HCl (3.20 mL) を滴下して加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。入手された粗製材料を冷水で希釈し、NaHCO₃で塩基性化し、水溶液混合物を濃縮乾固した。入手された残渣をDCM中10% MeOHと共に攪拌し、ろ過し、ろ液を濃縮乾固して、116-5 (0.800 g、粗製) を淡褐色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに進ませた。[M+H]⁺ = 170.20。

【1538】

ステップ4: 2-(ピリジン-3-イルオキシ) プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (116-6)

0℃でDCM (40 mL)、Et₃N (1.91 g、18.9 mmol) 中の2-(ピリジン-3-イルオキシ) プロパン-1, 3-ジオール (116-5、0.80 g、4.73 mmol) の溶液にDMAP (0.190 g、1.56 mmol) 及び塩化トシル (2.25 g、11.8 mmol) を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を冷水でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中50% EtOAcで溶出して精製し、116-6 (1.30 g、2.72 mmol、58%) を無色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 478.10。

【1539】

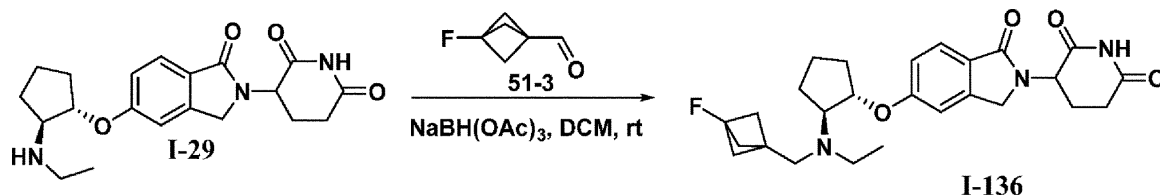
ステップ5: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(3-(ピリジン-3-イルオキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-135)

アセトニトリル (10 mL) 中の 3- (5- (((1S, 2S) -2-アミノシクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-15、200 mg、0.56 mmol) の溶液に 2- (ピリジン-3-イルオキシ) プロパン-1, 3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (116-6、401 mg、0.84 mmol) 及び DIPEA (0.43 g、3.36 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120℃ で 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料を逆相 HPLC (カラム: LUNA C18 (250 mm×21.2 mm)、5.0 μm、移動相-A: 0.01% HCOOH (水溶液)、移動相-B: アセトニトリル; 方法: 0/10、2/10、8/50。流量: 20 mL/分) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-135 (25 mg、0.05 mmol、9%) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 491.20. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 8.18-8.13 (m, 2H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.05 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.09 (dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.81-4.78 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 3H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.24-3.21 (m, 2H), 3.09-3.08 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.85-2.32 (m, 4H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.98-1.81 (m, 1H), 1.66-1.64 (m, 2H), 1.36-1.23 (m, 2H).

【1540】

実施例 117: 3- (5- (((1S, 2S) -2- (エチル ((3-フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-136)

【化 335】



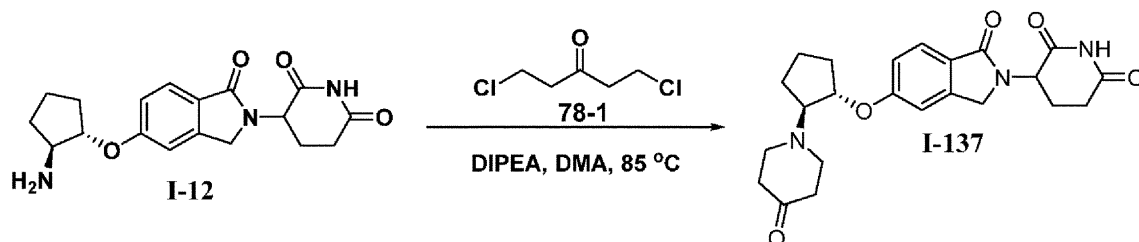
DCM (0.5 mL) 中の 3- (5- (((1S, 2S) -2- (エチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-29、12 mg、0.032 mmol) の溶液に 3-フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-カルバルデヒド (51-3、7.4 mg、0.065 mmol) を加えた。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (21 mg、0.097 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相 HPLC (方法カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 35~60% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集した画分には数滴のギ酸を入れた) により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-136 (6.0 mg、11 μmol、34% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 470.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.01 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.01 (t, J=2.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (ddd, J=13.3, 5.1, 2.2 Hz, 1H), 4.60-4.48 (s, 1H), 4.32-4.17 (m, 2H), 3.35-3.23 (m, 1H), 2.84-2.67 (m, 4H), 2.61-2.50 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 1H), 2.15-2.04

(m, 1H), 1.97–1.83 (m, 8H), 1.75–1.59 (m, 3H), 1.55–1.41 (m, 1H), 0.94 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【1541】

実施例118：3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(4-オキソピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-137)

【化336】



10

3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、99mg、0.14 mmol) をDMA (1mL) に溶解し、DIPEA (0.07mL、0.4mmol)、続いてDMA (1mL) 中の1, 5-ジクロロペンタン-3-オン (78-1、21mg、0.14mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を85 °Cで2時間、次に室温で一晩攪拌した。DMA (200 μL) 中の1, 5-ジクロロペンタン-3-オン (78-1、21mg、0.14mmol) をさらに加え、攪拌を85 °Cで2時間継続した。次に反応混合物を室温に冷却し、DIPEA (0.07mL、0.4mmol) を加え、混合物を85 °Cに5時間加熱した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液に注入し、DCM:i-PrOH (4:1) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中0~10% i-PrOHで溶出して精製し、I-137 (11mg、0.024 mmol、18%収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 426.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23–7.18 (m, 1H), 7.08–7.03 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.83–4.76 (m, 1H), 4.43–4.33 (m, 1H), 4.33–4.22 (m, 1H), 3.16–3.07 (m, 1H), 2.97–2.85 (m, 1H), 2.78 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 2.63–2.55 (m, 1H), 2.44–2.29 (m, 5H), 2.18–2.04 (m, 1H), 2.03–1.92 (m, 2H), 1.77–1.61 (m, 3H), 1.61–1.49 (m, 1H).

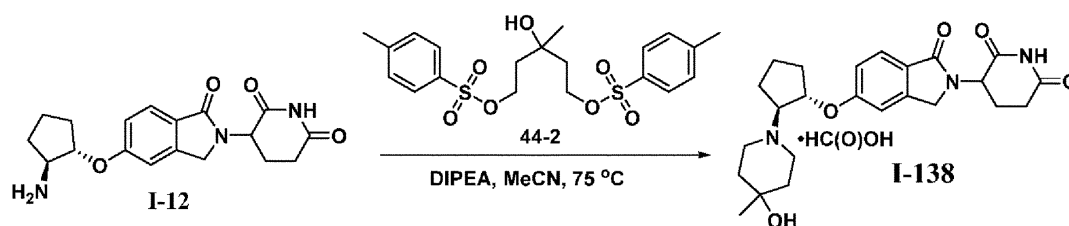
20

30

【1542】

実施例119：3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-138)

【化337】



40

3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、70.0mg、0.

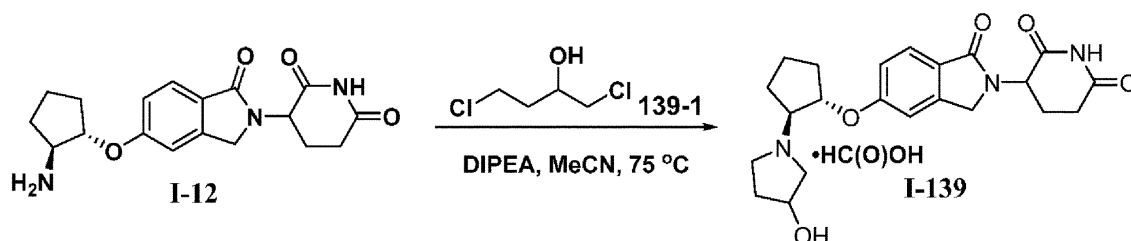
50

1.53 mmol) を MeCN (1 mL) に溶解させて、DIPEA (0.16 mL、0.92 mmol)、続いて MeCN (1 mL) 中の 3-ヒドロキシ-3-メチルペンタン-1,5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-2、203 mg、0.459 mmol) の溶液を加え、得られた溶液を 75℃で一晩攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、粗製材料を逆相 HPLC (方法カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集した画分には約 3 滴のギ酸を入れた) により精製して、I-138 のギ酸塩 (11.0 mg、22.0 μmol、14% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 442.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 1H), 5.10–5.02 (m, 1H), 4.73–4.66 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.1, 9.3 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 7.9 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 2.97–2.84 (m, 2H), 2.64–2.55 (m, 1H), 2.48–2.34 (m, 5H), 2.11–1.87 (m, 3H), 1.72–1.55 (m, 3H), 1.54–1.37 (m, 5H), 1.07 (s, 3H).

【1543】

実施例 120: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-139)

【化 338】



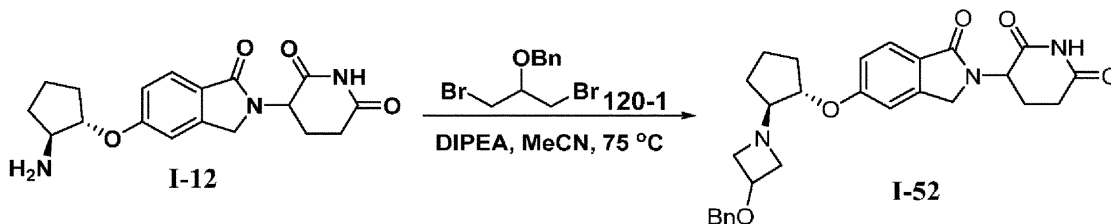
MeCN (1 mL) に溶解した 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-12、56.0 mg、0.163 mmol) に DIPEA (0.17 mL、0.98 mmol)、続いて MeCN (1 mL) 中の 1,4-ジクロロブタン-2-オール (139-1、70.0 mg、0.489 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を 75℃で一晩攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、さらなる DIPEA (0.17 mL、0.98 mmol) 及び 1,4-ジクロロブタン-2-オール (139-1、70.0 mg、0.489 mmol) を加えた。反応混合物を 75℃で一晩攪拌し、次に濃縮した。この粗製材料を逆相 HPLC (方法カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、10 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集した画分には約 3 滴のギ酸を入れた) により精製して、I-139 のギ酸塩 (13 mg、25 μmol、16% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 414.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.17–7.13 (m, 1H), 7.02 (dd, J=8.2, 2.2 Hz, 1H), 5.10–5.02 (m, 1H), 4.73–4.59 (m, 2H), 4.39 (dd, J=17.2, 8.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.1, 6.7 Hz, 1H), 4.18–4.10 (m, 1H), 2.96–2.85 (m, 1H), 2.80–2.71 (m, 2H), 2.65–2.54 (m, 2H), 2.46–2.35 (m, 3H), 2.19–2.08 (m, 1H), 2.0

2-1.85 (m, 3H), 1.73-1.45 (m, 5H).

【1544】

実施例120: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-52)

【化339】

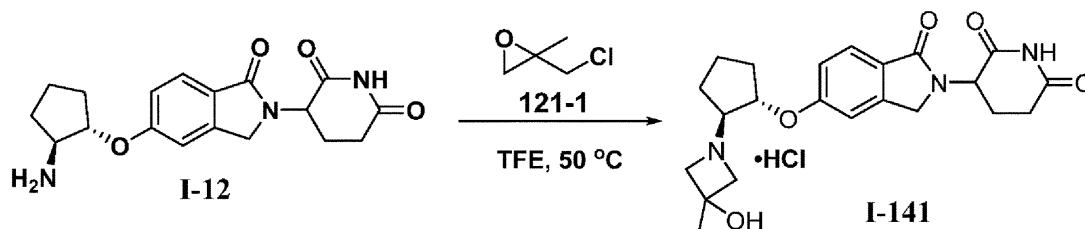


MeCN (1 mL) に溶解した 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、65.0 mg、0.142 mmol) に DIPEA (0.10 mL、0.57 mmol)、続いて MeCN (1 mL) 中の ((1, 3-ジブプロモプロパン-2-イル)オキシ)メチル)ベンゼン (120-1、109 mg、0.354 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を 75 °C で攪拌した。出発材料が完全に消費されたところで、反応混合物を室温に冷却し、トルエン (2×) と共沸混合し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-52 (4.70 mg、8.60 μmol、6% 収率) をガラス状の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 490.6. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.11-8.03 (m, 1H), 7.81-7.75 (m, 1H), 7.40-7.32 (m, 3H), 7.32-7.27 (m, 2H), 6.98-6.92 (m, 2H), 5.25-5.14 (m, 1H), 5.06-4.99 (m, 1H), 4.55-4.40 (m, 5H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.73-3.59 (m, 2H), 2.97-2.77 (m, 2H), 2.43-2.27 (m, 2H), 2.26-2.18 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 1.99-1.87 (m, 1H), 1.87-1.68 (m, 3H).

【1545】

実施例121: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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 (I-141)

【化340】



2-(クロロメチル)-2-メチルオキシラン (121-1、20.0 mg、0.188 mmol) を TFE (0.75 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、56.0 mg、0.163 mmol) の溶液に加えた。得られた混合物を室温で3日間攪拌し、次に 50 °C に加熱し、50 °C で6時間攪拌した。次に反応混

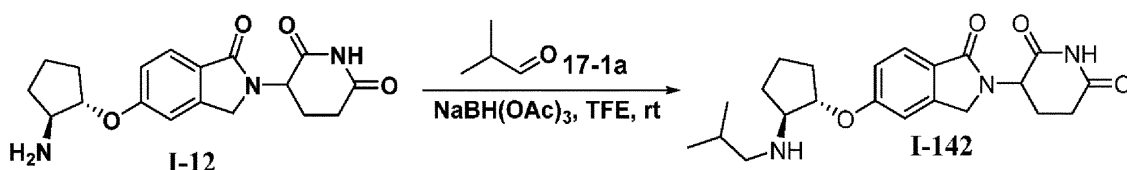
合物を70℃に一晚、攪拌しながら加熱し、室温に冷却し、濃縮乾固した。この粗製材料をアセトン(×3)と研和し、得られた固体を真空下で乾燥させて、I-141のHCl塩(28.0mg、57.0μmol、35%収率)をオレンジ色の固体として得た。MS [M+H]⁺=414.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.3Hz, 1H), 5.14-5.01 (m, 1H), 4.94-4.75 (m, 1H), 4.47-4.36 (m, 1H), 4.34-4.18 (m, 1H), 4.17-3.81 (m, 4H), 2.98-2.83 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.03-1.94 (m, 1H), 1.87-1.53 (m, 5H), 1.51-1.30 (m, 3H).

10

【1546】

実施例122: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(イソブチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-142)

【化341】



20

TFE (1.5mL)に溶解した3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、80.0mg、0.175mmol)にイソブチルアルデヒド(17-1a、16μL、0.18mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(74mg、0.35mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。I-12の完全な消費が観察されるまで、さらなるイソブチルアルデヒド(17-1a、16μL、0.18mmol)、TFE (1mL)、及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(74mg、0.35mmol)を加えた。次に反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)(2mL)に注入し、DCM(3×20mL)で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~10% i-PrOH(0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、I-142(45.0mg、0.107mmol、61%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=400.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 7.04 (d, J=8.5Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.1, 4.7Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.38 (dd, J=17.1, 9.5Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.1, 8.3Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.97-2.84 (m, 1H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.18-2.05 (m, 1H), 2.02-1.87 (m, 2H), 1.79-1.54 (m, 5H), 1.53-1.38 (m, 1H), 0.87 (d, J=6.5Hz, 6H).

30

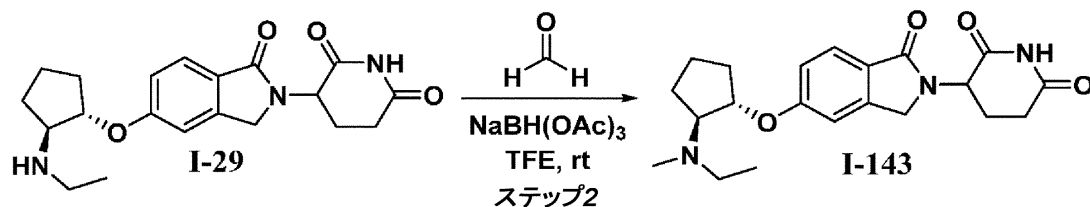
40

【1547】

実施例123: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-143)

50

【化 3 4 2】

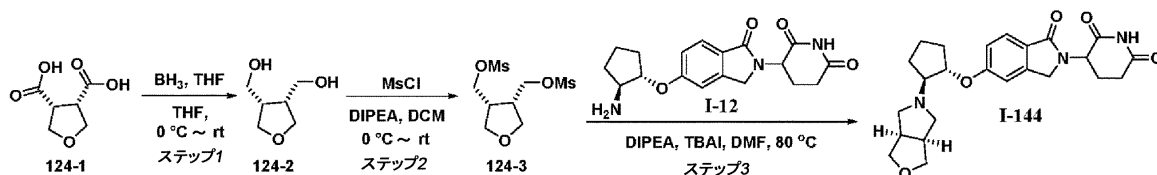


DCE (1 mL) 中の 3-((5-((1*S*, 2*S*)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-29、30.0 mg、81.0 μmol) の溶液にパラホルムアルデヒド (13.0 mg、0.433 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (20.0 mg、94.0 μmol) 及び酢酸 (1 μL 、17.0 μmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を飽和 NaHCO_3 (水溶液) (2 mL) に注入し、*i*-PrOH : DCM (1 : 9) ($\times 4$) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt_3 含有) 中 0~20% *i*-PrOH (0.1% NEt_3 含有) で溶出して精製し、I-143 (16.0 mg、39.0 μmol 、49% 収率) を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 386.5$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.2, 5.1$ Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.39 (dd, $J=17.1, 10.3$ Hz, 1H), 4.26 (dd, $J=17.1, 8.5$ Hz, 1H), 3.12–2.97 (m, 1H), 2.97–2.84 (m, 1H), 2.64–2.55 (m, 2H), 2.45–2.34 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.10–2.02 (m, 1H), 2.02–1.93 (m, 1H), 1.93–1.81 (m, 1H), 1.74–1.57 (m, 3H), 1.50 (s, 1H), 0.97 (s, 3H).

【1548】

実施例 124: 3-((1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-((3*aR*, 6*aS*)-テトラヒドロ-1*H*-フロ[3, 4-*c*]ピロール-5(3*H*)-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-144)

【化 3 4 3】



ステップ 1. ((3*R*, 4*S*)-テトラヒドロフラン-3, 4-ジイル)ジメタノール (124-2)

0°C で窒素雰囲気下の雰囲気下にある THF (8 mL) 中の *cis*-テトラヒドロフラン-3, 4-ジカルボン酸 (124-1、690 mg、4.31 mmol) に BH_3 (17.2 mL、17.2 mmol) (THF 中 1 M) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を 0°C の MeOH (2 mL) でクエンチし、濃縮乾固して、124-2 を無色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに回した。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 4.28–4.12 (m, 2H), 4.00–3.87 (m, 2H), 3.82–3.65 (m, 2H), 3.59–3.44 (m, 2H), 1.64–1.48 (m, 2H), 1.48–1.32 (m, 2H).

【1549】

ステップ 2. ((3*R*, 4*S*)-テトラヒドロフラン-3, 4-ジイル)ビス(メチレン

) ジメタンスルホネート (124-3)

DIPEA (3.15 mL、18.1 mmol) 及び DCM (10 mL) 中の粗製 ((3R, 4S)-テトラヒドロフラン-3, 4-ジイル) ジメタノール (124-2、569 mg、4.31 mmol) に 0℃ でメタンスルホニルクロリド (0.733 mL、9.47 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に H₂O で希釈し、DCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固して、124-3 (1.21 g、4.19 mmol、97% 収率) を褐色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.41-4.34 (m, 2H), 4.32-4.25 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 2H), 3.79-3.71 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 2.92-2.80 (m, 2H).

【1550】

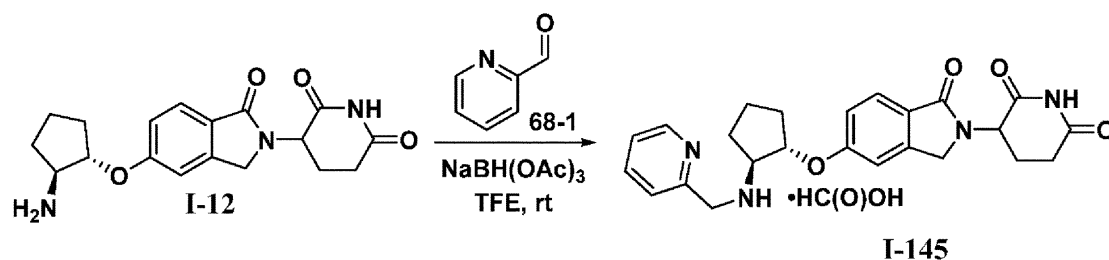
ステップ 3.3 - (1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((3aR, 6aS)-テトラヒドロ-1H-フロ[3, 4-c]ピロール-5(3H)-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-144)

DMF (5 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、500 mg、1.46 mmol)、DIPEA (1.3 mL、7.3 mmol) 及び TBAI (27 mg、0.073 mmol) の溶液に ((3R, 4S)-テトラヒドロフラン-3, 4-ジイル)ビス(メチレン)ジメタンスルホネート (124-3、1.05 g、3.64 mmol) を加え、得られた混合物を 80℃ で 55 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮し、入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-144 (30.4 mg、68.0 μmol、5% 収率) を淡いベージュ色の固体として得た。MS [M+H]⁺=440.3. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.66 (dd, J=8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.00-6.88 (m, 2H), 5.19-4.96 (m, 1H), 4.74-4.57 (m, 1H), 4.38-4.14 (m, 2H), 3.77-3.60 (m, 2H), 3.55-3.41 (m, 2H), 2.89-2.60 (m, 7H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 1H), 2.16-2.03 (m, 2H), 2.02-1.85 (m, 1H), 1.81-1.65 (m, 3H), 1.62-1.50 (m, 1H).

【1551】

実施例 125: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-145)

【化 344】



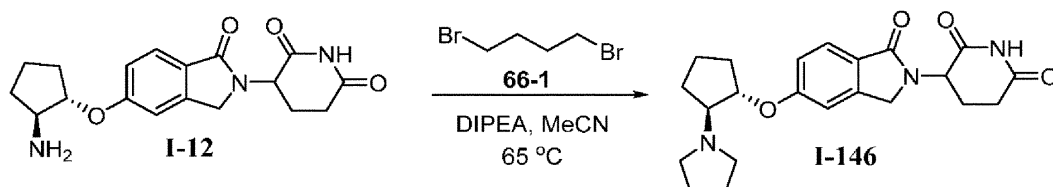
2, 2, 2-トリフルオロエタノール (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、71.6 mg、0.184 mmol) 及びピコリンアルデヒド (68-1、22.9 mg、0.214 mmol) にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (55.3 mg、0.261 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を

室温で1時間攪拌した。I-12の完全な消失が観察されるまで、さらなるピコリンアルデヒド(68-1、20mg、0.19mmol)及びナトリウムトリアセトキシボロヒド(39mg、0.18mmol)を加えた。この反応混合物をEtOAc(80mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。粗製反応混合物を逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5um 30×50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:5~20%MeCN、3.5分グラジエント)により精製して、I-145のギ酸塩(49.8mg、0.103mmol、56%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=435.5. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.96(s, 1H), 8.53-8.45(m, 1H), 8.14(s, 1H), 7.74(t, J=7.6, 2.0Hz, 1H), 7.63-7.57(m, 1H), 7.47-7.40(m, 1H), 7.27-7.20(m, 1H), 7.14(dd, J=4.1, 2.2Hz, 1H), 7.06-6.92(m, 1H), 5.07(ddd, J=13.3, 5.1, 2.4Hz, 1H), 4.72-4.64(m, 1H), 4.45-4.19(m, 2H), 3.97-3.82(m, 2H), 3.21-3.15(m, 2H), 2.91(ddd, J=18.2, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.63-2.55(m, 1H), 2.44-2.34(m, 1H), 2.21-2.11(m, 1H), 2.04-1.87(m, 2H), 1.83-1.60(m, 3H), 1.59-1.47(m, 1H).

【1552】

実施例126: 3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-146)

【化345】

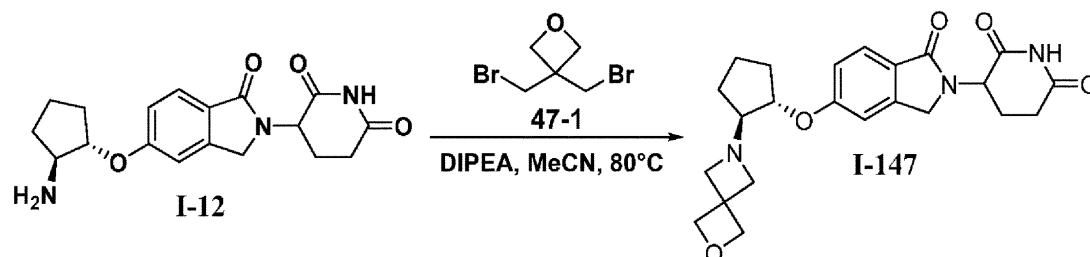


MeCN(3mL)中の3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-12、100mg、0.291mmol)の溶液に1, 4-ジブロモブタン(66-1、0.035mL、0.29mmol)及びDIPEA(0.11mL、0.64mmol)を加え、得られた混合物を65℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)に加えた。この水溶液混合物をDCM中20% i-PrOH(×3)で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、有機溶媒を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~100%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、I-146(47mg、12μmol、39%収率)を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=398.5. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.95(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.15(s, 1H), 7.03(d, J=8.4Hz, 1H), 5.06(dd, J=12.8, 5.2Hz, 1H), 4.79-4.68(m, 1H), 4.44-4.20(m, 2H), 2.90(ddd, J=18.0, 13.7, 5.4Hz, 1H), 2.83-2.70(s, 1H), 2.65-2.50(m, 4H, DMSOシグナルに隠れて見えない), 2.39(td, J=13.2, 4.4Hz, 2H), 2.21-2.10(s, 1H), 2.02-1.88(d, J=14.4Hz, 2H), 1.75-1.51(m, 8H).

【1553】

実施例127：3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-147)

【化346】



10

MeCN (2 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-12、30 mg、0.087 mmol) の溶液に、DIPEA (0.076 mL、0.44 mmol)、続いて 3,3-ビス(ブロモメチル)オキセタン (47-1、64 mg、0.26 mmol) を加え、得られた混合物を 80°C で 2 日間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、さらなる 3,3-ビス(ブロモメチル)オキセタン (47-1、64 mg、0.26 mmol) 及び DIPEA (0.076 mL、0.44 mmol) を加えた。反応混合物を 80°C で 3 日間攪拌し、次に濃縮乾固し、DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液に注入した。相を分離させて、水相を DCM (×3) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~15% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製した。入手された生成物を DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM (×2) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固して、I-147 (13 mg、0.027 mmol、32% 収率) を淡褐色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 426.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dt, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.60-4.54 (m, 4H), 4.50 (dd, J = 6.1, 2.2 Hz, 1H), 4.39 (dd, J = 17.2, 2.9 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.30-3.26 (m, 4H, H₂O シグナルのショルダー), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.78-2.72 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.12-2.02 (m, 1H), 2.03-1.90 (m, 1H), 1.79-1.52 (m, 4H), 1.40-1.30 (m, 1H).

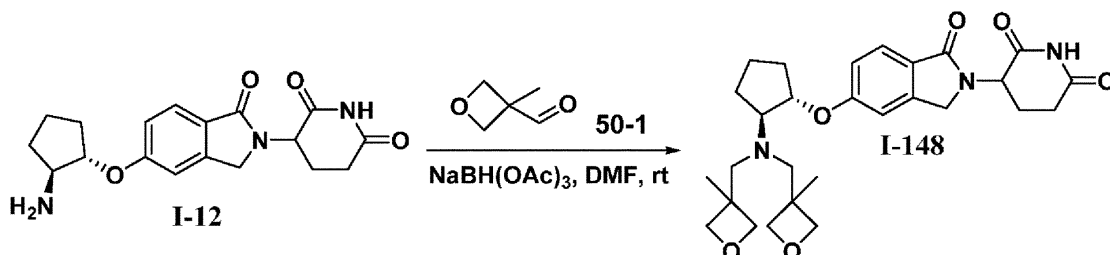
20

30

【1554】

実施例128：3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(ビス((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-148)

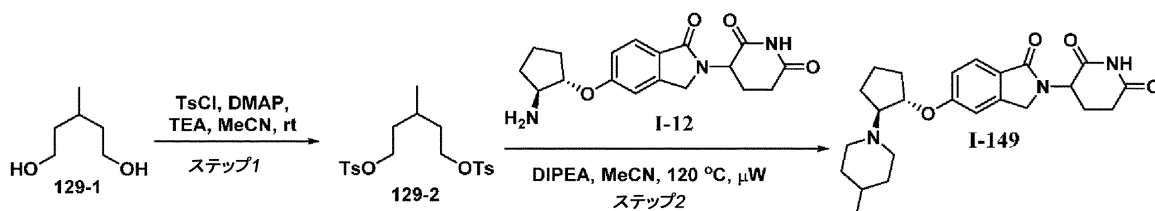
【化347】



50

DMF (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12, 146 mg, 0.130 mmol) の懸濁液に、3-メチルオキセタン-3-カルバルデヒド (50-1, 40 mg, 0.39 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシヒドロヒド (83 mg, 0.39 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。さらなる 3-メチルオキセタン-3-カルバルデヒド (50-1, 50 mg, 0.49 mmol) 及びトリアセトキシヒドロヒドナトリウム (60 mg, 0.28 mmol) を加え、攪拌を室温で 16 時間継続した。さらなる 3-メチルオキセタン-3-カルバルデヒド (50-1, 50 mg, 0.49 mmol) 及びトリアセトキシヒドナトリウム (60 mg, 0.28 mmol) を加え、攪拌を室温で 8 時間継続した。次に反応混合物を、ヘプタン (×2) と共沸混合して Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~100% EtOAc で溶出して精製し、I-148 (98.0 mg, 0.186 mmol, 91% 収率) を無色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 512.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.3, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 14.0, 4.4 Hz, 1H), 4.68 (s, 1H), 4.46-4.19 (m, 6H), 4.12 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.88 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 2.72 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 13.2 Hz, 4H), 2.45-2.27 (m, 2H), 2.10-1.92 (m, 2H), 1.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 1.73-1.39 (m, 4H), 1.27 (s, 6H). [1555]

実施例 129: 3-(5-((1S, 2S)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-149)
[化 348]



ステップ 1. 3-メチルペンタン-1, 5-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (129-2)

MeCN (15 mL) 中の 3-メチルペンタン-1, 5-ジオール (129-1, 650 mg, 5.50 mmol) の溶液に、DMAP (100 mg, 0.819 mmol) 及び TEA (3.1 mL, 22 mmol)、続いて TsCl (3.00 g, 15.7 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾燥した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~50% EtOAc で溶出して精製し、129-2 (2.27 g, 5.32 mmol, 97% 収率) を淡黄色の油として得た。MS [M+H₂O]⁺ = 444.5. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80-7.76 (m, 4H), 7.35 (dd, J = 8.7, 0.7 Hz, 4H), 4.05-3.97 (m, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.70-1.58 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 2H), 0.78 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

[1556]

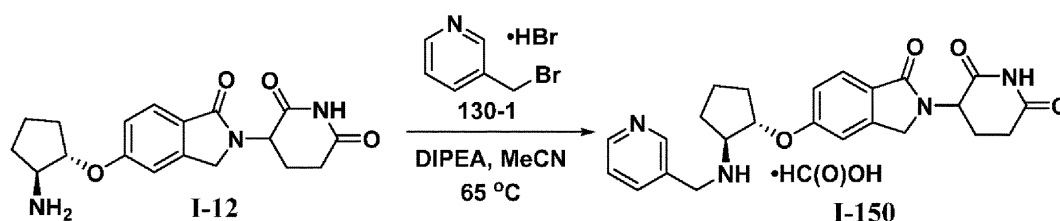
ステップ 2. 3-(5-((1S, 2S)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-149)

MeCN (2 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、75.0 mg、0.218 mmol) の溶液に、DIPEA (0.23 mL、1.3 mmol)、続いて 3-メチルペンタン-1, 5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (129-2、466 mg、1.09 mmol) を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に 120 °C で 1 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~10% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製した。入手された材料を DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固して、I-149 (36.0 mg、0.080 mmol、37% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 426.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.45-4.18 (m, 2H), 2.97-2.76 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.44-2.35 (m, 1H), 2.10-1.83 (m, 5H), 1.75-1.42 (m, 5H), 1.37-1.19 (m, 2H), 1.17-1.01 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 1H), 0.86 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【1557】

実施例 130: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-150)

【化 349】



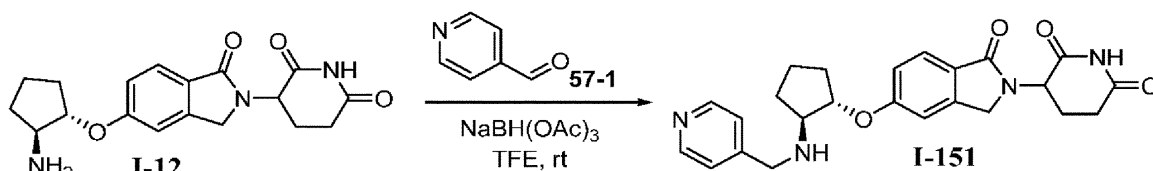
MeCN (3 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、100 mg、0.291 mmol) の溶液に 3-(ブロモメチル)ピリジン HBr (130-1、73.7 mg、0.291 mmol) 及び DIPEA (0.11 mL、0.64 mmol) を加え、得られた混合物を 65 °C で 3 時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に加えた。この水溶液混合物を DCM 中 20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、有機溶媒を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v = 3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製した。入手された材料を 1:1 MeCN/ジエチルエーテルで処理した。得られた懸濁液を超音波処理し、ろ過し、入手された固体をジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を収集し、濃縮乾固した。材料を逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製して、I-150 のギ酸塩 (8.0 mg、0.016 mmol、5% 収率) を得た。MS [M+H]⁺ = 435.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz,

z, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.04–6.96 (m, 1H), 5.11–5.02 (m, 1H), 4.69–4.64 (m, 1H), 4.42–4.21 (m, 2H), 3.87–3.75 (m, 2H), 3.18–3.12 (m, 2H), 2.91 (dd, J=17.7, 13.6, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J=17.7 Hz, 1H), 2.45–2.32 (m, 1H), 2.20–2.09 (m, 1H), 2.02–1.88 (m, 2H), 1.80–1.60 (多重線, 3H), 1.58–1.48 (m, 1H).

【1558】

実施例131: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-((ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-151)

【化350】



TFE (3 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12, 100 mg, 0.291 mmol) の溶液にイソニコチンアルデヒド (57-1, 31 mg, 0.29 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 15 分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (93 mg, 0.44 mmol) を加え、攪拌を室温で 3 時間継続した。次に反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) に加えた。この水溶液混合物を DCM 中 20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、有機溶媒を蒸発させて、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1, 0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、次に逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% 酢酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5 分グラジエント) によりさらに精製して、粗製材料を得た。次に入手された材料を再びシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~20% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-151 (10.0 mg, 0.022 mmol, 8% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=435.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm); 10.96 (s, 1H), 8.56–8.43 (m, 2H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.45–7.33 (m, 2H), 7.15 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.05–6.98 (m, 1H), 5.12–5.02 (m, 1H), 4.72–4.57 (br m, 1H), 4.43–4.20 (m, 2H), 3.78 (br s, 2H), 3.14–3.04 (m, 1H), 2.99–2.82 (m, 1H), 2.60 (d, J=17.6 Hz, 2H), 2.39 (br d, J=12.3 Hz, 1H), 2.23–2.10 (br m, 1H), 2.04–1.86 (m, 2H), 1.84–1.45 (br m, 4H).

【1559】

実施例132: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-152)

10

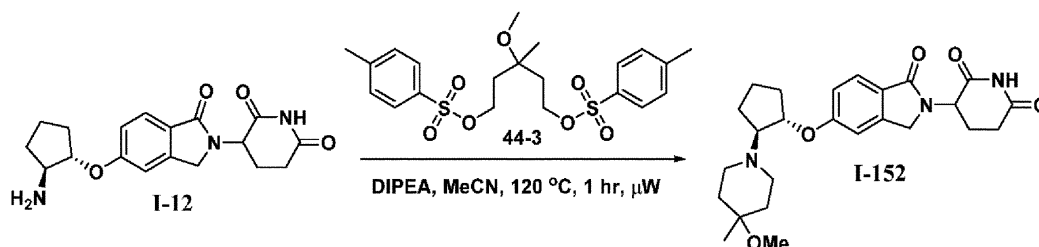
20

30

40

50

【化 3 5 1】

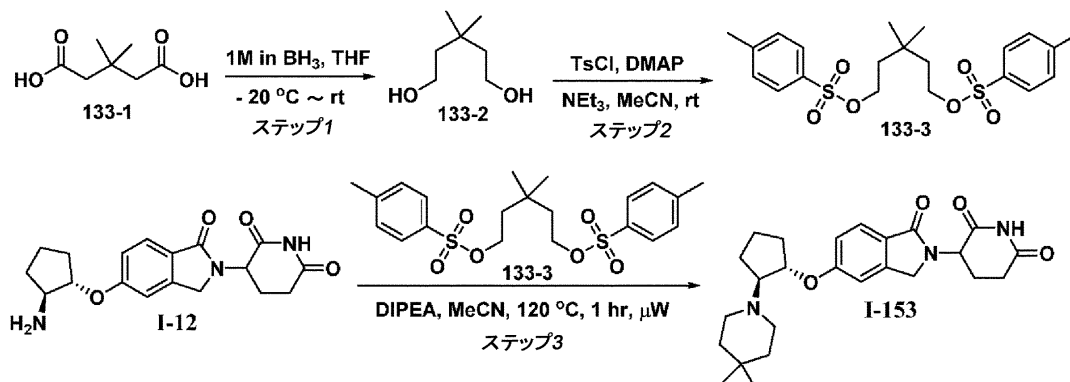


MeCN (1.5 mL) 中の 3-((5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、50.0 mg、0.146 mmol) の溶液に、DIPEA (0.13 mL、0.73 mmol)、続いて 3-メトキシ-3-メチルペンタン-1, 5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (44-3、165 mg、0.361 mmol) を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に 120 °C で 1 時間撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製残渣を DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄し、相を分離させた。水層を DCM で抽出し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~10% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-152 (22.0 mg、0.046 mmol、32% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 456.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 5.0 Hz, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.47-4.17 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.97-2.82 (m, 2H), 2.59 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 2.45-2.28 (m, 5H), 2.11-1.85 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 5H), 1.43 (s, 3H), 1.06 (s, 3H).

【1560】

実施例 133: 3-((5-(((1S, 2S)-2-(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-153)

【化 3 5 2】



ステップ 1. 3, 3-ジメチルペンタン-1, 5-ジオール (133-2)

-20 °C に冷却した THF (15 mL) 中の 3, 3-ジメチルペンタン二酸 (133-1、600 mg、3.75 mmol) の溶液に BH₃ (THF 中 1 M) (9.4 mL、9.4 mmol) をゆっくりと加え、得られた混合物を -20 °C で撹拌し、次に室温に加熱し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を 0 °C に冷却し、水 (8 mL) でクエンチした。K₂CO₃ を加え、水溶液混合物を Et₂O (×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固

して、粗製 133-2 (516 mg) を淡黄色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに回した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.75 (t, J=7.0 Hz, 4H), 1.58 (t, J=7.0 Hz, 4H), 0.95 (s, 6H)。

【1561】

ステップ 2.3, 3-ジメチルペンタン-1, 5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (133-3)

MeCN (20 mL) 中の 3, 3-ジメチルペンタン-1, 5-ジオール (133-2, 516 mg, 3.90 mmol) の溶液に、DMAP (238 mg, 1.95 mmol) 及び TEA (2.2 mL, 16 mmol)、続いて TsCl (1.86 g, 9.76 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~50% EtOAc で溶出して精製し、133-3 (860 mg, 1.95 mmol, 50% 収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=441.5。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.80-7.75 (m, 4H), 7.38-7.33 (m, 4H), 4.03 (t, J=7.1 Hz, 4H), 2.46 (s, 6H), 1.56 (t, J=7.1 Hz, 4H), 0.85 (s, 6H)。

【1562】

ステップ 3.3-(5-((1S, 2S)-2-(4, 4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-153)

MeCN (2 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12, 50.0 mg, 0.146 mmol) の溶液に、DIPEA (0.13 mL, 0.73 mmol)、続いて 3, 3-ジメチルペンタン-1, 5-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (133-3, 96.0 mg, 0.218 mmol) を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に 120℃ で 3 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固した。この粗製材料を DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出し、合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~10% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-153 (26 mg, 0.056 mmol, 39% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺=440.6。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.39 (dd, J=17.1, 9.9 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.1, 8.1 Hz, 1H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.65-2.55 (m, 1H), 2.47-2.30 (m, 5H), 2.12-1.86 (m, 3H), 1.72-1.55 (m, 3H), 1.56-1.41 (m, 1H), 1.37-1.23 (m, 4H), 0.88 (s, 6H)。

【1563】

実施例 134: 3-(5-((1S, 2S)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-154)

10

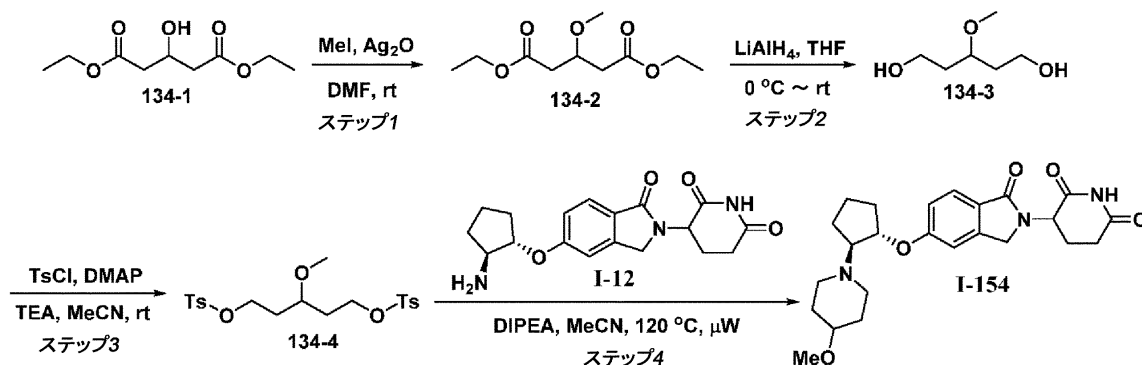
20

30

40

50

【化 3 5 3】



10

ステップ1. 3-メトキシペンタン二酸ジエチル (134-2)

DMF (5 mL) 中の3-ヒドロキシグルタル酸ジエチル (diethyl 3-hydroxyglutarate) (134-1、0.455 mL、2.45 mmol) と酸化銀 (1.42 g、6.12 mmol) との混合物に、ヨウ化メチル (0.77 mL、12 mmol) を滴下して加え、その間、水浴で反応温度を25~30 °Cに維持した。次に得られた混合物を室温で3日間攪拌した。この反応混合物をろ過し、形成された沈殿物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を5% NaHSO₃ (水溶液) 及びブラインで洗浄し、有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、134-2 (440 mg、2.02 mmol、82%収率) を無色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.25-4.13 (m, 4H), 4.13-4.05 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 2.71-2.51 (m, 4H), 1.36-1.21 (m, 6H)。

20

【1564】

ステップ2. 3-メトキシペンタン-1, 5-ジオール (134-3)

0 °Cに冷却したTHF (20 mL) 中の3-メトキシペンタン二酸ジエチル (134-2、250 mg、1.15 mmol) の溶液にTHF中1 M水素化リチウムアルミニウム (3.44 mL、3.44 mmol) をゆっくりと加え、得られた混合物を0 °Cで攪拌し、次に室温に加温し、室温で3時間攪拌した。この反応混合物を0 °Cに冷却し、飽和Na₂SO₄ (水溶液) でクエンチし、ろ過した。入手された沈殿物をジエチルエーテルで洗浄した。ろ液を5% NaHSO₃ (水溶液) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、134-3が得られ、これを精製なしに次のステップに回した。

30

【1565】

ステップ3. 3-メトキシペンタン-1, 5-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (134-4)

MeCN (5 mL) 中の3-メトキシペンタン-1, 5-ジオール (134-3、92.0 mg、0.686 mmol) の溶液に、DMAP (42 mg、0.34 mmol) 及びTEA (0.38 mL、2.7 mmol)、続いてTsCl (327 mg、1.71 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。入手された残渣をジエチルエーテルで処理し、ろ過した。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~60% EtOAcで溶出して精製し、134-4 (40.0 mg、0.090 mmol、13%収率) を淡黄色の油として得た。MS [M+H₂O]⁺ = 460.5。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81-7.76 (m, 4H), 7.38-7.32 (m, 4H), 4.13-4.01 (m, 4H), 3.42-3.32 (m, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.45 (s, 6H), 1.84-1.68 (m, 4H)。

40

【1566】

ステップ4. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル

50

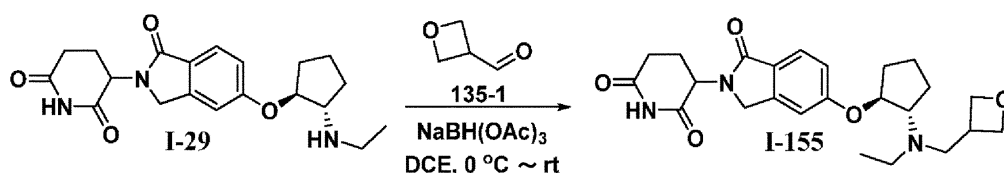
) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-154)

MeCN (1 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12, 31 mg, 0.090 mmol) の溶液に、DIPEA (0.047 mL, 0.27 mmol)、続いて 3-メトキシペンタン-1, 5-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (134-4, 40 mg, 0.090 mmol) を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に 120°C で 4 時間撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製残渣を DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~10% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-154 (11 mg, 0.022 mmol, 25% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 442.6. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.0 Hz, 1H), 4.73-4.66 (m, 1H), 4.45-4.18 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.17-3.09 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 1H), 2.59 (d, J=17.0 Hz, 1H), 2.44-2.34 (m, 1H), 2.22-1.86 (m, 5H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.72-1.54 (m, 4H), 1.53-1.31 (m, 3H).

[1567]

実施例 135: 3-(5-((1S, 2S)-2-(エチル (オキセタン-3-イルメチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-155)

[化 354]

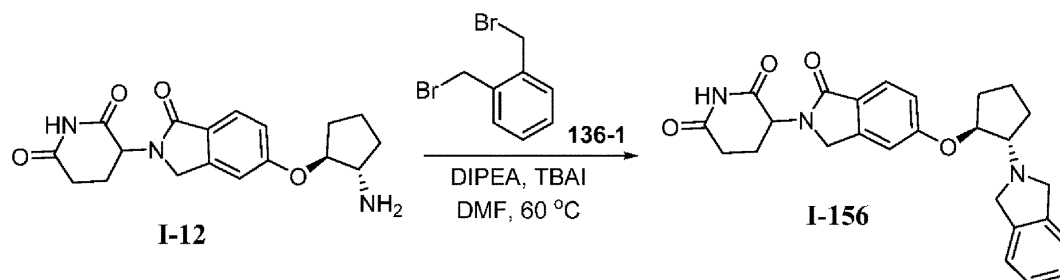


0°C で DCE (10 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-(エチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-29, 0.18 g, 0.49 mmol) 及びオキセタン-3-カルバルデヒド (135-1, 60 mg, 0.73 mmol) の溶液に NaBH(OAc)₃ (0.15 g, 0.73 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 5% MeOH で溶出して精製し、化合物 I-155 (70 mg, 0.16 mmol, 33% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 442.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.66-4.62 (m, 1H), 4.57-4.53 (m, 2H), 4.37-4.25 (m, 2H), 4.21-4.18 (m, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 2.92-2.89 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H), 2.60-2.55 (m, 1H), 2.46-2.32 (m, 3H), 2.05-1.95 (m, 2H), 1.90-1.88 (m, 1H), 1.66-1.62 (m, 3H), 1.52-1.49 (m, 1H), 0.96-0.93 (m, 3H).

【1568】

実施例136：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（イソインドリン-2-イル）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-156）

【化355】



10

DMF（10 mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-12、200 mg、0.580 mmol）及びDIPEA（0.300 mL、1.74 mmol）の攪拌溶液に、1, 2-ビス（ブロモメチル）ベンゼン（136-1、230 mg、0.860 mmol）、続いてTBAI（20 mg、0.060 mmol）を加え、得られた混合物を60 °Cで16時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機相を飽和NaHCO₃水溶液及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中10% MeOHで溶出して精製し、次に逆相HPLC（カラム：ZORBAX ECLIPS XDB C18（150×21.5 μm）、移動相A：0.01% TFA（水溶液）、移動相B：MeCN、時間（分）／%B：0／25、2／35、9／65、流量：18 mL／分）によりさらに精製して、I-156（15 mg、0.03 mmol、6%収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 446.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.23–7.15 (m, 5H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10–5.06 (m, 1H), 4.86–4.84 (m, 1H), 4.42 (d, J = 17.2, 1H), 4.28 (d, J = 17.2, 1H), 3.96–3.87 (m, 3H), 3.20–3.16 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.67–2.61 (m, 1H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.21–2.10 (m, 1H), 2.08–1.96 (m, 2H), 1.75–1.65 (m, 4H).

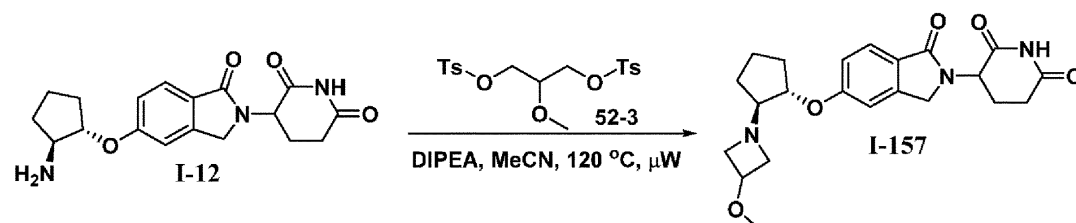
20

30

【1569】

実施例137：3-（5-（（（1S, 2S）-2-（3-メトキシアゼチジン-1-イル）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-157）

【化356】



40

MeCN（1.5 mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-12、50.0 mg、0.146 mmol）の溶液に、DIPEA（0.15 mL、0

50

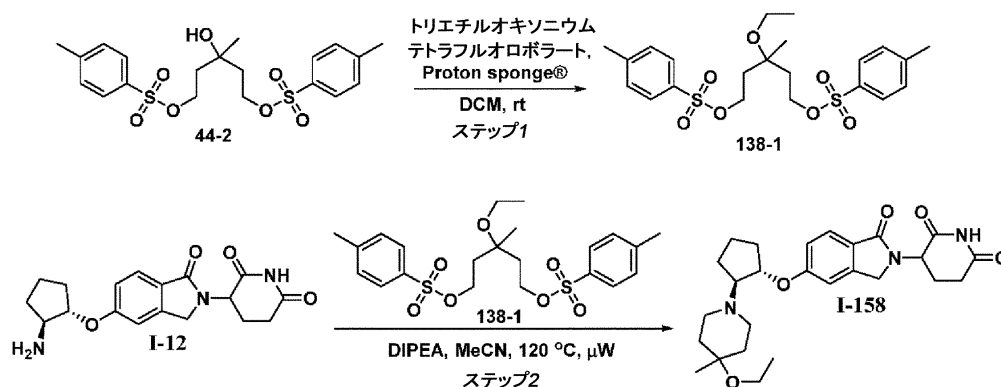
． 87mmol）、続いて2-メトキシプロパン-1，3-ジイルビス（4-メチルベンゼンスルホネート）（52-3、177mg、0.427mmol）を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に120℃で4時間撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製残渣をDCM中に取り出し、飽和NaHCO₃（水溶液）で洗浄した。相を分離させて、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM（0.1%NEt₃含有）中0～100%EtOAc：EtOH（v/v=3：1、0.1%NEt₃含有）で溶出して精製し、I-157（13.0mg、0.028mmol、19%収率）を澄明なガラス状の固体として得た。MS [M+H]⁺=414.4。¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 10.95（s，1H），7.61（d，J=8.4Hz，1H），7.14（d，J=2.1Hz，1H），7.02（dd，J=8.3，2.2Hz，1H），5.75（s，1H），5.07（dd，J=13.3，5.1Hz，1H），4.56-4.50（m，1H），4.39（dd，J=17.2，3.8Hz，1H），4.26（dd，J=17.1，3.6Hz，1H），3.97-3.87（m，1H），3.54-3.44（m，2H），3.13（s，3H），2.89-2.78（m，3H），2.63-2.55（m，1H），2.43-2.35（m，1H），2.15-2.04（m，1H），2.03-1.94（m，1H），1.82-1.72（m，1H），1.72-1.55（m，3H），1.44-1.35（m，1H）。
【1570】

10

実施例138：3-（5-（（1S，2S）-2-（4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-158）

20

【化357】



30

ステップ1．3-エトキシ-3-メチルペンタン-1，5-ジイルビス（4-メチルベンゼンスルホネート）（138-1）

DCM中の3-ヒドロキシ-3-メチルペンタン-1，5-ジイルビス（4-メチルベンゼンスルホネート）（44-2、250mg、0.565mmol）及びProton-sponge（登録商標）（242mg、1.13mmol）の溶液にトリエチルオキソニウムテトラフルオロボラート（DCM中1M）（1.1mL、1.1mmol）を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。さらなるトリエチルオキソニウムテトラフルオロボラート（DCM中1M）（1.1mL、1.1mmol）を加え、撹拌を室温で一晩継続した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0～60%EtOAcで溶出して精製し、138-1（61.0mg、0.130mmol、23%収率）を無色の油として得た。MS [M+H₂O]⁺=488.4。¹H NMR（400MHz，クロロホルム-d）δ 7.80-7.75（m，4H），7.37-7.33（m，4H），4.11-4.01（m，4H），3.18（q，J=7.0Hz，2H），2.45（s，6H），1.88-1.72（m，4H），1.08（s，3H），1.00（t，J=6.9Hz，3H）。
【1571】

40

50

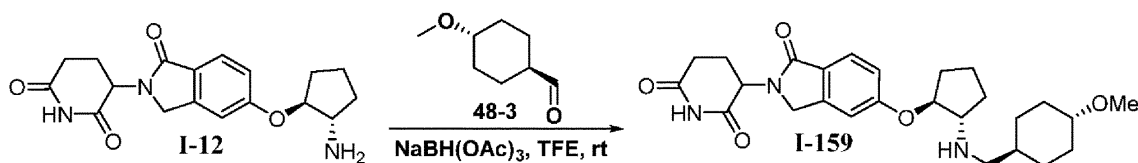
ステップ 2. 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-158)

MeCN (1 mL) 中の 3-エトキシ-3-メチルペンタン-1, 5-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (138-1, 61 mg, 0.13 mmol) 及び 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12, 40 mg, 0.12 mmol) の溶液に DIPEA (0.10 mL, 0.58 mmol) を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に 120℃ で 12 時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製残渣を DCM 中に取り出し、飽和 NaHCO₃ (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相を DCM で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1, 0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-158 (10 mg, 0.019 mmol, 16% 収率) を澄明なガラス状の固体として得た。MS [M+H]⁺=470.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.20-7.14 (m, 1H), 7.03 (d, J=8.3 Hz, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.73-4.65 (m, 1H), 4.43-4.19 (m, 2H), 3.30-3.24 (m, 3H, H₂O シグナルのショルダー), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.47-2.34 (m, 4H), 2.11-1.88 (m, 3H), 1.73-1.55 (m, 5H), 1.54-1.35 (m, 3H), 1.10-1.00 (m, 6H).

【1572】

実施例 139: 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - ((1r, 4S) - 4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-159)

【化 358】



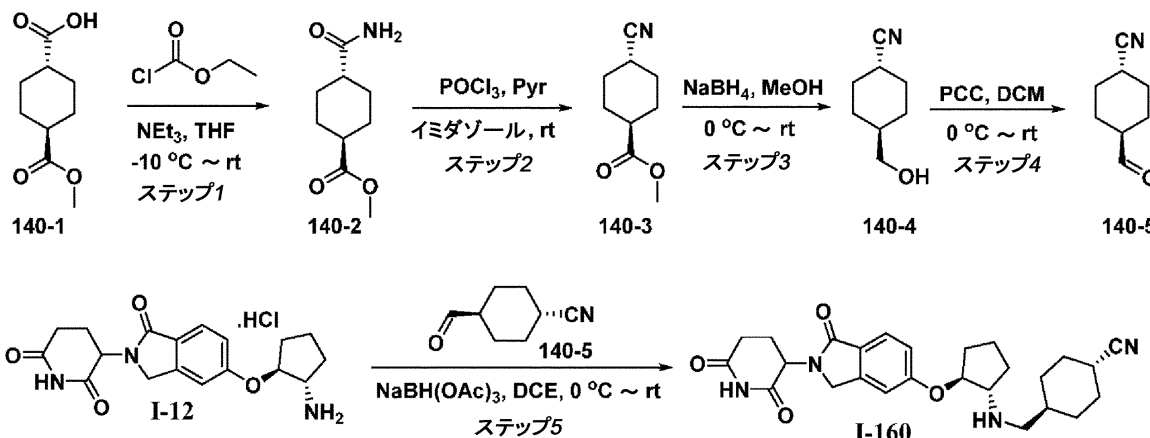
TFE (10 mL) 中の 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12, 0.20 g, 0.53 mmol) 及び (1r, 4r) - 4-メトキシシクロヘキサン-1-カルバルデヒド (48-3, 0.15 g, 1.1 mmol) の溶液に 0℃ で NaBH(OAc)₃ (0.17 g, 0.78 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 5% MeOH で溶出して精製し、I-159 (22 mg, 0.050 mmol, 10% 収率) を淡緑色の固体として得た。[M+H]⁺=470.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.12-5.05 (m, 1H), 4.58-4.52 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 3.19-2.87 (m, 3H), 2.62-2.51 (m, 2H), 2.38-2.32 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 1H), 1.98-1.95 (m, 4H), 1.79-1.62 (m, 5H), 1.42-1.28 (m, 3H), 1

. 05-0.72 (m, 4H).

【1573】

実施例140: (1S, 4r)-4-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロ
ペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル (I-160)

【化359】



ステップ1. 4-カルバモイルシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル (140-2)
-10℃でテトラヒドロフラン (100 mL) 中の (1r, 4r)-4-(メトキシカル
ボニル)シクロヘキサン-1-カルボン酸 (140-1、5.00 g、15.2 mmol)
の冷溶液に、窒素雰囲気下で TEA (7.2 mL、38 mmol) 及びクロロギ酸エ
チル (2.25 mL、22.9 mmol) を順次加え、得られた混合物を室温で3時間攪
拌した。次に反応混合物を-10℃に冷却し、水酸化アンモニウム (25.0 mL、91
.2 mmol) を加え、混合物を室温に加温し、一晩攪拌した。この反応混合物を水で希
釈し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL)
で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、140-2 (4.80 g、2
5.9 mmol、96%収率) を白色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz,
DMSO-d₆): δ 7.18 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.28-2.20 (m, 1H), 2.18-1.98 (m, 1H)
, 1.92-1.86 (m, 2H), 1.78-1.74 (m, 2H), 1.35-1.30 (m, 4H).

【1574】

ステップ2. 4-シアノシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル (140-3)

ピリジン (28.0 mL) 中の 4-カルバモイルシクロヘキサン-1-カルボン酸メチ
ル (140-2、2.80 g、11.4 mmol) の溶液にイミダゾール (0.790 g、
11.4 mmol) 及びオキシ塩化リン (2.80 mL) を一度に全量、窒素雰
囲気下に0℃で加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。次に反応混合物を水でクエンチ
し、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を2 M塩酸 (水溶液) で洗
浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲル
クロマトグラフィーによってヘキサン中30% EtOAcで溶出して精製し、140-3
(1.60 g、9.58 mmol、64%収率) を白色の固体として得た。¹H NMR
(300 MHz, CDCl₃): δ 3.67 (s, 3H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.16-2.02 (m, 4H), 1.69-1.48 (m, 4H).

【1575】

ステップ3. 4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル (140-4)

0℃で MeOH (10 mL) 中の 4-シアノシクロヘキサン-1-カルボン酸メチル (140-3、1.00 g、5.90 mmol) の溶液に NaBH₄ (0.540 g、14

． 8 mmol) を 0℃ で少量に分けて加え、得られた混合物を室温になるまで加温させておき、室温で 6 時間撹拌した。次に反応混合物を氷冷水でクエンチし、EtOAc (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中 30% EtOAc で溶出して精製し、140-4 (0.520 g、3.74 mmol、63% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.49-3.47 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.91-1.86 (m, 2H), 1.63-1.49 (m, 3H), 1.39-1.36 (m, 1H), 1.05-0.95 (m, 2H) .

10

【1576】

ステップ 4. 4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボニトリル (140-5)

0℃ で DCM (20 mL) 中の 4-(ヒドロキシメチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル (140-4、0.400 g、2.87 mmol) の溶液に PCC (1.23 g、5.74 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 6 時間撹拌した。次に反応混合物を Celite (登録商標) でろ過し、DCM で洗浄した。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中 40% EtOAc で溶出して精製し、140-5 (0.150 g、1.09 mmol、38%) を淡黄色の油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.64 (s, 1H), 2.51-2.33 (m, 2H), 2.11-2.06 (m, 4H), 1.69-1.64 (m, 2H), 1.50-1.45 (m, 2H) .

20

【1577】

ステップ 5. (1S, 4r)-4-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)アミノ)メチル)シクロヘキサン-1-カルボニトリル (I-160)

0℃ で DCE (10 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (I-12、0.250 g、0.658 mmol) 及び (1r, 4r)-4-ホルミルシクロヘキサン-1-カルボニトリル (140-5、0.135 g、0.987 mmol) の溶液に NaBH(OAc)₃ (0.418 g、1.97 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、DCM (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料を逆相 HPLC (カラム: KINETEX EVO C18、(21.2 mm × 150 mm)、移動相: A: 0.01% アンモニア、B: アセトニトリル、流量: 18 mL/分、時間 (分)/% B 0/20、2/30、8/50) により精製して、I-160 (0.020 g、0.172 mmol、26% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 465.15. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.54-4.52 (m, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 1H), 2.90-2.88 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 4H), 2.07-1.85 (m, 4H), 1.78-1.61 (m, 6H), 1.44-1.37 (m, 4H), 0.91-0.88 (m, 2H) .

30

40

【1578】

実施例 141: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 塩 (I-161)

50

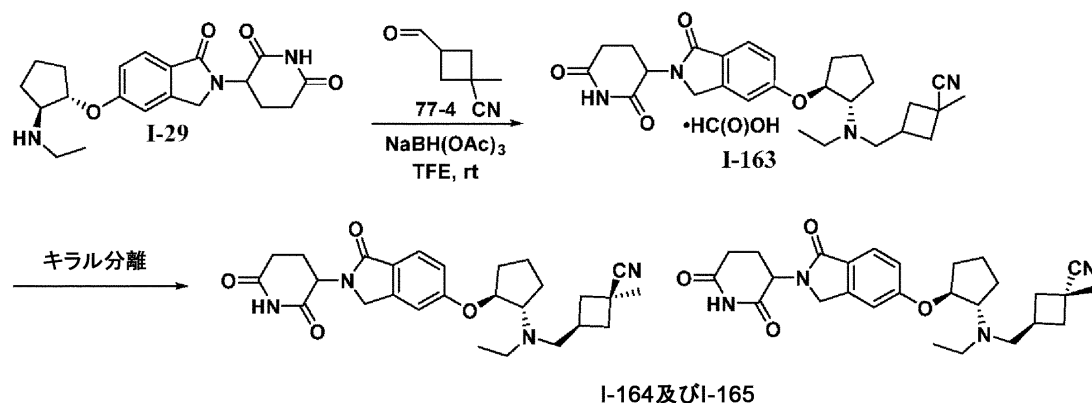
2~5 mL マイクロ波バイアルに、3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、100 mg、0.291 mmol)、DIPEA (0.25 mL、1.5 mmol)、オキセタン-3, 3-ジイルビス(エタン-2, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (87-6、139 mg、0.306 mmol) 及び MeCN (1 mL) をチャージした。得られた混合物をマイクロ波中 120 °C で 4 時間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件: 水/MeCN、5 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集した画分には約 1 滴のギ酸を入れた) により精製し、次に逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~20% MeCN、3.5 分グラジエント) によりさらに精製して、I-162 のギ酸塩 (2.0 mg、4.7 μ mol、1% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 454.5. ¹H NMR (400 MHz, 酸化ジウテリウム) δ 8.45 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.22-7.09 (m, 2H), 5.14 (ddd, J = 13.3, 5.3, 2.1 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.64-4.44 (m, 6H), 3.87-3.71 (m, 1H), 3.43-3.06 (m, 3H), 3.00-2.84 (m, 2H), 2.53 (qd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 2.40-2.22 (m, 4H), 2.21-2.03 (m, 3H), 1.92-1.

7.2 (m, 5H).

【1580】

実施例143: 3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリルHC(O)OH塩(I-163)及び(1R, 3S)-3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル及び(1S, 3R)-3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル(I-164及びI-165)

【化361】



TFE (1 mL) 中の 3-((5-(((1S, 2S)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-29、91 mg、0.25 mmol) の溶液に、3-ホルミル-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (77-4、91 mg、0.74 mmol)、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (156 mg、0.735 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。I-29 の完全な消失が観察されるまで、さらなる 3-ホルミル-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル (77-4、120 mg) 及びナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (170 mg、0.80 mmol) を加えた。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 µm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% 酢酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製して、ジアステレオマー混合物として I-163 のギ酸塩 (38 mg、0.078 mmol、32% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 479.5。(3-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)(エチル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリルHC(O)OH塩 (I-163、34 mg) をキラル SFC (カラム: Chiralpak IH 21×250 mm; 流量: 毎分 80 g; 共溶媒: 30% i-PrOH 10 mM NH₃ 含有) を用いて精製し、続いて逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 µm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% 酢酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5 分グラジエント) によって精製して、2つのジアステレオマー生成物 I-164 及び I-165 を得た。

【1581】

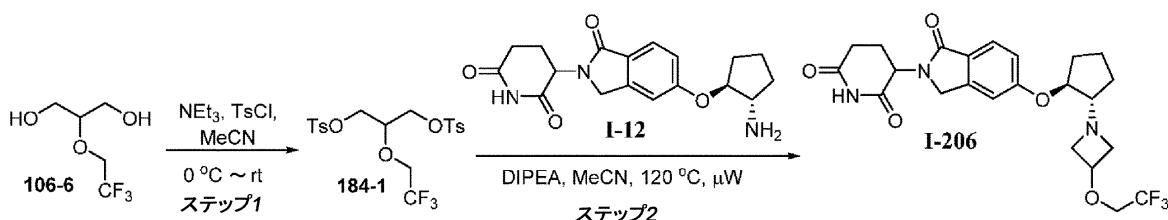
ピーク1: 白色の固体としての、単離されたジアステレオマー I-164 (7 mg、0.014 mmol、21% 収率)。キラル SFC: R_t = 2.25 分。MS [M+H]⁺

= 479.2. ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.02 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.11–6.93 (m, 2H), 5.25–5.05 (m, 1H), 4.49–4.27 (m, 2H), 3.66–3.32 (m, 1H), 3.22–2.73 (m, 5H), 2.72–2.40 (m, 2H), 2.41–1.93 (m, 7H), 1.96–1.63 (m, 5H), 1.62–1.33 (m, 3H), 1.28–0.94 (m, 3H). ピーク2: 白色の固体としての、単離されたジアステレオマー I-165 (3 mg, 6 μmol , 9% 収率)。キラル SFC $R_t=2.65$ 分。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=479.5$. ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.06 (s, 1H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.16–6.93 (m, 2H), 5.12 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.50–4.26 (m, 2H), 3.65–3.35 (m, 1H), 3.32–2.68 (m, 6H), 2.73–2.45 (m, 2H), 2.41–2.02 (m, 6H), 1.96–1.64 (m, 5H), 1.54–1.36 (m, 3H), 1.28–0.97 (m, 3H). シクロブタン環上の置換基の相対立体化学は決定されず、任意に割り当てた。

【1582】

実施例 144: 3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-206)

【化362】



ステップ1. 2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (184-1)

DCM (30 mL) 中の 106-6 (0.7 g, 4.0 mmol) の溶液に Et_3N (2.2 mL, 16.1 mmol)、DMAP (0.017 g, 0.1 mmol) 及び TsCl (1.68 g, 8.8 mmol) を 0 °C で加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を冷水でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水、ブラインで洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘキサン中 10% EtOAc で溶出して精製し、184-1 (0.83 g, 1.7 mmol, 43%) を淡黄色の液体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}+18]^+=500.1$. ^1H NMR (300 MHz, クロロホルム- d) δ 7.68 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 7.37 (d, $J=8.1$ Hz, 4H), 4.05 (d, $J=5.1$ Hz, 4H), 3.87–3.84 (m, 3H), 2.46 (s, 6H).

【1583】

ステップ2. 3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-206)

アセトニトリル (10 mL) 中の I-12 (300 mg, 0.56 mmol) の溶液に 184-1 (631 mg, 1.31 mmol) 及び DIPEA (0.77 mL, 4.4 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 9 時間攪拌した。出発材料が完全に消費されたところで、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラ

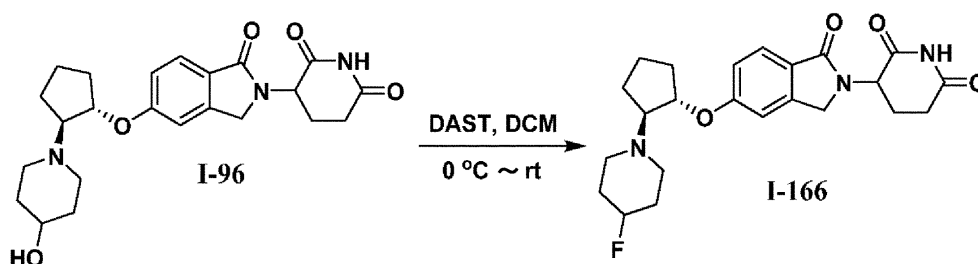
フィーによりDCM中10%MeOHで溶出して精製し、化合物I-206(33mg、0.06mmol、8%収率)をオフホワイト色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 482.4$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.97(s, 1H), 7.62(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14(s, 1H), 7.03(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.08-5.04(m, 1H), 4.58-4.54(m, 1H), 4.36-4.35(m, 1H), 4.27-4.20(m, 2H), 4.05-3.98(m, 2H), 3.52-3.49(m, 2H), 2.95-2.87(m, 4H), 2.66-2.60(m, 1H), 2.49-2.48(m, 1H), 2.55-2.45(m, 2H), 1.80-1.63(m, 4H), 1.37-1.31(m, 1H)。

10

【1584】

実施例145: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-166)

【化363】



20

DCM(2mL)中の0℃に冷却した3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-96、20mg、0.047mmol)の溶液にDCM(0.2mL)中のDAST(17mg、0.11mmol)の溶液を加え、得られた混合物を0℃で1時間攪拌し、次に室温に加熱した。出発材料が完全に消費されたところで、反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶液)でクエンチした。相を分離させて、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~100%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、次に逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:5~20%MeCN、3.5分グラジエント)によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-166(2.0mg、4.7μmol、10%収率)を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 430.4$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 10.95(s, 1H), 7.60(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.19(d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.06-7.01(m, 1H), 5.06(dd, $J=13.1, 5.0$ Hz, 1H), 4.76-4.67(m, 2H), 4.39(dd, $J=17.1, 9.8$ Hz, 1H), 4.26(dd, $J=17.1, 8.5$ Hz, 1H), 2.96-2.84(m, 2H), 2.65-2.55(m, 3H), 2.43-2.34(m, 3H), 2.12-2.01(m, 1H), 2.01-1.74(m, 4H), 1.76-1.55(m, 5H), 1.55-1.41(m, 1H)。

30

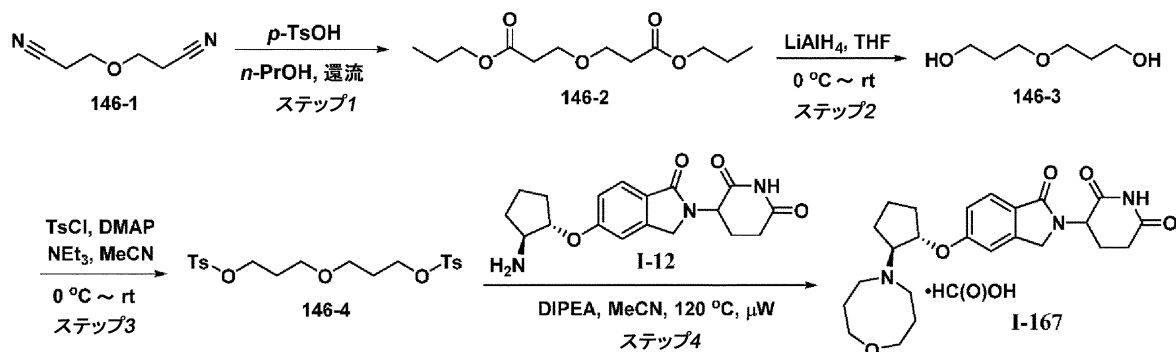
40

【1585】

実施例146: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(1,5-オキサゾカン-5-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-167)

50

【化 3 6 4】



10

ステップ 1. 3, 3'-オキシジプロパン酸ジプロピル (146-2)

n-プロパノール (100 mL) 中の p-トルエンスルホン酸 (61.3 g、322 mmol) の懸濁液を 2-シアノエチルエーテル (146-1、10.0 g、9.62 mmol) と加え合わせ、得られた混合物を還流させながら一晩攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、およそ 50 mL に濃縮し、水及びヘプタンで処理した。相を分離させて、有機相を NaHCO_3 水溶液及びブラインで洗浄した。有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~100% EtOAc で溶出して精製し、146-2 (11.6 g、47.1 mmol、59% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.07 (t, $J=6.7$ Hz, 4H), 3.75 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 2.59 (t, $J=6.5$ Hz, 4H), 1.66 (quint, $J=7.0$ Hz, 4H), 0.96 (t, $J=7.4$ Hz, 6H)。

20

【1586】

ステップ 2. 3, 3'-オキシビス (プロパン-1-オール) (146-3)

0°C で THF (10 mL) 中の 3, 3'-オキシジプロパン酸ジプロピル (146-2、500 mg、2.03 mmol) の溶液に水素化リチウムアルミニウム (THF 中 1M) (3.05 mL、3.05 mmol) を加え、得られた混合物を 0°C、次に室温で攪拌した。出発材料が完全に消費されたところで、反応混合物を 0°C に冷却し、10% H_2SO_4 (水溶液) (0.5 mL) でゆっくりとクエンチし、室温で一晩攪拌した。有機相を単離し、次に Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固して、146-3 (269 mg、2.00 mmol、99% 収率) を無色の油として得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.74-3.59 (m, 4H), 3.58-3.49 (m, 4H), 1.84-1.66 (m, 4H)。

30

【1587】

ステップ 3. オキシビス (プロパン-3, 1-ジイル) ビス (4-メチルベンゼンスルホネート) (146-4)

MeCN (8 mL) 中の 0°C に冷却した 3, 3'-オキシビス (プロパン-1-オール) (146-3、269 mg、2.01 mmol)、DMAP (8.08 mg、0.066 mmol)、及び TEA (1.1 mL、8.0 mmol) の溶液に TsCl (841 mg、4.41 mmol) を加え、得られた混合物を 4 時間攪拌した。この反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をジエチルエーテルと研和し、ろ液を収集し、濃縮乾固した。入手された生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~80% EtOAc で溶出して精製し、146-4 (670 mg、1.51 mmol、76% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=443.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84-7.73 (m, 4H), 7.40-7.32 (m, 4H), 4.07 (t, $J=6.2$ Hz, 4H), 3.35 (t, $J=6.0$ Hz, 4H), 2.45 (s, 6H), 1.82 (quint, $J=6.1$ Hz, 4H)。

40

【1588】

50

ステップ4.3-(5-((1S, 2S)-2-(1, 5-オキサゾカン-5-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-167)

MeCN(2.5mL)中のオキシビス(プロパン-3, 1-ジイル)ビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(146-4、193mg、0.437mmol)及び3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-12、100mg、0.291mmol)の溶液にDIPEA(0.25mL、1.5mmol)を加え、得られた溶液をマイクロ波照射下に120℃で3時間撹拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、入手された残渣をDCM中に取り出し、飽和NaHCO₃(水溶液)で洗浄した。有機相を分離し、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~60%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、入手された生成物をDCM中に取り出し、飽和NaHCO₃(水溶液)で洗浄し、相分離器によって相を分離させた。水層をDCMで抽出し、合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製材料を最小限の量のEtOAcに溶解させて、0℃に冷却し、ジエチルエーテルをゆっくりと加えた。溶媒をデカントし、固体材料を真空下で乾燥させた。固体を逆相HPLC(カラム:Xbridge C18 OBD 5um 30x50mm;条件:水/MeCN、10mM NH₄OH含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:25~50%MeCN、3.5分グラジエント;収集した画分には約3滴のギ酸を入れる)によりさらに精製して、I-167のギ酸塩(6.0mg、0.012mmol、4%収率)を白色の固体として得た。MS[M+H]⁺=442.4.¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.94(br s, 1H), 8.24(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29-7.18(m, 1H), 7.08-7.00(m, 1H), 5.06(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.71-4.63(m, 1H), 4.43-4.19(m, 2H), 3.63(t, J=5.3Hz, 4H), 2.96-2.84(m, 1H), 2.68(t, J=6.0Hz, 4H), 2.64-2.55(m, 1H), 2.43-2.35(m, 2H), 2.16-2.03(m, 1H), 2.03-1.85(m, 2H), 1.75-1.55(m, 7H), 1.55-1.44(m, 1H).

【1589】

実施例147:3-(5-((1S, 2S)-2-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン及び3-(5-((1R, 2R)-2-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-168及びI-169)

10

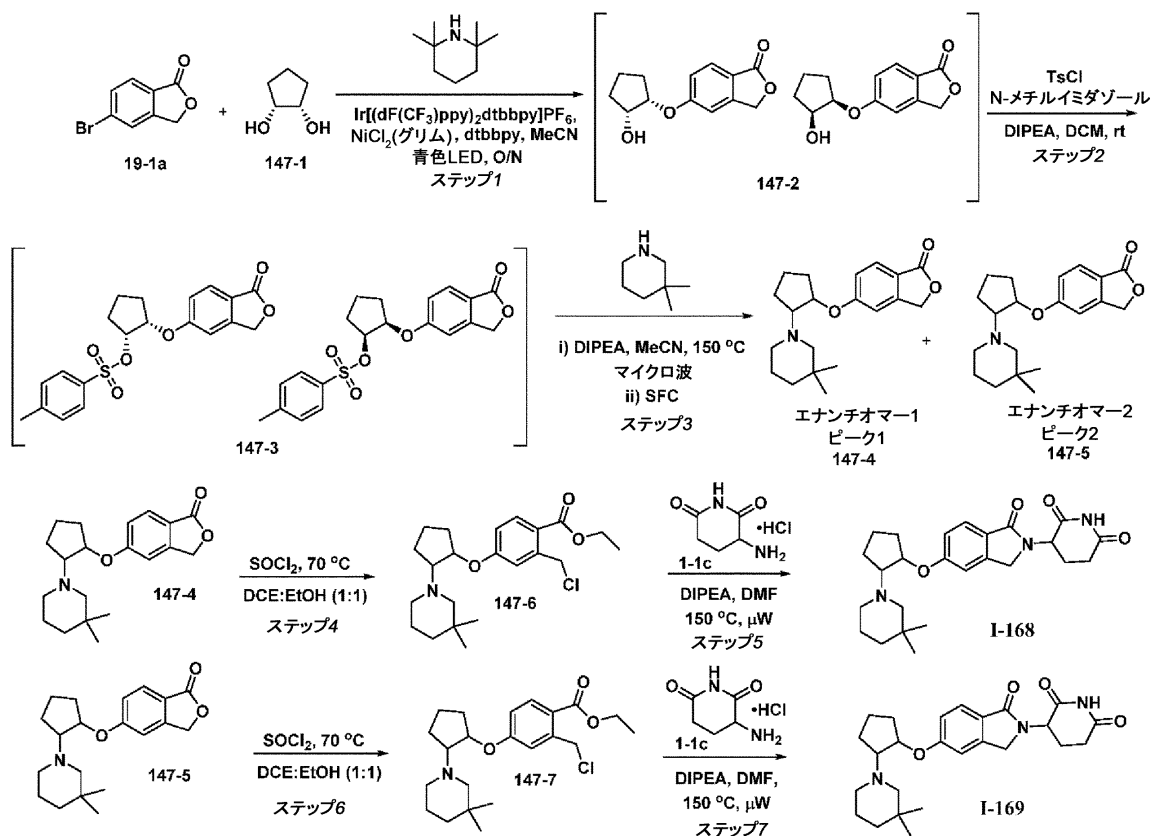
20

30

40

50

【化 3 6 5】



ステップ1. 5-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オンと5-((1*R*, 2*S*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オンとの混合物(147-2)

フラスコ内の5-ブロモイソベンゾフラン-1(3*H*)-オン(19-1a、1.00 g、4.69 mmol)、dtbbpy(63 mg、0.24 mmol)、NiCl₂(グリム)(52 mg、0.24 mmol)及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(53 mg、47 μmol)の混合物にMeCN(15.7 mL)を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。cis-1,2-ペンタンジオール(147-1、0.47 mL、5.6 mmol)及び2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(0.83 mL、4.9 mmol)を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填を2回行った。得られた混合物を青色LED光下で16時間攪拌し、ろ過し、Celite(登録商標)で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、147-2(787 mg、3.36 mmol、72%収率、異性体の混合物)を黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=235.2. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.09(dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.98(d, J=2.1 Hz, 1H), 5.26(s, 2H), 4.66(dt, J=6.3, 4.6 Hz, 1H), 4.32(td, J=5.7, 4.3 Hz, 1H), 2.16-2.06(m, 1H), 2.04-1.79(m, 4H), 1.74-1.61(m, 1H).

【1590】

ステップ2. (1*S*, 2*R*)-2-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネートと(1*R*, 2*S*)-2-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネートとの混合物(147-3)

DCM(3 mL)中の5-((1*S*, 2*R*)-2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オンと5-((1*R*, 2*S*)-2-ヒドロキシシ

クロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1 (3H) -オンとの混合物 (147-2、0.100g、0.427mmol) に TsCl (179mg、0.939mmol) 及び DIPEA (0.30mL、1.7mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次に1-メチルイミダゾール (34μL、0.43mmol) を加え、反応混合物を室温で2.5時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (×3) で抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、147-3 (787mg、3.36mmol、92%収率) をオレンジ色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 389.3. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.74-7.61 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.1Hz, 2H), 6.85 (dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.1Hz, 1H), 5.23-5.10 (m, 2H), 4.91 (td, J=6.1, 4.2Hz, 1H), 4.63 (dt, J=5.9, 4.5Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.15-1.87 (m, 5H), 1.70-1.58 (m, 1H).

【1591】

ステップ3.5 - ((1S, 2S) -2-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1 (3H) -オン及び5 - ((1R, 2R) -2-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1 (3H) -オン (147-4及び147-5)

MeCN (0.3mL) が入ったマイクロ波バイアルに (1S, 2R) -2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネートと (1R, 2S) -2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネートとの混合物 (147-3、0.100g、0.257mmol) 及び3, 3-ジメチルピペリジン (0.04mL、0.3mmol) を加え、バイアルの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物をマイクロ波照射下に150℃で3時間攪拌し、次に水でクエンチし、ジクロロメタン (×3) で抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、黄色の油としての147-4 (53.0mg、0.161mmol、63%収率) 及び異性体生成物の混合物を得た。MS [M+H]⁺ = 330.3. 異性体の混合物をキラルSFC [カラム2.1×25.0cm Chiralpak AD-H; CO₂共溶媒MeOH及び5%水、0.25%イソプロピルアミン含有; イソクラティック法20%共溶媒、25℃において100バールで80g/分] によって分離して、トランス異性体生成物の2つのエナンチオマーを得た: ピーク1: 黄色の油としての2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネートのエナンチオマー1 (147-4、15.0mg、0.045mmol、18%収率)。キラルSFC Rt 2.61分。ピーク2: 黄色の油としての2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネートのエナンチオマー2 (147-5、18.0mg、0.054mmol、21%収率)。キラルSFC Rt 3.00分。絶対立体化学は未決定。

【1592】

ステップ4.2 - (クロロメチル) -4-((-2-(3, 3-ジメチルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) 安息香酸エチルの単一エナンチオマー (147-6)

70℃で攪拌したジクロロエタン (1mL) 及びEtOH (1mL) 中の2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネート (ピーク1、147-4、15mg、0.045mmol) の単一エナンチオマーの溶液に塩化チオニル (0.04mL、0.5mmol) を滴下して加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水で希

釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。得られた混合物をEtOAc (×3) で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮乾固して、147-6を粗製の褐色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺ = 394.2.

【1593】

ステップ5. 3-(5-((2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー (I-168)

DMF (0.75 mL) 中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (1-1c, 15 mg, 0.090 mmol) が入ったフラスコにDIPEA (0.04 mL, 0.2 mmol) を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、DMF (1.1 mL) に溶解した147-6 (18 mg, 0.045 mmol) を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を85℃で一晩攪拌し、次にマイクロ波照射下に150℃で6時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、次に逆相HPLC (方法カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、5 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 45~70% MeCN、3.5 分グラジエント; 収集した画分には約3滴のギ酸を入れる) によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-168 (エナンチオマー-1, 2.1 mg, 4.2 μmol, 9% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 440.3. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.83 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.22 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.78 (ddd, J=7.1, 4.2, 2.0 Hz, 1H), 4.34 (qd, J=16.7, 4.4 Hz, 2H), 3.01 (td, J=8.1, 7.6, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (ddd, J=17.7, 13.3, 5.3 Hz, 2H), 2.74 (ddd, J=17.7, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.56-2.36 (m, 3H), 2.30-2.19 (m, 2H), 2.17-2.00 (m, 2H), 1.82-1.57 (m, 6H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.96 (d, J=8.1 Hz, 6H).

【1594】

ステップ6. 2-(クロロメチル)-4-((2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)安息香酸エチルの単一エナンチオマー (147-7)

70℃で攪拌したジクロロエタン (1 mL) 及びEtOH (1 mL) 中の2-((1-オキソ-1,3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル4-メチルベンゼンスルホネート (ピーク2, 147-5, 18 mg, 0.054 mmol) の単一エナンチオマーの溶液に塩化チオニル (0.05 mL, 0.7 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。得られた混合物をEtOAc (×3) で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮乾固して、147-7を粗製の褐色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺ = 394.4.

【1595】

ステップ7. 3-(5-((2-(3,3-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー (I-169)

DMF (0.75 mL) 中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (1-1c, 18 mg, 0.11 mmol) が入ったフラスコにDIPEA (0.05 mL, 0.3 mmol) を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を室温で

10

20

30

40

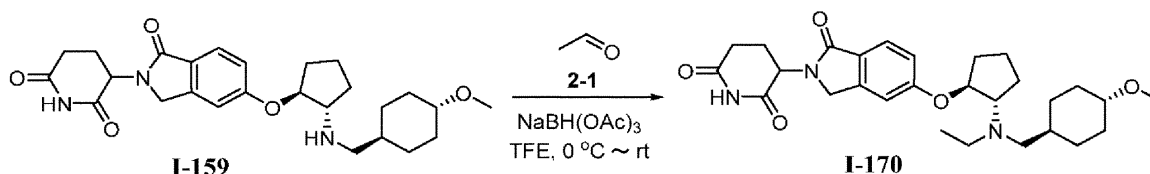
50

15分間攪拌し、次にDMF (1.1 mL) に溶解した147-7 (18 mg、0.054 mmol) を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を85℃で一晩攪拌し、次にマイクロ波照射下に150℃で6時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、次に逆相HPLC (方法カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、5mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 45~70% MeCN、3.5分グラジエント; 収集した画分には約3滴のギ酸を入れる) によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-169 (エナンチオマー2、1.5 mg、2.9 μmol、5% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=440.5. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.82 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.08 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.4, 5.2 Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.34 (qd, J=16.7, 4.5 Hz, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.84 (ddd, J=17.7, 13.3, 5.4 Hz, 1H), 2.74 (ddd, J=17.7, 4.8, 2.5 Hz, 1H), 2.49-2.36 (m, 3H), 2.24-2.10 (m, 3H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.94-1.88 (m, 1H), 1.82-1.57 (m, 6H), 1.29-1.19 (m, 2H), 0.95 (d, J=8.7 Hz, 6H)。

【1596】

実施例148: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチル(((1r, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-170)

【化366】

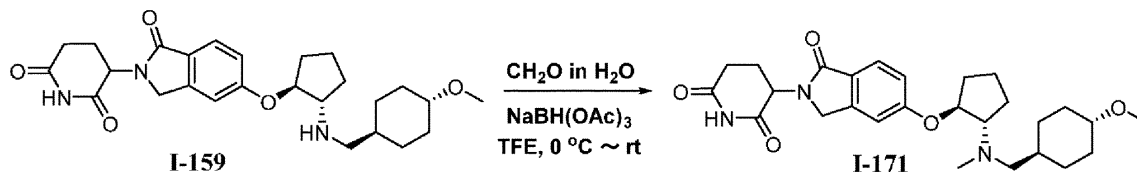


TFE (3 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチル(((1r, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-159、0.10 g、0.21 mmol) 及びアセトアルデヒド (2-1、0.020 g、0.43 mmol) の溶液に0℃でNaBH(OAc)₃ (0.067 g、0.32 mmol) を加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を水でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中5% MeOHで溶出して精製し、I-170 (0.023 mg、0.046 mmol、23% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺=498.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.07 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.08-5.06 (m, 1H), 4.62-4.59 (m, 1H), 4.40-.21 (m, 2H), 3.35-3.33 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.99 (m, 3H), 2.67-2.35 (m, 4H), 2.19-2.13 (m, 2H), 2.02-1.95 (m, 3H), 1.85-1.82 (m, 2H), 1.75-1.25 (m, 7H), 1.05-0.92 (m, 4H), 0.85-0.65 (m, 2H)。

【1597】

実施例 149: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(((1R, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-171)

【化 367】

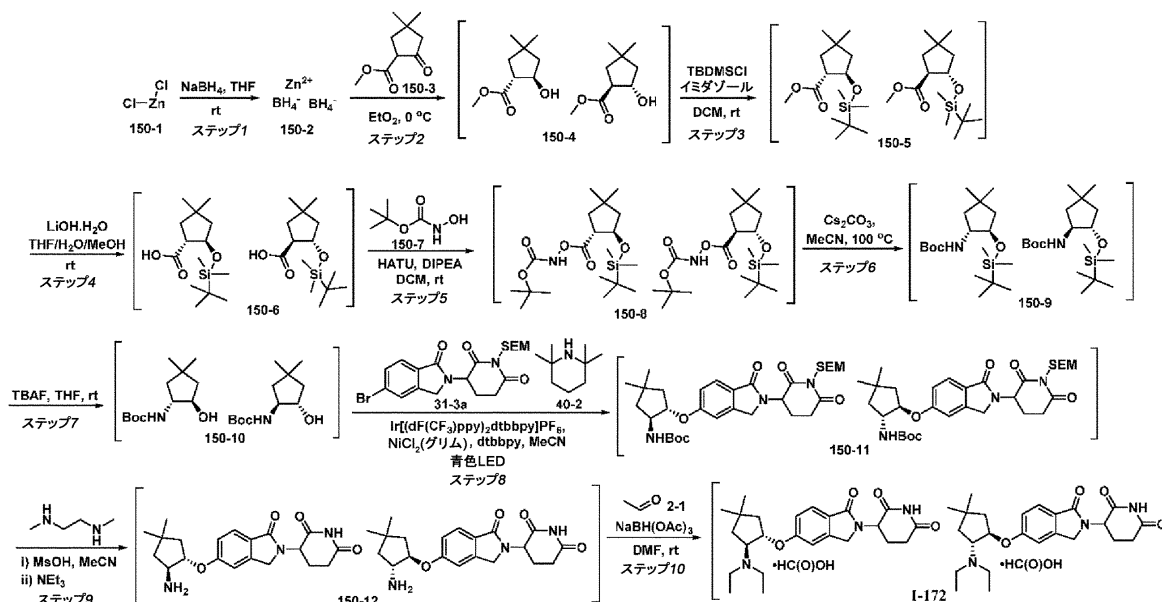


TFE (4 mL) 中の化合物 3-(5-(((1S, 2S)-2-(((1R, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-159、0.10 g、0.21 mmol) 及びホルムアルデヒド (水中 37%) (0.04 mL、0.4 mmol) の溶液に 0°C で $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.067 g、0.32 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM 中 4% MeOH で溶出して精製し、I-171 (0.040 mg、0.082 mmol、39% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 484.3$. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1H), 7.61 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.09–5.04 (m, 1H), 4.68–4.65 (m, 1H), 4.41–4.23 (m, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.0–2.67 (m, 3H), 2.67–2.33 (m, 2H), 2.15–2.08 (m, 5H), 2.07–1.96 (m, 4H), 1.83–1.36 (m, 6H), 1.51–1.48 (m, 2H), 1.25–1.22 (m, 2H), 0.83–0.80 (m, 2H).

【1598】

実施例 150: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンと 3-(5-(((1R, 2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩との混合物 (I-172)

【化 3 6 8】



ステップ 1. テトラヒドロホウ酸亜鉛 (I I) (150-2)

撈拌子を入れた 100 mL 丸底フラスコに塩化亜鉛 (150-1、3.04 g、22.3 mmol) 及び水素化ホウ素ナトリウム (1.95 g、51.4 mmol) を加え、フラスコを窒素ガスでパージした。次に THF (50 mL) を加え、得られた混合物を室温で 3 日間撈拌した。この反応混合物をろ過すると、150-2 が無色の溶液 (約 0.4 M) として得られ、これを精製なしに次のステップで直接使用した。

【1599】

ステップ 2. (1R, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチルと (1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチルとの混合物 (150-4)

Et₂O (8 mL) に溶解し、0 °C に冷却した 4, 4 - ジメチル - 2 - オキソシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチル (150-3、420 mg、2.47 mmol) にテトラヒドロホウ酸亜鉛 (I I) (150-2、7.5 mL、3.0 mmol、THF 中 0.4 M) を加え、得られた溶液を 0 °C で 1 時間撈拌した。この反応混合物を飽和酢酸アンモニウム水溶液 (10 mL) で滴下してクエンチし、次に 15 分間撈拌した。水相をジクロロメタンで抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0 ~ 40 % EtOAc で溶出して精製し、150-4 (284 mg、1.65 mmol、67 % 収率) をトランス異性体の混合物として得た。MS [M+H]⁺ = 173.3. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.45 (qd, J = 7.9, 0.5 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.83 (ddd, J = 10.5, 8.9, 7.9 Hz, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 2H), 1.73 - 1.63 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 1H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H)。

【1600】

ステップ 3. (1R, 2R) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4, 4 - ジメチルシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチルと (1S, 2S) - 2 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 4, 4 - ジメチルシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチルとの混合物 (150-5)

DCM (6 mL) に溶解した (1R, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチルと (1S, 2S) - 2 - ヒドロキシ - 4, 4 - ジメチルシクロペンタン - 1 - カルボン酸メチルとの混合物 (150-4、284 mg、1.65 mmol) 及びイミダゾール (289 mg、4.25 mmol) に TBDMSCl (2

95 mg、1.96 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAc (80 mL)で希釈し、水 (20 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (20 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、150-5 (522 mg、1.73 mmol) が得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。MS $[M+H]^+ = 287.3$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 4.52-4.38 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.81 (ddd, $J=10.0, 8.7, 6.9$ Hz, 1H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.59 (dd, $J=12.9, 10.1$ Hz, 1H), 1.45 (ddd, $J=12.9, 6.7, 1.0$ Hz, 1H), 1.08 (s, 3H), 1.03 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.02 (d, $J=3.5$ Hz, 6H).
【1601】

10

ステップ4. (1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボン酸と(1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボン酸との混合物 (150-6)

(1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボン酸メチルと(1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボン酸メチルとの混合物 (150-5, 522 mg、1.82 mmol) 及び水酸化リチウム-水和物 (777 mg、18.5 mmol) をTHF (3 mL)、MeOH (3 mL)、及び水 (1 mL) に溶解し、室温で一晩攪拌した。この反応液を水 (60 mL) で希釈し、1N HCl (水溶液) 溶液で約pH5に酸性化した。この水溶液混合物をEtOAc (3×100 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮すると、150-6 (465 mg、1.62 mmol、89%収率) が無色の油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。MS $[M+H]^+ = 273.4$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.05 (s, 1H), 4.43 (q, $J=6.7$ Hz, 1H), 2.66 (ddd, $J=9.7, 8.9, 6.5$ Hz, 1H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.49 (dd, $J=12.8, 9.7$ Hz, 1H), 1.37 (ddd, $J=12.7, 6.5, 1.0$ Hz, 1H), 1.05 (s, 3H), 0.99 (s, 3H), 0.84 (s, 9H), 0.01 (d, $J=2.0$ Hz, 6H).

20

30

【1602】

ステップ5. tert-ブチル((1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボニル)オキシ)カルバメートとtert-ブチル((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボニル)オキシ)カルバメートとの混合物 (150-8)

DCM (8 mL) に溶解した(1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボン酸と(1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボン酸との混合物 (150-6, 465 mg、1.71 mmol)、N-Boc-ヒドロキシルアミン (150-7, 258 mg、1.94 mmol)、及びHATU (692 mg、1.82 mmol) にDIPEA (0.75 mL、4.3 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をEtOAc (150 mL) で希釈し、水 (30 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~20% EtOAcで溶出して精製し、150-8 (347 mg、0.851 mmol、50%収率) を無色の油として得た。MS $[M+H]^+ = 386.5$. ^1H NMR (400 MHz, DCM- d_2) δ 7.84 (s, 1H), 4.55 (dt, $J=7.3, 6.4$ Hz, 1H

40

50

), 2.97 (ddd, $J=9.8, 9.0, 6.6$ Hz, 1H), 1.91 (ddd, $J=13.0, 9.0, 1.1$ Hz, 1H), 1.82 (dd, $J=12.9, 7.3$ Hz, 1H), 1.66 (dd, $J=13.0, 9.8$ Hz, 1H), 1.54–1.49 (m, 1H), 1.47 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.86 (s, 9H), 0.03 (d, $J=2.1$ Hz, 6H).

【1603】

ステップ6. tert-ブチル((1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートと tert-ブチル((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートとの混合物(150-9)

MeCN (7mL) 中の tert-ブチル((1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボニル)オキシカルバメートと tert-ブチル((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンタン-1-カルボニル)オキシカルバメートとの混合物(150-8, 347mg, 0.896mmol)及び炭酸セシウム(336mg, 1.03mmol)を100℃で5時間攪拌した。次に反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite(登録商標)でろ過した。ろ液を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~20%EtOAcで溶出して精製し、150-9(108mg, 0.315mmol, 35%収率)を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+=344.4$. ^1H NMR (400MHz, DCM- d_2) δ 4.45 (s, 1H), 3.85–3.68 (m, 1H), 1.89 (dd, $J=13.1, 7.8$ Hz, 1H), 1.75 (dd, $J=13.1, 7.2$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.28–1.21 (m, 2H), 1.08 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (d, $J=4.9$ Hz, 6H).

【1604】

ステップ7. tert-ブチル((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートと tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートとの混合物(150-10)

THF (2mL) 中の tert-ブチル((1R, 2R)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートと tert-ブチル((1S, 2S)-2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートとの混合物(150-9, 30.9mg, 0.128mmol)にTBAF(THF中1M)(0.350mL, 0.350mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応液を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~50%EtOAcで溶出して精製し、150-10(30.9mg, 0.128mmol, 52%収率)を得た。MS $[M+H-t-Bu]^+=174$. ^1H NMR (400MHz, クロロホルム- d) δ 4.67 (s, 1H), 3.84–3.72 (m, 1H), 1.91 (ddd, $J=11.6, 8.1, 3.5$ Hz, 2H), 1.53 (dd, $J=13.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.45 (s, 9H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 3H).

【1605】

ステップ8. tert-ブチル((1S, 2S)-2-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートと tert-ブチル((1R, 2R)-2-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートとの混合物(150-11)

窒素でパージした tert-ブチル((1R, 2R)-2-ヒドロキシ-4,4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートと tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキ

10

20

30

40

50

シー 4, 4-ジメチルシクロペンチル) カルバメートとの混合物 (150-10、30.0 mg、0.131 mmol)、3-(5-ブromo-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (31-3a、62.0 mg、0.137 mmol)、NiCl₂ (グリム) (1.4 mg、6.5 μmol)、dtbbpy (1.8 mg、6.5 μmol)、及び Ir [(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (1.5 mg、1.3 μmol) に MeCN (1 mL) 及び 2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (40-2、0.024 mL、0.14 mmol) を加え、得られた混合物を青色 LED 光下に室温で 18 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、Celite (登録商標) でろ過し、EtOAc でリンスした。ろ液を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中 0~100% EtOAc で溶出して精製し、150-11 (29.1 mg、0.034 mmol、26% 収率) を黄色の固体として得た。MS [M+H₂O]⁺ = 619.5. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 7.71 (dd, J = 8.6, 4.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.25-5.05 (m, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.69-3.50 (m, 2H), 3.06-2.77 (m, 2H), 2.31 (dd, J = 13.7, 4.7 Hz, 1H), 2.21-2.13 (m, 1H), 2.11-2.01 (m, 2H), 1.66 (dd, J = 13.9, 4.2 Hz, 1H), 1.48-1.44 (m, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.13 (d, J = 7.9 Hz, 6H), 0.95-0.89 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1606】

ステップ 9. 3-(5-((1S, 2S) -2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンと 3-(5-((1R, 2R) -2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンとの混合物 (150-12)

MeCN (1 mL) 中の tert-ブチル ((1S, 2S) -2-((2-(2, 6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) -4, 4-ジメチルシクロペンチル) カルバメートと tert-ブチル ((1R, 2R) -2-((2-(2, 6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) -4, 4-ジメチルシクロペンチル) カルバメートとの混合物 (150-11、29 mg、0.048 mmol) にメタンスルホン酸 (0.013 mL、0.20 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を 0℃ に冷却し、窒素流下にある間、TEA (0.067 mL、0.48 mmol) を加えた。この溶液を室温に加温し、次に 30 分間攪拌した。次に N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (6 μL、0.05 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を約半分の容積に濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液と水との 1:1 混合物 (30 mL) を加えた。この水溶液混合物を DCM/イソプロパノール 4:1 混合物 (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、150-12 が黄色の固体として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺ = 372.4.

【1607】

ステップ 10. 3-(5-((1S, 2S) -2-(ジエチルアミノ) -4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンと 3-(5-((1R, 2R) -2-(ジエチルアミノ) -4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン HC(O)OH 塩との混合物 (I-172)

DMF (0.5 mL) に溶解した 3-(5-((1S, 2S) -2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジ

10

20

30

40

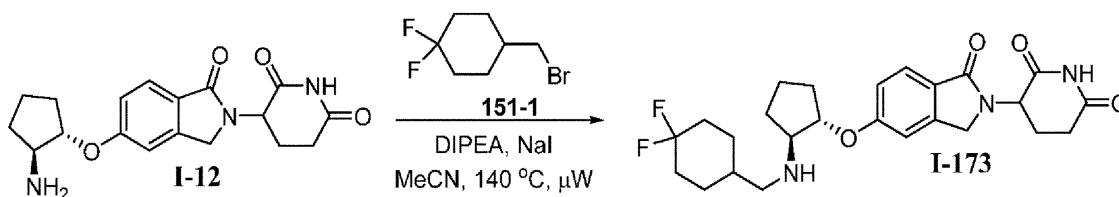
50

ン-2, 6-ジオンと3-(5-((1R, 2R)-2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの混合物(150-12、18mg、0.048mmol)及びアセトアルデヒド(2-1、8μL、0.15mmol)にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(56mg、0.26mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物をEtOAc(45mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)及びブライン(10mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~80%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、次に逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:10~30%MeCN、3.5分グラジエント)によりさらに精製して、I-172のギ酸塩(6.0mg、0.012mmol、25%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=428.4. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.95(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.16(s, 1H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 5.06(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.76-4.63(m, 1H), 4.45-4.18(m, 2H), 3.48(dt, J=11.8, 6.3Hz, 2H), 2.97-2.83(m, 1H), 2.63-2.51(m, 3H), 2.44-2.31(m, 2H), 1.98(dd, J=14.3, 7.5Hz, 2H), 1.72(dd, J=12.3, 7.2Hz, 1H), 1.55-1.35(m, 2H), 1.06(d, J=4.6Hz, 6H), 0.94(t, J=7.0Hz, 6H).

【1608】

実施例151: 3-(5-((1S, 2S)-2-((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-173)

【化369】



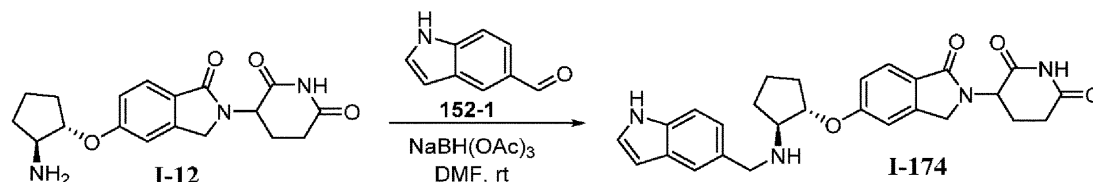
MeCN(1.5mL)中の3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-12、100mg、0.291mmol)の溶液に4-(ブロモメチル)-1, 1-ジフルオロシクロヘキササン(151-1、68mg、0.32mmol)及びDIPEA(153μL、0.874mmol)を加え、得られた混合物をマイクロ波中140℃で45分間攪拌した。NaI(48mg、0.32mmol)を加え、攪拌をマイクロ波中140℃で2時間45分継続した。次に反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液水溶液(20mL)に加え、DCM中20%i-PrOH(×2)で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~15%i-PrOH(0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、I-173(20mg、0.040mmol、14%収率)をクリーム色の固体として得た。MS [M+H]⁺=476.4. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.95(s, 1H), 7.61(d, J=8.4Hz, 1H), 7.17(s, 1H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 5.11-4.97(m, 1H), 4.65-4.52(m, 1H), 4.44-4.19(m, 2H), 3.18-3.03(m, 1H), 2.90(ddd, J=18.3, 13.6

, 5.4 Hz, 1H), 2.59 (d, J=17.6 Hz, 1H), 2.47–2.28 (m, 2H), 2.17–2.05 (m, 1H), 2.04–1.87 (d, J=13.0 Hz, 4H), 1.86–1.58 (m, 8H), 1.56–1.38 (m, 2H), 1.21–1.07 (m, 2H).

【1609】

実施例152: 3-(5-(((1S, 2S)-2-((1H-インドール-5-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-174)

【化370】



窒素雰囲気下にあるDMF (2 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、100 mg、0.291 mmol) の溶液に、1H-インドール-5-カルバルデヒド (152-1、46.5 mg、0.320 mmol) を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (185 mg、0.874 mmol) を加え、攪拌を室温で一晩継続した。次に反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) に加え、DCM中20% i-PrOH (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~20% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、次にシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~15% i-PrOH (0.1% NEt₃ 含有) で溶出してさらに精製し、I-174 (12 mg、0.023 mmol、8% 収率) をクリーム色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 473.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.95 (s, 2H), 7.56 (dd, J=8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.31 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.11–7.05 (m, 2H), 6.99 (dd, J=8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.37–6.33 (m, 1H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.69–4.62 (m, 1H), 4.36–4.09 (m, 2H), 3.95–3.68 (m, 2H), 3.20–3.12 (m, 1H), 2.91 (ddd, J=18.1, 13.7, 5.4 Hz, 1H), 2.60 (d, J=17.1 Hz, 1H), 2.39 (td, J=13.1, 4.5 Hz, 1H), 2.21–2.09 (m, 1H), 2.04–1.84 (m, 2H), 1.84–1.60 (m, 3H), 1.53 (d, J=9.3 Hz, 1H).

【1610】

実施例153: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-(tert-ブトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-175)

10

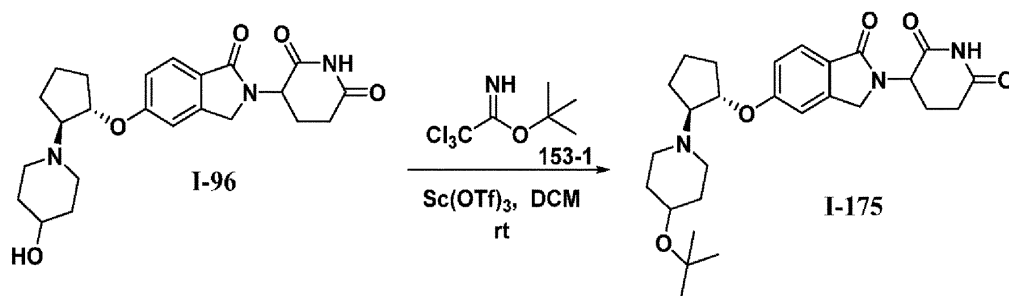
20

30

40

50

【化 3 7 1】

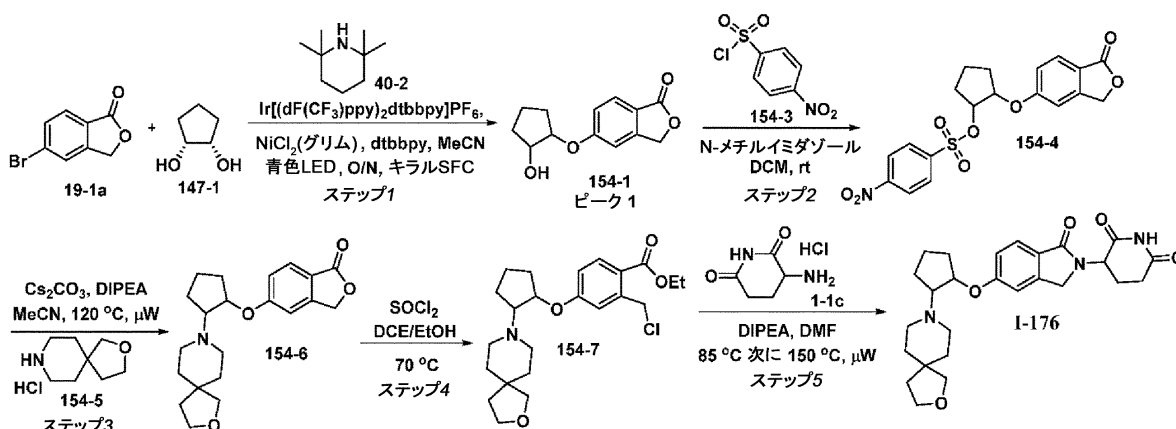


2, 2, 2-トリクロロアセトイミド酸 *tert*-ブチル (153-1、5.0 μ L、0.028 mmol) を乾燥 DCM (0.25 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-96、10 mg、0.023 mmol) 及びスカンジウムトリフレート (1.2 mg、2.3 μ mol) の懸濁液に加え、得られた混合物を室温で 24 時間攪拌した。さらにスカンジウムトリフレート (1.2 mg、2.3 μ mol) 及び 2, 2, 2-トリクロロアセトイミド酸 *tert*-ブチル (5 μ L、0.03 mmol) を加え、攪拌を室温で数日間継続した。次に反応混合物を Celite (登録商標) でろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相 HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエント) により精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-175 (3.0 mg、5.3 μ mol、23% 収率) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 484.4$ 。 ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.07 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.08–6.95 (m, 2H), 5.18–5.07 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.43–4.22 (m, 2H), 3.55 (s, 1H), 3.25–2.74 (m, 6H), 2.60–2.24 (m, 3H), 2.24–2.01 (m, 3H), 1.94–1.66 (m, 6H), 1.56 (s, 2H), 1.16 (s, 9H)。

【1611】

実施例 154: 3-(5-((2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンの単一エナンチオマー (I-176)

【化 3 7 2】



ステップ 1. 5-((2-ヒドロキシシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの単一エナンチオマー (154-1)

5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン (19-1a、2.50 g、11.7

10

20

30

40

50

mmol)、dtbbpy (157mg、0.587mmol)、NiCl₂ (グリム) (129mg、0.587mmol)、及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆ (131mg、0.117mmol) 及びMeCN (35mL) をフラスコに入れ、次にフラスコの排気及び窒素充填を3回行った。cis-1, 2-ペンタンジオール (147-1、1.17mL、14.1mmol) 及び2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (40-2、2.1mL、12mmol) を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填をさらに2回行った。得られた混合物を青色LED光下に室温で18時間撹拌した。反応混合物をろ過し、Celite (登録商標) で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、シス異性体の混合物として所望の生成物 (1.96g、8.37mmol、71%収率) を黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 235.3. 異性体の混合物をキラルSFC [カラム: 2.1 × 25.0cm Chiralpak AD-H; CO₂ 共溶媒: 20% MeOH: 25°Cにおいて125バールで流量80g/分] によって分離し、2つのシス異性体を得た: ピーク1: 154-1 (1.01g、4.32mmol、37%収率) 淡黄色の油として。キラルSFC R_t = 1.71分。ピーク2: 154-2 (1.03g、4.38mmol、37%収率) 淡黄色の油として。キラルSFC R_t = 1.87分。絶対立体化学は未決定。

【1612】

ステップ2. 2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル 4-ニトロベンゼンスルホネートの単一エナンチオマー (154-4)

DCM (14.2mL) 中の154-1 (ピーク1、0.500g、2.13mmol) の溶液に4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (154-3、1.42g、6.40mmol) 及び1-メチルイミダゾール (0.34mL、4.27mmol) を加え、得られた混合物を室温で20時間撹拌した。さらなる4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (378mg、1.71mmol) 及び1-メチルイミダゾール (0.17mL、2.1mmol) を加え、撹拌を室温で2時間継続した。次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタン (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。Celite (登録商標) 残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、シリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAcで溶出してさらに精製し、154-4 (738mg、1.76mmol、82%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 420.2.

【1613】

ステップ3. 5-((2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル) シクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1(3H)-オンの単一エナンチオマー (154-6)

MeCN (1.4mL) 中の2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン塩酸塩 (154-5、83.0mg、0.465mmol) 及びCs₂CO₃ (0.186g、0.572mmol) の懸濁液を室温で20分間撹拌した。次に懸濁液を154-4 (0.150g、0.358mmol) に加え、続いてDIPEA (0.094mL、0.54mmol) を加えた。得られた混合物を超音波処理を伴い窒素で20分間パージし、次にマイクロ波照射下に120°Cで3時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc、次にDCM中0~20% MeOHで溶出して精製し、154-6 (81.5mg、0.228mmol、64%収率) をクリーム色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 358.2. ¹H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 7.79 (d, J = 8.5Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.5, 2.1Hz, 1H), 6.95-6.85 (m, 1H), 5.24 (s, 2H), 4.91-4.74 (m, 1H), 3.83 (t, J = 7.1Hz, 2H), 3.53 (s, 2H), 3.03-2.92 (m,

10

20

30

40

50

1 H), 2.67–2.48 (m, 4 H), 2.15–2.05 (m, 2 H), 1.83–1.59 (m, 10 H).

【1614】

ステップ4. 4-((2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-2-(クロロメチル)安息香酸エチルの単一エナンチオマー(154-7)

70℃でジクロロエタン(1.1 mL)及びEtOH(1.1 mL)中の154-6(81.5 mg、0.228 mmol)の攪拌懸濁液に塩化チオニル(0.20 mL、2.7 mmol)を滴下して加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。水層をEtOAc(×3)で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮乾固して、154-7を粗製の褐色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに進ませた。MS [M+H]⁺=422.4.

【1615】

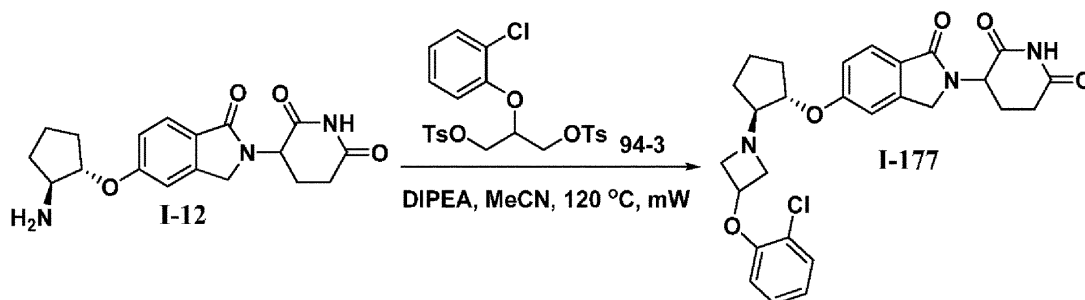
ステップ5. 3-(5-((2-(2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー(I-176)

DMF(0.9 mL)中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1-1c、75.0 mg、0.456 mmol)が入ったフラスコにDIPEA(0.2 mL、1 mmol)を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、DMF(1.37 mL)に溶解した154-7(96 mg、0.23 mmol)を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。この反応混合物を85℃で一晩、次にマイクロ波照射下に150℃で5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc:EtOH(v/v=3:1、1% NEt₃含有)で溶出して精製し、I-176(61.7 mg、0.128 mmol、56%収率)をクリーム色の固体として得た。MS [M+H]⁺=468.2. ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (dt, J=8.7, 1.9 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.77–4.63 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 9.6 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 7.9 Hz, 1H), 3.69 (t, J=7.1 Hz, 2H), 3.44 (dd, J=11.6, 5.1 Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.97–2.80 (m, 2H), 2.63–2.53 (m, 2H), 2.46–2.34 (m, 4H), 2.06–1.90 (m, 3H), 1.70–1.57 (m, 5H), 1.51–1.45 (m, 4H). 絶対立体化学は未決定。

【1616】

実施例155: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-177)

【化373】



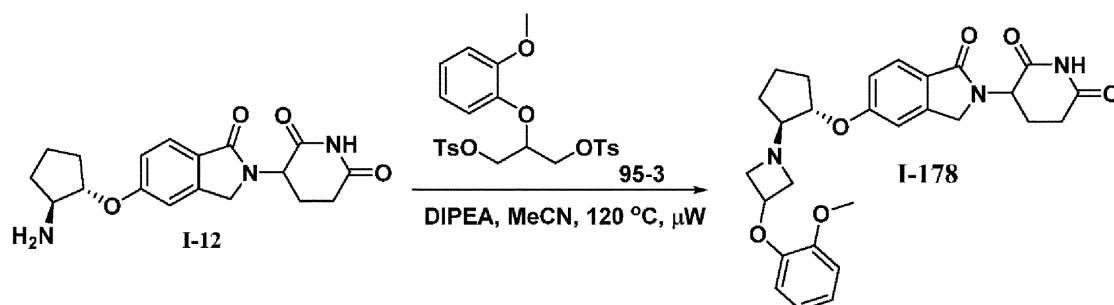
MeCN(0.75 mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペン

チル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、50.0 mg、0.146 mmol) 及び 2-(2-クロロフェノキシ) プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (94-3、74.4 mg、0.146 mmol) の溶液に DIPEA (0.10 mL、0.57 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 8 時間攪拌し、次に濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~50% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-177 (34.0 mg、0.063 mmol、44% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=510.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.61 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.34-7.26 (m, 2H), 7.14 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.03 (dd, J=8.3, 2.2 Hz, 1H), 6.89-6.82 (m, 2H), 5.06 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.77 (quint, J=5.5 Hz, 1H), 4.61-4.54 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 5.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 4.9 Hz, 1H), 3.73 (q, J=7.9, 7.4 Hz, 2H), 3.13-3.01 (m, 2H), 2.98-2.82 (m, 2H), 2.65-2.54 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.85-1.75 (m, 1H), 1.75-1.55 (m, 3H), 1.50-1.36 (m, 1H).

【1617】

実施例 156: 3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-メトキシフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-178)

【化 374】



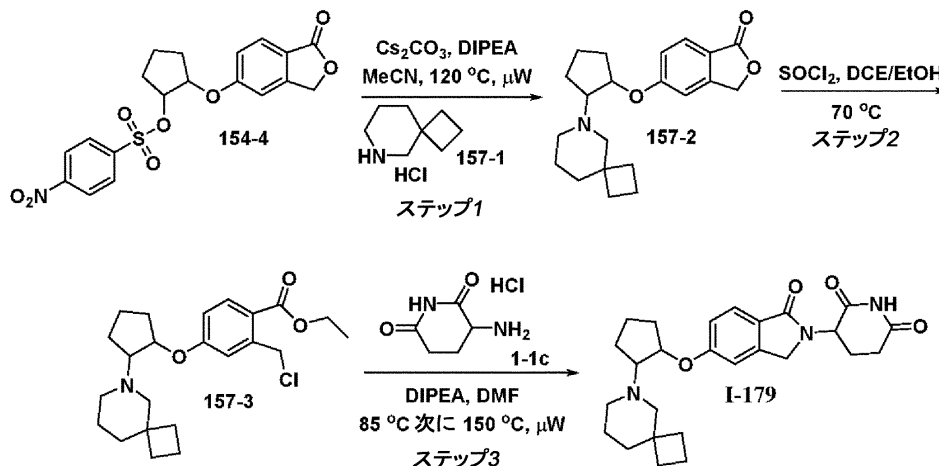
MeCN (0.75 mL) 中の 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、33 mg、0.099 mmol) 及び 2-(2-メトキシフェノキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (95-3、50 mg、0.099 mmol) の溶液に DIPEA (0.052 mL、0.30 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 8 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、シリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-178 (16 mg、0.028 mmol、29% 収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M+H]⁺=506.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.04 (d, J=8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.86-6.79 (m, 1H), 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.10-5.01 (m, 1H), 4.75-4.66 (m, 1H), 4.62-4.54 (m, 1H), 4.39 (dd, J=17.2, 5.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J=17.3, 5.3 Hz, 1H), 3.74 (m, 5H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.90 (ddd, J=18.4, 13.4,

5.4 Hz, 2H), 2.63–2.54 (m, 1H), 2.46–2.33 (m, 1H), 2.21–2.07 (m, 1H), 2.04–1.92 (m, 1H), 1.84–1.54 (m, 4H), 1.49–1.38 (m, 1H).

【1618】

実施例157: 3-(5-((2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー (I-179)

【化375】



ステップ1. 5-((2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの単一エナンチオマー (157-2)

MeCN (1.2 mL) 中の 154-4 (実施例154、ステップ2、0.150 g、0.358 mmol) の懸濁液に 6-アザスピロ[3.5]ノナン (157-1、54.0 mg、0.429 mmol)、及び DIPEA (0.094 mL、0.54 mmol) を順次加え、得られた混合物を超音波処理を伴い窒素で20分間パージし、次にマイクロ波照射下に120 °Cで3時間撹拌した。この反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc で溶出して精製し、157-2 (83.0 mg、0.243 mmol、68% 収率) を淡褐色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 341.9$. ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84–7.76 (m, 1H), 7.13–7.04 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.84–4.60 (m, 1H), 3.04–2.91 (m, 1H), 2.55–2.21 (m, 4H), 2.06–1.93 (m, 2H), 1.91–1.59 (m, 10H), 1.56–1.43 (m, 4H).

【1619】

ステップ2. 4-((2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-2-(クロロメチル)安息香酸エチルの単一エナンチオマー (157-3)

ジクロロエタン (1.2 mL) 及びエタノール (1.2 mL) 中の 157-2 (83.0 mg、0.243 mmol) の懸濁液を70 °Cで撹拌し、次に塩化チオニル (0.21 mL、2.9 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を70 °Cで一晩撹拌し、次に室温に冷却し、水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。反応混合物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮乾固して、157-3 を粗製の褐色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに回した。MS $[M+H]^+ = 406.3$.

【1620】

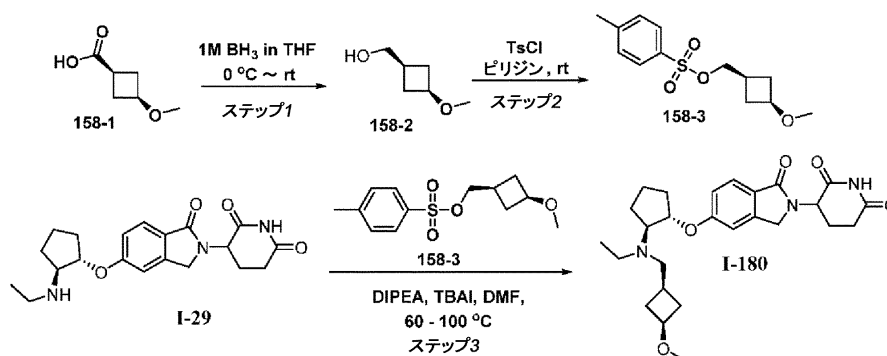
ステップ3. 3-(5-((2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのシス異性体の単一エナンチオマー (I-179)

DMF (1 mL) 中の 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 (I-1c、80.0 mg、0.486 mmol) の溶液が入ったフラスコに DIPEA (0.2 mL、1 mmol) を加え、フラスコの排気及び窒素充填を 3 回行った。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に DMF (1.5 mL) に溶解した 157-3 (99.0 mg、0.243 mmol) を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填を 3 回行った。反応混合物を 85 °C で一晩攪拌し、次にマイクロ波照射下に 150 °C で 4 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、粗製材料を得た。この材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% NEt₃ 含有) で溶出してさらに精製し、I-179 (21.8 mg、0.045 mmol、19% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=452.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.07 (dt, J=8.5, 2.6 Hz, 1H), 5.07 (ddd, J=13.4, 5.2, 1.9 Hz, 1H), 4.77-4.64 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.1, 9.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.2, 6.7 Hz, 1H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.43-2.23 (m, 5H), 2.07-1.92 (m, 2H), 1.92-1.74 (m, 3H), 1.72-1.57 (m, 7H), 1.56-1.46 (m, 1H), 1.45-1.35 (m, 4H). 絶対立体化学は未決定。

【1621】

実施例 158: 3-(5-((1S, 2S)-2-(エチル((1S, 3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-180)

【化 376】



ステップ 1. ((1S, 3S)-3-メトキシシクロブチル)メタノール (158-2)

0 °C で THF (20 mL) 中の cis-3-メトキシシクロブタン-1-カルボン酸 (158-1、1.0 g、7.7 mmol) の溶液に THF 中の 1M BH₃ (17 mL、17 mmol) を加えた。得られた混合物を室温になるまでゆっくりと加温させておき、次に室温で 18 時間攪拌した。MeOH を滴下して加えることにより、この反応混合物をゆっくりとクエンチし、次に 20 分間攪拌した。次に混合物を濃縮乾固した。この粗製材料を MeOH (50 mL) に溶解させて、室温で 3 時間攪拌し、次に濃縮乾固して、粗製 158-2 (910 mg、7.8 mmol) を得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに回した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.45 (t, J=5.4 Hz, 1H), 3.76-3.56 (m, 1H), 3.35-3.29 (m, 2H), 3.08 (s, 3H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.97-1.77 (m, 1H), 1.51 (tdd, J=9.2, 7.7, 2.7 Hz, 2H).

【1622】

ステップ 2. ((1S, 3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼン

スルホネート (158-3)

ピリジン (12 mL) 中の ((1S, 3S)-3-メトキシシクロブチル) メタノール (158-2, 910 mg, 7.83 mmol) の溶液に塩化トシル (2.20 g, 11.8 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、水で洗浄した。相を分離させて、水相を EtOAc (×1) で抽出した。合わせた有機分を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって 0~100% EtOAc / ヘプタンで溶出して精製し、158-3 (1.40 g, 5.18 mmol, 66% 収率) を無色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 271.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57-7.43 (m, 2H), 3.97 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.73-3.52 (m, 1H), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.28-1.94 (m, 3H), 1.56-1.37 (m, 2H)。

10

【1623】

ステップ 3.3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (エチル((1S, 3R) - 3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-180)

DMF (0.6 mL) に溶解した 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-29, 91 mg, 0.25 mmol) 及び ((1S, 3S) - 3-メトキシシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (158-3, 199 mg, 0.735 mmol) に DIPEA (0.2 mL, 1 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 18 時間攪拌し、次に 60°C で 16 時間攪拌した。TBAI (触媒量) 及びさらに ((1S, 3S) - 3-メトキシシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (158-3, 約 150~200 mg) を加え、攪拌を 100°C で 3 日間継続した。さらに ((1S, 3S) - 3-メトキシシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (158-3, 約 200 mg) 及び TBAI を加え、攪拌を 100°C で 3 時間継続した。さらに DIPEA (200 µL) を加え、攪拌を 100°C で 4 時間継続した。この反応混合物を室温に冷却し、アセトンで希釈し、Celite (登録商標) で濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1) で溶出して精製し、さらに C-18 カラムでの逆相クロマトグラフィーによって調整剤として 0.1% ギ酸を含有する水中 10~60% MeCN で溶出して精製した。入手された材料を逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 µm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN, 5 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~95% MeCN, 3.5 分グラジエント) によってさらに精製し、I-180 (22 mg, 0.045 mmol, 18% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 470.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 13.6, 5.1, 2.1 Hz, 1H), 4.67-4.56 (m, 1H), 4.46-4.16 (m, 2H), 3.65 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.24 (tt, J = 8.8, 4.0 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 3.01-2.81 (m, 1H), 2.72-2.56 (m, 1H), 2.45-2.19 (m, 5H), 2.07-1.78 (m, 5H), 1.73-1.57 (m, 3H), 1.54-1.34 (m, 3H), 0.95 (t, J = 7.0 Hz, 3H)。

20

30

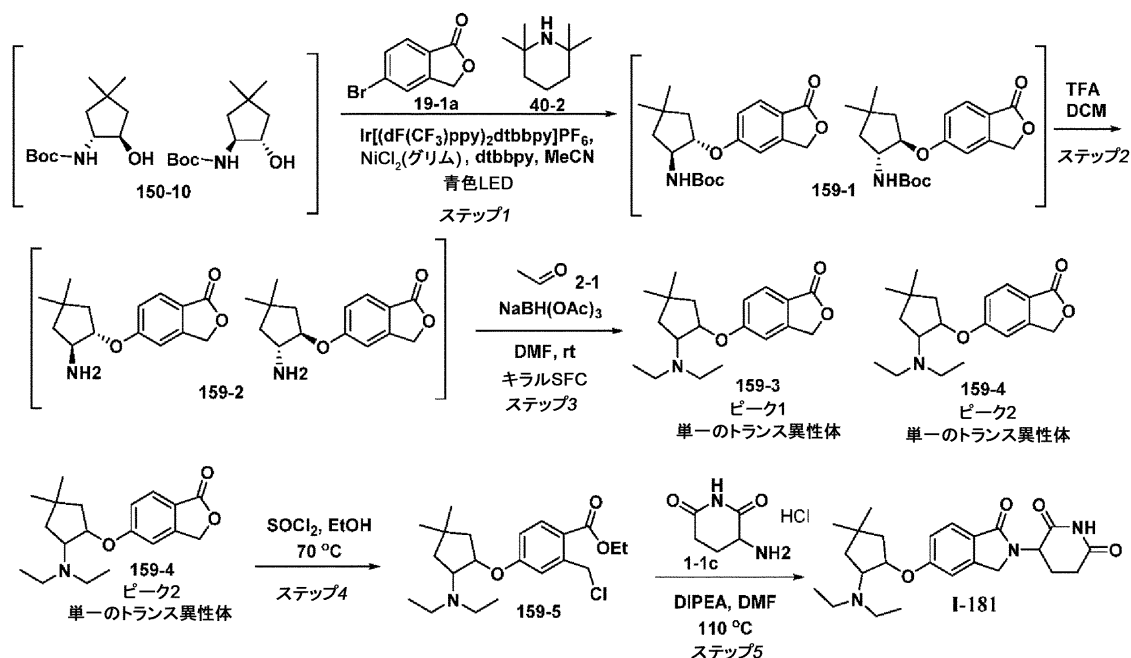
40

【1624】

実施例 159: trans-3 - (5 - ((2 - (ジエチルアミノ) - 4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー (I-181)

50

【化 3 7 7】



ステップ1. *tert*-ブチル((1*S*, 2*S*)-4, 4-ジメチル-2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメートと *tert*-ブチル((1*S*, 2*S*)-4, 4-ジメチル-2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメートとの混合物(159-1)

窒素雰囲気下にある5-ブロモイソベンゾフラン-1(3*H*)-オン(19-1a、43.2mg、0.203mmol)、*tert*-ブチル((1*R*, 2*R*)-2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートと *tert*-ブチル((1*S*, 2*S*)-2-ヒドロキシ-4, 4-ジメチルシクロペンチル)カルバメートとの混合物(150-10、42mg、0.18mmol)、NiCl₂(グリム)(2mg、9μmol)、dtbbpy(2mg、9μmol)、及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(2mg、2μmol)にMeCN(1mL)及び2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(40-2、34μL、0.20mmol)を加え、得られた混合物を青色LED光下に室温で2時間攪拌した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite(登録商標)でろ過した。ろ液を収集し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~70% EtOAcで溶出して精製し、159-1(47.1mg、0.117mmol、64%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=362.4。¹H NMR(400MHz, DCM-d₂) δ 7.79(d, J=8.5Hz, 1H), 7.09(d, J=8.6Hz, 1H), 7.02(s, 1H), 5.25(s, 2H), 4.78-4.67(m, 1H), 4.32-4.20(m, 1H), 2.09(dd, J=13.9, 7.2Hz, 2H), 1.70(dd, J=14.0, 4.1Hz, 1H), 1.53-1.48(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.18(s, 3H), 1.17(s, 3H)。

【1625】

ステップ2. 5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オンと5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3*H*)-オンとの混合物(159-2)

DCM(1mL)中の *tert*-ブチル((1*S*, 2*S*)-4, 4-ジメチル-2-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメートと *tert*-ブチル((1*S*, 2*S*)-4, 4-ジメチル-2-((1-

オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) カルバメートとの混合物 (159-1、47.1mg、0.130mmol) に TFA (0.100mL、1.30mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、MeOH 及び DCM と共沸混合して、159-2 (77.8mg、0.176mmol) を粗製固体として得た。この生成物を精製なしに次のステップに回した。MS [M+H]⁺ = 262.3.

【1626】

ステップ 3. 5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1(3H)-オン及び 5-((1R, 2R)-2-(ジエチルアミノ)-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1(3H)-オン (159-3 及び 159-4)

DMF (1mL) に溶解した 5-((1S, 2S)-2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1(3H)-オンと 5-((1S, 2S)-2-アミノ-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン-1(3H)-オンとの混合物 (159-2、49mg、0.13mmol) 及びアセトアルデヒド (2-1、0.022mL、0.39mmol) にナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (0.14g、0.65mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を EtOAc (45mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (10mL) 及びブライン (10mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン (0.1% NEt₃ 含有) 中 5~100% EtOAc (0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、2つのトランス異性体の混合物を得た。このトランス異性体をキラル SFC (方法: カラム Chiralpak IE (5µM) 21×250mm 移動相: 40% MeOH、10mM NH₃ 含有 / CO₂ 80g/分 125バール 6.2分; 注入 5.6mg (MeOH 中 11.2mg/mL) によって分離し、2つの生成物を得た: ピーク 1: 159-3 (14.2mg、0.041mmol)、固体として。キラル SFC Rt 1.02分。MS [M+H]⁺ = 318.3. ¹H NMR (400MHz, DCM-d₂) δ 7.82 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.40-3.23 (m, 2H), 3.05 (dt, J=13.5, 6.7Hz, 2H), 2.44-2.27 (m, 2H), 1.98 (t, J=9.9Hz, 1H), 1.72 (d, J=14.4Hz, 1H), 1.37 (dd, J=8.3, 6.1Hz, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。ピーク 2: 159-4 (8.2mg、0.025mmol)、固体として。キラル SFC Rt 1.22分。MS [M+H]⁺ = 318.3. ¹H NMR (400MHz, DCM-d₂) δ 7.82 (d, J=8.5Hz, 1H), 7.07 (dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 5.74-5.61 (m, 1H), 5.29 (d, J=1.7Hz, 2H), 3.87 (s, 1H), 3.32 (dt, J=12.8, 6.6Hz, 2H), 3.04 (dq, J=13.5, 6.6Hz, 2H), 2.46-2.25 (m, 2H), 2.03-1.91 (m, 1H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.41-1.34 (m, 6H), 1.22 (s, 3H), 1.16 (s, 3H)。絶対立体化学は未決定。

【1627】

ステップ 4. 2-(クロロメチル)-4-((2-(ジエチルアミノ)-4, 4-ジメチルシクロペンチル) オキシ) 安息香酸 trans-エチルの単一エナンチオマー (159-5)

エタノール (1mL) に溶解した 159-4 (ピーク 2、8.2mg、0.026mmol) に塩化チオニル (0.010mL、0.14mmol) を加え、得られた混合物を 70℃で一晩攪拌した。さらなる塩化チオニル (0.010mL、0.14mmol) を加え、攪拌を 70℃で一晩継続した。この反応混合物を濃縮乾固して、159-5 を得た

。この粗製材料を精製なしに次のステップに回した。MS $[M+H]^+ = 382.3$ 。

【1628】

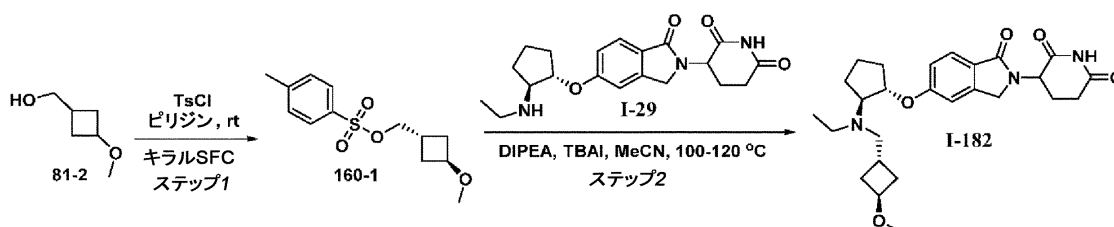
ステップ5. trans-3-(5-((2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー (I-181)

窒素雰囲気下にあるDMF (0.5 mL) 及びDIPEA (0.030 mL、0.17 mmol) 中の159-5 (9.9 mg、0.026 mmol) の溶液に3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (1-1c、6.4 mg、0.039 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素でスパージングし、110 °Cで一晩攪拌した。次に反応混合物をEtOAc (40 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μ m 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1%ギ酸含有、75 mL/分; 1.5 mL注入; グラジエント: 10~30% MeCN、3.5分グラジエント) によって精製し、次にシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (1%NEt₃含有) 中0~100% EtOAc: EtOH (v/v=3:1、1%NEt₃含有) で溶出してさらに精製し、I-181 (2.3 mg、4.6 μ mol) を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 428.3$ 。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.23-7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.07 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.74-4.63 (m, 1H), 4.46-4.16 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 1Hは非対称なDMSOシグナルに隠れて見えない、2.91 (ddd, J=18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 1.98 (dd, J=13.8, 8.4 Hz, 2H), 1.72 (dd, J=12.4, 7.3 Hz, 1H), 1.58-1.38 (m, 2H), 1.06 (d, J=4.6 Hz, 6H), 0.95 (t, J=7.0 Hz, 6H)。絶対立体化学は未決定。

【1629】

実施例160: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(エチル((1r, 3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-182)

【化378】



ステップ1. ((1r, 3r)-3-メトキシシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (160-1)

ピリジン (13 mL) 中の(3-メトキシシクロブチル)メタノール (81-2、1.40 g、7.83 mmol) の溶液にTsCl (2.20 g、12.0 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。出発材料が完全に消費されたところで、反応混合物を重炭酸塩水溶液に加え、DCM (×2) で抽出した。有機相を相分離器に通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0~100% EtOAcで溶出して精製し、160-1 (730 mg、2.70 mmol、シス及びトランス異性体の混合物) を無色の油として得た。これらの2つの異性体をキラルSFC (方法: カラム: ChiralPak IG 21×250 mm、流量: 毎分80 g; 共溶媒: 10% i-PrOH) によって分離して、COSY、ROESY、HSQC及びNOE NMR実験を用いて決定したとき160-1 (300 mg、1.11 mmol、1

4%収率) ピーク1をトランス異性体として生じさせた。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.90–7.69 (m, 2H), 7.55–7.33 (m, 2H), 4.03 (d, $J=7.1\text{ Hz}$, 2H), 3.89–3.74 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.43 (s, 4H), 1.96–1.85 (m, 4H).

【1630】

ステップ2. 3-(5-((1S, 2S)-2-(エチル((1R, 3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-182)

MeCN (1.5 mL) 中の((1R, 3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート (160-1, 90 mg, 0.33 mmol) 及び3-(5-((1S, 2S)-2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-29, 82 mg, 0.22 mmol) の溶液にDIPEA (0.11 mL, 0.66 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に100°Cで1時間攪拌した。触媒量のTBAIを加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に120°Cで8時間攪拌した。さらなるMeCN (0.15 mL) 中の((1R, 3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート (160-1, 90 mg, 0.33 mmol) 及びさらなるTBAI (触媒量) を加え、攪拌をマイクロ波照射下に120°Cで4時間継続した。この粗製反応混合物を逆相HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、5 mM NH_4OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~95% MeCN、3.5分グラジエント: 収集チューブには数滴のギ酸を入れた) により精製し、次に逆相HPLC (カラム: X-bridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、0.1% TFA 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 5~95% MeCN、3.5分グラジエント) によりさらに精製して、TFA塩を得た。単離された生成物をDCMに溶解させ、SP-HCO₃ カラムに通してDCMで溶出してる過し、I-182 (12 mg, 0.02 mmol, 11%収率) を白色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=470.5$. ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.06 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.13 (ddd, $J=13.3, 5.2, 3.4\text{ Hz}$, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.41–4.23 (m, 2H), 3.85 (quint, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H), 3.33 (s, 1H), 3.15 (s, 3H), 2.95–2.74 (m, 2H), 2.61–2.41 (m, 4H), 2.41–2.27 (m, 2H), 2.24–2.15 (m, 1H), 2.03–1.89 (m, 5H), 1.85–1.68 (m, 3H), 1.67–1.44 (m, 2H), 1.04–0.98 (m, 2H).

【1631】

実施例161: 3-(5-((2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンの単一エナンチオマー (I-183)

10

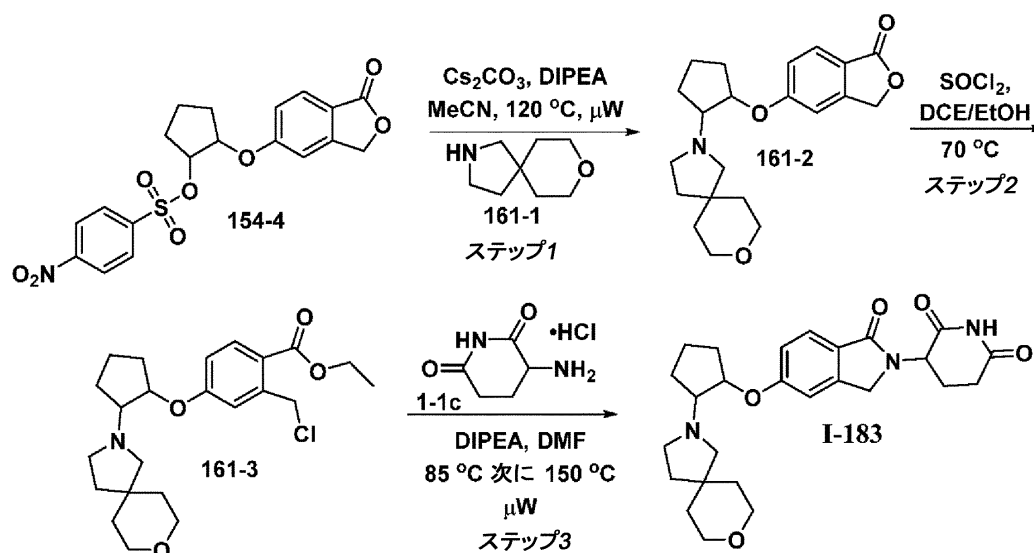
20

30

40

50

【化 3 7 9】



ステップ1. 5-((2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの単一エナンチオマー(161-2)

メタノール(1 mL)中の8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカンヘミオキサレート(161-1、200 mg、0.537 mmol)を1 g(0.78 mmol) SCXカラムにロードした。カラムをメタノール(×2)でフラッシュし、MeOH中の2 N NH₃(×3)で溶出した。溶出液を濃縮乾固し、反応に使用した。MeCN(0.8 mL)中の154-1(ピーク1、実施例154、100 mg、0.238 mmol)に8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン(161-1、40 mg、0.29 mmol)及びDIPEA(60 µL、0.36 mmol)を加え、得られた混合物を超音波処理しながら窒素で20分間パージし、次にマイクロ波照射下に120 °Cで3時間撹拌した。この反応混合物を水に加え、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、Celite(登録商標)で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc、次にDCM中0~20% MeOHで溶出して精製し、161-2(66.3 mg、0.185 mmol、78%収率)を淡黄色の油として得た。MS [M+H]⁺=358.2. ¹H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.81(d, J=8.5 Hz, 1H), 7.01(dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.90(d, J=2.0 Hz, 1H), 5.25(s, 2H), 4.88-4.55(m, 1H), 3.63(dt, J=8.8, 3.6 Hz, 4H), 2.95-2.35(m, 5H), 2.24-1.96(m, 2H), 1.86-1.42(m, 10H)。

【1632】

ステップ2. エチル4-((2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-2-(クロロメチル)ベンゾエートの単一エナンチオマー(161-3)

70 °Cで撹拌したDCE(0.9 mL)及びエタノール(0.9 mL)中の161-2(66.3 mg、0.185 mmol)の懸濁液に塩化チオニル(160 µL、2.23 mmol)を滴下して加え、得られた混合物を70 °Cで一晩撹拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。この混合物をEtOAc(×3)で抽出し、合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、161-3を褐色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに回した。MS [M+H]⁺=422.3

【1633】

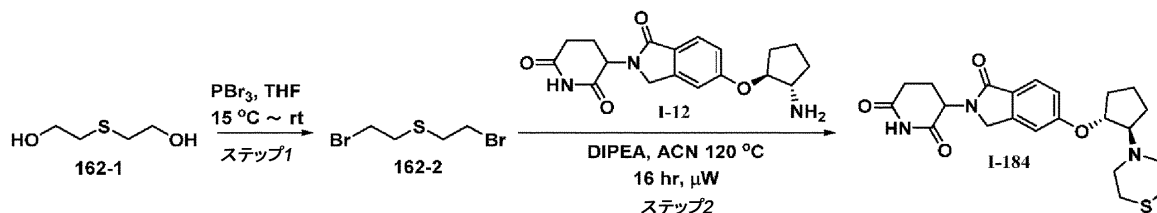
ステップ3. 3-(5-((2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー(I-183)

DMF(740 μ L)中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1-1c、60.9mg、0.370mmol)の溶液が入ったフラスコにDIPEA(162 μ L、0.925mmol)を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、次にDMF(1.1mL)中の161-3(78.0mg、0.185mmol)を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。この反応混合物を85℃で一晩攪拌し、次にマイクロ波照射下に150℃で6時間攪拌した。次に反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、1%NEt₃含有)で溶出して精製した。次に入手された材料を4:1DCM:イソプロパノールに溶解させて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水層を4:1DCM:イソプロパノールでさらに2回抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固して、I-183(30.7mg、0.064mmol、35%収率)を淡紫色の固体として得た。MS[M+H]⁺=468.5. ¹H NMR(400MHz, MeCN-d₃) δ 8.94(s, 1H), 7.53(dd, J=8.4, 1.6Hz, 1H), 6.97(d, J=2.2Hz, 1H), 6.90(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 4.94(ddd, J=13.4, 5.1, 2.1Hz, 1H), 4.61-4.52(m, 1H), 4.31-4.10(m, 2H), 3.44(q, J=5.3Hz, 4H), 2.78-2.61(m, 3H), 2.61-2.46(m, 2H), 2.41(dd, J=9.3, 1.0Hz, 1H), 2.37-2.21(m, 2H), 2.10-1.97(m, 3H), 1.68-1.55(m, 3H), 1.54-1.33(m, 7H).

【1634】

実施例162: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-184)

【化380】



ステップ1. ビス(2-ブロモエチル)スルファン(162-2)

THF(50mL)中の2,2'-チオビス(エタン-1-オール)(162-1、2.50g、20.5mmol)の攪拌溶液に15℃でPBr₃(1.35mL、14.3mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中7%EtOAcで溶出して精製し、162-2(1.41g、5.69mmol、28%収率)を無色の液体として得た。¹H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 3.48(t, J=7.2Hz, 4H), 2.98(t, J=7.8Hz, 4H).

【1635】

ステップ2. 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-184)

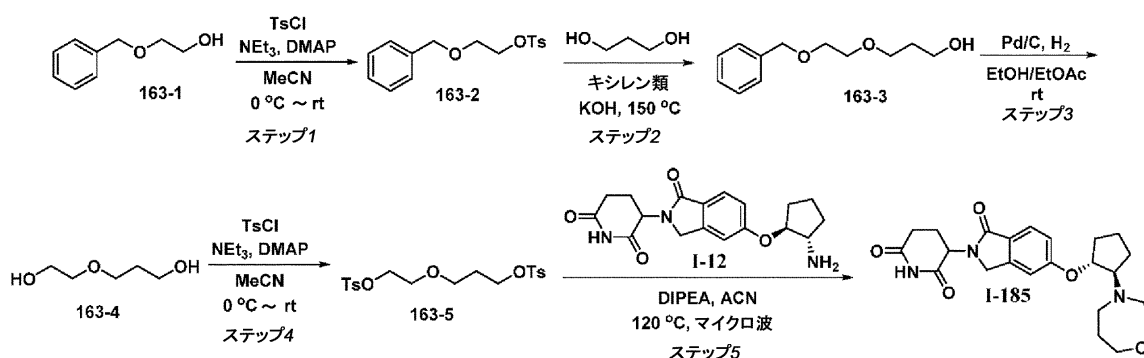
MeCN(10mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-12、200mg、0.582mmol)の溶液に、ビス(2-ブロモエチル)スルファン(162-2、433mg、1.75mmol)及びDIPEA(0.62mL、3.

5 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAc (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 5 % MeOH で溶出して精製し、I-184 (95.0 mg、0.221 mmol、38 % 収率) を褐色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 430.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.40–4.23 (m, 3H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.64–2.42 (m, 5H), 2.19–2.07 (m, 4H), 2.06–1.98 (m, 2H), 1.75–1.64 (m, 3H), 1.35–1.143 (m, 4H).

【1636】

実施例 163: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-185)

【化381】



ステップ 1. 2-(ベンジルオキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (163-2)

0 °C で MeCN (10 mL) 中の 2-(ベンジルオキシ)エタン-1-オール (163-1、2.00 g、13.1 mmol) の溶液に TEA (3.6 mL、19 mmol)、DMAP (48 mg、0.39 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホニルクロリド (3.75 g、19.7 mmol) を順次加え、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中 15 % EtOAc で溶出して精製し、163-2 (3.41 g、11.1 mmol、85 % 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 307.3.

【1637】

ステップ 2. 3-(2-(ベンジルオキシ)エトキシ)プロパン-1-オール (163-3)

キシレン (40 mL) 中の 2-(ベンジルオキシ)エチル 4-メチルベンゼンスルホネート (163-2、2.20 g、7.18 mmol) の溶液にプロパン-1,3-ジオール (1.64 g、21.5 mmol) 及び KOH (1.20 g、21.5 mmol) を加え、得られた混合物を 150 °C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 4 % MeOH で溶出して精製し、163-3 (1.20 g、5.70 mmol、79 % 収率) を無色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 211.3.

【1638】

ステップ 3. 3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロパン-1-オール (163-4)

不活性雰囲気下にある EtOH-EtOAc (4:1、12 mL) 中の 3- (2- (ベンジルオキシ) エトキシ) プロパン-1-オール (163-3、1.20 g、5.71 mmol) の溶液に 10% Pd/C (240 mg) を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下に室温で 16 時間撹拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮乾固すると、163-4 (0.60 g、4.50 mmol、88% 収率) が得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.56 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.38 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.49-3.34 (m, 8H), 1.6-1.61 (m, 2H)。

【1639】

ステップ 4. 3- (2- (トシルオキシ) エトキシ) プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (163-5)

0℃で MeCN (10 mL) 中の 3- (2-ヒドロキシエトキシ) プロパン-1-オール (163-4、100 mg、0.830 mmol) の溶液に TEA (0.46 mL、3.3 mmol)、DMAP (3 mg、0.02 mmol) 及び 4-メチルベンゼンスルホンクロリド (354 mg、1.83 mmol) を順次加え、得られた混合物を室温で 16 時間撹拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中 30% EtOAc で溶出して精製し、163-5 (230 mg、0.540 mmol、65% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H₂O]⁺=445.9。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.78 (d, J=11.2 Hz, 4H), 7.33 (d, J=11.2 Hz, 4H), 4.06 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 2.45 (s, 6H), 1.82 (m, 2H)。

【1640】

ステップ 5. 3- (5- (((1S, 2S) -2- (1, 4-オキサゼパン-4-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-185)

MeCN (5 mL) 中の 3- (5- (((1S, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、150 mg、0.440 mmol) の溶液に、3- (2- (トシルオキシ) エトキシ) プロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (163-5、224 mg、0.530 mmol) 及び DIPEA (0.46 mL、2.6 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に 120℃で 16 時間撹拌した。出発材料が完全に消費された後、反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM 中 5% MeOH で溶出して精製し、I-185 (70.0 mg、0.160 mmol、38% 収率) を褐色の固体として得た。MS [M+H]⁺=428.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.60 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.05 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H), 5.10-5.02 (m, 1H), 4.69-4.65 (m, 1H), 4.38-4.26 (m, 2H), 3.68-3.58 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.69-2.65 (m, 4H), 2.49-2.35 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 4H), 1.78-1.45 (m, 5H)。

【1641】

実施例 164: 3- (5- (((1S, 2S) -2- (4- (シクロプロピルメトキシ) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-186)

10

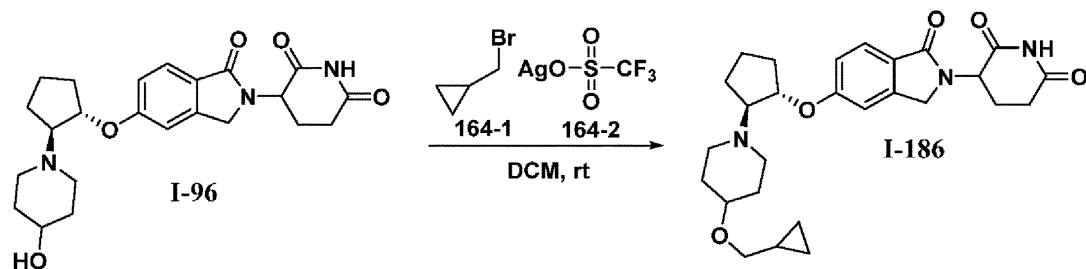
20

30

40

50

【化 3 8 2】



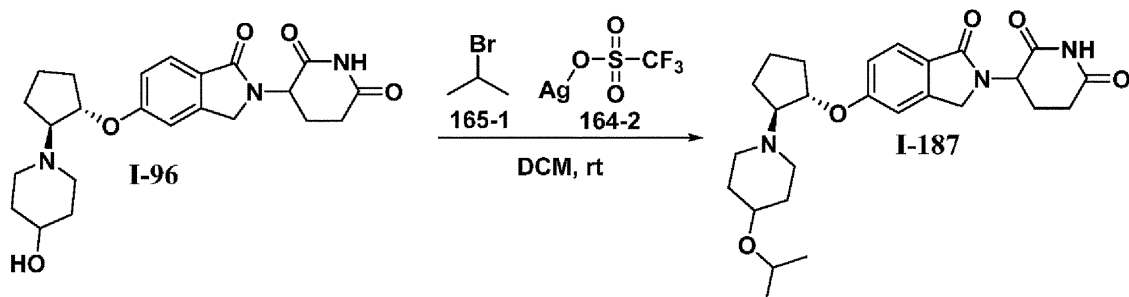
DCM (0.5 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-96、50.0 mg、0.117 mmol) 及び AgOTf (164-2、150 mg、0.585 mmol) の溶液に (ブロモメチル)シクロプロパン (164-1、0.11 mL、1.2 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、50%飽和 Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した。相を分離させて、水層を DCM で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーにより DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-186 (9.0 mg、0.017 mmol、14% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺=482.4.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.74-7.56 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.13-6.98 (m, 1H), 5.07 (dd, J=13.2, 5.3 Hz, 1H), 4.74-4.65 (m, 1H), 4.38 (dd, J=17.2, 9.7 Hz, 1H), 4.25 (dd, J=17.1, 8.4 Hz, 1H), 3.96 (quint, J=7.2 Hz, 1H), 3.27-3.19 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.80-2.68 (m, 2H), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.46-2.35 (m, 1H), 2.27-2.03 (m, 6H), 2.03-1.85 (m, 2H), 1.86-1.52 (m, 8H), 1.52-1.28 (m, 3H).

【1642】

実施例 165: 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-187)

【化 3 8 3】



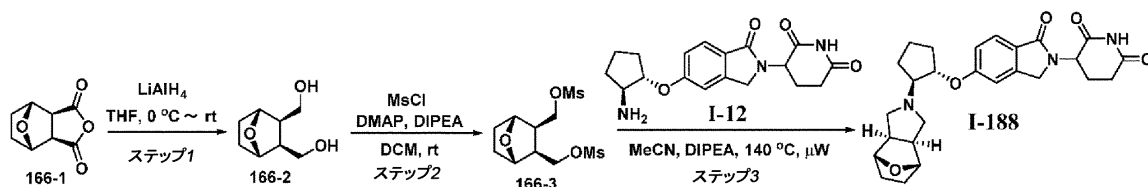
DCM (0.5 mL) 中の 3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-96、50.0 mg、0.117 mmol) 及び AgOTf (164-2、150 mg、0.585 mmol) の溶液に 2-ブロモプロパン (165-1、0.110 mL、1.17 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、50%飽和 Na₂CO₃ 水溶液で洗浄した。相を分

離させて、水層をDCMで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM (0.1% NEt_3 含有) 中0~100% $\text{EtOAc}:\text{EtOH}$ ($v/v=3:1$ 、0.1% NEt_3 含有) で溶出して精製し、I-187 (14.0mg、0.027mmol、23%収率) を淡褐色の固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=470.4$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.20–7.15 (m, 1H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.07 (dd, $J=13.3$, 5.1 Hz, 1H), 4.73–4.65 (m, 1H), 4.39 (dd, $J=17.1$, 9.9 Hz, 1H), 4.25 (dd, $J=17.1$, 8.5 Hz, 1H), 3.70–3.61 (m, 1H), 2.96–2.81 (m, 2H), 2.80–2.67 (m, 2H), 2.64–2.54 (m, 1H), 2.44–2.35 (m, 1H), 2.21–2.02 (m, 3H), 2.02–1.84 (m, 2H), 1.80–1.69 (m, 2H), 1.69–1.55 (m, 3H), 1.54–1.40 (m, 1H), 1.41–1.28 (m, 2H), 1.20–1.13 (m, 1H), 1.04 (d, $J=5.9$ Hz, 6H)。

【1643】

実施例166：3-(5-((1S, 2S)-2-((3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシインドール-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-188)

【化384】



ステップ1. ((1R, 2R, 3S, 4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 3-ジイル)ジメタノール (166-2)

窒素雰囲気下にあるTHF (20mL) 中のノルカンタリジン (166-1、1.00g、5.95mmol) の溶液に LiAlH_4 (8.9mL、18mmol) を0°Cで滴下して加え、得られた混合物を0°Cで30分間、次に室温で一晩攪拌した。この反応混合物を0°Cに冷却し、THF (20mL) で希釈し、 $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (1.50g) を少量ずつゆっくりと加えた。10分間攪拌した後、 Na_2SO_4 (約500mg) を加えた。反応混合物を10分間激しく攪拌し、次に残りの $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (2.30g) を少量ずつ加えた。さらなる Na_2SO_4 (約500mg) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、Celite (登録商標) パッドでろ過し、最小限の量の EtOAc で洗浄した。ろ液を濃縮乾固すると、166-2 (623mg、3.94mmol、66%収率) が無色の油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。 ^1H NMR (400MHz, クロロホルム-d) δ 4.32 (t, $J=2.7$ Hz, 2H), 3.85–3.77 (m, 2H), 3.77–3.65 (m, 2H), 2.28–2.13 (m, 2H), 1.77–1.67 (m, 2H), 1.57–1.50 (m, 2H)。

【1644】

ステップ2. ((1R, 2R, 3S, 4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 3-ジイル)ビス(メチレン)ジメタンスルホネート (166-3)

DCM (2mL) 中の((1R, 2R, 3S, 4S)-7-オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2, 3-ジイル)ジメタノール (166-2、83.0mg、0.525mmol)、DMAP (6mg、0.05mmol)、DIPEA (0.46mL、2.6mmol) に MsCl (0.10mL、1.3mmol) を0°Cで一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を冷飽和 NaHCO_3 水溶液に注入

し、DCM (×2) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、166-3 (153 mg、0.487 mmol、93% 収率) が褐色の油として得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.48 (dd, $J=3.4, 2.2$ Hz, 2H), 4.24-4.11 (m, 4H), 3.05 (s, 6H), 2.44-2.35 (m, 2H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.59-1.55 (m, 2H)。

【1645】

ステップ3. 3- (5- (((1S, 2S) -2- (3aR, 4R, 7S, 7aS) -オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-188)

10

DIPEA (0.30 mL、1.7 mmol) 及び MeCN (1 mL) 中の3- (5- (((1S, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-12、100 mg、0.291 mmol) に ((1R, 2R, 3S, 4S) -7-オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジイル) ビス (メチレン) ジメタンスルホネート (166-3、110 mg、0.349 mmol) を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に140℃で12時間撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt_3 含有) で溶出して精製し、I-188 (9.30 mg、0.019 mmol、7% 収率) を白色の粉末として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=466.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 9.51 (br s, 1H), 7.67 (t, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.05-6.76 (m, 2H), 5.07 (dd, $J=13.1, 5.5$ Hz, 1H), 4.77-4.53 (m, 1H), 4.47-4.23 (m, 1H), 4.23-4.01 (m, 3H), 3.27-3.00 (m, 2H), 2.93-2.70 (m, 3H), 2.33-1.91 (m, 8H), 1.77-1.51 (m, 6H), 1.40-1.25 (m, 2H)。

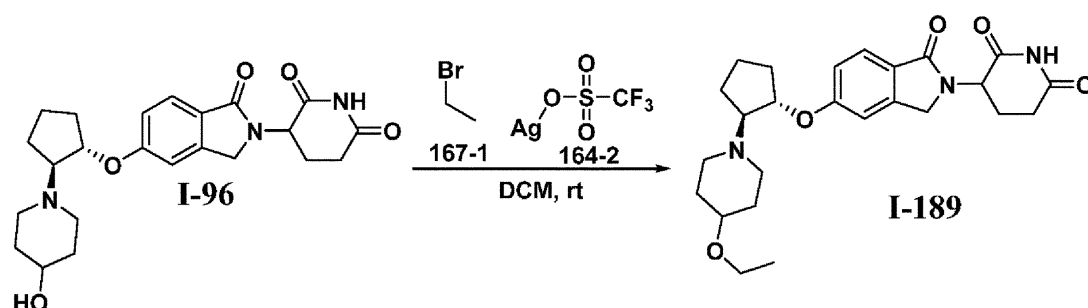
20

【1646】

実施例167: 3- (5- (((1S, 2S) -2- (4-エトキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-189)

30

【化385】



40

DCM (0.5 mL) 中の3- (5- (((1S, 2S) -2- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-96、75.0 mg、0.175 mmol) 及び AgOTf (164-2、225 mg、0.877 mmol) の溶液にブromoエタン (167-1、0.13 mL、1.8 mmol) を加え、得られた混合物を室温で3時間撹拌した。この反応混合物をろ過し、50%飽和 Na_2CO_3 (水溶液) で洗浄した。相を分離させて、水相をDCMで抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM (0.1% NEt_3 含有) 中0~100% EtOAc : EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt_3

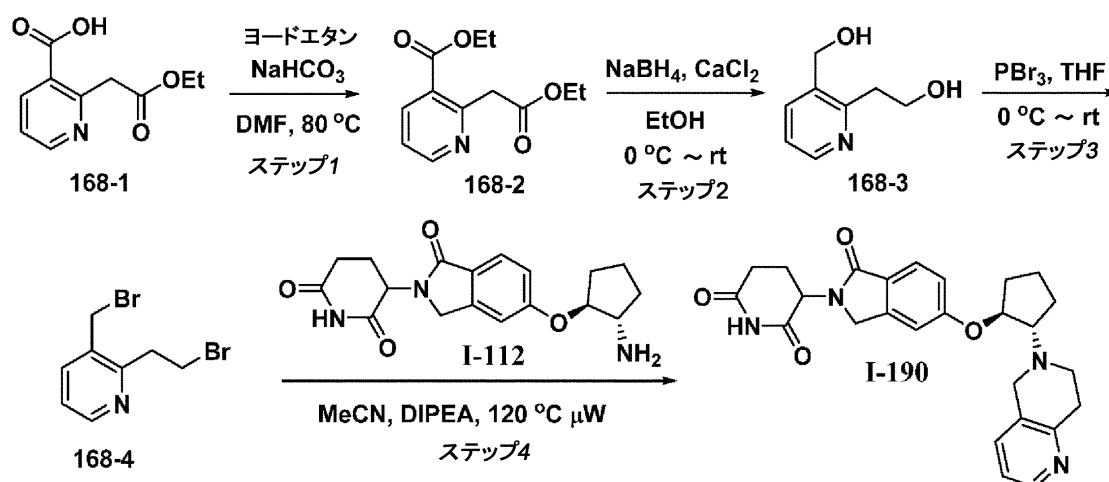
50

含有)で溶出して精製し、次に逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5 μ m 30 $\times$ 50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5 mL注入;グラジエント:10~30%MeCN、3.5分グラジエント)によってさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-189(5.0 mg、9.5 μ mol、5%収率)を白色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 456.3$. ^1H NMR (400MHz, DCM- d_2) δ 8.04 (br s, 1H), 7.62 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.97–6.84 (m, 2H), 5.12–4.97 (m, 1H), 4.83 (br s, 1H), 4.34–4.11 (m, 2H), 3.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.29 (br s, 1H), 3.00 (br s, 1H), 2.94–2.63 (m, 4H), 2.43 (br s, 1H), 2.36–2.20 (m, 1H), 2.19–1.78 (m, 5H), 1.78–1.45 (m, 6H), 1.06 (t, $J=7.0$ Hz, 3H).

【1647】

実施例168:3-(5-((1S,2S)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-190)

【化386】



ステップ1. 2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ニコチン酸エチル(168-2)

DMF(50mL)中の2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ニコチン酸(3.50g、16.7mmol)の溶液にNaHCO₃(1.61g、19.2mmol)及びヨードエタン(2.0mL、25mmol)を加え、得られた混合物を80°Cで4時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAc(2 $\times$ 100mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン中15%EtOAcで溶出して精製し、168-2(3.30g、13.9mmol、83%収率)を淡黄色の油として得た。MS $[M+H]^+ = 237.9$.

【1648】

ステップ2. 2-(3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)エタン-1-オール(168-3)

0°CでEtOH(50mL)中の2-(2-エトキシ-2-オキソエチル)ニコチン酸エチル(168-2、4.00g、16.9mmol)の溶液にNaBH₄(3.18g、84.3mmol)及びCaCl₂(1.68g、15.2mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を0°Cに冷却し、50%EtOH水溶液(10mL)でクエンチし、濃縮乾固した。入手された残渣をEtOHで希釈し、2時間還流し、固体をろ去し、ろ液を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中5%MeOHで溶出して精製し、168-3(2.00g、1

3. 1mmol、77%収率)を黄色の油として得た。MS $[M+H]^+ = 154.3$ 。
【1649】

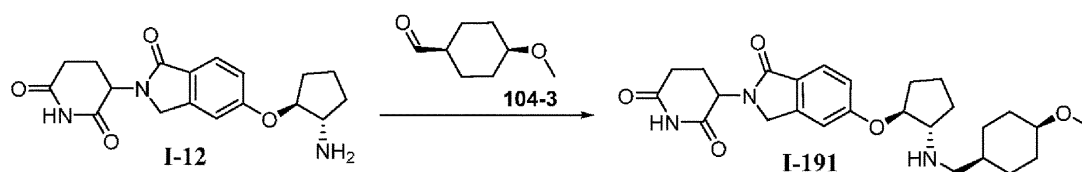
ステップ3. 2-(2-ブロモエチル)-3-(ブロモメチル)ピリジン(168-4)
0℃でTHF(50mL)中の2-(3-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)
エタン-1-オール(168-3、2.00g、13.1mmol)の攪拌溶液にPBr₃(3.7mL、39mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAc(2×75mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中1%MeOHで溶出して精製し、168-4(0.780g、0.484mmol、21%)を褐色の固体として得た。¹H NMR(600MHz, CDCl₃): 8.49(d, J=4.8Hz, 1H), 7.62(d, J=7.8Hz, 1H), 7.181-7.148(m, 1H), 4.61-4.46(m, 4H), 3.42-3.35(m, 2H)。
【1650】

ステップ4. 3-(5-(((1S, 2S)-2-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-190)

MeCN(10mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-12、200mg、0.580mmol)の溶液に2-(2-ブロモエチル)-3-(ブロモメチル)ピリジン(168-4、243mg、0.873mmol)及びDIPEA(0.62mL、3.5mmol)を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に120℃で16時間攪拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAc(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中5%MeOHで溶出して精製し、I-190(45.0mg、97.0μmol、17%収率)を淡黄色の固体として得た。MS $[M+H]^+ = 461.5$ 。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.97(s, 1H), 8.319-8.31(m, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.45(d, J=7.2Hz, 1H), 7.21(s, 1H), 7.14-7.06(m, 2H), 5.09-5.05(m, 1H), 4.90-4.86(m, 1H), 4.42(d, J=17.2Hz, 1H), 4.29(d, J=17.2Hz, 1H), 3.8(d, J=14.8Hz, 1H), 3.67(d, J=15.6Hz, 1H), 3.14-2.95(m, 1H), 2.95-2.81(m, 5H), 2.67-2.33(m, 2H), 2.12-1.96(m, 3H), 1.73-1.59(m, 4H)。
【1651】

実施例169: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(((1s, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-191)

【化387】



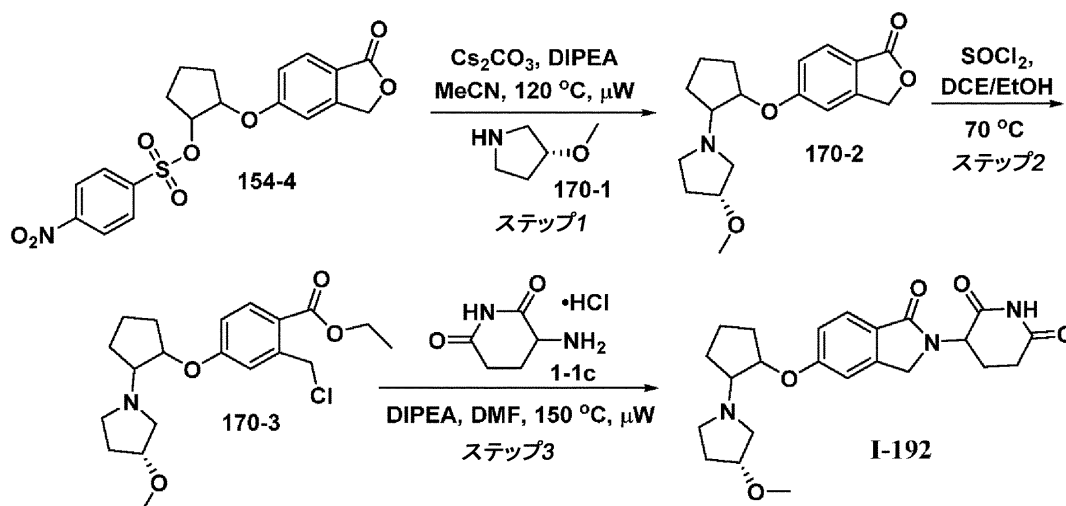
0℃でTFE(10mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(

I-12、0.20 g、0.52 mmol) 及び (1s, 4s) - 4-メトキシシクロヘキサン-1-カルバルデヒド (104-3、0.11 g、0.79 mmol) の溶液に NaBH(OAc)₃ (0.17 g、0.79 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発材料が完全に消費された後、反応混合物を水でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料を DCM 中 4% MeOH で溶出してシリカゲルクロマトグラフィー精製し、I-191 (52 mg、0.11 mmol、21% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 470.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.09–5.06 (m, 1H), 4.55 (bs, 1H), 4.4 (dd, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 17.2 Hz, 1H), 3.17 (s, 3H), 3.087 (bs, 1H), 2.90–2.86 (m, 1H), 2.56–2.38 (m, 2H), 2.38–2.33 (m, 3H), 2.10–2.09 (m, 1H), 1.99–1.88 (m, 3H), 1.75–1.615 (m, 5H), 1.48–1.32 (m, 5H), 1.23–1.76 (m, 3H).

【1652】

実施例 170: 3-(5-(2-(R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー (I-192)

【化388】



ステップ1. 5-(2-(R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オンの単一エナンチオマー (170-2)

(R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩 (170-1、31 mg、0.23 mmol) 及び Cs₂CO₃ (99 mg、0.31 mmol) を MeCN (1.4 mL) 中に懸濁し、得られた混合物を室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物を、154-4 (実施例 154、80 mg、0.19 mmol) 及び DIPEA (50 µL、0.29 mmol) が入ったフラスコに加え、次に超音波処理しながら窒素で 20 分間パージした。得られた混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 3 時間攪拌した。さらなる Cs₂CO₃ (99 mg、0.31 mmol) 及び (R)-3-メトキシピロリジン塩酸塩 (31 mg、0.23 mmol) を加え、攪拌をマイクロ波照射下に 120 °C で 3 時間継続した。この反応混合物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0~100% EtOAc、次に DCM 中 0~20% MeOH で溶出して精製し、170-2 (12.3 mg、0.0390 mmol、20% 収率) を褐色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 318.2.

【1653】

ステップ2. 2-(クロロメチル)-4-((2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)安息香酸エチルの単一エナンチオマー(170-3) 70℃でDCE(0.19mL)及びエタノール(0.190mL)中の170-2(12.3mg、0.0390mmol)の攪拌懸濁液に塩化チオニル(0.034mL、0.47mmol)を滴下して加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、EtOAc(×3)で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮して、170-3を褐色の油として得た。この粗製材料を次の反応に直接使用した。MS [M+H]⁺=382.2

10

【1654】

ステップ3. 3-(5-((2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー(I-192)

DMF(0.16mL)中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩(1-1c、13mg、0.078mmol)の溶液が入ったフラスコにDIPEA(34μL、0.20mmol)を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、DMF(0.23mL)中の170-3(15mg、0.039mmol)を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。反応混合物を85℃で一晩攪拌し、マイクロ波照射下に150℃で6時間攪拌し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100%EtOAc:EtOH(v/v=3:1、1%NEt₃含有)で溶出して精製し、次に逆相HPLC(カラム: Xbridge C18 OBD 5μm 30×50mm; 条件: 水/MeCN、5mM NH₄OH含有 75mL/分; 1.5mL注入; グラジエント: 15~40%MeCN、3.5分グラジエント: 収集チューブには約3滴のギ酸を入れた)によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-192(2.0mg、3.9μmol、10%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺428.2.¹H NMR(400MHz, MeCN-d₃) δ 8.74(s, 1H), 7.54(d, J=8.4Hz, 1H), 6.98(d, J=2.2Hz, 1H), 6.92(dd, J=8.5, 2.2Hz, 1H), 4.95(ddd, J=13.3, 5.2, 1.5Hz, 1H), 4.67(dt, J=6.8, 3.7Hz, 1H), 4.30-4.14(m, 2H), 3.78(ddt, J=8.8, 6.1, 3.1Hz, 1H), 3.11(s, 3H), 2.86-2.78(m, 2H), 2.73-2.58(m, 5H), 2.57-2.50(m, 1H), 2.31(qd, J=13.1, 4.7Hz, 1H), 2.15-1.98(m, 2H), 1.94-1.88(m, 1H), 1.67-1.49(m, 5H)。絶対立体化学は未決定。

20

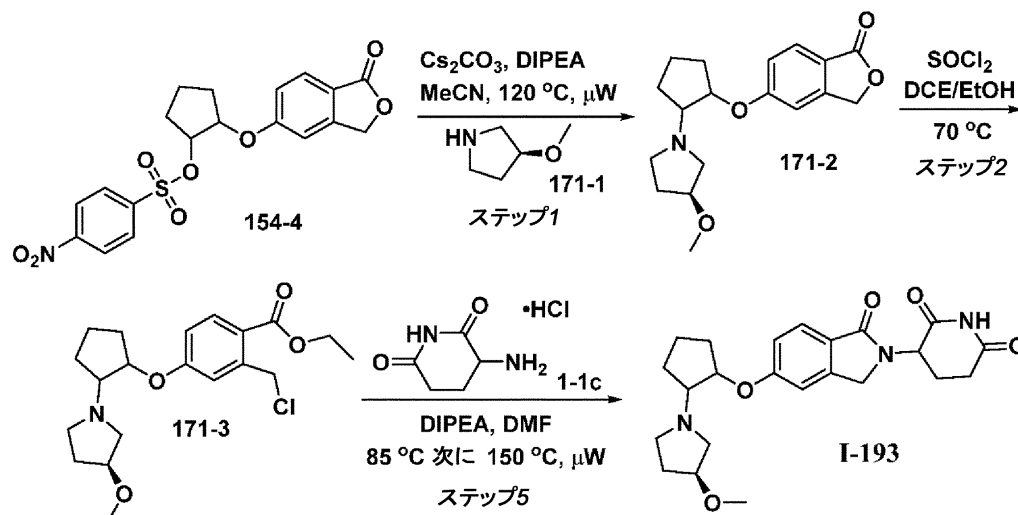
30

【1655】

実施例171: 3-(5-((2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンの単一エナンチオマー(I-193)

40

【化 3 8 9】



ステップ1. 5 - ((2 - ((S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン - 1 (3 H) - オンの単一エナンチオマー (171-2)

(S) - 3 - メトキシピロリジン塩酸塩 (171-1, 20 mg, 0.15 mmol) 及び Cs₂CO₃ (65 mg, 0.20 mmol) を MeCN (1.4 mL) に懸濁し、得られた混合物を室温で 20 分間攪拌し、次に 154-4 (実施例 154, 52 mg, 0.12 mmol) 及び DIPEA (0.032 mL, 0.19 mmol) が入ったフラスコに加えた。このフラスコを超音波処理しながら窒素で 20 分間パージした。この反応混合物をマイクロ波照射下に 120 °C で 3 時間攪拌し、次に水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機相を合わせ、相分離器に通し、Celite (登録商標) で濃縮した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中 0 ~ 100 % EtOAc、次に DCM 中 0 ~ 20 % MeOH で溶出して精製し、171-2 (18 mg, 0.055 mmol, 20 % 収率) を淡黄色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 318.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.82 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.1 Hz, 1H), 6.93-6.85 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.92-4.55 (m, 1H), 4.02-3.66 (m, 1H), 3.29 (s, 3H), 3.08-2.85 (m, 3H), 2.82-2.53 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.13-2.03 (m, 2H), 1.95-1.72 (m, 5H)。

【1656】

ステップ2. 2 - (クロロメチル) - 4 - ((2 - ((S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) 安息香酸エチルの単一エナンチオマー (171-3)

70 °C で DCE (0.28 mL) 及び エタノール (0.28 mL) 中の 171-2 (17 mg, 0.055 mmol) の攪拌懸濁液に塩化チオニル (0.048 mL, 0.66 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を 70 °C で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。この水溶液混合物を EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を相分離器に通し、濃縮すると、171-3 が褐色の油として得られ、これを精製なしに次の反応に直接使用した。MS [M+H]⁺ = 382.3

【1657】

ステップ3. 3 - (5 - ((2 - ((S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオンの単一エナンチオマー (I-193)

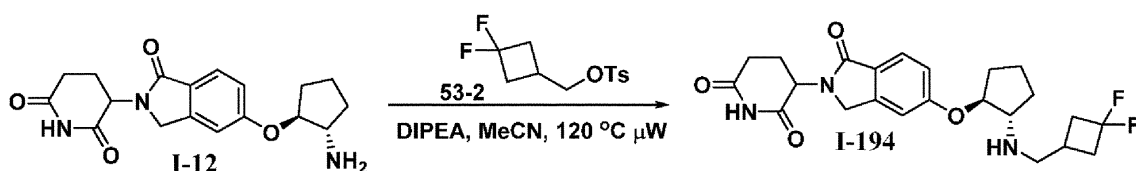
DMF (0.22 mL) 中の 3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩 (1-1c, 18.1 mg, 0.11 mmol) の溶液が入ったフラスコに DIPEA (48 μ L、

0.28 mmol) を加え、フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。得られた混合物を室温で15分間攪拌し、DMF (0.33 mL) 中の171-3 (21 mg、0.055 mmol) を加え、再度フラスコの排気及び窒素充填を3回行った。この反応混合物を85℃で一晩攪拌し、マイクロ波照射下に150℃で6時間攪拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~100% EtOAc : EtOH (v/v = 3:1、1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、次に逆相 HPLC (カラム: Xbridge C18 OBD 5 μm 30×50 mm; 条件: 水/MeCN、5 mM NH₄OH 含有 75 mL/分; 1.5 mL 注入; グラジエント: 15~40% MeCN、3.5 分グラジエント: 収集チューブには約3滴のギ酸を入れる) によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-193 (5.5 mg、11 μmol、20% 収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 428.3. ¹H NMR (400 MHz, MeCN-d₃) δ 8.80 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 8.3, 2.1 Hz, 1H), 4.95 (ddd, J = 13.6, 5.3, 2.3 Hz, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.30-4.14 (m, 2H), 3.82 (tt, J = 6.0, 2.9 Hz, 1H), 3.10 (s, 3H), 3.00-2.87 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.74-2.58 (m, 4H), 2.30 (qdd, J = 13.4, 4.8, 2.8 Hz, 1H), 2.15-1.88 (m, 4H), 1.73-1.51 (m, 5H)。絶対立体化学は未決定。

【1658】

実施例172: 3-(5-(((1S, 2S)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-194)

【化390】

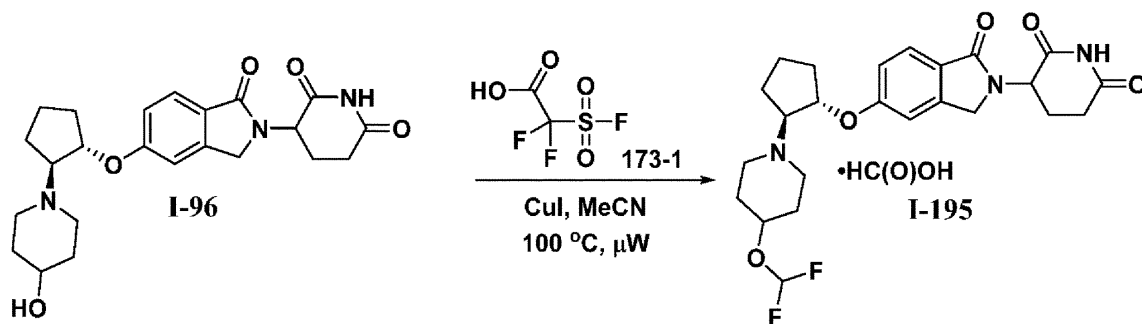


MeCN (10 mL) 中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-12、200 mg、0.58 mmol) の溶液に、(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート (53-2、240 mg、0.87 mmol) 及び DIPEA (0.32 mL、1.7 mmol) を加え、マイクロ波照射下に120℃で16時間攪拌した。この反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM中6% MeOHで溶出して精製し、I-194 (50 mg、0.11 mmol、19% 収率) を淡褐色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 448.25. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.58-4.54 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 2H), 3.13-3.11 (m, 1H), 2.95-2.87 (m, 2H), 2.67-2.51 (m, 5H), 2.42-2.12 (m, 6H), 1.99-1.85 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H), 1.48-1.39 (m, 1H)。

【1659】

実施例173: 3-(5-(((1S, 2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペ

リジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-195)
【化391】



10

MeCN(4mL)中の3-(5-((1S,2S)-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-96、100mg、0.234mmol)の溶液に、窒素でバブリングしながら、2,2-ジフルオロ-2-(フルオロスルホニル)酢酸(173-1、208mg、1.17mmol)及びCuI(9mg、0.5μmol)を加え、得られた混合物をマイクロ波中100℃で1時間撹拌した。この反応混合物を水(20mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(20mL)に加えた。水溶液混合物をDCM中20% i-PrOH(×3)で抽出し、合わせた有機相を相分離カラムに通し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM(0.1%NEt₃含有)中0~15% i-PrOH(0.1%NEt₃含有)で溶出して精製し、次に逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:10~30%MeCN、3.5分グラジエント)によってさらに精製して、I-195のギ酸塩(7.0mg、0.013mmol、5%収率)を白色の固体として得た。MS[M+H]⁺=478.3。¹H NMR(400MHz,DMSO-d₆)δ 10.95(s,1H),7.60(d,J=8.4Hz,1H),7.18(s,1H),7.03(d,J=8.6Hz,1H),6.69(t,J=77.9Hz,1H),5.06(dd,J=13.2,5.1Hz,1H),4.74-4.67(m,1H),4.45-4.19(m,2H),4.15-4.02(m,1H),2.98-2.82(m,2H),2.80-2.65(m,2H),2.59(d,J=16.9Hz,1H),2.40(td,J=13.1,4.5Hz,1H),2.30-2.19(m,2H),2.14-1.77(m,5H),1.73-1.40(m,6H)。

20

30

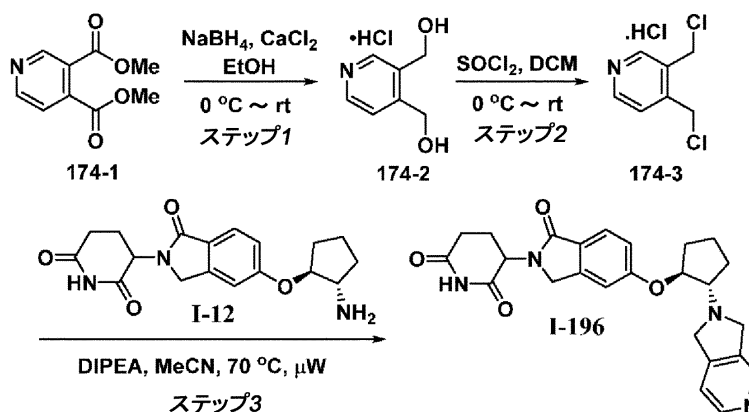
【1660】

実施例174:3-(5-((1S,2S)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-196)

40

50

【化 3 9 2】



ステップ1．ピリジン-3, 4-ジイルジメタノール塩酸塩（174-2）

0 °CでEtOH（45 mL）中のピリジン-3, 4-ジカルボン酸ジメチル（174-1、1.50 g、7.68 mmol）の溶液にNaBH₄（1.45 g、38.4 mmol）及びCaCl₂（0.760 g、6.92 mmol）を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を0 °Cに冷却し、50 % EtOH水溶液（10 mL）でクエンチし、濃縮乾固した。入手された残渣をEtOHで希釈し、2時間還流し、固体をろ去し、ろ液を減圧下で濃縮した。入手された粗製材料を1, 4-ジオキサン-HClで処理し、1時間攪拌し、濃縮乾固した。残渣をジエチルエーテルと研和し、高真空下で乾燥させて、174-2のHCl塩（1.30 g、7.40 mmol、96 %収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 140.2。

【1661】

ステップ2．3, 4-ビス（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（174-3）

0 °CでDCM（15 mL）中のピリジン-3, 4-ジイルジメタノール塩酸塩（174-2、800 mg、4.55 mmol）の攪拌溶液にSOCl₂（15 mL）を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。入手された粗製材料を1, 4-ジオキサン-HClで処理し、1時間攪拌し、濃縮乾固した。この粗製材料をジエチルエーテルと研和し、高真空下で乾燥させて、174-3のHCl塩（800 mg、3.76 mmol、83 %収率）を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 176.2。

【1662】

ステップ3．3-（5-（（（1S, 2S）-2-（1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3, 4-c]ピリジン-2-イル）シクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-196）

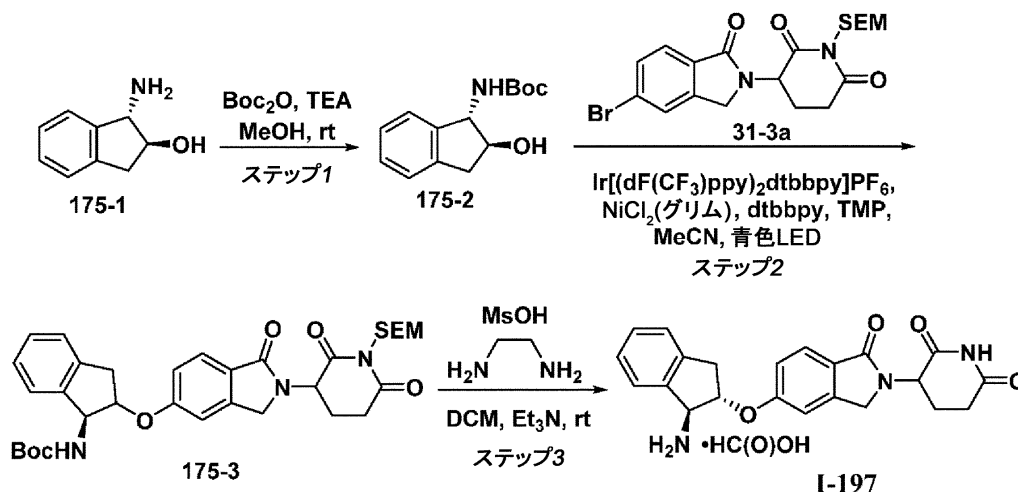
MeCN（10 mL）中の3-（5-（（（1S, 2S）-2-アミノシクロペンチル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-12、150 mg、0.440 mmol）の溶液に3, 4-ビス（クロロメチル）ピリジン塩酸塩（174-3、139 mg、0.650 mmol）及びDIPEA（0.39 mL、2.2 mmol）を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に70 °Cで16時間攪拌した。この反応混合物を室温に冷却し、ろ過した。ろ液を1, 4-ジオキサン-HClで処理し、1時間攪拌した。得られた溶液を凍結乾燥し、入手された粗製材料を逆相HPLC（カラム：KINETEX（150 mm×21.2 mm）、移動相A：0.01 % HCOOH（水溶液）、移動相B：MeCN、時間（分）/%B：0/5、2/10、10/628.4 流量：20 mL/分、希釈剤：移動相）により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-196（15.0 mg、33.0 μ mol、7 %収率）を得た。MS [M+H]⁺ = 447.4。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）： δ 10.97（s, 1H），8.46（s, 1H），8.39–8.38（m, 1H）7.62（d, J = 8.4 Hz, 1H），7.36–7.30（m, 1H）

, 7.21 (s, 1H), 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.09–5.04 (m, 1H), 4.90–4.85 (m, 1H), 4.43–4.22 (m, 3H), 3.99–3.96 (m, 3H), 3.29–3.24 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 2H), 2.66–2.32 (m, 1H), 2.30–2.22 (m, 2H), 2.0–1.96 (m, 2H), 1.74–1.65 (m, 3H).

【1663】

実施例175：3-(5-((1S, 2S)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-197)

【化393】



ステップ1. tert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(175-2)

(3aR, 6S, 6aS)-オクタヒドロシクロペンタ[b]ピロール-6-オール(175-1、2.00g、13.4mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(3.51g、16.1mmol)、TEA(2.8mL、20mmol)及びMeOH(10mL)の混合物を室温で48時間激しく攪拌した。この反応混合物をブライン(25mL)で希釈し、DCM(×3)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、175-2(3.28g、13.2mmol、98%収率)を黄色の油として得た。この生成物を精製なしに次のステップに使用した。¹H NMR(400MHz, DCM-d₂) δ 7.37–7.09 (m, 4H), 5.09 (s, 1H), 4.84 (t, J=6.2 Hz, 1H), 4.34 (td, J=7.8, 6.3 Hz, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.23 (dd, J=15.7, 7.6 Hz, 1H), 2.82 (dd, J=15.7, 8.1 Hz, 1H), 1.46 (s, 9H).

【1664】

ステップ2. tert-ブチル((1S)-2-((2-(2,6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(175-3)

窒素雰囲気下にある3-(5-ブロモ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン(31-3a、2.0g、4.4mmol)、Ir[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(0.049g、0.044mmol)、NiCl₂(グリム)(0.048g、0.22mmol)、TMP(1.1mL、6.6mmol)及びtert-ブチル((1S, 2S)-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(175-2、1.21g、4.9mmol)の混合物に対してMeCN(20mL)であり、得られた混合物を青色LED光照射下で20時間攪拌した。この反応混合物

をCeliteパッドでろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィによってDCM中0～40%EtOAc:EtOH(v/v=3:1)で溶出して精製し、175-3(2.51g、4.04mmol、92%収率)を淡黄色の固体として得た。MS [M-H]⁻=620.2.

【1665】

ステップ3. 3-(5-(((1S, 2S)-1-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-197)

DCM(7mL)中のtert-ブチル(((1S, 2S)-2-((2-(2, 6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(175-3、1.92g、3.09mmol)にメタンスルホン酸(0.80mL、12mmol)を加え、得られた混合物を室温で20時間撹拌した。TEA(4.3mL、31mmol)を0℃で滴下して加え、反応混合物を室温に達するまで放置した。N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(0.37mL、3.4mmol)を加え、撹拌を室温で一晩継続した。この反応混合物を水中50%飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM:i-PrOH(v/v=4:1)(×2)で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固して、粗製I-197(1.18g、3.09mmol)を得た。少量の粗製材料を逆相HPLC(方法カラム:X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:5～20%MeCN、3.5分グラジエント)により精製して、I-197のギ酸塩(5.0mg、0.01mmol、0.4%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=392.1. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.97(s, 1H), 8.30(s, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.47-7.31(m, 1H), 7.31-7.17(m, 4H), 7.12(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.08(dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.84(q, J=4.8Hz, 1H), 4.52-4.21(m, 3H), 3.61-3.54(m, 2H), 3.10-2.75(m, 2H), 2.66-2.55(m, 1H), 2.46-2.26(m, 1H), 2.06-1.93(m, 1H).

【1666】

実施例176: 3-(5-(((1S, 2S)-1-(エチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-198)

【化394】



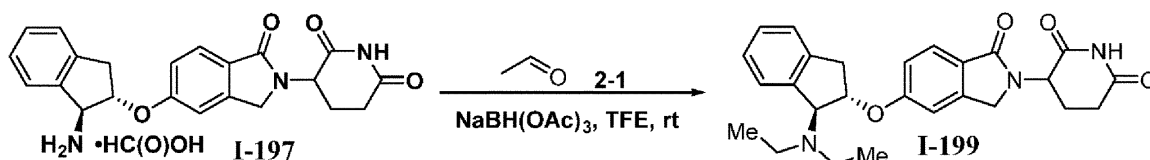
DIPEA(0.2mL、0.6mmol)及びDMF(1mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-1-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-197、60mg、0.14mmol)にヨードエタン(0.016mL、0.20mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料を逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5μm 30×50mm;条件:水/MeCN、5mM NH₄OH含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:15～40%MeCN、3.5分グラジエント;収集した画分には一滴のギ酸を入れる)により精製して、I-198のギ酸塩(19mg、0.041mmol、29%収率)を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺=420.5. ¹H

NMR (400 MHz, 酸化ジウテリウム) δ 8.45 (s, 1H), 7.77 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.49 (d, $J=7.1$ Hz, 1H), 7.43–7.32 (m, 3H), 7.22 (s, 1H), 7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.24–5.18 (m, 1H), 5.13 (dd, $J=13.3, 4.9$ Hz, 1H), 4.64–4.42 (m, 3H), 3.65 (dd, $J=17.3, 5.8$ Hz, 1H), 3.07 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.98–2.77 (m, 4H), 2.60–2.42 (m, 1H), 2.36–2.20 (m, 1H), 1.15 (t, $J=7.1$ Hz, 3H).

【1667】

実施例177: 3-(5-(((1S, 2S)-1-(ジエチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-199)

【化395】



TFE (2 mL) 中の 3-(5-(((1S, 2S)-1-アミノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-197、120 mg、0.267 mmol)、アセトアルデヒド (2-1、0.06 mL、1 mmol) に NaBH(OAc)₃ (226 mg、1.07 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM (0.1% NEt₃ 含有) 中 0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して精製し、I-199 (18.9 mg、0.0410 mmol、15% 収率) を白色の粉末として得た。MS [M+H]⁺=448.1. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.47 (s, 1H), 7.96–7.57 (m, 1H), 7.40–7.27 (m, 1H), 7.26–7.14 (m, 3H), 7.13–7.00 (m, 2H), 5.21–4.97 (m, 2H), 4.72 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.51–4.21 (m, 2H), 3.50 (dd, $J=16.9, 7.3$ Hz, 1H), 2.94 (dd, $J=16.9, 4.4$ Hz, 1H), 2.87–2.78 (m, 2H), 2.66–2.44 (m, 4H), 2.42–2.24 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 1H), 1.07 (t, $J=7.1$ Hz, 6H).

【1668】

実施例178: 3-(5-(((1S, 2S)-1-(エチル(メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-200) 及び 3-(5-(((1S, 2S)-1-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-201)

10

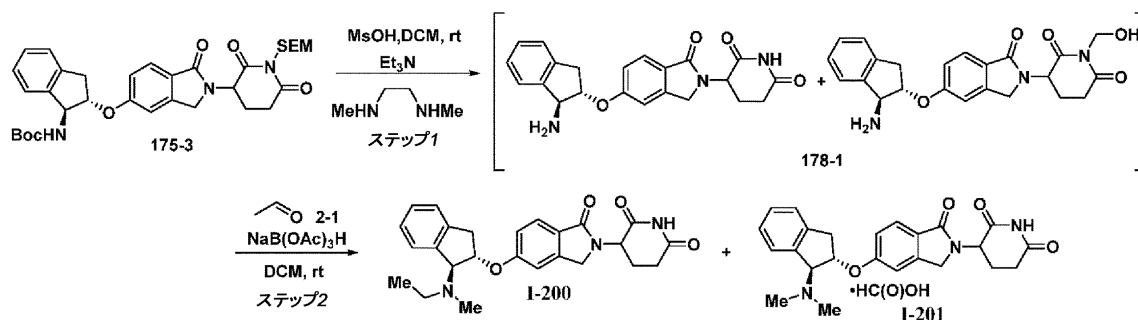
20

30

40

50

【化 3 9 6】



10

ステップ1. 3-((5-((1S, 2S)-1-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンと3-((5-((1S, 2S)-1-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの混合物(178-1)

DCM(7mL)中のtert-ブチル((1S, 2S)-2-((2-(2, 6-ジオキソ-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)カルバメート(175-3、1.92g、3.09mmol)にメタンスルホン酸(0.80mL、12mmol)を加え、得られた混合物を室温で20時間撹拌した。TEA(4.3mL、31mmol)を0℃で滴下して加え、反応混合物を室温に達するまで放置した。N1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン(0.37mL、3.4mmol)を加え、撹拌を室温で一晩継続した。この反応混合物を水中50%飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM:i-PrOH(v/v=4:1)(×2)で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固すると、178-1(1.18g、3.09mmol)が得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた。

20

【1669】

ステップ2. 3-((5-((1S, 2S)-1-(エチル(メチル)アミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-200)及び3-((5-((1S, 2S)-1-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-201)

30

窒素雰囲気下にあるDCM(2mL)中の3-((5-((1S, 2S)-1-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンと3-((5-((1S, 2S)-1-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2, 6-ジオンとの混合物(178-1、100mg、0.222mmol)及びNaBH(OAc)₃(141mg、0.667mmol)にアセトアルデヒド(2-1、0.037mL、0.67mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で2日間撹拌し、次に濃縮乾固した。この粗製材料を逆相HPLC(カラム:Xbridge C18 OBD 5um 30×50mm; 条件:水/MeCN、5mM NH₄OH含有 75mL/分; 1.5mL注入; グラジエント:15~40%MeCN、3.5分グラジエント; 収集した画分には一滴のギ酸を入れる)により精製してギ酸塩I-201(13.0mg、0.028mmol、12%収率)を得て、白色の粉末として入手した。

40

【1670】

不純なI-200を含有する画分を合わせ、凍結乾燥し、次にさらにシリカゲルクロマ

50

トグラフィーによってDCM (0.1% NEt₃ 含有) 中0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、0.1% NEt₃ 含有) で溶出して、I-200 (8.9 mg、0.021 mmol、9% 収率) を白色の粉末として得た。I-200のデータ: MS [M+H]⁺=434.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.21 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.37-7.30 (m, 1H), 7.28-7.17 (m, 3H), 7.11-7.04 (m, 2H), 5.19-5.05 (m, 2H), 4.57 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.42-4.26 (m, 2H), 3.49 (dd, J=17.0, 7.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=17.0, 3.9 Hz, 1H), 2.90-2.73 (m, 2H), 2.56 (q, J=7.1 Hz, 2H), 2.41-2.27 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.10 (t, J=7.1 Hz, 3H). I-201のデータ: MS [M+H]⁺=420.2. ¹H NMR (400 MHz, DCM-d₂) δ 8.20 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.14-7.09 (m, 1H), 7.05 (dd, J=8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.27-5.19 (m, 1H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.61 (d, J=3.0 Hz, 1H), 4.43-4.28 (m, 2H), 3.54 (dd, J=17.1, 6.7 Hz, 1H), 3.02 (dd, J=17.1, 3.3 Hz, 1H), 2.90-2.74 (m, 2H), 2.40 (s, 6H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.24-2.14 (m, 1H).

【1671】

実施例179: 3-(5-((1R, 2S, 3S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩 (I-207) 及び3-(5-((1R, 2R, 3S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-208)

10

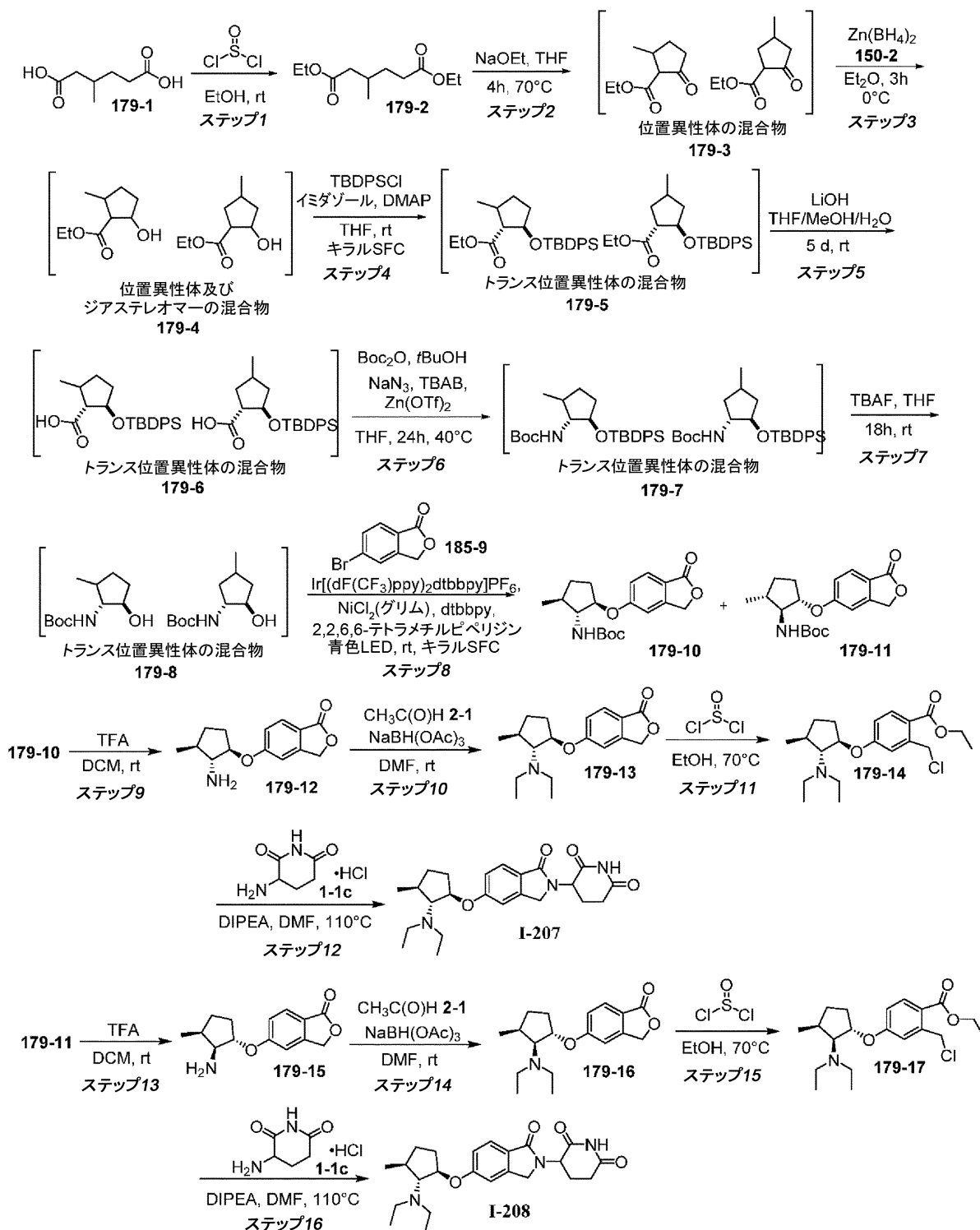
20

30

40

50

【化 3 9 7】



ステップ 1. 3-メチルヘキサン二酸ジエチル (179-2)

エタノール (20 mL) 中の 3-メチルアジピン酸 (179-1、2.00 g、12.6 mmol) の溶液に塩化チオニル (2.0 mL、27 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。この反応液を飽和重炭酸ナトリウム溶液 (50 mL) の 1:1 溶液で希釈し、ジクロロメタン (3 × 50 mL) で抽出した。次に合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮して、粗製 186-2 (2.71 g、12.5 mmol) を得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに進ませた。MS $[M+H]^+ = 217.2$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.22–4.09 (m, 4H), 2.45–2.26 (m, 3H), 2.23–2.09 (

m, 1H), 1.81–1.65 (m, 1H), 1.62–1.47 (m, 1H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 1H), 1.33–1.19 (m, 6H), 0.98 (d, J=6.7 Hz, 3H).

【1672】

ステップ2. 2-メチル-5-オキソシクロペンタン-1-カルボン酸エチル (179-3)

THF (60 mL) 中の3-メチルヘキサン二酸ジエチル (179-2, 2.71 g, 12.5 mmol) の溶液にナトリウムエトキシド (5.70 mL, 15.3 mmol) を加え、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。この反応液を水 (40 mL) でクエンチし、次にジクロロメタン (3×40 mL) で抽出し、合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~40% EtOAcで溶出して精製し、179-3 (1.42 g, 8.31 mmol, 66% 収率 位置異性体の混合物) を液体として得た。MS [M+H]⁺ = 171.1.

【1673】

ステップ3. trans-2-ヒドロキシ-5-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸エチル (179-4)

Et₂O (28 mL) 中の2-メチル-5-オキソシクロペンタン-1-カルボン酸エチル (179-3, 1.42 g, 8.31 mmol) の溶液にテトラヒドロホウ酸亜鉛 (II) (150-2, 24 mL, 9.60 mmol, THF 中 0.4 M) を加え、得られた混合物を0℃で1時間攪拌した。次に飽和酢酸アンモニウム溶液 (100 mL) を滴下して反応混合物をクエンチし、ジクロロメタン (3×80 mL) で抽出した。次に合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~20% EtOAcで溶出して精製し、179-4 (496 mg, 2.88 mmol, 35% 収率、位置異性体及びジアステレオマーの混合物) を無色の液体として得た。MS [M+H]⁺ = 173.2.

【1674】

ステップ4. trans-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸エチル (179-5)

THF (10 mL) 中のtrans-2-ヒドロキシ-5-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸エチル (179-4, 496.4 mg, 2.88 mmol)、イミダゾール (498 mg, 7.32 mmol)、及びDMAP (31.7 mg, 0.259 mmol) の溶液にTBDPSCl (0.90 mL, 3.5 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (160 mL) で希釈し、水 (30 mL)、飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (30 mL)、及びブライン (20 mL) で洗浄した。次に有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~10% EtOAcで溶出して精製し、179-5を澄明な粘稠液として得た。次にこのサンプルをキラルSFC (カラム: 2.1×25.0 cm Chiralpak OD-H; CO₂ 共溶媒: ヘプタン/2-ブロパノール (v/v = 9:1) 10 mM NH₃ 含有; イソクラティック法: 15% 共溶媒、80 g/分; システム圧力: 150 バール) を用いてさらに精製し、179-5 (513 mg, 1.19 mmol, 41% 収率、トランス位置異性体の混合物) を無色の油として得た。キラルSFC ピーク1: Rt 0.83 分; MS [M+18]⁺ = 428.4.

【1675】

ステップ5. trans-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸 (179-6)

trans-2-((tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸エチル (179-5, 513 mg, 1.25 mmol) 及び水酸化リチウム一水和物 (519.9 mg, 12.39 mmol) を攪拌子入りの反応バイアル内のTHF (3 mL)、MeOH (3 mL)、及び水 (1 mL) に溶解し、得られ

10

20

30

40

50

た溶液を室温で5日間攪拌した。この反応混合物を水(30 mL)で希釈し、1 N HCl 溶液で約pH5に酸性化した。次にこの溶液を酢酸エチル(3×50 mL)で抽出した。次に合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固すると、粗製179-6(591 mg、1.54 mmol、トランス位置異性体の混合物)が黄色の油として得られ、これを精製なしに次のステップで使用した。MS [M]⁻=381.3.

【1676】

ステップ6. tert-ブチル(trans-2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチルシクロペンチル)カルバメート(179-7)

trans-2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチルシクロペンタン-1-カルボン酸(179-6、478 mg、1.25 mmol)、TBAB(60 mg、0.19 mmol)、及びトリフルオロメタンスルホン酸亜鉛(23 mg、0.062 mmol、THF中0.4 M)が入った反応バイアルにナトリウムアジド(298 mg、4.58 mmol)及びTHF(4 mL)を加え、この反応バイアルを窒素雰囲気下に置いた。次にBoc無水物(320 mg、1.47 mmol)及びtert-ブタノール(0.072 mL、0.75 mmol)を加え、得られた混合物を40℃で24時間攪拌した。この反応混合物を10%亜硝酸ナトリウム溶液(25 mL)及び酢酸エチル(10 mL)でクエンチし、攪拌を室温で30分間継続した。この溶液を酢酸エチル(120 mL)で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×20 mL)及びブライン(20 mL)で洗浄した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~20% EtOAcで溶出して精製し、トランス位置異性体の混合物として179-7(274 mg、0.603 mmol、48%収率)を澄明な液体として得た。MS [M+H]⁺=454.4.

【1677】

ステップ7. tert-ブチル(trans-2-ヒドロキシ-5-メチルシクロペンチル)カルバメート(179-8)

THF(2 mL)中のtert-ブチル(trans-2-(tert-ブチルジフェニルシリル)オキシ)-5-メチルシクロペンチル)カルバメート(179-7、162 mg、0.358 mmol)の溶液が入った攪拌子入りの反応バイアルにTHF中の1 M TBAB(0.45 mL、0.45 mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応液を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~50% EtOAcで溶出して精製し、トランス位置異性体の混合物として179-8(92.1 mg、0.342 mmol、96%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=216.3.

【1678】

ステップ8. tert-ブチル((1R, 2S, 5R)-2-メチル-5-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメート(179-10)及びtert-ブチル((1S, 2R, 5S)-2-メチル-5-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメート(179-11)

攪拌子入りの反応バイアルに、5-ブロモイソベンゾフラン-1(3H)-オン(179-9、89.8 mg、0.422 mmol)、tert-ブチル(trans-2-ヒドロキシ-5-メチルシクロペンチル)カルバメート(179-8、92.1 mg、0.428 mmol)、NiCl₂(グリム)(4.5 mg、0.020 mmol)、dtbbpy(10 mg、0.038 mmol)、及びIr[(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy]PF₆(4.6 mg、4.1 μmol)を加え、次に反応バイアルを窒素ガスでパージした。MeCN(2 mL)及び2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(0.08 mL、0.5 mmol)を加え、得られた混合物を青色LED光下に室温で3日間にわたって攪拌した。この粗製溶液を酢酸エチルで希釈し、Celite(登録商標)でろ過した。沈殿物を酢酸エチルで洗浄し、ろ液を濃縮乾固した。この粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0~55% EtOAcで溶出して精製し、ラセミト

ランス生成物を提供した。この混合物をキラルSFC（カラム：2.1×25.0 cm Chiralpak IH；CO₂共溶媒：IPA；イソクラティック法：35%共溶媒、80g/分；システム圧力：150バール）により分離して以下を得た：エナンチオマー1（179-10）（キラルSFC Rt=2.07分、24.0mg、0.068mmol、16%収率）、白色の固体として、MS [M-tBu+H]⁺=292.3 ¹H NMR（400MHz，塩化メチレン-d₂）δ 7.75（d，J=8.5Hz，1H），7.04（dd，J=8.5，2.1Hz，1H），7.00-6.90（m，1H），5.21（s，2H），4.71-4.50（m，2H），3.61（td，J=8.5，5.0Hz，1H），2.19-2.04（m，1H），1.97-1.75（m，3H），1.53-1.46（m，1H），1.41（s，9H），1.11（d，J=6.5Hz，3H）：エナンチオマー2（179-11）（キラルSFC Rt=2.30分、25.0mg、0.071mmol、17%収率）、白色の固体として、MS [M-tBu+H]⁺=292.3 ¹H NMR（400MHz，塩化メチレン-d₂）δ 7.75（d，J=8.5Hz，1H），7.04（dd，J=8.5，2.1Hz，1H），6.96（s，1H），5.21（s，2H），4.74-4.49（m，2H），3.61（td，J=8.5，4.9Hz，1H），2.21-2.03（m，1H），1.98-1.73（m，3H），1.52-1.47（m，1H），1.41（s，9H），1.11（d，J=6.5Hz，3H）。これらの2つの生成物ピークに対応する2つのエナンチオマーの絶対立体化学は不明であり、任意に割り当てた。

【1679】

ステップ9.5-（（（1R，2R，3S）-2-アミノ-3-メチルシクロペンチル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（179-12）

DCM（1mL）中のtert-ブチル（（（1R，2S，5R）-2-メチル-5-（（1-オキソ-1，3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル）オキシ）シクロペンチル）カルバメート（179-10、ピーク1、24mg、0.069mmol）の溶液が入った攪拌子入りの反応バイアルにTFA（0.05mL、0.65mmol）を加え、得られた溶液を室温で14時間攪拌した。次に溶液を濃縮乾固した。次に入手された生成物をメタノール及びジクロロメタンと共沸混合すると、粗製179-12が澄明なゴムとして得られ、これを精製なしに次のステップに進ませた MS [M+H]⁺=248.3。

【1680】

ステップ10.5-（（（1R，2R，3S）-2-（ジエチルアミノ）-3-メチルシクロペンチル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（179-13）

DMF（0.5mL）中の5-（（（1R，2R，3S）-2-アミノ-3-メチルシクロペンチル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（179-12、25mg、0.069mmol）及びアセトアルデヒド（0.02mL、0.356mmol）の溶液が入った攪拌子入りの反応バイアルにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（78mg、0.368mmol）を一度に全量加え、得られた混合物を室温で23時間攪拌した。この反応混合物をジクロロメタン及び50%飽和重炭酸ナトリウム水溶液（10mL）で希釈し、相分離器に通した。この水溶液をジクロロメタンで抽出した。次に合わせた有機相を濃縮乾固して、粗製179-13を琥珀色の液体として得た。MS [M+H]⁺=304.3。この生成物を精製なしに次のステップに送り込んだ。

【1681】

ステップ11.2-（クロロメチル）-4-（（（1R，2R，3S）-2-（ジエチルアミノ）-3-メチルシクロペンチル）オキシ）安息香酸エチル（179-14）

エタノール（1mL）中の5-（（（1R，2R，3S）-2-（ジエチルアミノ）-3-メチルシクロペンチル）オキシ）イソベンゾフラン-1（3H）-オン（179-13、21mg、0.069mmol）の溶液に塩化チオニル（0.03mL、0.4mmol）を加え、得られた混合物を70℃で17時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタンと共沸混合して、粗製179-14を淡褐色の固体として得た。この生成物を精製なしに次のステップに送り込んだ。MS [M+H]⁺=368.3。

【1682】

ステップ12. 3-((1R, 2R, 3S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオンHC(O)OH塩(I-207)

窒素でスパージングしたDMF(0.5mL)及びDIPEA(0.07mL、0.4mmol)中の2-(クロロメチル)-4-((1R, 2R, 3S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)安息香酸エチル(179-14、25.5mg、0.069mmol)の溶液に3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩(1-1c、18.8mg、0.114mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を再び窒素でスパージングした。この反応混合物を110℃で20時間攪拌し、次に酢酸エチル(40mL)で希釈した。この水溶液混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×10mL)及びブライン(10mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより0.1%トリエチルアミン調整剤含有DCM中0~100%EtOH:EtOAc(v/v=1:3)で溶出して精製し、次に逆相HPLC(カラム:X-bridge C18 OBD 5µm 30×50mm;条件:水/MeCN、0.1%ギ酸含有 75mL/分;1.5mL注入;グラジエント:5~20%MeCN、3.5分グラジエント)によりさらに精製して、I-207のギ酸塩(0.5mg、1µmol、2%収率)を得た。MS[M+H]⁺=414.4。¹H NMR(400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.79(s, 1H), 8.10(s, 1H), 7.63(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13-7.06(m, 1H), 7.01(dd, J=8.4, 2.2Hz, 1H), 5.11-4.94(m, 1H), 4.85-4.73(m, 1H), 4.43-4.22(m, 2H), 3.02(dd, J=9.3, 5.0Hz, 1H), 2.89-2.58(m, 7H), 1.75-1.66(m, 1H), 1.37(dtd, J=12.4, 10.2, 7.7Hz, 1H), 1.12(d, J=6.5Hz, 3H), 1.06(t, J=7.1Hz, 6H)。

【1683】

ステップ13. 5-((1S, 2R, 5S)-2-アミノ-3-メチルシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(179-15)

DCM(1mL)中のtert-ブチル((1S, 2R, 5S)-2-メチル-5-((1-オキソ-1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル)オキシ)シクロペンチル)カルバメート(179-11、ピーク2、25mg、0.072mmol)の溶液が入った攪拌子入りの反応バイアルにTFA(0.05mL、0.65mmol)を加え、得られた溶液を室温で14時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、次にメタノール及びジクロロメタンと共沸混合して、粗製179-15を澄明なゴムとして得た。この生成物を精製なしに次のステップに送り込んだ。MS[M+H]⁺=248.3。

【1684】

ステップ14. 5-((1S, 2s, 3S)-2-(ジエチルアミノ)-3-メチルシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(179-16)

DMF(0.5mL)中の5-((1S, 2R, 5S)-2-アミノ-3-メチルシクロペンチル)オキシ)イソベンゾフラン-1(3H)-オン(179-15、26mg、0.072mmol)及びアセトアルデヒド(0.02mL、0.4mmol)の溶液が入った攪拌子入りの反応バイアルにナトリウムトリアセトキシボロヒドリド(82mg、0.39mmol)を一度に全量加え、得られた混合物を室温で23時間攪拌した。この反応液をジクロロメタン及び50%飽和重炭酸ナトリウム水溶液(10mL)で希釈し、相分離器に通した。水溶液をジクロロメタンで抽出し、次に濃縮乾固して、粗製179-16(25mg、0.065mmol、90%収率)を琥珀色の液体として得た。この生成物を精製なしに次のステップに送り込んだ。MS[M+H]⁺=304.4。

【1685】

ステップ15. 2-(クロロメチル)-4-((1S, 2S, 3S)-2-(ジエチル

アミノ) - 3 - メチルシクロペンチル) オキシ) 安息香酸エチル (179-17)

EtOH (1 mL) 中の 5 - (((1S, 2S, 3S) - 2 - (ジエチルアミノ) - 3 - メチルシクロペンチル) オキシ) イソベンゾフラン - 1 (3H) - オン (179-16、22 mg、0.073 mmol) の溶液に塩化チオニル (0.03 mL、0.4 mmol) を加え、得られた混合物を 70°C で 17 時間攪拌した。この反応液を濃縮し、ジクロロメタンと共沸混合して、粗製 179-17 を暗褐色のゴムとして得た。この粗製材料を精製なしに次の反応ステップに回した。MS [M+H]⁺ = 368.3.

【1686】

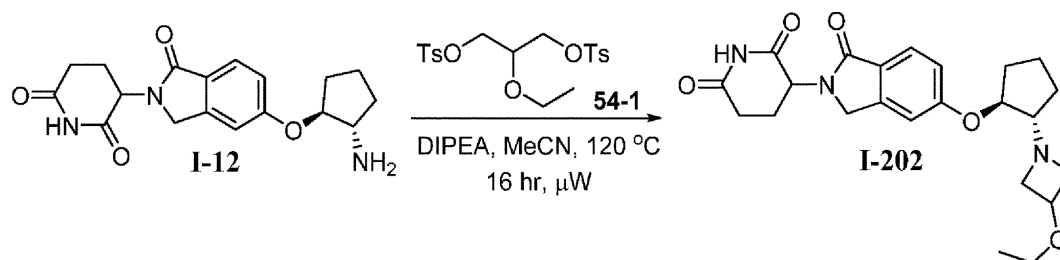
ステップ 16. 3 - (5 - (((1S, 2S, 3S) - 2 - (ジエチルアミノ) - 3 - メチルシクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I-208)

DMF (0.5 mL) 及び DIPEA (0.07 mL、0.4 mmol) 中の窒素でスパージングした 2 - (クロロメチル) - 4 - (((1S, 2S, 3S) - 2 - (ジエチルアミノ) - 3 - メチルシクロペンチル) オキシ) 安息香酸エチル (179-17、26.7 mg、0.073 mmol) の溶液に 3 - アミノピペリジン - 2, 6 - ジオン塩酸塩 (1-1c、19.5 mg、0.118 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を再び窒素でスパージングした。この反応混合物を 110°C で 20 時間攪拌し、次に酢酸エチル (40 mL) で希釈した。混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより 0.1% トリエチルアミン調整剤含有 DCM 中 0 ~ 100% EtOH : EtOAc (v/v = 1 : 3) で溶出して精製し、次に逆相 HPLC (カラム : X-bridge C18 OBD 5 μm 30 × 50 mm; 条件 : 水 / MeCN、0.1% ギ酸含有 75 mL / 分; 1.5 mL 注入; グラジエント : 5 ~ 20% MeCN、3.5 分グラジエント) によりさらに精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、凍結乾燥して、I-208 (1.1 mg、2.27 μmol、3% 収率) を得た : MS [M+H]⁺ = 414.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 - 7.14 (m, 1H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 5.12 - 5.01 (m, 1H), 4.76 - 4.66 (m, 1H), 4.44 - 4.22 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 2H), 2.06 - 1.92 (m, 2H), 1.89 - 1.71 (m, 3H), 1.66 - 1.53 (m, 1H), 1.38 - 1.25 (m, 2H), 1.05 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 0.99 (t, J = 7.0 Hz, 6H).

【1687】

実施例 180 : 3 - (5 - (((1S, 2S) - 2 - (3 - エトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I-202)

【化 398】



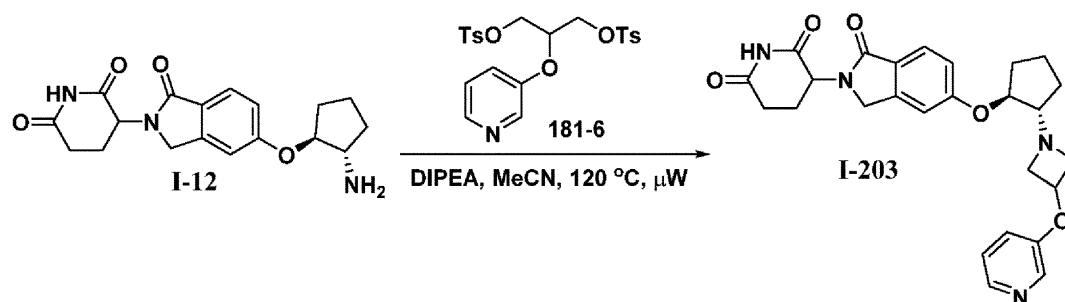
アセトニトリル (5 mL) 中の 3 - (5 - (((1S, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I-12、200 mg、0.580 mmol) の溶液に 2 - エトキシプロパン - 1, 3 - ジイルビス (4 - メチルベンゼンスルホネート) (54-1、374 mg、0.870 mmol) 及び DIPEA (0.36 mL、1.7 mmol) を加え、得られた混合物をマ

マイクロ波照射下に120℃で16時間撹拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮乾固した。入手された粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中6%MeOHで溶出して精製し、I-202(25.0mg、0.0580mmol、10%収率)を白色の固体として得た。MS[M+H]⁺=428.25. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.97(s, 1H), 7.60(d, J=8.4Hz, 1H), 7.13(s, 1H), 7.02(d, J=8.4Hz, 1H), 5.09(dd, J=13.2, 4.8Hz, 1H), 4.52(bs, 1H), 4.40-4.23(m, 2H), 4.00-3.97(m, 1H), 3.52-3.56(m, 2H), 2.87-2.810(m, 5H), 2.60-2.32(m, 2H), 2.10-1.96(m, 3H), 1.75-1.63(m, 4H), 1.39-1.38(m, 1H), 1.07(t, 6.8Hz, 3H).

【1688】

実施例181: 3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-(ピリジン-3-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-203)

【化399】



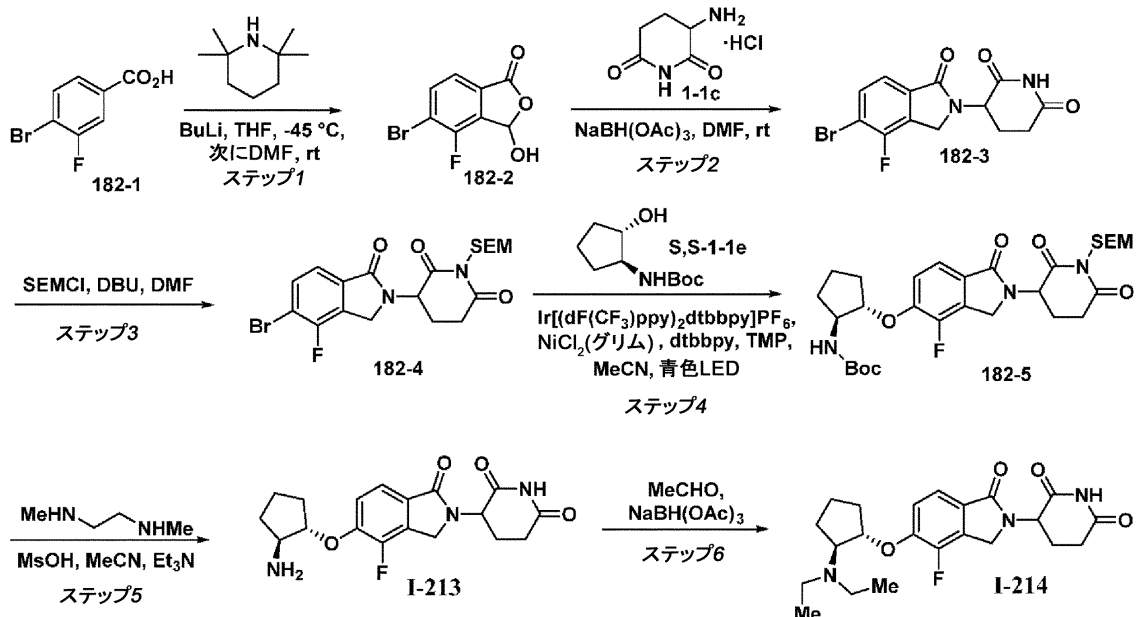
アセトニトリル(10mL)中の3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-12、200mg、0.580mmol)の溶液に2-(ピリジン-3-イルオキシ)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(181-6、330mg、0.690mmol)及びDIPEA(0.45g、3.5mmol)を加え、得られた混合物をマイクロ波照射下に120℃で16時間撹拌した。この反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で希釈し、DCM(3×30mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、濃縮乾固した。入手された粗製材料を逆相HPLC(カラム: ZORBAX EC LIPSE XDB C18(150mm×19mm)、5.0μm、移動相-A: 0.01% HCOOH(水溶液)、移動相-B: アセトニトリル、時間(分)/%B: 0/5、2/20、10/40。流量: 20mL/分)により精製した。所望の生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥して、I-203(25.0mg、50.0μmol、9%収率)を白色の固体として得た。MS[M+H]⁺=477.3. ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 10.96(s, 1H), 8.20-8.17(m, 2H), 7.62(d, J=8.4Hz, 1H), 7.33-7.25(m, 2H), 7.15(s, 1H), 7.04(d, J=8.4Hz, 1H), 5.09(dd, J=13.2, 4.8Hz, 1H), 4.81-4.78(m, 1H), 4.58-4.22(m, 3H), 3.77-3.73(m, 2H), 3.12-2.67(m, 4H), 2.60-2.32(m, 4H), 2.14-2.12(m, 1H), 1.98-1.95(m, 1H), 1.80-1.65(m, 4H), 1.44-1.41(m, 1H).

【1689】

実施例182: 3-(5-(((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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(I

－213) 及び 3－(5－((1*S*, 2*S*)－2－(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)－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 (I－214) :

【化400】



ステップ1．5－ブロモ－4－フルオロ－3－ヒドロキシイソベンゾフラン－1（3H）－オン（182－2）

窒素雰囲気下にあるTHF（40mL）中のTMP（9.7mL、57mmol）の攪拌溶液にBuLi（ヘプタン中2.7M、20.3mL、54.7mmol）を0℃で滴下して加え、得られた混合物を0℃で30分間攪拌した。次に反応混合物を約－45℃に冷却し（ドライアイス／MeCN浴を使用）、THF（15mL）に溶解した4－ブロモ－3－フルオロ安息香酸（182－1、4.99g、22.8mmol）を滴下して加え、攪拌を－45℃で5時間継続した。次にDMF（2.7mL、34mmol）を滴下して加え、反応混合物を室温になるまで加温させておき、一晩攪拌した。この反応混合物を0℃の3M HCl水溶液（40mL）でクエンチし、DCM（×3）で抽出した。合わせた有機相をNa2SO4で乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘプタン中0～100% EtOAcで溶出して精製し、182－2（2.91g、11.4mmol、50%収率）を淡褐色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 247.0。 ¹H NMR（400MHz, アセトニトリル-d₃）δ 7.90（dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 1H）, 7.56（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.72（s, 1H）, 5.92（br s, 1H）。

【1690】

ステップ2．3－(5－ブロモ－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（182－3）

DMF（20mL）中の182－2（2.90g、11.7mmol）の攪拌溶液に3－アミノピペリジン－2, 6－ジオンHCl塩（1－1c、2.90g、17.6mmol）及びNaBH(OAc)₃（6.22g、29.3mmol）を加え、得られた混合物を室温で2日間攪拌した。この反応混合物をH₂O（50mL）で希釈し、水／氷浴で0℃に冷却すると、沈殿物が形成された。得られた混合物をろ過し、濃青色の固体をEt₂O（×3）で洗浄した。入手された固体を真空オーブンで乾燥させて、182－3（1.89g、5.31mmol、45%収率）を灰色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 341.1。 ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 11.02（s, 1H）, 7.88（dd, J = 8.0, 6.0 Hz, 1H）, 7.55（d, J = 8.0 Hz

, 1 H), 5.12 (dd, $J=13.3$, 5.1 Hz, 1 H), 4.62 (d, $J=17.6$ Hz, 1 H), 4.45 (d, $J=17.6$ Hz, 1 H), 2.99–2.85 (m, 1 H), 2.66–2.55 (m, 1 H), 2.47–2.36 (m, 1 H), 2.05–1.96 (m, 1 H).

【1691】

ステップ3. 3- (5-ブromo-4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン-2, 6-ジオン (182-4)

DMF (4 mL) 中の182-3 (500 mg、1.47 mmol) 及びDBU (0.44 mL、2.9 mmol) の攪拌懸濁液にSEMCl (0.39 mL、2.2 mmol) を0℃で一度に全量加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0～100% EtOAcで溶出して精製し、182-4 (232 mg、0.463 mmol、32% 収率) をオフホワイト色の固体として得た。MS [M-H]⁻ = 469. 1. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70 (dd, $J=8.0$, 5.8 Hz, 1 H), 7.56 (d, $J=8.1$ Hz, 1 H), 5.31–5.15 (m, 3 H), 4.55 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 4.40 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 3.66–3.58 (m, 2 H), 3.04 (ddd, $J=17.9$, 4.7, 2.5 Hz, 1 H), 2.96–2.84 (m, 1 H), 2.35 (qd, $J=13.3$, 4.7 Hz, 1 H), 2.26–2.16 (m, 1 H), 0.97–0.90 (m, 2 H), 0.00 (s, 9 H).

【1692】

ステップ4. tert-ブチル ((1S, 2S) -2- ((2- (2, 6-ジオキソ-1- ((2- (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン-3-イル) -4-フルオロ-1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) カルバメート (182-5)

窒素雰囲気下にあるMeCN (4 mL) 中の182-4 (232 mg、0.492 mmol)、tert-ブチル ((1S, 2S) -2-ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート (1-1e、149 mg、0.738 mmol)、NiCl₂ (グリム) (5.4 mg、0.025 mmol)、dtbbpy (6.6 mg、0.025 mmol) 及びIr [(dF (CF₃) ppy)₂ dtbbpy] PF₆ (5.5 mg、4.9 μmol) の混合物に2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (TMP、0.13 mL、0.74 mmol) を加えた。次に得られた混合物を青色LED光照射下に室温で49時間激しく攪拌した。この反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0～10% EtOHで溶出して精製し、182-5 (207 mg、0.175 mmol、純度約50%、36% 収率) を淡黄色の固体として得た。MS [M-H]⁻ = 590. 1. この化合物をさらなる精製なしに次のステップに進ませた。

【1693】

ステップ5. 3- (5- (((1S, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -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 (I-213)

MeCN (1 mL) 中の溶液182-5 (207 mg、0.175 mmol、約50% 純度) にメタンスルホン酸 (0.11 mL、1.7 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にEt₃N (0.37 mL、2.6 mmol) を0℃で滴下して加え、反応混合物を室温になるまで加温させておいた。N, N-ジメチルエチレンジアミン (0.03 mL、0.3 mmol) を加え、攪拌を室温で一晩継続した。この反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM: EtOH (v/v = 4:1) (×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0～100% EtOAc: EtOH (v/v = 3:1、1% Et₃N

含有)で溶出して精製し、I-213 (37mg、0.10mmol、58%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=362.2. ¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.50 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.27 (t, J=7.8Hz, 1H), 5.03 (dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.53-4.27 (m, 3H), 3.38 (tt, J=5.8, 2.8Hz, 1H), 2.88-2.66 (m, 2H), 2.41 (qd, J=13.2, 4.9Hz, 1H), 2.23-2.15 (m, 1H), 2.13-2.07 (m, 1H, 残留H₂Oピークのショルダー), 2.04-1.97 (m, 3H), 1.82-1.68 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 1H).

【1694】

ステップ6.3-(5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-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 (I-214)

DMF (1mL) 中のI-213 (35mg、0.097mmol) 及びNaBH(OAc)₃ (62mg、0.29mmol) の攪拌溶液にアセトアルデヒド (0.02mL、0.3mmol) を加え、得られた混合物を室温で35分間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N 含有) で溶出して精製し、I-214 (29mg、0.068mmol、70%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=418.3. ¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 8.81 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.3Hz, 1H), 7.28 (dddd, J=8.5, 7.3, 2.3Hz, 1H), 5.10 (dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.66 (dt, J=7.0, 3.1Hz, 1H), 4.45-4.30 (m, 2H), 3.41-3.26 (m, 1H), 2.88-2.73 (m, 2H), 2.64-2.48 (m, 4H), 2.38-2.25 (m, 1H), 2.21-2.10 (m, 1H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.84-1.76 (m, 1H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.59-1.47 (m, 1H), 0.99 (t, J=7.1Hz, 6H).

【1695】

実施例183: 3-(5-((1S, 2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-6-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 (I-215) 及び3-(5-((1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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 (I-216)

10

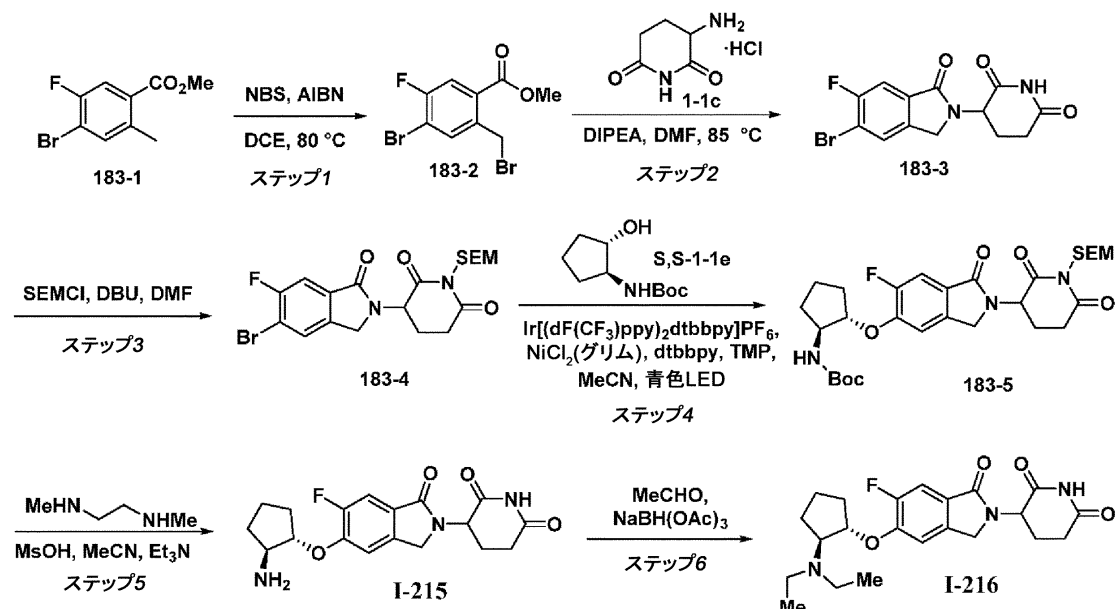
20

30

40

50

【化 4 0 1】



10

ステップ1．4－ブromo－2－（ブromoメチル）－5－フルオロ安息香酸メチル（183－2）：

20

窒素雰囲気下にあるDCE（25 mL）中の4－ブromo－5－フルオロ－2－メチルベンゾエート（183－1、2700 mg、10.93 mmol）の攪拌溶液に、NBS（2140 mg、12.02 mmol）、続いてAIBN（90 mg、0.55 mmol）を加え、得られた混合物を85 °Cで8時間激しく攪拌した。この反応混合物を飽和Na₂S₂O₃水溶液でクエンチし、次にDCM（×3）で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾燥した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0～50 % EtOAcで溶出して精製し、183－2（3.37 g、9.30 mmol、85 % 収率）を無色の油として得た。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-d）δ 7.73（d，J=9.0 Hz，1H），7.69（d，J=6.5 Hz，1H），4.89（s，2H），3.95（s，3H）。

30

【1696】

ステップ2．3－（5－ブromo－6－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（183－3）：

DMF（20 mL）中の183－2（3.37 g、9.30 mmol）の溶液に、3－アミノピペリジン－2，6－ジオンHCl塩（1-1c、2.30 g、14.0 mmol）、続いてDIPEA（8.1 mL、47 mmol）を加え、得られた混合物を85 °Cで2日間攪拌した。混合物を一定容積になるまで100 mbar及び40 °Cの温度で濃縮することにより、過剰量のDIPEAを除去した。次にH₂O（80 mL）が入った三角フラスコに反応混合物を注入した。形成された沈殿物をろ過し、H₂O（×2）及びEt₂O（×2）で洗浄した。入手された固体を真空オーブンで5時間乾燥させて、183－3（2.22 g、6.51 mmol、70 % 収率）を濃い灰色の固体として得た。MS [M+H]⁺=341.1。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 11.01（s，1H），8.05（d，J=6.0 Hz，1H），7.71（d，J=7.7 Hz，1H），5.12（dd，J=13.3，5.1 Hz，1H），4.46（d，J=17.5 Hz，1H），4.33（d，J=17.5 Hz，1H），2.97－2.83（m，1H），2.65－2.56（m，1H），2.39（qd，J=13.2，4.5 Hz，1H），2.09－1.94（m，1H）。

40

【1697】

ステップ3．3－（5－ブromo－6－フルオロ－1－オキソイソインドリン－2－イル）－1－（（2－（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン－2，6－ジオン（

50

183-4)

DMF (5 mL) 中の183-3 (800 mg、2.35 mmol) 及びDBU (0.70 mL、4.7 mmol) の攪拌溶液に、0℃でSEMCL (0.62 mL、3.5 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。さらなるDBU (0.70 mL、4.7 mmol) 及びSEMCL (0.62 mL、3.5 mmol) を0℃で加え、攪拌を室温で2時間継続した。この反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc (×3) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0～30%アセトンで溶出して精製し、183-4 (683 mg、1.45 mmol、62%収率) を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺ = 471.2. ¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.73 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.23–5.09 (m, 3H), 4.36 (q, J = 16.2 Hz, 2H), 3.62–3.57 (m, 2H), 2.99 (ddd, J = 17.9, 4.8, 2.6 Hz, 1H), 2.87 (ddd, J = 18.0, 13.3, 5.5 Hz, 1H), 2.32 (qd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 2.25–2.14 (m, 1H), 0.94–0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1698】

ステップ4. tert-ブチル ((1S, 2S) - 2 - ((2 - (2, 6-ジオキソ-1 - ((2 - (トリメチルシリル) エトキシ) メチル) ピペリジン-3-イル) - 6-フルオロ-1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) カルバメート (183-5)

窒素雰囲気下にあるMeCN (8 mL) 中の183-4 (683 mg、1.45 mmol)、tert-ブチル ((1S, 2S) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) カルバメート (1-1e、350 mg、1.74 mmol)、NiCl₂ (グリム) (16 mg、0.072 mmol)、dtbbpy (19 mg、0.072 mmol) 及びIr [(dF(CF₃)ppy)₂dtbbpy] PF₆ (16 mg、0.014 mmol) の混合物に2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン (0.37 mL、2.2 mmol) を加え、得られた混合物を青色LED光照射下に室温で48時間激しく攪拌した。次に反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中0～100% EtOAcで溶出して精製し、183-5 (420 mg、0.639 mmol、44%収率) を黄色の固体として得た。MS [M+Na]⁺ = 614.2. ¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 7.62–7.49 (m, 1H), 7.47 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.22–5.04 (m, 3H), 4.78–4.67 (m, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.40–4.25 (m, 2H), 4.12–3.99 (m, 1H), 3.63–3.56 (m, 2H), 3.02–2.79 (m, 2H), 2.40–2.24 (m, 1H), 2.22–2.13 (m, 2H), 2.12–2.02 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.84–1.71 (m, 1H), 1.60–1.49 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 0.94–0.87 (m, 2H), 0.00 (s, 9H).

【1699】

ステップ5. 3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 6-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 (I-215)

MeCN (2 mL) 中の183-5 (420 mg、0.639 mmol) の攪拌溶液にメタンスルホン酸 (0.5 mL、7 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。Et₃N (1.5 mL、11 mmol) を0℃で滴下して加え、反応混合物を室温に達するまで放置した。次にN1, N2-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0.15 mL、1.4 mmol) を加え、攪拌を室温で一晩継続した。この反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液で希釈し、DCM: EtOH (v/v = 4:1) (×4) で抽出した。合わせた有機相を濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりD

10

20

30

40

50

CM中0~100% EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N含有)で溶出して精製し、I-215 (183mg、0.496mmol、78%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=362.1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.8Hz, 1H), 7.51 (t, J=6.0Hz, 1H), 5.09 (dt, J=13.1, 4.6Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 4.41 (dd, J=17.3, 7.2Hz, 1H), 4.29 (dd, J=17.3, 8.0Hz, 1H), 3.79-3.58 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.75-2.54 (m, 1H), 2.45-2.32 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H), 2.20-2.07 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.87-1.61 (m, 4H).

10

【1700】

ステップ6.3-(5-((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-6-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 (I-216)

DMF (2mL)中のI-215 (150mg、0.415mmol)及びNaBH(OAc)₃ (264mg、1.25mmol)の攪拌溶液にアセトアルデヒド (0.07mL、1mmol)を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM中EtOAc:EtOH (v/v=3:1、1% Et₃N含有)で溶出して精製し、I-216 (87.5mg、0.206mmol、50%収率)を白色の固体として得た。MS [M+H]⁺=418.2. ¹H NMR (400MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 8.45 (br s, 1H), 7.51 (dd, J=9.8, 3.1Hz, 1H), 7.37 (t, J=7.3Hz, 1H), 5.16 (ddd, J=13.3, 5.3, 3.5Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.48-4.17 (m, 2H), 3.51-3.34 (m, 1H), 2.96-2.80 (m, 2H), 2.73-2.56 (m, 4H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.10-1.96 (m, 2H), 1.93-1.74 (m, 3H), 1.64 (s, 1H), 1.07 (t, J=7.1Hz, 6H).

20

【1701】

生物学的アッセイ及びデータ

30

本開示による化合物の活性は、以下のインビトロの方法により評価することができる。
実施例184:293GT細胞のIKZF1、IKZF2又はGSPT1タンパク質レベルのプロラベル定量化

DiscoverXのプロラベルシステムを使用して、化合物に応じてIKZF1、IKZF2及びGSPT1タンパク質レベルの変化を測定するためのハイスループットで定量的なアッセイを開発した。プロラベルのタグは、ベータガラクトシダーゼのアルファフラグメントに由来し、次のタンパク質配列、mssnslavvlqrrdwengvtqlnrlaahppfaswrnseeartdrpsqqlrslngeを有する。ベータガラクトシダーゼの相補的なフラグメント (DiscoverXから)がプロラベルタグに追加され、その活性を正確に測定できる活性ベータガラクトシダーゼ酵素を形成する。この方法でプロラベルタグとの融合タンパク質のレベルを細胞溶解物で定量化できる。

40

【1702】

Invitrogen pLenti6.2/V5 DEST主鎖に基づいたレンチウイルスベクターを構築し、IKZF1、IKZF2又はGSPT1の上流にプロラベルタグを配置し、CMVプロモーターから融合タンパク質を発現させた。

【1703】

集団内の全ての細胞にわたってプロラベル融合タンパク質を中程度且つ一貫して発現させるために、構築物の単一コピーを発現する細胞から安定した細胞株を構築した。構築物と一緒にパッケージ化されたレンチウイルスは、InvitrogenのVirapow

50

erキットを使用し作成された。強力な粘着293GT細胞、Thermo Fisher ScientificのGripTite 293 MSR細胞（カタログ番号：R79507）は、低い感染多重度でウイルスに感染し、5 µg/mLプラストサイジンによって2週間選択された。

【1704】

化合物で処理した細胞株のプロラベルタグ融合タンパク質のレベルは、次のように測定された。

【1705】

1日目、細胞を通常の増殖培地で 1.0×10^6 細胞/mLに希釈した。17.5 µLの細胞を固体白色384ウェルプレートの各ウェルに播種した。プレートは、37°Cの組織培養インキュベーターで一晩インキュベートした。

【1706】

2日目、化合物の希釈系列は、10 mMストックから384ウェルプレートで作成された。DMSOの15 µLを384ウェルプレートの各ウェルに加えた。最初のカラムに15 µLのストック化合物を加えた。溶液を混合し、15 µLを次のカラムに移した。これを20の2倍希釈液が調製されるまで繰り返した。2.5 µLの希釈化合物を別の384ウェルプレートの60 µLの細胞培養培地に移し、よく混合した。この混合物2.5 µLをプレATINGした細胞に加えた。最終DMSO濃度は、0.5%であり、化合物の最大濃度は、50 µMであった。プレートを37°Cの組織培養インキュベーターで一晩（例えば、14 h、18 h又は24 h）インキュベートした。

【1707】

3日目、プレートをインキュベーターから取り出し、室温で30分間平衡化させた。製造元のプロトコルの説明に従い、プロラベル基質（DiscoverX PathHunter Prolabel Detection Kit、ユーザーマニュアル：93-0180）を追加した。プレートを室温で3時間インキュベートし、エンビジョンリーダー（Perkin Elmer）を使用して発光を読み取った。Spotfireソフトウェアパッケージを使用してデータを分析及び視覚化した。

【1708】

表14は、293GT細胞でのプロラベル（Prolabel）アッセイにおける本開示の化合物のHelios（IKZF2）、Ikaros（IKZF1）及びG1相からS相への移行1タンパク質（GSPT1）分解活性を示す（%分解は10 µMにおけるものである）。

【1709】

10

20

30

40

50

【表 1 7 6】

化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)	化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)
I-1	-	10%	>30	>30	I-12	0.139	65%	>30	>30
I-2	-	10%	>30	>30	I-13	0.016	85%	>30	>30
I-3	0.256	40%	>30	-	I-14	0.282	60%	>30	>30
I-4	4.2	25%	>30	-	I-15	0.565	50%	>30	>50
I-5	0.170	60%	>30	-	I-16	0.032	85%	>30	>30
I-6	-	5%	>30	-	I-17	0.018	80%	>30	-
I-7	0.037	85%	>30	-	I-18	0.266	50%	>30	-
I-8	0.176	50%	>30	>30	I-19	-	10%	>30	-
I-9	>30	0%	>30	-	I-20	0.025	75%	>30	>30
I-10	>30	0%	>30	-	I-21	0.237	30%	>30	>30
I-11	0.129	75%	>30	>30	I-22	0.016	80%	>50	>30

【1 7 1 0】

10

20

30

40

50

【表 1 7 7】

化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)	化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)
I-23	0.067	80%	>30	>30	I-46	>30	0%	>30	-
I-24	0.064	80%	>30	>30	I-47	>30	11%	>30	-
I-25	0.025	80%	>30	>30	I-136	0.131	58%	>30	-
I-26	>30	0%	>30	-	I-96	0.099	81%	>30	-
I-27	0.548	50%	>30	-	I-137	0.030	80%	>30	-
I-28	>30	0%	>30	>30	I-138	0.049	83%	>30	-
I-29	0.028	80%	>30	-	I-139	0.048	83%	>30	-
I-30	>30	0%	>30	>30	I-141	0.157	77%	>30	-
I-31	0.006	90%	3.2	>30	I-142	0.034	83%	>30	-
I-32	0.011	85%	>30	>30	I-143	0.022	81%	>30	-
I-33	0.163	55%	>30	>30	I-144	0.015	88%	>30	-
I-34	>30	0%	>50	-	I-145	0.161	52%	>30	-
I-35	-	10%	>30	>30	I-146	0.014	83%	>30	-
I-36	0.037	80%	>30	-	I-147	0.159	44%	>30	-
I-37	>30	0%	>50	>50	I-148	9.938	33%	>30	-
I-49	0.007	86%	>30	>30	I-149	0.012	77%	>30	-
I-50	0.007	85%	>30	-	I-150	0.243	51%	>30	-
I-51	0.006	90%	>30	>30	I-151	0.443	53%	>30	-
I-52	0.005	89%	>30	-	I-152	0.052	82%	>30	-
I-53	0.003	88%	>30	-	I-153	0.014	85%	>30	-
I-48	0.003	89%	>30	>30	I-154	0.034	83%	>30	-
I-54	0.001	91%	>30	-	I-155	0.485	65%	0.10	-
I-55	0.004	91%	>30	>30	I-156	0.133	70%	>30	-
I-56	0.002	91%	>30	>30	I-157	0.071	61%	>30	-
I-38	0.015	86%	>30	>50	I-158	0.027	82%	>30	-
I-39	0.11	57%	>30	-	I-159	0.040	75%	>30	>30
I-43	>30	0%	>30		I-160	0.077	75%	>30	-
I-44	0.465	42%	>30	-	I-161	0.032	80%	>30	-

【1 7 1 1】

10

20

30

40

50

【表 1 7 8】

化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)
I-162	0.082	64%	>30	-
I-163	0.039	78%	>30	-
I-164	0.23	71%	>30	-
I-165	0.071	72%	>30	-
I-166	0.007	81%	>30	-
I-167	0.062	75%	>30	-
I-168	0.009	83%	>30	-
I-169	>30	2%	>30	-
I-170	0.194	67%	>30	-
I-171	0.021	74%	>30	-
I-172	0.124	58%	>30	-
I-173	0.037	84%	>30	>30
I-174	0.085	86%	>30	-
I-175	-	-	>30	-
I-176	0.027	89%	>30	-
I-177	0.002	92%	>30	-
I-178	0.006	92%	>30	-
I-179	0.007	85%	>30	-
I-180	0.017	81%	>30	-
I-182	0.017	76%	>30	-
I-183	0.010	84%	>30	-
I-184	0.053	38%	>30	-
I-185	0.096	66%	-	-
I-187	0.012	79%	>30	-
I-186	0.007	86%	>30	-
I-188	0.003	70%	>30	-
I-189	0.104	70%	>30	-
I-190	1.089	39%	>30	-

化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)
I-191	0.065	83%	>30	>30
I-192	0.035	77%	>30	-
I-193	0.039	79%	>30	-
I-194	0.015	83%	>30	>30
I-195	0.005	85%	>30	>30
I-196	0.084	68%	>30	-
I-197	0.084	68%	>30	-
I-198	0.076	67%	>30	-
I-199	0.130	71%	>30	-
I-200	0.057	71%	>30	-
I-201	0.260	46%	>30	-
I-71	0.018	88%	>30	-
I-72	0.361	57%	>30	-
I-73	0.136	66%	>30	-
I-74	0.037	58%	>30	-
I-75	0.065	79%	>30	-
I-76	0.137	79%	>30	-
I-77	0.141	86%	>30	-
I-78	0.880	50%	>30	-
I-80	0.263	65%	>30	-
I-81	0.046	85%	>30	-
I-82	2.64	58%	>30	-
I-83	0.029	86%	>30	-
I-84	0.118	35%	>30	-
I-85	0.087	69%	>30	-
I-86	0.177	76%	>30	-
I-87	0.082	79%	>30	-
I-88	5.528	57%	>30	-

10

20

30

40

【1 7 1 2】

50

【表 1 7 9】

化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)	化合物 番号	IKZF2 EC ₅₀ (mM)	10 μM, 24 時間での IKZF2% タンパク質 減少	IKZF1 EC ₅₀ (mM)	GSPT1 EC ₅₀ (mM)
I-89	0.038	82%	>30	>30	I-123	0.196	82%	>30	-
I-90	0.246	57%	>30	-	I-129	0.082	70%	>30	-
I-91	0.129	58%	>30	-	I-130	0.050	50%	>30	-
I-92	0.124	60%	>30	-	I-79	0.027	85%	>30	-
I-93	0.345	60%	>30	-	I-131	0.012	91%	>30	-
I-95	0.036	84%	>30	-	I-132	0.134	80%	>30	-
I-94	0.074	84%	>30	-	I-133	0.045	81%	>30	-
I-97	0.592	36%	>30	-	I-134	0.207	56%	>30	-
I-98	0.055	80%	>30	-	I-135	0.003	92%	-	>30
I-101	0.067	73%	>30	-	I-57	0.047	80%	>30	-
I-102	0.067	73%	>30	-	I-58	0.064	75%	>30	-
I-103	0.060	54%	-	-	I-59	1.31	39%	>30	-
I-104	0.028	87%	>30	-	I-60	0.157	61%	>30	-
I-105	0.234	52%	>30	-	I-61	0.028	84%	>30	>30
I-106	0.411	51%	>30	-	I-62	0.057	88	>30	-
I-107	0.016	89%	>30	-	I-63	0.011	85%	>30	>30
I-110	0.022	89%	>30	-	I-64	0.036	84%	>30	-
I-111	0.364	59%	>30	-	I-65	0.157	76%	>30	-
I-112	0.0002	95%	>30	-	I-66	0.096	81%	>30	-
I-113	0.0008	93%	>30	>30	I-67	0.066	74%	>30	-
I-114	0.458	54%	>30	-	I-68	0.004	90%	>30	>30
I-115	0.008	90%	>30	-	I-69	0.014	84%	>30	>30
I-116	0.041	65%	>30	-	I-99	0.11	86%	>30	-
I-119	0.091	59%	-	-	I-100	0.044	86%	>30	-
I-118	0.045	67%	-	-	I-213	>30	20%	>30	-
I-120	0.212	66%	>30	>30	I-214	0.33	40%	>30	-
I-121	0.0003	94%	>30	-	I-215	>30	30%	>30	-
I-122	0.027	84%	>30	>30	I-216	0.12	60%	>30	-

【1 7 1 3】

実施例 1 8 5：化合物の存在下で拡大されたプライマリヒト制御性 T 細胞の抑制力のインビトロでの定量化

材料及び方法

T r e g 細胞選別：

ヒトのバフィーコートは、米国の B i o r e c l a m a t i o n I V T から入手した。C D 4 + T 細胞は、製造元の推奨に従い、R o s e t t e S e p H u m a n C D 4 + T 細胞濃縮カクテル (S t e m c e l l t e c h n o l o g i e s , U S A) 及び F i c o l l P a q u e P l u s (G E H e a l t h C a r e L i f e S c i e n c e s

10

20

30

40

50

、USA)で勾配遠心分離を使用して前記バフィーコートから分離した。細胞は、1%ペニシリン-ストレプトマイシン溶液、10%ウシ胎児血清、HEPES (10mM)、MEM NEAA (100 nM)、ピルビン酸ナトリウム (1mM) が補充されたRPMI培地に再懸濁され (全てThermo Fisher Scientific, USAからの補充物) (以下、完全RPMI (cRPMI) と称される)、 2×10^6 /mL rhIL-2 (Proleukin, Novartis) の存在下において37℃、5%CO₂で一晩静置した。細胞を収集し、BSA (Miltenyi Biotec, USA) を補充したautoMACS Running Bufferに再懸濁し、CD4-FITC抗体 (clone RPA-T4)、CD25-APC抗体 (clone M-A251) (Biolegend) 及びCD25マイクロビーズ (Miltenyi Biotec, USA) を使用し標識した。次に、autoMACS Pro Separatorを使用し、CD25濃縮細胞を分離した。次に、Sony SH800セルソーターを使用してCD4+CD25^{hi}細胞をさらに選別することにより、高度に精製されたTreg細胞の集団が得られた。結果として得たTreg細胞集団は、FOXP3発現によると、通常90%を超える純度であった。

【1714】

Treg細胞の増殖:

精製されたTreg細胞を96ウェルで丸底プレートのcRPMIに1ウェルあたり25000~50000細胞の密度で播種し、 5×10^6 /mL rhIL2及び製造元の推奨に従い、100µMラパマイシン (Thermo Fisher Scientific, USA) の存在下又は不在下でTregエキスパンダーダイナビーズ (Thermo Fisher Scientific, USA) の存在下で活性化した。次に、本開示の化合物を最終濃度10µMで添加し、DMSOを溶媒対照として添加した。細胞を合計12~14日間37℃、5%CO₂でインキュベートした。化合物及びrhIL2は、培養全体を通じて48時間ごとに補充された。

【1715】

増殖したTreg細胞の表現型分析

細胞を収集し、カウントし、増殖率を (回収された細胞の数) / (播種された細胞の数) として計算した。細胞の一部を固定し、eBioscience Foxp3 染色バッファークット (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, USA) を使用し、透過処理し、Helios-PECyanine7抗体 (Clone 22F6) で染色した。IL2発現を測定するために、増殖したTreg細胞をeBioscience Cell Stimulation Cocktailの存在下でタンパク質阻害剤 (Thermo Fisher Scientific) と共に4時間さらにインキュベートし、続いてIL2-BV711抗体 (clone MQ1-17H12) (Biolegend, USA) で固定及び染色した。LSRFortessa (Becton Dickinson, USA) で細胞を取得し、FlowJoソフトウェア (TreeStar, USA) を使用し分析を行った。

【1716】

増殖したTreg細胞の機能分析

製造元の推奨に従い、Ficoll Paque Plusでの勾配遠心分離を使用して、新たに調製したバフィーコート (BioReclamation IVT) からプライマリヒトPBMCを取得した。次に、細胞をCFSE (5 (6) -カルボキシフルオレセインジアセテートN-スクシンイミジルエステル, Sigma-Aldrich, USA) で標識し、丸底96ウェルプレートに単独又は1:2 PBMC:Treg比で増殖Treg細胞と共に3重cRPMIに播種した。次に、本開示の化合物は、10µMの最終濃度で添加し、溶媒対照としてDMSOを添加した。細胞は、最終濃度100ng/mLの可溶性抗CD3抗体 (clone OKT3) (eBioscience, Thermo Fisher Scientific, USA) を使用して活性化された。細胞は、37℃、5%CO₂で合計4~5日間インキュベートされた。培養の最後に、製造元の指示に従

い、Live/dead Blue viability染色 (Thermo Fisher Scientific, USA) を使用して細胞を染色し、続いてCD4-BUV737 (Clone SK3) (BDBiosciences, USA) 及びCD8-BV711で染色した (clone RPA-T8) (Biolegend, USA)。LSR Fortessa (Becton Dickinson, USA) で細胞を取得し、FlowJoソフトウェア (TreeStar, USA) を使用し分析を行った。CFSEを希釈した細胞の割合として各集団で増殖を評価した。単独で播種された応答者と比較して各条件について抑制を評価した。

【1717】

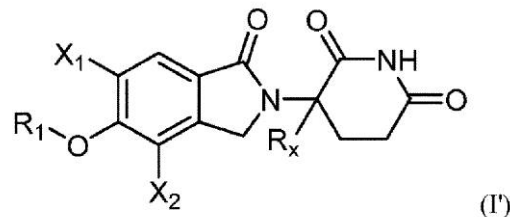
当業者は、本明細書に具体的に記載された特定の実施形態に対する多数の均等物を、日常的な実験のみを使用して認識又は確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

本発明は、以下の態様を含む。

【1】

式 (I') の化合物

【化402】



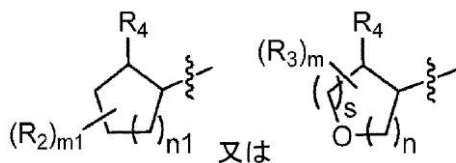
(式中、

X_1 及び X_2 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

R_x は、H又はDであり、

R_1 は、

【化403】



であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている4～6員ヘテロシク

ロアルキル環を形成し、

各 R_3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

R_4 は、 $-OR_5$ 又は $-NR_6R_6$ であり、

R_5 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びに O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されており、

10

R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは 1～3 つの R_7 で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは 1～4 つの R_{12} で任意選択により置換されているか、又は

R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ 1～4 つの R_8 で任意選択により置換されている 4～8 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

20

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、 O 、 N 、及び S から選択される 1～2 個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されている 4～6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは 1～4 つの R_9 で任意選択により置換されており、

30

各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NR_{13}R_{14}$ 、 $-NH_2$ 、 $-O$ ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む $-O-4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル環、 $-O$ ($C_6 \sim C_{10}$) アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む $-O-5$ 員若しくは 6 員ヘテロアリールであり、ここで、アルコキシは 1～3 つの R_{10} で任意選択により置換されており、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは 1～3 つの R_{11} で任意選択により置換されているか；又は

2 つの R_8 は、それらが結合する原子と共に、2 つの R_{15} で任意選択により置換されている $(C_4 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は 2 つの R_8 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員若しくは 6 員ヘテロアリールを形成するか、又は 2 つの R_8 は、それらが結合する同じ原子と共に、 $=O$ を形成し、

40

各 R_9 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、又は $-NR_{13}R_{14}$ であるか、又は

2 つの R_9 は、それらが結合する原子と共に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択され

50

る1つ以上の置換基で任意選択により置換されている(C₄~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む5~7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つのR₉は、隣接する原子上にある場合、それらが結合する原子と共に、(C₆~C₁₀)アリール、又はO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールを形成し、

各R₁₀は、独立して、出現毎に、(C₃~C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆~C₁₀)アリール、並びにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択され、

各R₁₁は、独立して、出現毎に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CN、及び-NH₂から選択され、

各R₁₂は、独立して、出現毎に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、-OH、-CN、又は-NH₂であり、

2つのR₁₂は、それらが結合する原子と共に、(C₄~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R₁₃及びR₁₄は、各々独立に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環、(C₆~C₁₀)アリール、並びにO、N、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから選択され、

2つのR₁₅は、それらが結合する原子と共に、(C₄~C₇)シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1~2個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m及びm₁は、それぞれ独立して、0、1又は2であり、

n₁は、0、1、2、又は3であり、及び

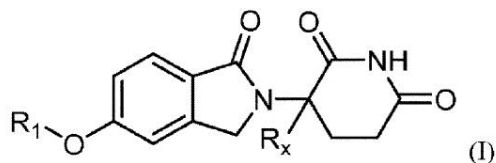
各s及びnは、独立して、1、2、又は3であり、ここで、s+nは≤4である)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

[2]

式(I)を有する、[1]に記載の化合物

【化404】



(式中、

R_xは、H又はDであり、

R₁は、

10

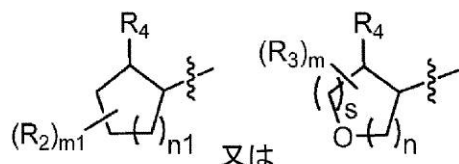
20

30

40

50

【化 4 0 5】



であり、

各 R_2 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2つの R_2 は、それらが結合する炭素原子と共に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成するか、又は2つの R_2 は、隣接する炭素原子上にある場合、共にフェニル又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリール環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_3 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、

R_4 は、 $-OR_5$ 又は $-NR_6R_6$ であり、

R_5 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール並びにO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから独立して選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されており、

R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、アルキルは1～3つの R_7 で任意選択により置換されているか、又は R_6 及び R_6 は、それらが結合する窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ1～4つの R_8 で任意選択により置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、又は

R_2 及び R_6 は、それらが結合する炭素及び窒素原子と共に、O、N、及びSから選択される1～2個の追加的なヘテロ原子を任意選択により含む、且つ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_7 は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、O、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4～7員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又はO、N、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員若しくは6員ヘテロアリールであり、ここで、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、及びヘテロアリールは1～4つの R_9 で任意選択により置換されており、

各 R_8 は、独立して、出現毎に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-CN$ 、 $-OH$ 、又は $-NH_2$ であり、ここで、アルコキシは、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、並びに O 、 N 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールから独立して選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されているか、又は

2 つの R_8 は、それらが結合する原子と共に、 $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 4～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_9 は、独立して、出現毎に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、又は $-NH_2$ であるか、又は

2 つの R_9 は、それらが結合する原子と共に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、及び $-NH_2$ からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている $(C_5 \sim C_7)$ シクロアルキル又は O 、 N 、及び S から選択される 1～2 個のヘテロ原子を含む 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

m 及び m_1 は、それぞれ独立して、0、1、又は 2 であり、

n_1 は、0、1、2、又は 3 であり、及び

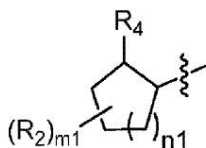
各 s 及び n は、独立して、1、2、又は 3 であり、ここで、 $s + n$ は ≤ 4 である)

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

[3]

R_1 が

【化 406】



である、[1] 又は [2] に記載の化合物。

[4]

n_1 が、0、1、又は 2 である、[1] 又は [2] に記載の化合物。

[5]

m_1 が 0 である、[1] ～ [3] のいずれかに記載の化合物。

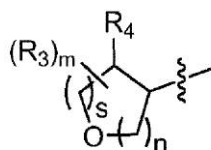
[6]

m_1 が 2 である、[1] ～ [3] のいずれかに記載の化合物。

[7]

R_1 が

【化 407】



である、[1] 又は [2] に記載の化合物。

[8]

n が 2 であり、及び s が 1 又は 2 である、[7] に記載の化合物。

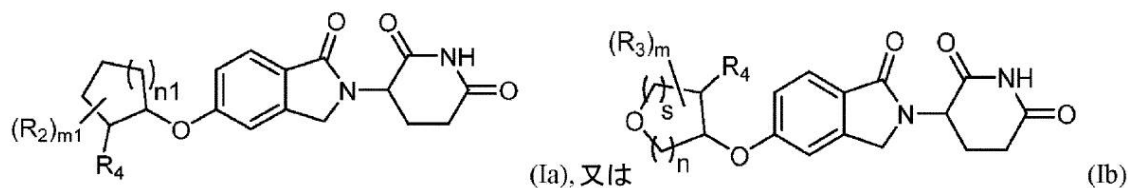
[9]

mが0又は1である、[7] 又は [8] に記載の化合物。

[1 0]

式 (I a) 又は式 (I b) を有する、[1] 又は [2] に記載の化合物

【化 4 0 8】



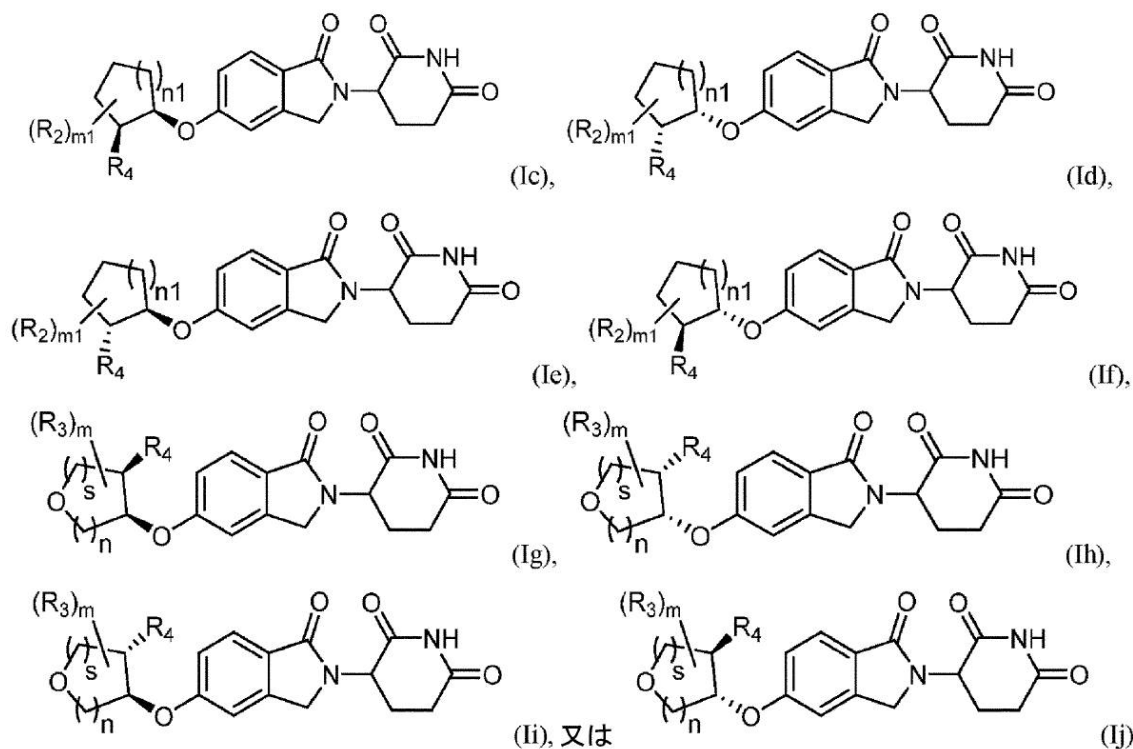
10

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

[1 1]

式 (I c) 、式 (I d) 、式 (I e) 、式 (I f) 、式 (I g) 、式 (I h) 、式 (I i) 、又は式 (I j) を有する、[1] 又は [2] に記載の化合物

【化 4 0 9】



20

30

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

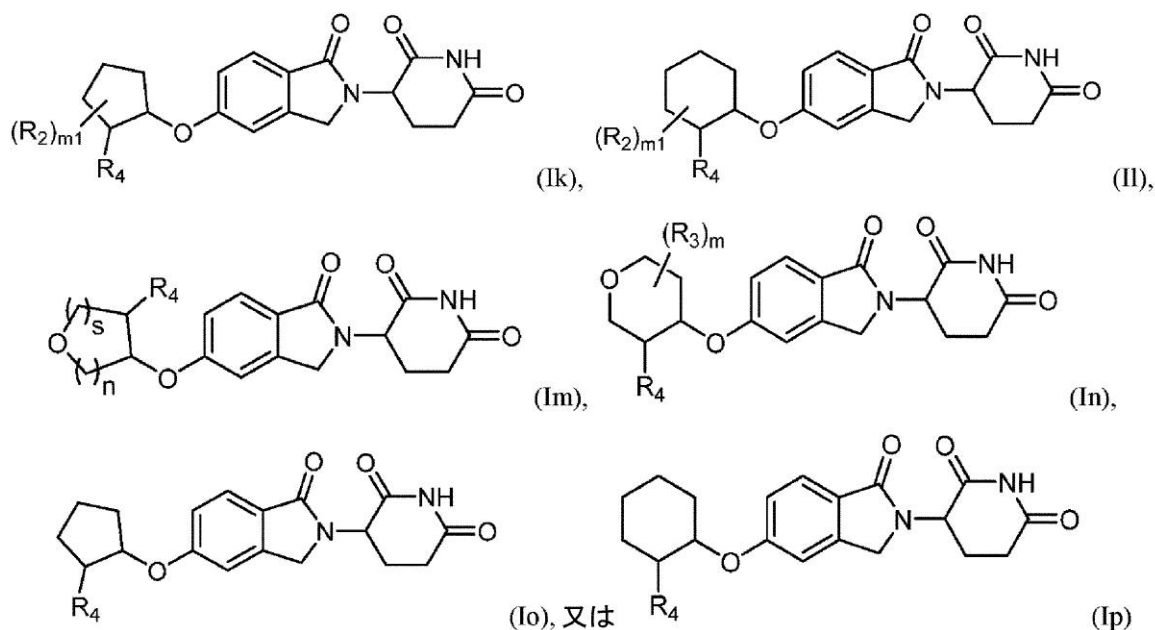
[1 2]

式 (I k) 、式 (I l) 、式 (I m) 、式 (I n) 、式 (I o) 、又は式 (I p) を有する、[1] 又は [2] に記載の化合物

40

50

【化 4 1 0】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

【 1 3 】

R_4 が $-OR_5$ である、【 1 】 ~ 【 1 2 】 のいずれかに記載の化合物。

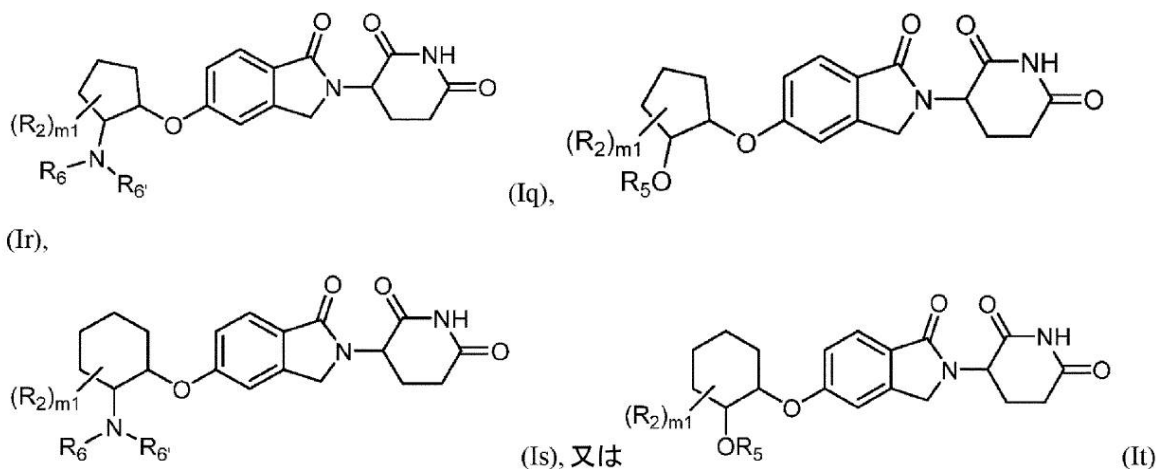
【 1 4 】

R_4 が $-NR_6R_6'$ である、【 1 】 ~ 【 1 2 】 のいずれかに記載の化合物。

【 1 5 】

式 (Iq)、式 (Ir)、式 (Is)、又は式 (It) を有する、【 1 】 又は 【 2 】 に記載の化合物

【化 4 1 1】



又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

【 1 6 】

3 - (5 - ((1 S , 2 S) - 2 - ((2 , 2 - ジフルオロエチル) (エチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - ((2, 2-ジフルオロエチル) (エチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 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 - (((1 S, 2 R) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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 - ((1-メチルオクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-6-イル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2-メトキシシクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2-メトキシシクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2-メトキシシクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2-メトキシシクロヘキシル) オキシ) - 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 - ((2-メトキシシクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 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 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2-ヒドロキシシクロペンチル) オキシ) - 1-オキ

50

[illegible]

10

20

30

40

50

[illegible]

10

20

30

40

50

－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル) ピペリジン
－2, 6－ジオン、

3－(5－((1R, 2R)－2－(3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－3
－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル) ピペリジン
－2, 6－ジオン、

3－(5－((1R, 2S)－2－(3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－3
－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル) ピペリジン
－2, 6－ジオン、

3－(5－((2－(3－アザビシクロ[3.2.1]オクタン－3－イル) シクロペ
ンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1S, 2S)－2－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ[4.5]
デカン－8－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル)
ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1S, 2R)－2－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ[4.5]
デカン－8－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル)
ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1R, 2R)－2－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ[4.5]
デカン－8－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル)
ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1R, 2S)－2－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ[4.5]
デカン－8－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル)
ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((2－(1, 4－ジオキサ－8－アザスピロ[4.5] デカン－8－イル
) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル) ピペリジン－2,
6－ジオン、

3－(5－((1S, 2S)－2－(8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1]
オクタン－3－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル
) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1S, 2R)－2－(8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1]
オクタン－3－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル
) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1R, 2R)－2－(8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1]
オクタン－3－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル
) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((1R, 2S)－2－(8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1]
オクタン－3－イル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル
) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(5－((2－(8－オキサ－3－アザビシクロ[3.2.1] オクタン－3－イ
ル) シクロペンチル) オキシ) －1－オキソイソインドリン－2－イル) ピペリジン－2
, 6－ジオン、

3－(1－オキソ－5－((1S, 2S)－2－フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン－2－イル) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(1－オキソ－5－((1S, 2R)－2－フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン－2－イル) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(1－オキソ－5－((1R, 2R)－2－フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン－2－イル) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(1－オキソ－5－((1R, 2S)－2－フェノキシシクロヘキシル) オキシ
) イソインドリン－2－イル) ピペリジン－2, 6－ジオン、

3－(1－オキソ－5－((2－フェノキシシクロヘキシル) オキシ) 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

3-(5-((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-
1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(ベンジルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(3S,4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-((3R,4S)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-((3R,4R)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-((3S,4R)-3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-(3-(ベンジルアミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -
1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - (2 - (ベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((R)-1-フェニルエチル)
アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジ
オン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-((R)-1-フェニルエチル)
アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジ
オン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-((R)-1-フェニルエチル)
アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-
ジ
オン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-((R)-1-フェニルエチル)
アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-
ジ
オン、

3 - (1 - オキソ - 5 - ((2 - ((R) - 1 - フェニルエチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(エチル(2-フルオロエチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオ

3-(5-(2-(エチルアミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソイン
ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2R)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(ビス(シクロプロピルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-（1-オキソ-5-（（1S, 2S）-2-（ピペリジン-1-イル）シクロペンチル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2R) -2- (ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (1 - オキソ - 5 - ((1 R , 2 S) - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3 - (1 - オキソ - 5 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ)
イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - モルホリノシクロペンチル) オキシ) - 1 - オキ
ソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-モルホリノシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン
-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (ジベンジルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)
- 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-(ジベンジルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソ
インドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

c i s - 3 - (5 - ((2 - (ジエチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキ
ソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン、

trans-3-(5-(2-(ジエチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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

3-(5-((1S,2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-
-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-
-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-
-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン
-4-カルボニトリル、

1-(1R,2S)-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)オキシシクロペンチル)-4-メチルピペリジン
-4-カルボニトリル、

1-(1R,2R)-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)オキシシクロペンチル)-4-メチルピペリジン
-4-カルボニトリル、

1-(1S, 2R)-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)オキシシクロペンチル)-4-メチルピペリジン
-4-カルボニトリル、

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)オキシ)シクロペンチル)-4-メチルピペリジン-4-カルボニトリル、

3-(5-(1S,2S)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル
オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)
オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)
オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(ベンジル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((3S,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((3R,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((3R,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((3S, 4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ベンジルアミノ)シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - (ベンジルアミノ)シクロブトキシ) - 1 - オキソ

10

20

30

40

50

イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1R, 2S)-2-(ベンジルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(2-(ベンジルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソイソインドリン-
2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3R, 4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)
-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3R, 4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)
-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)
-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3S, 4S)-4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)
-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(4-アミノテトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1-オキソイソ
インドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3R, 4S)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イ
ル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3R, 4R)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イ
ル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3S, 4R)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イ
ル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((3S, 4S)-4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イ
ル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(4-(ジエチルアミノ) テトラヒドロフラン-3-イル) オキシ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1S, 2S)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1S, 2R)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1R, 2R)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1R, 2S)-2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1
-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(2-(エチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)-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-((1S, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
4-((1R, 2S)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
4-((1R, 2R)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
4-((1S, 2R)-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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
4-((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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、
3-(5-(1S, 2S)-2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ)-1-オキソ

10

20

30

40

50

イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1R, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ) -1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1R, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ) -1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((1S, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ) -1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(2-(ジエチルアミノ) シクロブトキシ) -1-オキソイソインドリン-
2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1S, 2S) -2-(エチル ((3-フルオロビシクロ [1.1.1]
1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1S, 2R) -2-(エチル ((3-フルオロビシクロ [1.1.1]
1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1R, 2R) -2-(エチル ((3-フルオロビシクロ [1.1.1]
1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1R, 2S) -2-(エチル ((3-フルオロビシクロ [1.1.1]
1] ペンタン-1-イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((2-(エチル ((3-フルオロビシクロ [1.1.1] ペンタン-1-
イル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル
ル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
3-((((1R, 2S) -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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
3-((((1R, 2R) -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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
3-((((1S, 2R) -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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ
ンゾニトリル、
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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、
3-(5-(((1S, 2S) -2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1S, 2R) -2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1R, 2S) -2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(((1R, 2R) -2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-((2-(イソプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -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-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ

10

20

30

40

50

ンゾニトリル、

2-((1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

2-((1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

2-((1S, 2R)-2-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)ベンゾニトリル、

3-(5-((1S,2S)-2-((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペン
タン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリ
ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペン
タン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリ
ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - (2 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2R)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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

3-(5-((1R,2S)-2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(4-ヒドロキシ-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-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-((1S, 2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメ
チル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-((1R,2S)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメ
チル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-((1R,2R)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメ
チル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-((1S, 2R)-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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメ
チル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

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)オキシ)シクロペンチル)-4-(トリフルオロメチル)ピペリジン
-4-カルボニトリル、

3-(5-((1S,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R, 2S)-2-(3-(2, 2, 2-トリフルオロ
エトキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2R)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2

、6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(2, 2-ジフルオロエトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(シクロプロピルメトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-

10

20

30

40

50

ジョン、

3-(5-((1S,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

3-(5-((1R,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

3-(5-((1S,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

3-(5-((1S,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル
シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル
)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル
)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-(ベンジルオキシ)アゼチジン-1-イル
)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3 - (5 - (2 - (3 - (ベンジルオキシ) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル
) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘ
ブチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

3-(5-((1R,2S)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘ
ブチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

3-(5-((1S,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘ
ブチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘ
ブチル)オキシ)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(3-(3,3-ジフルオロシクロブトキシ)ア
ゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル
)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - (3 - (3, 3 - ジフルオロシクロブトキシ) ア

ゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ) ア
 ゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル
) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-(3-(3, 3-ジフルオロシクロブトキシ) アゼチジン-1-イ
 ル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
 , 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-((2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S) -2-(4-オキソピペリジン-1-イル
) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロ
 ペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ
 ン、

3-(5-((2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ
) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-
 2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-
 2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-
 2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -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

3 - (5 - ((2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - (イソブチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - (イソブチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
3 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - (イソブチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (イソブチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、
3 - (5 - (2 - (イソブチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(1S, 2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(1S, 2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(1R, 2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(1R, 2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、
3-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン

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

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

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

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

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

3- (1-オキソ-5- ((2- (テトラヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロール-5 (3 H) -イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) -2- ((ピリジン-2-イルメチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 R) -2- ((ピリジン-2-イルメチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 R, 2 R) -2- ((ピリジン-2-イルメチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1 R, 2 S) -2- ((ピリジン-2-イルメチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

シ、

3-(1-オキソ-5-(2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1S, 2R) -2- (ピロリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)
イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ
ン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペ
リジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ
ン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペ
リジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ
ン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペ
リジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタ
ン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペ
リジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(bis((3-methyloxetan-3-yl)methyl)amino)cyclopentyl)oxy)-1-oxoisobutylidene-2-yl)piperidine-2,6-dione,

3-(5-((1S,2R)-2-(bis(3-methyloxetan-3-yl)methyl)amino)cyclopentyl)oxy)-1-oxoisosindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione,

3-(5-((1R,2R)-2-(bis((3-methyloxetan-3-yl)methyl)amino)cyclopentyl)oxy)-1-oxoisobindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione,

3-(5-((1R,2S)-2-(bis((3-methyloxetan-3-yl)methyl)amino)cyclopentyl)oxy)-1-oxoisobindolin-2-yl)piperidine-2,6-dione,

3-(5-(2-(ビス(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-メチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキシソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (4 - メチルピペリジン - 1 - イル) シクロペン

10

20

30

40

50

50

オン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-(2-(4,4-ジメチルピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

3 - (5 - ((2 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ
シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ
シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ
シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-(2-(エチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロペンチル
)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)
オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - (イソインドリン-2-イル) シクロペンチル)
オキシ) - 1 - オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(イソインドリン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3- (5- ((1R, 2S) -2- (イソインドリン-2-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (イソインドリン-2-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - (((1 R , 2 S) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロペ

ンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ)
 -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(1S, 2S)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
 , 6-ジオン、
 3-(5-(1S, 2R)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
 , 6-ジオン、
 3-(5-(1R, 2R)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
 , 6-ジオン、
 3-(5-(1R, 2S)-2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イ
 ル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2
 , 6-ジオン、
 3-(5-(2-(4-エトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) シクロペンチ
 ル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(1S, 2S)-2-(1R, 4S)-4-メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イ
 ル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(1S, 2R)-2-(1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イ
 ル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(1R, 2R)-2-(1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イ
 ル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(1R, 2S)-2-(1R, 4S)-4-メトキシシクロヘキ
 シル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イ
 ル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(2-(1R, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル) メチル) ア
 ミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-
 2, 6-ジオン、
 3-(5-(2-(4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペン
 チル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、
 (1S, 4R)-4-(1S, 2S)-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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン-1-カルボニトリル、
 (1R, 4r)-4-(1R, 2S)-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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン-1-カルボニトリル、
 (1R, 4r)-4-(1R, 2R)-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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン-1-カルボニトリル、
 (1S, 4r)-4-(1S, 2R)-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) オキシ) シクロペンチル) ア
 ミノ) メチル) シクロヘキサン-1-カルボニトリル、
 (1r, 4r)-4-(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) オキシ) シクロペンチル) アミノ) メチル) シ
 クロヘキサン-1-カルボニトリル、
 4-(2-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソ

10

20

30

40

50

インドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アミノ) メチル) シクロヘキサン-1-カルボニトリル、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((2-(((4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2R) -2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1R, 2S) -2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((2-((2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル) シクロペンチル) オキシ) -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-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

(1S, 3R) -3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

(1R, 3S) -3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

trans-3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

cis-3-((((1S, 2S) -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) オキシ) シクロペンチル) (エチル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

3-(5-(((1S, 2S) -2-((4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2R) -2-((4-フルオロピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -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

[illegible]

10

20

30

40

50

3-(5-((1S,2S)-2-(6-アザスピロ[3.5]ノナン-6-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6

50

ージオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(エチル((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(エチル((1s,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(エチル((1S,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(エチル((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(エチル((1s, 3s)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(ジエチルアミノ)-4,4-ジメチルシクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,

3 - (5 - ((2 - (ジエチルアミノ) - 4, 4 - ジメチルシクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(エチル((1R,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(エチル((1r,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(エチル((1r,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(エチル((1r,3S)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(エチル((1r,3r)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2S)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2R)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(8-オキサ-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2R) -2-チオモルホリノシクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2S) -2-チオモルホリノシクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-チオモルホリノシクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (1, 4 - オキサゼパン - 4 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-(1,4-オキサゼパン-4-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4-イソプロポキシピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (4 - イソプロポキシピペリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-(シクロプロピルメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (4 - (シクロプロピルメトキシ) ピペリジン -

10

20

30

40

50

1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(4-(シクロプロピルメトキシ) ピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2S)-2-(3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-(3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2R)-2-(3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2S)-2-(3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(3aR, 4R, 7S, 7aS)-オクタヒドロ-2H-4, 7-エポキシイソインドール-2-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2S)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2R)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2S)-2-(4-エトキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(4-エトキシピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2S)-2-(7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-(7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2R)-2-(7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1R, 2S)-2-(7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(7, 8-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-6(5H)-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2S)-2-(1S, 4R)-4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(1S, 2R)-2-(1s, 4S)-4-メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イ

10

20

30

40

50

ル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((1S,4S)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(((1S,4R)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(4-(1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((R)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (R) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル)
オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((S)-3-メトキシピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - (2 - (S) - 3 - メトキシピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル)
 オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2S)-2-((3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-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

3-(5-(2-(3,3-ジフルオロシクロブチル)メチル)アミノ)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(4-(ジフルオロメトキシ)ピペリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3- (5- ((1R, 2S) -2- (1, 3-ジヒドロ-2H-ピロロ [3, 4-c
] ピリジン-2-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(2-(1,3-ジヒドロ-2H-ピロロ[3,4-c]ピリジン-2-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル
)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2R)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル
)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル
)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2S) -2- (プロピルアミノ) シクロヘキシル
) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(プロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (ジプロピルアミノ) シクロヘキシル) オキシ)
- 1 - オキシソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-(ジプロピルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1S,2S)-2-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1S,2R)-2-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1R,2R)-2-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1R,2S)-2-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(ピリジン-4-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2R)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2S)-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1S,2S)-2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1S,2R)-2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1R,2R)-2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(1R,2S)-2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(ピリジン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)

10

20

30

40

50

ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル
)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ
シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,
6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)
アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン
-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (エチル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-(2-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-
1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-
1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)オキシ)-
1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) -
1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((2 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソイ
ンドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ

10

20

30

40

50

オン、

3-(5-((1R,2R)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ
シ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン,

3 - (5 - ((2 - (2 - ヒドロキシエチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) -
1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1S, 2R) -2- (ピロリジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2R) -2- (ピロリジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2S) -2- (ピロリジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)
イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - モルホリノシクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキ
ソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-モルホリノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-（5-（（1R，2S）-2-モルホリノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - モルホリノシクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン
- 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2R)-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 R, 2 S) - 2 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオ

シ、

3-(1-オキソ-5-(2-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)シクロヘキシル
)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロ
ヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオ
ン、

3-(5-(1S,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(4-メトキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-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

50

3-(5-(1S,2S)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミ
ノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2
、6-ジオン、

3-(5-(1R,2S)-2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-(1-(1-(1S,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

3-(1-(1-(1-(1R,2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

3-(1-(1-(1-(1R,2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

3-(1S,2R)-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)オキシシクロヘキシル)アミノ)メチル)-1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) -1-メチルシクロ
ブタン-1-カルボニトリル、

(1 S, 3 R) - 3 - (((1 S, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 R, 3 R) - 3 - ((((1 R, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 R, 3 R) - 3 - (((1 R, 2 R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) ア
ミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 S, 3 r) - 3 - ((((1 S, 2 R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1r, 3r) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1-メチルシクロブタン-1-カルボニトリル、

(1 R, 3 S) - 3 - (((1 S, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 S, 3 s) - 3 - (((1 R, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 S, 3 s) - 3 - (((1 R, 2 R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) ア
ミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 R, 3 s) - 3 - (((1 S, 2 R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

(1 s, 3 s) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) -
1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニトリル、

3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- ((1R, 2R) -2- (ピペリジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-(ピペリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (1 - オキソ - 5 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3-メトキシシクロブチル)メチル)アミ
ノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2
、6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((1S,3R)-3-メトキシシクロブチル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル

[illegible]

10

20

30

40

50

3-(1-オキソ-5-(2-(ピリミジン-5-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2R)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2R)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(4-メトキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2S)-2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-((2, 2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-((1S, 2S)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-((1R, 2S)-2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((2-((7-オキサスピロ[3.5]ノナン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-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-(((1S, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル、

30

1-(((1R, 2S)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル、

1-(((1R, 2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル、

1-(((1S, 2R)-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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル、

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)オキシ)シクロヘキシル)アミノ)メチル)シクロブタン-1-カルボニトリル、

40

3-(5-((1S, 2S)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R)-2-(3-(2-クロロフェノキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン

50

ー 2, 6-ジオン、

3- (5- (((1R, 2S) - 2- (3- (2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((2- (3- (2-クロロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1S, 2S) - 2- (3- (2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1S, 2R) - 2- (3- (2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1R, 2R) - 2- (3- (2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1R, 2S) - 2- (3- (2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((2- (3- (2-メトキシフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1S, 2S) - 2- ((ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1S, 2R) - 2- ((ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1R, 2R) - 2- ((ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((1R, 2S) - 2- ((ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (1-オキソ-5- (((2- ((ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-6-イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1S, 2S) - 2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1S, 2R) - 2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1R, 2R) - 2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((1R, 2S) - 2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3- (5- (((2- ((4, 4-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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

3-(5-(1S,2S)-2-(2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(2,4-ジフルオロベンジル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ
シ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シク
ロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-((1R,2S)-2-((2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シク
ロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-(2-(2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ
シ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2R)-2-((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1R,2R)-2-((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(1R,2R)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(1S,2S)-2-(1S,2S)-2-メトキシシクロペンチル)アミノ)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R)-2-((1S, 2S)-2-メトキシシクロペンチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((1 S, 2 S) - 2 - メトキシシクロペンチ

ル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - ((1S, 2S) - 2-メトキシシクロペンチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - ((1S, 2S) - 2-メトキシシクロペンチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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 - (((1S, 2S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル、

3 - (((1R, 2S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル、

3 - (((1R, 2R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル、

3 - (((1S, 2R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル、

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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ビシクロ [1. 1. 1] ペンタン-1-カルボニトリル、

3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - (3 - (3-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - (3 - (3-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - (3 - (3-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - (3 - (3-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((2 - (3 - (3-フルオロフェノキシ) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2S) - 2 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - ((3, 3-ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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

3 - (5 - ((2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((1 S, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 R) - 2 - ((1 s, 4 S) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - ((1 s, 4 S) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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 - ((1 R, 2 S) - 2 - ((1 s, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((2 - ((1 s, 4 s) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((c i s - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((t r a n s - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - (ビス((1 R, 4 S) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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 - ((1 S, 2 R) - 2 - (ビス((1 r, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 R) - 2 - (ビス((1 r, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1 R, 2 S) - 2 - (ビス((1 r, 4 S) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((2 - (ビス((1 r, 4 R) - 4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) アミノ) シクロヘキシル) オキシ) - 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

4 - ((1 S, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

4 - ((1 R, 2 S) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベンゾニトリル、

4 - ((1 R, 2 R) - 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) オキシ) シクロヘキシル) アミノ) メチル) ベ

50

50

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル
)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジ
ン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-メチルオキセタン-3-イル)メチル)アミノ)シクロ
ヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオ
ン、

3-(5-((1S,2S)-2-((3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2R)-2-((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2R)-2-((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペン
タン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリ
ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-((3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペン
タン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリ
ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-(2-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)アミノ)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1S,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘ
プチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1S, 2R) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロヘ
ブチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3 - (5 - ((1R, 2R) - 2 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) シクロヘ
ブチル) オキシ) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン、

3-(5-((1R,2S)-2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘ
ブチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン,

3-(5-(2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)シクロヘプチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3 - (5 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) メチル

3-(5-((1R,2S)-2-(3-イソプロポキシアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-

50

ル) ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) オキシ) -1-オキソイソインドリン
-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R, 3R, 4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 2R, 3S, 4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1S, 4R)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピクロ
[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S,3S,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R,2S,3R,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R, 3R, 4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R, 2R, 3S, 4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-((1R,4S)-3-(3-エトキシアゼチジン-1-イル)ピクロ
[2.2.1]ヘプタン-2-イル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
ピペリジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ
アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1S,2R)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ
)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2R)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ
)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-((1R,2S)-2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ
アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリ
ジン-2,6-ジオン、

3-(1-オキソ-5-(2-(3-(ピラジン-2-イルオキシ)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジ
オン、

3-(5-((1S,2S)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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、

3-(5-((1S,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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、

3-(5-((1R,2R)-2-アミノシクロペンチル)オキシ)-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、

3 - (5 - ((1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 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、

3 - (5 - ((2 - アミノシクロペンチル) オキシ) - 4 - フルオロ - 1 - オキシ) イソ

10

20

30

40

50

インドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

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、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

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、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

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、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

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、

3-(5-((2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -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、

3-(5-(((1S, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、

3-(5-(((1S, 2R) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、

3-(5-(((1R, 2R) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、

3-(5-(((1R, 2S) -2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、

3-(5-((2-アミノシクロペンチル) オキシ) -6-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、

3-(5-(((1S, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

6-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、

3-(5-(((1S, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

6-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、

3-(5-(((1R, 2R) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

6-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、

3-(5-(((1R, 2S) -2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -

6-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; 及び

3-(5-((2-(ジエチルアミノ) シクロペンチル) オキシ) -6-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

から選択される「1」に記載の化合物、

又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、及び互変異性体。

「17」

治療有効量の、「1」～「16」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

「18」

少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含む、「17」に記載の医薬組成物。

「19」

IKZF2タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、「17」又は「18」に記載の医薬組成物。

「20」

IKZF2を分解する方法であって、それを必要とする患者に、「1」～「16」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

「21」

IKZF2タンパク質レベルの調節によって影響を受ける疾患又は障害を処置する方法であって、それを必要とする患者に、「1」～「16」のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異

10

20

30

40

50

性体を投与することを含む方法。

[2 2]

I K Z F 2 タンパク質レベルを調節する方法であって、それを必要とする患者に、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

[2 3]

細胞の増殖を低下させる方法であって、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を前記細胞に接触させることと、I K Z F 2 タンパク質レベルを低下させることとを含む方法。

[2 4]

癌を処置する方法であって、それを必要とする前記患者に、[1] ~ [1 5] のいずれかに記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体を投与することを含む方法。

[2 5]

前記癌は、非小細胞肺癌（N S C L C）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（T N B C）、上咽頭癌（N P C）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（m s s C R C）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（G I S T）から選択される、[2 4] に記載の方法。

[2 6]

前記癌は、免疫応答が欠損している癌又は免疫原性の癌である、[2 4] に記載の方法。

[2 7]

対象におけるI K Z F 2 タンパク質レベルを低下させる方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物又は薬学的に許容される塩を投与するステップを含む方法。

[2 8]

投与は、経口、非経口、皮下、注射又は点滴で行われる、[2 0] ~ [2 7] のいずれかに記載の方法。

[2 9]

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害の処置における使用のための、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[3 0]

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下によって影響を受ける疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

[3 1]

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害を処置するための薬剤の製造における使用のための、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体。

[3 2]

前記疾患又は障害は、非小細胞肺癌（N S C L C）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（T N B C）、上咽頭癌（N P C）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（m s s C R C）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（G I S T）から選択される、[3 1] に記載の化合物。

[3 3]

I K Z F 2 タンパク質レベルの低下に関連する疾患又は障害の処置における、[1] ~ [1 6] のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体若しくは互変異性体の使用。

[3 4]

10

20

30

40

50

前記疾患又は障害は、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、上咽頭癌（NPC）、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌（mssCRC）、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される、〔33〕に記載の使用。

【配列表】

0007640450000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
C 0 7 D 471/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/08	
C 0 7 D 491/113 (2006.01)	C 0 7 D 491/113	
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
A 6 1 K 31/4196(2006.01)	A 6 1 K 31/4196	
A 6 1 K 31/255 (2006.01)	A 6 1 K 31/255	
A 6 1 K 31/7068(2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/4164(2006.01)	A 6 1 K 31/4164	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/475 (2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
C 0 7 D 249/08 (2006.01)	C 0 7 D 249/08	5 1 1
C 0 7 H 19/067 (2006.01)	C 0 7 H 19/067	
C 0 7 D 233/90 (2006.01)	C 0 7 D 233/90	
C 0 7 J 5/00 (2006.01)	C 0 7 J 5/00	
C 0 7 D 305/14 (2006.01)	C 0 7 D 305/14	
C 0 7 D 239/553 (2006.01)	C 0 7 D 239/553	A
C 0 7 D 519/04 (2006.01)	C 0 7 D 519/04	
C 0 7 D 215/233 (2006.01)	C 0 7 D 215/233	
C 1 2 N 15/13 (2006.01)	C 1 2 N 15/13	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	C 0 7 K 16/28	

(54)【発明の名称】 処置におけるその使用

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 ボナッジ, シモン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 セルニジェンコ, アルティオム

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 ラム, フィリップ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 リンケンズ, キャスリン テイラー

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド

(72)発明者 マリク, ハスネイン アハメド

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー

-
- 250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド
- (72)発明者 トムセン, ノエル マリーーフランス
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ビサー, マイケル スコット
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレイテッド
- 審査官 吉田 早希
- (56)参考文献 国際公開第2018/102725 (WO, A1)
特表2010-522170 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D
A61P
A61K
C07H
C07J
C12N
C07K
CAplus/REGISTRY (STN)