

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7386787号
(P7386787)

(45)発行日 令和5年11月27日(2023.11.27)

(24)登録日 令和5年11月16日(2023.11.16)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 401/14 (2006.01)

C 0 7 D 401/14

C S P

C 0 7 D 405/14 (2006.01)

C 0 7 D 405/14

C 0 7 D 413/14 (2006.01)

C 0 7 D 413/14

C 0 7 D 417/14 (2006.01)

C 0 7 D 417/14

C 0 7 D 409/14 (2006.01)

C 0 7 D 409/14

請求項の数 30 (全283頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-510565(P2020-510565)

(86)(22)出願日 平成30年8月23日(2018.8.23)

(65)公表番号 特表2020-531498(P2020-531498
A)

(43)公表日 令和2年11月5日(2020.11.5)

(86)国際出願番号 PCT/IB2018/056400

(87)国際公開番号 WO2019/038717

(87)国際公開日 平成31年2月28日(2019.2.28)

審査請求日 令和3年8月20日(2021.8.20)

(31)優先権主張番号 62/549,225

(32)優先日 平成29年8月23日(2017.8.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(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 100104282

弁理士 鈴木 康仁

(72)発明者 ヴィッサー, マイケル スコット

最終頁に続く

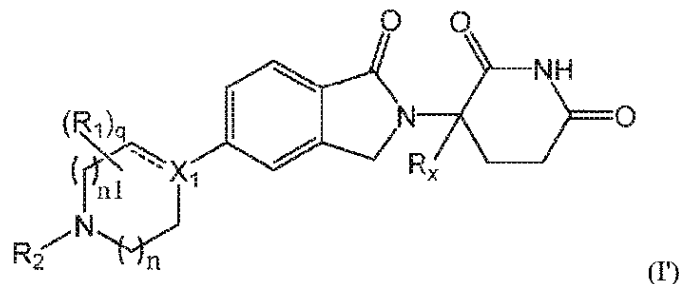
(54)【発明の名称】 3 - (1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン誘導体及びその使用

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I') :

【化1】



(式中、

X₁は、C R₃であり、

下記構造

【化 2】

は、単結合又は二重結合であり、

各 R_1 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル又はハロゲンであるか、又は

2つの R_1 は、それらが結合されている炭素原子と共に、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 R_1 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成し、

R_2 は、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-C(O)O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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であり、ここで、前記アルキル又はアルキル部は、任意選択により1つ以上の R_4 で置換されており、且つ前記アリール又はアリール部、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1つ以上の R_5 で置換されているか、又は

R_1 及び R_2 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_3 は、

下記構造

【化 3】

が単結合である場合、Hであり、又は R_3 は、

下記構造

【化 4】

が二重結合である場合、不存在であり、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、CN、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1つ以上の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、CN、 $(C_3 \sim C_7)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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選択されるか、又は2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

2 つの R₅ は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R₁₀ で置換されている、(C₅ ～ C₇) 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 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R₆ 及び R₆ は、それぞれ独立して、H、(C₁ ～ C₆) アルキル又は (C₆ ～ C₁₀) アリールであり、

各 R₇ は、独立して、(C₁ ～ C₆) アルキル、(C₂ ～ C₆) アルケニル、(C₂ ～ C₆) アルキニル、(C₁ ～ C₆) アルコキシ、(C₁ ～ C₆) ハロアルキル、(C₁ ～ C₆) ハロアルコキシ、-C(O)R₈、-(CH₂)_{0～3}C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、-NR₈C(O)OR₉、-S(O)_pNR₈R₉、-S(O)_pR₁₂、(C₁ ～ C₆) ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-O(CH₂)_{1～3}CN、-NH₂、CN、-O(CH₂)_{0～3}(C₆ ～ C₁₀) アリール、アダマンチル、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(CH₂)_{0～3}- 5 員又は 6 員ヘテロアリール、(C₆ ～ C₁₀) アリール、O、N 及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の 5 ～ 10 員ヘテロアリール、(C₃ ～ C₇) 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 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、任意選択により 1 つ以上の R₁₁ で置換されており、且つ前記アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、(C₁ ～ C₆) アルキル、(C₁ ～ C₆) ハロアルキル及び (C₁ ～ C₆) アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されているか、又は

2 つの R₇ は、それらが結合されている炭素原子と共に、= (O) を形成するか、又は 2 つの R₇ は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R₁₀ で置換されている、(C₆ ～ C₁₀) アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

2 つの R₇ は、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R₁₀ で置換されている、(C₅ ～ C₇) 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 ～ 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R₈ 及び R₉ は、それぞれ独立して、H 又は (C₁ ～ C₆) アルキルであり、

各 R₁₀ は、独立して、(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、(C₁ ～ C₆) ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂ 及び CN から選択されるか、又は

2 つの R₁₀ は、それらが結合されている炭素原子と共に、= (O) を形成し、

各 R₁₁ は、独立して、CN、(C₁ ～ C₆) アルコキシ、(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 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、(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、(C₁ ～ C₆) ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂ 及び CN からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、

R₁₂ は、(C₁ ～ C₆) アルキル、(C₁ ～ C₆) ハロアルキル、(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 ～ 7 員ヘテロシクロアルキルであり、

R_x は、H 又は D であり、

p は、0、1 又は 2 であり、

n は、0、1 又は 2 であり、

n₁ は、1 又は 2 であり、ここで、n + n₁ ≤ 3 であり、及び

q は、0、1、2、3 又は 4 である)

10

20

30

40

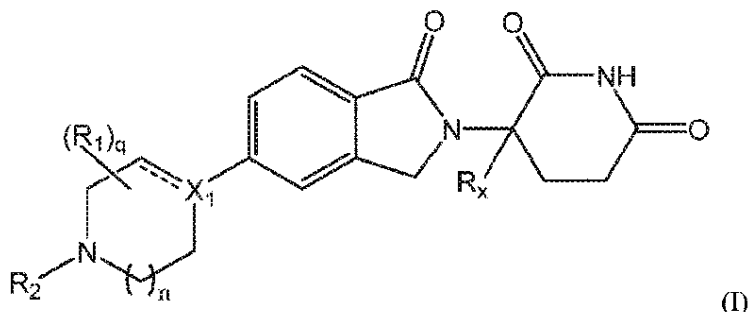
50

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（但し、3-（5-（1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンおよび3-（1-オキソ-5-（ピペリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオンを除く）。

【請求項2】

式（I）：

【化5】



（式中、

X_1 は、 CR_3 であり、

下記構造

【化6】



は、単結合又は二重結合であり、各 R_1 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル又はハロゲンであり、

R_2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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であり、ここで、前記アルキルは、任意選択により 1 つ以上の R_4 で置換されており、且つ前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により 1 つ以上の R_5 で置換されており、

R_3 は、下記構造

【化7】



が単結合である場合、H であり、又は R_3 は、

下記構造

【化8】



が二重結合である場合、不存在であり、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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 員又は 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意

選択により1つ以上の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_1 \sim C_6$)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、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、($C_3 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)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選択されるか、又は2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリール環又は 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員ヘテロアリール環を形成するか、又は

10

2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

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

各 R_7 は、独立して、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_1 \sim C_6$)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、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、 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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択されるか、又は2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリール環又は 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員ヘテロアリール環を形成するか、又は

20

2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

30

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、 H 又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、

各 R_{10} は、独立して、($C_1 \sim C_6$)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、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN から選択され、

R_x は、 H 又は D であり、

n は、1又は2であり、及び

q は、0、1、2、3又は4である)

を有する、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。

40

【請求項3】

n は、1である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

n は、2である、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項5】

q は、0、1又は2である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

X_1 は、 CH である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項7】

R_x は、 H である、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 8】

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

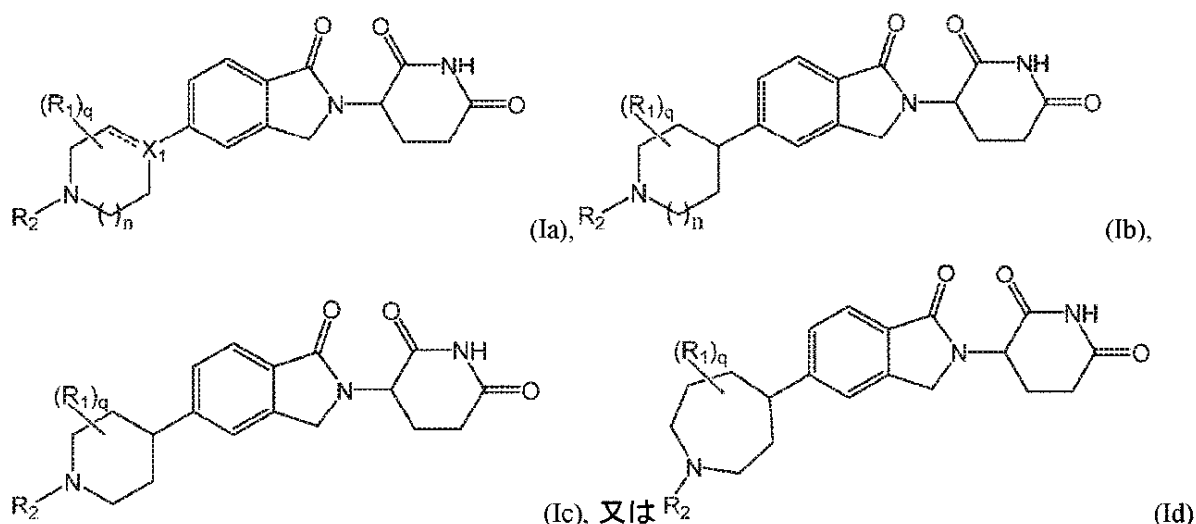
【請求項 10】

R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 11】

式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)又は式(Id)：

【化 9】



(式中、X₁、R₁、R₂、下記構造

【化 10】

、n及びqの定義は、請求項1の定義に同じである)を有する、請求項1に記載の化合物。

【請求項 12】

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、請求項11に記載の化合物。

【請求項 13】

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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である、請求項11に記載の化合物。

【請求項 14】

R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである、請求項11に記載の化合物。

【請求項 15】

3-(5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1-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-プロピルピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(シクロプロピルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(1-イソブチルピペリジン-4-イル) -1-オ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-(シクロブチルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(チアゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(シクロペンチルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(5-クロロチオフエン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(2-クロロチアゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(2-(ピロリジン-1-イル) エチル) ピペリジン-4-イル) 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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) 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-フェネチルピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(2-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(6-メチルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(3-モルホリノプロピル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(2, 6-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(2, 6-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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-(3, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -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-(1-(3, 5-ジブロモベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-クロロ-5-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
 オ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-(2, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソ
 イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 5-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -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-((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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
 3-(5-(1-(4-(ヒドロキシメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
 オ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-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
 オ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-(2-クロロ-4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
 オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-((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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
 3-(5-(1-(2, 3-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -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-((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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
 3-(5-(1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソイ
 ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 5-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3, 4-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 4-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-((1H-インダゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)
 -1-オ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-((1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) メチル) ピペリジン
 -4-イル) -1-オ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-(4-イソプロピルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 5-((4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインド
 リン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) フラン-2-カルボン酸メチル;
 3-(5-(1-(ナフタレン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(キノリン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) イ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(ナフタレン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソ
 イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-((1-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) メチル
) ピペリジン-4-イル) -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 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (4 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;
- 3 - (5 - (1 - (4 - (1H - ピロール - 1 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - (1H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (2 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;
- 3 - (5 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (ピリジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (ピリジン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (ピリミジン - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;
- 3 - (5 - (1 - (4 - (フルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (3, 4 - ジフルオロベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピリミジン - 5 - カルボニトリル ;
- 3 - (5 - (1 - (4 - エチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (2 - メトキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((2 - メトキシピリミジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (3 - フルオロ - 4 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド ;
- 4 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 ;
- 3 - (5 - (1 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;
- 3 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 ;
- 3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (4 - プロピルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (4 - (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4

10

20

30

40

50

-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 -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-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メ
 チル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 -オ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-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 -オ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-(4-シクロブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-5-イル)
 メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル)
 メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(4-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 -オ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-(4-イソブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソ
 インドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 N-(4-(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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド;
 3-(5-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イ
 ル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン-
 7-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(4-(tert-ペンチル)ベンジル)ピペリジン-4
 -イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(1, 1'-ビフェニル)-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)
 -1-オ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-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イ
 ル)-1-オ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-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-
 イル)-1-オ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-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イ
 ル)-1-オ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-(4-シクロヘキシルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)
 イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-プロモベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3, 5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン、
 3-(5-(1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-

10

20

30

40

50

オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
 オ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-(2, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソ
 イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソイ
 ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール-5-イルメチル) ピ
 ペリジン-4-イル) -1-オ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-(2-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソ
 イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) メチル) ピペリジ
 ン-4-イル) -1-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-(2-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4
 -イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-イソプロポキシベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(4-(チオフエン-3-イル) ベンジル) ピペリジン-
 4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-シクロペンチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(4-(ピロリジン-1-イル) ベンジル) ピペリジン-
 4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソイ
 ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 4-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(キノリン-8-イルメチル) ピペリジン-4-イル) イ
 ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-
 4-イル) -1-オ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-(1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -
 1-オ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-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-
 4-イル) -1-オ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-(1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -
 1-オ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-(1H-ピロール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1
 -オ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-(1H-イミダゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)
 -1-オ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-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-
 4-イル) -1-オ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-(2-アミノピリジン-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル
) -1-オ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-(6-アミノピリジン-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)
 -1-オ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-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル)
 ピペリジン-4-イル) -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

ジオン；

3 - (5 - (1 - ((6 - メチルイミダゾ [2, 1 - b] チアゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (5 - (1 - ((1, 4 - ジメチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (5 - (1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((1 - シクロブチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (5 - (1 - ((1 H - インドール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((1 H - インダゾール - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド；

3 - (5 - (1 - ((1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2 H - ベンゾ [b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (5 - (1 - ((2 - (tert - ブチル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((2 - (チオフエン - 2 - イル) チアゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン；

3 - (5 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピペ

10

20

30

40

50

リジン-4-イル)-1-オ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-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(6-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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-(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)ピペリジン-1-イル)メチル)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル;

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

3-(5-(1-(3, 5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(3, 5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(2R)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オ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-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オ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-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-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-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(アゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(R)-アゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(S)-アゼパン-4-イル)-1-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-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

2-(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)ピペリジン-1-イル)酢酸メチル;

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

3-(5-(1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン

10

20

30

40

50

ドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 6-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-2-イル
) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジ
 オン;
 2-(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) ピペリジン-1-イル) 酢酸エチル;
 tert-ブチル 2-(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) ピペリジン-1-イル) アセテート;
 2-(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) ピペリジン-1-イル) 酢酸;
 3-(1-オキソ-5-(1-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-4-
 イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 2-(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) ピペリジン-1-イル) -N-フェニルアセトアミド;
 3-(5-(1-(3-フルオロプロピル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソイ
 ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 tert-ブチル 4-(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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾアート;
 3-(5-(1-ベンジル-3, 3-ジメチルピペリジン-4-イル) -1-オキソイソ
 インドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル) -1-オキソイソインド
 リン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) -1-
 オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル) -1-オ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-ベンジル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) -1-オキ
 ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-ベンジル-2-オキソピペリジン-4-イル) -1-オキソイソインド
 リン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル) -1-
 オ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-(1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル) メチル) ピペリジ
 ン-4-イル) -1-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-(5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-
 イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-
 ジオン;
 3-(5-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)
 -1-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-(3-(ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-
 イル) メチル) ピペリジン-4-イル) 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-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イ
 ル) -1-オ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-(1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) メチル) ピペリジン
 -4-イル) -1-オ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-(1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-
 4-イル) -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 - (4 - ヒドロキシ - 3 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - (4 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アセトニトリル;
 3 - (5 - (1 - ((7 - ヒドロキシ - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (2, 2 - ジフルオロ - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((3 - フルオロビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロチエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (キノリン - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - (1 - (3, 5 - ビス (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 6 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ピコリノニトリル;
 2 - (4 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェノキシ) アセトニトリル;
 3 - (5 - (1 - ((1H - インダゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((7 - メチル - 4 - オキソ - 4H - ピリド [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - (2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジル;
 3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (2 - フェニルアセチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - (1 - (4 - (5 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (イソキノリン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - (4 - メトキシピペリジン - 1 - イル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - (イソプロピルチオ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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) - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) 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

2 - (4 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) 酢酸 ;

3 - (5 - (1 - ((7 - フルオロキノリン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((2 - アミノ - 4 - (トリフルオロメチル) チアゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;

3 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - カルボキサミド ;

3 - (5 - (1 - (3 - (モルホリノスルホニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - N, N - ジメチルベンゼンスルホンアミド ;

3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (チアゾール - 4 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (キノキサリン - 6 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;

3 - (5 - (1 - (4 - (tert - ブチル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - ((4 - フルオロベンジル) オキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((3 - メチルイソオキサゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (イソオキサゾール - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((R) - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;

3 - (5 - (1 - (4 - (メトキシメチル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (フェニルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;

3 - (5 - (1 - ((5 - メチル - 3 - フェニルイソオキサゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - ((ジフルオロメチル) スルホニル) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;

2 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) オキサゾール - 4 - カルボン酸メチル ;

3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (4 - (ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ;

3 - (5 - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) 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-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(R)-3-(5-(R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(S)-3-(5-(S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オ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-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オ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-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-オ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-アセチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(R)-3-(5-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-1-オ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-アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(R)-3-(5-(S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オ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-アセチル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-オ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-メチルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(S)-3-(5-(R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(S)-3-(5-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-1-オ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-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(4-エトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(イソチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-

10

20

30

40

50

1-オ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-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) 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-(1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 5-(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) ピペリジン-1-イル) メチル)-2-フルオロベンゾニトリル;
 3-(5-(1-(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-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-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 シス-3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン-4-イル) 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-(1-(4-メトキシシクロヘキシル) メチル) ピペリジン-4-イル)-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-(1-(6-メトキシピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-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、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 16】

治療有効量の、請求項 1～15 のいずれか一項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 17】

少なくとも 1 つの追加の医薬品をさらに含む、請求項 16 に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

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 16 又は 17 に記載の医薬組成物であって、

前記疾患又は障害は、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、医薬組成物。

【請求項 19】

IKZF2 を分解するための医薬組成物であって、それを必要とする患者に、請求項 1～15 のいずれか一項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前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項 20】

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、前記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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される、それを必要とする患者に、請求項１～１５のいずれか一項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前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

【請求項２１】

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、それを必要とする患者に、請求項１～１５のいずれか一項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前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

10

【請求項２２】

細胞の増殖を低下させるための医薬組成物であって、前記細胞を、請求項１～１５のいずれか一項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前記医薬組成物と接触させることと、IKZF２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２３】

癌を処置するための医薬組成物であって、それを必要とする患者に、請求項１～１５のいずれか一項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前記医薬組成物を投与することを含む、医薬組成物。

20

【請求項２４】

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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される、請求項２３に記載の医薬組成物。

【請求項２５】

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２３に記載の医薬組成物。

【請求項２６】

対象におけるIKZF２タンパク質レベルを低下させるための医薬組成物であって、それを必要とする対象に、治療有効量の、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又は薬学的に許容される塩を含む前記医薬組成物を投与するステップを含む、医薬組成物。

30

【請求項２７】

投与は、経口、非経口、皮下、注射又は点滴で行われる、請求項１９～２６のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項２８】

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１～１５のいずれか一項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であって、

前記疾患又は障害は、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、化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、立体異性体若しくは互変異性体。

40

【請求項２９】

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、請求項１～１５のいずれか一項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であって、前記疾患又は障害は、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

50

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、使用。

【請求項30】

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使用するための医薬組成物であって、請求項1～15のいずれか一項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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（GIST）から選択される、医薬組成物。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2017年8月23日に出願された米国仮出願第62/549,225号明細書の利益及びそれに対する優先権を主張し、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-（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。

20

【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）。

30

【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

40

50

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、Tエフェクターサイトカインを発現し、T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髄を与えられ、IKZF2+/+からの骨髄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/IL-2Rα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を標的のすると、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。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 μMレベル以下のそのよ

10

20

30

40

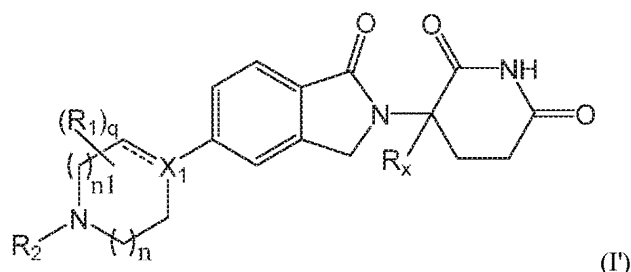
50

うな活性を有し、より好ましくは $10\text{ }\mu\text{M}$ 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IKZF2分解剤を提供する。

【0010】

本開示の第1の態様は、式(I')

【化1】



(式中、

X_1 は、 CR_3 であり、

【化2】

は、 X_1 が CR_3 であり、且つ R_3 が不存在の場合、任意選択により、二重結合であり、各 R_1 は、独立して、($C_1\sim C_6$)アルキル、($C_1\sim C_6$)ハロアルキル、($C_1\sim C_6$)ヒドロキシアルキル又はハロゲンであるか、又は

2つの R_1 は、それらが結合されている炭素原子と共に、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 R_1 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、($C_6\sim C_{10}$)アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成し、

R_2 は、H、($C_1\sim C_6$)アルキル、 $-C(O)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(CH_2)_{0\sim 3}(C_6\sim C_{10})$ アリール、 $-C(O)O(CH_2)_{0\sim 3}(C_6\sim C_{10})$ アリール、($C_6\sim C_{10}$)アリール、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員ヘテロアリール、($C_3\sim C_8$)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1つ以上の R_4 で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1つ以上の R_5 で置換されているか、又は

R_1 及び R_2 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_3 は、Hであるか、又は R_3 は、

【化3】

10

20

30

40

50

が二重結合である場合、不存在であり、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により 1 つ以上の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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選択されるか、又は 2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

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 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、

各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-S(O)_pNR_8R_9$ 、 $-S(O)_pR_{12}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、アダマンチル、 O 、 N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む $-O(CH_2)_{0 \sim 3}-5$ 員又は 6 員ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の 5～10 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アルキルは、任意選択により 1 つ以上の R_{11} で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されているか、又は

2 つの R_7 は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $=O$ を形成するか、又は

2 つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

2 つの R_7 は、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN から選択されるか、又は

2つの R_{10} は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $=O$ を形成し、
各 R_{11} は、独立して、 CN 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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5～7員ヘテロシクロアルキ
ルから選択され、ここで、アリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$
及び CN からそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換されており、

R_{12} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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5～7員ヘテロシクロ
アルキルであり；

R_x は、 H 又は D であり、

p は、0、1又は2であり、

n は、0、1又は2であり、

n_1 は、1又は2であり、ここで、 $n + n_1 \leq 3$ であり、及び

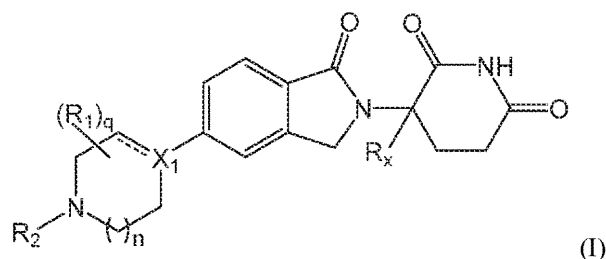
q は、0、1、2、3又は4である）

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
及び互変異性体に関する。

【0011】

一実施形態では、本開示は、式（I）：

【化4】



（式中、

X_1 は、 CR_3 であり、

【化5】

は、 X_1 が CR_3 であり、且つ R_3 が不存在の場合、任意選択により、二重結合であり、
各 R_1 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$
 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル若しくはハロゲンであり、

R_2 は、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 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員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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
ロシクロアルキルであり、ここで、アルキルは、任意選択により1つ以上の R_4 で置換さ
れており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは
、任意選択により1つ以上の R_5 で置換されており、

R_3 は、 H であるか、又は R_3 は、

【化6】

10

20

30

40

50

が二重結合である場合、不存在であり、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、
、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 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
員又は 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで
、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択
により 1 つ以上の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$
アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN
、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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選択されるか、又は
2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選
択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成
するか、又は

2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選
択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形
成し、

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

各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$
アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C$
 $(O)R_9$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $($
 $C_6 \sim C_{10})$ アリール、 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 員又
は 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択されるか、又は
2 つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選
択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成
するか、又は

2 つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選
択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形
成し、

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、
ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN から選択され、

R_x は、 H 又は D であり、

n は、1 又は 2 であり、及び

q は、0、1、2、3 又は 4 である)

の構造を有する式 (I') の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プ
ロドラッグ、立体異性体及び互変異性体に関する。

【0012】

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

10

20

30

40

50

されるように、位置 R_x の水素は、Dで濃縮されている。

【0013】

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。

【0014】

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。

10

【0015】

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。

20

【0016】

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、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。

【0017】

別の態様では、本開示は、IKZF2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。

30

【0018】

本開示の別の態様は、IKZF2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。

【0019】

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) の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、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。

40

【0020】

別の態様では、本開示は、IKZF2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。

【0021】

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

50

物、溶媒和物、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。

【0022】

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。

【0023】

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、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、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。

【0024】

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。

【0025】

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。

【0026】

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。

【0027】

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。

【0028】

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。

【0029】

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

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の使用に関する。

【0030】

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。

【0031】

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する。

10

【0032】

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する。

【0033】

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する。

20

【0034】

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する。

【0035】

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する。

30

【0036】

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。

【0037】

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する。

40

【0038】

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】

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

50

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。

【0040】

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。

10

【0041】

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。

【0042】

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、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

【0043】

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、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

【0044】

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。

40

【0045】

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関連する疾患又は障害

50

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。

【0046】

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、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】

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、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

【0048】

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。

30

【0049】

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。

40

【0050】

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、非小細胞肺癌（NSCLC）、黒色

50

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。

【0051】

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、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。

【0052】

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。

【0053】

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。

【0054】

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、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。

【0055】

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、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

10

20

30

40

50

癌 (m s s C R C) から選択される。

【0056】

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、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。

【0057】

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、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。

【0058】

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、立体異性体若しくは互変異性体の使用に関し、ここで、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 (m s s C R C)、胸腺腫、カルチノイド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 (m s s C R C) から選択される。

【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、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 (m s s C R C)、胸腺腫、カルチノイド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 (m s s C R C) から選択される。

【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、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。

【0061】

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。

【0062】

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し、ここで、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。

【0063】

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し、ここで、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。

【0064】

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。

【0065】

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し、ここで、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。

【0066】

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。

【0067】

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。

【0068】

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 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。

【0069】

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。

【0070】

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し、ここで、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。

【0071】

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

10

20

30

40

50

に関し、ここで、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。

【0072】

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、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

【0073】

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、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

【0074】

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。

30

【0075】

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、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

【0076】

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

50

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。

【0077】

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。

【0078】

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。

10

【0079】

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。

【0080】

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。

20

【0081】

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。

【0082】

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。

30

【0083】

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。

40

【0084】

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。

【0085】

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

50

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。

【0086】

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。

【0087】

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。

【0088】

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。

【0089】

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。

【0090】

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。

【0091】

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。

【0092】

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。

【0093】

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減少は、IKZF2依存性の疾

10

20

30

40

50

患又は障害を処置する。

【0094】

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。

【0095】

本開示の別の態様は、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、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、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。

10

【0096】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを調節することによる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を含む医薬組成物に関し、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。

【0097】

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、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、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。

20

【0098】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを減少させることによる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を含む医薬組成物に関し、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

【0099】

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、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、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。

【0100】

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、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、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

【0101】

本開示の別の態様は、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、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、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。

【0102】

50

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。

【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 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。

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。

【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 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。

20

【0106】

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。

【0107】

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。

30

【0108】

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。

40

【0109】

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。

【0110】

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

50

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減少は、疾患又は障害を処置する。

【0111】

別の態様では、本開示は、IKZF2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、IKZF2タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

【0112】

本開示の別の態様は、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、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、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。

【0113】

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。

【0114】

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を含む医薬組成物に関し、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。

【0115】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを調節することによるIKZF2依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、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、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。

【0116】

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を含む医薬組成物に関し、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。

【0117】

別の態様では、本開示は、IKZF2タンパク質レベルを減少させることによるIKZF2依存性の疾患又は障害の処置における使用のための、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、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。

【0118】

本開示の別の態様は、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）の化合物又はその薬学的に許容される塩、水和物、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、IKZF2タンパク質レベルの低下は、疾患又は障害を処置する。

10

20

30

40

50

【0119】

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。

【0120】

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

10

【0121】

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。

【0122】

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

【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。

【0124】

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。

30

【0125】

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

【0126】

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。

【0127】

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 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

50

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。

【0128】

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。

【0129】

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。

10

【0130】

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

【0131】

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。

【0132】

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

【0133】

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。

【0134】

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

【0135】

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 タンパク質レベルの減少は、疾患又は障害を処置する。

【0136】

50

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。

【0137】

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。

【0138】

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。

【0139】

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。

【0140】

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。

【0141】

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。

【0142】

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とを含む医薬組成物に製剤化される。

【0143】

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。

【0144】

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。

【0145】

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。

【0146】

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。

10

20

30

40

50

【0147】

本開示は、癌及び転移などの疾患の処置、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の処置及びI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置における治療薬であるI K Z F 2 の分解剤を提供する。

【0148】

一実施形態では、本開示の化合物によって処置され得る疾患又は障害は、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、消化管間質腫瘍（GIST）、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、軟部組織肉腫、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。別の実施形態では、I K Z F 2 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。

【0149】

本開示は、癌及び転移を含む様々なタイプの疾患の処置、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の処置並びにI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置において、I K Z F 2 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、I K Z F 2 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。

【0150】

本開示は、癌及び転移を含む様々なタイプの疾患の処置、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の処置並びにI K Z F 2 依存性の疾患又は障害の処置において、I K Z F 2 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、I K Z F 2 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。

【図面の簡単な説明】

【0151】

【図1】DMSO（対照）又は化合物I-57で処置した場合の、精製初代ヒトTreg細胞の細胞増殖に対する効果を示す棒グラフである。図1の結果は、化合物I-57で処置した場合、対照と比較して精製Treg細胞の増殖が損なわれることを示す。

【図2】DMSO（対照）又は化合物I-57で処置した場合の、精製初代ヒトTreg細胞のIL2レベルに対する効果を示す箱ひげ図である。各処置について、各点は、5人のドナーの1人を表す。図2の結果は、化合物I-57で処置したTreg細胞において、対照と比較してIL2の産生が増強されることを示す。

【図3】DMSO（対照）又は化合物I-57の存在下で増殖した場合の、精製初代ヒトTreg細胞におけるCD4+T細胞の増殖のインビトロ抑制に対する効果を示す箱ひげ図である。各処置について、各点は、5人のドナーの1人を表す。図3の結果は、化合物I-57で処置した場合、対照と比較してCD4+T細胞の増殖のインビトロ抑制がヒトTreg細胞で損なわれることを示す。

【図4】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-43で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるI K Z F 2 タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図4の結果は、化合物I-43で処置した場合、対照と比較してI K Z F 2 のレベルが減少することを示す。

【図5】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-57で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるI K Z F 2 タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図5の結果は、化合物I-57で処置した場合、対照と比較してI K Z F 2 のレベルが減少することを示す。

【図6】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-68で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるI K Z F 2 タンパク質レベルのパーセント

変化を示す棒グラフである。図6の結果は、化合物I-68で処置した場合、対照と比較してIKZF2のレベルが減少することを示す。

【図7】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-69で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるIKZF2タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図7の結果は、化合物I-69で処置した場合、対照と比較してIKZF2のレベルが減少することを示す。

【図8】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-136で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるIKZF2タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図8の結果は、化合物I-136で処置した場合、対照と比較してIKZF2のレベルが減少することを示す。

【図9】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-147で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるIKZF2タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図9の結果は、化合物I-147で処置した場合、対照と比較してIKZF2のレベルが減少することを示す。

【図10】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-219で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるIKZF2タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図10の結果は、化合物I-219で処置した場合、対照と比較してIKZF2のレベルが減少することを示す。

【図11】Prolabelアッセイを使用してDMSO（対照）又は化合物I-236で処置した場合の、HEK293GT細胞におけるIKZF2タンパク質レベルのパーセント変化を示す棒グラフである。図11の結果は、化合物I-236で処置した場合、対照と比較してIKZF2のレベルが減少することを示す。

【発明を実施するための形態】

【0152】

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。

【0153】

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50µMレベル以下のそのような活性を有し、より好ましくは10µM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IKZF2分解剤を提供する。

【0154】

本開示の第1の態様では、式(I')：

10

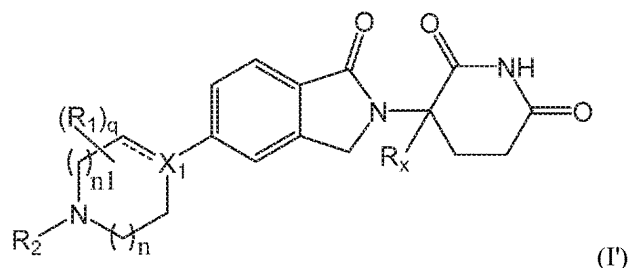
20

30

40

50

【化 7】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_x 、 X_1 、 n 、 n_1 及び q 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。

【0155】

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。

【0156】

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。

【0157】

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。

【0158】

「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。

【0159】

「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。

【0160】

「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。

【0161】

「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。

【0162】

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。

【0163】

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]チオフェン、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ェニル、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、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] チオフェン、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、ベンゾチオフェニル、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アル基は、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ア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ェニル、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。

【0164】

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。

【0165】

「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。

【0166】

「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。

【0167】

「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。

【0168】

「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。

【0169】

「アルキレン」又は「アルキレニル」は、二価のアルキルラジカルを意味する。上記の一価アルキル基のいずれかは、アルキルからの第二の水素原子の引き抜きによるアルキレンであり得る。本明細書で定義されるように、アルキレンは、(C₁～C₆)アルキレンでもあり得る。アルキレンは、さらに、(C₁～C₄)アルキレンであり得る。典型的なアルキレン基には、-CH₂-, -CH(CH₃)-, -C(CH₃)₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH(CH₃)-, -CH₂C(CH₃)₂-, CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂CH₂-などを含むが、これに限定されるものではない。

【0170】

「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、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル又はビスシクロ[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。

【0171】

「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。

【0172】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上の-OH基で置換された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。

【0173】

「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。

【0174】

「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。

【0175】

「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

10

20

30

40

50

る。例えば、 $C \equiv N$ である。

【0176】

「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、 NH_2 ）を意味する。

【0177】

「アルキルアミノ」は、水素の1つがアルキル基、例えば $-NH$ （アルキル）で置換されるアミノ又は NH_2 基を意味する。アルキルアミノ基の例には、メチルアミノ（例えば、 $-NH(CH_3)$ ）、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、*n*-ブチルアミノ、*sec*-ブチルアミノ、*tert*-ブチルアミノなどが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0178】

「ジアルキルアミノ」は、両方の水素がアルキル基、例えば $-N$ （アルキル）₂で置換されるアミノ又は NH_2 基を意味する。アミノ基上のアルキル基は、同じ又は異なるアルキル基である。ジアルキルアミノ基の例には、ジメチルアミノ（例えば、 $-N(CH_3)_2$ ）、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジ-*n*-ブチルアミノ、ジ-*sec*-ブチルアミノ、ジ-*tert*-ブチルアミノ、メチル（エチル）アミノ、メチル（ブチルアミノ）などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0179】

「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。（ $C_3 \sim C_{12}$ ）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。

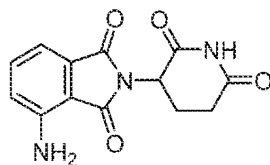
【0180】

「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。

【0181】

「ポマリドミド」又は4-アミノ-2-（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）イソインドリン-1，3-ジオンの構造は、次の通りである。

【化8】



【0182】

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）

10

20

30

40

50

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。

【0183】

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。

【0184】

「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。

【0185】

「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。

【0186】

「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。

【0187】

「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、トリエチルアミン、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。

【0188】

「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。

【0189】

「水和物」とは、溶媒分子が水である溶媒和物を意味する。

【0190】

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。

【0191】

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。

【0192】

「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。

10

【0193】

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

20

【0194】

「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。

【0195】

「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。

【0196】

「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。

【0197】

「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。

30

40

【0198】

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。

【0199】

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

50

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。

【0200】

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学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。

【0201】

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学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。

【0202】

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（e e）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。

【0203】

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。

【0204】

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

10

20

30

40

50

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。

【0205】

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。

【0206】

「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。

【0207】

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。

【0208】

「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。

【0209】

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」。

【0210】

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。

【0211】

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。

【0212】

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。

【0213】

「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。

【0214】

「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

10

20

30

40

50

と同義で使用される。

【0215】

「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。

【0216】

「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。

【0217】

「本開示の化合物」、「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'）、（I）、（Ia）、（Ib）、（Ic）及び（Id）、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。

【0218】

「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。

【0219】

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。

【0220】

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、喉頭及び鼻咽頭）、食道癌、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、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。

【0221】

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、よく知られている腺腫性ポリポース癌及び遺伝性非ポリポース結腸直腸癌又は黒色腫である。さらに、癌には、口唇癌、喉頭癌、下咽頭癌、舌癌、唾液腺癌、胃癌、腺癌、甲状腺癌（髄及び乳頭甲状腺癌）、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、尿癌、黒色腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄膜腫、髄芽腫及び末梢神経外胚葉性腫瘍などの脳腫瘍、胆嚢癌、気管支癌、多発性骨髄腫、基底腫、奇形腫、網膜芽細胞腫、脈絡膜黒色腫、精上皮腫、横紋筋肉腫、頭蓋咽頭腫、骨肉腫、軟骨肉腫、筋肉腫、脂肪肉腫、線維肉腫、ユーイング肉腫及び形質細胞腫が含まれるが、これらに限定されるものではない。

【0222】

「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。

【0223】

「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。

【0224】

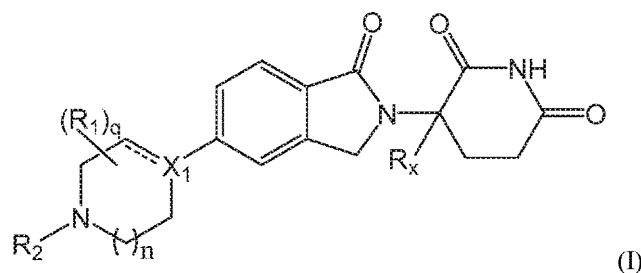
D. 式(I')の化合物を試験するための特定の実施形態及び方法

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。

【0225】

一実施形態では、式(I')の化合物は、式(I)：

【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。

【0226】

一実施形態では、式(I')又は式(I)の化合物は、式(Ia)：

10

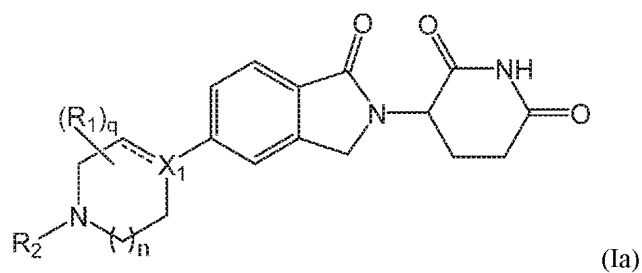
20

30

40

50

【化 10】

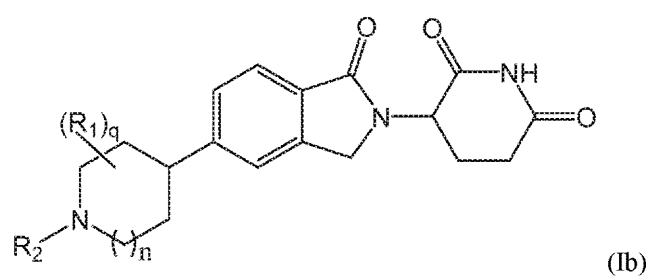


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0227】

一実施形態では、式 (I') 又は式 (I) の化合物は、式 (Ib) :

【化 11】

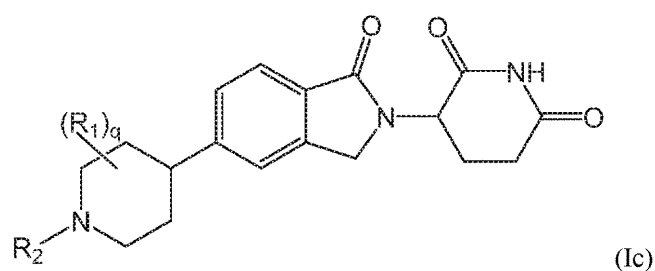


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0228】

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

【化 12】

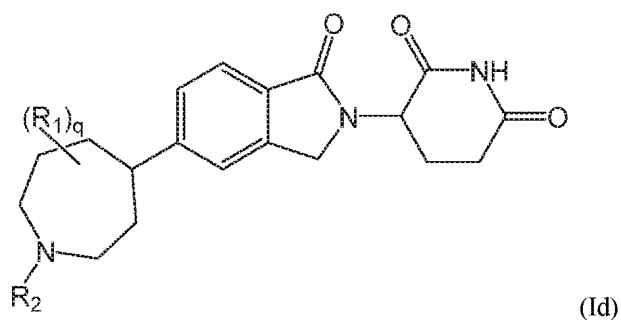


の構造又はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体及び互変異性体を有する。

【0229】

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

【化 13】



10

20

30

40

50

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。

【0230】

上記の式（すなわち式（I'）、式（I）、式（Ia）、式（Ib）、式（Ic）及び／又は式（Id））のいくつかの実施形態では、 R_2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-C(O)O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個の R_4 で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～4個の R_5 で置換されているか、又は

R_1 及び R_2 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、CN、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～4個の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、CN、 $(C_3 \sim C_7)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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選択されるか、又は2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成するか、又は

2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-S(O)_pNR_8R_9$ 、 $-S(O)_pR_{12}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 3}CN$ 、 $-NH_2$ 、CN、 $-O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、アダマンチル、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む $-O(CH_2)_{0 \sim 3}-5$ 員又は6員ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の5～10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個の R_{11} で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されているか、又は

2つの R_7 は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $=O$ を形成するか、又は

2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル環又は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員ヘテロアリアル環を形成するか、又は

2つの R_7 は、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_{11} は、独立して、CN、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリアル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、($C_1 \sim C_6$)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、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及びCNからそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0231】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_2 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル、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員ヘテロアリアル、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個の R_4 で置換されており、且つアリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～4個の R_5 で置換されており、各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル、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員又は6員ヘテロアリアル、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリアル、ヘテロアリアル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～4個の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_1 \sim C_6$)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、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、CN、($C_3 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル、($C_6 \sim C_{10}$)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選択されるか、又は2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル環又は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員ヘテロアリアル環を形成するか、又は

2つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各 R_7 は、独立して、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_2 \sim C_6$)アルケニル、($C_2 \sim C_6$)アルキニル、($C_1 \sim C_6$)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、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、CN、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル、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員又は6員ヘテロアリアル、($C_3 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択されるか、又は2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリアル環又は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員ヘテロアリアル環を形成

するか、又は

2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0232】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、 CR_3 である。別の実施形態では、 X_1 は、 CH である。

【0233】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、 CR_3 であり、 R_3 は、不存在であり、
【化14】

10

は、二重結合である。別の実施形態では、 X_1 は、 CR_3 であり、

【化15】

20

は、単結合である。

【0234】

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

【0235】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$)ヒドロキシアルキル又はハロゲンである。別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル又は($C_1 \sim C_4$)ヒドロキシアルキルである。さらに別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ヒドロキシアルキル又はハロゲンである。別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)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_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルキルである。別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル又は($C_1 \sim C_4$)ヒドロキシアルキルである。さらに別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_4$)アルキル又はハロゲンである。別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、($C_1 \sim C_3$)アルキルである。さらに別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、メチル、エチル又はn-プロピル、イソプロピルである。別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、メチル又はエチルである。別の実施形態では、各 R_1 は、独立して、メチルである。

30

【0236】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_1 は、それらが結合されている炭素原子と共に、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 R_1 は、それらが結合されている炭素原子と共に、6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0237】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_1 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、フェニル環又は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員ヘテロアリール環を形成する。別の実施形態では、2つの R_1 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、($C_6 \sim C_{10}$)アリール環を形成する。別の実施形態では、2つの R_1 は、隣接する原子上にある場

40

50

合、それらが結合されている原子と共に、フェニル環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₁は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、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員ヘテロアリール環を形成する。別の実施形態では、2つのR₁は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、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員ヘテロアリール環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₁は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、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員ヘテロアリール環を形成する。

【0238】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール、-C(O)O(C₆～C₁₀)アリール、(C₆～C₁₀)アリール、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員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個のR₄で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～4個のR₅で置換されている。別の実施形態では、R₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール、(C₆～C₁₀)アリール、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員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個のR₄で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～4個のR₅で置換されている。

【0239】

別の実施形態では、R₂は、(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール、-C(O)O(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール、(C₆～C₁₀)アリール、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員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個のR₄で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～4個のR₅で置換されている。さらに別の実施形態では、R₂は、(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール、-C(O)O(CH₂)_{0～3}(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、(C₃～C₈)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個のR₄で置換されており、且つアリール及びヘテロアリールは、任意選択により1～4個のR₅で置換されている。別の実施形態では、R₂は、(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール又は-C(O)O(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリールであり、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個のR₄で置換されている。

【0240】

別の実施形態では、R₂は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₆～C₁₀)アリール、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員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～3個のR₄で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている。

【0241】

別の実施形態では、 R_2 は、H、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アルキルは、任意選択により1～3個の R_4 で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。別の実施形態では、 R_2 は、H又は任意選択により1～4個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、H又は1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態では、 R_2 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アルキルは、1～4個の R_4 で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～4個の R_5 で置換されている。さらに別の実施形態では、 R_2 は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アルキルは、1～3個の R_4 で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。

【0242】

別の実施形態では、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。別の実施形態では、 R_2 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。さらに別の実施形態では、 R_2 は、フェニル、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、フェニル、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。別の実施形態では、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_3$)アルキルである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_3$)アルキルである。

【0243】

別の実施形態では、 R_2 は、($C_3 \sim C_8$)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、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。さらに別の実施形態では、 R_2 は、($C_6 \sim C_{10}$)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員又は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、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。別の実施形態では、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換された($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。さらに別の実施形態では、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている、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_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換された(C_3

～C₈) シクロアルキルである。さらに別の実施形態では、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、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である。

【0244】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₁及びR₂は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、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、R₁及びR₂は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、6員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0245】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₃は、Hである。別の実施形態では、R₃は、
【化16】

10

が二重結合である場合、不存在である。

【0246】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₆、-NR₆C(O)R₆、ハロゲン、-OH、-NH₂、CN、(C₆～C₁₀)アリール、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～4個のR₇で置換されている。別の実施形態では、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₆、-NR₆C(O)R₆、ハロゲン、-OH、-NH₂又はCNから選択される。別の実施形態では、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₆、-NR₆C(O)R₆、ハロゲン又は-OHから選択される。別の実施形態では、各R₄は、独立して、ハロゲン、-OH、(C₆～C₁₀)アリール、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～4個のR₇で置換されている。別の実施形態では、各R₄は、独立して、ハロゲン、-OH、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～4個のR₇で置換されている。

20

30

【0247】

別の実施形態では、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、-C(O)NR₆R₆及び-NR₆C(O)R₆から選択される。別の実施形態では、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～4個のR₇で置換されている。さらに別の実施形態では、各R₄は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基

40

50

は、任意選択により1～4個のR₇で置換されている。別の実施形態では、各R₄は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0248】

別の実施形態では、各R₄は、独立して、(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、ここで、アリール及びヘテロアリールは、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。さらに別の実施形態では、各R₄は、独立して、(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、ここで、アリール及びヘテロアリールは、1～3個のR₇で置換されている。

10

【0249】

別の実施形態では、各R₄は、独立して、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。別の実施形態では、各R₄は、独立して、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、1～3個のR₇で置換されている。

20

【0250】

別の実施形態では、各R₄は、独立して、任意選択により1～3個のR₇で置換された(C₆～C₁₀)アリールである。さらに別の実施形態では、各R₄は、独立して、任意選択により1～3個のR₇で置換されている、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。

【0251】

別の実施形態では、各R₄は、任意選択により1～3個のR₇で置換された(C₃～C₈)シクロアルキルである。別の実施形態では、各R₄は、独立して、任意選択により1～3個のR₇で置換されている、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である。

30

【0252】

上記の式のいくつかの実施形態では、各R₅は、独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂、CN、(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5～7員ヘテロシクロアルキル、(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る。別の実施形態では、各R₅は、独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂及びCNから選択される。さらに別の実施形態では、各R₅は、独立して、(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5～7員ヘテロシクロアルキル、(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る。

40

【0253】

別の実施形態では、各R₅は、独立して、(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、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂、CN、(C₃～C₇)シクロアルキル、

50

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、(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る。

【0254】

別の実施形態では、各R₅は、独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル及び(C₁～C₆)ハロアルコキシから選択される。さらに別の実施形態では、各R₅は、独立して、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂及びCNから選択される。別の実施形態では、各R₅は、独立して、(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、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH及びCNから選択される。

10

【0255】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個のR₁₀で置換されている、(C₆～C₁₀)アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成するか、又は2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個のR₁₀で置換されている、(C₅～C₇)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5～7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R₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている、(C₆～C₁₀)アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成するか、又は2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている、(C₅～C₇)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

20

【0256】

別の実施形態では、2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている、(C₆～C₁₀)アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている、(C₅～C₇)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

30

【0257】

別の実施形態では、2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている(C₆～C₁₀)アリール環を形成する。さらに別の実施形態では、2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている、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員ヘテロアリール環を形成する。

40

【0258】

別の実施形態では、2つのR₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている(C₅～C₇)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R₅は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～3個のR₁₀で置換されている、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。

【0259】

上記の式のいくつかの実施形態では、R₆は、H又は(C₁～C₃)アルキルである。別

50

の実施形態では、 R_6 は、 H 又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。さらに別の実施形態では、 R_6 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。別の実施形態では、 R_6 は、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルである。別の実施形態では、 R_6 は、 H 、メチル又はエチルである。さらに別の実施形態では、 R_6 は、 H 又はメチルである。別の実施形態では、 R_6 は、 H である。

【0260】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_6 は、 H 又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。別の実施形態では、 R_6 は、 H 又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。さらに別の実施形態では、 R_6 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_6 \sim C_{10})$ アリールである。別の実施形態では、 R_6 は、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルである。別の実施形態では、 R_6 は、 H 、メチル又はエチルである。さらに別の実施形態では、 R_6 は、 H 又はメチルである。別の実施形態では、 R_6 は、 H である。

【0261】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-S(O)_pNR_8R_9$ 、 $-S(O)_pR_{12}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、アダマンチル、 O 、 N 及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む $-O(CH_2)_{0 \sim 3}-5$ 員又は6員ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の5～10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個の R_{11} で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。別の実施形態では、各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-S(O)_pNR_8R_9$ 、 $-S(O)_pR_{12}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む $-O(CH_2)_{0 \sim 3}-5$ 員又は6員ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の5～10員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個の R_{11} で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0262】

別の実施形態では、各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-S(O)_pNR_8R_9$ 、 $-S(O)_pR_{12}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む $-O(CH_2)_{0 \sim 3}-5$ 員又は6員ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール

、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の5～10員ヘテロアリール、(C₃～C₇)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アルキルは、任意選択により1～4個のR₁₁で置換されており、且つアリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル及び(C₁～C₆)アルコキシからそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0263】

別の実施形態では、各R₇は、独立して、-(CH₂)_{0～3}C(O)OR₈、-NR₈C(O)OR₉、-S(O)_pNR₈R₉、-S(O)_pR₁₂、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-O(CH₂)_{1～3}CN、-NH₂、CN、-O(CH₂)_{0～3}(C₆～C₁₀)アリール、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(CH₂)_{0～3}-5員又は6員ヘテロアリール、O、N及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む二環式の9員又は10員ヘテロアリールから選択され、ここで、アリール及びヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル及び(C₁～C₆)アルコキシからそれぞれ独立して選択される1つ以上の置換基で置換されている。

【0264】

別の実施形態では、各R₇は、独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂、CN、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₇)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択される。別の実施形態では、各R₇は、独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂及びCNから選択される。

【0265】

別の実施形態では、各R₇は、独立して、(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、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂及びCNから選択される。さらに別の実施形態では、各R₇は、独立して、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシから選択される。別の実施形態では、各R₇は、独立して、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂及びCNから選択される。別の実施形態では、各R₇は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₇)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択される。

【0266】

別の実施形態では、各R₇は、独立して、(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、-C(O)R₈、-C(O)OR₈、-C(O)NR₈R₉、-NR₈C(O)R₉、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、-OH、-NH₂、CN、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₇)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

～7員ヘテロシクロアルキルから選択される。さらに別の実施形態では、各 R_7 は、独立して、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、ハロゲン、 $-OH$ 、 CN 及び($C_6 \sim C_{10}$)アリールから選択される。

【0267】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリール環又は 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員ヘテロアリール環を形成する。別の実施形態では、2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている($C_6 \sim C_{10}$)アリール環を形成する。別の実施形態では、2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、 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員ヘテロアリール環を形成する。別の実施形態では、2つの R_7 は、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている($C_5 \sim C_7$)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_7 は、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1つ以上の R_{10} で置換されている、 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。

10

【0268】

別の実施形態では、2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_6 \sim C_{10}$)アリール環又は 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員ヘテロアリール環を形成するか、又は2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7員ヘテロシクロアルキル環を形成する。

20

【0269】

別の実施形態では、2つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、($C_5 \sim C_7$)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5～7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_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている($C_5 \sim C_7$)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_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により1～4個の R_{10} で置換されている、 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。

30

【0270】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_8 は、 H 又は($C_1 \sim C_3$)アルキルである。別の実施形態では、 R_8 は、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルである。別の実施形態では、 R_8 は、 H 、メチル又はエチルである。さらに別の実施形態では、 R_8 は、 H 又はメチルである。別の実施形態では、 R_8 は、 H である。

40

【0271】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_9 は、 H 又は($C_1 \sim C_3$)アルキルである。別の実施形態では、 R_9 は、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル又はイソプロピルである。別の実施形態では、 R_9 は、 H 、メチル又はエチルである。さらに別の実施形態では、 R_9 は、 H 又はメチルである。別の実施形態では、 R_9 は、 H である。

【0272】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 R_{10} は、独立して、($C_1 \sim C_6$)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、($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキル及びハロゲンから選択される。別の実施形態では、

50

各 R_{10} は、独立して、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN から選択される。さらに別の実施形態では、各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ及びハロゲンから選択される。別の実施形態では、各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル及びハロゲンから選択される。さらに別の実施形態では、各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル及びハロゲンから選択される。

【0273】

上記の式のいくつかの実施形態では、2つの R_{10} は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $=O$ を形成する。

【0274】

上記の式のいくつかの実施形態では、各 R_{11} は、独立して、 CN 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN からそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、 CN 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN からそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。さらに別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、 CN 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ及び $(C_6 \sim C_{10})$ アリールから選択され、ここで、アリールは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN からそれぞれ独立して選択される1～3個の置換基で置換されている。

【0275】

別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、 CN 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ並びに O 、 N 及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、ヘテロシクロアルキルは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN からそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、 CN 及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシから選択される。さらに別の実施形態では、各 R_{11} は、独立して、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN からそれぞれ独立して選択される1～4個の置換基で置換されている。

【0276】

上記の式のいくつかの実施形態では、 R_{12} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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員又は6員ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、 R_{12} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、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員又は6員ヘテロシクロアルキルである。別の実施形態では、 R_{12} は、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$ ハロアルキル、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員又は6員ヘテロシク

10

20

30

40

50

ロアルキルである。

【0277】

上記の式のいくつかの実施形態では、 p は、0又は1である。別の実施形態では、 p は、1又は2である。さらに別の実施形態では、 p は、0又は2である。別の実施形態では、 p は、0である。さらに別の実施形態では、 p は、1である。別の実施形態では、 p は、2である。

【0278】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は、0又は1である。別の実施形態では、 n は、1又は2である。さらに別の実施形態では、 n は、0又は2である。別の実施形態では、 n は、0である。さらに別の実施形態では、 n は、1である。別の実施形態では、 n は、2である。

10

【0279】

上記の式のいくつかの実施形態では、 $n + n_1 \leq 3$ である。

【0280】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n_1 は、1である。別の実施形態では、 n_1 は、2である。

【0281】

上記の式のいくつかの実施形態では、 n は、0であり、 n_1 は、1である。別の実施形態では、 n は、1であり、 n_1 は、2である。別の実施形態では、 n は、2であり、 n_1 は、1である。別の実施形態では、 n は、1であり、 n_1 は、1である。

20

【0282】

上記の式のいくつかの実施形態では、 q は、0、1、2又は3である。別の実施形態では、 q は、1、2、3又は4である。さらに別の実施形態では、 q は、0、1又は2である。別の実施形態では、 q は、1、2又は3である。さらに別の実施形態では、 q は、2、3又は4である。別の実施形態では、 q は、0又は1である。さらに別の実施形態では、 q は、1又は2である。別の実施形態では、 q は、2又は3である。さらに別の実施形態では、 q は、3又は4である。別の実施形態では、 q は、0である。さらに別の実施形態では、 q は、1である。別の実施形態では、 q は、2である。さらに別の実施形態では、 q は、3である。別の実施形態では、 q は、4である。

【0283】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1である。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0である。

30

【0284】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1である。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルである。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$) アルキルである。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

40

【0285】

別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$) アルキルである。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$) アルキルである。

【0286】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR$

50

6、(C₆~C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃~C₈)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5~7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1~3個のR₇で置換されている。

【0287】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁~C₆)アルキルであり、R₂は、1~3個のR₄で置換された(C₁~C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、(C₆~C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃~C₈)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5~7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1~3個のR₇で置換されている。

10

【0288】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁~C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1~3個のR₄で置換された(C₁~C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、(C₆~C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃~C₈)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5~7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1~3個のR₇で置換されている。

20

【0289】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁~C₆)アルキルであり、R₂は、1~3個のR₄で置換された(C₁~C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、(C₆~C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃~C₈)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5~7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1~3個のR₇で置換されている。

30

【0290】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、(C₆~C₁₀)アリール、(C₃~C₈)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であり、ここで、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1~3個のR₅で置換されている。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、(C₆~C₁₀)アリール、(C₃~C₈)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である。

40

【0291】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1~3個のR₅で置換された(C₆~C₁₀)アリールである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1~3個のR₅で置換されている、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。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1~3個のR₅で置換された(C₃~C₈)シクロアルキルである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1~3個のR₅

50

で置換されている、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である。

【0292】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_2 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_8$)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であり、ここで、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている。さらに別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_2 は、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、($C_3 \sim C_8$)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である。

10

【0293】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換された($C_6 \sim C_{10}$)アリールである。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている、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。さらに別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換された($C_3 \sim C_8$)シクロアルキルである。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0又は1であり、 R_1 は、($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_5 で置換されている、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である。

20

【0294】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

【0295】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

30

【0296】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

40

【0297】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、ハロゲン、 $-OH$ 、($C_6 \sim C_{10}$)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)

50

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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0298】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、ハロゲン、-OH、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

10

【0299】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、n₁は、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、ハロゲン、-OH、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

20

【0300】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、n₁は、1であり、qは、0であり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、ハロゲン、-OH、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0301】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

30

【0302】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

40

【0303】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、1であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、ハロゲン、-OH、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロア

50

ルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

【0304】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、ハロゲン、-OH、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

10

【0305】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、ハロゲン、-OH、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

【0306】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、ハロゲン、-OH、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

20

【0307】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

30

【0308】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

40

【0309】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

50

【0310】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル、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員又は6員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

【0311】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル並びに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、ここで、アリール及びヘテロアリール基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

10

【0312】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル並びに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、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール及びヘテロアリール基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

20

【0313】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル並びに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、ここで、アリール及びヘテロアリール基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

【0314】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、独立して、フェニル並びに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、($C_3 \sim C_8$)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール及びヘテロアリール基は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されている。

30

【0315】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されたフェニルである。

【0316】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されたフェニルである。

40

【0317】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、1であり、 q は、0であり、 R_2 は、任意選択により1～3個の R_4 で置換された($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、各 R_4 は、任意選択により1～3個の R_7 で置換されたフェニルである。

【0318】

上記の式のいくつかの実施形態では、 X_1 は、CHであり、 n は、1であり、 n_1 は、

50

1であり、qは、0であり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、任意選択により1～3個のR₇で置換されたフェニルである。

【0319】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2である。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0である。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1である。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルである。

【0320】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである。

【0321】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである。

【0322】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0323】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、-C(O)OR₆、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0324】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、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員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0325】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルであり、各R₄は、独立して、(C₆～C₁₀)アリール、O

10

20

30

40

50

、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、(C₃～C₈)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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1～3個のR₇で置換されている。

【0326】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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である。

10

【0327】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換された(C₆～C₁₀)アリールである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、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。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換された(C₃～C₈)シクロアルキルである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、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である。

20

【0328】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、アリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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である。

30

【0329】

上記の式のいくつかの実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換された(C₆～C₁₀)アリールである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0であり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、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。さらに別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換された(C₃～C₈)シクロアルキルである。別の実施形態では、X₁は、CHであり、nは、2であり、qは、0又は1であり、R₁は、(C₁～C₆)アルキルであり、R₂は、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、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である。

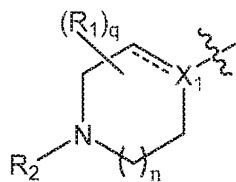
40

【0330】

上記の式のいくつかの実施形態では、

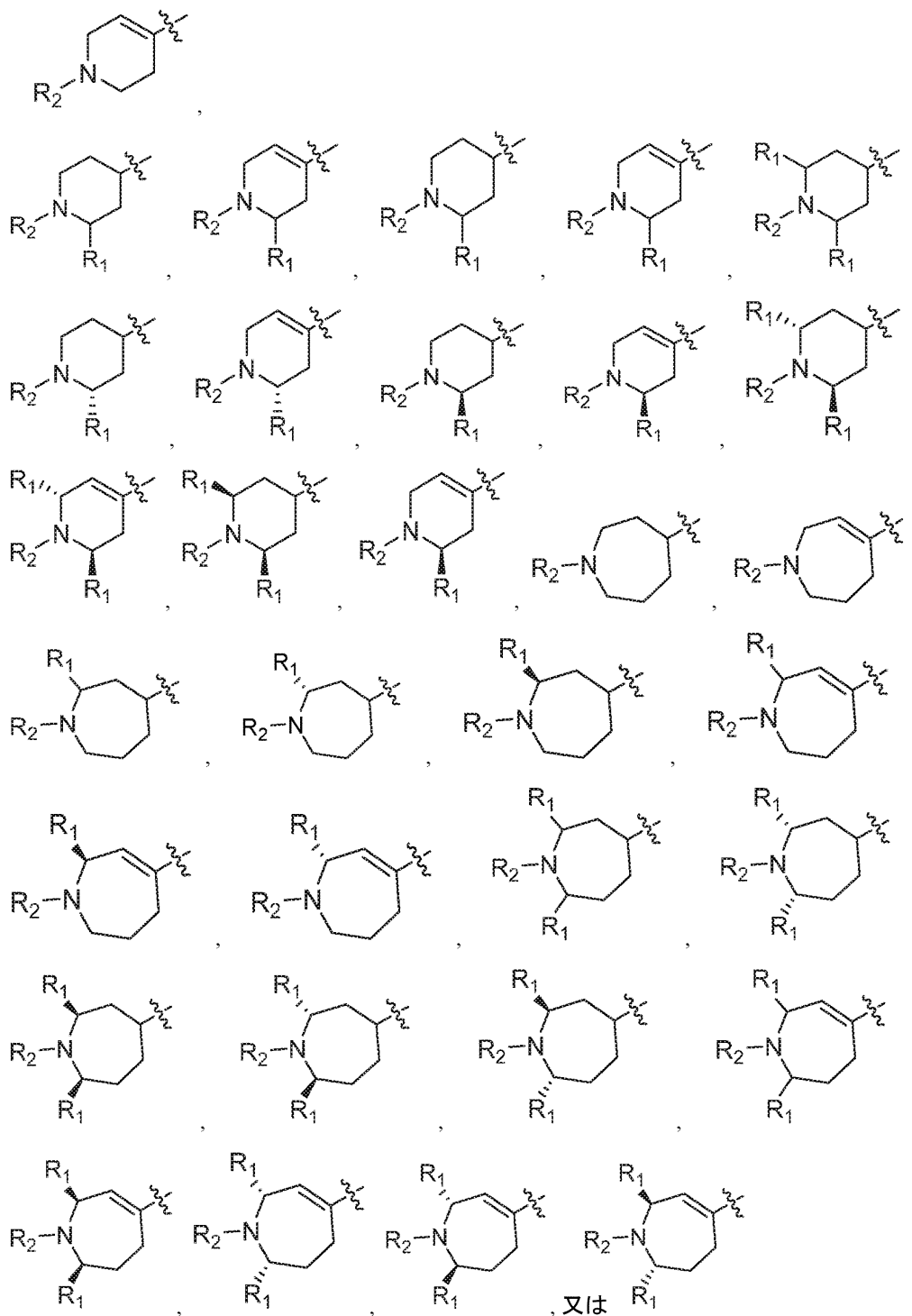
50

【化 17】



は、

【化 18】



10

20

30

40

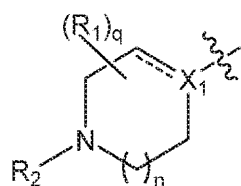
50

である。

【0331】

上記の式のいくつかの実施形態では、

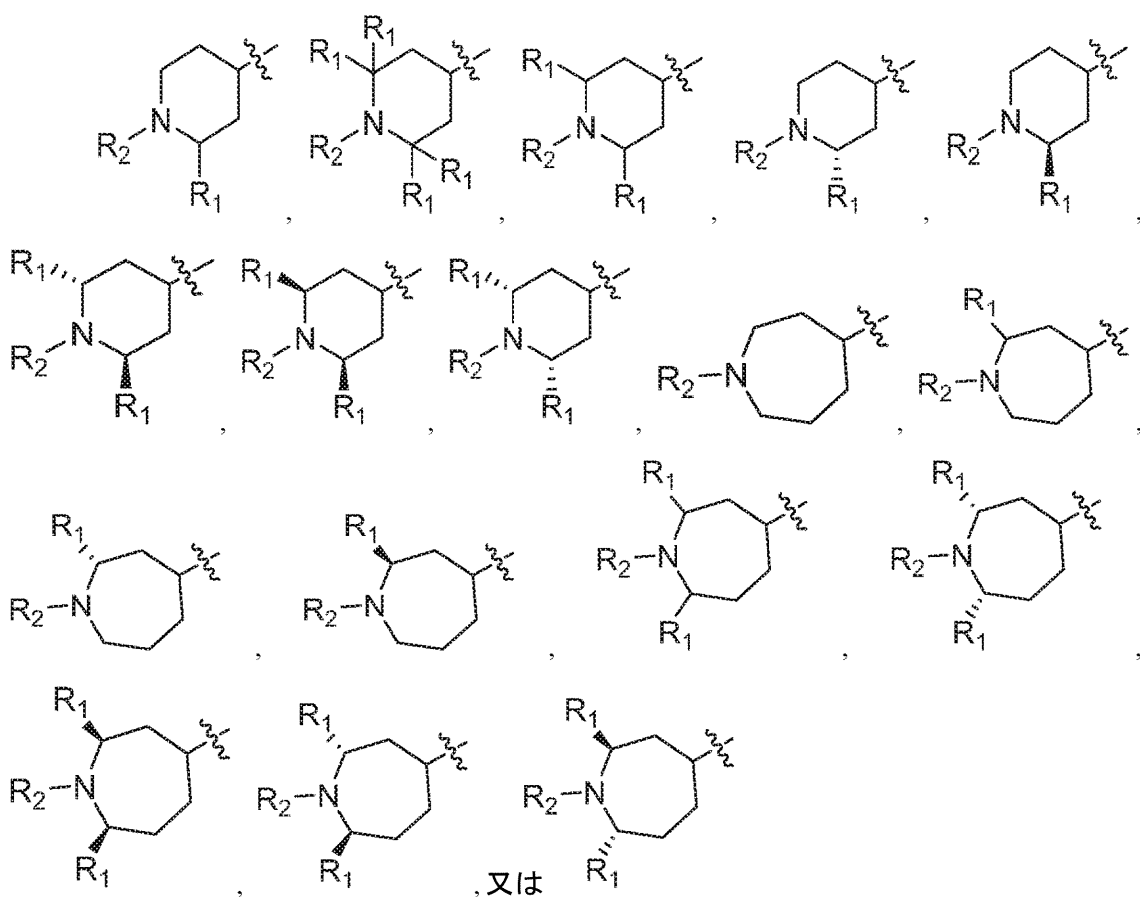
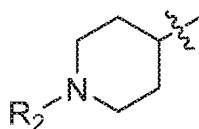
【化19】



10

は、

【化20】



20

30

40

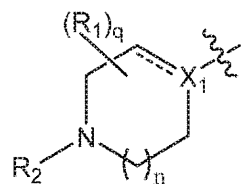
である。

【0332】

上記の式のいくつかの実施形態では、

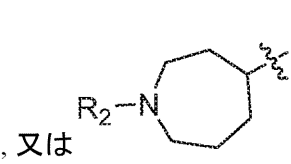
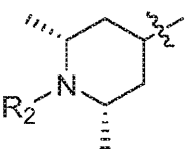
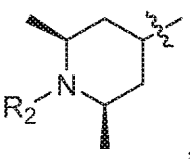
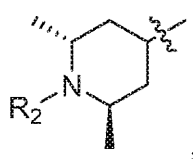
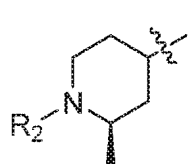
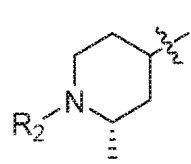
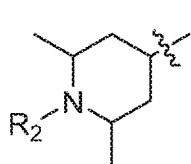
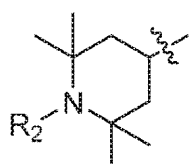
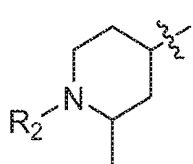
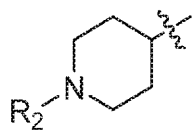
50

【化 2 1】

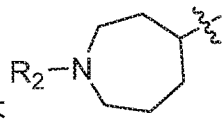


は、

【化 2 2】



, 又は



である。

【 0 3 3 3】

本開示の非限定的な例示的化合物には、以下が含まれる。

【 0 3 3 4】

10

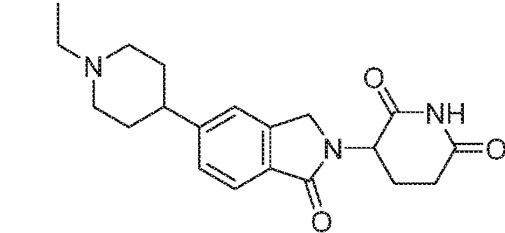
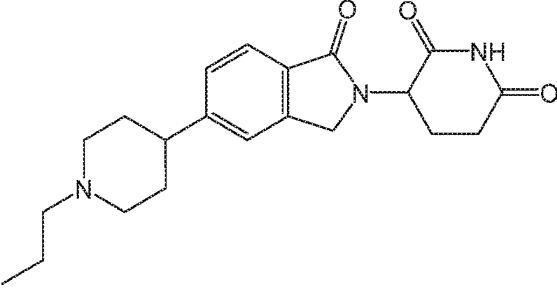
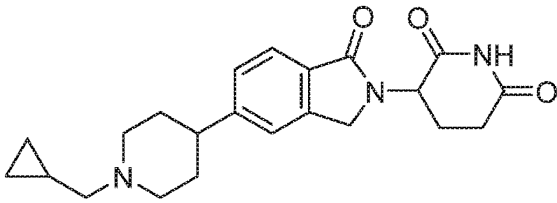
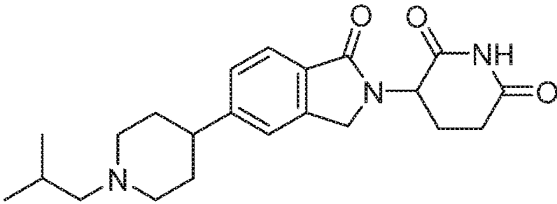
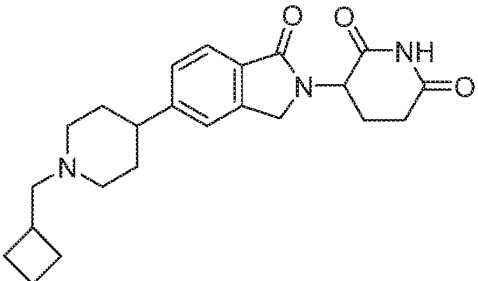
20

30

40

50

【表 1】

化合物 番号	構造	化合物名
I-1		3-(5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(1-オキソ-5-(1-プロピルピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-3		3-(5-(1- (シクロプロピルメチル)ピペリジン-4- イル)-1-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		3-(5-(1-イソブチルピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-5		3-(5-(1- (シクロブチルメチル)ピペリジン-4- イル)-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 3 3 5 】

10

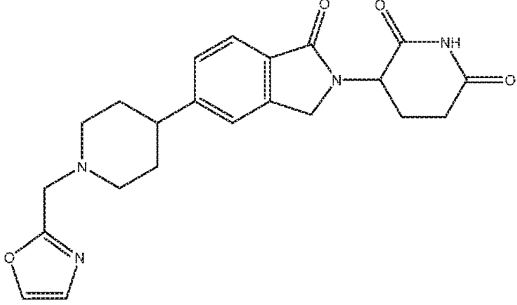
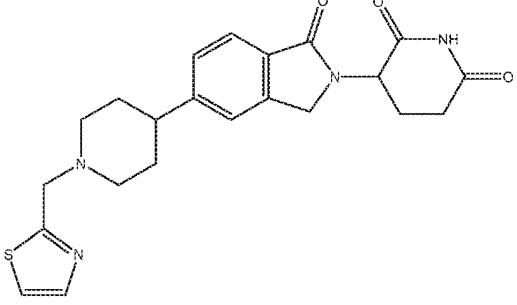
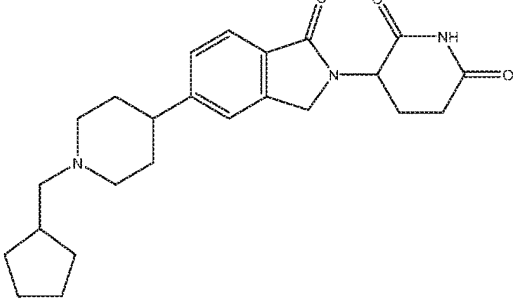
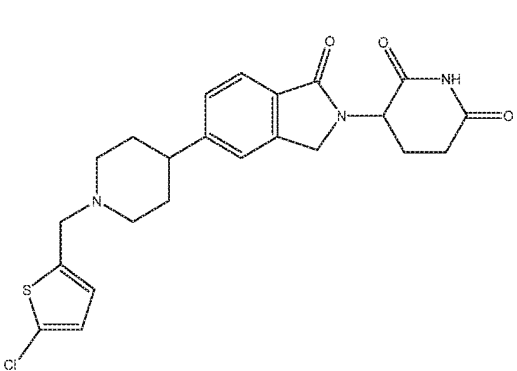
20

30

40

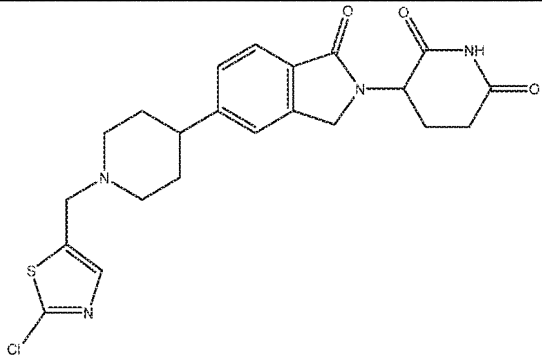
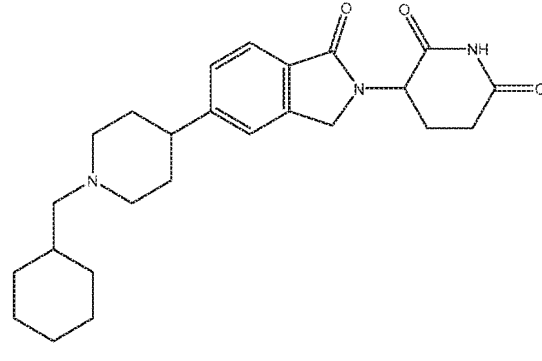
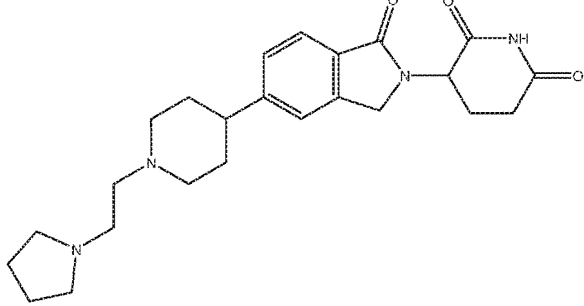
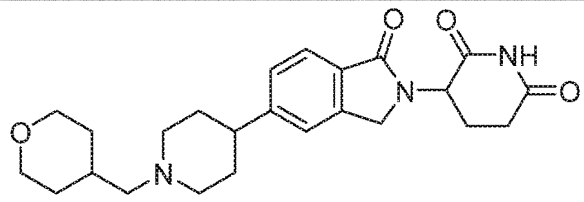
50

【表 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-6		3-(5-(1-(オキサゾール-2- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-7		3-(1-オキソ-5-(1-(チアゾール-2- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-8		3-(5-(1- (シクロペンチルメチル)ピペリジン-4- イル)-1-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		3-(5-(1-((5-クロロチオフエン-2- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 3 6 】

【表 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-10		3-(5-(1-((2-クロロチアゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-11		3-(5-(1- (シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4- イル)-1-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		3-(1-オキソ-5-(1-(2-(ピロリジン-1- イル)エチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン- 2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-13		3-(1-オキソ-5-(1-((テトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン

【 0 3 3 7 】

10

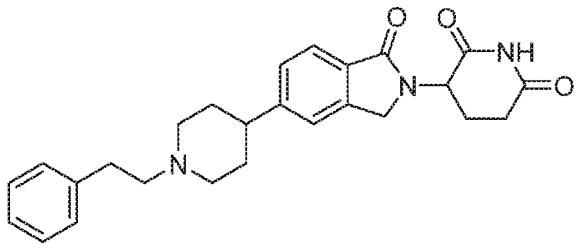
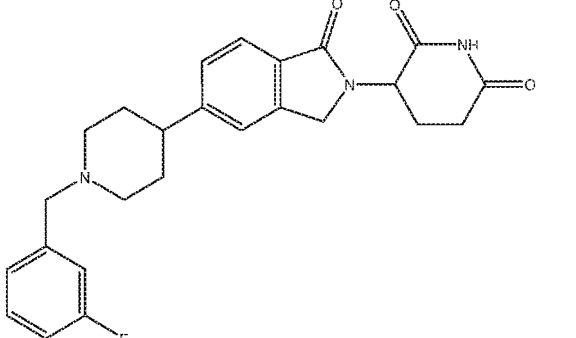
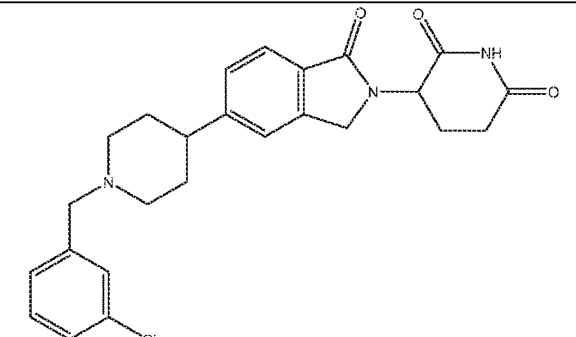
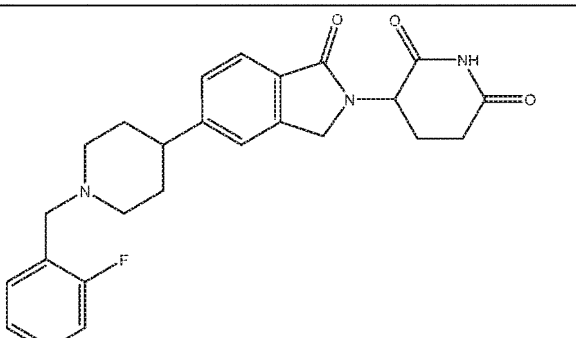
20

30

40

50

【表 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-14		3-(1-オキソ-5-(1-フェネチルピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-15		3-(5-(1-(3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(3-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-17		3-(5-(1-(2-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 3 8 】

10

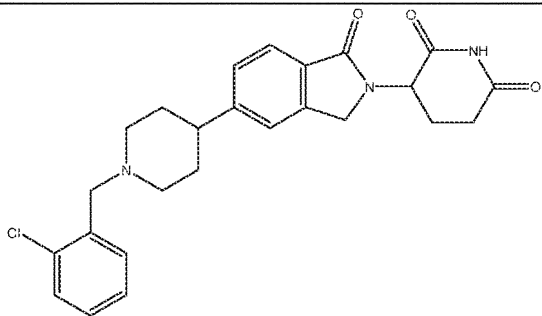
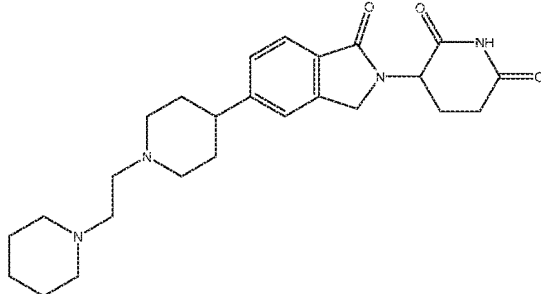
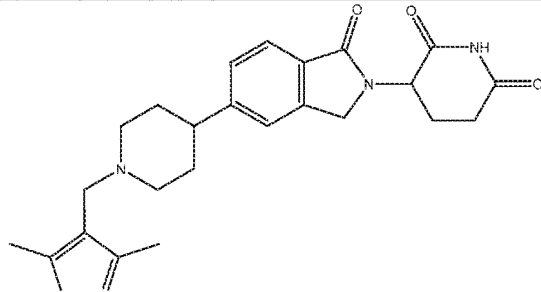
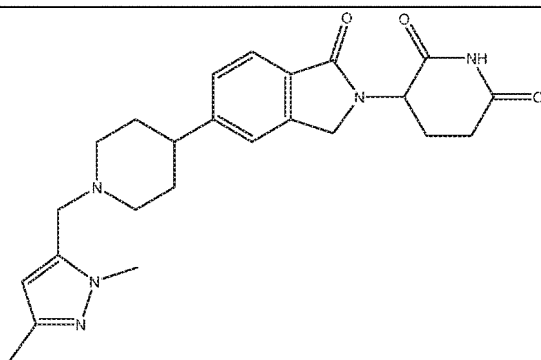
20

30

40

50

【表 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-18		3-(5-(1-(2-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-19		3-(1-オキソ-5-(1-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-20		3-(5-(1-((3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-21		3-(5-(1-((1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-22		3-(5-((6-メチルピリジン-2- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-23		3-(5-(1-(3- モルホリノプロピル)ピペリジン-4- イル)-1-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		3-(5-(1-(2,6- ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-25		3-(5-(1-(2,6- ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 0 】

10

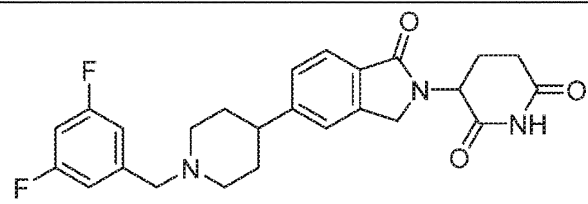
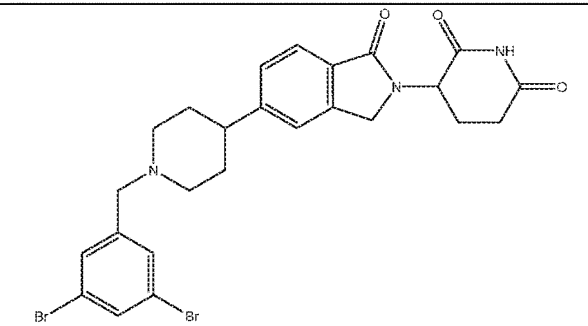
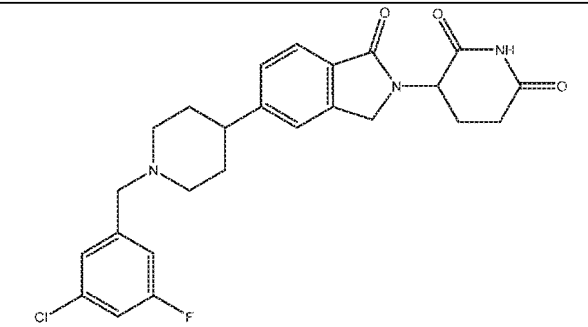
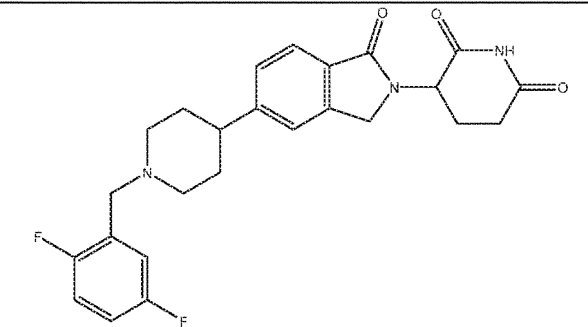
20

30

40

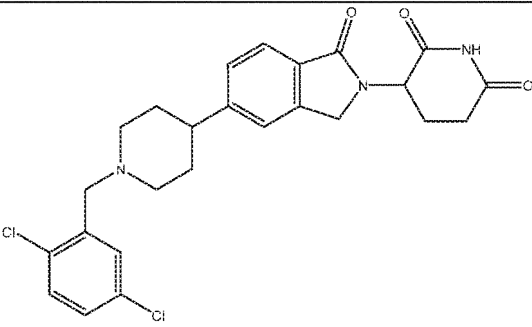
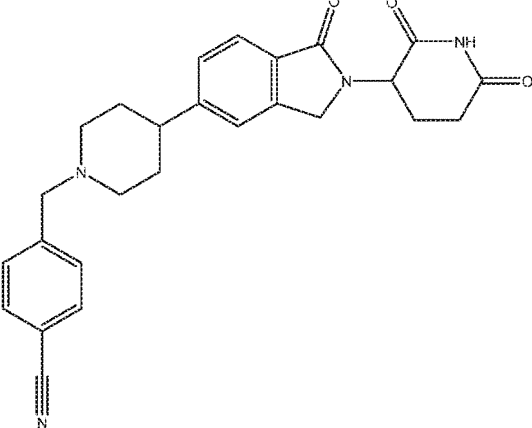
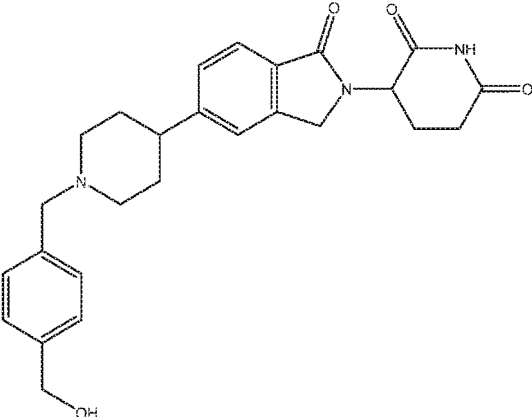
50

【表 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-26		3-(5-(1-(3,5- ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(3,5- ジブロモベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-28		3-(5-(1-(3-クロロ-5- フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(2,5- ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 1 】

【表 8】

化合物 番号	構造	化合物名
I-30		3-(5-(1-(2,5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル (又は3-(5-(1-(4-ニトリルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン)
I-32		3-(5-(1-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 2 】

10

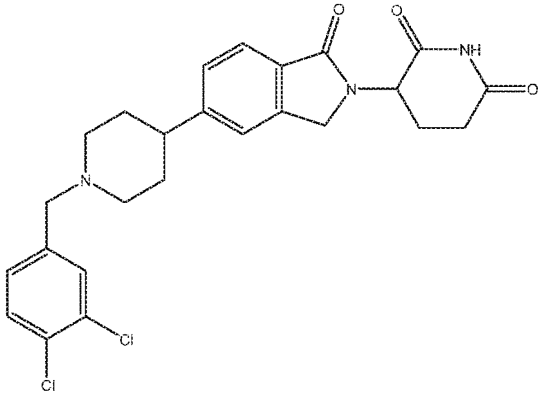
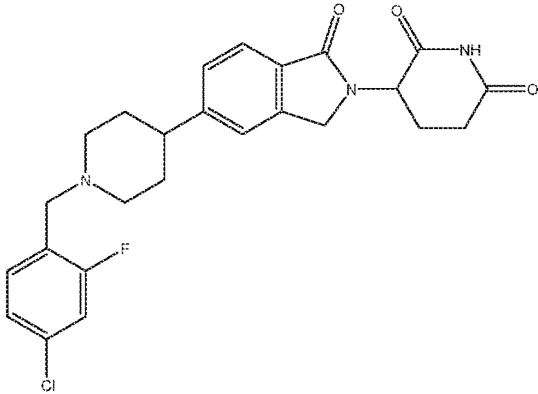
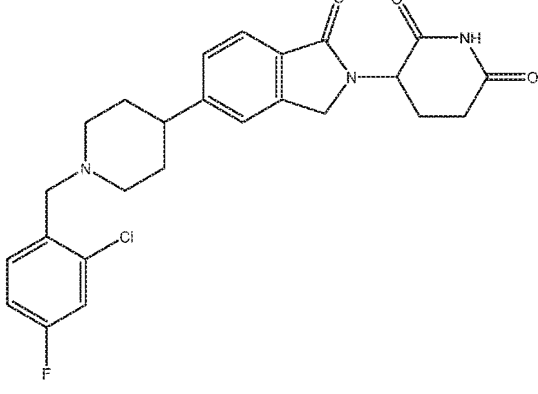
20

30

40

50

【表 9】

化合物 番号	構造	化合物名
I-33		3-(5-(1-(3,4- ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(4-クロロ-2- フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(2-クロロ-4- フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 3 】

10

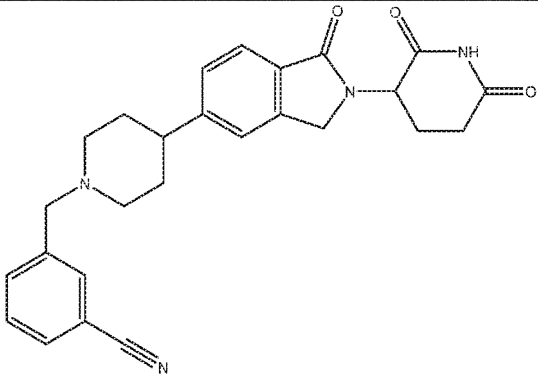
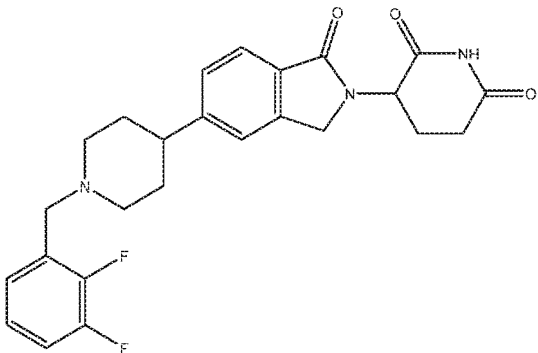
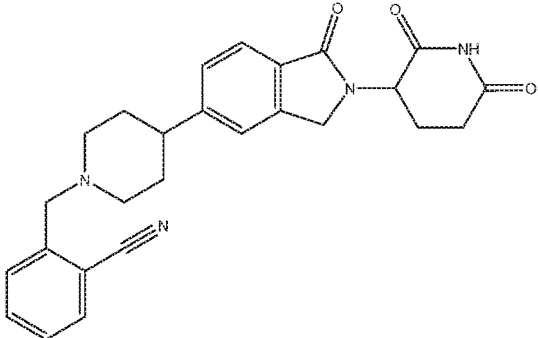
20

30

40

50

【表 10】

化合物 番号	構造	化合物名
I-36		3-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)ベンゾニトリル
I-37		3-(5-(1-(2,3- ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-38		2-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)ベンゾニトリル

【0344】

10

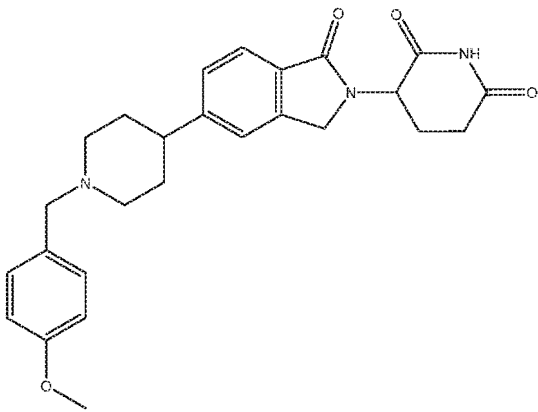
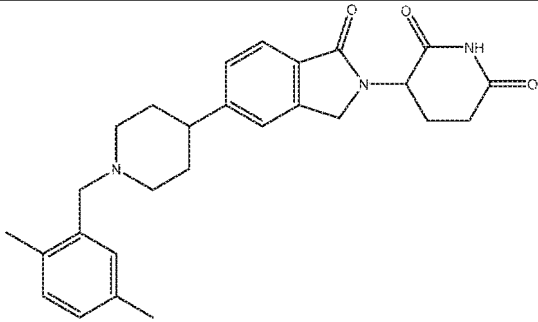
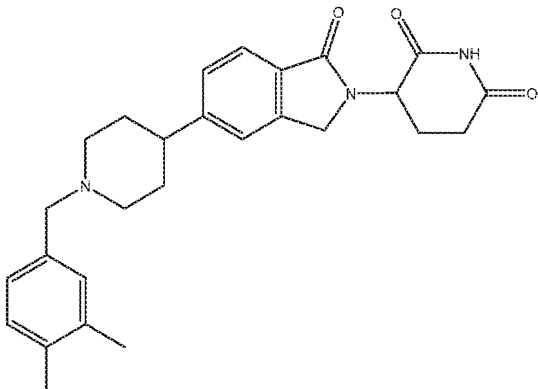
20

30

40

50

【表 1 1】

化合物 番号	構造	化合物名
I-39		3-(5-(1-(4- メキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-40		3-(5-(1-(2,5- ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-41		3-(5-(1-(3,4- ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-42		3-(5-(1-(2,4-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-43		3-(5-(1-((1H-インダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-44		3-(5-(1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 6 】

10

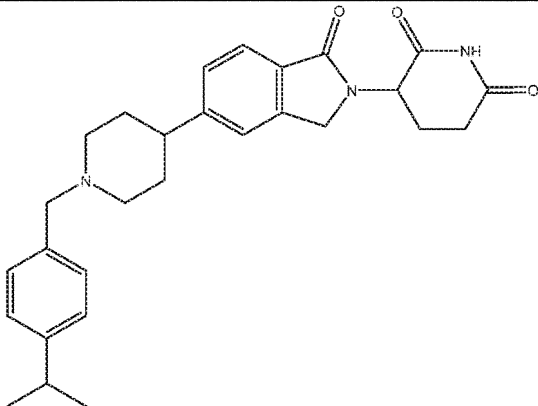
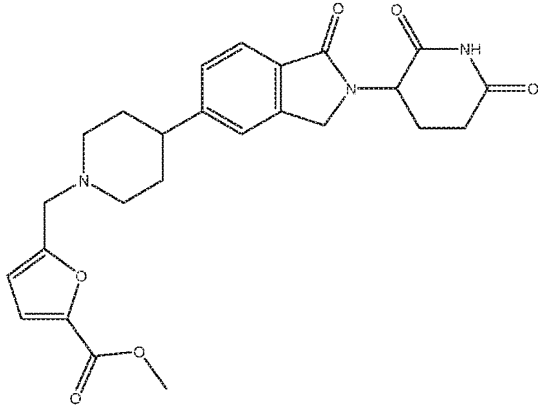
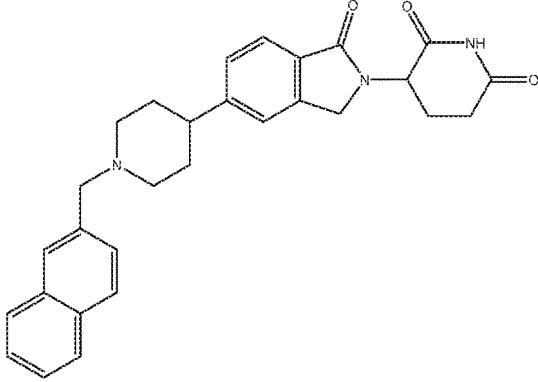
20

30

40

50

【表 1 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-45		3-(5-(1-(4- イソプロピルベンジル)ピペリジン-4-イル)- 1-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		5-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)フラン-2-カルボン酸メチル
I-47		3-(5-(1-(ナフタレン-2- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 4 7 】

10

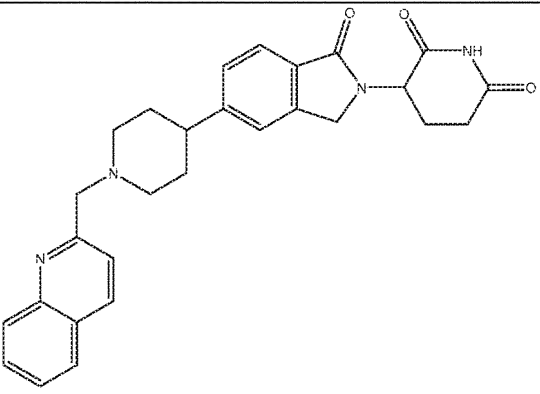
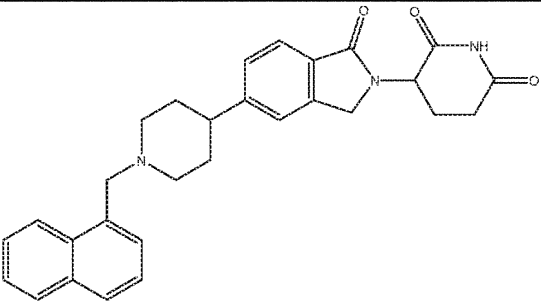
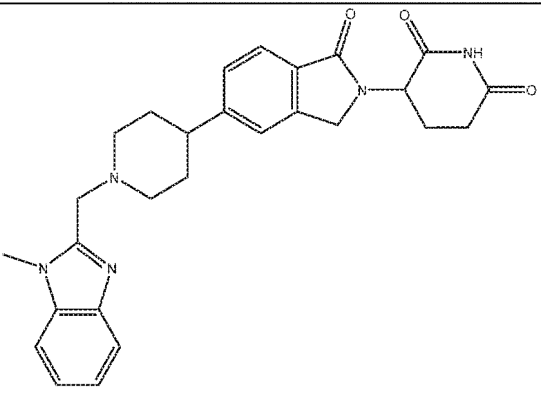
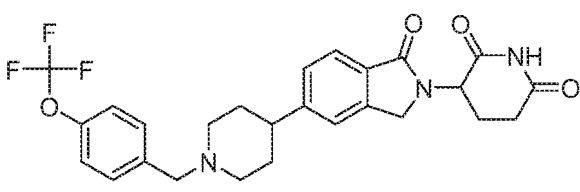
20

30

40

50

【表 1 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-48		3-(1-オキソ-5-(1-(キノリン-2- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-49		3-(5-(1-(ナフタレン-1- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1- 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-(1-((1-メチル-1H- ベンゾ[d]イミダゾール-2- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(1-オキソ-5-(1-(4- (トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジ ン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン

【 0 3 4 8 】

10

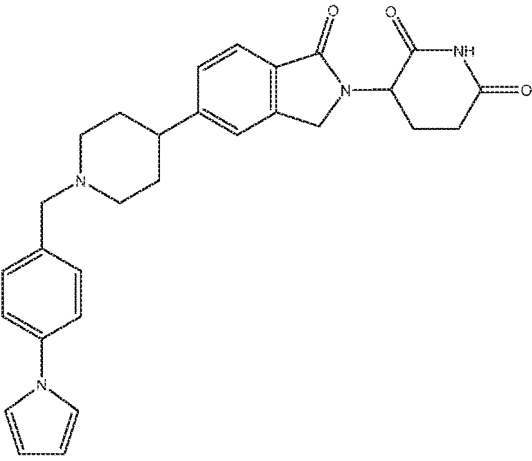
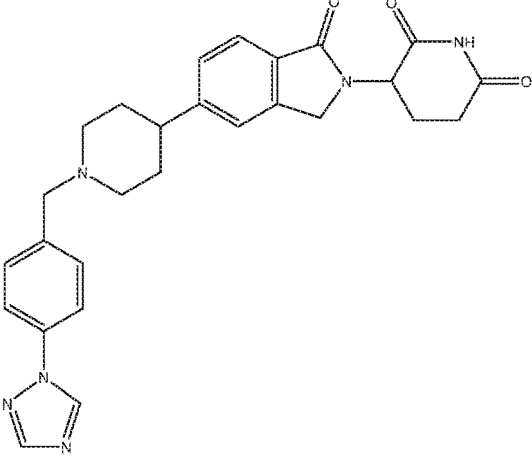
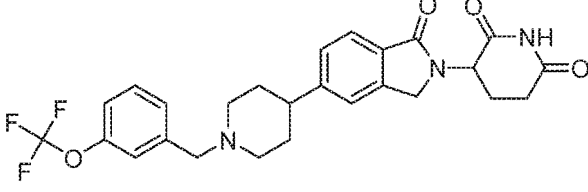
20

30

40

50

【表 1 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-52		3-(5-(1-(4-(1H-ピロール-1- イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1- イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(1-オキソ-5-(1-(3- (トリフルオロメキシ)ベンジル)ピペリジ ン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン

【 0 3 4 9 】

10

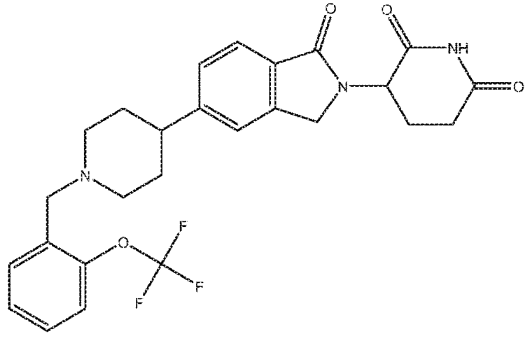
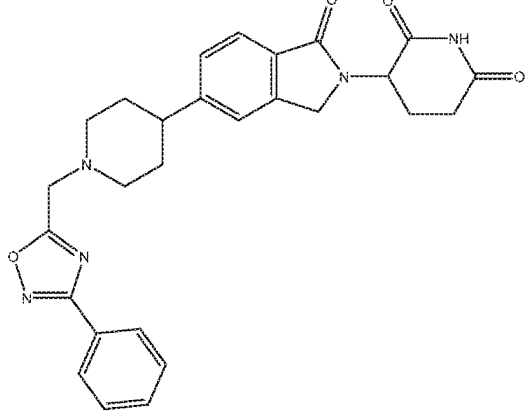
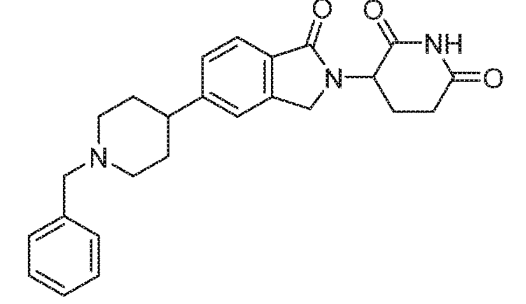
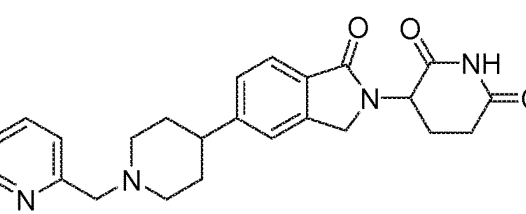
20

30

40

50

【表 1 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-55		3-(1-オキソ-5-(1-(2-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-56		3-(1-オキソ-5-(1-((3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-57		3-(5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-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		3-(1-オキソ-5-(1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 5 0 】

10

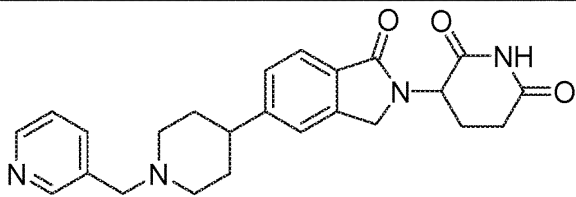
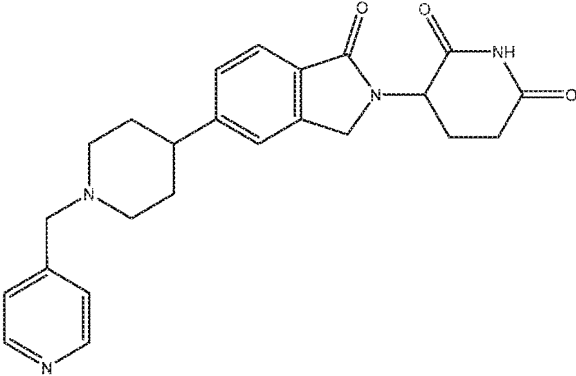
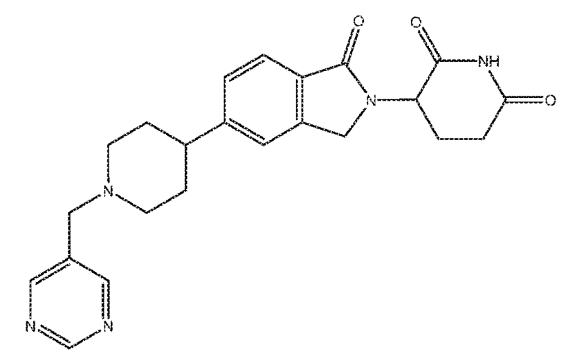
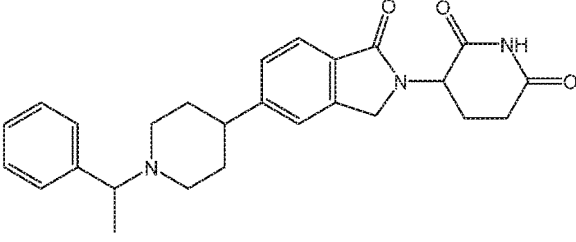
20

30

40

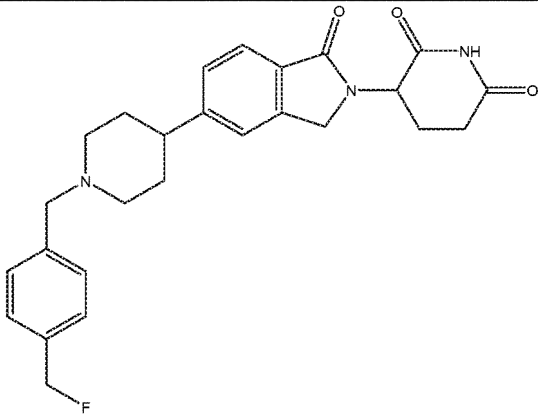
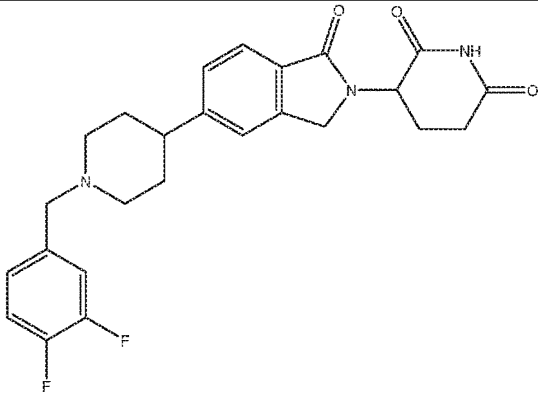
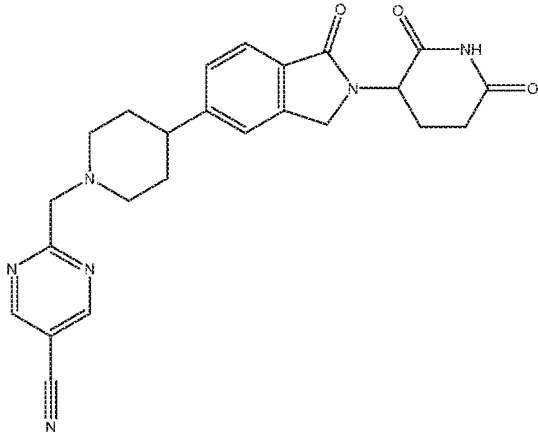
50

【表 1 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-59		3-(1-オキソ-5-(1-(ピリジン-3- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-60		3-(1-オキソ-5-(1-(ピリジン-4- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-61		3-(1-オキソ-5-(1-(ピリミジン-5- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-62		3-(1-オキソ-5-(1-(1- フェニルエチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン

【 0 3 5 1 】

【表 18】

化合物 番号	構造	化合物名
I-63		3-(5-(1-(4-((フルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4- イル)-1-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		3-(5-(1-(3,4- ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-65		2-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)ピリミジン-5- カルボニトリル

【 0 3 5 2 】

10

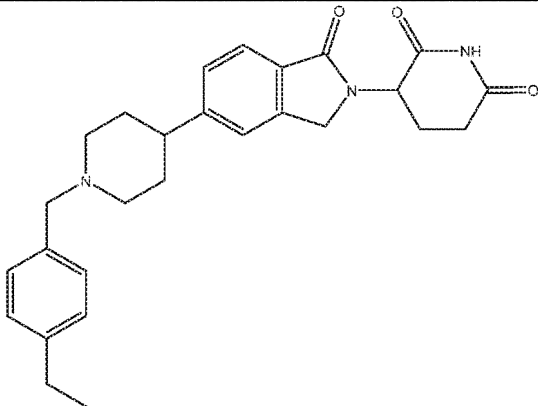
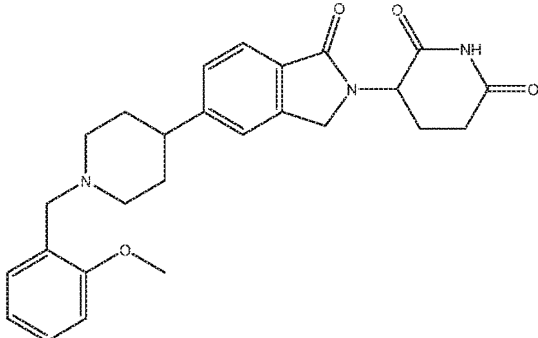
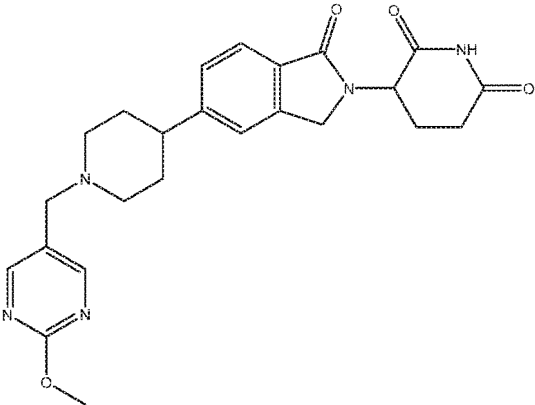
20

30

40

50

【表 19】

化合物 番号	構造	化合物名
I-66		3-(5-(1-(4-エチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-((2-メトキシピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 5 3 】

10

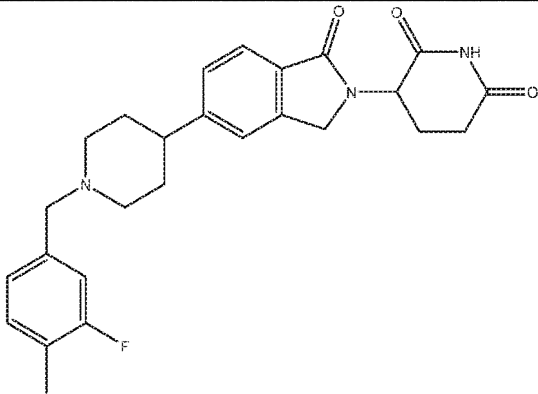
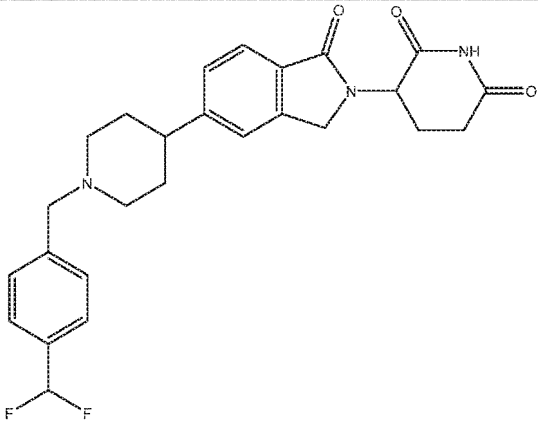
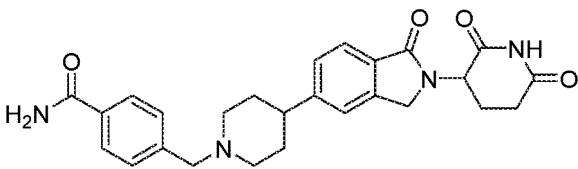
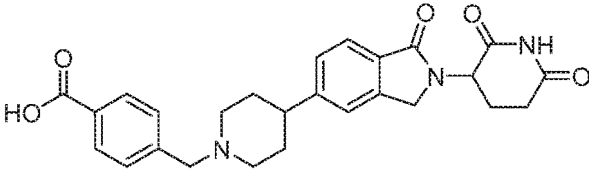
20

30

40

50

【表 20】

化合物 番号	構造	化合物名
I-69		3-(5-(1-(3-フルオロ-4- メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-70		3-(5-(1-(4- (ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン- 4-イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-71		4-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)ベンズアミド
I-72		4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル) 安息香酸

【 0 3 5 4 】

10

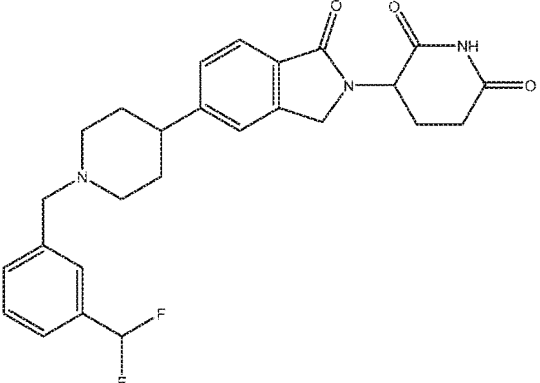
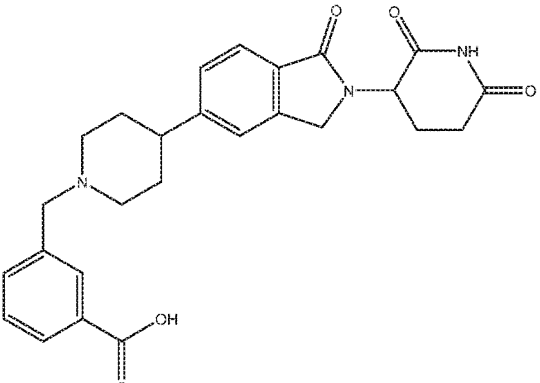
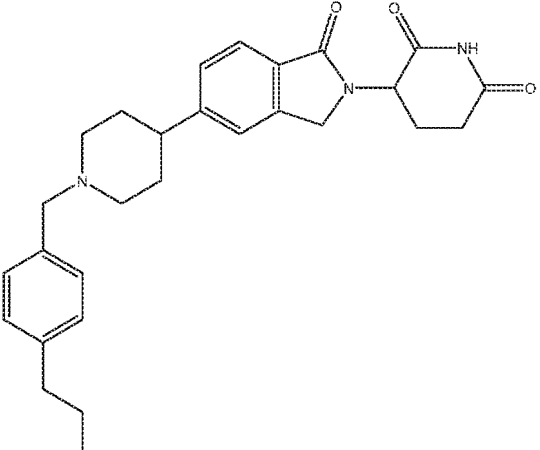
20

30

40

50

【表 2 1】

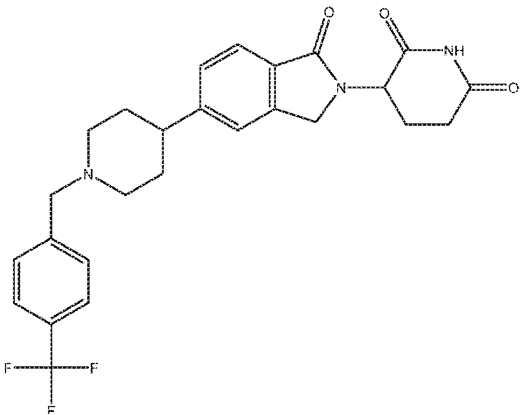
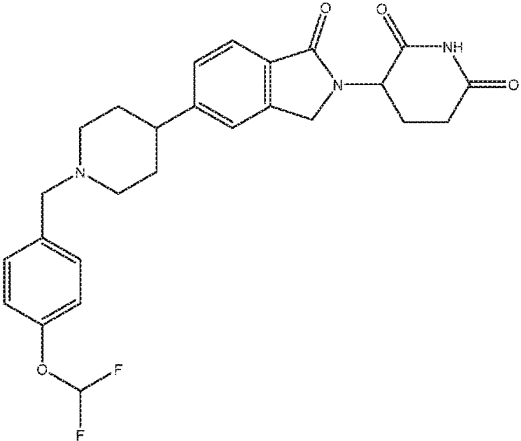
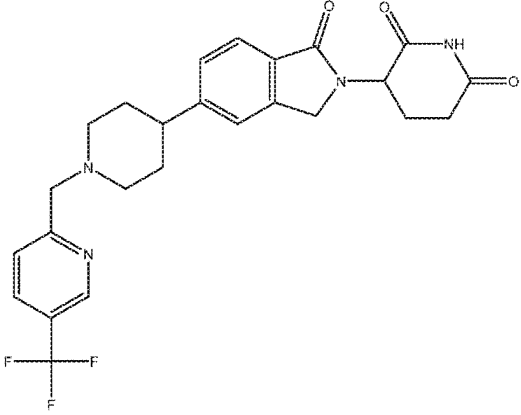
化合物 番号	構造	化合物名
I-73		3-(5-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキシイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-74		3-((4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキシイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸
I-75		3-(1-オキソ-5-(1-(4-プロピルベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 5 5 】

40

50

【表 2 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-76		3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-77		3-(5-(1-(4-(ジフルオロメチキソ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(1-オキソ-5-(1-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 5 6 】

10

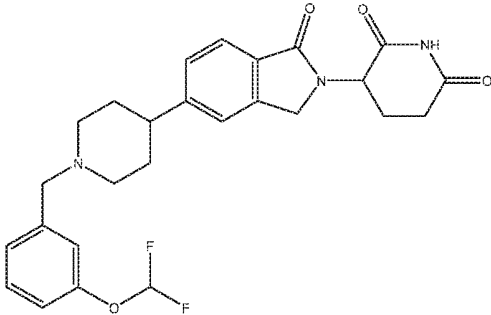
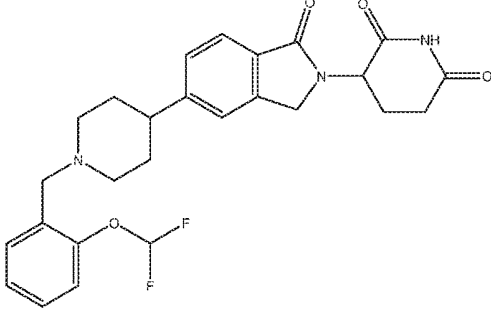
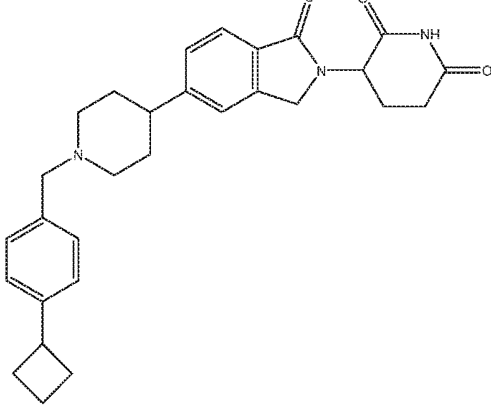
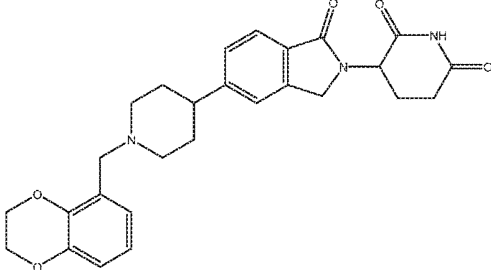
20

30

40

50

【表 2 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-79		3-(5-(1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-81		3-(5-(1-(4-シクロブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-82		3-(5-(1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 5 7 】

10

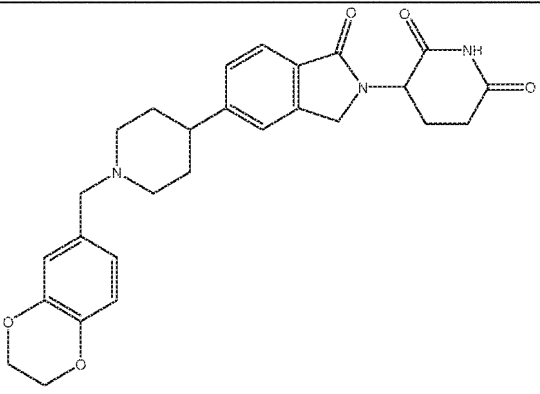
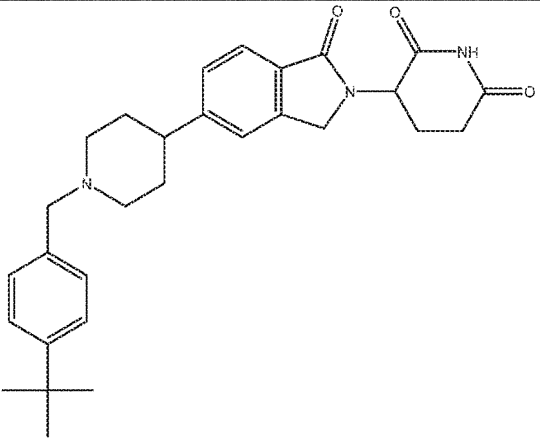
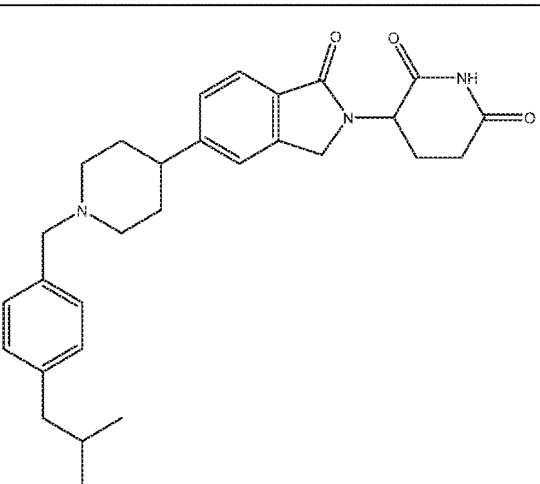
20

30

40

50

【表 2 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-83		3-(5-(1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(4-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-85		3-(5-(1-(4-イソブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 5 8 】

10

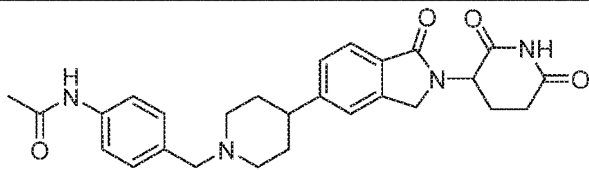
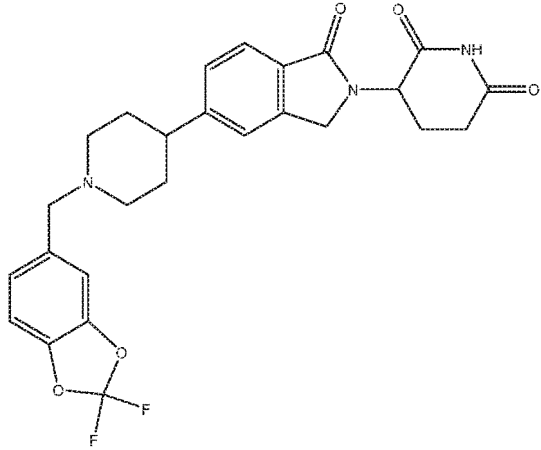
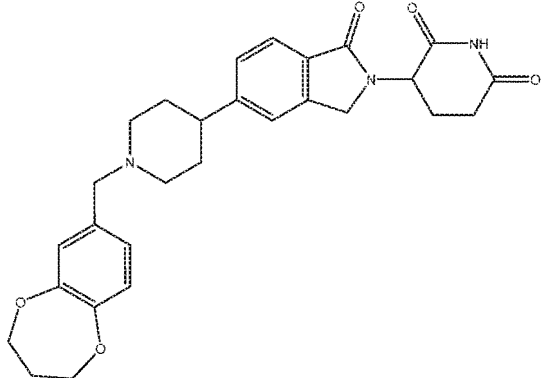
20

30

40

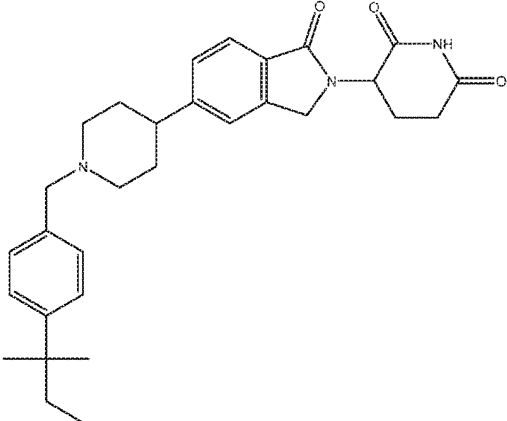
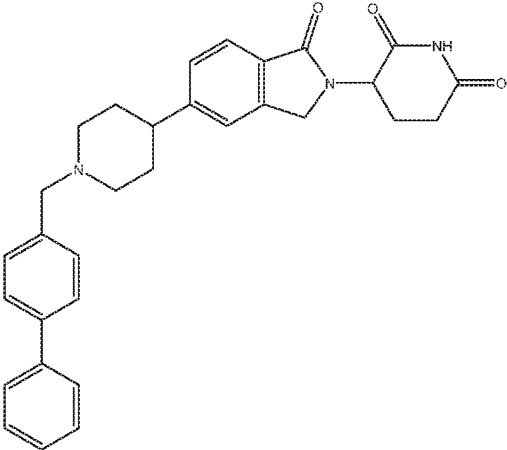
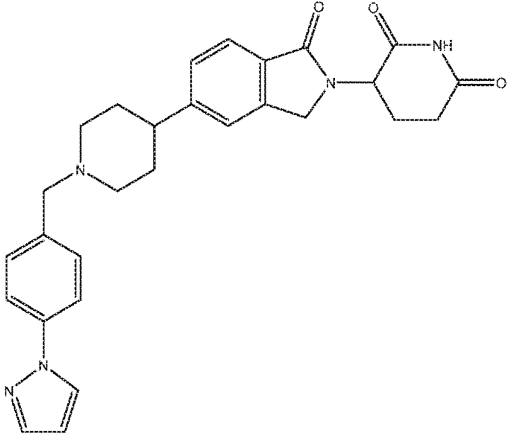
50

【表 2 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-86		N-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド
I-87		3-(5-(1-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 5 9 】

【表 2 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-89		3-(1-オキソ-5-(1-(4-(<i>tert</i> - ペンチル)ベンジル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-90		3-(5-(1-([1,1'-ビフェニル]-4- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(4-(1H-ピラゾール-1- イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 0 】

10

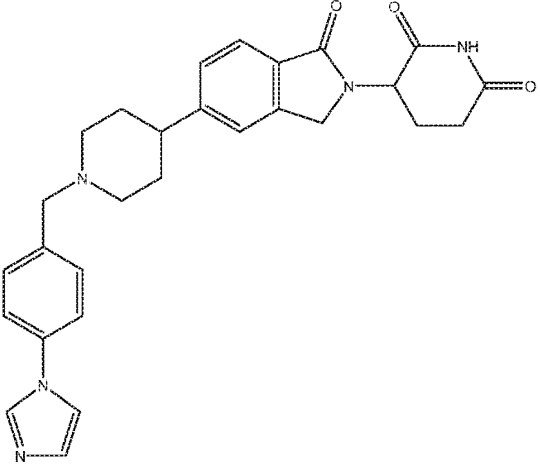
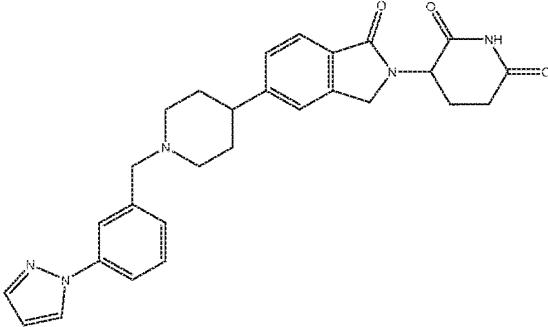
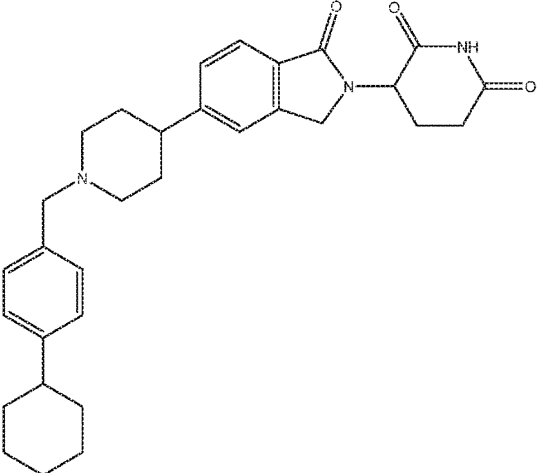
20

30

40

50

【表 2 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-92		3-(5-(1-(4-(1H-イミダゾール-1- イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-93		3-(5-(1-(3-(1H-ピラゾール-1- イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-94		3-(5-(1-(4- シクロヘキシルベンジル)ピペリジン-4-イル)- 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 3 6 1 】

10

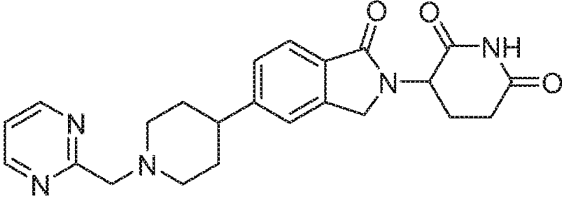
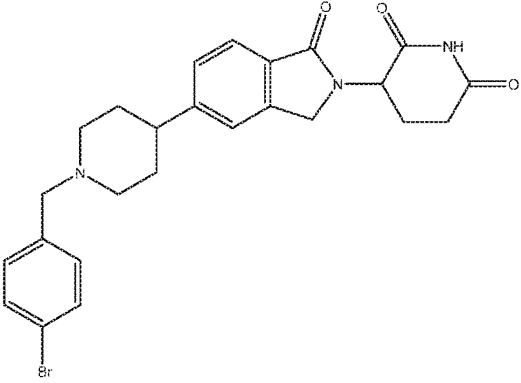
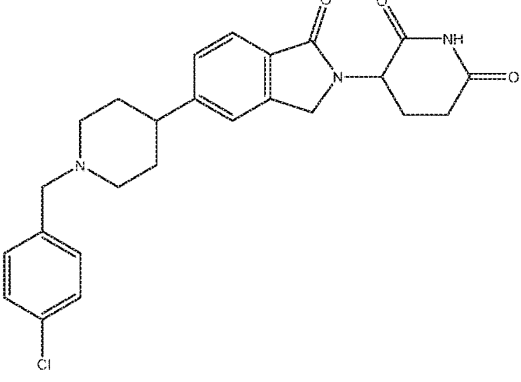
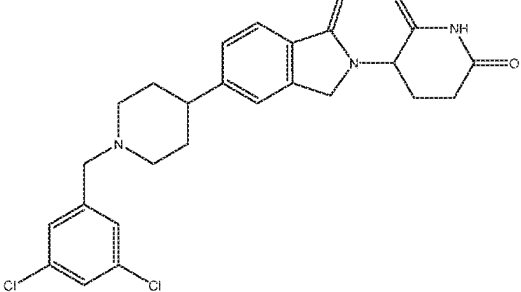
20

30

40

50

【表 2 8】

化合物 番号	構造	化合物名
I-95		3-(1-オキソ-5-(1-(ピリミジン-2- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-96		3-(5-(1-(4- ブromoベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-97		3-(5-(1-(4- クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-98		3-(5-(1-(3,5- ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 2 】

10

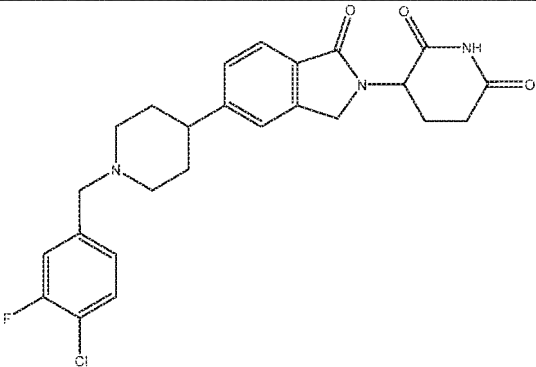
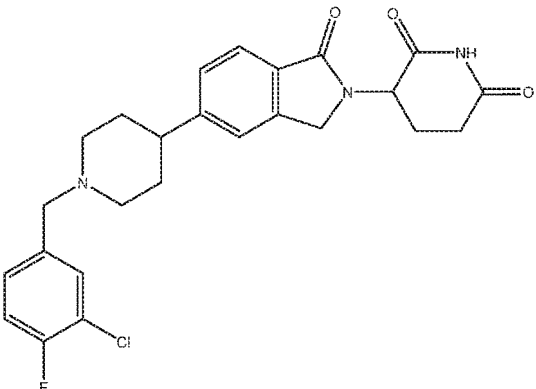
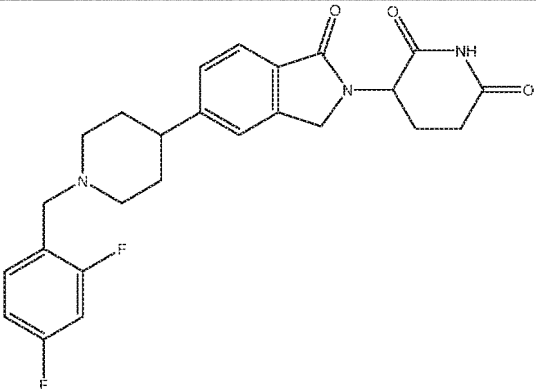
20

30

40

50

【表 2 9】

化合物 番号	構造	化合物名
I-99		3-(5-(1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-100		3-(5-(1-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 3 】

10

20

30

40

50

【表 3 0】

化合物 番号	構造	化合物名
I-102		3-(5-(1-(3- メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-103		3-(5-(1- (ベンゾ[c][1,2,5]オキサジアゾール-5- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-104		3-(5-(1-(2- シクロプロピルベンジル)ピペリジン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-105		3-(5-(1-((1,3- ジヒドロイソベンゾフラン-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 4】

10

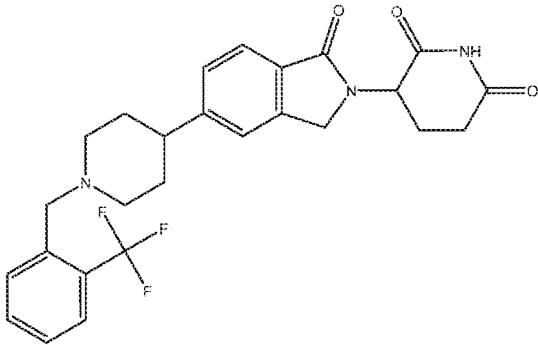
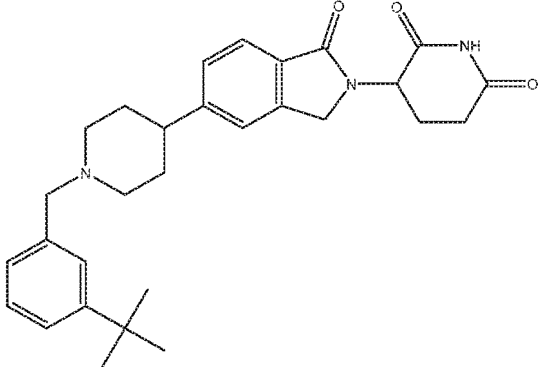
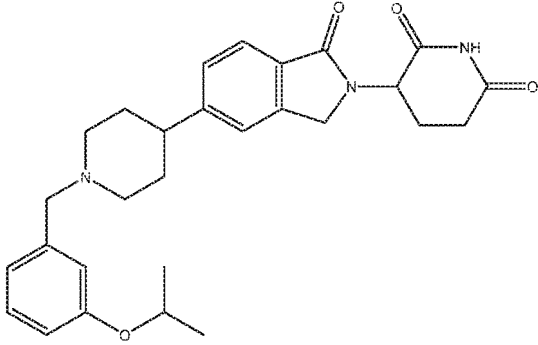
20

30

40

50

【表 3 1】

化合物 番号	構造	化合物名
I-106		3-(1-オキソ-5-(1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-107		3-(5-(1-(3-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-108		3-(5-(1-(3-イソプロポキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 5 】

10

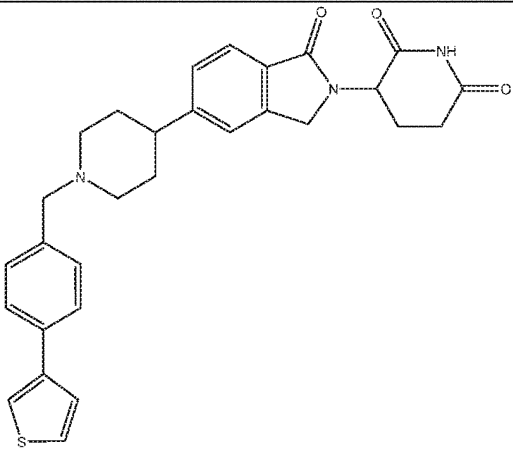
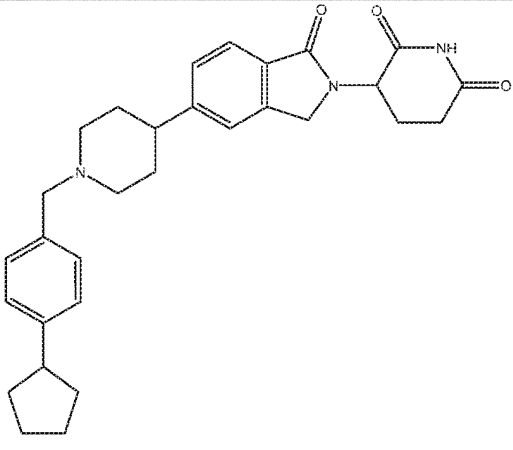
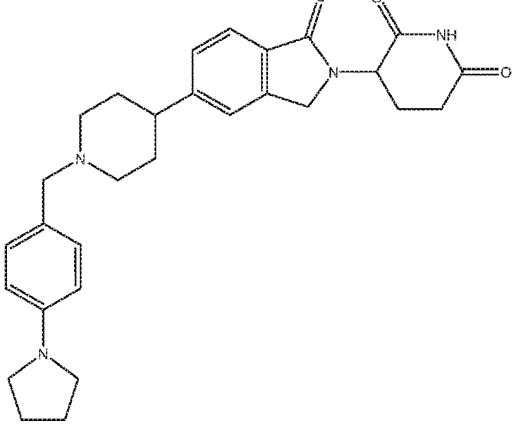
20

30

40

50

【表 3 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-109		3-(1-オキソ-5-(1-(4-(チオフエン-3- イル)ベンジル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-110		3-(5-(1-(4- シクロペンチルベンジル)ピペリジン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-111		3-(1-オキソ-5-(1-(4-(ピロリジン-1- イル)ベンジル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン

【 0 3 6 6 】

10

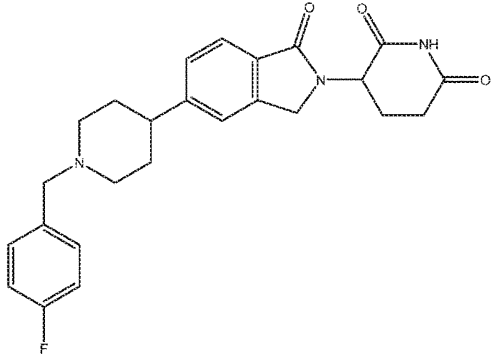
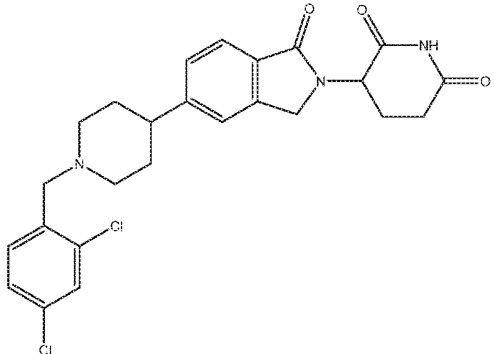
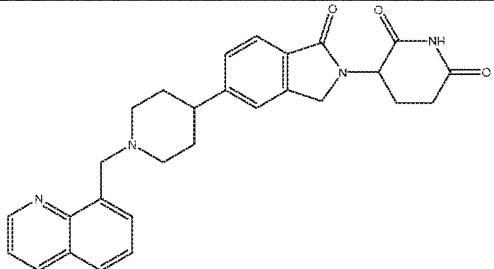
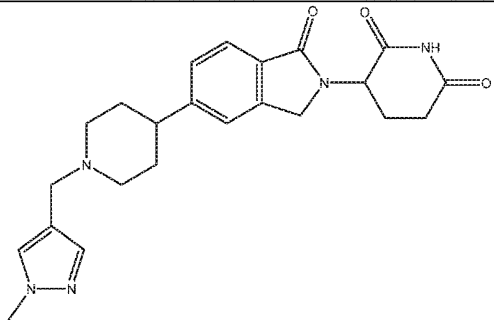
20

30

40

50

【表 3 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-112		3-(5-(1-(4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(2,4-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-114		3-(1-オキソ-5-(1-(キノリン-8-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-115		3-(5-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 3 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-116		3-(5-(1-((1H-ピラゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-117		3-(5-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-((1H-ピラゾール-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-119		3-(5-(1-((1H-ピロール-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-120		3-(5-(1-((1H-イミダゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-((1-エチル-1H-ピラゾール-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-122		3-(5-(1-((2-アミノピリミジン-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-((6-アミノピリジン-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-124		3-(5-(1-((5-アミノ-1-メチル-1H- ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-125		3-(5-(1-((6-メチルイミダゾ[2,1- b]チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-126		3-(5-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-127		3-(5-(1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5- a]ピリジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)-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 3 6 9 】

10

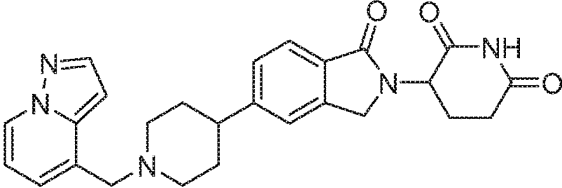
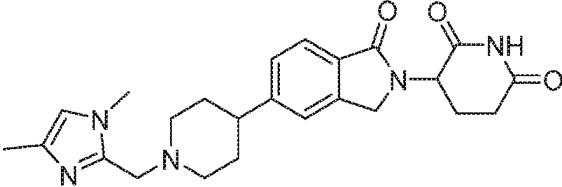
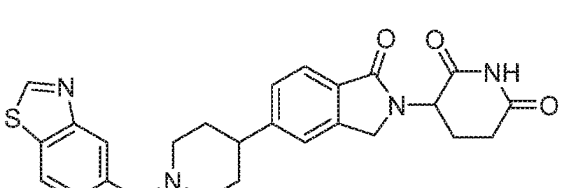
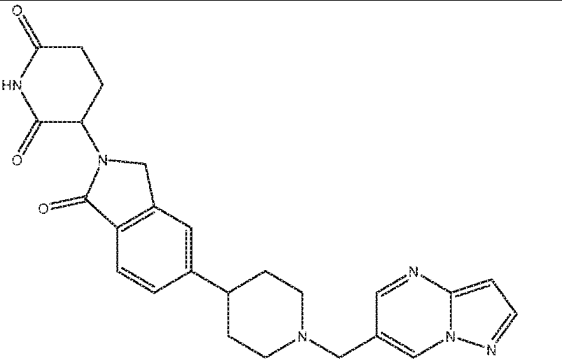
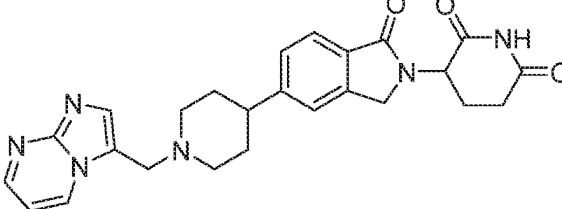
20

30

40

50

【表 3 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-128		3-(1-オキソ-5-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-129		3-(5-(1-((1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-130		3-(5-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(1-オキソ-5-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-132		3-(5-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 7 0 】

10

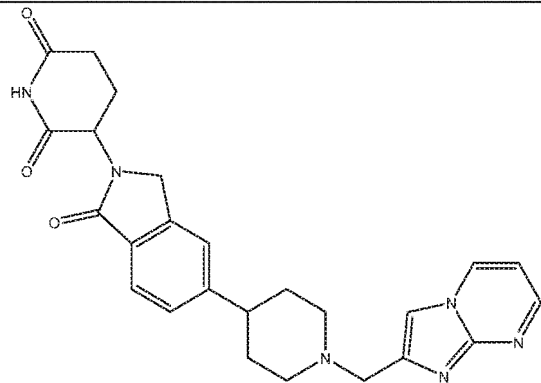
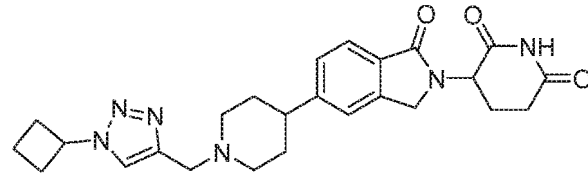
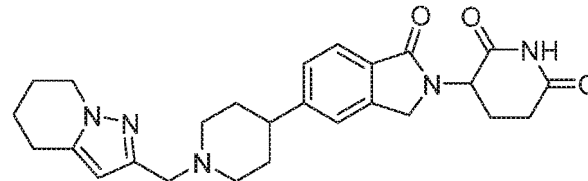
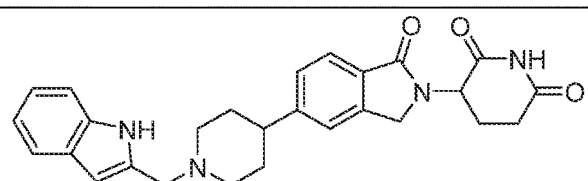
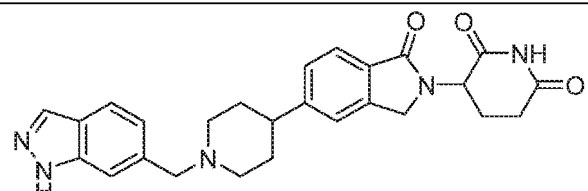
20

30

40

50

【表 3 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-133		3-(5-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-((1-シクロブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-135		3-(1-オキソ-5-(1-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-136		3-(5-(1-((1H-インドール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-137		3-(5-(1-((1H-インダゾール-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 7 1 】

10

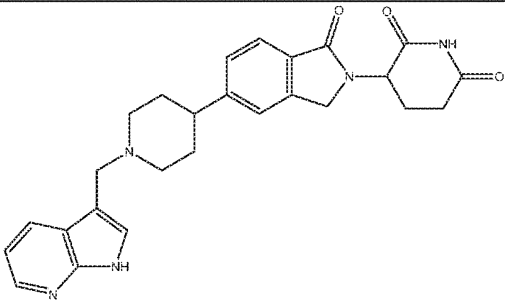
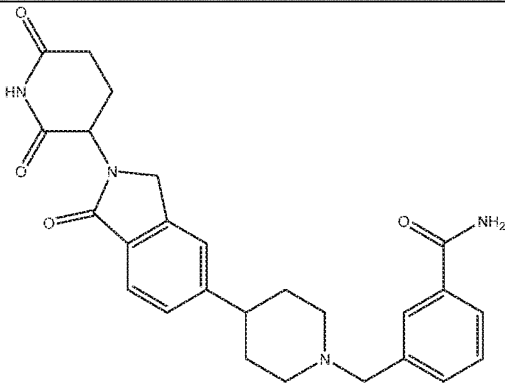
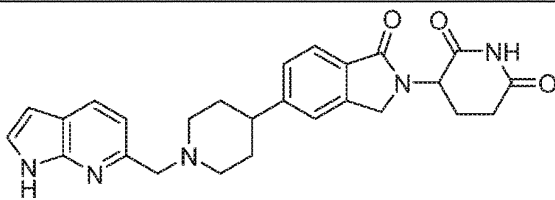
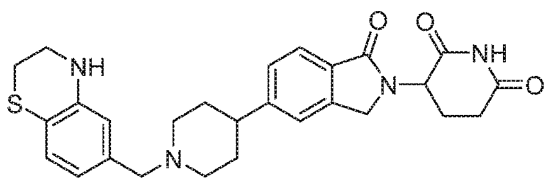
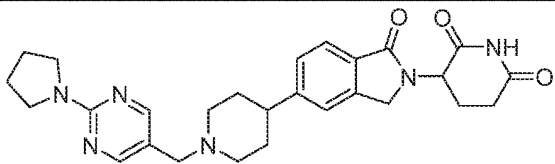
20

30

40

50

【表 3 8】

化合物 番号	構造	化合物名
I-138		3-(5-(1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル)メチル)ピベリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピベリジン-2,6-ジオン
I-139		3-((4-(2-(2,6-ジオキソピベリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピベリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド
I-140		3-(5-(1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチル)ピベリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピベリジン-2,6-ジオン
I-141		3-(5-(1-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)ピベリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピベリジン-2,6-ジオン
I-142		3-(1-オキソ-5-(1-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピベリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピベリジン-2,6-ジオン

【 0 3 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 3 9】

化合物 番号	構造	化合物名
I-143		3-(5-(1-((2-(tert-ブチル)チアゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-144		3-(1-オキソ-5-(1-((2-(チオフエン-2- イル)チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン- 4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-145		3-(5-(1-((2-シクロヘキシルチアゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-146		3-(5-(1-((5-シクロプロピル-1H- ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)-1-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		3-(5-(1-((2-モルホリノピリミジン- 5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 7 3 】

10

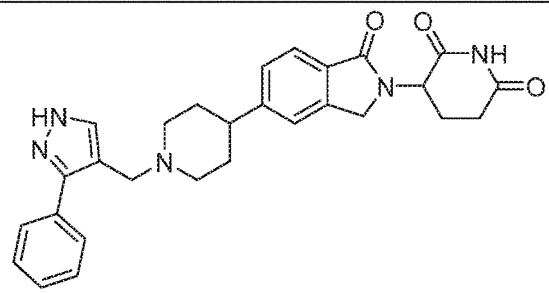
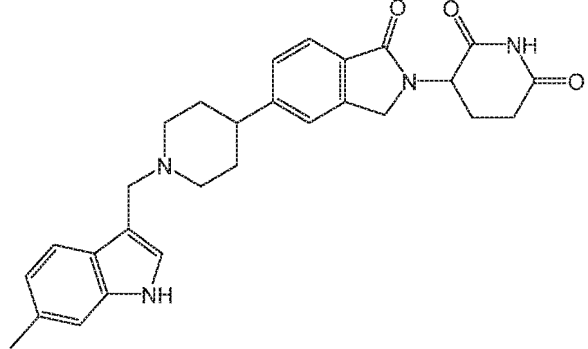
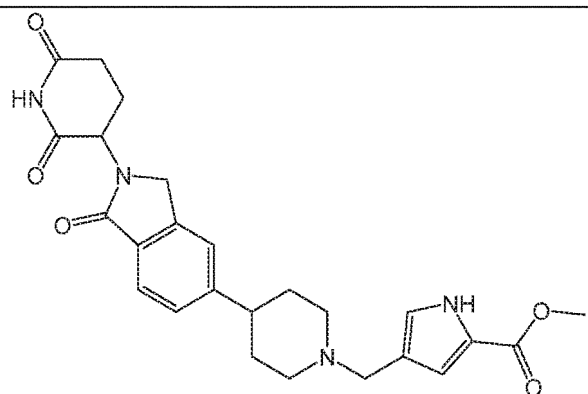
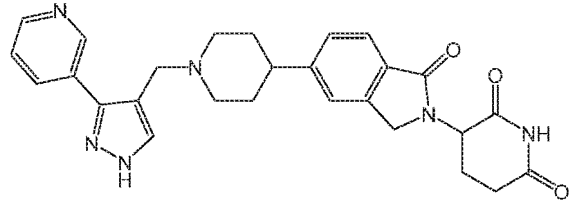
20

30

40

50

【表 40】

化合物 番号	構造	化合物名
I-148		3-(1-オキソ-5-(1-((3-フェニル-1H- ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-149		3-(5-(1-((6-メチル-1H-インドール-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-150		4-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)-1H-ピロール-2- カルボン酸メチル
I-151		3-(1-オキソ-5-(1-((3-(ピリジン-3-イル)- 1H-ピラゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン

【0374】

10

20

30

40

50

【表 4 1】

化合物 番号	構造	化合物名
I-152		3-(1-オキソ-5-(1-((2-フェニル-1H- イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-153		3-(1-オキソ-5-(1-((5-(ピリジン-2-イル)- 1H-ピラゾール-3- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-154		3-(1-オキソ-5-(1-((4-フェニル-1H- イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-155		3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン

【 0 3 7 5 】

10

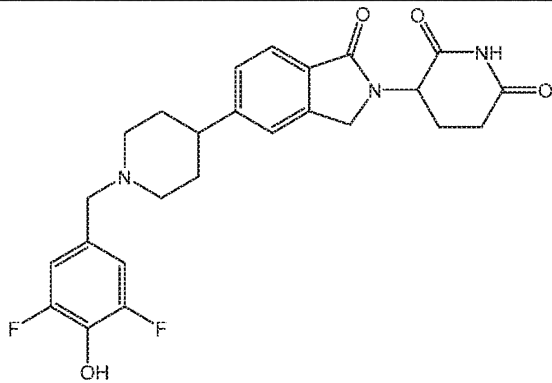
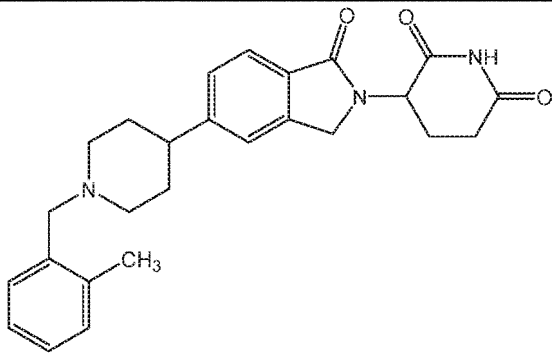
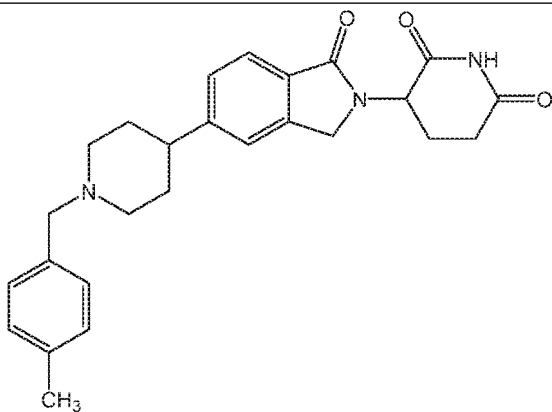
20

30

40

50

【表 4 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-156		3-(5-(1-(3,5-ジフルオロ-4- ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(2- メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(4- メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-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 3 7 6 】

10

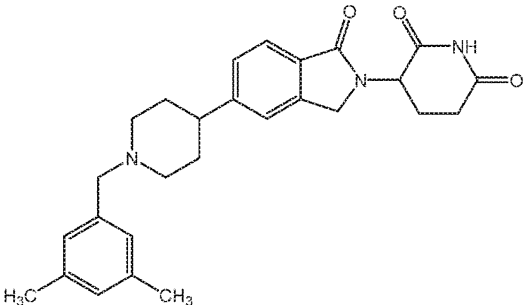
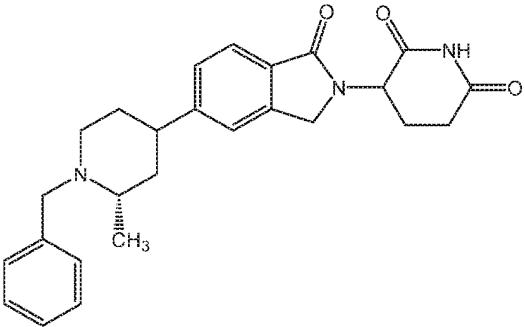
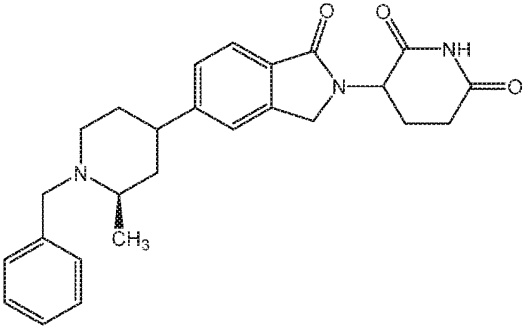
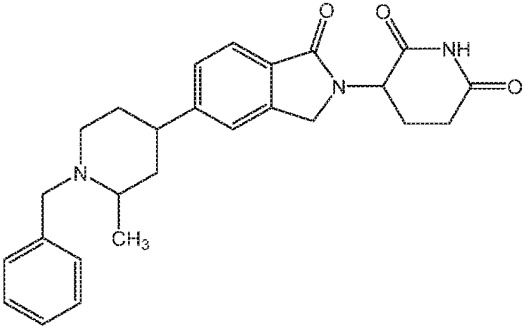
20

30

40

50

【表 4 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-159		3-(5-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-160		3-(5-((2S)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-161		3-(5-((2R)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-162		3-(5-(1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-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 3 7 7 】

10

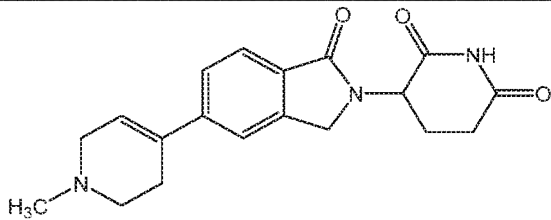
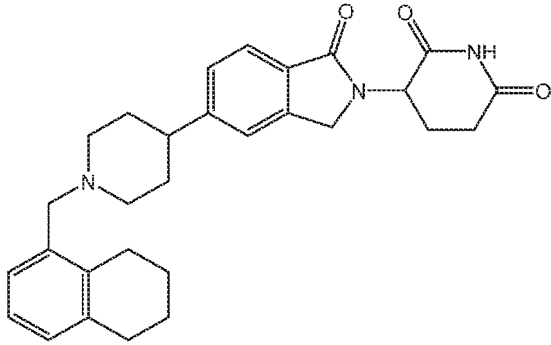
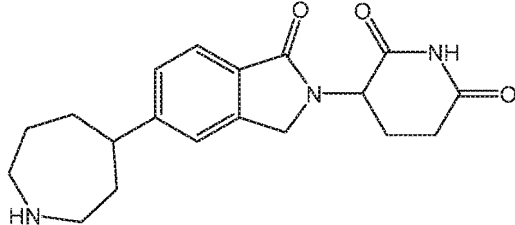
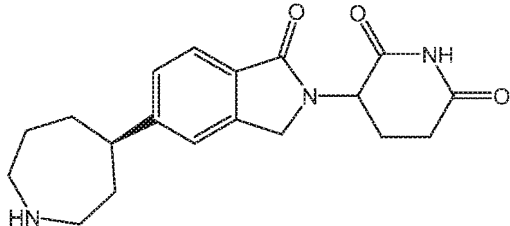
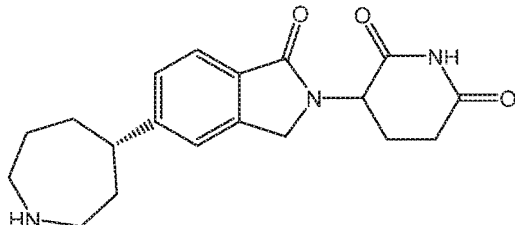
20

30

40

50

【表 4 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-163		3-(5-(1-メチル-1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-164		3-(1-オキソ-5-(1-((5,6,7,8- テトラヒドロナフタレン-1- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-165		3-(5-(アゼパン-4-イル)-1- 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		3-(5-((R)-アゼパン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-167		3-(5-((S)-アゼパン-4-イル)-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 3 7 8 】

10

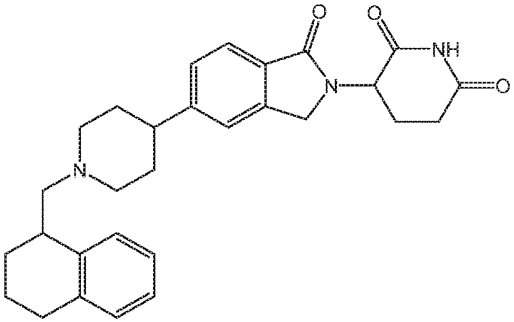
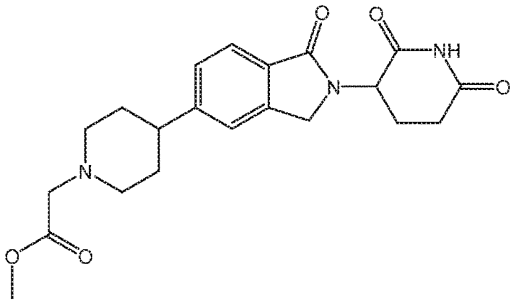
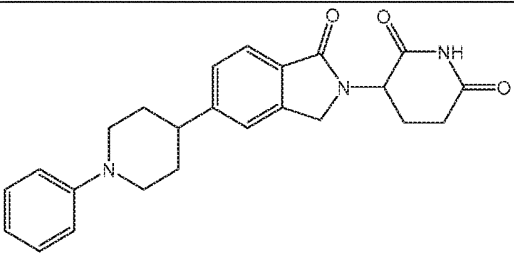
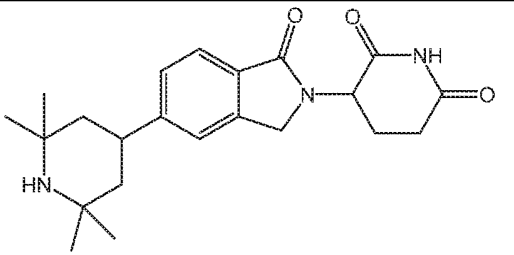
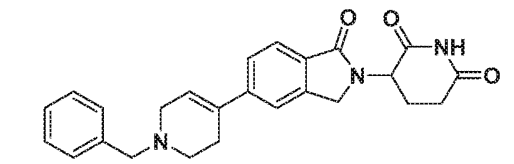
20

30

40

50

【表 4 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-168		3-(1-オキソ-5-(1-((1,2,3,4- テトラヒドロナフタレン-1- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-169		2-(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)ピペリジン-1- イル)酢酸メチル
I-170		3-(1-オキソ-5-(1-フェニルピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-171		3-(1-オキソ-5-(2,2,6,6- テトラメチルピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-172		3-(5-(1-ベンジル-1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4-イル)-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 3 7 9 】

10

20

30

40

50

【表 4 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-173		3-(5-(1-(3- メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(5-(1-(2,6- ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1- 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		3-(1-オキソ-5-(1-((5,6,7,8- テトラヒドロナフタレン-2- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-176		エチル2-(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)ピペリジン-1-イル)アセテート
I-177		tert-ブチル2-(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)ピペリジン-1- イル)アセテート
I-178		2-(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)ピペリジン-1- イル)酢酸
I-179		3-(1-オキソ-5-(1-(3,3,3- トリフルオロプロピル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン

【 0 3 8 0 】

10

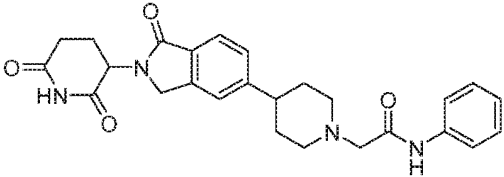
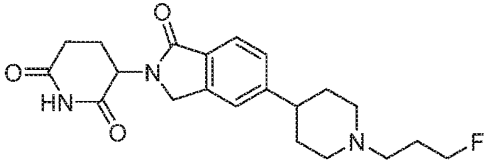
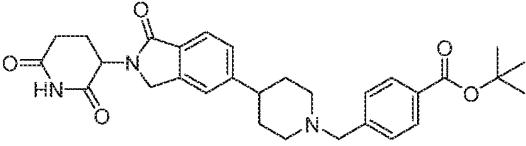
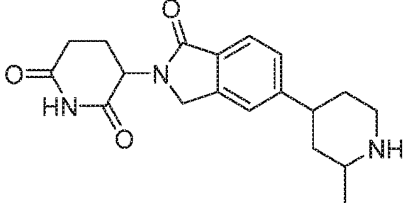
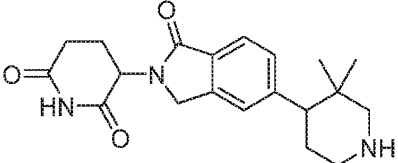
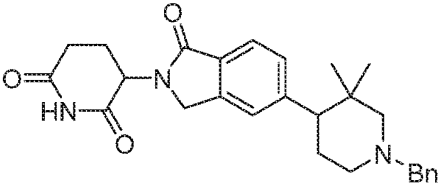
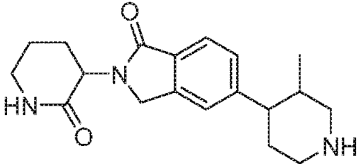
20

30

40

50

【表 4 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-180		2-(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)ピペリジン-1- イル)-N-フェニルアセトアミド
I-181		3-(5-(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン- 4-イル)-1-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		<i>tert</i> -ブチル4-((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)ピペリジン-1- イル)メチル)ベンゾアート
I-183		3-(5-(2-メチルピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-184		3-(5-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)- 1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-185		3-(5-(1-ベンジル-3,3- ジメチルピペリジン-4-イル)-1- 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		5-(3-メチルピペリジン-4-イル)-2-(2- オキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1- オン

【 0 3 8 1 】

10

20

30

40

50

【表 4 8】

化合物 番号	構造	化合物名
I-187		3-(5-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-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		3-(5-(1-(2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-((S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-192		3-(5-(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-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 3 8 2 】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

化合物 番号	構造	化合物名
I-193		3-(5-(1-ベンジル-2-オキソピペリジン-4-イル)-1-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		3-(1-オキソ-5-(2-オキソピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-195		3-(1-オキソ-5-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-196		3-(1-オキソ-5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-197		3-(5-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-198		3-(5-(1-((1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(1-オキソ-5-(1-((5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 8 3 】

10

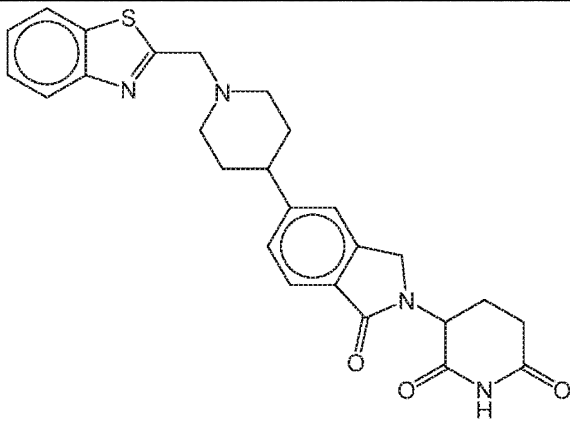
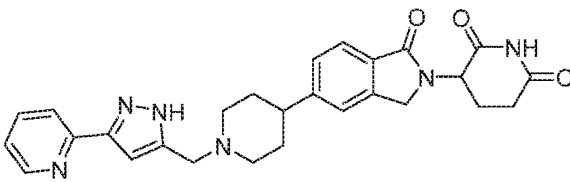
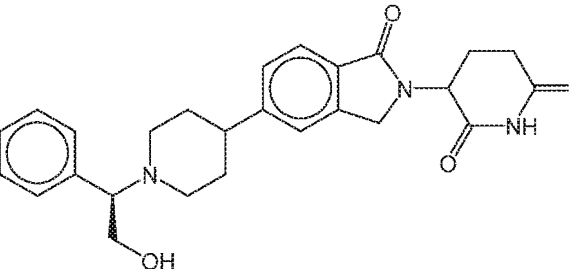
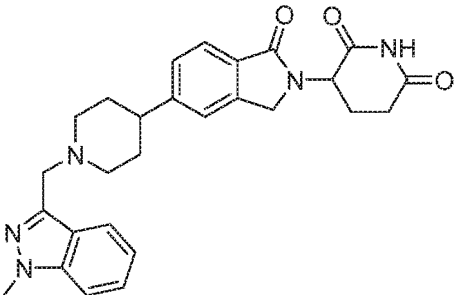
20

30

40

50

【表 5 0】

化合物 番号	構造	化合物名
I-200		3-(5-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-2- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-201		3-(1-オキソ-5-(1-((3-(ピリジン-2-イル)- 1H-ピラゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-202		3-(5-(1-((R)-2-ヒドロキシ-1- フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-203		3-(5-(1-((1-メチル-1H-インダゾール-3- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

化合物 番号	構造	化合物名
I-204		3-(5-(1-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(4-ヒドロキシ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-206		2-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトニトリル
I-207		3-(5-(1-(2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-(5-(1-(7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 8 5 】

10

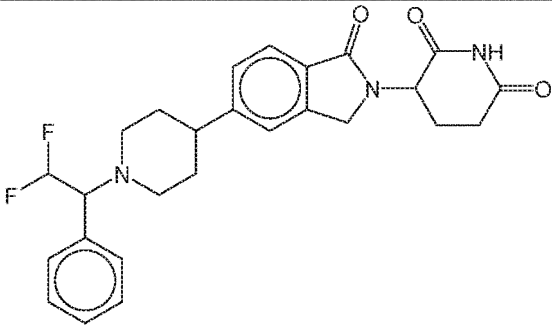
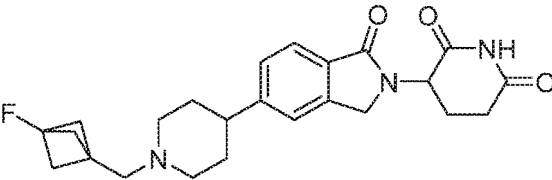
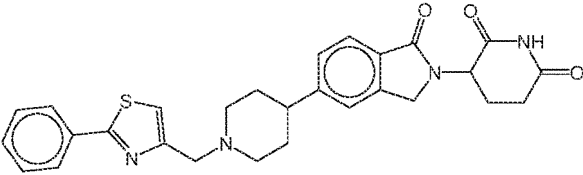
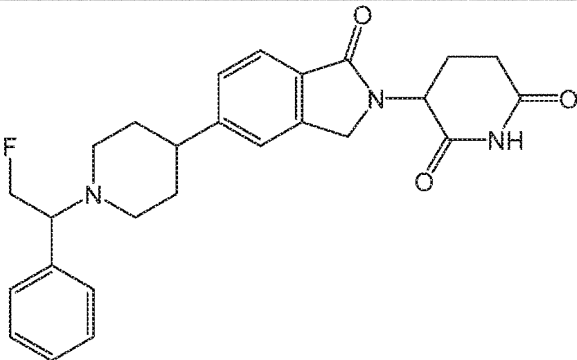
20

30

40

50

【表 5 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-209		3-(5-(1-(2,2-ジフルオロ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-210		3-(5-(1-((3-フルオロビスシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-211		3-(1-オキソ-5-(1-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-212		3-(5-(1-(2-フルオロ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 8 6 】

10

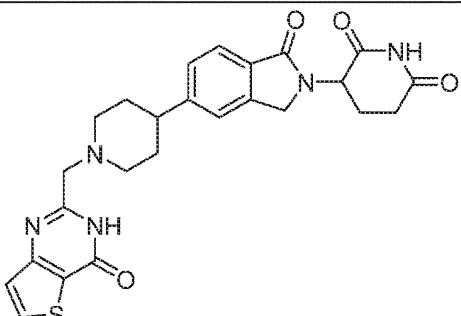
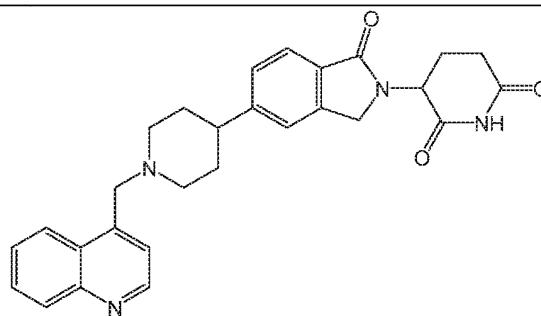
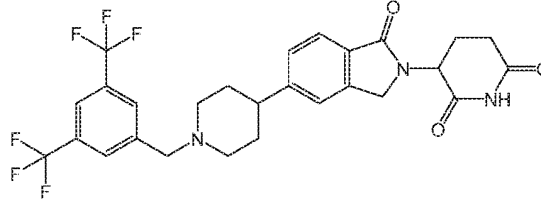
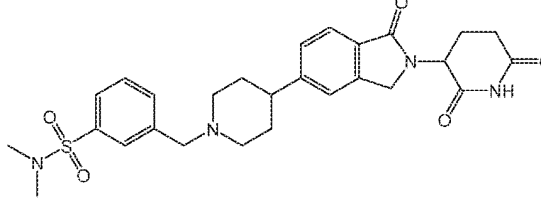
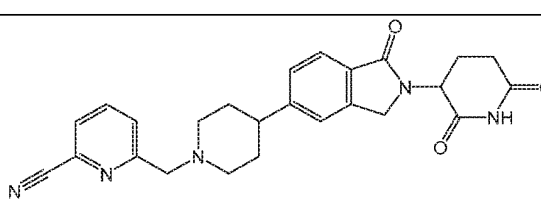
20

30

40

50

【表 5 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-213		3-(1-オキソ-5-(1-((4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-214		3-(1-オキソ-5-(1-(キノリン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-215		3-(5-(1-(3,5-ビス(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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		3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
I-217		6-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ピコリノニトリル

【 0 3 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 5 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-218		2-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)アセトニトリル
I-219		3-(5-(1-((1H-インダゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-220		3-(5-(1-(2,2-ジフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-221		3-(5-(1-((7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-222		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)ピペリジン-1-カルボン酸ベンジル

【 0 3 8 8 】

10

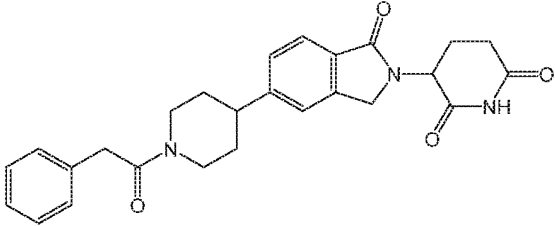
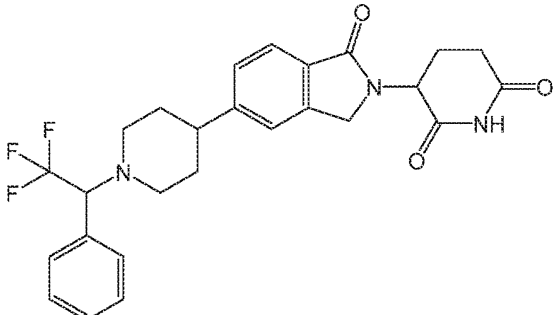
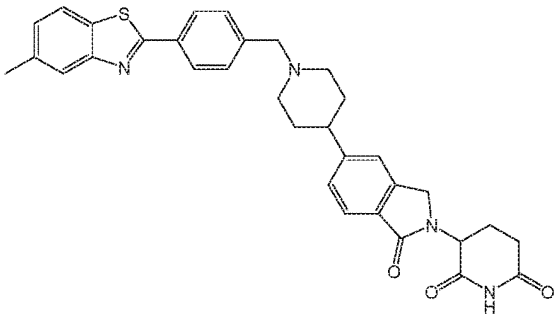
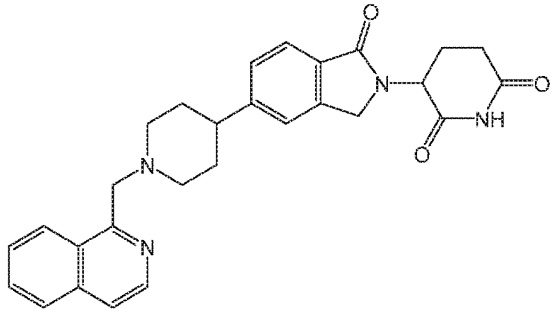
20

30

40

50

【表 5 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-223		3-(1-オキソ-5-(1-(2-フェニルアセチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-224		3-(1-オキソ-5-(1-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-225		3-(5-(1-(4-(5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-226		3-(5-(1-(イソキノリン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 8 9 】

10

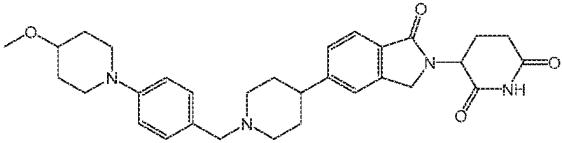
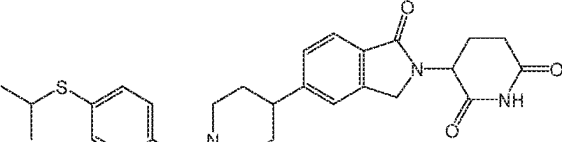
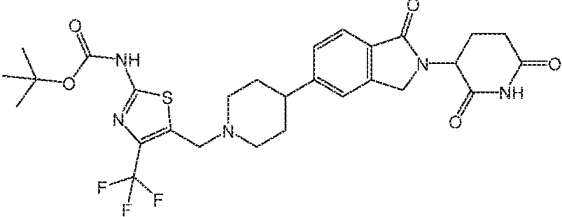
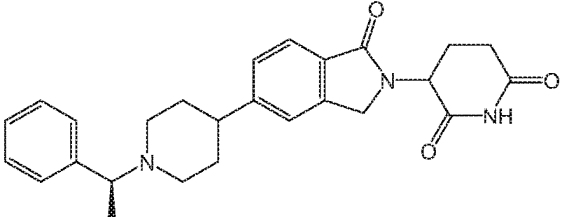
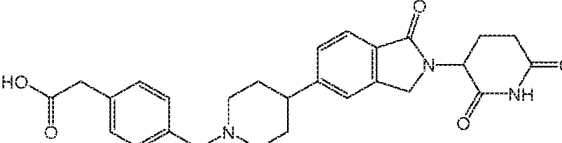
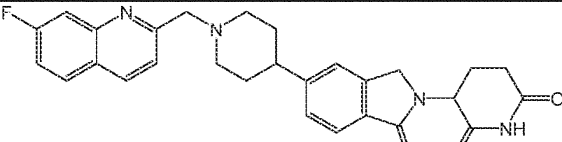
20

30

40

50

【表 5 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-227		3-(5-(1-(4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-228		3-(5-(1-(4-(イソプロピルチオ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-229		tert-ブチル(5-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)カルバメート
I-230		3-(1-オキソ-5-(1-((S)-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-231		2-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)酢酸
I-232		3-(5-(1-(7-フルオロキノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 9 0 】

10

20

30

40

50

【表 5 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-233		3-(5-(1-((5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)オキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-234		3-(5-(1-((2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-235		3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド
I-236		3-(5-(1-(3-(モルホリノスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-237		4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド
I-238		3-(1-オキソ-5-(1-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 9 1 】

10

20

30

40

50

【表 5 8】

化合物 番号	構造	化合物名
I-239		3-(1-オキソ-5-(1-(キノキサリン-6- イルメチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-240		3-(5-(1-((2-(4-フルオロフェニル)-5- メチルオキサゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-241		3-(1-オキソ-5-(1-((3-(m-トリル)-1,2,4- オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン- 4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-242		3-(5-(1-(4-(<i>tert</i> - ブチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-243		3-(1-オキソ-5-(1-((5-(4- (トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4- オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン- 4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-244		3-(5-(1-(4-((4- フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)ピペリジ ン-4-イル)-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 3 9 2 】

10

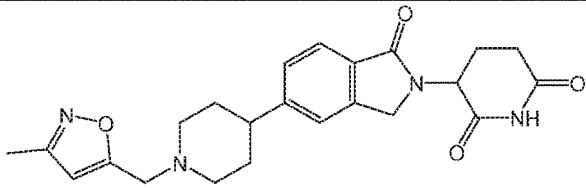
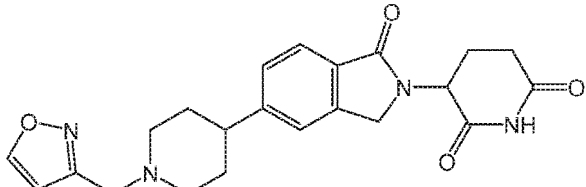
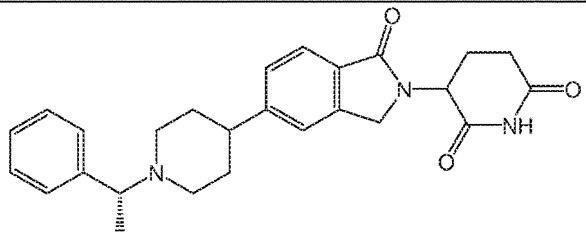
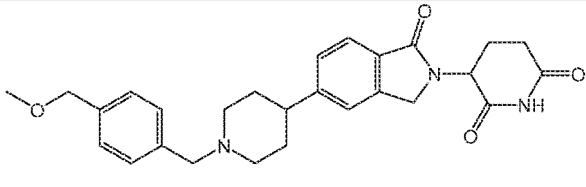
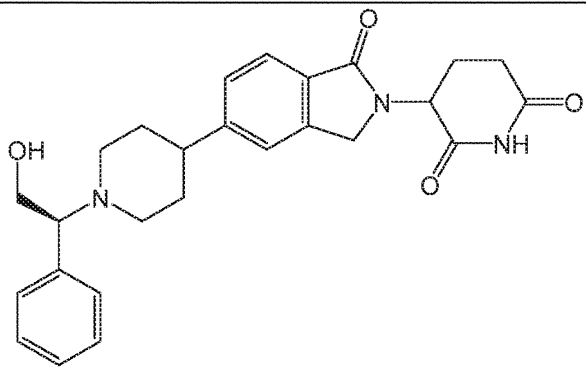
20

30

40

50

【表 5 9】

化合物 番号	構造	化合物名
I-245		3-(5-(1-((3-メチルイソキサゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-246		3-(5-(1-(イソキサゾール-3- イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-247		3-(1-オキソ-5-(1-((R)-1- フェニルエチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-248		3-(5-(1-(4- (メキシメチル)ベンジル)ピペリジン -4-イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-249		3-(5-(1-((S)-2-ヒドロキシ-1- フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-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 3 9 3 】

10

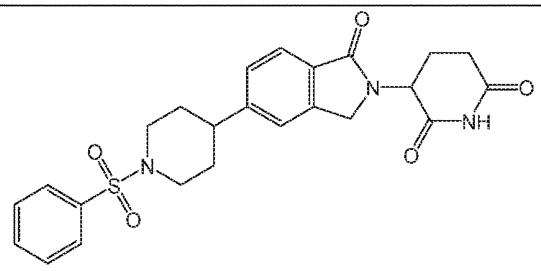
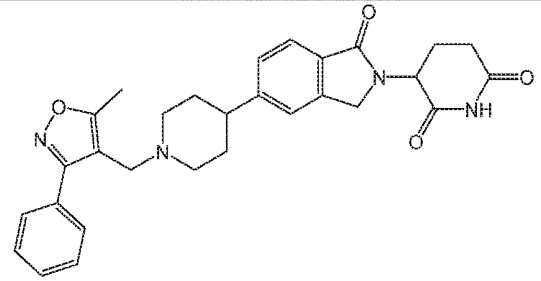
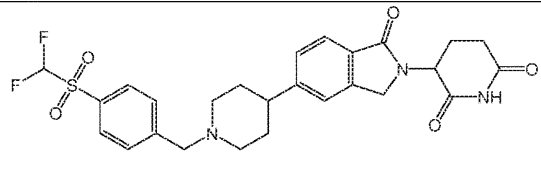
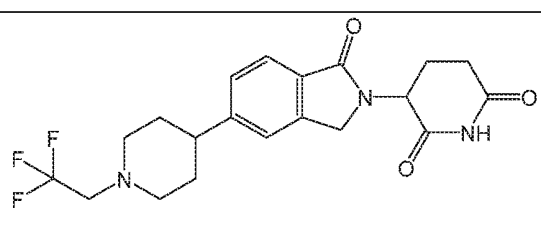
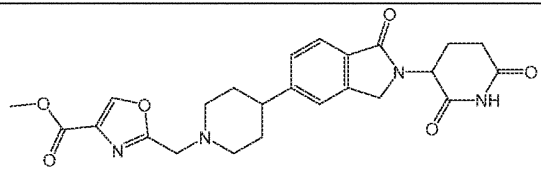
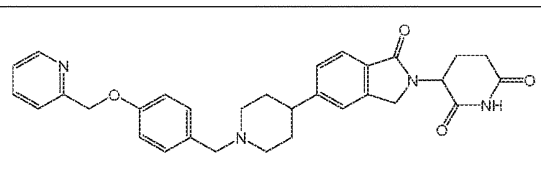
20

30

40

50

【表 6 0】

化合物 番号	構造	化合物名
I-250		3-(1-オキソ-5-(1-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-251		3-(5-(1-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-252		3-(5-(1-(4-((ジフルオロメチル)スルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-253		3-(1-オキソ-5-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-254		2-((4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル
I-255		3-(1-オキソ-5-(1-(4-(ピリジン-2-イル)メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 9 4 】

10

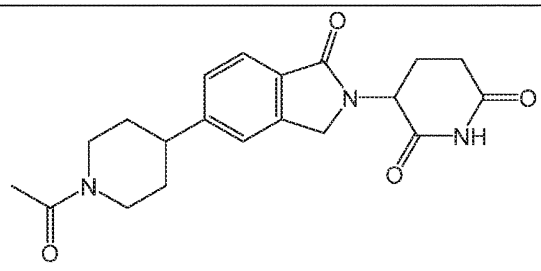
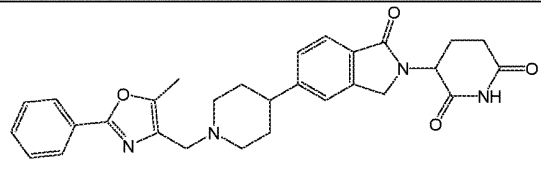
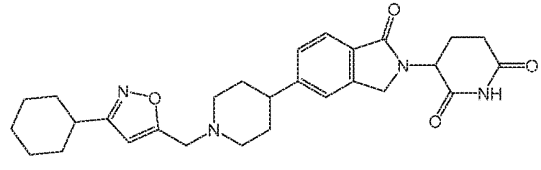
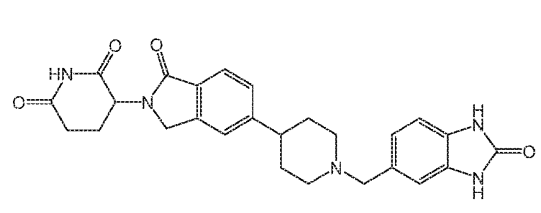
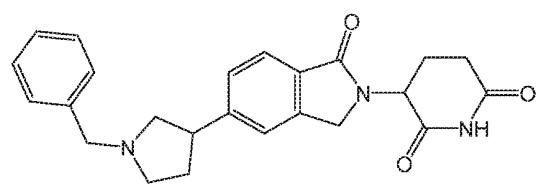
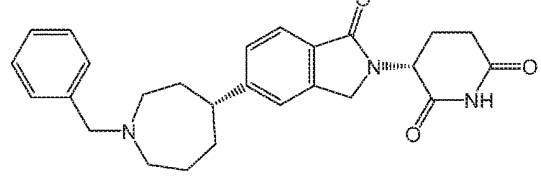
20

30

40

50

【表 6 1】

化合物 番号	構造	化合物名
I-256		3-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-257		3-(5-(1-((5-メチル-2- フェニルオキサゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-258		3-(5-(1-((3-シクロヘキシルイソキサゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-259		3-(1-オキソ-5-(1-((2-オキソ-2,3- ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-260		3-(5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-261		(R)-3-(5-((R)-1-ベンジルアゼパン-4- イル)-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 3 9 5 】

10

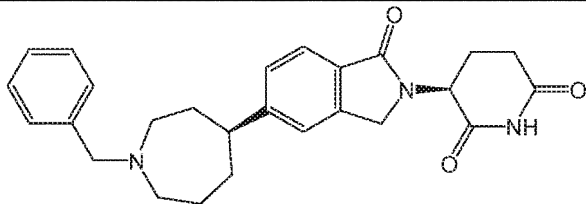
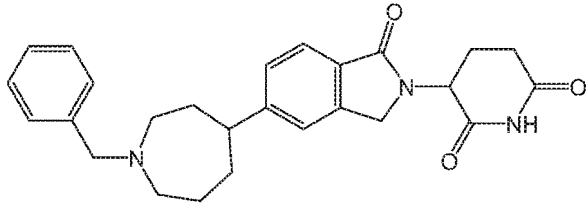
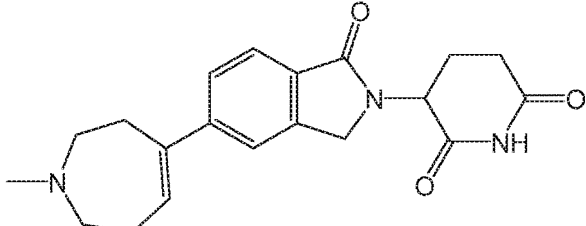
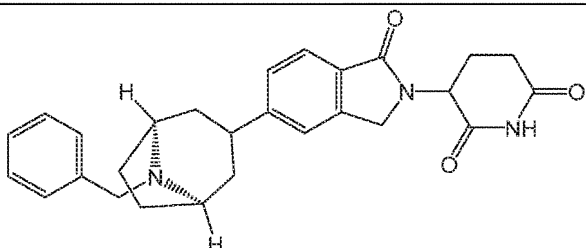
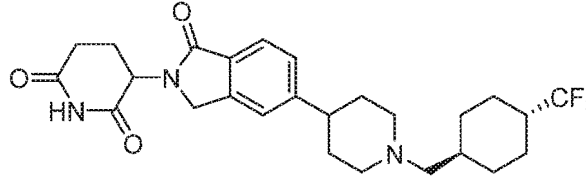
20

30

40

50

【表 6 2】

化合物 番号	構造	化合物名
I-262		(S)-3-(5-((S)-1-ベンジルアゼパン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-263		3-(5-(1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-264		3-(5-(1-メチル-2,3,6,7- テトラヒドロ-1H-アゼピン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-265		3-(5-(8-ベンジル-8- アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-266		トランス-3-(1-オキソ-5-(1-((4- (トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチ ル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 9 6 】

10

20

30

40

50

【表 6 3】

化合物 番号	構造	化合物名
I-267		(S)-3-(1-オキソ-5-((S)-ピペリジン-3-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-268		3-(5-(1-アセチル-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-269		(R)-3-(5-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-270		3-(5-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-271		3-(5-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-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 3 9 7 】

10

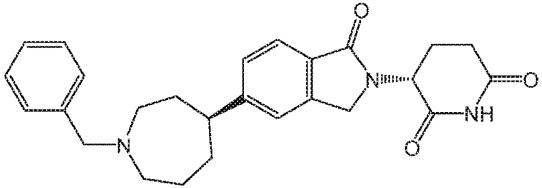
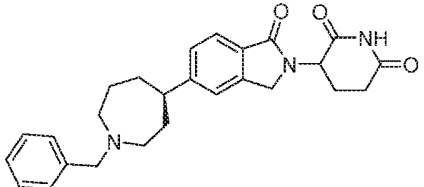
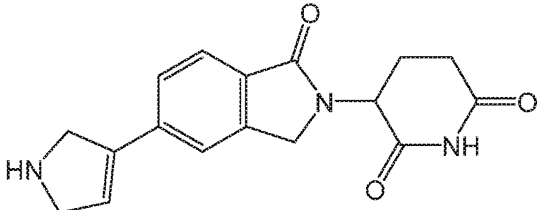
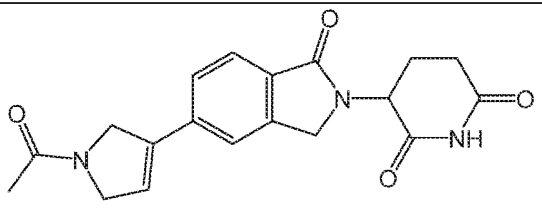
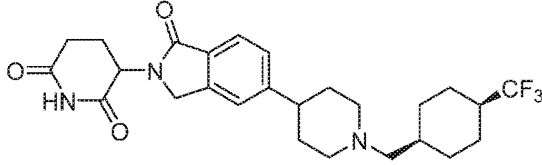
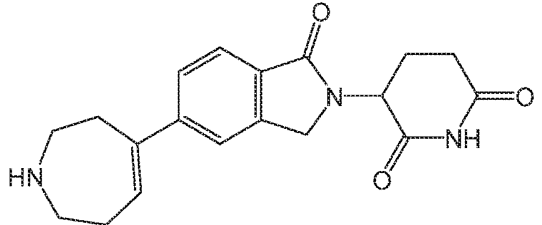
20

30

40

50

【表 6 4】

化合物 番号	構造	化合物名
I-272		(R)-3-(5-((S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-273		3-(5-((R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-274		3-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-275		3-(5-(1-アセチル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-276		シス-3-(1-オキソ-5-(1-((4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-277		3-(1-オキソ-5-(2,3,6,7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 9 8 】

10

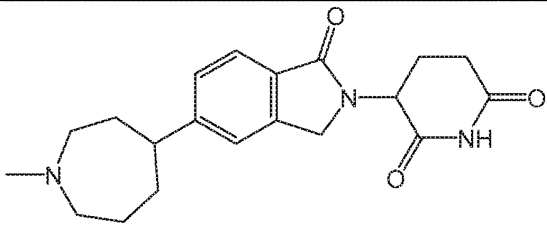
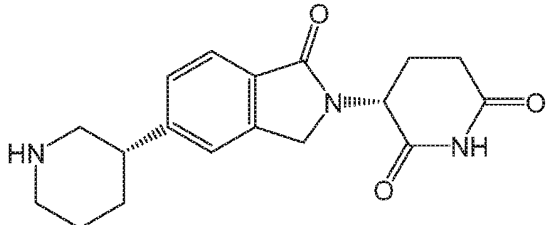
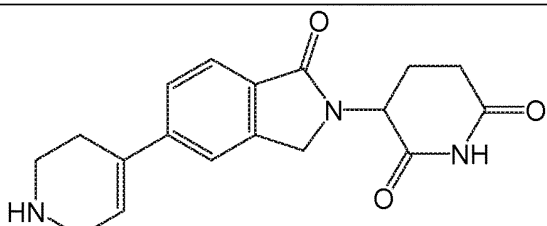
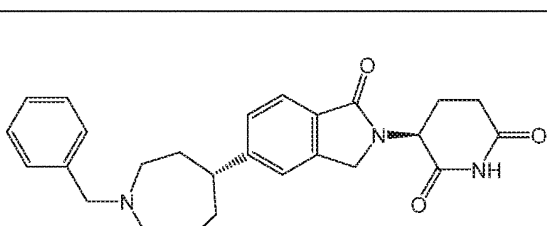
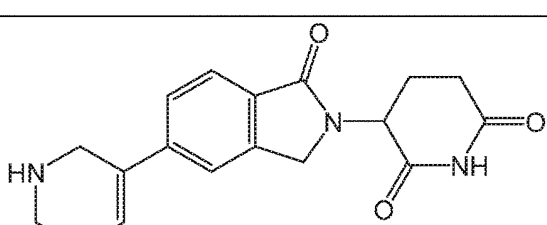
20

30

40

50

【表 6 5】

化合物 番号	構造	化合物名
I-278		3-(5-(1-メチルアゼパン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-279		(R)-3-(1-オキソ-5-((S)-ピペリジン-3- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-280		3-(1-オキソ-5-(1,2,3,6- テトラヒドロピリジン-4-イル)イソインドリン- 2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-281		(S)-3-(5-((R)-1-ベンジルアゼパン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-282		3-(1-オキソ-5-(1,2,5,6- テトラヒドロピリジン-3-イル)イソインドリン- 2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 3 9 9 】

10

20

30

40

50

【表 6 6】

化合物 番号	構造	化合物名
I-283		3-(1-オキソ-5-(2,2,6,6-テトラメチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-284		(S)-3-(5-((R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-285		3-(5-(1-((6-イソプロポキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-286		3-(1-オキソ-5-(1-((1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-287		3-(5-(1-(4-エトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-288		3-(1-オキソ-5-(1-((1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 4 0 0 】

10

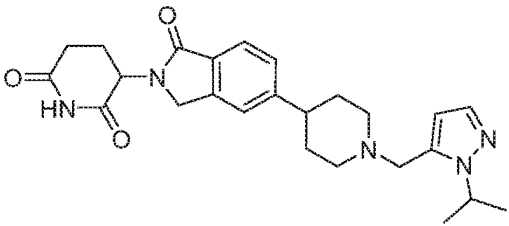
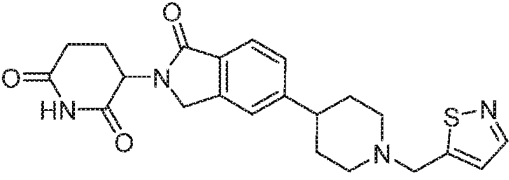
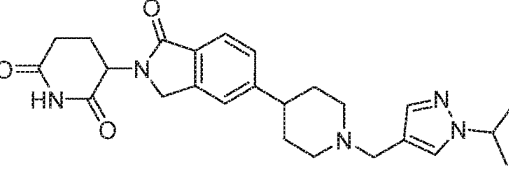
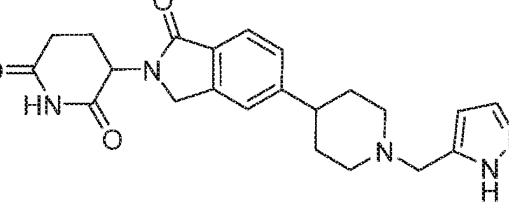
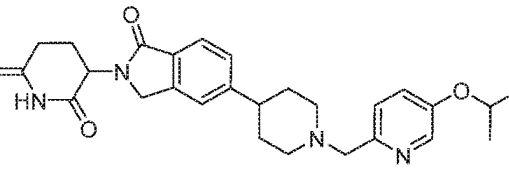
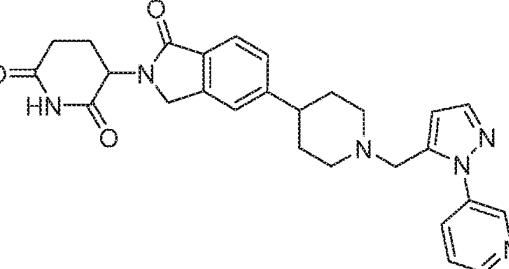
20

30

40

50

【表 6 7】

化合物 番号	構造	化合物名
I-289		3-(5-(1-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-290		3-(5-(1-((1-イソチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-291		3-(5-(1-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-292		3-(5-(1-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-293		3-(5-(1-((5-イソプロポキシピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-294		3-(1-オキソ-5-(1-((1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【 0 4 0 1 】

10

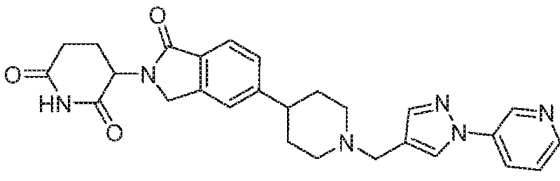
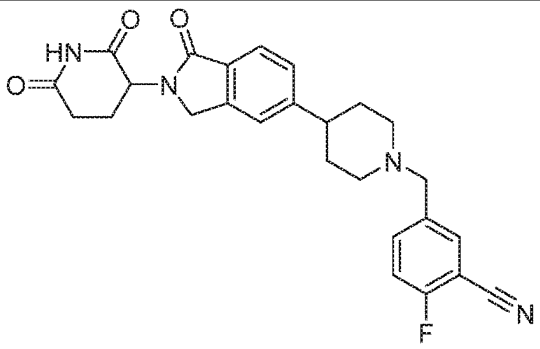
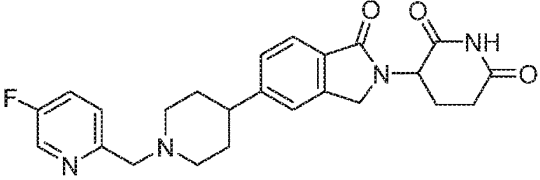
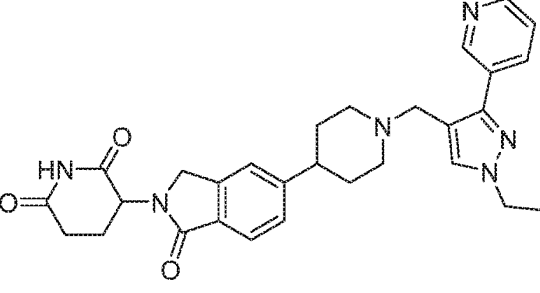
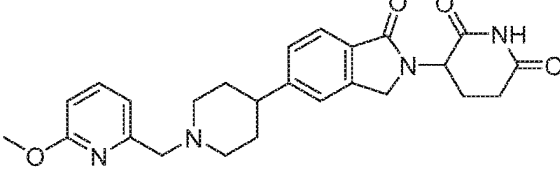
20

30

40

50

【表 6 8】

化合物 番号	構造	化合物名
I-295		3-(1-オキソ-5-(1-((1-(ピリジン-3-イル)- 1H-ピラゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6- ジオン
I-296		5-((4-(2,6-ジオキソピペリジン-3- イル)-1-オキソイソインドリン-5- イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-2- フルオロベンゾニトリル
I-297		3-(5-(1-((5-フルオロピリジン-2- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-298		3-(5-(1-((1-エチル-3-(ピリジン-3-イル)- 1H-ピラゾール-4- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン- 2,6-ジオン
I-299		3-(5-(1-((6-メトキシピリジン-2- イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-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 0 2 】

10

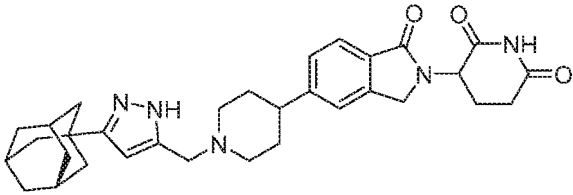
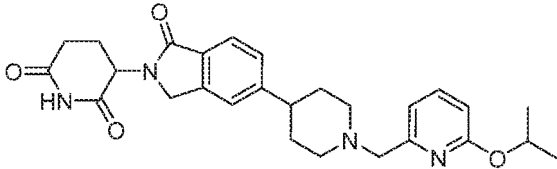
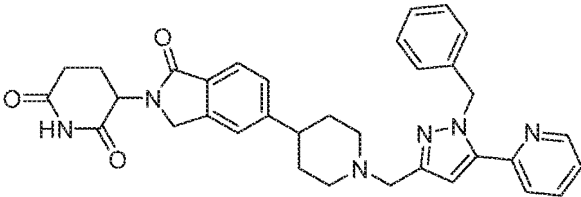
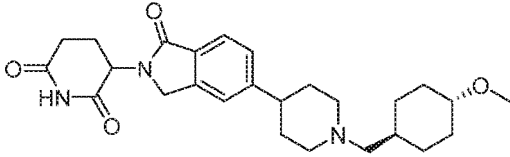
20

30

40

50

【表 6 9】

化合物 番号	構造	化合物名
I-300		3-(5-(1-((3-((3S,5S)-アダマンタン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-301		3-(5-(1-((6-イソプロポキシピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-302		3-(5-(1-((1-ベンジル-5-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン
I-303		トランス-3-(5-(1-((4-メキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

【0403】

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。

【0404】

それらの混合物を含む全ての異性体が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。

【0405】

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。

【0406】

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。

【0407】

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、アトロプ異性体（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。

【0408】

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。

【0409】

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、アトロプ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。

【0410】

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。

【0411】

「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。

【0412】

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。

【0413】

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

10

20

30

40

50

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 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 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 ^3H 、 ^{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。

10

【0414】

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得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。

20

【0415】

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。

30

【0416】

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D₂O、d₆-アセトン、d₆-DMSOが含まれる。

【0417】

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。

40

【0418】

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。

【0419】

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

50

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。

【0420】

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

【0421】

「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

【0422】

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。

30

【0423】

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。

【0424】

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。

40

【0425】

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。

【0426】

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

50

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。

【0427】

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。

【0428】

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Ikaros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Ikaros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

【0429】

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。

20

【0430】

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。

【0431】

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。

30

【0432】

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。

【0433】

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。

【0434】

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。

40

【0435】

E. 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。

【0436】

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

50

、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)。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')の化合物の調製と一致しているものとする。

【0437】

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両方を含み、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。

【0438】

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。

【0439】

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。

【0440】

本開示の化合物は、中間体I-a～I-p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。

【0441】

一般スキームI

10

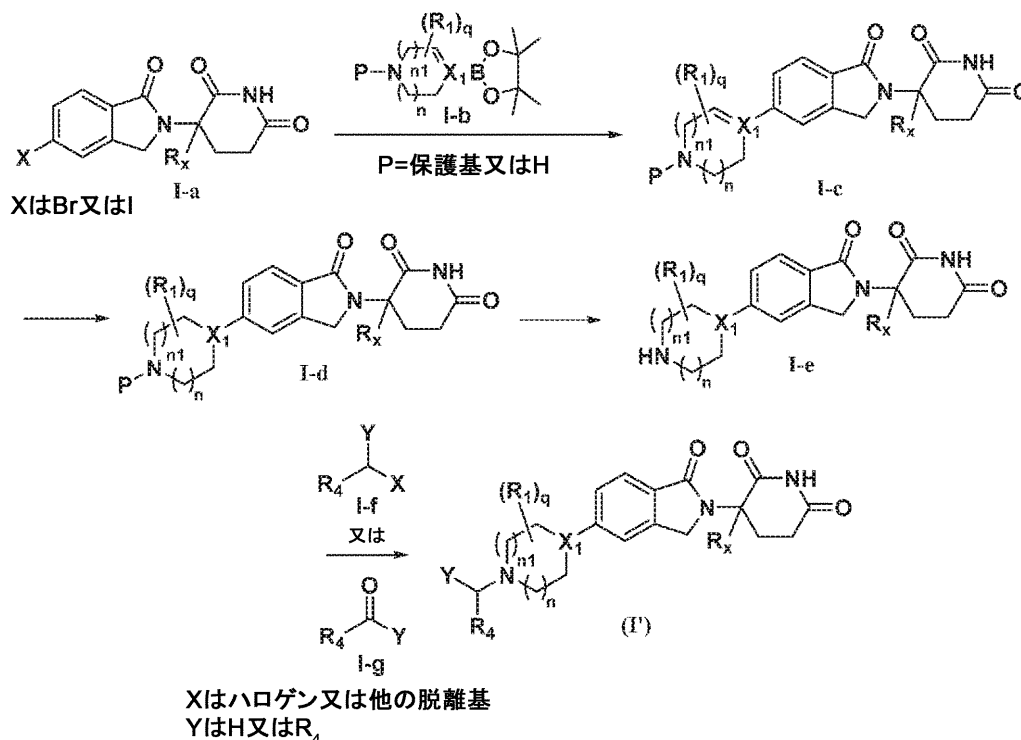
20

30

40

50

【化 2 3】



(式中、 X_1 は、 CR_3 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_x 、 n 、 n_1 及び q は、式(I')で定義された通りである。)

【0442】

中間体I-a、I-b、I-c、I-d、I-e、I-f及びI-gを使用して、 X_1 がCHであり、 R_2 が置換アルキル(任意選択により1つ以上の R_4 で置換されている)である式(I')の化合物を調製する一般的な方法は、一般スキームIに概説される。溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF))中の触媒(例えば、Pd(dppf) $\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$)及び塩基(例えば、炭酸セシウム(Cs_2CO_3))を使用したI-aとボロン酸エステルI-bとの高温でのカップリングにより、I-cが得られる。溶媒(例えば、DMF)中及び水素ガス雰囲気下、適切な触媒(例えば、Pd/C又は PtO_2)の存在下でのI-dの水素化により、I-eが得られる。Pがアミン保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc))の場合、中間体I-dは、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)、1,2-ジクロロエタン、ジオキサン又はジクロロメタン(DCM))中のトリフルオロ酢酸(TFA)又は塩酸(HCl)などの強酸を使用して脱保護されて、I-eを提供する。アルデヒド又はケトンI-gによるI-eの還元的アミノ化により、 X_1 がCHであり、 R_2 が置換アルキルである式(I')の化合物が得られる。代わりに、 X_1 がCHであり、 R_2 が置換アルキルである式(I')の化合物は、溶媒(例えば、DCM、DMFなど)中、塩基(例えば、 NEt_3 、 Cs_2CO_3 など)の存在下、任意選択により高温においてハロゲン化アルキル(I-f)でI-eをアルキル化することにより得ることができる。

【0443】

一般スキームII

10

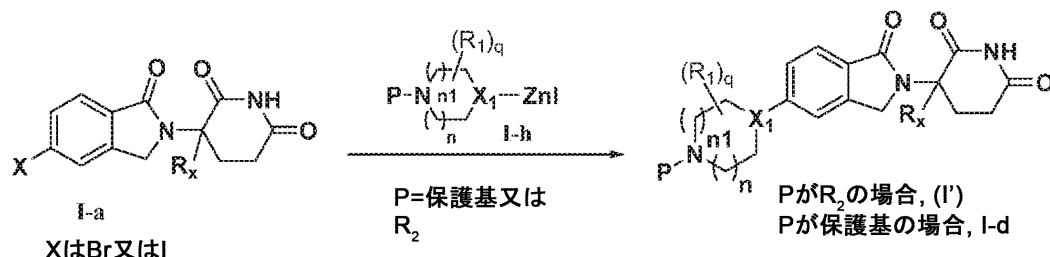
20

30

40

50

【化 2 4】



(式中、 X_1 は、 CR_3 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_x 、 n 、 n_1 及び q は、式(I')で定義された通りである。)

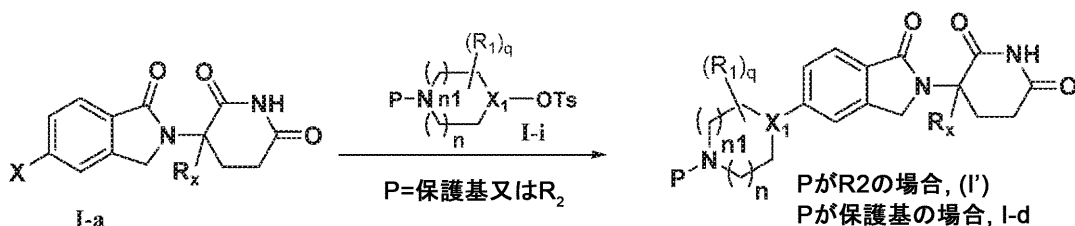
【0444】

中間体I-hを使用して、式(I') (X_1 は、CHであり、Pは、 R_2 である)及び中間体I-d (X_1 は、CHであり、Pは、保護基である)の化合物を調製する一般的な方法は、一般スキームIIに概説される。高温で溶媒(例えば、THF)中の触媒(例えば、XphosPdG2)を使用してI-aとジンケートI-hをカップリングすると、式(I')の化合物又は中間体I-dが得られる。Pがアミン保護基(例えば、tert-ブチルオキシカルボニル(Boc))の場合、中間体I-dは、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)、1,2-ジクロロエタン又はジクロロメタン(DCM))中のトリフルオロ酢酸(TFA)又は塩酸(HCl)などの強酸を使用して脱保護されて、I-eを提供し、これは、一般スキームIに記載のようにさらに官能化することができる。Pが所望の置換基である場合、生成物は、式(I')の化合物に相当する。

【0445】

一般スキームIII

【化 2 5】



(式中、 X_1 は、 CR_3 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_x 、 n 、 n_1 及び q は、式(I')で定義された通りである。)

【0446】

中間体I-iを使用して、式(I') (X_1 は、CHであり、Pは、 R_2 である)及び中間体I-d (X_1 は、CHであり、Pは、保護基である)の化合物を調製する一般的な方法は、一般スキームIIIに概説される。溶媒(例えば、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA))中、触媒(例えば、4,4'-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(ジ-tert-Bu-bipy))を含む $NiBr_2 \cdot DME$ 及びマンガン粉末(Mn)をヨウ化カリウム(KI)及び塩基(例えば、4-エチルピリジン)と共に高温で使用したI-aとトシレートI-iとのカップリングにより、式(I')の化合物又は中間体I-dが得られる。

【0447】

一般スキームIV

10

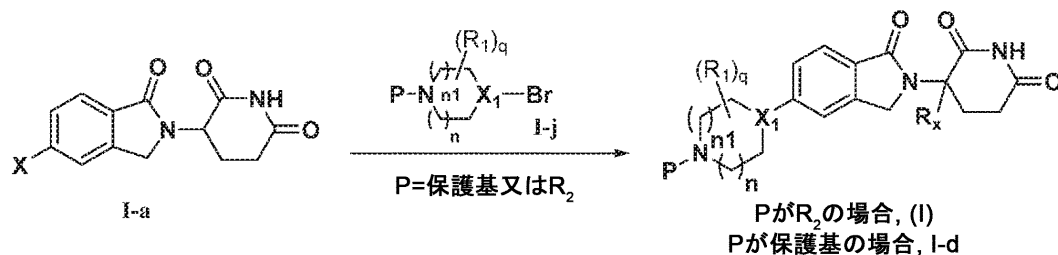
20

30

40

50

【化 2 6】



(式中、 X_1 は、 CR_3 であり、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_x 、 n 、 n_1 及び q は、式(I')で定義された通りである。)

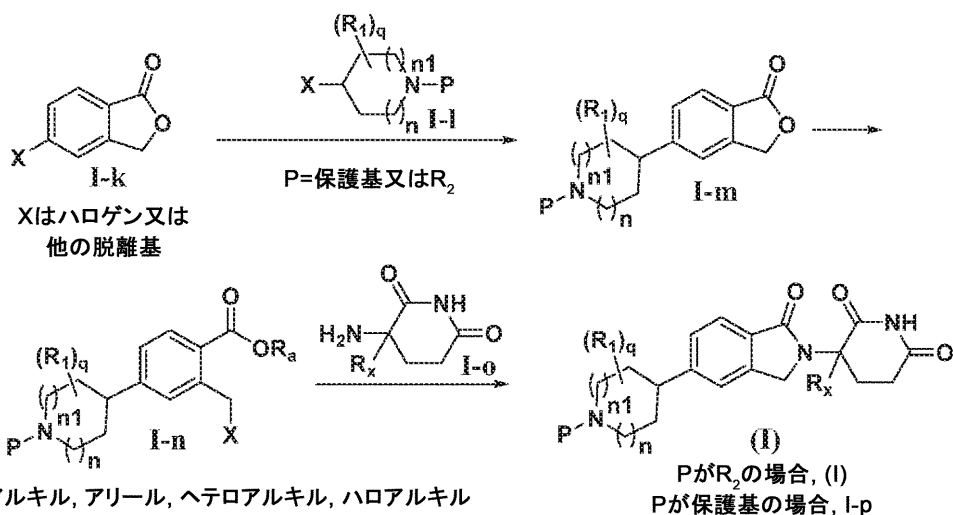
【0448】

中間体I-jを使用して、式(I') (X_1 は、CHであり、Pは、 R_2 である)及び中間体I-d (X_1 は、CHであり、Pは、保護基である)の化合物を調製する一般的な方法は、一般スキームIVに概説される。溶媒(例えば、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA))中、触媒(例えば、4,4-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(ジ-tert-Bu-bipy))を含む NiI_2 、塩化マグネシウム及びマンガン粉末(Mn)を塩基(例えば、4-エチルピリジン)と共に高温で使用したI-aと臭化物I-jとのカップリングにより、式(I')の化合物又は中間体I-dが得られる。

【0449】

一般スキームV

【化 2 7】



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_x 、 q 、 n 及び n_1 は式(I')で定義された通りである。)

【0450】

X_1 がCHであり、

【化 2 8】

が単結合である式(I')の化合物及び中間体I-pを、中間体I-k、I-l、I-m、I-n及びI-oを使用して調製する一般的な方法は、一般スキームVに概説される。溶媒(例えば、N,N-ジメチルアセトアミド(DMA))中、触媒(例えば、4,4-ジ-tert-ブチル-2,2'-ジピリジル(ジ-tert-Bu-bipy)又は2-アミジノピリジンを含む $NiBr_2 \cdot DME$)、マンガン粉末(Mn)及びヨウ化カリウム(K

I) を任意選択により高温で使用した I-k と I-l とのカップリングにより、中間体 I-m が得られる。次いで、中間体 I-m は、溶媒（例えば、EtOH）中の塩化チオニル（ SOCl_2 ）を使用して、任意選択により高温において、対応するハロエステル I-n 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、任意選択により高温において 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン I-o 又はその HCl 又は $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ 塩で環化すると、式 (I') 又は中間体 I-p が得られる。

【0451】

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。

10

【0452】

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-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。

20

【0453】

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。

【0454】

上記の説明及び式において、様々な基 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_x 、 n 、 n_1 及び q 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論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。

30

【0455】

F. 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体を含む組成物を投与することを含む。

40

【0456】

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。

【0457】

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

50

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 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。

【0458】

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、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 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。

10

【0459】

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、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。

20

【0460】

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。

【0461】

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、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。

30

【0462】

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。

40

【0463】

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 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調節される。他の実施形態では、I K Z F 2 タンパク質レベルは、

50

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調節される。

【0464】

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。

【0465】

本開示は、I K Z F 2 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 I K Z F 2 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。

10

【0466】

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、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。

20

【0467】

別の態様では、本開示は、媒介される I K Z F 2 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。

【0468】

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、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調節される。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調節される。

30

【0469】

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調節される。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調節される。

40

【0470】

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)

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。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調節される。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調節される。

【0471】

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、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低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 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

【0472】

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低下する。いくつかの実施形態では、I K Z F 2 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。

20

【0473】

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 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。

30

【0474】

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、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。

40

【0475】

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。

50

【0476】

別の態様では、本開示は、IKZF2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、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減少する。

【0477】

別の態様では、本開示は、IKZF2の分解によりIKZF2活性を阻害する方法に関する。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。

【0478】

本開示の別の態様は、IKZF2の分解によりIKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0479】

別の態様では、本開示は、IKZF2の分解によるIKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0480】

本開示の別の態様は、IKZF2の分解によりIKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0481】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4の分解によりIKZF2及びIKZF4活性を阻害する方法に関する。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。

【0482】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4の分解によりIKZF2及びIKZF4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、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。

【0483】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4の分解によるIKZF2及びIKZF4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

10

20

30

40

50

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。

【0484】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4の分解によりIKZF2及びIKZF4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、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。

10

【0485】

本開示の別の態様は、IKZF2及びIKZF4の分解によりIKZF2及びIKZF4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、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。

20

【0486】

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、IKZF2及びIKZF4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。

【0487】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4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

【0488】

本開示の別の態様は、IKZF4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、IKZF4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、IKZF4タンパク質レベルは、IKZF4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、IKZF4タンパク質レベルは、E3リガーゼにより媒介されるIKZF4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

50

【0489】

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。

10

【0490】

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。

20

【0491】

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。

30

【0492】

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

【0493】

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。

【0494】

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

50

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、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。

【0495】

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。

【0496】

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、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。

【0497】

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。

【0498】

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（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、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。

【0499】

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

20

30

40

50

【0500】

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。

10

【0501】

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。

20

【0502】

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。

30

【0503】

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。

40

【0504】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4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及びIKZF4は、IKZF2及びIKZF4タンパク質の分

50

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。

【0505】

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。

10

【0506】

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。

20

【0507】

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。

30

【0508】

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。

40

【0509】

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。

【0510】

50

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。

【0511】

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。

10

【0512】

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。

20

【0513】

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。

30

【0514】

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。

【0515】

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。

40

【0516】

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。

50

【0517】

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。

【0518】

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。

10

【0519】

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。

【0520】

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。

20

【0521】

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。

30

【0522】

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。

【0523】

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。

40

【0524】

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。

【0525】

50

別の態様では、本開示は、I K Z F 2 依存性及び I K Z F 4 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。

【0526】

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、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。

10

【0527】

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、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。

【0528】

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、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。

20

【0529】

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、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。

30

【0530】

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。

【0531】

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。

40

【0532】

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

50

はその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、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。

【0533】

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、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。

【0534】

本開示の別の態様は、IKZF2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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0535】

別の態様では、本開示は、IKZF2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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0536】

本開示の別の態様は、IKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0537】

別の態様では、本開示は、IKZF2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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0538】

別の態様では、本開示は、IKZF2の分解によりIKZF2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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0539】

本開示の別の態様は、IKZF2の分解によりIKZF2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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0540】

別の態様では、本開示は、IKZF2の分解によるIKZF2タンパク質レベルの調節

10

20

30

40

50

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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0541】

本開示の別の態様は、IKZF2の分解によりIKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

10

【0542】

本開示の別の態様は、IKZF2の分解によりIKZF2タンパク質レベルを調節することにより、IKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0543】

別の態様では、本開示は、IKZF2の分解によりIKZF2タンパク質レベルを調節することにより、IKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

20

【0544】

本開示の別の態様は、IKZF2の分解によりIKZF2タンパク質レベルを調節することにより、IKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

30

【0545】

別の態様では、IKZF2の分解によりIKZF2タンパク質レベルを調節することにより、IKZF2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、IKZF2タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

40

【0546】

別の態様では、本開示は、IKZF2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タンパク質の分解は、E3リガーゼにより媒介される。

【0547】

本開示の別の態様は、IKZF2を分解するための、式（Ⅰ'）若しくは式（Ⅰ）の化合

50

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。

【0548】

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。

10

【0549】

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。

【0550】

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。

20

【0551】

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。

30

【0552】

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 (I) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、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。

40

【0553】

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

50

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。

【0554】

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。

10

【0555】

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。

20

【0556】

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。

【0557】

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。

30

【0558】

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) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、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。

40

【0559】

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。

【0560】

本開示の別の態様は、I K Z F 2 及び I K Z F 4 を分解する方法に関する。この方法は

50

、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。

【0561】

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。

10

【0562】

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。

20

【0563】

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。

【0564】

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。

30

【0565】

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。

【0566】

別の態様では、本開示は、IKZF2及びIKZF4の分解によるIKZF2及びIKZF4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、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。

40

【0567】

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薬剤の製造における使用のための、式（Ⅰ'）若しく

50

は式（Ⅰ）の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、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。

【0568】

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ことにより、IKZF2依存性及びIKZF4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、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。

10

【0569】

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ことにより、IKZF2依存性及びIKZF4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、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。

20

【0570】

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ことにより、IKZF2依存性及びIKZF4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、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。

【0571】

別の態様では、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ことにより、IKZF2依存性又はIKZF4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、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。

30

【0572】

別の態様では、本開示は、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。

40

【0573】

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

50

学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、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。

【0574】

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。

10

【0575】

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。

【0576】

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。

20

【0577】

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。

30

【0578】

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、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

【0579】

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薬剤の製造における使用のための、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。

【0580】

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。

10

【0581】

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。

20

【0582】

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。

【0583】

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。

30

【0584】

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。

【0585】

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

【0586】

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。

【0587】

50

本開示の別の態様は、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。

【0588】

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) の化合物若しくはその薬学的に許容される塩、水和物、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。

10

【0589】

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。

【0590】

20

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。

【0591】

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

30

【0592】

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。

【0593】

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。

40

【0594】

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。

【0595】

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方法に

50

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。

【0596】

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 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。

10

【0597】

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は、疾患又は障害を処置又は改善する。

20

【0598】

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、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又は改善する。

【0599】

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は、疾患又は障害を処置又は改善する。

30

【0600】

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。

40

【0601】

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よって疾患又は障害を処置する方法に関し、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。

【0602】

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

50

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。

【0603】

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。

10

【0604】

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。

【0605】

20

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。

【0606】

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）、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、消化管間質腫瘍（GIST）、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。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、軟部組織肉腫、横紋筋肉腫（RMS）、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、免疫原性の癌及びユーイング肉腫から選択される。

30

【0607】

上記の方法のいくつかの実施形態では、IKZF2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。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、軟部組織肉腫、横紋筋肉腫（RMS）、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド

40

50

癌、免疫応答が欠損している癌、免疫原性の癌及びユーイング肉腫から選択される。一実施形態では、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害は、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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（G I S T）から選択される疾患又は障害である。別の実施形態では、I K Z F 2 依存性の疾患又は障害は、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）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（m s s C R C）から選択される疾患又は障害である。

【0608】

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。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、軟部組織肉腫、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、免疫原性の癌及びユーイング肉腫から選択される。一実施形態では、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、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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（G I S T）から選択される。別の実施形態では、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、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）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（m s s C R C）から選択される疾患又は障害である。

【0609】

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。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、軟部組織肉腫、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、免疫原性の癌及びユーイング肉腫から選択される。一実施形態では、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、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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（G I S T）から選択される癌である。別の実施形態では、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、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）及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌（m s s C R C）から選択される癌である。

【0610】

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

10

20

30

40

50

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 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。

【0611】

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。

【0612】

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

【0613】

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。

【0614】

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

【0615】

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。

30

【0616】

G. 式 (I') の化合物の投与、医薬組成物及び投与

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、膺、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。

【0617】

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

【0618】

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、ペニバナ油、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

50

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。

【0619】

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。

【0620】

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。

【0621】

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、ステアリ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。

【0622】

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。

【0623】

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、ポリイブ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。

【0624】

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。

【0625】

本開示の別の態様は、式（Ⅰ'）の化合物及び薬学的に許容される担体を含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。

【0626】

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、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。

【0627】

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ターパックである。

【0628】

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。

【0629】

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。

【0630】

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。

【実施例】

【0631】

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。

【0632】

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。

【0633】

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

10

20

30

40

50

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 (TMS) 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 v12 を使用して生成された。

【0634】

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 などの適切な溶媒に溶解し、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。分析は、Waters Acquity UPLC システム (カラム: Waters Acquity UPLC BEH C18 1.7 μ m、2.1 x 30 mm、流量; 1 mL/min、55 °C (カラム温度)、溶媒 A: 0.05 % ギ酸水溶液、溶媒 B: MeOH 中の 0.04 % ギ酸; 勾配 0 ~ 0.10 分で 95 % 溶媒 A、0.10 ~ 0.50 分で 95 % 溶媒 A ~ 20 % 溶媒 A、0.50 ~ 0.60 分で 20 % 溶媒 A ~ 5 % 溶媒 A、0.6 ~ 0.8 分で 5 % 溶媒 A を保持、0.80 ~ 0.90 分で 5 % 溶媒 A ~ 95 % 溶媒 A 及び 0.90 ~ 1.15 分で 95 % 溶媒 A を保持で実行される。

【0635】

以下の例及び本明細書の他の場所で使用される略語は、以下の通りである。

AI BN アゾビスイソブチロニトリル

Bn ベンジル

br ブロード

Bu₄NI ヨウ化テトラブチルアンモニウム

d ダブルレット

dd ダブルレットのダブルレット

ddd ダブルレットのダブルレットのダブルレット

ddq カルテットのダブルレットのダブルレット

ddt トリプレットのダブルレットのダブルレット

dq カルテットのダブルレット

dt トリプレットのダブルレット

dt d ダブルレットのトリプレットのダブルレット

CCl₄ 四塩化炭素

CS₂CO₃ 炭酸セシウム

Cu(OAc)₂ 酢酸銅 (II)

DCM ジクロロメタン

ジ-*t*Bu-bipy 4,4'-ジ-*t*ert-ブチル-2,2'-ジピリジル

DIBAL-H 水素化ジイソブチルアルミニウム

DMA N,N-ジメチルアセトアミド

DMA P 4-ジメチルアミノピリジン

DME 1,2-ジメトキシエタン

DMF N,N-ジメチルホルムアミド

DMP デス・マーチン・ペルヨージナン又は 1,1,1-トリス (アセチルオキシ) -1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン

DMSO ジメチルスルホキシド

EC₅₀ 半数効果濃度

10

20

30

40

50

E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t O A c	酢酸エチル	
4-E t-P y	4-エチルピリジン	
H A T U	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H C l	塩化水素	
h e p t	ヘプテット	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
h又はh r	時間	
H R M S	高分解能質量分析	10
g	グラム	
I C ₅₀	半数阻害濃度	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K I	ヨウ化カリウム	
K ₃ P O ₄	リン酸三カリウム	
K O A c	酢酸カリウム	
L i A l H ₄	水素化アルミニウムリチウム	
L C M S	液体クロマトグラフィー質量分析	
L i H M D S	リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
m	マルチプレット	20
M e C N	アセトニトリル	
M e O H	メタノール	
m g	ミリグラム	
M g C l ₂	塩化マグネシウム	
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	モル	
M S	質量分析	30
N a B H (O A c) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	
N a H C O ₃	重炭酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
N B S	N-ブロモスクシンイミド	
N E t ₃	トリエチルアミン	
N H ₄ O A c	酢酸アンモニウム	
N H ₄ O H	水酸化アンモニウム	
N i B r ₂ (D M E)	臭化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル錯体	
N i B r ₂ (g l y m e)	臭化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル錯体	40
N i I ₂	ヨウ化ニッケル(II)	
N M R	核磁気共鳴	
P C C	クロロクロム酸ピリジニウム	
P d C l ₂ (d p p f) ₂	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]二塩化パラジウム(II)	
P d C l ₂ (d p p f)・D C M	[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、ジクロロメタンとの錯体/Pd(Ph ₃ P) ₄ テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)	
P t O ₂	酸化白金(IV)	
q	カルテット	50

q d ダブルットのカルテット

q u i n t クインテット

q u i n t d ダブルットのクインテット

r t 室温

R t 保持時間

s シングレット

S F C 超臨界流体クロマトグラフィー

t トリプレット

T E A トリエチルアミン

t d ダブルットのトリプレット

t d d ダブルットのダブルットのトリプレット

T H F テトラヒドロフラン

T i (O i - P r) ₄ チタンイソプロポキシド

T f O H トリフリン酸

T s トシル

T s C l 4-トルエンスルホニルクロライド

t t トリプレットのトリプレット

t t d ダブルットのトリプレットのトリプレット

T L C 薄層クロマトグラフィー

U P L C 超高性能液体クロマトグラフィー

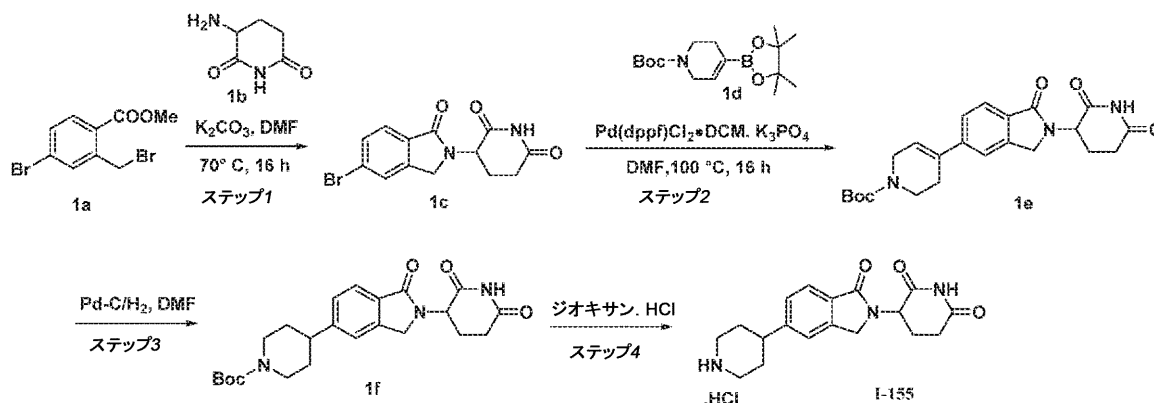
X p h o s P d G 2 クロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)

μ W マイクロ波

【0636】

実施例1: 3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン(I-155)

【化29】



中間体1aは、米国特許出願第2009/0142297号明細書に報告されているように調製された。

【0637】

DMF(150mL)中のメチル4-ブロモ-2-(ブロモメチル)ベンゾエート(1a、15g、48.7mmol)の攪拌溶液に3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン-HCl(1b、6.9g、53.6mmol)及びK₂CO₃(20.2g、146.1mmol)を加えた。得られた混合物を70°Cで16時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却し、次いで乾燥するまで濃縮させた。得られた残留物に水を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。得られた固体を濾過し、エーテル及び酢酸エチルで洗浄した。固体を真空濾過下で乾燥させて、1c(10.6g、32.9mmol、収率67%)を得た。

MS $[M+H]^+ = 323.0$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 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).

【0638】

ステップ2. tert-ブチル-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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸 (1e)

10

密閉チューブ内のDMF (10 mL) 中の1c (1.8 g、5.6 mmol) の溶液をアルゴンで5分間パージした後、3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-tert-ブトキシカルボニル-4-ボロン酸ピナコールエステル (1d、2.2 g、7.2 mmol)、 K_3PO_4 (1.42 g、6.7 mmol) 及びPd(dppf) $Cl_2 \cdot DCM$ (227 mg、0.28 mmol) を加えた。反応混合物を再びアルゴンで5分間パージし、その後、90℃で16時間加熱した。この後、反応混合物を室温に冷却し、次いで減圧下で濃縮した。水を残留物に加え、次いでそれをEtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。粗化合物を、ヘキサン中の70～80%のEtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、1eを明褐色の固体として得た (1.0 g、2.4 mmol、収率42%)。MS $[M+H]^+ = 426.3$.

20

【0639】

ステップ3. 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)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1f) :

DMF (20 mL) 中の1e (1.0 g、2.35 mmol) の攪拌溶液に10% Pd/C (150 mg) を加え、混合物を水素雰囲気下 (バルーン) において室温で6時間攪拌した。次いで、反応混合物を、セライト (登録商標) 濾過助剤のベッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、1fをオフホワイトの固体として得た (0.85 g、1.97 mmol、収率84%)。MS $[M-tBu]^+ = 372.3$. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.40 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.22 (dd, $J=13.3$, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=16.1$ Hz, 1H), 4.27 (d, $J=16.2$ Hz, 2H), 2.97–2.67 (m, 5H), 2.41–2.26 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.83 (d, $J=12.6$ Hz, 2H), 1.71–1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

30

【0640】

ステップ4. 3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (I-155) :

40

ジオキサン (10 mL) 中の1f (0.85 g、2.0 mmol) の攪拌溶液にジオキサン (5.0 mL) 中の4N HClを加えた。次いで、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応塊を減圧下で濃縮して、所望の化合物I-155のHCl塩をオフホワイトの固体として得た (0.65 g、1.8 mmol、収率90%、塩酸塩)。MS $[M+H]^+ = 328.3$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.99 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 5.11 (dd, $J=13.3$, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J=17.3$ Hz, 1H), 3.36 (d, $J=11.5$ Hz, 2H), 3.10–2.86 (m, 4H), 2.61 (d, $J=14.8$ Hz, 1H), 2.39

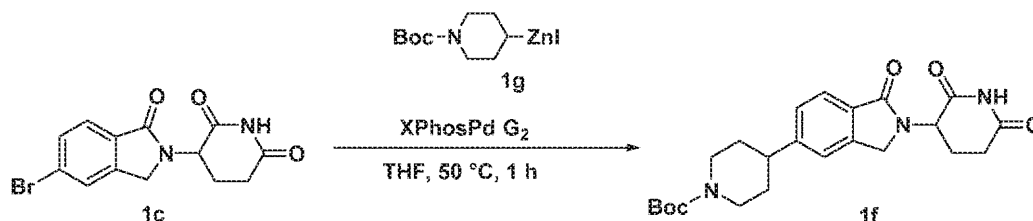
50

(q d, $J = 13.2, 4.3 \text{ Hz}$, 1 H), 2.14–1.79 (m, 5 H).

【0641】

1cから1fへの変換も、次の製法を使用して、根岸カップリングを介した単一ステップで達成された。

【化30】



10

1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)亜鉛(II)ヨウ化物(1g)は、Corley, E. G., et al., J. Org. Chem. 2004, 69, 5120. に報告されているように調製された。

【0642】

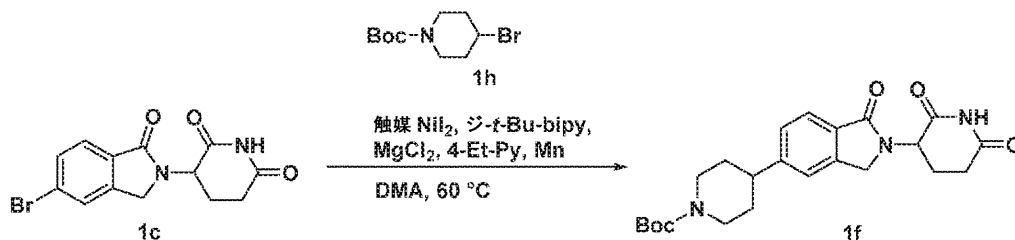
(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル)ヨウ化亜鉛(II)(1g、0.142 mg、0.376 mmol)のTHF(0.7 mL)溶液の添加前にTHF(1.5 mL)中の1c(41 mg、0.125 mmol)及びXPhos Pd サイクルG2(15 mg、0.019 mmol)の混合物を窒素でパージした。得られた混合物を50 °Cに1時間加熱した後、反応物を室温に冷却し、ブラインで急冷し、EtOAcで抽出した。有機層を相分離器に通し、濃縮した。原料をシリカゲルクロマトグラフィー(ヘプタン中0~100% EtOAcで溶出)により精製して、1fを白色固体として得た(30 mg、0.070 mmol、収率56%)。

20

【0643】

代わりに、1cから1fへの変換は、次の還元的クロスカップリング製法を介して単一ステップで達成された。

【化31】



30

【0644】

DMA(5 mL)中の1c(934 mg、2.89 mmol)、4-ブロモピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1h、1530 mg、5.80 mmol)、NiI₂(90 mg、0.289 mmol)、ジ-tert-Bu-bipy(78 mg、0.289 mmol)、MgCl₂(275 mg、2.89 mmol)及びマンガン粉末(317 mg、5.78 mmol)の混合物に4-エチルピリジン(0.33 mL、2.89 mmol)を加え、反応混合物を60 °Cで18時間激しく攪拌した。反応混合物を、セライト(登録商標)濾過助剤の短いパッドを通して濾過し、EtOAcで溶出した。次に、得られた溶液をヘプタンとの共沸により濃縮した。粗生成物を、DCM中のMeOHで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、1f(285 mg、0.653 mmol、収率23%)を白色の固体として得た。

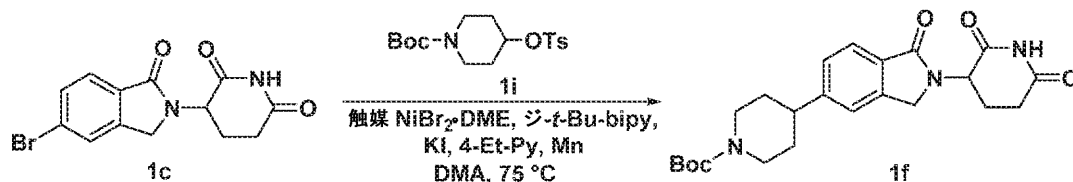
40

【0645】

1cから1fへの変換は、代替の還元的クロスカップリング手順を介した単一のステップでも達成された。

50

【化 3 2】



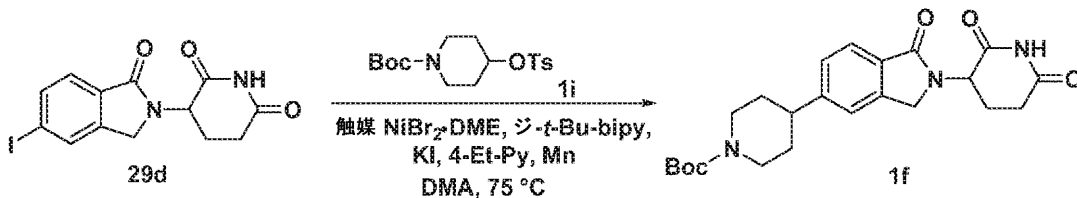
【0646】

粗1c（純度84%、34mg、0.088mmol）、tert-ブチル4-（トシルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1i、38mg、0.11mmol）、NiBr₂·DME（2.7mg、8.8μmol）、ジ-tert-Bu-bipy（2.4mg、8.8μmol）、KI（15mg、0.09mmol）及びマンガン粉末（10mg、0.18mmol）のDMA（0.50mL）溶液に4-エチルピリジン（10μL、0.088mmol）を加え、反応混合物を75℃で5時間激しく撹拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）濾過助剤の短いパッドを通して濾過し、MeCNで溶出した。得られた溶液をヘプタンとの共沸により濃縮した。粗生成物を、DCM中のMeOHで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、1f（21.7mg、0.051mmol、収率57%）を白色固体として得た。

【0647】

同様の方法において、中間体1fは、中間体29dから取得することができた（29dの合成経路は、実施例29に概説されている）。

【化 3 3】



【0648】

29d（48mg、0.13mmol）、4-（トシルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（1i、55mg、0.16mmol）、NiBr₂·DME（4.0mg、0.013mmol）、ジ-tert-Bu-bipy（3.5mg、0.013mmol）、KI（22mg、0.13mmol）及びマンガン粉末（14mg、0.26mmol）のDMA（0.67mL）溶液に4-エチルピリジン（0.015mL、0.14mmol）を加え、反応混合物を80℃で5時間激しく撹拌した。反応混合物を、セライト（登録商標）濾過助剤の短いパッドを通して濾過し、MeCNで溶出した。得られた溶液をヘプタンとの共沸により濃縮した。粗生成物を、DCM中のMeOHで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、1f（33.3mg、0.078mmol、収率60%）を白色の固体として得た。

【0649】

実施例2：3-（1-オキソ-5-（2,2,6,6-テトラメチルピペリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-171）

10

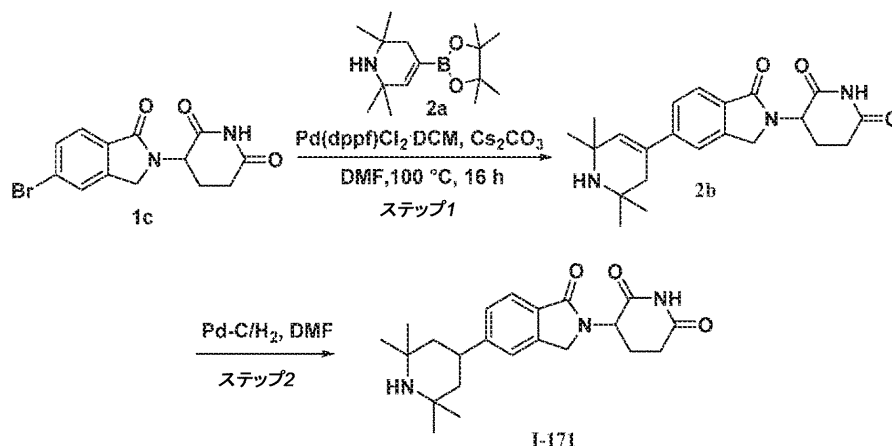
20

30

40

50

【化 3 4】



ステップ1：3-（1-オキソ-5-（2，2，6，6-テトラメチル-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（2b）

密閉チューブ内のDMF（5mL）中の1c（150mg、0.46mmol）の攪拌溶液をアルゴンで5分間パージした後、2，2，6，6-テトラメチル-4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ピペリジン（2a、185mg、0.69mmol）、Cs₂CO₃（300mg、0.92mmol）及びPd（dppf）Cl₂・DCM（19mg、0.02mmol）を添加し、得られた混合物を再びアルゴンで5分間パージした。次いで、反応混合物を90℃で5時間加熱し、その後、反応混合物を室温に冷却し、水を加え、EtOAcで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー（15%MeOH／DCMで溶出）で精製して、2bを褐色固体として得た（35mg、0.092mmol、収率20%）。MS [M+H]⁺=382.3.

【0650】

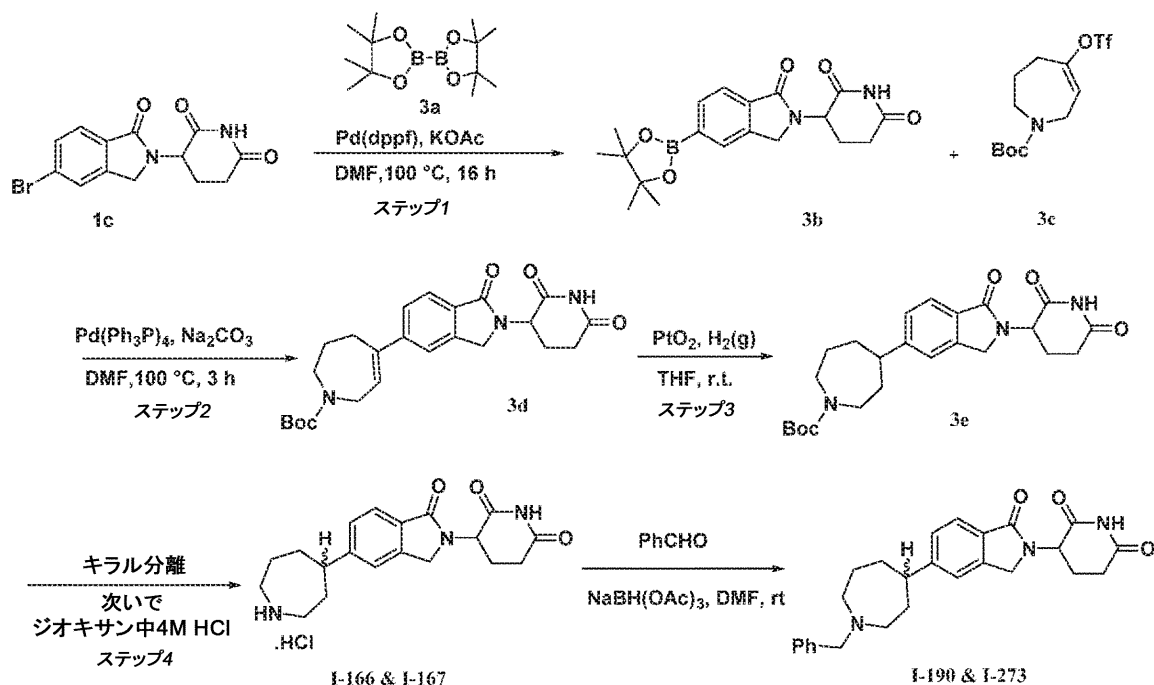
ステップ2．3-（1-オキソ-5-（2，2，6，6-テトラメチルピペリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-171）

DMF（2mL）中の3-（1-オキソ-5-（2，2，6，6-テトラメチル-1，2，3，6-テトラヒドロピリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（2b、25mg、0.07mmol）の攪拌溶液にPd/C（5mg）を加えた。得られた混合物を水素雰囲気下（バルーン）において室温で5時間攪拌した。次いで、反応混合物を、セライト（登録商標）濾過助剤パッドを通して濾過し、濾液を濃縮乾固した。粗物質を逆相HPLC（0.05%ギ酸を含むMeCN／H₂O）により精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、濃縮乾固して、I-171をオフホワイトの固体として得た（11mg、0.03mmol、収率44%）。MS [M+H]⁺=384.4. ¹H NMR（600MHz，DMSO-d₆）：δ 11.0（s，1H），8.33-8.32（m，1H），7.68（d，J=8.0Hz，1H），7.5（s，1H），7.43（d，J=8.4Hz，1H），5.12（dd，J=13.2，4.8Hz，1H），4.36（d，J=17.4Hz，1H），4.31（d，J=17.4Hz，1H），2.95-2.90（m，1H），2.43-2.39（m，2H），2.00-1.99（m，2H），1.54-1.50（m，2H），1.52-1.50（m，2H），1.26（s，6H），1.23（s，6H）.

【0651】

実施例3：3-（5-（1-ベンジルアゼパン-4-イル）-1-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）及び（I-273）のジアステレオマー

【化 3 5】



ステップ1：3-（1-オキソ-5-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（3b）

密閉チューブ内のDMF（20 mL）中の1c（3.0 g、9.28 mmol）の攪拌溶液にビス（ピナコラート）ジボロン（3a、2.6 g、10.2 mmol）、KOAc（2.37 g、27.9 mmol）及びPdCl₂（dppf）₂（0.22 g、0.28 mmol）を加えた。反応混合物をアルゴンで5分間パージし、密閉し、次いで100℃で16時間加熱した。水を反応混合物に加え、室温で15分間攪拌した。固体を沈殿させ、濾過し、真空下で乾燥させて、3bを褐色の固体として得た（2.3 g、6.2 mmol、収率66%）。MS [M+H]⁺=371.0。

【0652】

ステップ2：5-（（2，6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1-オキソイソインドリン-5-イル）-2，3，4，7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボン酸tert-ブチル（3d）

5-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-2，3，4，7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボン酸tert-ブチル3cは、国際公開第2007/111904号パンフレットに報告されているように調製した。

【0653】

密閉チューブ内のDMF（10.0 mL）中の3b（1.0 g、2.70 mmol）の攪拌溶液に5-（（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシ）-2，3，4，7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-1-カルボン酸tert-ブチル（3c、1.19 g、3.24 mmol）、Pd（PPh₃）₄（0.16 g、0.13 mmol）及びNa₂CO₃（0.85 g、8.10 mmol）を加えた。混合物をアルゴンで5分間パージした後、密閉し、100℃で3時間加熱した。この後、反応物を冷却し、水を加えた後、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（60～70% EtOAc／ヘキサンで溶出）で精製して、3dを褐色の固体として得た（350 mg、0.796 mmol、収率29%）。MS [M+H]⁺=440.0。

【0654】

ステップ3: 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)アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3e)。

THF(10mL)中の3d(0.35g、0.80mmol)の攪拌溶液にPtO₂(100mg)を加えた。混合物を水素バルーン下で5時間攪拌した。次いで、反応混合物をセライト(登録商標)濾過助剤の層で濾過し、次いで減圧下で濃縮した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(40~50%EtOAc/ヘキサンで溶出)で精製し、3eをジアステレオマーの混合物からなる白色固体として得た(0.31g、0.70mmol、収率88%)。MS[M+H]⁺=442.0。

【0655】

ステップ4a: 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)アゼパン-1-カルボン酸tert-ブチル(3e)のキラル分離

Kinetex(150mm×21mm)、5.0μカラム、移動相A=水中0.05%TF A; 移動相B=アセトニトリルからなる溶離液を使用して、25℃で20mL/分の流量、20~70%の移動相B: 移動相Aで20分間にわたり3e(350mg)のキラル分離を行った。これらの条件下で2つの化合物、3e(ピーク1)R_t=11.64分及び3e(ピーク2)R_t=17.41分が分離された。ピーク1及びピーク2に対応する画分を収集し、減圧下で濃縮し、次いで飽和NaHCO₃水溶液で中和した後、DCMで抽出した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、ピーク1(50mg)及びピーク2(45mg)を白色固体として得た。MS[M+H]⁺=442.0。

【0656】

ステップ4b: 3-(5-(アゼパン-4-イル)-1-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及びI-167)

ジオキサン(2.0mL)中の3e(ピーク1)(50mg、0.113mmol)の0℃の攪拌溶液にジオキサン(0.5mL)中の4M HClを加えた。次いで、反応物を攪拌し、2時間かけて室温まで温めた。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーAを白色固体として得た(40mg、0.106mmol、94%、塩酸塩)。MS[M+H]⁺=342.3。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 7.74(d, J=8.1Hz, 1H), 7.49(1H, s), 7.43(d, J=8.4Hz, 1H), 5.14(dd, J=13.5, 5.1Hz, 1H), 4.48-4.46(m, 2H), 3.74-3.71(m, 1H), 3.68-3.63(m, 2H), 3.59-3.55(m, 1H), 3.44-3.37(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.90-2.78(m, 2H), 2.51-2.47(m, 1H), 2.16-2.08(m, 5H), 2.00-1.80(m, 2H)。

【0657】

ジオキサン(2.0mL)中の3e(ピーク2)(40mg、0.091mmol)の0℃の攪拌溶液にジオキサン(0.5mL)中の4M HClを加えた。次いで、反応物を攪拌し、2時間かけて室温まで温めた。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮して、ジアステレオマーBを白色固体として得た(30mg、0.079mmol、収率87%、塩酸塩)。MS[M+H]⁺=342.4。¹H NMR(CD₃OD, 300MHz): δ 7.74(d, J=7.5Hz, 1H), 7.49(s, 1H), 7.42(d, J=7.8Hz, 1H), 5.15(dd, J=13.5, 5.1Hz, 1H), 4.47-4.45(d, 2H), 3.74-3.71(m, 1H), 3.67-3.62(m, 3H), 3.58-3.55(m, 1H), 3.43-3.38(m, 2H), 3.02(m, 1H), 2.90-2.78(m, 2H), 2.51-2.48(m, 1H), 2.17-2.08(m, 5H), 2.09-1.87(m, 1H)。

【0658】

ステップ5: 3-(5-(1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンのジアステレオマー(I-190及びI-273)

10

20

30

40

50

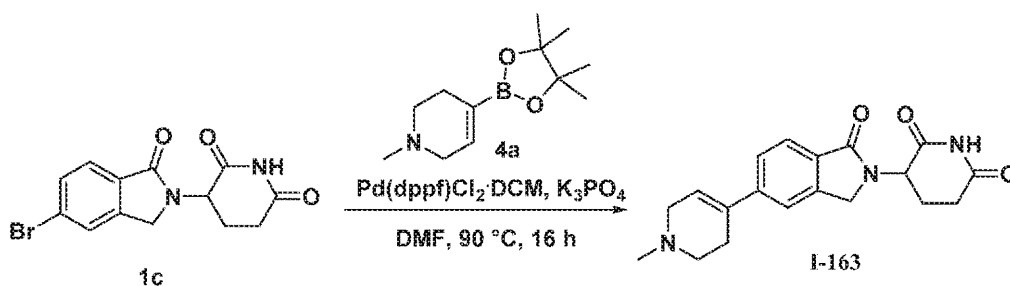
化合物 I-190 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-166 (80 mg、0.21 mmol) 及びベンズアルデヒド (27 mg、0.25 mmol) から調製した。出発物質を完全に消費した後、粗反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えた。得られた混合物を DCM で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固させた。得られた固体をエーテル (5 mL) 及び EtOAc (0.1 mL) で洗浄し、I-190 をオフホワイトの固体として得た (55 mg、0.13 mmol、収率 60%)。絶対立体化学は、知られておらず、任意に割り当てられた。MS [M+H]⁺ = 439.1. ¹H NMR (CD₃OD, 600 MHz): δ 7.69 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.39–7.36 (m, 3H), 7.32–7.30 (m, 2H), 7.26–7.24 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 8.8, 3.2 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.71 (2H, s), 2.98–2.97 (m, 1H), 2.92–2.86 (m, 2H), 2.80–2.74 (m, 4H), 2.47–2.45 (m, 1H), 2.16–2.14 (m, 1H), 1.94–1.84 (m, 1H), 1.80 (m, 1H).

【0659】

化合物 I-273 は、I-190 について上記したのと同様の方法で I-167 (80 mg、0.21 mmol) 及びベンズアルデヒド (27 mg、0.25 mmol) から調製した。I-273 をオフホワイトの固体として単離した (55 mg、0.13 mmol、収率 60%)。絶対立体化学は、知られておらず、任意に割り当てられた。MS [M+H]⁺ = 439.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 11.0 (1H, s), 7.62 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.38–7.32 (m, 5H), 7.24–7.23 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 8.8, 3.6 Hz, 1H), 4.31 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 2.96–2.88 (m, 2H), 2.76–2.69 (m, 1H), 2.67–2.62 (m, 3H), 2.61–2.50 (m, 2H), 2.46–2.36 (m, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.82 (m, 2H).

【0660】

実施例 4: 3-(5-(1-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-163) 【化 36】



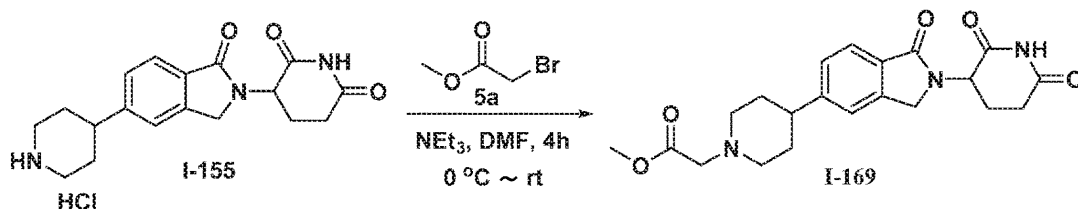
密閉チューブ内の DMF (3.0 mL) 中の 1c (50 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液をアルゴンで 5 分間パージした後、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (4a、55 mg、0.24 mmol)、K₃PO₄ (94 mg、0.44 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (9 mg、0.011 mmol) を加えた。次いで、得られた混合物をアルゴンで 5 分間パージし、次いで 90 °C に 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、次いで減圧下で濃縮した。粗物質を、10% MeOH/DCM で溶出する分取 TLC により精製して、I-163 をオフホワイトの固体として得た (9.0 mg、0.03 mmol、収率 12%)。MS [M+H]⁺ = 340.3. ¹H

NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) : δ 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.58 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 6.28 (brs, 1H), 5.00 (dd, $J=13.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 3.07 (brs, 2H), 2.68–2.60 (m, 4H), 2.35–2.32 (m, 2H), 2.27 (s, 3H) 2.06–1.99 (m, 1H).

【0661】

実施例5：2-(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)ピペリジン-1-イル)酢酸メチル (I-169)

【化37】

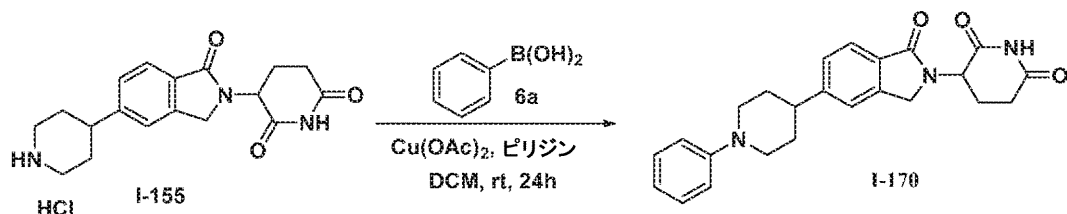


DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.27 mmol) の攪拌溶液に NEt_3 (0.095 mL、0.69 mmol) を 0°C で加え、得られた溶液を 10 分間攪拌した。次いで、2-ブロモ酢酸メチル (5a、50 mg、0.33 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応物を水で急冷し、 $EtOAc$ (2×10 mL) で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、I-169 を白色固体として得た (39 mg、0.097 mmol、収率 36%)。MS $[M+H]^+ = 400.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : δ 10.99 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=13.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.27 (s, 2H) 2.95–2.87 (m, 3H), 2.67–2.57 (m, 2H), 2.49–2.36 (m, 1H), 2.33–2.27 (m, 2H), 2.00–1.97 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 4H)。

【0662】

実施例6：3-(1-オキソ-5-(1-フェニルピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-170)

【化38】



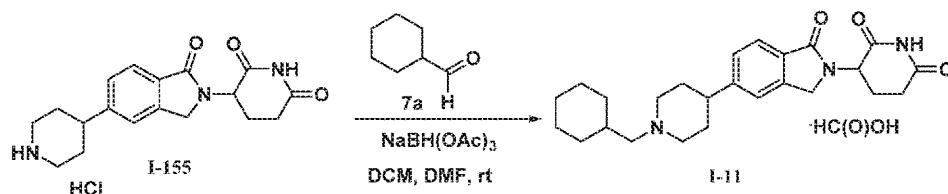
DCM (0.5 mL) 中の 3-(1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン I-155 (50 mg、0.14 mmol) にピリジン (0.63 mL、0.46 mmol) を室温で加えた。10 分間攪拌した後、フェニルボロン酸 (6a、22 mg、0.18 mmol) 及び酢酸銅 (13 mg、0.076 mmol) を加え、反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。水を加え、得られた混合物を $EtOAc$ で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を逆相 HPLC (MeCN/ H_2O) により精製した。所望の生成物を含有する画分を濃縮乾固して、表題化合物 I-170 をオフホ

ワイトの固体として得た (3 mg、収率 5%)。MS $[M+H]^+ = 404.5$ 。 ^1H NMR (CDCl₃, 600 MHz): δ 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.39 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30–7.25 (m, 2H), 7.00 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 6.88–6.86 (m, 1H), 5.25–5.20 (m, 1H), 4.48 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J=15.6$ Hz, 1H), 3.84–3.82 (m, 2H), 2.93–2.91 (m, 1H), 2.86–2.75 (m, 4H), 2.40–2.35 (m, 1H), 2.25–2.18 (m, 1H), 1.96–1.92 (m, 4H)。

【0663】

実施例 7: 3-(5-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-11)

【化39】



DCM (0.6 mL) 及び DMF (0.6 mL) 中の I-155 (20 mg、0.055 mmol) 及びシクロヘキサンカルバルデヒド 7a (0.02 mL、0.17 mmol) の攪拌溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (35 mg、0.17 mmol) を一度に加え、反応混合物を室温で一晩激しく攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をギ酸水溶液 (H₂O 中 0.1 M) 及び MeCN で希釈した。得られた溶液を逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む MeCN/H₂O) により直接精製した。所望の生成物を含有する純粋な画分を合わせ、濃縮して、I-11 のギ酸塩 (15.3 mg、0.033 mmol、収率 59%、ギ酸塩) を白色固体として得た。MS $[M+H]^+ = 424.6$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.00–2.82 (m, 3H), 2.69–2.54 (m, 2H), 2.39 (qd, $J=13.4, 4.6$ Hz, 1H), 2.12 (d, $J=7.2$ Hz, 2H), 2.04–1.91 (m, 3H), 1.83–1.57 (m, 9H), 1.55–1.43 (m, 1H), 1.30–1.06 (m, 3H), 0.84 (q, $J=13.2$ Hz, 2H)。 ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d₆): δ 172.91, 171.11, 168.04, 150.71, 142.47, 129.74, 126.92, 122.92, 121.71, 65.18, 54.21, 51.53, 47.10, 42.35, 34.62, 33.12, 31.37, 31.23, 26.42, 25.60, 22.52。

【0664】

実施例 8: 3-(5-(1-ベンジルピペリジン-4-イル)-1-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)

10

20

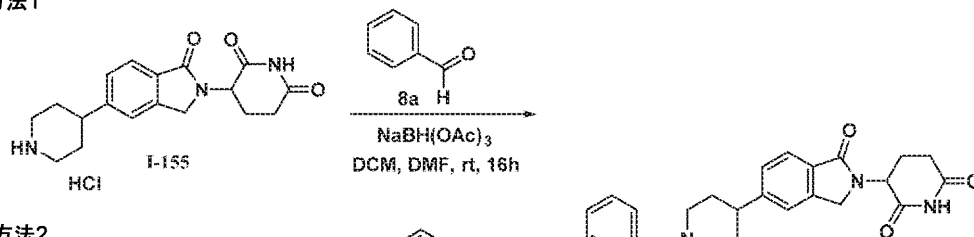
30

40

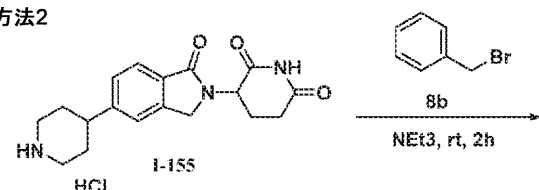
50

【化 40】

方法1



方法2



実施例 8 は、2つの異なる方法で調製された。

【0665】

方法 1 — 還元的アミノ化手順經由：

DMF (5 mL)、DCM (5 mL) 及びベンズアルデヒド (157 mg、1.5 mmol) の混合物中の **I-155** (450 mg、1.2 mmol) の攪拌溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (0.78 g、3.7 mmol) を一度に加えた。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応塊を減圧下で濃縮し、 NaHCO_3 溶液で中和し、DCM で抽出した。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、淡褐色固体を得た。次いで、固体をカラムクロマトグラフィーにより精製し、0~10% $\text{NEt}_3/\text{EtOAc}$ で溶出して、**I-57** を白色固体として得た (210 mg、0.50 mmol、収率 42%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 418$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.98 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=4.4$ Hz, 4H), 7.29–7.23 (m, 1H), 5.10 (dd, $J=13.3$, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.51 (s, 2H), 2.99–2.84 (m, 3H), 2.71–2.56 (m, 2H), 2.46–2.31 (m, 1H), 2.16–1.94 (m, 3H), 1.84–1.64 (m, 4H)。

【0666】

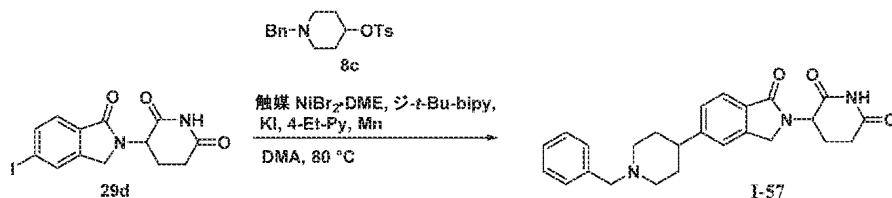
方法 2 — アルキル化反応經由：

DMF (0.8 mL) 中の **I-155** (80 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に NEt_3 (0.09 mL、0.62 mmol) を加え、得られた混合物を 15 分間攪拌した。次いで、臭化ベンジル (0.03 mL、0.27 mmol) を加え、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、得られた残留物を Et_2O で洗浄し、次いでデカントした。残った残留物を高真空下で乾燥させて、**I-57** をオフホワイトの固体として得た (50 mg、0.12 mmol、収率 54%)。

【0667】

I-57 の調製も、以下の手順を使用して、中間体 **29d** から単一のステップで達成された (**29d** の調製は、実施例 29 に概説されている)：

【化 41】



10

20

30

40

50

DMA (0.67 mL) 中の 29d (50 mg、0.135 mmol)、tert-ブチル 1-ベンジルピペリジン-4-イル 4-メチルベンゼンスルホネート (8c、65 mg、0.19 mmol)、NiBr₂·DME (4.2 mg、0.014 mmol)、ジ-tert-Bu-bipy (3.6 mg、0.014 mmol)、KI (22.4 mg、0.135 mmol) 及びマンガン粉末 (15 mg、0.27 mmol) の混合物に 4-エチルピリジン (15 µL、0.14 mmol) を加え、反応混合物を 80℃で 4.5 時間激しく攪拌した。次いで、反応混合物を、セライト (登録商標) 濾過助剤の短いパッドを通して濾過し、DCM で溶出した。得られた溶液をヘプタンとの共沸により濃縮した。粗生成物を、EtOAc 中の NEt₃ (0~10%) で溶出するシリカゲルのクロマトグラフィーにより精製して、I-57 (24.5 mg、0.059 mmol、収率 43.4%) を白色固体として得た。

10

【0668】

表 1 の以下の化合物は、実施例 8 (方法 1) に記載された還元的アミノ化手順に従い、中間体 I-154 及び対応するアルデヒドから調製された。

【0669】

【表 70】

表 1:

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-119	3-(5-(1-((1H-ピロール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	407.2
I-127	3-(5-(1-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	459.2
I-137	3-(5-(1-((1H-インダゾール-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキシソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	458.2
I-154	3-(1-オキシ-5-(1-((4-フェニル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)ソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2

20

30

【0670】

40

50

【表 7 1】

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-132	3-(5-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピリミジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	459.2
I-141	3-(5-(1-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]チアジン-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	491.2
I-136	3-(5-(1-((1H-インドール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	457.2
I-116	3-(5-(1-((1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	408.2
I-139	3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド	461.2
I-126	3-(5-(1-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	459.2
I-131	3-(1-オキソ-5-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	459.2
I-259	3-(1-オキソ-5-(1-((2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	474.2
I-115	3-(5-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	422.2
I-121	3-(5-(1-((1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	436.2
I-152	3-(1-オキソ-5-(1-((2-フェニル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2
I-129	3-(5-(1-((1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	436.2
I-143	3-(5-(1-((2-(tert-ブチル)チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	481.2
I-125	3-(5-(1-((6-メチルイミダゾ[2,1-b]チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	478.2
I-151	3-(1-オキソ-5-(1-((3-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	485.2
I-147	3-(5-(1-((2-モルホリノピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	505.3
I-86	N-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド	475.2
I-148	3-(1-オキソ-5-(1-((3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2
I-149	3-(5-(1-((6-メチル-1H-インドール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	471.2
I-120	3-(5-(1-((1H-イミダゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	408.2

10

20

30

40

【 0 6 7 1】

50

【表 7 2】

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-146	3-(5-(1-((5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソ イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	448.2
I-135	3-(1-オキソ-5-(1-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジ ン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	462.2
I-140	3-(5-(1-((1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	458.2
I-122	3-(5-(1-((2-アミノピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン- 2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	435.2
I-130	3-(5-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-5-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン- 2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	475.2
I-124	3-(5-(1-((5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	437.2
I-123	3-(5-(1-((6-アミノピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2- イル)ピペリジン-2,6-ジオン	434.2
I-142	3-(1-オキソ-5-(1-((2-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	489.3
I-117	3-(5-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン ドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	422.2
I-201	3-(1-オキソ-5-(1-((3-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4- イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	485.2
I-145	3-(5-(1-((2-シクロヘキシルチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソ インドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	507.2
I-300	3-(5-(1-((3-((3S,5S)-アダマンタン-1-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン- 4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	542.3
I-134	3-(5-(1-((1-シクロブチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1- オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	463.2
I-128	3-(1-オキソ-5-(1-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリ ン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	458.2
I-205	3-(5-(1-(4-ヒドロキシ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ベンジル)ピペリジン-4- イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	546.3
I-59	3-(1-オキソ-5-(1-(ピリジン-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン	419.2
I-60	3-(1-オキソ-5-(1-(ピリジン-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン	419.2
I-58	3-(1-オキソ-5-(1-(ピリジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン	419.2

【0 6 7 2】

表 2 の以下の化合物は、実施例 8（方法 2）に記載されたアルキル化手順に従い、中間
体 I-155 及び対応するハロゲン化物から調製された。

【0 6 7 3】

10

20

30

40

50

【表 7 3】

表 2:

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-204	3-(5-(1-((1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	410.2
I-243	3-(1-オキソ-5-(1-((5-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	554.2
I-199	3-(1-オキソ-5-(1-((5-フェニル-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	486.2
I-211	3-(1-オキソ-5-(1-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	501.2
I-10	3-(5-(1-((2-クロロチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	459.1
I-238	3-(1-オキソ-5-(1-(チアゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	425.2
I-221	3-(5-(1-((7-メチル-4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	500.2
I-213	3-(1-オキソ-5-(1-((4-オキソ-3,4-ジヒドロチエノ[3,2-d]ピリミジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	492.2
I-254	2-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル	467.2
I-246	3-(5-(1-(イソオキサゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	409.2
I-245	3-(5-(1-((3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	423.2
I-258	3-(5-(1-((3-シクロヘキシルイソオキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	491.3
I-203	3-(5-(1-((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	472.2
I-198	3-(5-(1-((1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	500.2
I-217	6-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ピコリノニトリル	444.2
I-219	3-(5-(1-((1H-インダゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	458.2
I-214	3-(1-オキソ-5-(1-(キノリン-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	469.2
I-235	3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド	453.2
I-200	3-(5-(1-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	475.2
I-239	3-(1-オキソ-5-(1-(キノキサリン-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	470.2

【 0 6 7 4 】

10

20

30

40

50

【表 7 4】

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-241	3-(1-オキソ-5-(1-((3-(m-トリル)-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	500.2
I-43	3-(5-(1-((1H-インダゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	458.2
I-232	3-(5-(1-((7-フルオロキノリン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	487.2
I-207	3-(5-(1-((2-(4-クロロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	533.2
I-251	3-(5-(1-((5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	499.2
I-226	3-(5-(1-(イソキノリン-1-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	469.2
I-257	3-(5-(1-((5-メチル-2-フェニルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	499.2
I-56	3-(1-オキソ-5-(1-((3-フェニル-1,2,4-オキサジアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	486.2
I-208	3-(5-(1-((7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	489.2
I-229	tert-ブチル(5-((4-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)ピペリジン-1-イル)メチル)-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-2-イル)カルバメート	608.2
I-240	3-(5-(1-((2-(4-フルオロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	517.2
I-233	3-(5-(1-((5-メチル-2-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)オキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	567.2
I-88	3-(5-(1-((3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	490.2
I-64	3-(5-(1-(3,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	454.2
I-225	3-(5-(1-(4-(5-メチルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	565.2
I-38	2-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル	443.2
I-255	3-(1-オキソ-5-(1-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	525.3
I-75	3-(1-オキソ-5-(1-(4-プロピルベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	460.3
I-244	3-(5-(1-(4-((4-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	542.2
I-74	3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸	462.2
I-248	3-(5-(1-(4-(メトキシメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	462.2

【 0 6 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 7 5】

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-79	3-(5-(1-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2
I-77	3-(5-(1-(4-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2
I-32	3-(5-(1-(4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	448.2
I-216	3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	525.2
I-76	3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	486.2
I-29	3-(5-(1-(2,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	454.2
I-91	3-(5-(1-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2
I-36	3-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンゾニトリル	443.2
I-70	3-(5-(1-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	468.2
I-236	3-(5-(1-(3-(ホルホルノスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	567.2
I-95	3-(1-オキソ-5-(1-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	420.2
I-110	3-(5-(1-(4-(シクロペンチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	486.3
I-65	2-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ピリミジン-5-カルボニトリル	445.2
I-67	3-(5-(1-(2-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	448.2
I-83	3-(5-(1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-6-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	476.2
I-252	3-(5-(1-(4-(ジフルオロメチル)スルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	532.2
I-87	3-(5-(1-((2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	498.2
I-69	3-(5-(1-(3-フルオロ-4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	450.2
I-68	3-(5-(1-((2-メトキシピリミジン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	450.2
I-107	3-(5-(1-(3-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	474.3
I-108	3-(5-(1-(3-イソプロポキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	476.3

【 0 6 7 6 】

10

20

30

40

50

【表 7 6】

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-78	3-(1-オキソ-5-(1-((5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	487.2
I-89	3-(1-オキソ-5-(1-(4-(tert-ベンジル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	488.3
I-82	3-(5-(1-((2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	476.2
I-93	3-(5-(1-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2
I-206	2-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトニトリル	457.2
I-113	3-(5-(1-(2,4-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	486.1
I-106	3-(1-オキソ-5-(1-(2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	486.2
I-81	3-(5-(1-(4-シクロブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	472.3
I-218	2-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)アセトニトリル	473.2
I-104	3-(5-(1-(2-シクロプロピルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	458.2
I-101	3-(5-(1-(2,4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	454.2
I-42	3-(5-(1-(2,4-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	446.2
I-227	3-(5-(1-(4-(4-メトキシピペリジン-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	531.3
I-228	3-(5-(1-(4-(イソプロピルチオ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	492.2
I-24	3-(5-(1-(2,6-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	454.2
I-231	2-(4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)酢酸	476.2
I-73	3-(5-(1-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	468.2
I-237	4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド	525.2
I-63	3-(5-(1-(4-(フルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	450.2
I-114	3-(1-オキソ-5-(1-(キノリン-8-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	469.2
I-80	3-(5-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	484.2

【 0 6 7 7 】

【表 7 7】

化合物 番号	化合物名	MS [M+1]
I-234	3-(5-(1-((2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	508.2

10

20

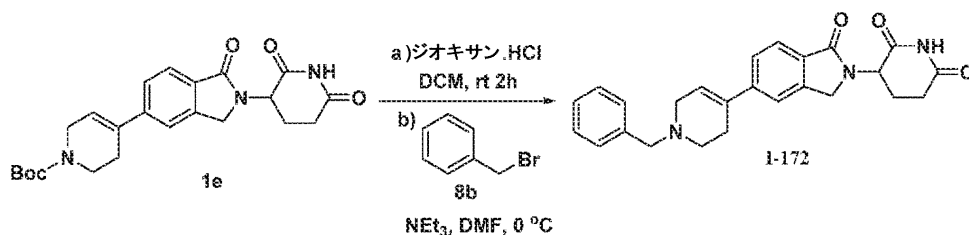
30

40

50

【0678】

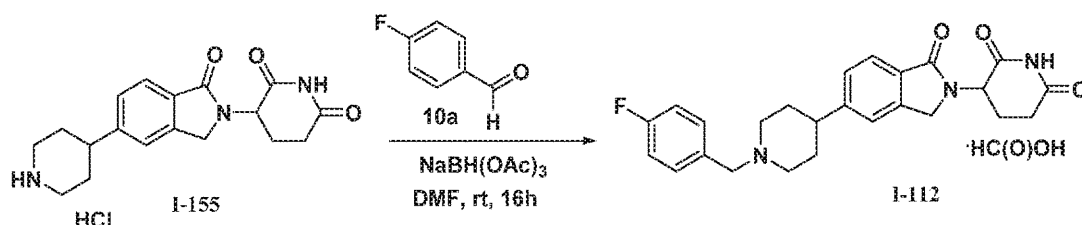
実施例9：3-（5-（1-ベンジル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-172）
【化42】



ジオキサン（2.0 mL）中の4 N HClの溶液を室温でDCM（2.0 mL）中の1e（300 mg、0.71 mmol）に加え、得られた混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固し、得られた残留物をエーテルで洗浄し、デカントし、次いで高真空下で乾燥させた。粗物質をDMF（3.0 mL）に溶解し、次いでNEt₃（0.46 mL、2.48 mmol）を加えた。混合物を氷浴で10分間冷却した後、臭化ベンジル（8b、0.08 mL、0.663 mmol）を滴下した。次いで、得られた反応混合物を0 °Cで1時間撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗物質を逆相HPLC（MeCN/H₂O）により精製した。所望の生成物を含む画分を収集し、濃縮乾固して、I-172をオフホワイトの固体として得た（30 mg、0.071 mmol、収率10%）。MS [M+H]⁺ = 416.4. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.99（s, 1H）, 7.77–7.69（m, 2H）, 7.66–7.57（m, 3H）, 7.51（d, J = 3.0 Hz, 3H）, 6.32（s, 1H）, 5.12（dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H）, 4.54–4.40（m, 3H）, 4.34（d, J = 17.5 Hz, 1H）, 3.83（s, 2H）, 3.65（brs, 1H）, 2.99–2.80（m, 3H）, 2.70–2.55（m, 2H）, 2.11–1.92（m, 1H）。

【0679】

実施例10：3-（5-（1-（4-フルオロベンジル）ピペリジン-4-イル）-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（I-112）
【化43】



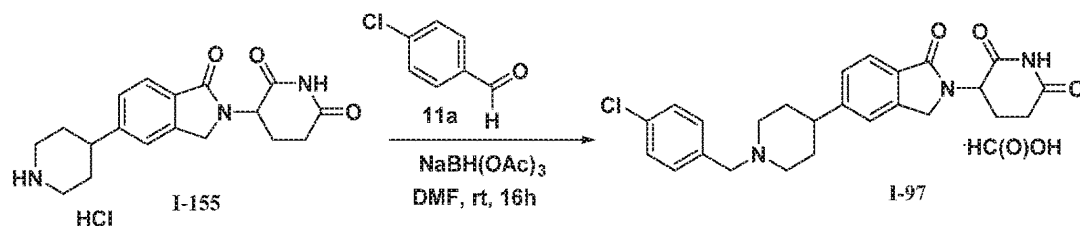
DMF（2 mL）中のI-155（60 mg、0.17 mmol）及び4-フルオロベンズアルデヒド（10a、0.05 mL、0.5 mmol）の溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（105 mg、0.495 mmol）を一度に加え、混合物を室温で一晩激しく撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物をギ酸水溶液（H₂O中0.1 M）及びMeCNで希釈した。得られた溶液を逆相HPLC（0.1%ギ酸を含むMeCN/H₂O）により直接精製した。所望の生成物を含有する純粋な画分を合わせ、濃縮し、生成物を凍結乾燥して、I-112のギ酸塩（41.0 mg、0.094 mmol、収率57%、ギ酸塩）を白色固体として得た。MS [M+H]⁺ = 436.4. ¹H NMR（400 MHz, D₂O）：δ 8.45（s, 1H）, 7.80（d,

$J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.60 - 7.43$ (m, 4 H), 7.26 (t, $J = 8.7 \text{ Hz}$, 2 H), 5.17 (dd, $J = 13.3$, 5.3 Hz , 1 H), 4.60 (d, $J = 17.4 \text{ Hz}$, 1 H), 4.51 (d, $J = 17.6 \text{ Hz}$, 1 H), 4.36 (s, 2 H), 3.66 (d, $J = 12.3 \text{ Hz}$, 2 H), 3.20 (t, $J = 12.6 \text{ Hz}$, 2 H), 3.07 (t, $J = 12.5 \text{ Hz}$, 1 H), $3.02 - 2.83$ (m, 2 H), 2.55 (qd, $J = 12.9$, 5.3 Hz , 1 H), $2.35 - 2.24$ (m, 1 H), 2.19 (d, $J = 14.2 \text{ Hz}$, 2 H), $2.05 - 1.85$ (m, 2 H). ^{13}C NMR (100 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ 172.91 , 171.10 , 168.04 , 161.22 (d, $J = 242 \text{ Hz}$), 150.63 , 142.47 , 134.70 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$), 130.62 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 129.76 , 126.93 , 122.92 , 121.73 , 114.85 (d, $J = 20.8 \text{ Hz}$), 61.44 , 53.40 , 51.53 , 47.10 , 42.17 , 33.05 , 31.23 , 22.52 .

【0680】

実施例 11: 3-(5-(1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-97)

【化 44】

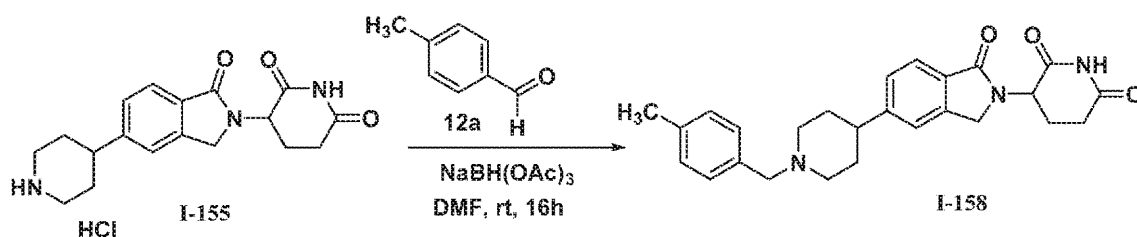


化合物 I-97 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (70 mg、0.19 mmol) 及び 4-クロロベンズアルデヒド (11a、81 mg、0.58 mmol) から調製した。反応が完了したら、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質を Et_2O で粉砕し、デカントした。次いで、残った残留物を逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$) により精製した。溶媒の濃縮により、I-97 のギ酸塩をオフホワイトの固体として得た (18 mg、0.036 mmol、収率 19%、ギ酸塩)。MS $[\text{M} + \text{H}]^+ = 452.4$. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.90 (s, 1 H), 7.79 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), $7.35 - 7.29$ (m, 6 H), $5.23 - 5.19$ (dd, $J = 13.2 \text{ Hz}$, 5.2 Hz , 1 H), 4.45 (d, $J = 14 \text{ Hz}$, 1 H), 4.3 (d, $J = 16 \text{ Hz}$, 1 H), 3.50 (s, 2 H), $3.00 - 2.82$ (m, 4 H), $2.65 - 2.55$ (m, 2 H), $2.36 - 2.32$ (m, 1 H), $2.21 - 2.19$ (m, 1 H), $2.09 - 2.08$ (m, 2 H), $1.82 - 1.80$ (m, 3 H).

【0681】

実施例 12: 3-(5-(1-(4-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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)

【化 45】



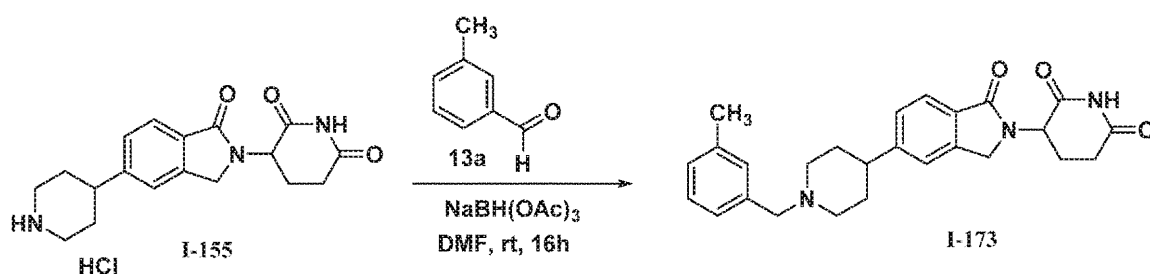
化合物 I-158 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (50 mg

、0.14 mmol) 及び 4-メチルベンズアルデヒド (12a、20 mg、0.16 mmol) から調製した。後処理後、DCM中の5% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、I-158をオフホワイトの固体として得た (25.3 mg、0.059 mmol、収率42%)。MS $[M+H]^+ = 432.5$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 11.0 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.38–7.36 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.28 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 5.11 (dd, $J=13.6, 5.2$ Hz, 1H), 4.48 (d, $J=18.4$ Hz, 1H), 4.32–4.28 (m, 3H), 3.43–3.40 (m, 2H), 3.03–2.86 (m, 4H), 2.73–2.57 (m, 2H), 2.42–2.34 (m, 4H), 2.11–1.96 (m, 4H)。

【0682】

実施例13: 3-(5-(1-(3-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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46】

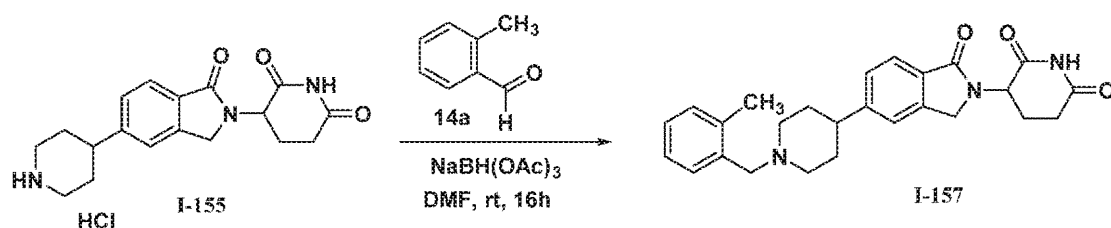


化合物I-173は、実施例8に記載の還元的アミノ化により、I-155 (50 mg、0.14 mmol) 及び 3-メチルベンズアルデヒド (13a、20 mg、0.16 mmol) から調製した。後処理後、粗物質を逆相HPLC (0.05%ギ酸を含むMeCN/H₂O) で精製した。画分を収集し、濃縮乾固して、I-173のギ酸塩をオフホワイトの固体として得た (18.5 mg、0.039 mmol、収率27%、ギ酸塩)。MS $[M+H]^+ = 432.6$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 600 MHz): δ 10.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.18–7.11 (m, 2H), 7.08 (d, $J=7.4$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.03–2.85 (m, 3H), 2.73–2.56 (m, 2H), 2.39 (dd, $J=13.0, 4.5$ Hz, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.15 (t, $J=10.7$ Hz, 2H), 1.99 (dd, $J=9.0, 3.7$ Hz, 1H), 1.83–1.67 (m, 4H)。

【0683】

実施例14: 3-(5-(1-(2-メチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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47】



10

20

30

40

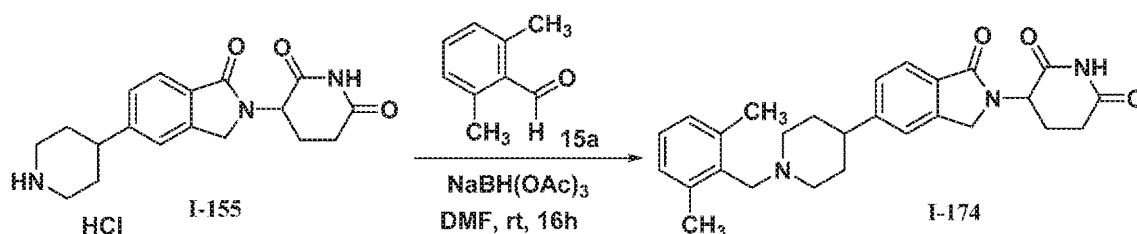
50

化合物 I-157 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (50 mg、0.14 mmol) 及び 2-メチルベンズアルデヒド (14a、20 mg、0.16 mmol) から調製した。後処理後、DCM 中の 5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、I-157 を淡褐色固体として得た (23.3 mg、0.054 mmol、収率 39%)。MS $[M+H]^+ = 432.5$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.98 (s, 1H), 7.77–7.15 (m, 7H), 5.11 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.54–4.19 (m, 3H), 3.58–3.38 (m, 2H), 3.34 (s, 2H), 3.27–3.13 (m, 1H), 3.08–2.82 (m, 2H), 2.74–2.55 (m, 2H), 2.48–2.28 (m, 4H), 2.19–1.92 (m, 4H)。

【0684】

実施例 15: 3-(5-(1-(2,6-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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 48】

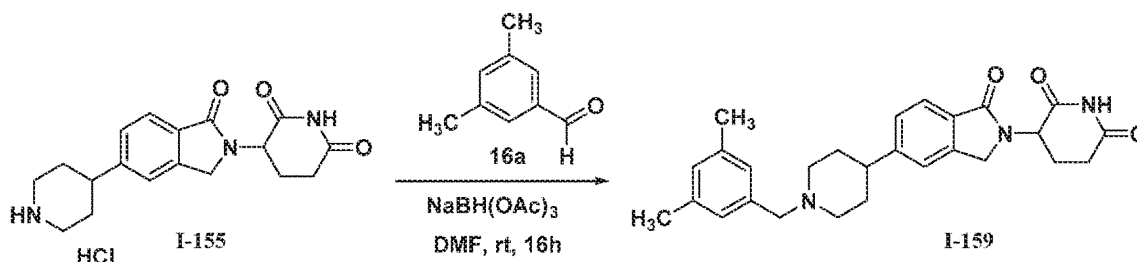


化合物 I-174 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (70 mg、0.19 mmol) 及び 2,6-ジメチルベンズアルデヒド (15a、77 mg、0.57 mmol) から調製した。後処理後、粗物質を Et₂O、EtOAc、次いでヘプタンで粉砕した。得られた固体を高真空下で乾燥させて、I-174 を灰色固体として得た (17 mg、0.038 mmol、収率 20%)。MS $[M+H]^+ = 446.1$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz): δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.37 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05–6.96 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 13.2$ Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 16.8$ Hz, 1H), 4.26 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.93–2.84 (m, 3H), 2.66–2.60 (m, 1H), 2.40–2.36 (m, 7H), 2.20–2.14 (m, 2H), 1.98–1.95 (m, 1H), 1.76–1.73 (m, 2H), 1.63–1.58 (m, 2H)。

【0685】

実施例 16: 3-(5-(1-(3,5-ジメチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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 49】



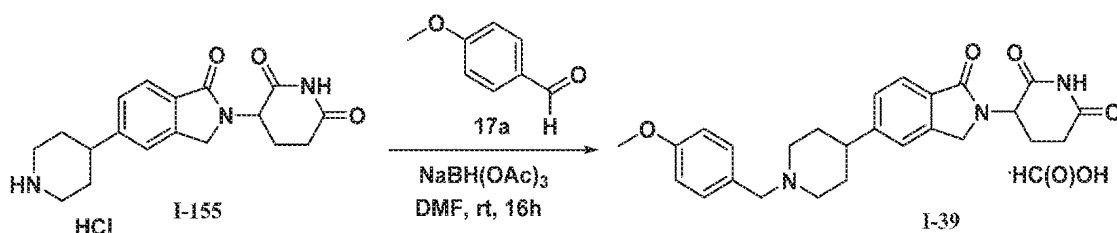
化合物 I-159 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (90 mg

、0.25 mmol) 及び 3,5-ジメチルベンズアルデヒド (16a、110 mg、0.82 mmol) から調製した。反応が完了した後、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質を Et₂O で粉砕し、デカントした。残った残留物を高真空下で乾燥させて、I-159 を褐色固体として得た (70 mg、0.16 mmol、収率 64%)。MS [M+H]⁺ = 446.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.99 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.91 (s, 2H), 6.87-6.86 (m, 1H), 5.09 (dd, J=13.2 Hz, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J=16 Hz, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.93-2.88 (m, 3H), 2.67-2.60 (m, 1H), 2.41-2.37 (m, 1H), 2.26-2.23 (s, 6H), 2.05-1.98 (m, 4H), 1.74-1.67 (m, 4H).

【0686】

実施例 17: 3-(5-(1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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)

【化50】



化合物 I-39 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (90 mg、0.25 mmol) 及び p-アニスアルデヒド (17a、40 mg、0.30 mmol) から調製した。反応が完了した後、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質を Et₂O で粉砕し、デカントした。次いで、残った残留物を逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む MeCN/H₂O) により精製した。溶媒の除去により、I-39 のギ酸塩を黄色の油として得た (40 mg、0.081 mmol、収率 32%、ギ酸塩)。MS [M+H]⁺ = 448.4. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): δ 10.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.63 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.89 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.11 (dd, J=13.3 Hz, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.27 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (s, 2H), 2.95-2.87 (m, 3H), 2.67-2.61 (m, 2H), 2.40-2.32 (m, 1H), 2.10-2.05 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 1H), 1.78-1.60 (m, 4H).

【0687】

実施例 18: 3-(5-(1-(4-ニトリルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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)

10

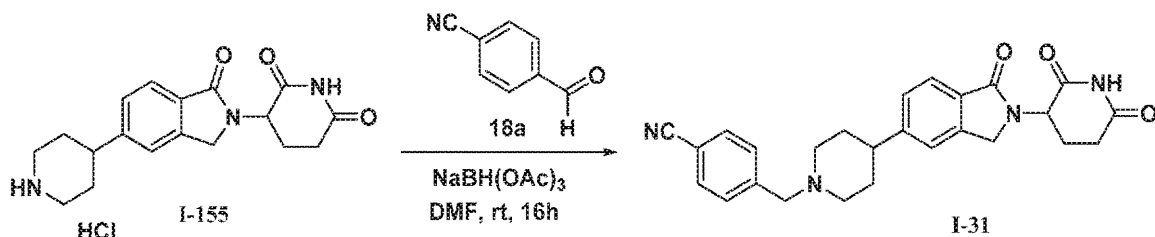
20

30

40

50

【化 5 1】

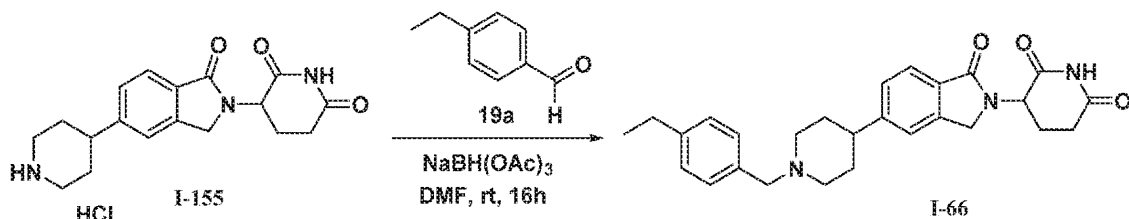


化合物 I-31 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (90 mg、0.25 mmol) 及び 4-ホルミルベンズニトリル (18a、97 mg、0.74 mmol) から調製した。反応が完了した後、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質を Et₂O で粉砕し、デカントした。残った残留物を高真空下で乾燥させて、I-31 を灰色固体として得た (42 mg、0.10 mmol、収率 38%)。MS [M+H]⁺ = 443.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 10.99 (1H, s), 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.50 (1H, s), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.09 (dd, J = 13.6, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.66–2.52 (m, 2H), 2.40–2.32 (m, 2H), 2.13–2.08 (m, 2H), 1.99–1.96 (m, 1H), 1.78–1.70 (m, 4H).

【0688】

実施例 19: 3-(5-(1-(4-エチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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)

【化 5 2】



化合物 I-66 は、実施例 8 に記載の還元的アミノ化により、I-155 (25 mg、0.07 mmol) 及び 4-エチルベンズアルデヒド (19a、11 mg、0.08 mmol) から調製した。後処理後、DCM 中の 5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより粗物質を精製して、I-66 をオフホワイトの固体として得た (11 mg、0.025 mmol、収率 35%)。MS [M+H]⁺ = 446.5. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.98–2.85 (m, 3H), 2.68–2.55 (m, 4H), 2.45–2.32 (m, 1H), 2.11–1.94 (m, 3H), 1.81–1.64 (m, 4H), 1.18 (t, J = 7.6 Hz, 3H).

【0689】

実施例 20: 3-(5-(1-(4-イソプロピルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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

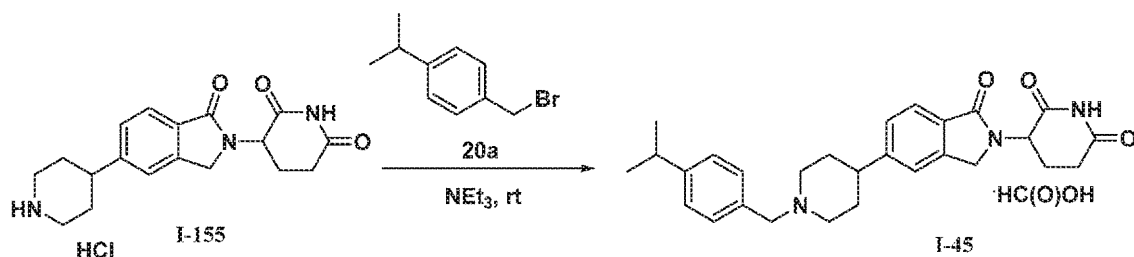
20

30

40

50

【化53】

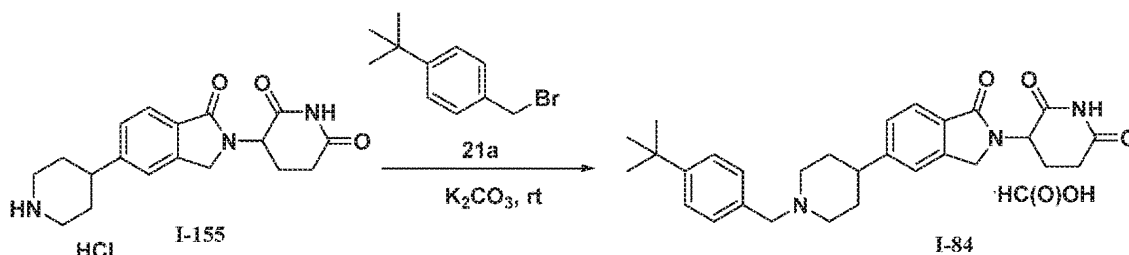


化合物I-45は、実施例8の方法2に記載のアルキル化手順と同様に、I-155 (100mg、0.27mmol)、1-(ブロモメチル)-4-イソプロピルベンゼン (20a、58mg、0.27mmol) 及びNEt₃ (0.077mL、0.55mmol) から調製した。後処理で粗物質を逆相HPLC (0.05%ギ酸を含むMeCN/H₂O) により精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮乾固して、I-45のギ酸塩をオフホワイトの固体として得た (18mg、0.036mmol、収率13%、ギ酸塩)。MS [M+H]⁺=460.5. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.63 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J=6.8Hz, 1H), 7.24 (d, J=8.2Hz, 2H), 7.19 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.10 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.98-2.80 (m, 4H), 2.72-2.57 (m, 2H), 2.43-2.30 (m, 1H), 2.10-1.93 (m, 3H), 1.80-1.64 (m, 4H), 1.20 (d, J=6.9Hz, 6H).

【0690】

実施例21: 3-(5-(1-(4-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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54】



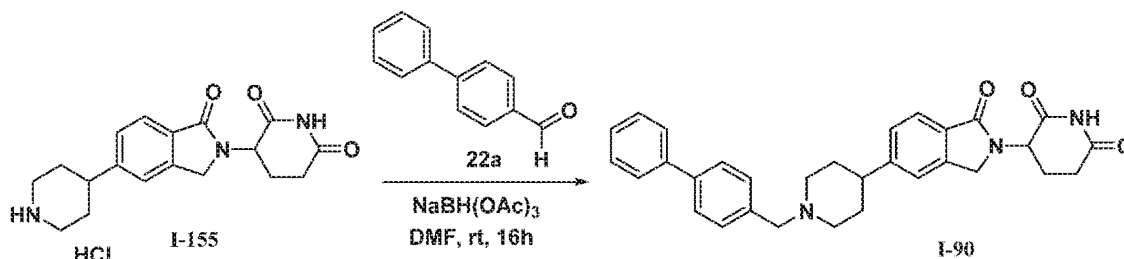
化合物I-84は、実施例8の方法2に記載のアルキル化手順と同様に、I-155 (70mg、0.19mmol) 及び1-(4-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (21a、43mg、0.19mmol) 及びK₂CO₃ (79mg、0.58mmol) から調製した。粗物質をEt₂Oで粉砕した後、逆相HPLC (0.1%ギ酸を含むMeCN/H₂O) により精製した。所望の生成物を含む画分を濃縮乾固して、I-84のギ酸塩をオフホワイトの固体として得た (25mg、0.048mmol、収率25%、ギ酸塩)。MS [M+H]⁺=474.4. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.64 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J=7.9Hz, 1H), 7.35 (d, J=8.3Hz, 2H), 7.25 (d, J=8.2Hz, 2H), 5.10 (dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.3Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.72-2.60 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.09 (t, J=10.8Hz, 2H), 2.03-1.93 (m, 1H), 1.8

2-1.65 (m, 4H), 1.28 (s, 9H).

【0691】

実施例22: 3-(5-(1-([1,1'-ビフェニル]-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-90)

【化55】

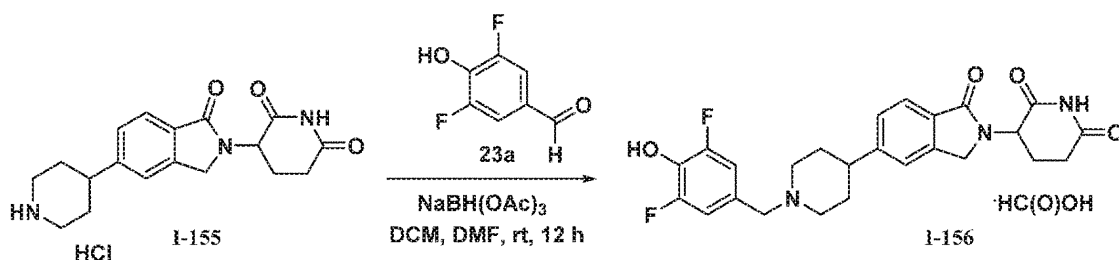


化合物I-90は、実施例8に記載の還元的アミノ化により、I-155 (90mg、0.25mmol) 及び [1,1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒド (22a、135mg、0.74mmol) から調製した。後処理後、粗物質をEtOAcで粉砕し、濾過した。固体を高真空中で乾燥させて、I-90をオフホワイトの固体として得た (45mg、0.09mmol、収率37%)。MS [M+H]⁺ = 494.1. ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz): δ 11.0 (s, 1H), 7.67-7.61 (m, 4H), 7.51-7.35 (m, 6H), 5.08 (dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.98-2.85 (m, 3H), 2.66-2.56 (m, 2H), 2.39-2.32 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.77-1.73 (m, 4H).

【0692】

実施例23: 3-(5-(1-(3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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56】



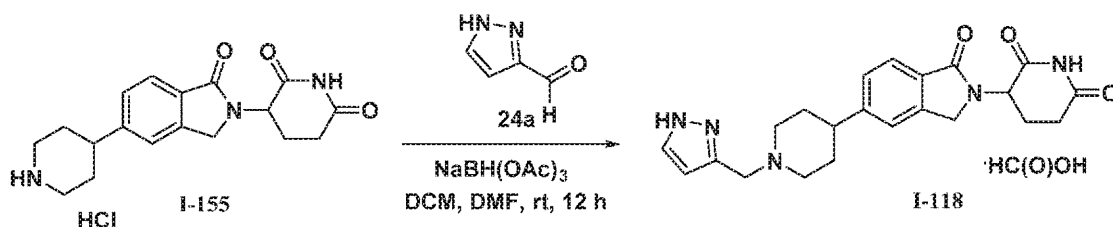
DCM (0.6mL) 及びDMF (0.6mL) 中の化合物I-155 (15mg、0.041mmol) 及び 3,5-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (23a、20mg、0.13mmol) にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (26mg、0.12mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で12時間激しく攪拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をギ酸水溶液 (H₂O中0.1M) 及びMeCNで希釈した。得られた溶液を逆相HPLC (0.1%ギ酸を含むMeCN/H₂O) により直接精製した。純粋な画分を合わせ、濃縮乾固させて、I-156のギ酸塩 (12.1mg、0.023mmol、収率57%、ギ酸塩) を白色固体として得た。MS [M+H]⁺ = 470.3. ¹H NMR (400MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.82 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, J=1.3Hz, 1H), 7.39 (dd, J=7.9, 1.4Hz, 1H), 7.10-6.86 (m, 2H), 5.06 (dd, J=13.4, 5.2Hz, 1H), 4.38 (

d, $J=16.7\text{ Hz}$, 1H), 4.30 (d, $J=16.8\text{ Hz}$, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.99 (d, $J=11.5\text{ Hz}$, 2H), 2.82 (ddd, $J=17.7, 13.3, 5.3\text{ Hz}$, 1H), 2.77–2.62 (m, 2H), 2.41 (qd, $J=13.2, 4.8\text{ Hz}$, 1H), 2.22–2.07 (m, 3H), 1.86–1.73 (m, 4H).

【0693】

実施例24：3-（5-（1-（（1H-ピラゾール-3-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1-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）

【化57】

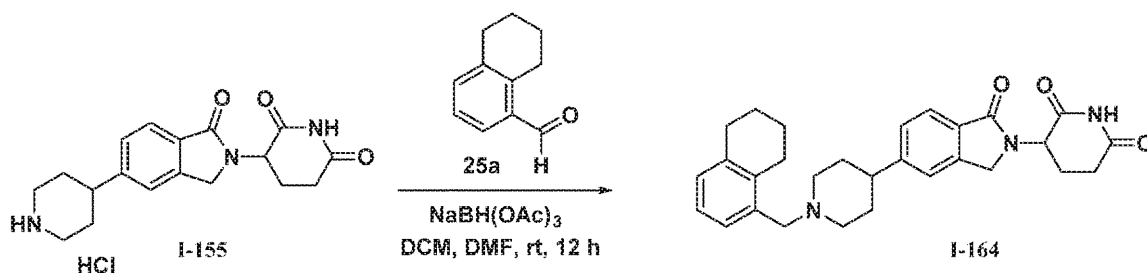


DCM (0.6 mL) 及び DMF (0.6 mL) 中の I-155 (15 mg、0.041 mmol) 及び 1H-ピラゾール-3-カルバルデヒド (24a、12 mg、0.12 mmol) にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (26 mg、0.12 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で12時間激しく攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をギ酸水溶液 (H_2O 中 0.1 M) 及び MeCN で希釈した。得られた溶液を逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む MeCN / H_2O) により直接精製した。所望の生成物を含有する純粋な画分を合わせ、濃縮乾固させて、I-118 のギ酸塩 (9.7 mg、0.021 mmol、収率 52%、ギ酸塩) を白色固体として得た。MS $[M+H]^+ = 408.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, D_2O) : δ 8.44 (s, 1H), 7.82 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.77–7.71 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (dd, $J=8.0, 1.5\text{ Hz}$, 1H), 6.59 (d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 5.13 (dd, $J=13.3, 5.2\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (d, $J=17.6\text{ Hz}$, 1H), 4.47 (d, $J=17.6\text{ Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.64 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 2H), 3.19 (t, $J=12.6\text{ Hz}$, 2H), 3.08–2.81 (m, 3H), 2.51 (qd, $J=12.9, 5.4\text{ Hz}$, 1H), 2.24 (dtd, $J=13.0, 5.2, 2.7\text{ Hz}$, 1H), 2.14 (d, $J=14.3\text{ Hz}$, 2H), 2.05–1.89 (m, 2H)。

【0694】

実施例25：3-（1-オキソ-5-（1-（（5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2, 6-ジオン（I-164）

【化58】



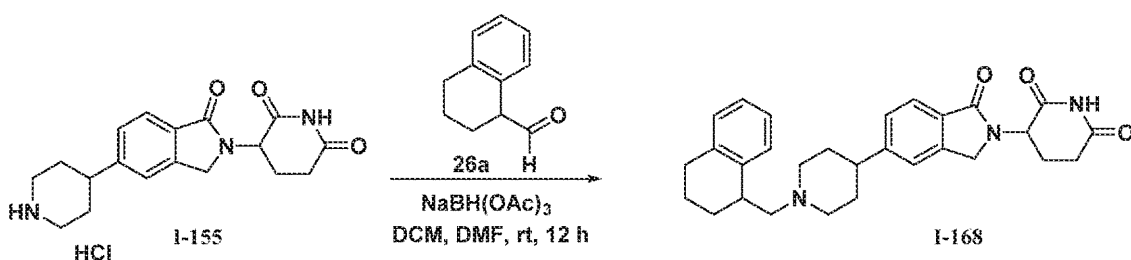
化合物 I-164 は、実施例8に記載の還元的アミノ化により、I-155 (60 mg、0.16 mmol) 及び 5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒ

ド (25a、78mg、0.48mmol) から調製した。反応が完了した後、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質をEt₂Oで粉碎し、デカントした。次いで、残った残留物を逆相HPLC (0.02% NH₄OHを含むMeCN/H₂O) により精製し、所望の画分を濃縮乾固して、I-164を褐色固体として得た (6mg、0.012mmol、収率8%)。MS [M+H]⁺ = 472.4. ¹H NMR (CDCl₃, 600MHz) : δ 7.92 (brs, 1H), 7.81–7.80 (d, J=6Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.16–7.12 (m, 1H), 7.10–7.04 (m, 1H), 7.03–7.01 (m, 1H), 5.26–5.20 (m, 1H), 4.46 (d, J=15.6Hz, 1H), 4.30–4.33 (d, J=16.2Hz, 1H), 3.44 (s, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.91 (d, 1H), 2.80–2.83 (m, 6H), 2.22 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.82–1.80 (m, 9H).

【0695】

実施例26: 3-(1-オキソ-5-(1-((1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-168)

【化59】



化合物I I-168は、実施例8に記載の還元的アミノ化により、I-155 (60mg、0.16mmol) 及び1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-カルバルデヒド (26a、78mg、0.48mmol) から調製した。反応が完了したら、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質をEt₂Oで粉碎し、デカントした。次いで、残った残留物を逆相HPLC (MeCN/H₂O) により精製し、所望の画分を濃縮乾固して、I-168を褐色固体として得た (10mg、0.02mmol、収率14%)。MS [M+H]⁺ = 472.4. ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz) : δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.39–7.36 (m, 2H), 7.26–7.23 (s, 1H), 7.13–7.06 (m, 3H), 5.23 (dd, J=12.9, 5.1Hz, 1H), 4.48 (d, J=15.9Hz, 1H), 4.32 (d, J=15.6Hz, 1H), 3.23–3.19 (m, 1H), 3.00–2.77 (m, 7H), 2.63–2.54 (m, 3H), 2.39–2.35 (m, 1H), 2.24–2.17 (m, 2H), 1.98–2.08 (m, 3H), 1.26–1.86 (m, 4H).

【0696】

実施例27: 3-(1-オキソ-5-(1-((5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-175)

10

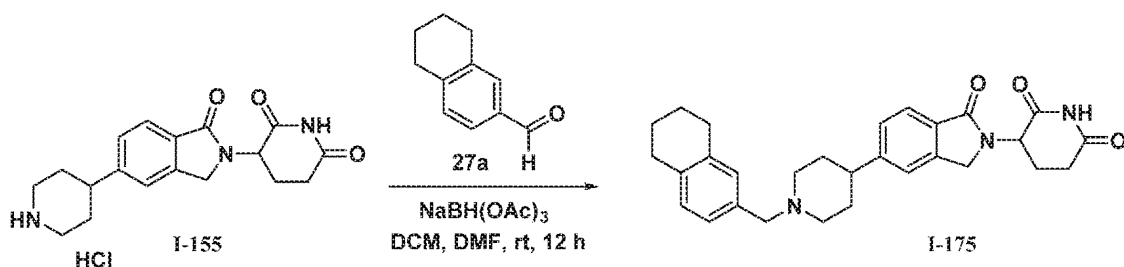
20

30

40

50

【化60】

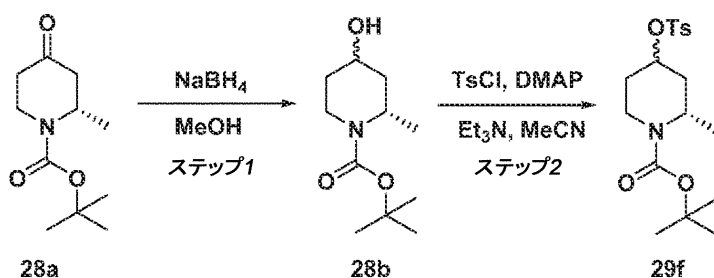


化合物I-175は、実施例8に記載の還元的アミノ化により、I-155（100mg、0.27mmol）及び5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-カルバルデヒド（27a、49mg、0.30mmol）から調製した。反応が完了したら、粗反応混合物を濃縮乾固した。得られた物質をEt₂Oで粉碎し、デカントした。次いで、残った残留物を逆相HPLC（0.02%NH₄OHを含むMeCN/H₂O）により精製した。所望の画分の濃縮乾固により、I-175をオフホワイトの固体として得た（18mg、0.038mmol、収率14%）。MS [M+H]⁺=472.4。 ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 10.97（s, 1H）, 8.16（s, 1H）, 7.63（d, J=7.9Hz, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.39（d, J=8.0Hz, 1H）, 7.03-6.96（m, 3H）, 5.10（dd, J=13.3, 5.1Hz, 1H）, 4.41（d, J=17.2Hz, 1H）, 4.28（d, J=17.3Hz, 1H）, 3.43（s, 2H）, 2.97-2.88（m, 3H）, 2.76-2.59（m, 6H）, 2.45-2.30（m, 1H）, 2.12-1.92（m, 3H）, 1.77-1.69（m, 7H）。

【0697】

実施例28：中間体29fの調製：2-メチル-4-（トシルオキシ）ピペリジン-1-カルボン酸（2S）-tert-ブチル（29f）

【化61】



ステップ1.（2S）-4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

MeOH（5mL）中の2-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸（S）-tert-ブチル（28a、1.0g、4.7mmol）にNaBH₄（213mg、5.63mmol）を少しずつ加え、反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物をブラインで急冷し、DCMで抽出した。合わせた有機相を濃縮して、28b（957mg、4.45mmol、収率95%、1:0.6ジアステレオマー混合物）を得た。この化合物は、さらに精製することなく次のステップで使用するのに十分な純度であった。主生成物ジアステレオマーの¹H NMR（400MHz, CDCl₃）：δ 4.28（quint d, J=6.8, 2.3Hz, 1H）, 4.17（quint, J=3.4Hz, 1H）, 3.82（ddd, J=13.5, 4.9, 2.8Hz, 1H）, 3.25（ddd, J=13.5, 11.8, 4.0Hz, 1H）, 1.85-1.79（m, 1H）, 1.69-1.64（m, 2H）, 1.55-1.51（m, 1H）, 1.46（s, 9H）, 1.32（d, J=7.1Hz, 3H）, 1.40-1.26（m, 1H）。

．副生成物ジアステレオマーの ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.55–4.44 (m, 1H), 4.04 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.95 (tt, $J=11.3$, 4.4 Hz, 1H), 2.87 (td, $J=13.5$, 2.8 Hz, 1H), 1.93 (ddq, $J=12.3$, 5.0, 2.6 Hz, 1H), 1.88–1.84 (m, 1H), 1.77–1.70 (m, 1H), 1.62 (dt, $J=3.8$, 2.0 Hz, 1H), 1.51 (s, 1H), 1.45 (s, 9H), 1.14 (d, $J=7.0$ Hz, 3H) .

【0698】

ステップ2．2-メチル-4-(トシルオキシ)ピペリジン-1-カルボン酸(2S)-tert-ブチル(29f)

MeCN (4 mL) 中の28b (500 mg、2.28 mmol)、TEA (0.65 mL、4.64 mmol) 及びDMAP (57 mg、0.46 mmol) にTsCl (531 mg、2.79 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で48時間撹拌した。この後、反応混合物を飽和 NaHCO_3 水溶液で急冷し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を、ヘプタン中の0～40% EtOAcで溶出するシリカゲル上のクロマトグラフィーにより精製して、29f (597 mg、1.62 mmol、収率70%、ジアステレオ異性体の1:0.7混合物) をわずかに黄色の固体として得た。MS $[\text{M}-56+\text{H}]^+=314.2$ 及び $[\text{M}+\text{Na}]^+=392.3$ 。ジアステレオ異性体の1:0.7混合物の ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.87–7.72 (m, 3.4H), 7.42–7.30 (m, 3.4H), 4.84 (quint, $J=3.1$ Hz, 1H), 4.75 (hept, 0.7H), 4.51–4.42 (m, 0.7H), 4.36–4.23 (m, 1H), 4.01 (d, $J=14.2$ Hz, 1H), 3.90–3.78 (m, 1H), 3.11 (td, $J=13.5$, 2.8 Hz, 1H), 2.83 (td, $J=13.6$, 2.8 Hz, 0.7H), 2.45 (s, 5.1H), 1.91 (ddt, $J=12.0$, 4.6, 2.5 Hz, 1H), 1.85–1.69 (m, 4.5H), 1.66–1.60 (m, 1H), 1.55–1.50 (m, 0.6H), 1.43 (s, 9H), 1.43 (s, 6H), 1.23 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=7.1$ Hz, 2H) .

【0699】

実施例29：3-(5-(2S)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-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-160)

10

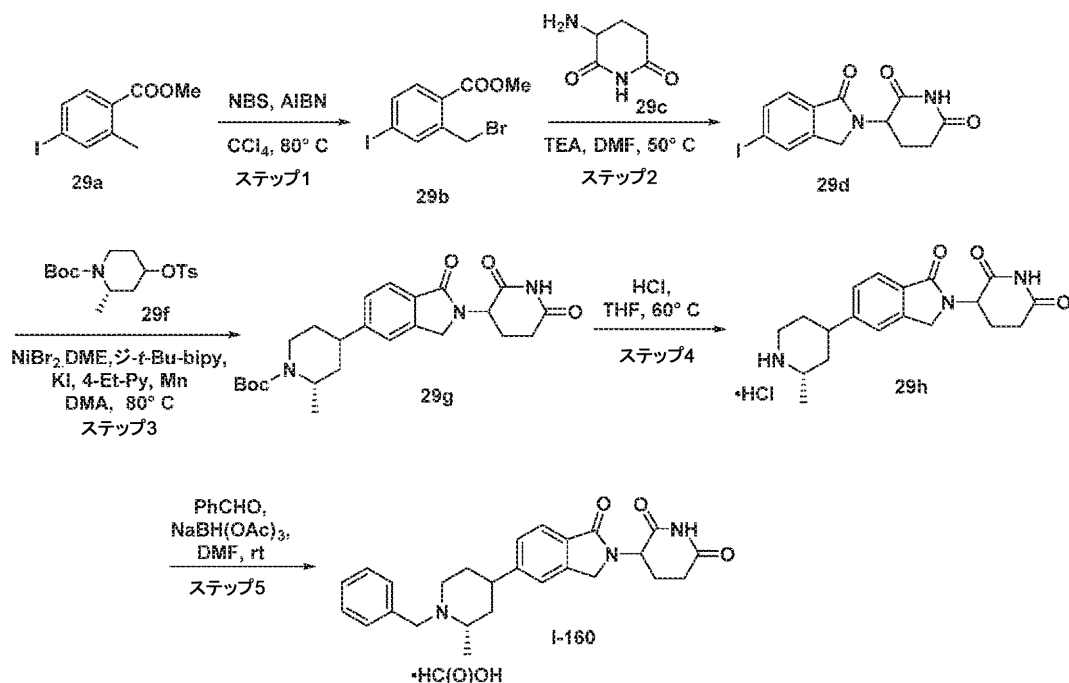
20

30

40

50

【化 6 2】



10

20

ステップ1. 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 (29b)

MeCN (1 L) 中のメチル 4-ヨード-2-メチルベンゾエート (29a、170 g、615.78 mmol) に AIBN (10.1 g、61.51 mmol) 及び NBS (131.56 g、739.18 mmol) を加えた。得られた溶液を 80°C で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、固体を濾別した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチル／石油エーテル (0~10%) を含むシリカゲルカラムに適用した。収集した画分を真空下で濃縮して、29b (50 g、140.9 mmol、収率 23%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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)。

30

【0700】

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 (29d)

29b (50 g、140.86 mmol) に 3-アミノピペリジン-2, 6-ジオン TFA 塩 (29c、34.18 g、141.15 mmol)、DMF (500 mL) 及び TEA (42.4 g、419.01 mmol) を加えた。得られた溶液を 60°C で 48 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、500 mL の水／氷を加えて急冷した。溶液の pH 値を HCl (1M) で 5 に調整した。得られた固体を濾過により収集し、EtOAc で洗浄し、乾燥させて、29d (13 g、35.1 mmol、収率 25%) を灰色固体として得た。[M+H]⁺ = 371.0。 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 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)。

40

【0701】

ステップ3. tert-ブチル- (2S)-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)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 (29g) :

窒素雰囲気下の 29d (20 mg、0.054 mmol)、29f (24 mg、0.0

50

65 mmol)、 $\text{NiBr}_2 \cdot \text{DME}$ (1.7 mg、5.4 μmol)、ジ-*t*-Bu-bipy (1.5 mg、5.4 μmol)、KI (9 mg、0.05 mmol) 及びマンガン粉末 (6 mg、0.1 mmol) に DMA (0.27 mL)、続いて4-エチルピリジン (6.2 μL 、0.054 mmol) を加え、反応混合物を80°Cで一晩激しく攪拌した。次いで、反応混合物を MeCN で希釈し、MeCN で溶出するセライト (登録商標) 濾過助剤の短いパッドを通して濾過した。得られた溶液をヘプタンとの共沸により濃縮した。粗生成物を逆相 HPLC (0.1%ギ酸を含む MeCN/H₂O) により精製した。純粋な画分を合わせ、濃縮乾固させて、29 g (11 mg、0.026 mmol、収率47%) を白色固体として得た。MS $[\text{M}-56+\text{H}]^+=386.4$ 及び $[\text{M}+\text{H}]^+=442.5$ 。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 5.33–5.09 (m, 1H), 4.69–4.47 (m, 1H), 4.46 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 4.23–3.94 (m, 1H), 3.12–2.73 (m, 4H), 2.34 (dq, $J=14.6, 9.6$ Hz, 1H), 2.20 (s, 1H), 1.84 (td, $J=13.4, 5.3$ Hz, 2H), 1.70 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H), 1.38 (s, 1H), 1.24 (d, $J=6.9$ Hz, 3H)

【0702】

ステップ4. 3-(5-((2S)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (29h)

THF (1 mL) 中の29 g (11 mg、0.025 mmol) にジオキサン中の4 M HCl (0.7 mL、2.8 mmol) を加え、反応混合物を60°Cで2時間攪拌した。白色沈殿物の形成が観察された。次いで、反応混合物を Et₂O で希釈し、濾過した。沈殿物を Et₂O で洗浄し、次いで乾燥させて、29 h の塩酸塩 (9 mg、0.024 mmol、収率97%、塩酸塩) を白色固体として得た。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=342.2$ 。化合物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0703】

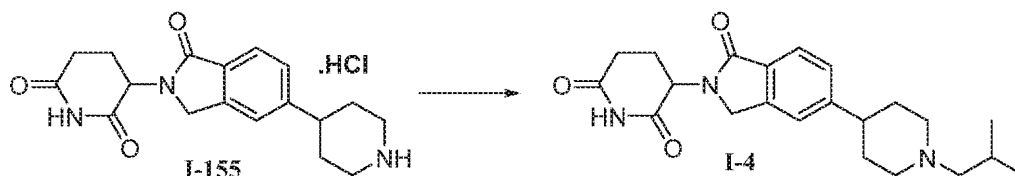
ステップ5. 3-(5-((2S)-1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン HC(O)OH 塩 (I-160)

DMF (1 mL) 中の29 h (9 mg、0.024 mmol) 及びベンズアルデヒド (8 μL 、0.08 mmol) にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (15 mg、0.071 mmol) を一度に加え、反応混合物を室温で一晩激しく攪拌した。次いで、反応混合物を60°Cでさらに8時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をギ酸水溶液 (H₂O 中0.1 M) 及び MeCN で希釈した。得られた溶液を逆相 HPLC (0.1%ギ酸を含む MeCN/H₂O) により直接精製した。得られた2つの画分を別々に濃縮乾固した。最初の画分から、I-160 (1.9 mg、4.0 μmol 、収率17%、ジアステレオ異性体の10:1混合物、ギ酸塩) を含有するジアステレオマー混合物を白色固体として得た。2番目の画分から I-160 (1.2 mg、2.5 μmol 、収率10%、単一ジアステレオマー、ギ酸塩) を白色固体として得た。全収率：収率27%。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=432.3$ 。主生成物のジアステレオマー¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) : δ 8.72 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.58 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.43–7.37 (m, 3H), 7.33 (dd, $J=7.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.27 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.23–7.17 (m, 1H), 4.97 (dd, $J=13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 4.22 (d, $J=16.7$ Hz, 1H), 3.77–3.65 (m, 2H), 3.29–3.17 (m, 1H), 3.06–2.94 (m, 1H), 2.78–2.59 (m, 4H), 2.06–2.00 (m, 3H), 1.75–1.61 (m, 3H), 1.14 (d, $J=6.8$ Hz, 3H)。物質が不十分であったため、副生成物のジアステレオマーの¹H NMRは得られなかった。

【0704】

実施例30：3-（5-（1-イソブチルピペリジン-4-イル）-1-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63】

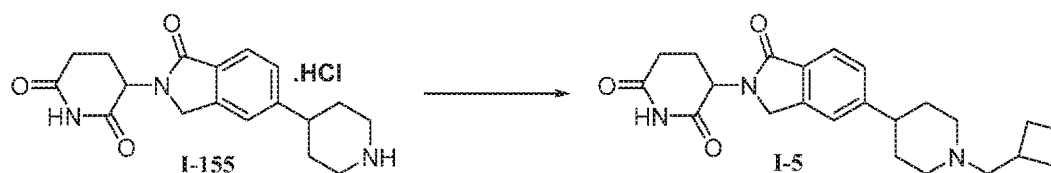


DMF（2mL）中のI-155（100mg、0.30mmol）及びEt₃N（0.21mL、1.52mmol）の攪拌溶液に臭化イソブチル（0.06mL、0.60mmol）を加え、得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、オフホワイトの固体としてI-4を得た（45mg、0.11mmol、収率38%）。MS [M+H]⁺=384. 1. ¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 10.96（s，1H），7.63（d，J=8.0Hz，1H），7.50（s，1H），7.39（d，J=8.0Hz，1H），5.09（dd，J=13.2，5.2Hz，1H），4.40（d，J=17.2Hz，1H），4.27（d，J=17.2Hz，1H），2.94-2.86（m，3H），2.67-2.57（m，2H），2.45-2.32（m，2H），2.06（d，J=7.2Hz，2H），1.99-1.96（m，3H），1.94-1.67（m，4H），0.87（d，J=6.8Hz，6H）。

【0705】

実施例31：3-（5-（1-（シクロブチルメチル）ピペリジン-4-イル）-1-オキソイソイン
ドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-5）

【化64】



DMF（2mL）中のI-155（75mg、0.23mmol）及びEt₃N（0.16mL、1.14mmol）の攪拌溶液に（ブロモメチル）シクロブタン（0.05mL、0.46mmol）を加え、得られた混合物を80℃で16時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、オフホワイトの固体としてI-5を得た（20mg、0.05mmol、収率22%）。MS [M+H]⁺=396. 1. ¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）：δ 10.96（s，1H），7.63（d，J=8.0Hz，1H），7.48（s，1H），7.39（d，J=8.0Hz，1H），5.10（dd，J=13.2，4.8Hz，1H），4.42（d，J=17.2Hz，1H），4.28（d，J=17.2Hz，1H），2.94-2.86（m，3H），2.65-2.55（m，2H），2.43-2.32（m，1H），2.35（d，J=7.2Hz，2H），2.04-1.96（m，5H），1.86-1.62（m，7H）。

【0706】

実施例32：3-（5-（1-（シクロプロピルメチル）ピペリジン-4-イル）-1-オキソイソイン
ドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（I-3）

10

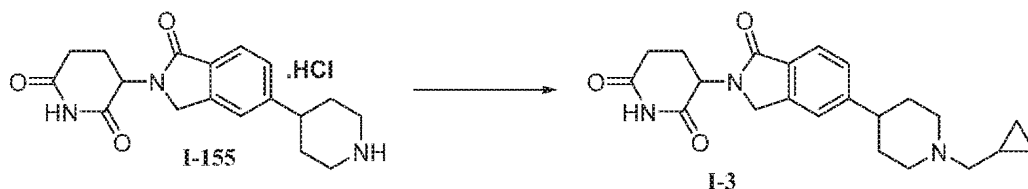
20

30

40

50

【化 6 5】

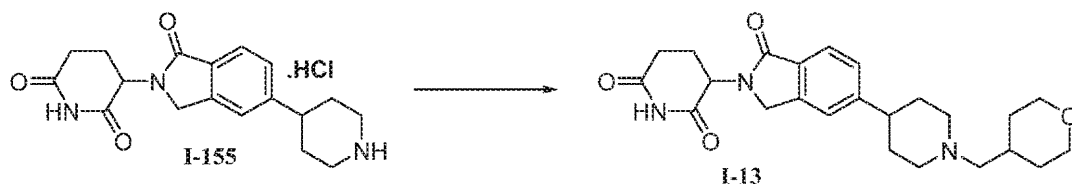


DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に (ブロモメチル) シクロプロパン (0.06 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、オフホワイトの固体として I-3 を得た (20 mg、0.05 mmol、収率 17%)。MS [M+H]⁺ = 382.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.83–5.79 (m, 1H), 5.12–5.09 (m, 2H), 5.01 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.18–3.02 (m, 2H), 2.91–2.88 (m, 2H), 2.67–2.51 (m, 2H), 2.41–2.40 (m, 1H), 2.38–2.36 (m, 1H), 2.30–2.20 (m, 3H), 2.01–1.97 (m, 2H), 1.97–1.65 (m, 4H)。

【0707】

実施例 33 : 3- (1-オキソ-5- (1- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-13)

【化 6 6】

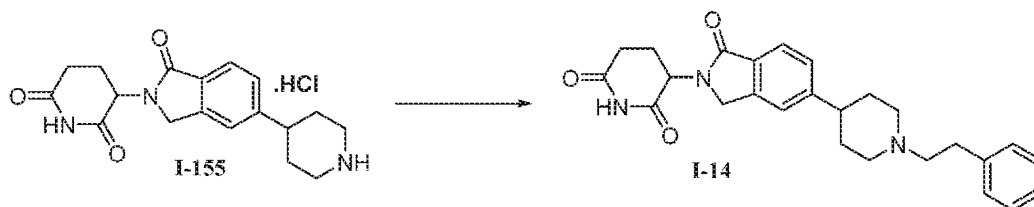


DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.23 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に 4- (ブロモメチル) テトラヒドロ-2H-ピラン (0.08 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-13 をオフホワイトの固体として得た (10 mg、0.02 mmol、収率 8%)。MS [M+H]⁺ = 426.2。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.97 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.31–3.27 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 3H), 2.67–2.57 (m, 3H), 2.43–2.3 (m, 2H), 2.17–2.13 (m, 2H), 2.00–1.97 (m, 3H), 1.90–1.62 (m, 6H), 1.18–1.58 (m, 2H)。

【0708】

実施例 34 : 3- (1-オキソ-5- (1-フェネチルピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (I-14)

【化 6 7】

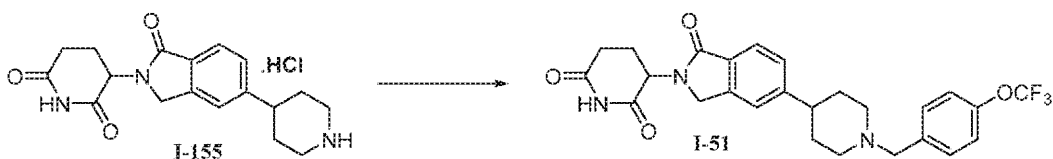


DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に (2-ブロモエチル) ベンゼン (0.08 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-14 をオフホワイトの固体として得た (15 mg、0.03 mmol、収率 11%)。MS [M+H]⁺ = 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.30–7.23 (m, 4H), 7.20–7.16 (m, 1H), 5.09 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.08–3.05 (m, 2H), 2.88 (m, 1H), 2.88–2.67 (m, 2H), 2.63–2.50 (m, 4H), 2.41–2.38 (m, 1H), 2.11–2.09 (m, 2H), 2.00–1.98 (m, 1H), 1.97–1.68 (m, 4H).

【0709】

実施例 35: 3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-51)

【化 6 8】



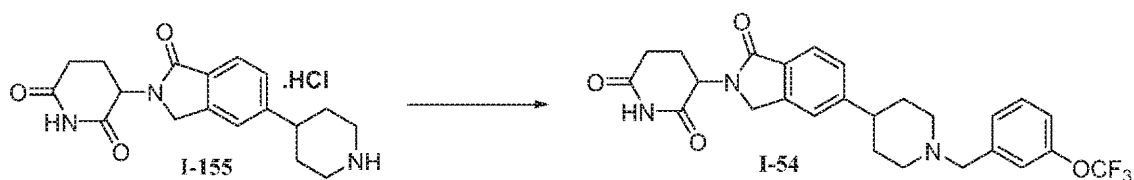
DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に 2-(ブロモメチル)-5-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (0.09 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-51 をオフホワイトの固体として得た (80 mg、0.16 mmol、収率 52%)。MS [M+H]⁺ = 502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.45 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.32 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.08 (s, 2H), 2.93–2.86 (m, 3H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.45–2.33 (m, 1H), 2.12–2.11 (m, 2H), 2.00–1.97 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 4H).

【0710】

実施例 36: 3-(1-オキソ-5-(1-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-51)

54)

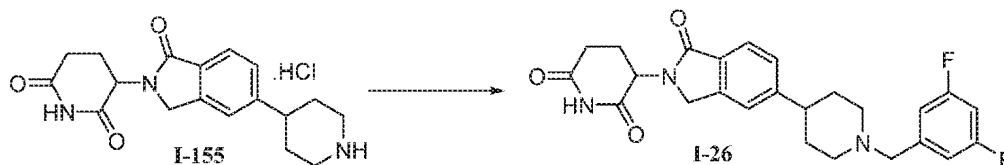
【化69】



DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に 1-(ブロモメチル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン (0.09 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-54 をオフホワイトの固体として得た (65 mg、0.13 mmol、収率 42%)。MS [M+H]⁺ = 502.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50–7.47 (m, 2H), 7.45–7.36 (m, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.25 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.11 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.94–2.90 (m, 3H), 2.67–2.62 (m, 2H), 2.41–2.33 (m, 1H), 2.13–2.08 (m, 2H), 2.00–1.98 (m, 1H), 1.79–1.70 (m, 4H). 【0711】

実施例 37: 3-(5-(1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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70】



DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に 1-(3,5-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-26) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-26 をオフホワイトの固体として得た (65 mg、0.14 mmol、収率 47%)。MS [M+H]⁺ = 454.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.95 (s, 1H), 7.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.10–7.04 (m, 3H), 5.09 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.92–2.66 (m, 3H), 2.65–2.49 (m, 2H), 2.44–2.31 (m, 1H), 2.12–2.07 (m, 2H), 2.00–1.96 (m, 1H), 1.76–1.71 (m, 4H). 【0712】

実施例 38: 3-(5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1-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)

10

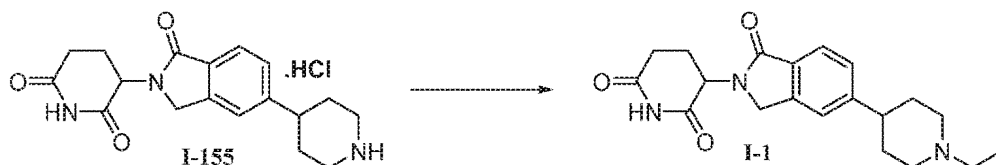
20

30

40

50

【化 7 1】

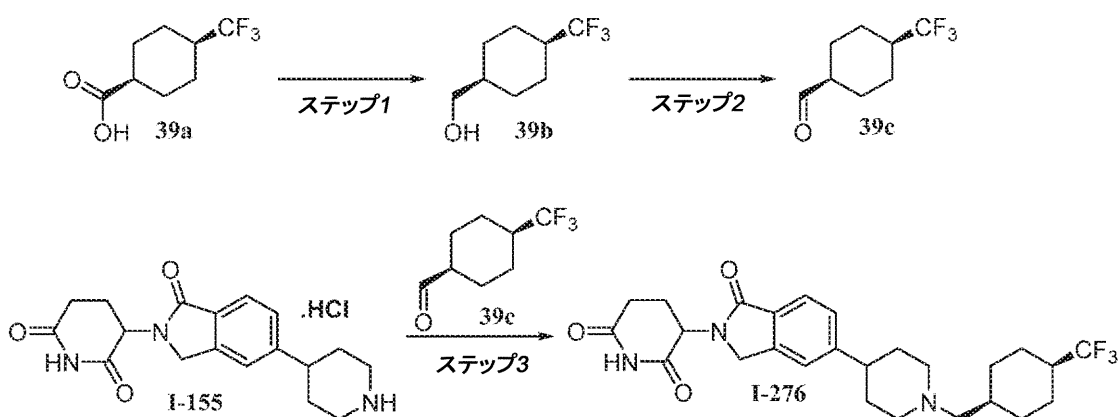


DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et₃N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液に臭化エチル (0.04 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-1 をオフホワイトの固体として得た (21 mg、0.06 mmol、収率 20%)。MS [M+H]⁺ = 356.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.00–2.86 (m, 3H), 2.67–2.54 (m, 2H), 2.50–2.33 (m, 2H), 2.00–1.97 (m, 2H), 1.79–1.65 (m, 4H), 1.02 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0713】

実施例 39: シス-3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-276)。

【化 7 2】



ステップ 1. シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノール (39b) THF (20 mL) 中の 39a (1.0 g、5.2 mmol) の攪拌溶液に LiAlH₄ (400 mg、10.30 mmol) を 0℃ で少しずつ加え、2 時間攪拌した。反応混合物を 10% NaOH 水溶液で急冷し、次いで室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を、セライト (登録商標) 濾過助剤のパッドを通して濾過し、EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、39b を粘稠な油として得た (500 mg、2.74 mmol、収率 54%)。生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0714】

ステップ 2. シス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサノール-1-カルバルデヒド (39c)

DCM (20 mL) 中の 39b (500 mg、2.74 mmol) の攪拌溶液に 0℃ で DMP (2.33 g、5.49 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 DCM (20 mL) で希釈し、10% NaHCO₃ 水溶液 (2×

25 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗物質を、ヘキサン中の15% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、39c を淡黄色の粘稠な油として得た (180 mg、1.00 mmol、収率41%)。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 9.70 (s, 1H), 2.48–2.47 (m, 1H), 2.32–2.27 (m, 2H), 1.86–1.80 (m, 2H), 1.65–1.53 (m, 2H), 1.40–1.25 (m, 3H)。

【0715】

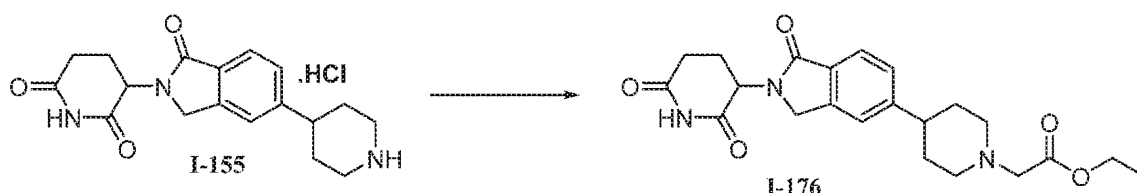
ステップ3. シス-3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-276)

DMF (5 mL) 中の I-155 (150 mg、0.41 mmol) 及び 39c (165 mg、0.91 mmol) の攪拌溶液に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (290 mg、1.37 mmol) を加え、得られた混合物を 60°C で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×25 mL) で洗浄した。水層を NaHCO_3 で塩基性化し、DCM 中の 5% MeOH (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗物質を、DCM 中の 5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、I-276 をオフホワイトの固体として得た (24 mg、0.05 mmol、収率12%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 492.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.99 (s, 1H), 7.62 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.4 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.28 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 2.95–2.85 (m, 3H), 2.64–2.55 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 2H), 2.26–2.22 (m, 2H), 2.05–1.95 (m, 3H), 1.90–1.85 (m, 2H), 1.79–1.70 (m, 3H), 1.68–1.55 (m, 4H), 1.52–1.45 (m, 4H)。

【0716】

実施例40: 2-(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)ピペリジン-1-イル)酢酸エチル (I-176)

【化73】



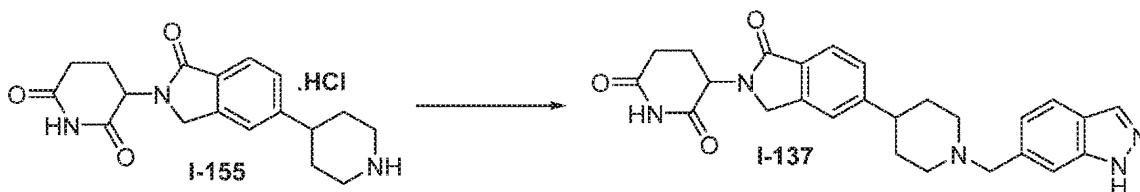
DMF (2 mL) 中の I-155 (100 mg、0.30 mmol) 及び Et_3N (0.21 mL、1.53 mmol) の攪拌溶液にエチル 2-ブロモアセテート (0.06 mL、0.61 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM 中の 5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発させ、ジエチルエーテルで粉碎して、I-176 をオフホワイトの固体として得た (20 mg、0.05 mmol、収率16%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 414.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) : δ 10.97 (s, 1H), 7.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.40 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.11 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.30 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.10 (q, $J=6.8$

H z, 2 H), 3.25 (s, 2 H), 2.94–2.85 (m, 3 H), 2.69–2.56 (m, 2 H), 2.43–2.33 (m, 2 H), 2.09–1.96 (m, 2 H), 1.78–1.65 (m, 4 H), 1.20 (t, J=6.8 Hz, 3 H).

【0717】

実施例41：3-（5-（1-（（1H-インダゾール-6-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-137）

【化74】

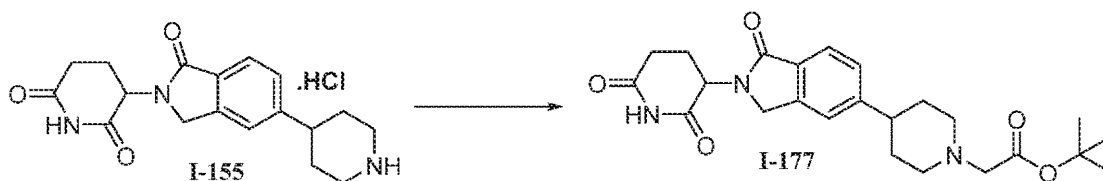


DMF（5 mL）中のI-155（450 mg、1.24 mmol）及びEt₃N（0.95 mL、6.87 mmol）の攪拌溶液に6-（ブロモメチル）-1H-インダゾールHBr塩（0.54 g、1.86 mmol）[Heterocyclic Communications, 2015, 21, 5-8に従って調製]を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-137をオフホワイトの固体として得た（21 mg、0.06 mmol、収率20%）。MS [M+H]⁺=458.3. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 12.95 (s, 1 H), 10.96 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.46 (s, 1 H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.11 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.41 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 4.28 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 3.63 (s, 2 H), 2.90–2.87 (m, 3 H), 2.66–2.57 (m, 2 H), 2.40–2.36 (m, 1 H), 2.14–2.08 (m, 2 H), 2.00–1.97 (m, 1 H), 1.76–1.70 (m, 4 H).

【0718】

実施例42：tert-ブチル2-（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）ピペリジン-1-イル）アセテート（I-177）

【化75】



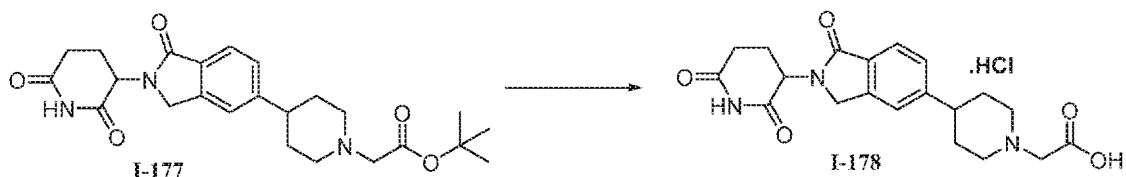
DMF（2 mL）中のI-155（200 mg、0.61 mmol）及びEt₃N（0.42 mL、3.05 mmol）の攪拌溶液にtert-ブチル-2-ブロモアセテート（0.18 mL、1.22 mmol）を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-177をオフホワイトの固体として得た（135 mg、0.30 mmol、収率50%）。MS [M+H]⁺=442.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.96 (s, 1 H), 7.64 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1 H), 4.43 (d, J=17.2 Hz, 1 H), 4.30 (d, J=17.2 Hz, 1 H).

z, 1H), 3.13 (s, 2H), 2.95–2.87 (m, 3H), 2.67–2.57 (m, 2H), 2.33–2.28 (m, 3H), 2.00–1.98 (m, 1H), 1.74–1.68 (m, 4H), 1.43 (s, 9H).

【0719】

実施例43：2-(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)ピペリジン-1-イル)酢酸塩酸塩(I-178)

【化76】



10

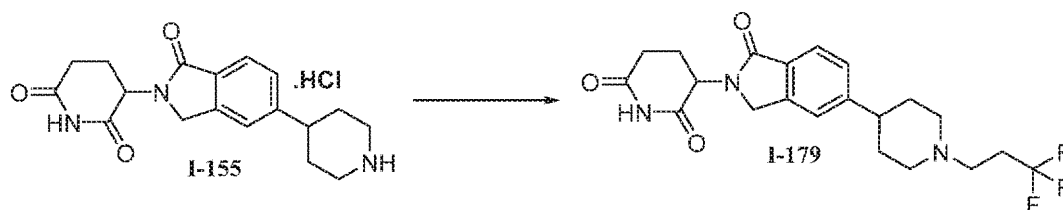
DCM (2 mL) 中の I-177 (130 mg、0.29 mmol) の溶液にジエチルエーテル (0.5 mL) 中の 2 M HCl を 0℃ で滴下し、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたら、溶媒を蒸発させ、粗物質を減圧下で乾燥させた。得られた固体をヘキサン、続いてジエチルエーテルで粉砕し、濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、I-178 をオフホワイトの固体として得た (60 mg、0.15 mmol、収率 49%)。MS [M+H]⁺ = 386.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.98 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.12 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 3.62–3.59 (m, 2H), 3.33–3.18 (m, 3H), 2.96–2.92 (m, 2H), 2.62–2.51 (m, 1H), 2.50–2.38 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 4H)。

20

【0720】

実施例44：3-(1-オキソ-5-(1-(3,3,3-トリフルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-179)

【化77】



30

DMF (2 mL) 中の I-155 (200 mg、0.61 mmol) 及び 3,3,3-トリフルオロプロパノール (0.15 mL、1.83 mmol) の攪拌溶液に NaBH(OAc)₃ (390 mg、1.82 mmol) を 0℃ で少しずつ加え、得られた混合物を室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を水で急冷し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM 中の 10% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を蒸発させ、ジエチルエーテルで粉砕して、I-179 をオフホワイトの固体として得た (115 mg、0.27 mmol、収率 44%)。MS [M+H]⁺ = 424.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.96 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.62–3.59 (m, 2H), 3.33–3.18 (m, 3H), 2.96–2.92 (m, 2H), 2.62–2.51 (m, 1H), 2.50–2.38 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 4H)。

40

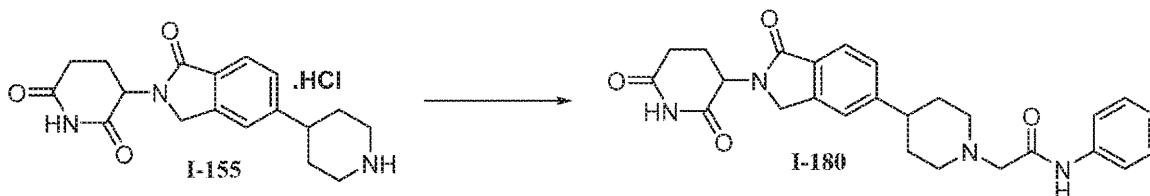
50

z, 1H), 3.30–2.86 (m, 3H), 2.67–2.55 (m, 4H), 2.41–2.33 (m, 2H), 2.10–1.97 (m, 4H), 1.90–1.64 (m, 4H).

【0721】

実施例45：2-(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)ピペリジン-1-イル)-N-フェニルアセトアミド(I-180)

【化78】

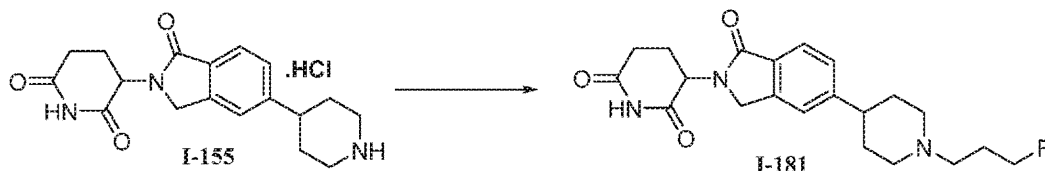


DMF (2mL) 中のI-155 (200mg、0.61mmol) 及びEt₃N (0.42mL、3.05mmol) の攪拌溶液に2-ブロモ-N-フェニルアセトアミド (0.19g、0.91mmol) [JMC, 2016, 59, 6709–6728に従って調製] を加え、得られた混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷した。固体を濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、I-180をオフホワイトの固体として得た (60mg、0.13mmol、収率21%)。MS [M+H]⁺=461.2. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.96 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.0Hz, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.44 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.4Hz, 2H), 7.06 (t, J=7.4Hz, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.31 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.25 (s, 2H), 3.16–2.98 (m, 2H), 2.95–2.69 (m, 1H), 2.66–2.57 (m, 1H), 2.49–2.40 (m, 2H), 2.38–2.31 (m, 2H), 2.00–1.90 (m, 1H), 1.87–1.77 (m, 4H).

【0722】

実施例46：3-(5-(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-181)

【化79】



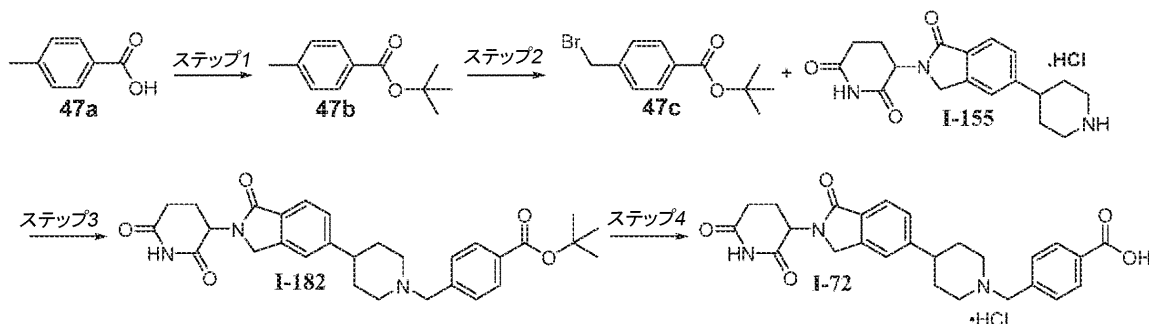
DMF (2mL) 中のI-155 (50mg、0.14mmol) 及びEt₃N (0.06mL、0.41mmol) の攪拌溶液に1-フルオロ-3-ヨードプロパン (0.05g、0.27mmol) を加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中の10%MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を減圧下で蒸発させて、I-181をオフホワイトの固体として得た (15mg、0.04mmol、収率28%)。MS [M+H]⁺=388.0. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.40 (d, J=8.0Hz, 1H), 5.11 (dd, J=13.2, 5

. 2 H z , 1 H) , 4 . 5 6 (t , J = 5 . 8 H z , 1 H) , 4 . 4 4 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) , 4 . 4 3 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 9 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 2 . 9 9 - 2 . 8 8 (m , 3 H) , 2 . 6 7 - 2 . 4 9 (m , 4 H) , 2 . 4 4 - 2 . 3 3 (m , 4 H) , 2 . 0 0 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 7 8 - 1 . 7 1 (m , 4 H) .

【 0 7 2 3 】

実施例 47 : 4 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 安息香酸 (I - 7 2)

【 化 8 0 】



ステップ 1 . t e r t - ブチル 4 - メチルベンゾアート (4 7 b)

塩化チオニル (1 5 m L) 中の 4 - メチル安息香酸 4 7 a (5 g 、 3 6 . 7 6 m m o l) の溶液を 7 0 ° C に 3 時間加熱した。出発物質が完全に消費されたら、塩化チオニルを減圧下で蒸発させた。得られた物質 (3 g 、 粗製) を t - ブタノール (1 5 m L) 中に取り、ピリジン (3 . 5 m L 、 3 5 . 4 4 m m o l) を 0 ° C で加え、得られた混合物を室温で 1 6 時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を水で急冷し、D C M (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (5 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の 5 % E t O A c で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、蒸発させて、化合物 4 7 b を淡褐色の液体として得た (3 . 3 g 、 1 8 . 2 3 m m o l 、 収率 5 0 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 7 . 8 7 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 2 0 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 2 . 3 9 (s , 3 H) , 1 . 5 8 (s , 9 H) .

【 0 7 2 4 】

ステップ 2 . t e r t - ブチル 4 - (ブロモメチル) ベンゾアート (4 7 c)

四塩化炭素 (3 0 m L) 中の 4 7 b (3 g 、 1 5 . 6 0 m m o l) の溶液に N B S (2 . 7 7 g 、 1 5 . 6 0 m m o l) 、続いて A I B N (2 6 0 m g 、 1 . 5 6 m m o l) を加え、得られた混合物を 6 0 ° C で 8 時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を室温に冷却し、セライト (登録商標) 濾過助剤の小さいパッドを通して濾過し、D C M で洗浄した。合わせた有機抽出物を N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の 2 % E t O A c で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、淡褐色の油として 4 7 c を得た (2 . 2 g 、 8 . 1 1 m m o l 、 収率 5 2 %) 。 ¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : δ 7 . 9 5 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 7 . 4 3 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 4 . 9 4 (s , 2 H) , 1 . 5 9 (s , 9 H) .

【 0 7 2 5 】

ステップ 3 . t e r t - ブチル 4 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンゾアート (I - 1 8 2)

D M F (5 m L) 中の I - 1 5 5 (5 0 0 m g 、 1 . 3 7 m m o l) 及び炭酸カリウム (3 8 0 m g 、 2 . 7 4 m m o l) の攪拌溶液に D M F (2 m L) 中の 4 7 c (4 1 0 m

g、1.51 mmol)を滴下し、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたら、反応混合物を水で急冷し、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (50 mL)で洗浄し、減圧下で蒸発させた。粗物質を、DCM中の7% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、蒸発させ、乾燥させて、I-182を淡褐色固体として得た (350 mg、0.67 mmol、収率49%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.98 (s, 1H), 7.87 (d, J=10.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J=10.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.44 (d, J=10.4 Hz, 2H), 7.9 (d, J=10.4 Hz, 1H) 5.10 (dd, J=18.0, 6.4 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.6 Hz, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.93–2.85 (m, 3H), 2.62–2.49 (m, 1H), 2.41–2.35 (m, 1H), 2.14–1.96 (m, 4H), 1.75–1.69 (m, 4H), 1.54 (s, 9H)。

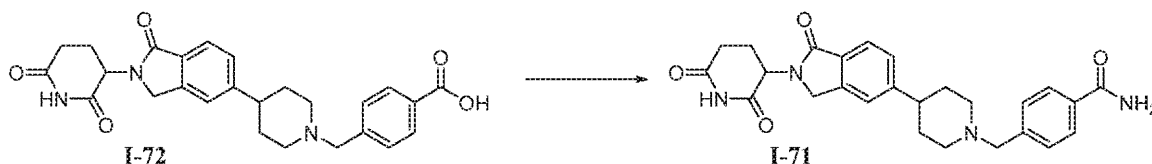
【0726】

ステップ4. 4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)安息香酸HCl塩 (I-72)

DCM (9 mL)中のI-182 (300 mg、0.57 mmol)の溶液にジオキサン (5 mL)中の4 M HClを0℃で滴下し、得られた混合物を室温で30時間攪拌した。出発物質が完全に消費されたら、溶媒を蒸発させ、ジエチルエーテルで粉砕し、得られた固体を減圧下で乾燥させて、I-72をオフホワイトの固体として得た (270 mg、0.54 mmol、94%、HCl塩)。MS [M+H]⁺=461.85。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 13.2 (brs, 1H), 10.99 (s, 1H), 10.28 (brs, 1H), 8.05–8.01 (m, 2H), 7.79–7.71 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.38 (d, J=8.4 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H) 4.42–4.28 (m, 3H), 3.72–3.66 (m, 1H), 3.50–3.45 (m, 2H), 3.25–3.18 (m, 2H), 3.10–2.87 (m, 2H), 2.65–2.55 (m, 1H), 2.35–2.41 (m, 1H), 2.07–1.95 (m, 4H)。

【0727】

実施例48: 4-((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)ピペリジン-1-イル)メチル)ベンズアミド (I-71) 【化81】



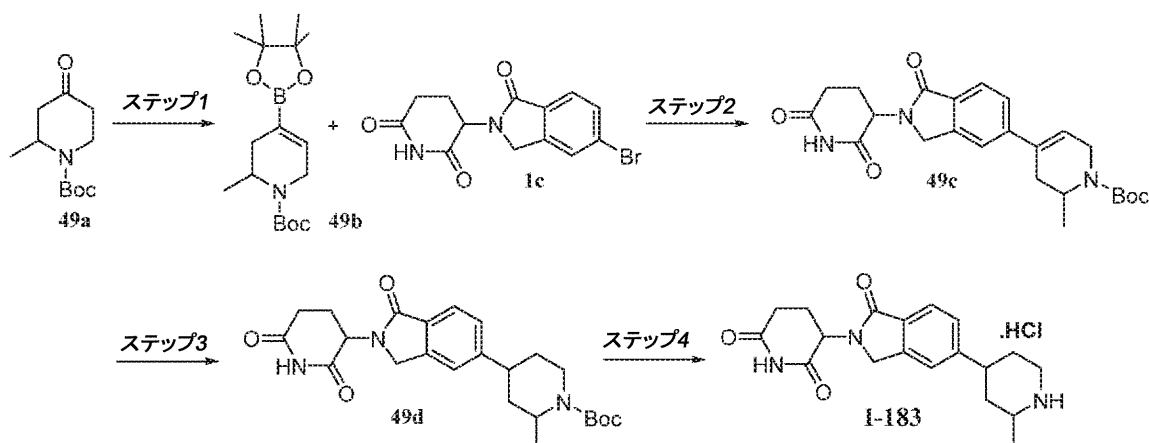
DMF (5 mL)中のI-72 (250 mg、0.50 mmol)及びNH₄Cl (40 mg、0.75 mmol)の攪拌溶液にDIPEA (0.27 mL、1.5 mmol)、続いてHATU (286 mg、0.75 mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で急冷し、EtOAc (3×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を逆相HPLCにより精製して、I-71をオフホワイトの固体として得た (110 mg、0.24 mmol、収率47%)。MS [M+H]⁺=460.8。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 10.99 (s, 1H), 7.95–7.85 (m, 3H), 7.65 (brs, 1H), 7.49–7.36 (m, 5H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.43 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.15 (s, 2H), 2.95

− 2.86 (m, 3H), 2.67−2.57 (m, 2H), 2.40−2.36 (m, 2H), 2.05−1.98 (m, 2H), 1.80−1.65 (m, 4H).

【0728】

実施例49：3-(5-(2-メチルピペリジン-4-イル)-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-183)

【化82】



ステップ1．2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(49b)

THF(10mL)中の49a(2g、9.38mmol)の溶液に1MLiHMDS(11.3mL、5.63mmol)を−78℃で滴下した。1時間後、THF(10mL)中の1,1,1-トリフルオロ-N-フェニル-N-((トリフルオロメチル)スルホニル)メタンスルホンアミド(3.68g、10.32mmol)の溶液を滴下し、温度を徐々に室温まで上げ、得られた混合物を16時間攪拌した。溶媒を蒸発させ(40℃未満)、得られた残留物をジエチルエーテル(100mL)中にとった。次に、有機抽出物を0.5M NaOH(2×50mL)及びブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、2-メチル-4-(2,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチルを淡黄色の油として得た(2.4g、粗製)。この粗物質(2.4g)をジオキサン(24mL)中に取り、ビス(ピナコラート)ジボラン(970mg、3.82mmol)、続いてKOAc(625mg、6.37mmol)を加えた。得られた混合物をアルゴンで10分間脱気し、PdCl₂(dppf)・DCM(130mg、0.16mmol)を一度に加えた。反応混合物を110℃で16時間攪拌し、次いで水で急冷し、EtOAc(3×100mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン(50mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の10%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて49b(1.85g)を得た。物質をさらに精製することなく次に使用した。

【0729】

ステップ2．4-(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)-2-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(49c)

DMF(10mL)中の1c(800mg、2.48mmol)及び49b(1.2g、3.72mmol)の溶液にK₂CO₃(685mg、4.96mmol)を加えた後、PdCl₂(dppf)・DCM(101mg、0.12mmol)を加えた。得られた混合物を15分間脱気し、マイクロ波中、120℃で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc(2×50mL)で抽出した。合

わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の80% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、49cを褐色固体として得た(620mg、1.41mmol、収率62%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=440.2$ 。

【0730】

ステップ3. 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)-2-メチルピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(49d)

DMF(5mL)中の49c(500mg、1.14mmol)の溶液に不活性雰囲気下で10%Pd/C(100mg)を加え、得られた混合物を水素雰囲気下(バルーン)、室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物をセライト(登録商標)濾過助剤のパッドに通し、EtOAcで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中の10%MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、49dをオフホワイトの固体として得た(400mg、0.90mmol、収率80%)。MS $[(\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8)+\text{H}]^+=386.1$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.97(s, 1H), 7.65(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50(s, 1H), 7.42(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 5.08(dd, $J=13.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.40(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.30(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 3.87-3.84(m, 1H), 3.67-3.62(m, 1H), 3.06-2.84(m, 3H), 2.67-2.57(m, 1H), 2.44-2.37(m, 1H), 2.05-1.97(m, 2H), 1.86-1.72(m, 3H), 1.66-1.54(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.15(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

【0731】

ステップ4. 3-(5-(2-メチルピペリジン-4-イル)-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-183)

DCM(2mL)中の49d(100mg、0.22mmol)の溶液にジオキサン(1mL)中の4M HClを0℃で加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質を完全に消費した後、溶媒を蒸発させ、得られた物質をジエチルエーテルで粉碎し、減圧下で乾燥させて、I-183の塩酸塩をオフホワイトの固体として得た(60mg、0.16mmol、収率70%)。MS $[\text{M}+\text{H}]^+=342.0$ 。 ^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6): δ 10.98(s, 1H), 8.89(b r s, 1H), 7.70(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.50-7.37(m, 2H), 5.11(dd, $J=13.2, 5.2\text{Hz}$, 1H), 4.45(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 4.31(d, $J=17.2\text{Hz}$, 1H), 3.41-3.38(m, 1H), 3.23-3.11(m, 3H), 2.96-2.87(m, 1H), 2.67-2.58(m, 1H), 2.41-2.32(m, 1H), 2.12-1.95(m, 4H), 1.84-1.65(m, 2H), 1.27(d, $J=6.0\text{Hz}$, 3H)。

【0732】

実施例50: トランス-3-(5-(1-(4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-303)

10

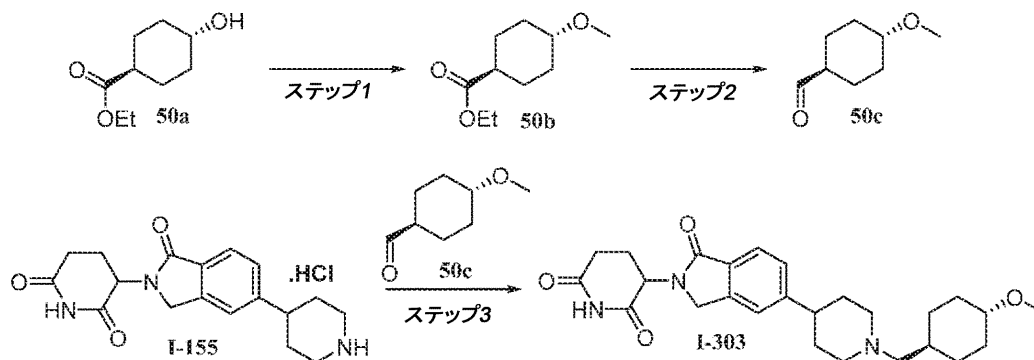
20

30

40

50

【化 8 3】



10

ステップ1. 4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボン酸トランス-エチル (50b)
THF (20 mL) 中の50a (2.0 g、11.3 mmol) の攪拌溶液にNaH (700 mg、17.4 mmol) を0℃で少しずつ加えた。30分間攪拌した後、ヨウ化メチル (1.45 mL、23.2 mmol) を加え、得られた混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×100 mL) 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、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン中の20% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、50bを無色の油として得た (570 mg、3.06 mmol、収率26%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 4.10 (q, J = 9.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.16–3.08 (m, 1H), 2.26–2.11 (m, 1H), 2.07–1.99 (m, 4H), 1.61–1.39 (m, 2H), 1.28–1.19 (m, 2H), 1.24 (t, J = 9.2 Hz, 3H)。

20

【0733】

ステップ2. トランス-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルバルデヒド (50c)
DCM (10 mL) 中の50b (570 mg、3.06 mmol) の溶液にDIBAL-H (1M、3.67 mL、3.67 mmol) を-78℃で滴下し、得られた混合物を-78℃で4時間、次いで室温で16時間攪拌した。反応混合物をDCM (20 mL) で希釈し、飽和ロッシェル塩水溶液で急冷した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固して、中間体 (4-メトキシシクロヘキシル) メタノール (290 mg) を得た。この物質をDCM (10 mL) 中に取り、PCC (850 mg、3.94 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をDCM (10 mL) で希釈し、セライト (登録商標) 濾過助剤の小さいパッドを通して濾過し、DCM (10 mL) で洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、粗製50c (150 mg) を淡褐色の油として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

30

【0734】

ステップ3. トランス-3-(5-(1-((4-メトキシシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-303)

40

DMF (10 mL) 中のI-155 (250 mg、0.69 mmol) 及び50c (195 mg、1.37 mmol) の攪拌溶液にNaBH(OAc)₃ (436 mg、2.06 mmol) を0℃で加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した後、60℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×50 mL) 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、濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中の10% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、I-303をオフホワイトの固体として得た (38 mg、0.08 mmol、収率12%)。MS [M+H]⁺ = 454.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.99 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7

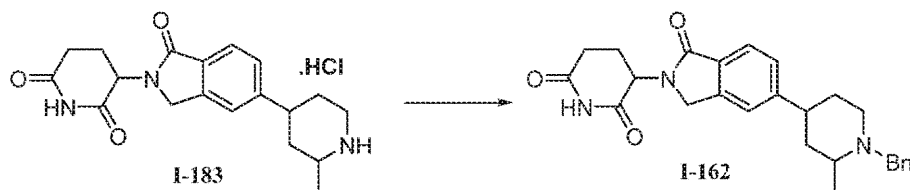
50

. 49 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 4.8 Hz, 1H), 4.41 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.04-3.01 (m, 1H), 2.94-2.91 (m, 3H), 2.67-2.33 (m, 4H), 2.10-2.08 (m, 2H), 1.99-1.97 (m, 5H), 1.80-1.66 (m, 5H), 1.50-1.48 (m, 1H), 1.11-1.03 (m, 2H), 0.89-0.81 (m, 2H).

【0735】

実施例51：3-（5-（1-ベンジル-2-メチルピペリジン-4-イル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-162）

【化84】

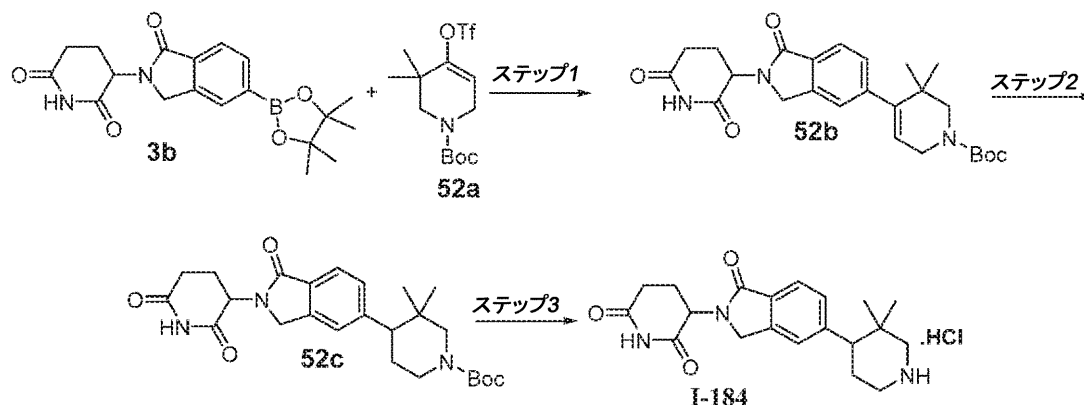


DMF（2.5 mL）中のI-183（120 mg、0.32 mmol）及びEt₃N（0.11 mL、0.79 mmol）の攪拌溶液に臭化ベンジル（0.03 mL、0.82 mmol）を加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc（2×50 mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（25 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の90% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で濃縮して、I-162をオフホワイトの固体として得た（72 mg、0.17 mmol、収率48%）。MS [M+H]⁺=432.2. ¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）：δ 10.98 (s, 1H), 7.65-7.62 (m, 1H), 7.51-7.48 (m, 1H), 7.42-7.30 (m, 5H), 7.25-7.23 (m, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.63-3.57 (m, 2H), 3.15-3.09 (m, 1H), 3.01-2.86 (m, 2H), 2.67-2.52 (m, 2H), 2.41-2.36 (m, 2H), 2.00-1.94 (m, 2H), 1.70-1.62 (m, 3H), 1.10 (d, J=6.0 Hz, 3H).

【0736】

実施例52：3-（5-（3,3-ジメチルピペリジン-4-イル）-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-184）

【化85】



ステップ1. 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)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (52b)

DMF (4 mL) 中の 3b (200 mg、0.54 mmol) 及び 52a (290 mg、0.81 mmol、[実施例 49 の手順に従って 3,3-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルから調製]) の溶液に K_2CO_3 (220 mg、3.24 mmol)、続いて $PdCl_2(dppf) \cdot DCM$ (44 mg、0.054 mmol) を加え、得られた混合物を 15 分間脱気し、次いでマイクロ波中、130 °C で 1 時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を室温に冷却し、水で急冷し、EtOAc (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物 52b を赤色の油 (120 mg、粗製) として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。MS $[M+H]^+ = 454.1$.

【0737】

ステップ 2. 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)-3,3-ジメチルピペリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル (52c)

DMF (2.5 mL) 中の 52b (120 mg、0.26 mmol) の溶液に 10% Pd/C (40 mg) を加え、得られた混合物を水素雰囲気下 (バルーン)、室温で 48 時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を EtOAc (25 mL) で希釈し、セライト (登録商標) 濾過助剤のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、DCM 中の 10% MeOH で溶出するシリカゲルの短いパッドに通した。所望の生成物を含む画分を合わせ、減圧下で濃縮して、化合物 52c を淡褐色ゴム状固体として得た (70 mg、0.15 mmol、収率 50%)。MS $[M+H]^+ = 456.1$.

【0738】

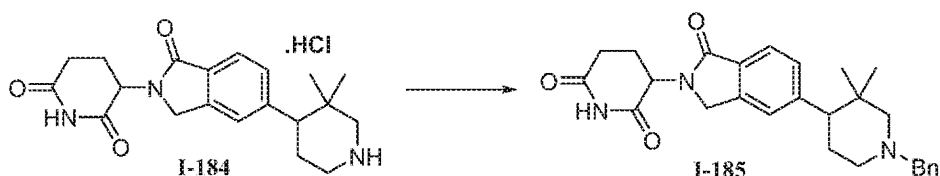
ステップ 3. 3-(5-(3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩 (I-184)

DCM (2 mL) 中の化合物 52c (70 mg、0.15 mmol) の溶液に 4 M ジオキサン (1 mL) を 0 °C で加え、得られた混合物を室温で 4 時間撹拌した。出発物質を完全に消費した後、溶媒を減圧下で蒸発させ、次いでジエチルエーテルで粉碎して、I-184 の塩酸塩をオフホワイトの固体として得た (35 mg、0.09 mmol、収率 68%)。MS $[M+H]^+ = 356.1$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.98 (s, 1H), 8.2 (br s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J = 13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 3.26-3.11 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 2H), 2.33-2.30 (m, 2H), 2.08-1.99 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 0.87 (s, 3H), 0.80 (s, 3H).

【0739】

実施例 53: 3-(5-(1-ベンジル-3,3-ジメチルピペリジン-4-イル)-1-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 86】



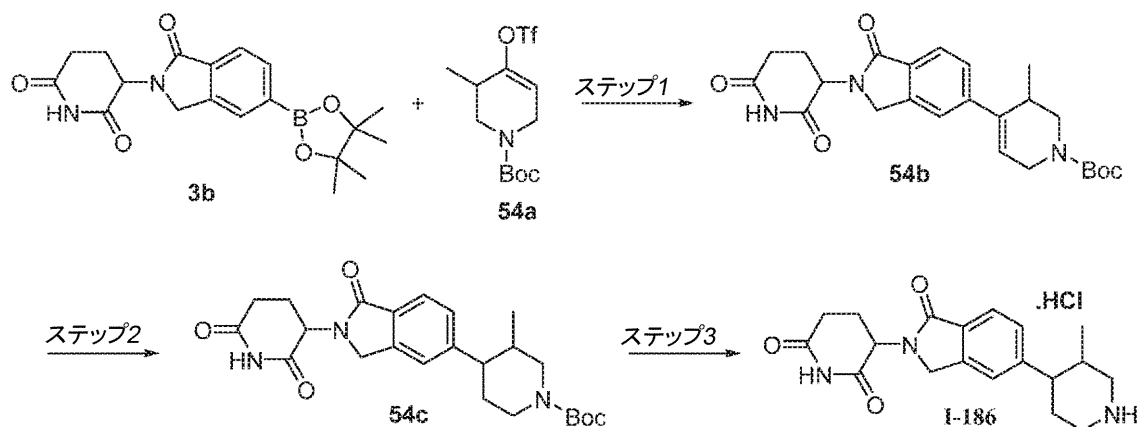
DMF (2 mL) 中の I-184 (35 mg、0.09 mmol) 及び Et_3N (0.11 mL、0.78 mmol) の溶液に臭化ベンジル (0.03 mL、0.38 mmol

）を加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc（2×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（20mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の80% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で濃縮して、I-185をオフホワイトの固体として得た（8mg、0.017mmol、18%）。MS [M+H]⁺ = 446.1. ¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）：δ 10.68（s, 1H）, 7.66–7.62（m, 2H）, 7.40–7.24（m, 6H）, 5.05（dd, J=13.2, 5.2Hz, 1H）, 4.46–4.32（m, 3H）, 3.56–3.40（m, 2H）, 3.30–3.27（m, 1H）, 2.95–2.84（m, 2H）, 2.06–1.94（m, 3H）, 1.54–1.51（m, 1H）0.87（s, 3H）, 0.70（s, 3H）。

【0740】

実施例54：3-（5-（3-メチルピペリジン-4-イル）-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-186）

【化87】



ステップ1．4-（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）-3-メチル-3,6-ジヒドロピリジン-1（2H）-カルボン酸tert-ブチル（54b）

DMF（10mL）中の3b（900mg、2.4mmol）及び54a（1.3g、3.6mmol、[実施例49の手順に従って3-メチル-4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルから調製]）の溶液にK₂CO₃（990mg、14.58mmol）、続いてPdCl₂（dppf）・DCM（198mg、0.24mmol）を加え、得られた混合物を15分間脱気し、次いでマイクロ波中、130℃に1時間加熱した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を室温に冷却し、水で急冷し、EtOAc（2×50mL）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（25mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物54bを赤色の液体（210mg、粗製）として得、これをさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0741】

ステップ2．4-（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）-3-メチルピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル（54c）

DMF（4mL）中の54b（200mg、0.27mmol）の溶液に10% Pd/C（40mg）を加え、得られた混合物を水素雰囲気下（バルーン）、室温で48時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物をEtOAc（25mL）で希釈し、セライト（登録商標）濾過助剤のパッドを通して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、DCM中の10% MeOHで溶出するシリカゲルの短いパッドに通して、54cをオフホ

ワイトの固体として得た (100 mg、0.22 mmol、収率50%)。MS [(M-C₄H₈) + H]⁺ = 386.0.

【0742】

ステップ3: 3-(5-(3-メチルピペリジン-4-イル)-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-186)

DCM (2 mL) 中の54c (100 mg、0.22 mmol) の溶液にジオキサン (1 mL) 中の4M HClを加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質を完全に消費した後、溶媒を蒸発させ、得られた粗物質をジエチルエーテルで粉砕し、減圧下で乾燥させて、I-186の塩酸塩をオフホワイトの固体として得た (55 mg、0.14 mmol、収率65%)。MS [M+H]⁺ = 342.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 8.28 (brs, 1H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.47-4.28 (m, 2H), 3.32-3.25 (m, 2H), 3.04-2.87 (m, 3H), 2.67-2.58 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.19-2.16 (m, 1H), 2.00-1.98 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 0.75 (d, J=6.0 Hz, 3H).

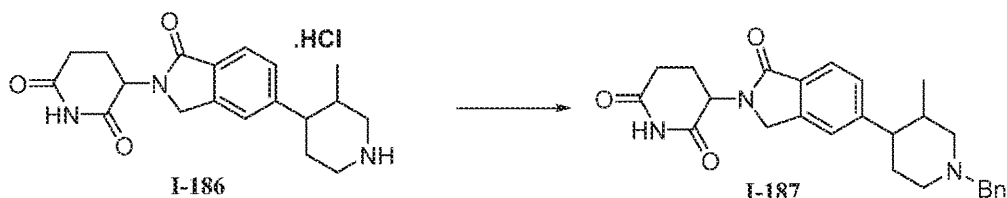
10

【0743】

実施例55: 3-(5-(1-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル)-1-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)

20

【化88】



DMF (2 mL) 中のI-186 (40 mg、0.11 mmol) 及びEt₃N (0.05 mL、0.35 mmol) の溶液に臭化ベンジル (0.016 mL、0.14 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、ヘキサン中の80% EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、I-187をオフホワイトの固体として得た (18 mg、0.04 mmol、収率36%)。MS [M+H]⁺ = 432.1. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.36-7.32 (m, 5H), 7.25-7.24 (m, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.44 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.30 (d, J=17.2 Hz, 1H), 3.54 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.42 (d, J=13.6 Hz, 1H), 3.00-2.87 (m, 3H), 2.75-2.57 (m, 2H), 2.40-2.25 (m, 2H), 2.17-2.06 (m, 4H), 1.62-1.59 (m, 1H), 0.73 (d, J=6.0 Hz, 3H).

30

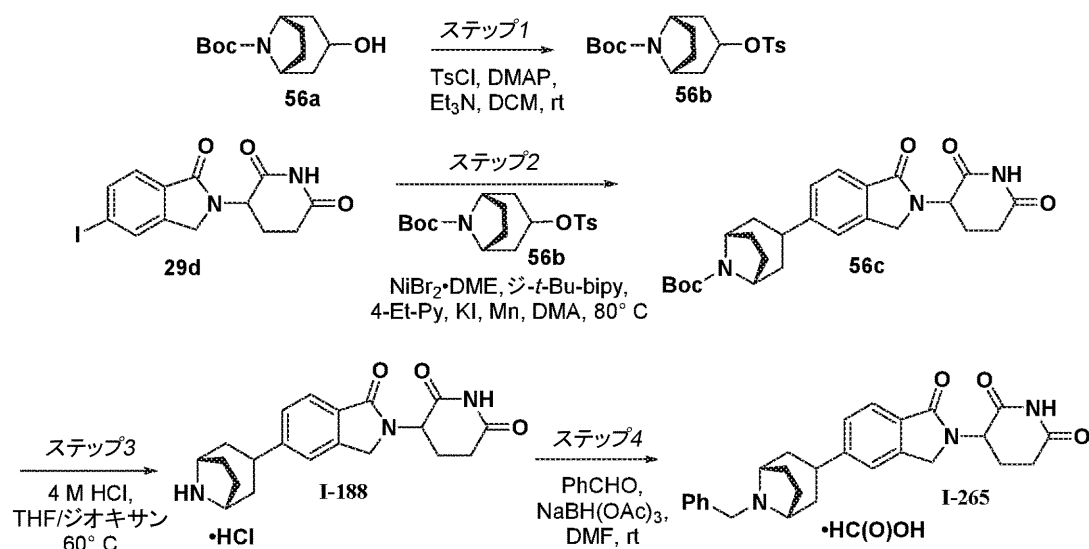
40

【0744】

実施例56: 3-(5-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-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-265)

50

【化 89】



ステップ1. 3-(トシルオキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (56b)

DCM (5 mL) 中の3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 (56a, 570 mg, 2.51 mmol)、Et₃N (0.52 mL, 3.8 mmol) 及び DMAP (61 mg, 0.50 mmol) の攪拌溶液に TsCl (574 mg, 3.01 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で急冷し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗物質を、ヘプタン中の0%~40% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、56b (91 mg, 0.22 mmol, 収率9%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.79 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.83 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.16 (s, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.12–2.02 (m, 4H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.84 (d, *J* = 15.3 Hz, 2H), 1.45 (s, 9H)。

【0745】

ステップ2. 3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 *tert*-ブチル (56c)

窒素雰囲気下の DMA (0.7 mL) 中の 29d (56 mg, 0.15 mmol)、56b (69 mg, 0.18 mmol)、NiBr₂ (DME) (4.7 mg, 0.015 mmol)、ジ-*t*-Bu-bipy (4.1 mg, 0.015 mmol)、KI (25 mg, 0.15 mmol) 及びマンガン粉末 (17 mg, 0.30 mmol) の攪拌懸濁液に4-エチルピリジン (0.017 mL, 0.15 mmol) を加え、得られた混合物を80°Cで4時間激しく攪拌した。次いで、反応混合物を MeCN で希釈し、MeCN で溶出するセライト (登録商標) 濾過助剤のパッドを通して濾過した。濾液をヘプタンとの共沸により濃縮乾固した。粗物質を、DCM 中の0%~5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、56c (38.4 mg, 0.085 mmol, 収率56%) を白色固体として得た。MS [M+H]⁺ = 454.5。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.58 (s, 1H), 7.80 (dd, *J* = 7.9, 0.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, *J* = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 5.23 (dd, *J* = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.46 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 4.39–4.24 (m, 3H), 3.20 (tt, *J* = 11.8, 5.2 Hz, 1H), 2.94–2.74 (m, 2H), 2.34 (qd, *J* = 12.

8, 5.6 Hz, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H), 2.09–2.02 (m, 2H), 1.90 (t, $J=12.9$ Hz, 2H), 1.80 (q, $J=8.0, 6.6, 6.2$ Hz, 2H), 1.76–1.69 (m, 2H), 1.51 (s, 9H).

【0746】

ステップ3. 3 – (5 – (8 – アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 3 – イル) – 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 – 188)

THF (1 mL) 中の 56c (38 mg、0.084 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中の 4M HCl (0.7 mL、2.8 mmol) を加え、得られた混合物を 60 °C で 3 時間攪拌した。白色沈殿物の形成が観察された。次いで、反応混合物を Et₂O で希釈し、濾過した。沈殿物を Et₂O で洗浄し、次いで乾燥させて、I – 188 の塩酸塩 (31.9 mg、0.082 mmol、98%) を白色固体として得た。MS [M+H]⁺ = 354.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 7.69 (dd, $J=7.8, 2.3$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 5.10 (ddd, $J=13.2, 5.2, 2.1$ Hz, 1H), 4.45 (d, $J=18.1$ Hz, 1H), 4.30 (dd, $J=17.3, 2.2$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.26–3.21 (m, 1H), 2.92 (tt, $J=14.0, 5.2$ Hz, 1H), 2.67–2.54 (m, 1H), 2.45–2.31 (m, 1H), 2.17 (t, $J=13.1$ Hz, 2H), 2.09–1.92 (m, 5H), 1.89–1.73 (m, 2H).

【0747】

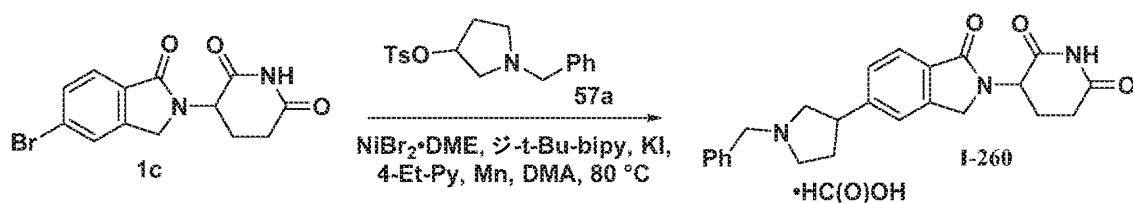
ステップ4. 3 – (5 – (8 – ベンジル – 8 – アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン – 3 – イル) – 1 – オキソイソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン HC(O)OH 塩 (I – 265)

DMF (1 mL) 中の I – 188 (20 mg、0.051 mmol) 及びベンズアルデヒド (0.016 mL、0.154 mmol) の攪拌溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (33 mg、0.15 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩激しく攪拌した。次いで、1 滴の HCOOH を加え、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む 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て凍結乾燥して、I – 265 のギ酸塩 (15.0 mg、0.031 mmol、収率 60%) を白色固体として得た。MS [M+H]⁺ = 444.3. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.64 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.42 (d, $J=8.1$ Hz, 3H), 7.35–7.31 (m, 2H), 7.24 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 5.10 (dd, $J=13.0, 5.0$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.29 (d, $J=17.1$ Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.13–3.01 (m, 1H), 2.91 (ddd, $J=17.9, 13.2, 5.3$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J=17.0$ Hz, 1H), 2.46–2.31 (m, 1H), 2.14–1.94 (m, 3H), 1.85 (t, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J=7.8$ Hz, 2H), 1.63 (d, $J=12.7$ Hz, 2H).

【0748】

実施例 57: 3 – (5 – (1 – ベンジルピロリジン – 3 – イル) – 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 – 260)

【化 90】



10

20

30

40

50

トシレート57aは、*Tetrahedron Asymmetry*, 2015, 26, 638に従って調製した。

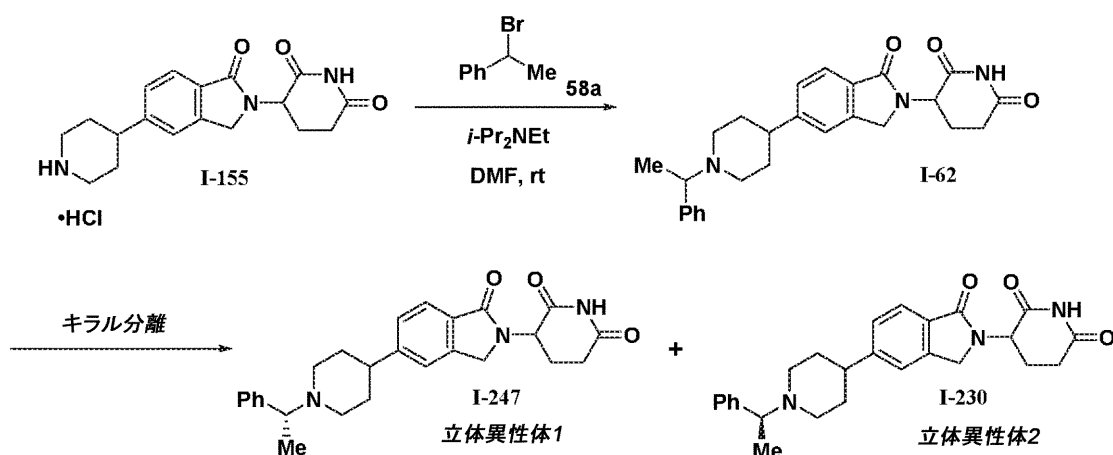
【0749】

窒素雰囲気下のDMA (1.6 mL) 中の1c (150 mg、0.464 mmol)、57a (154 mg、0.464 mmol)、NiBr₂ (DME) (14 mg、0.046 mmol)、ジ-*t*-Bu-bipy (13 mg、0.046 mmol)、KI (77 mg、0.46 mmol) 及びマンガン粉末 (51 mg、0.93 mmol) の攪拌懸濁液に4-エチルピリジン (0.053 mL、0.46 mmol) を加え、得られた混合物を80℃で4時間激しく攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、DCM (4 mL) で希釈し、濾過し、ヘプタンとの共沸により濃縮乾固した。粗物質を、EtOAc中の0%~10%のEt₃Nで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。次いで、得られた物質を逆相HPLC (0.1%ギ酸を含むMeCN/H₂Oで溶出) により再精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて凍結乾燥して、I-260のギ酸塩 (35.2 mg、0.078 mmol、収率17%) を白色粉末として得た。MS [M+H]⁺ = 404.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.39–7.30 (m, 4H), 7.29–7.22 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.72–3.64 (m, 2H), 3.46 (dq, J = 9.5, 7.1 Hz, 1H), 3.00–2.84 (m, 2H), 2.77 (td, J = 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.72–2.65 (m, 1H), 2.64–2.52 (m, 2H), 2.45–2.35 (m, 1H), 2.35–2.26 (m, 1H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.88–1.76 (m, 1H).

【0750】

実施例58：ラセミ3-(1-オキソ-5-(1-(1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-62)、3-(1-オキソ-5-(1-(*(R)*-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-247) 及び3-(1-オキソ-5-(1-(*(S)*-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-230)

【化91】

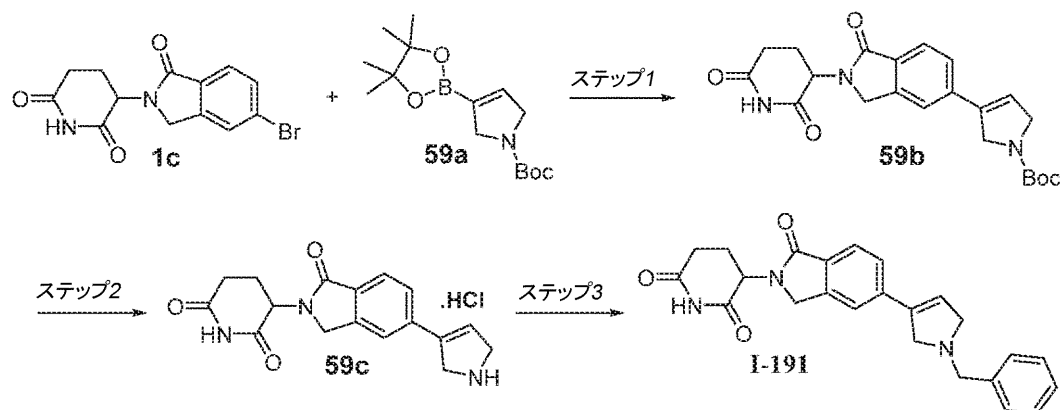


DMF (1 mL) 中のI-155 (100 mg、0.275 mmol) 及び*i*-Pr₂NEt (0.096 mL、0.55 mmol) の攪拌溶液に(1-ブロモエチル)ベンゼン (58a、0.053 mL、0.39 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩激しく攪拌した。次いで、反応混合物を濃縮乾固した。粗物質を、EtOAc中の0%~10%のEt₃Nで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、白色

固体としてI-62 (ラセミ体、44.3mg、0.10mmol、収率37%)を得た。MS $[M+H]^+ = 432.3$ 。 ^1H NMR (400MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.19 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.44–7.32 (m, 6H), 7.29–7.23 (m, 1H), 5.19 (dd, $J=13.3, 5.1$ Hz, 1H), 4.46–4.32 (m, 2H), 3.51 (q, $J=6.8$ Hz, 1H), 3.22 (d, $J=11.3$ Hz, 1H), 3.01–2.78 (m, 3H), 2.68–2.53 (m, 1H), 2.39 (qd, $J=12.8, 5.9$ Hz, 1H), 2.26–2.19 (m, 1H), 2.19–2.10 (m, 1H), 2.08–1.99 (m, 1H), 1.94–1.72 (m, 4H), 1.48–1.36 (m, 3H)。立体異性体をキラルSFC (カラム: ChiralPak AS-H 21×250mm; CO₂ 共溶媒: 10mMのNH₃を含む35%IPA; 流速: 80g/分) を使用して分離して、立体異性体1 (最初のピーク、 $R_t=3.35$ 分、7.4mg、0.015mmol) 及び立体異性体2 (2番目のピーク、 $R_t=7.02$ 分、10.2mg、0.024mmol) を得た。2つの生成物ピークに対応する2つの立体異性体の絶対立体化学は、不明であり、任意に割り当てられた。

【0751】

実施例59: 3-(5-(1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-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92】



ステップ1: 3-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボン酸 tert-ブチル (59b)

DMF (5mL) 中の化合物1c (150mg、0.46mmol) 及び59a (165mg、0.56mmol、米国特許出願公開第2010/204265号明細書に従って3-オキソピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルから調製) 及びK₂CO₃ (128mg、0.93mmol) の溶液にPdCl₂(dppf)·DCM (19mg、0.02mmol) を加え、得られた混合物を脱気し、次いでマイクロ波中、120℃で攪拌した。1時間後、反応混合物を室温に冷却し、氷冷水で急冷し、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中の2% MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。所望の生成物を含有する画分を収集し、減圧下で濃縮して、59bを褐色の油として得た (80mg、0.31mmol、収率42%)。MS $[M+H]^+ = 412.0$ 。

【0752】

ステップ2: 3-(5-(2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-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 (59c)

ジオキサン (1mL) 中の化合物59b (80mg、0.31mmol) の溶液にジオキサン (1mL) 中の4M HClを加え、得られた反応混合物を室温で5時間攪拌した

。出発物質を完全に消費した後、溶媒を減圧下で蒸発させて、塩酸塩 59c をオフホワイトの固体 (60mg、0.17mmol、収率90%) として得、これをさらに精製することなく次のステップに進めた。MS [M+H]⁺ = 312.0.

【0753】

ステップ3: 3-(5-(1-ベンジル-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-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)

DMF:DCM (4mL、v/v=1:1) 中の 59c (60mg、0.17mmol) 及びベンズアルデヒド (0.02mL、0.21mmol) の溶液に NaBH(OAc)₃ (109mg、0.52mmol) を加え、得られた混合物を室温で4時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後、DCMを蒸発させた。得られた残留物を EtOAc (50mL) 中に取り、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。

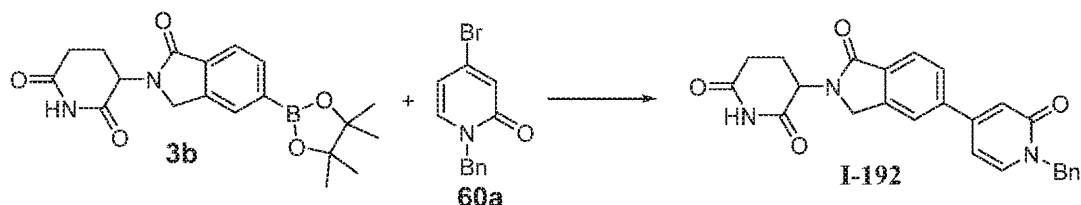
粗物質を、ヘキサン中の80%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で濃縮して、I-191をオフホワイトの固体として得た (32mg、0.08mmol、収率46%)。MS [M+H]⁺ = 402.

1. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.97 (s, 1H), 7.67 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.57 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.39-7.24 (m, 5H), 6.52 (brs, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 4.8Hz, 1H), 4.42 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.31 (d, J=17.2Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.83 (brs, 2H), 3.65 (brs, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.62-2.55 (m, 1H), 2.45-2.40 (m, 1H), 2.01-1.98 (m, 1H).

【0754】

実施例60: 3-(5-(1-ベンジル-2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-192)

【化93】

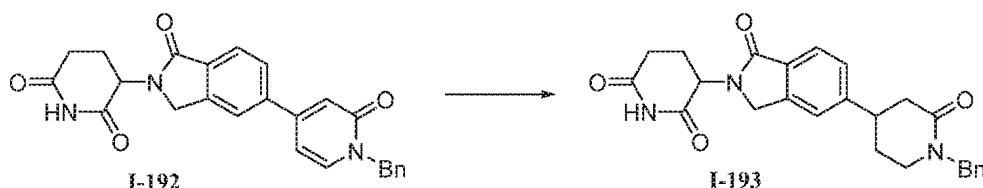


DMF (5mL) 中の 3b (500mg、1.35mmol)、60a (428mg、1.62mmol) 及び K₂CO₃ の撹拌懸濁液に PdCl₂(dppf)・DCM (55mg、0.07mmol) を加え、得られた混合物にアルゴンを入射して撹拌し、次いで 130℃ で 90 分間撹拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (3×50mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、DCM中の5%MeOHで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、I-192をオフホワイトの固体として得た (20mg、0.46mmol、収率35%)。MS [M+H]⁺ = 427.8. ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 7.33-7.25 (m, 5H), 6.76 (d, J=2.0Hz, 1H), 6.64 (dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 5.12-5.08 (m, 1H), 4.48 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.36 (d, J=17.2Hz, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 1H).

【0755】

実施例 61：3-（5-（1-ベンジル-2-オキソピペリジン-4-イル）-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-193）

【化 94】

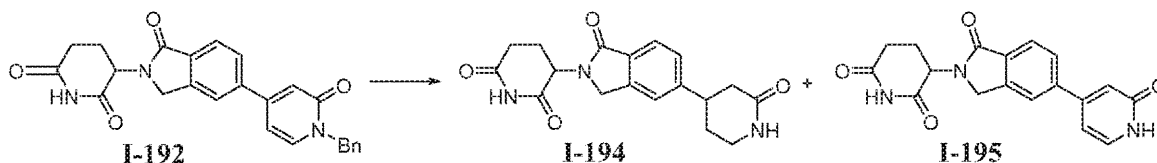


DMF（10 mL）中の I-192（70 mg、0.16 mmol）の脱酸素化溶液に 10% Pd/C（70 mg）を加え、得られた混合物を水素雰囲気下（70 psi、parr 装置内）、室温で 16 時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物をセライト（登録商標）濾過助剤の短いパッドに通し、EtOAc（50 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗物質を、DCM 中の 10% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、I-193 をオフホワイトの固体として得た（30 mg、0.07 mmol、収率 42%）。MS $[M+H]^+ = 431.9$. ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 10.96（s, 1H），7.64（d, $J=7.6$ Hz, 1H），7.50（s, 1H），7.43（d, $J=7.6$ Hz, 1H），7.35-7.31（m, 2H），7.26-7.23（m, 3H），5.09（dd, $J=13.2, 5.4$ Hz, 1H），4.62（dd, $J=15.2, 4.4$ Hz, 1H），4.48-4.37（m, 2H），4.29（dd, $J=15.2, 4.4$ Hz, 1H），3.30-3.18（m, 3H），2.93-2.84（m, 1H），2.64-2.39（m, 4H），2.01-1.94（m, 3H）。

【0756】

実施例 62：3-（1-オキソ-5-（2-オキソピペリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-194）及び 3-（1-オキソ-5-（2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-195）

【化 95】



TFA：AcOH（6 mL、v/v=5:1）中の I-192（130 mg、0.18 mmol）の脱酸素溶液に 10% Pd/C（50 mg）を加え、得られた混合物を水素雰囲気下（バルーン）、室温で 16 時間撹拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を EtOAc（20 mL）で希釈し、セライト（登録商標）濾過助剤の短いパッドに通し、EtOAc（10 mL）で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた粗物質を、DCM 中の 5%~10% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を合わせ、濃縮して、I-194（カラムから最初に溶出）をオフホワイトの固体（10 mg、0.03 mmol、収率 10%）として、I-195（2 番目に溶出）をオフホワイトの固体（70 mg、0.21 mmol、収率 68%）として得た。I-194：MS $[M+H]^+ = 341.8$. ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ）： δ 10.99（s, 1H）7.68（d, $J=10.4$ Hz, 1H），7.60（s, 1H），7.53（s, 1H），7.44（d, $J=10.4$ Hz, 1H），5.10（dd, $J=17.6, 6.0$ Hz, 1H），4.45（d, $J=22.8$ Hz, 1H），4.30（d, $J=22.8$ Hz, 1H），3.37-3.22（m, 3H），2

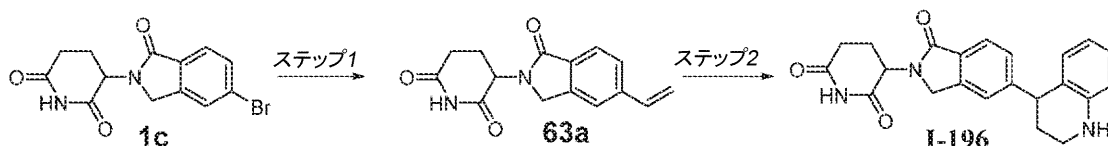
. 92–2.88 (m, 1H), 2.65–2.60 (m, 1H), 2.44–2.27 (m, 3H), 2.00–1.89 (m, 3H).

I-195: MS $[M+H]^+ = 338$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.72 (brs, 1H), 11.02 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J=6.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 6.55 (dd, $J=6.4, 1.6$ Hz, 1H), 5.14 (dd, $J=13.2, 4.8$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 2.97–2.87 (m, 1H), 2.67–2.58 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.08–2.00 (m, 1H).

【0757】

実施例63: 3-(1-オキソ-5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-196)

【化96】



ステップ1: 3-(1-オキソ-5-ビニルイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (63a)

ジオキサン (15 mL) 中の 1c (1.5 g、4.66 mmol) 及びトリブチル(ビニル)スタナン (2.04 mL、6.95 mmol) の溶液に $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (162 mg、0.23 mmol) を加え、得られた混合物をアルゴンで10分間パージした後、マイクロ波中、110℃で1時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン中の90% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、63a を淡褐色固体として得た (500 mg、1.85 mmol、収率40%)。MS $[M+H]^+ = 271$.

【0758】

ステップ2: 3-(1-オキソ-5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-196)

DCM (4 mL) 中の 63a (200 g、0.74 mmol) 及び(アジドメチル)ベンゼン (118 mg、0.89 mmol) の溶液にトリフルン酸 (0.08 mL、0.89 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を逆相HPLC (MeCN中の0.01% NH_4OAc で溶出) で精製して、I-196 をオフホワイトの固体として得た (15 mg、0.04 mmol、収率6%)。MS $[M+H]^+ = 376$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 10.96 (s, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.32–7.23 (m, 2H), 6.92 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.59–6.55 (m, 2H), 6.41 (t, $J=7.2$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=13.2, 5.2$ Hz, 1H), 4.44–4.23 (m, 3H), 3.24–3.18 (m, 1H), 3.10–3.05 (m, 1H), 2.95–2.86 (m, 1H), 2.66–2.50 (m, 2H), 2.42–2.31 (m, 1H), 2.10–1.98 (m, 3H).

【0759】

実施例64: 3-(5-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-19

10

20

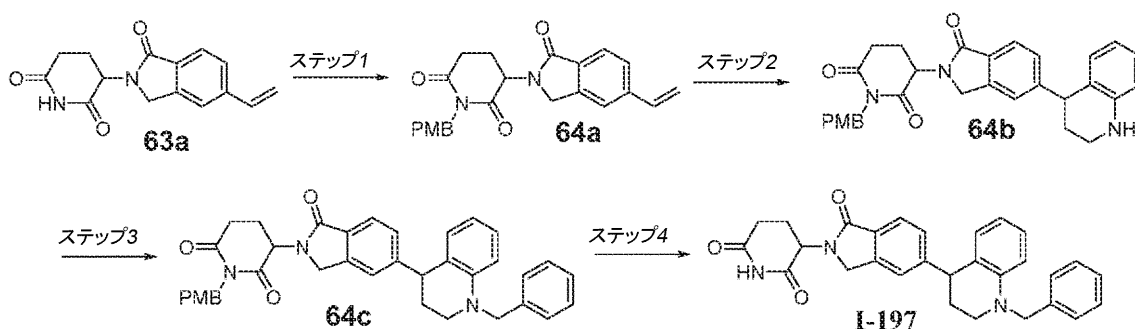
30

40

50

7)

【化 9 7】



10

ステップ1. 1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-オキソ-5-ビニルイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(64a)

DMF(10mL)中の63a(1g、3.70mmol)及び K_2CO_3 (255mg、7.4mmol)の攪拌懸濁液にPMB-Cl(640mg、4.07mmol)、続いて Bu_4NI (683mg、0.74mmol)を加え、得られた混合物を室温で16時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、DCM(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン中の80%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、64aを淡褐色固体として得た(700mg、1.79mmol、収率52%)。MS[M+H]⁺=391.1.

20

【0760】

ステップ2. 1-(4-メトキシベンジル)-3-(1-オキソ-5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(64b)

DCM(10mL)中の64a(700mg、1.79mmol)及び(アジドメチル)ベンゼン(102mg、2.15mmol)の溶液にトリリン酸(0.19mL、2.15mmol)を添加し、得られた混合物を室温で24時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた物質をジエチルエーテルで粉砕し、得られた固体を減圧下で乾燥させて、64bを淡褐色固体として得た(500mg、1.01mmol、収率56%)。MS[M+H]⁺=496.2.

30

【0761】

ステップ3: 3-(5-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-1-(4-メトキシベンジル)ピペリジン-2,6-ジオン(64c)

DMF(6mL)中の64b(300mg、0.60mmol)及び K_2CO_3 (168mg、1.22mmol)の攪拌懸濁液に臭化ベンジル(120mg、0.72mmol)、続いてCuI(11mg、0.058mmol)を加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、EtOAc(2×50 mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン中の70%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、64cを淡褐色固体として得た(300mg、0.51mmol、収率85%)。MS[M+H]⁺=586.4.

40

【0762】

ステップ4: 3-(5-(1-ベンジル-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-4-

50

イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 197)

TFA-TfOH (6 mL、1 : 1) 中の 64c (150 mg、0.05 mmol) の溶液を 60℃で 16 時間攪拌した。出発物質が完全に消費された後、反応混合物を水で急冷し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、EtOAc (2 × 50 mL) 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、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、ヘキサン中の 90% EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋な画分を収集し、減圧下で蒸発させて、I - 197 を淡褐色固体として得た (25 mg、0.05 mmol、21%)。MS [M+H]⁺ = 466.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.99 (s, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 7H), 7.01 - 6.95 (m, 1H), 6.65 - 6.60 (m, 2H), 6.47 - 6.44 (m, 1H), 5.10 (dd, J = 13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.59 - 4.24 (m, 5H), 3.38 - 3.32 (m, 1H), 3.22 - 3.19 (m, 1H), 2.92 - 2.88 (m, 1H), 2.61 - 2.55 (m, 1H), 2.46 - 2.39 (m, 1H), 2.25 - 2.21 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H)。

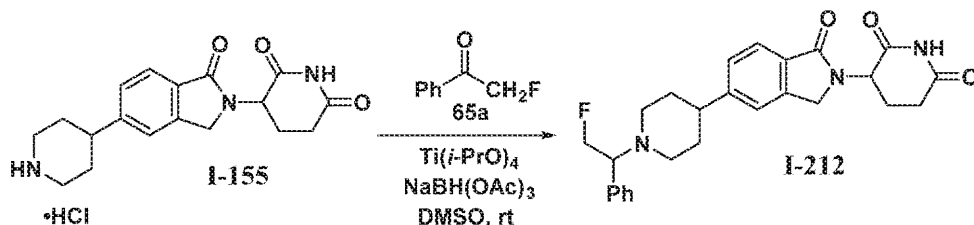
10

【0763】

実施例 65 : 3 - (5 - (1 - (2 - フルオロ - 1 - フェニルエチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン (I - 212)

20

【化 98】



30

DMSO (1 mL) 中の I - 155 (100 mg、0.275 mmol) 及び 2 - フルオロ - 1 - フェニルエタノン (65a、228 mg、1.65 mmol) の攪拌溶液に Ti (O i - Pr)₄ (0.17 mL、0.55 mmol) を加え、得られた混合物を 30 分間攪拌した。次いで、NaBH (OAc)₃ (233 mg、1.10 mmol) を一度に加え、反応混合物を室温で 44 時間攪拌した。反応混合物を 0.1 M HCOOH 水溶液 (0.2 mL) で希釈し、濾過し、逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む MeCN / H₂O で溶出) で精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて凍結乾燥した。得られた生成物を、EtOAc 中の 0% ~ 10% Et₃N で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより再精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮し、I - 212 (20.6 mg、0.045 mmol、収率 16.5%) を白色固体として得た。MS [M+H]⁺ = 450.2。¹H NMR (400 MHz, 塩化メチレン-d₂) δ 8.38 (s, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.43 - 7.27 (m, 7H), 5.16 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.90 - 4.53 (m, 2H), 4.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 3.78 - 3.62 (m, 1H), 3.26 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.97 - 2.75 (m, 3H), 2.67 - 2.53 (m, 1H), 2.41 - 2.27 (m, 2H), 2.22 - 2.14 (m, 1H), 2.08 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.94 - 1.81 (m, 2H), 1.80 - 1.69 (m, 2H)。

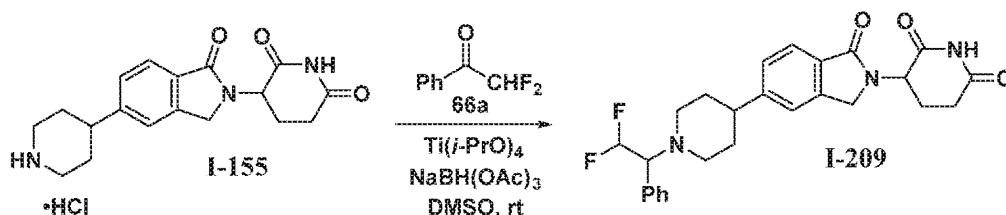
40

【0764】

実施例 66 : 3 - (5 - (1 - (2, 2 - ジフルオロ - 1 - フェニルエチル) ピペリジン

50

－４－イル）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン（Ｉ－２０９）
【化９９】

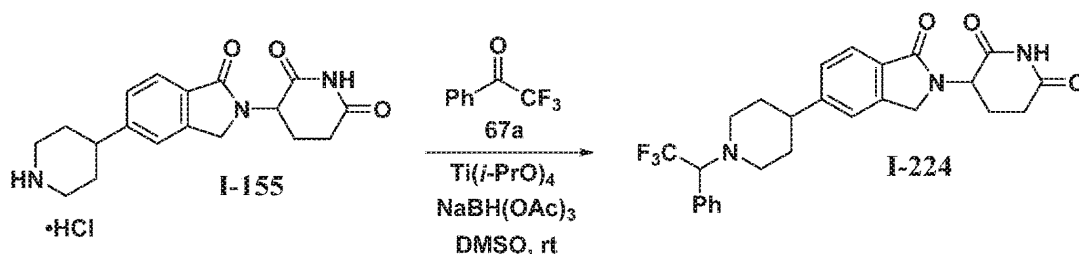


DMSO（１ｍＬ）中のＩ－１５５（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）及び２，２－ジフルオロ－１－フェニルエタノン（６６ａ、０．１１ｍＬ、０．８３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にTi（Oi－Pr）₄（０．０８３ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を３０分間攪拌した。次いで、NaBH（OAc）₃（１１７ｍｇ、０．５５０ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を室温で４４時間攪拌した。反応混合物を０．１Ｍ HCOOH水溶液（０．２ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相HPLC（０．１％ギ酸を含むMeCN／H₂Oで溶出）で精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて凍結乾燥した。得られた生成物を、EtOAc中の０％～１０％Et₃Nで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより再精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮して、Ｉ－２０９（９．６ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、収率１５％）を白色固体として得た。MS [M + H]⁺ = 468.4. ¹H NMR（４００MHz，塩化メチレン－d₂）δ 8.26（s，１H），7.82－7.65（m，１H），7.50－7.29（m，７H），6.21（t，J = 55.5 Hz，１H），5.15（dd，J = 13.3，5.1 Hz，１H），4.42－4.27（m，２H），3.78（t，J = 13.8 Hz，１H），3.18（d，J = 11.0 Hz，１H），2.98（d，J = 11.3 Hz，１H），2.92－2.76（m，２H），2.56（quint，J = 8.1 Hz，１H），2.47－2.29（m，２H），2.22－2.08（m，２H），1.92－1.72（m，４H）。

【０７６５】

実施例６７：３－（１－オキソ－５－（１－（２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル）ピペリジン－４－イル）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－２２４）

【化１００】



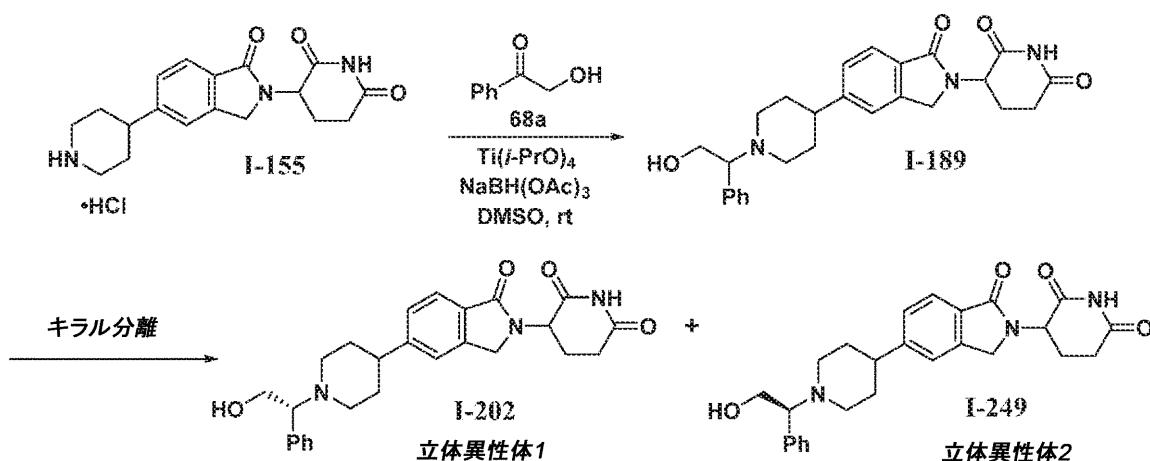
DMSO（１ｍＬ）中のＩ－１５５（２０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）及び２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエタノン（６７ａ、０．０２３ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）の攪拌溶液にTi（Oi－Pr）₄（０．０１７ｍＬ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を３０分間攪拌した。次いで、NaBH（OAc）₃（３５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を一度に加え、反応混合物を室温で４８時間攪拌した。反応混合物を０．１Ｍ HCOOH水溶液（０．２ｍＬ）で希釈し、濾過し、逆相HPLC（０．１％ギ酸を含むMeCN／H₂Oで溶出）で精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて凍結乾燥して、Ｉ－２２４のギ酸塩（３．５ｍｇ、６．５８μｍｏｌ、収率１２％）を白色固体と

して得た。MS $[M+H]^+ = 486.2$. ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 9.03 (s, 1H), 7.68 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.54–7.42 (m, 6H), 7.38 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H), 5.08 (dd, $J=13.4, 5.2$ Hz, 1H), 4.50–4.22 (m, 3H), 3.22–3.04 (m, 2H), 2.95–2.67 (m, 2H), 2.62–2.52 (m, 2H), 2.49–2.45 (m, 1H), 2.21–2.08 (m, 2H), 1.90–1.69 (m, 4H).

【0766】

実施例68：3-(5-(1-((R)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-202) 及び 3-(5-(1-((S)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-249)

【化101】

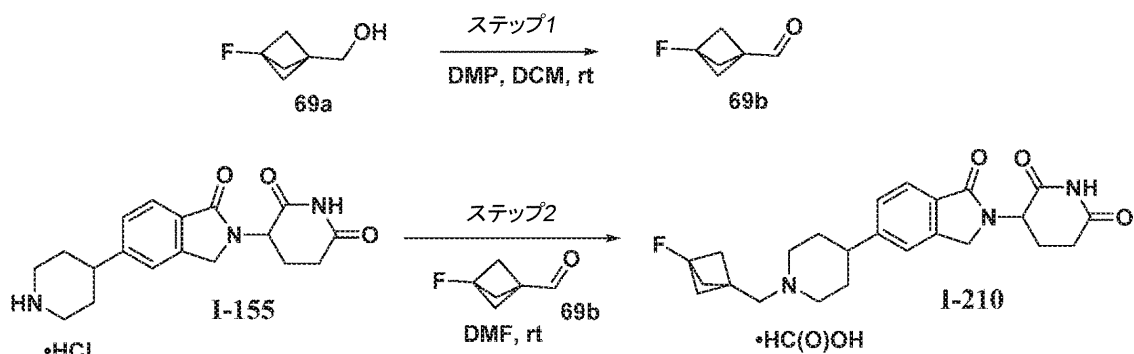


DMSO (1 mL) 中の I-155 (100 mg、0.275 mmol) 及び 2-ヒドロキシ-1-フェニルエタノン (68a、112 mg、0.825 mmol) の攪拌溶液に $Ti(Oi-Pr)_4$ (0.17 mL、0.55 mmol) を加え、得られた混合物を 30 分間攪拌した。次いで、 $NaBH(OAc)_3$ (175 mg、0.825 mmol) を一度に加え、反応混合物を室温で 48 時間攪拌した。反応混合物を 0.1 M $HCOOH$ 水溶液 (0.2 mL) で希釈し、濾過し、逆相 HPLC (0.1% ギ酸を含む MeCN / H_2O で溶出) で精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせて凍結乾燥して、I-189 のギ酸塩 (27 mg、0.055 mmol、収率 20%) を白色固体として得た。MS $[M+H]^+ = 448.4$. ^1H NMR (400 MHz, 塩化メチレン- d_2) δ 8.07–7.98 (m, 2H), 7.72 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.63–7.52 (m, 1H), 7.49–7.41 (m, 2H), 7.39–7.32 (m, 2H), 5.13 (dd, $J=13.3, 5.2$ Hz, 1H), 4.57–4.23 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.09 (d, $J=11.0$ Hz, 2H), 2.91–2.72 (m, 2H), 2.71–2.58 (m, 1H), 2.41–2.24 (m, 2H), 2.22–2.11 (m, 1H), 1.84 (d, $J=8.5$ Hz, 3H), 1.25 (s, 4H). 立体異性体をキラル SFC (カラム: Chiralcel OJ-H 21×250 mm; CO_2 共溶媒: 10 mM NH_3 を含む 30% IPA; 流速: 80 g/分) を使用して分離して、立体異性体 1 (最初のピーク、 $R_t=5.29$ 分、1.7 mg、3.2 μ mol) 及び 立体異性体 2 (2 番目のピーク、 $R_t=6.68$ 分、2.1 mg、4.0 μ mol) を得た。2 つの生成物ピークに対応する 2 つの立体異性体の絶対立体化学は、不明であり、任意に割り当てられた。

【0767】

実施例 69：3-（5-（1-（（3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-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-210）

【化102】



10

ステップ1．3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルバルデヒド（69b）

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（69a、0.890 g、7.66 mmol）の攪拌溶液にDMP（4.87 g、11.49 mmol）を加え、反応混合物を6時間攪拌した。反応混合物をEt₂O（30 mL）で希釈し、濾過し、濃縮乾固して、粗生成物を淡黄色の油として得た。粗生成物69bをさらに精製することなく次のステップで使用した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.29（d, J=6.4 Hz, 1H）, 1.91（d, J=2.7 Hz, 6H）。

20

【0768】

ステップ2．3-（5-（1-（（3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）メチル）ピペリジン-4-イル）-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-210）

DMF（1 mL）中のI-155（80 mg、0.22 mmol）及び粗3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルバルデヒド69b（167 mg、0.44 mmol）の攪拌溶液にNaBH(OAc)₃（93 mg、0.44 mmol）を一度に加え、得られた混合物を室温で48時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、得られた粗物質を逆相HPLC（0.1%ギ酸を含む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て凍結乾燥して、I-210のギ酸塩（29.3 mg、0.062 mmol、収率28%）を白色固体として得た。MS [M+H]⁺=426.3。¹H NMR（400 MHz, 塩化メチレン-d₂）δ 8.32（s, 1H）, 7.75（d, J=7.9 Hz, 1H）, 7.45-7.33（m, 2H）, 5.15（dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H）, 4.43-4.31（m, 2H）, 3.42（br s, 1H）, 3.32-3.25（m, 2H）, 2.96（s, 2H）, 2.92-2.77（m, 2H）, 2.77-2.66（m, 1H）, 2.47-2.30（m, 3H）, 2.23-2.15（m, 1H）, 2.12（d, J=2.6 Hz, 6H）, 2.10-2.00（m, 2H）, 1.92-1.86（m, 2H）。

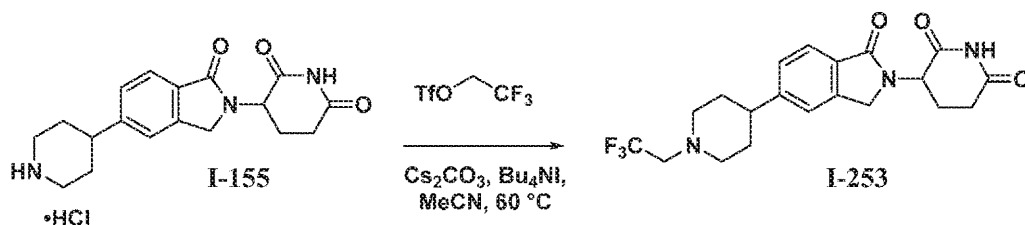
30

【0769】

実施例 70：3-（1-オキソ-5-（1-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピペリジン-4-イル）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン（I-253）

40

【化103】

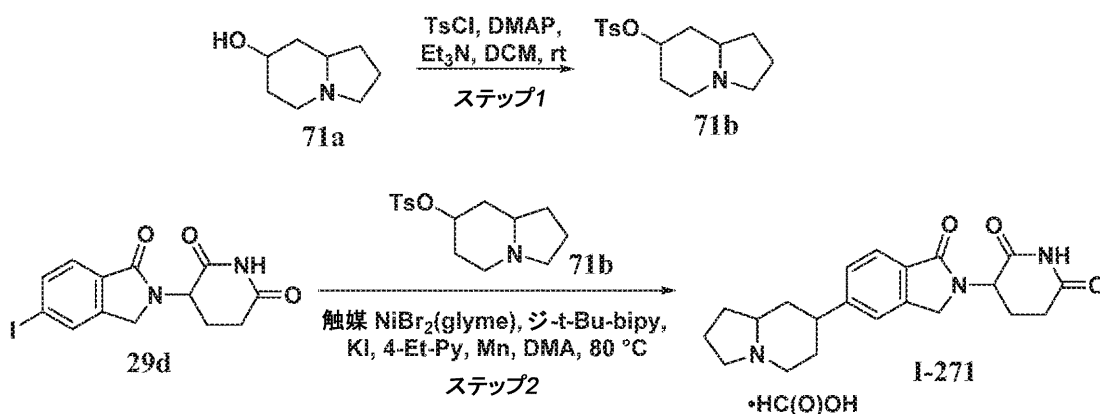


MeCN (1.0 mL) 中の I-155 (21 mg、0.07 mmol)、Cs₂CO₃ (38 mg、0.12 mmol)、Bu₄NI (2 mg、6 μmol) の攪拌懸濁液に 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.01 mL、0.08 mmol) を加え、得られた混合物を 60 °C で 4 時間激しく攪拌した。反応物を EtOAc (4 mL) で希釈し、セライト (登録商標) 濾過助剤の短いパッドを通して濾過し、濃縮乾固した。粗物質を、DCM 中の 0% ~ 5% MeOH で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、I-253 (4 mg、9 μmol、収率 16%) を白色フィルムとして得た。MS [M+H]⁺ = 410.0. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37-7.34 (m, 2H), 5.22 (dd, J = 13.2, 5.1 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 16.0 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 3.42-2.97 (m, 4H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.75-2.47 (m, 3H), 2.45-2.28 (m, 1H), 2.24-2.19 (m, 1H), 2.10-1.80 (m, 3H).

【0770】

実施例 71: 3-(5-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-1-オキソイソインドルン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (I-271)

【化104】



ステップ 1. オクタヒドロインドリジン-7-イル 4-メチルベンゼンスルホネート 71b。

DCM (5 mL) 中の 71a (653 mg、4.62 mmol)、TEA (1.6 mL、12 mmol) 及び DMAP (113 mg、0.925 mmol) の攪拌溶液に TsCl (1060 mg、5.55 mmol) を一度に加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液で急冷し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗物質を、ヘプタン中の 0% ~ 100% の EtOAc で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、71b (308 mg、1.01 mmol、収率 22%) を褐色の油として得た。MS [M+H]⁺ = 296.2. ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.84-7.79 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 4.48 (tt, J = 11.0, 4.9 Hz, 1H), 3.13-2.98 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2

. 21-2.02 (m, 3H), 1.99-1.67 (m, 6H), 1.59-1.41 (m, 2H).

【0771】

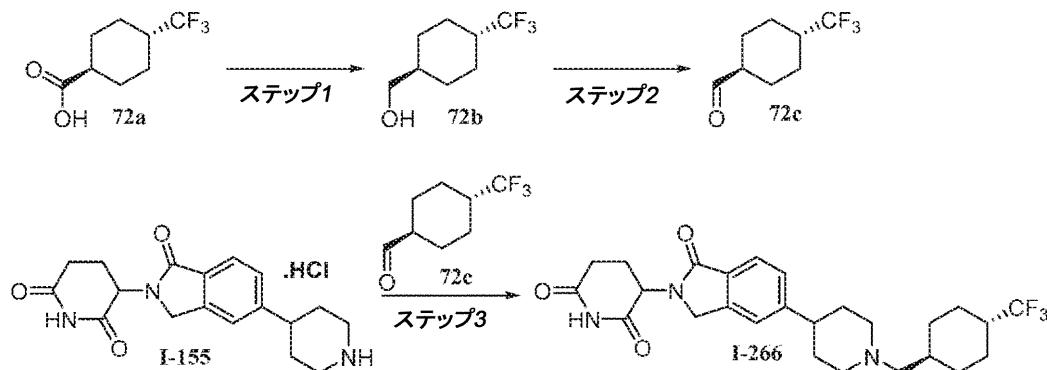
ステップ2. 3-(5-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンHC(O)OH塩(I-271)

窒素雰囲気下のDMA(0.68mL)中の29d(50mg、0.14mmol)、71b(55.9mg、0.189mmol)、NiBr₂(DME)(4.2mg、0.014mmol)、ジ-*t*-Bu-bipy(3.6mg、0.014mmol)、KI(22mg、0.35mmol)及びマンガン粉末(15mg、0.30mmol)の攪拌懸濁液に4-エチルピリジン(0.015mL、0.14mmol)を加え、得られた混合物を80℃で一晩激しく攪拌した。次いで、反応混合物をDCM(4mL)で希釈し、濾過し、ヘプタンとの共沸により濃縮乾固した。粗物質を逆相HPLC(0.1%ギ酸を含む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て凍結乾燥して、I-271のギ酸塩(2.0mg、4.6μmol、収率3%)を白色固体として得た。表題化合物は、ジアステレオ異性体の4:1混合物として単離された。MS[M+H]⁺=368.2.

【0772】

実施例72: トランス-3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(I-266)。

【化105】



ステップ1. トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メタノール(72b)

THF(10mL)中の化合物72a(500mg、2.55mmol)の攪拌溶液にLiAlH₄(200mg、5.10mmol)を0℃で少しずつ加え、得られた混合物を2時間攪拌した。反応混合物を10%NaOHで急冷し、次いで室温で1時間攪拌した。固体をセライト(登録商標)濾過助剤の小さいパッドを通して濾過し、EtOAcで洗浄した。合わせた濾液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、化合物72bを粘稠な油として得た(270mg、1.48mmol、収率58%)。物質をさらに精製することなく次のステップで使用した。

【0773】

ステップ2. トランス-4-(トリフルオロメチル)シクロヘキサン-1-カルバルデヒド(72c)

DCM(10mL)中の72b(270mg、1.48mmol)の攪拌溶液に0℃でDMP(1.26g、2.96mmol)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DCM(20mL)で希釈し、10%NaHCO₃水溶液(2×25mL)及びブライン(25mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた物質を、ヘキサン中の15%EtOAcで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、72cを淡黄色の油として得た(120mg、0.6

6 mmol、収率45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.64 (s, 1H), 2.27–2.00 (m, 6H), 1.43–1.22 (m, 4H)。

【0774】

ステップ3. トランス-3-(1-オキソ-5-(1-(4-(トリフルオロメチル)シクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (I-266)

DMF (5 mL) 中のI-155 (150 mg、0.41 mmol)、72c (111 mg、0.62 mmol) の攪拌溶液にNaBH(OAc)₃ (262 mg、1.23 mmol) を加え、得られた混合物を60℃で16時間攪拌した。反応混合物を氷冷水で急冷し、EtOAc (2×25 mL) で洗浄した。水層をNaHCO₃ で塩基性化し、DCM中の5% MeOH (2×25 mL) で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮乾固した。粗物質を逆相HPLC (0.1% TFAを含むMeCN/H₂Oで溶出) により精製して、I-266のトリフルオロ酢酸塩をオフホワイトの固体として得た (55 mg、0.11 mmol、収率28%)。MS [M+H]⁺ = 492.1。 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 10.98 (s, 1H), 7.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.10 (dd, J=13.2, 5.2 Hz, 1H), 4.4 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.28 (d, J=17.2 Hz, 1H), 2.95–2.89 (m, 3H), 2.62–2.55 (m, 2H), 2.42–2.35 (m, 1H), 2.21–2.15 (m, 1H), 2.12–2.08 (m, 2H), 1.99–1.96 (m, 3H), 1.85–1.82 (m, 4H), 1.75–1.65 (m, 4H), 1.52–1.48 (m, 1H), 1.28–1.20 (m, 2H), 0.95–0.88 (m, 2H)。

【0775】

生物学的アッセイ及びデータ

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。

【0776】

実施例73: 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、mssns lavvlqrrdwenpgvtqlnr laahppfaswrnseeartdrpsqqlrslnge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。

【0777】

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。

【0778】

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Virapower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。

【0779】

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。

【0780】

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 μ L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。

【0781】

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 μ L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 μ Lのストック化合物を加えた。溶液を混合し、15 μ L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 μ Lの希釈化合物を別の384ウェルプレートの60 μ Lの細胞培養培地に移し、よく混合した。この混合物2.5 μ L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 μ M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。

【0782】

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（Discover X 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。

【0783】

図4-11に示すように、本開示の化合物は、HEK293GT細胞におけるプロラベルアッセイの対照と比較してIKZF2レベルを減少させた。図4-11において、化合物I-43、I-57、I-68、I-69、I-136、I-147、I-219及びI-236で対照と比較して50%～80%の範囲でIKZF2レベルの低下が観察された。

【0784】

表3は、293GT細胞でのプロラベル（Prolabel）アッセイにおける開示化合物のHelios（IKZF2）、Ikaros（IKZF1）及びG1からS相転移1タンパク質（GSPT1）分解活性を示している（%分解は10 μ M）。ポマリドミドは、対照として試験された。

【0785】

10

20

30

40

50

【表 7 8】

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-155	-	40	>50	>50
I-171	-	5	>50	>50
I-166	-	25	>50	>50
I-167	-	25	>50	>50
I-163	-	35	>50	>50
I-169	-	20	>50	>50
I-170	-	5	>50	>50
I-11	0.013	65	>50	>50
I-57	0.009	70	>50	>50
I-112	0.007	63	>50	>50

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-97	0.027	55	>50	>50
I-158	0.016	55	>50	>50
I-157	0.056	55	>50	>50
I-159	0.019	55	>50	>50
I-39	0.006	45	>50	>50
I-31	0.004	60	>50	>50
I-90	0.007	65	>50	>50
I-156	0.022	70	>50	>50
I-118	0.065	55	>50	>50
I-164	0.018	50	>50	>50

【 0 7 8 6 】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-168	0.014	55	>50	>50
I-160	0.018	50	>50	>50
I-173	0.074	65	>30	-
I-175	0.005	50	>50	-
I-265	0.005	70	>50	-
I-88	0.005	70	>30	>30
I-91	0.018	75	>30	>30
I-70	0.012	75	>30	>30
I-64	0.025	75	>30	>30
I-75	0.020	80	>30	-
I-38	0.041	55	>30	-
I-77	0.007	80	>30	>30
I-110	0.074	75	>30	>30
I-225	0.12	65	>30	>30
I-32	0.046	80	>30	-
I-76	0.017	75	>30	-
I-36	0.017	75	>30	>30
I-79	0.003	75	>30	-
I-74	2.1	55	>30	-
I-236	0.003	80	>25	-
I-244	0.091	75	>30	-
I-248	0.016	70	>30	-
I-29	0.036	70	>30	-
I-90	0.007	65	>50	>50
I-255	0.049	60	>30	-

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-87	0.013	80	>30	-
I-67	0.058	70	>30	-
I-83	0.052	80	>30	-
I-69	0.015	80	>30	-
I-252	0.030	75	>30	-
I-89	0.033	70	>30	>30
I-108	0.023	65	>30	>30
I-78	0.21	40	>30	-
I-68	0.003	50	>50	>30
I-82	0.004	60	>30	-
I-206	0.009	80	>30	>30
I-113	0.015	50	>30	>30
I-106	0.014	50	>30	-
I-218	0.004	60	>30	-
I-84	0.015	60	>30	-
I-104	0.005	60	>30	-
I-101	0.017	60	>30	-
I-42	0.009	60	>30	-
I-227	0.004	60	>30	-
I-228	0.010	70	>30	-
I-24	0.039	60	>30	-
I-231	0.25	60	>30	-
I-73	0.011	70	>30	-
I-237	0.020	70	>30	>30
I-66	0.009	70	>30	-

【 0 7 8 7 】

10

20

30

40

50

【表 8 0】

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-63	0.011	75	>30	-
I-114	0.029	40	>50	-
I-80	0.012	60	>30	-
I-215	0.019	50	>30	-
I-47	0.008	80	>30	-
I-16	0.008	70	>30	-
I-49	0.004	60	>30	-
I-242	>30	5	>30	-
I-18	0.019	65	>30	-
I-45	0.008	80	>30	-
I-200	0.067	35	>30	-
I-10	0.085	60	>30	-
I-203	0.016	50	>30	>30
I-213	0.045	70	>30	>30
I-214	0.019	70	>50	>30
I-217	0.008	40	>30	-
I-219	0.011	80	>25	-
I-221	0.036	30	>50	-
I-235	2.44	40%	>30	-
I-238	0.11	60	>25	-
I-239	0.007	70	>30	>30
I-245	0.037	40	>50	-
I-246	0.012	40	>50	-
I-254	0.68	40	>30	-
I-43	0.012	80	>30	>30

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-232	0.018	70	>30	>30
I-226	0.010	50	>25	-
I-251	0.021	60	>30	>30
I-208	1.5	60	>30	-
I-212	0.049	60	>30	-
I-209	0.14	40	>30	-
I-129	0.19	40	>30	-
I-132	1.08	60	>30	-
I-121	0.062	60	>30	-
I-127	0.19	45	>30	-
I-141	0.009	80	>30	-
I-136	0.012	80	>30	>30
I-126	0.39	60	>30	-
I-139	0.081	70	>30	>30
I-115	0.072	60	>30	-
I-119	0.14	65	>30	-
I-259	1.3	60	>30	-
I-146	0.17	60	>30	-
I-147	0.025	75	>30	>30
I-148	0.039	70	>30	-
I-122	0.076	70	>30	-
I-135	0.057	60	>30	>30
I-149	0.016	80	>30	>30
I-124	9.8	40	>30	-
I-143	0.026	60	>30	>30

【 0 7 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 8 1】

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-120	0.83	50	>30	-
I-140	0.019	80	>30	-
I-86	0.029	75	>30	>30
I-125	0.24	60	>30	>30
I-130	0.008	80	>30	>30
I-151	0.095	60	>30	-
I-123	0.069	75	>30	-
I-201	0.033	75	>30	-
I-205	0.050	70	>30	>30
I-117	0.050	50	>30	-
I-134	0.034	80	>30	>30
I-128	0.012	75	>30	>30
I-58	0.053	60	>30	-
I-59	0.031	80	>30	>30
I-234	0.12	50	>30	-
I-5	0.027	60	>30	-
I-4	0.031	60	>30	-
I-187	0.067	50	>30	-
I-3	0.023	60	>30	-
I-13	0.029	60	>30	
I-14	0.014	65	>30	
I-230	0.009	65	>30	
I-247	0.017	70	>30	
I-202	0.59	40	>30	
I-249	0.85	40	>30	

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-51	0.015	60	>30	-
I-1	0.067	60	>30	-
I-26	0.007	65	>30	-
I-54	0.020	60	>30	-
I-179	0.067	40	>30	-
I-72	4.5	55	>30	-
I-71	0.027	80	>30	>30
I-142	0.016	75	>30	>30
I-285	0.012	70	>30	-
I-286	0.72	40	>30	-
I-287	0.018	70	>30	-
I-288	0.012	80	>30	-
I-289	0.076	60	>30	-
I-290	0.49	60	>30	-
I-116	0.16	60	>30	-
I-62	0.007	75	>50	>30
I-185	>30	20	>30	-
I-137	0.009	80	>30	>30
I-95	0.13	20	>30	-
I-260	>30	20	>30	-
I-216	0.010	80	0.22	>30
I-224	>50	0	>50	-
I-204	>50	0	>50	-
I-172	0.103	60	0.25	-
I-253	>50	0	>50	>50

【 0 7 8 9 】

10

20

30

40

50

【表 8 2】

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-190	0.17	30	>30	-
I-273	0.21	20	>30	-
I-191	4.2	10	>30	-
I-282	>30	0	>30	-
I-107	0.023	80	0.14	>30
I-211	0.024	80	0.039	>30

表3: IKZF2、IKZF1、及びGSPT1活性				
化合物 番号	IKZF2		IKZF1 EC ₅₀ (μM)	GSPT1 EC ₅₀ (μM)
	EC ₅₀ (μM)	10μM、 24時間での %タンパク質 減少		
I-154	0.008	85	0.043	>30
I-301	0.14	60	0.32	-
対照	>50		0.05 (10μMで 80% 分解)	>50

10

【0790】

実施例74：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

20

材料及び方法

Treg細胞選別：

ヒトのバフィーコートは、米国のBioreclamationIVTから入手した。CD4+T細胞は、製造元の推奨に従い、RosetteSep Human CD4+T細胞濃縮カクテル (Stemcell technologies, USA) 及びFicoll Paque Plus (GE HealthCare Life Sciences, 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)、2U/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+CD25Hi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。

30

【0791】

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、500U/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1

40

50

2～14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。

【0792】

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。

【0793】

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（BioReclamationIVT）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1：2PBMC：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）。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。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。

【0794】

ヒトプライマリー制御性T細胞を化合物I-57及び均等量のDMSO（対照）の存在下においてインビトロで12日間増殖させた。増殖したTreg細胞をカウントし（図1）、IL-2の産生（図2）及びCD4+T細胞の増殖のインビトロ抑制（図3）について分析した。抑制されたIL-2産生は、Treg細胞システムの安定性及び機能の特徴である。Treg細胞は、化合物I-57の存在下で30%より少なく増殖することが確認され（図1）、これらの細胞においてIL-2を産生する細胞の割合は5人の独立ドナーの中央値の2.16倍増加した（図2）。加えて、増殖したTreg細胞は、5人の独立したドナーにおいてインビトロでCD4+T細胞の増殖を抑制する能力が低かった（図3）。これらの発見は、化合物I-57がTreg細胞の増殖、安定性及び抑制機能の喪失を誘発することを示している。

【0795】

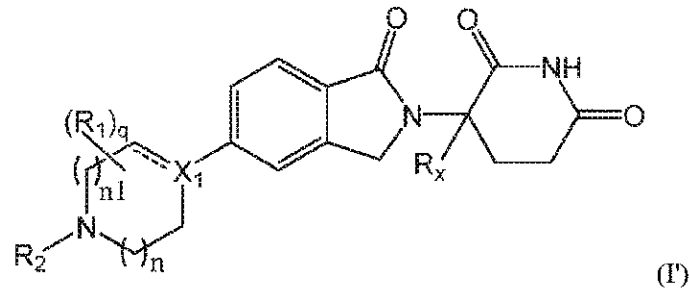
当業者は、本明細書に具体的に記載された特定の実施形態に対する多数の均等物を、日常的な実験のみを使用して認識又は確認することができるであろう。そのような均等物は、以下の特許請求の範囲に含まれることが意図される。

本発明は、以下の態様を含む。

[1]

式 (I') :

【化106】



10

(式中、

X_1 は、 CR_3 であり、

【化107】

20

は、 X_1 が CR_3 であり、且つ R_3 が不存在の場合、任意選択により、二重結合であり、各 R_1 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル又はハロゲンであるか、又は

2つの R_1 は、それらが結合されている炭素原子と共に、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 R_1 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は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員ヘテロアリール環を形成し、

R_2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $-C(O)O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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であり、ここで、前記アルキルは、任意選択により1つ以上の R_4 で置換されており、且つ前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1つ以上の R_5 で置換されているか、又は

30

R_1 及び R_2 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、5員又は6員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_3 は、Hであるか、又は R_3 は、

【化108】

40

が二重結合である場合、不存在であり、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、O、N及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキル環から選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1つ以上の R_7 で置換されており、

50

各 R_5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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選択されるか、又は 2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

10

2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

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 $(C_6 \sim C_{10})$ アリールであり、

各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 3}C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8$ 、 R_9 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $-NR_8C(O)OR_9$ 、 $-S(O)_pNR_8R_9$ 、 $-S(O)_pR_{12}$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-O(CH_2)_{1 \sim 3}CN$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $-O(CH_2)_{0 \sim 3}(C_6 \sim C_{10})$ アリール、アダマンチル、 O 、 N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む $-O(CH_2)_{0 \sim 3}-5$ 員又は 6 員ヘテロアリール、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 O 、 N 及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む単環式又は二環式の 5～10 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アルキルは、任意選択により 1 つ以上の R_{11} で置換されており、且つ前記アリール、ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル及び $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシからそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されているか、又は

20

30

2 つの R_7 は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $=O$ を形成するか、又は 2 つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

2 つの R_7 は、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、

40

各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN から選択されるか、又は

2 つの R_{10} は、それらが結合されている炭素原子と共に、 $=O$ を形成し、

各 R_{11} は、独立して、 CN 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN からそれぞれ独立して選択される 1 つ以上の置換基で置換されており、

50

R_{12} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルであり、

R_x は、H又はDであり、

p は、0、1又は2であり、

n は、0、1又は2であり、

n_1 は、1又は2であり、ここで、 $n + n_1 \leq 3$ であり、及び

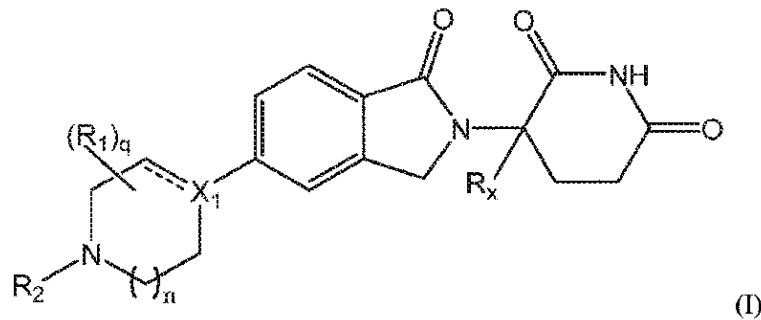
q は、0、1、2、3又は4である)

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、立体異性体若しくは互変異性体。

[2]

式(I)：

【化109】



(式中、

X_1 は、 CR_3 であり、

【化110】

は、 X_1 が CR_3 であり、且つ R_3 が不存在の場合、任意選択により、二重結合であり、各 R_1 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル又はハロゲンであり、

R_2 は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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であり、ここで、前記アルキルは、任意選択により1つ以上の R_4 で置換されており、且つ前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1つ以上の R_5 で置換されており、

R_3 は、Hであるか、又は R_3 は、

【化111】

が二重結合である場合、不存在であり、

各 R_4 は、独立して、 $-C(O)OR_6$ 、 $-C(O)NR_6R_6$ 、 $-NR_6C(O)R_6$ 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、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員又は6員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_8)$ 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5～7員ヘテロシクロアルキルから選択され、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキル基は、任意選択により1つ以上の R_7 で置換されており、

各 R_5 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル、 $(C_6 \sim C_{10})$ 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選択されるか、又は 2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

10

2 つの R_5 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

R_6 及び R_6 は、それぞれ独立して、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、
各 R_7 は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $-C(O)R_8$ 、 $-C(O)OR_8$ 、 $-C(O)NR_8R_9$ 、 $-NR_8C(O)R_9$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 CN 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、 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 員又は 6 員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキルから選択されるか、又は 2 つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール環又は 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 員ヘテロアリール環を形成するか、又は

20

2 つの R_7 は、隣接する原子上にある場合、それらが結合されている原子と共に、任意選択により 1 つ以上の R_{10} で置換されている、 $(C_5 \sim C_7)$ 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 5～7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

30

R_8 及び R_9 は、それぞれ独立して、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり、
各 R_{10} は、独立して、 $(C_1 \sim C_6)$ 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、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 及び CN から選択され、

R_x は、 H 又は D であり、

n は、1 又は 2 であり、及び

q は、0、1、2、3 又は 4 である)

を有する、[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、立体異性体若しくは互変異性体。

[3]

40

n は、1 である、[1] 又は [2] に記載の化合物。

[4]

n は、2 である、[1] 又は [2] に記載の化合物。

[5]

q は、0、1 又は 2 である、[1] ～ [4] のいずれかに記載の化合物。

[6]

X_1 は、 CH である、[1] ～ [5] のいずれかに記載の化合物。

[7]

R_x は、 H である、[1] ～ [6] のいずれかに記載の化合物。

[8]

50

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物。
[9]

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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である、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物。

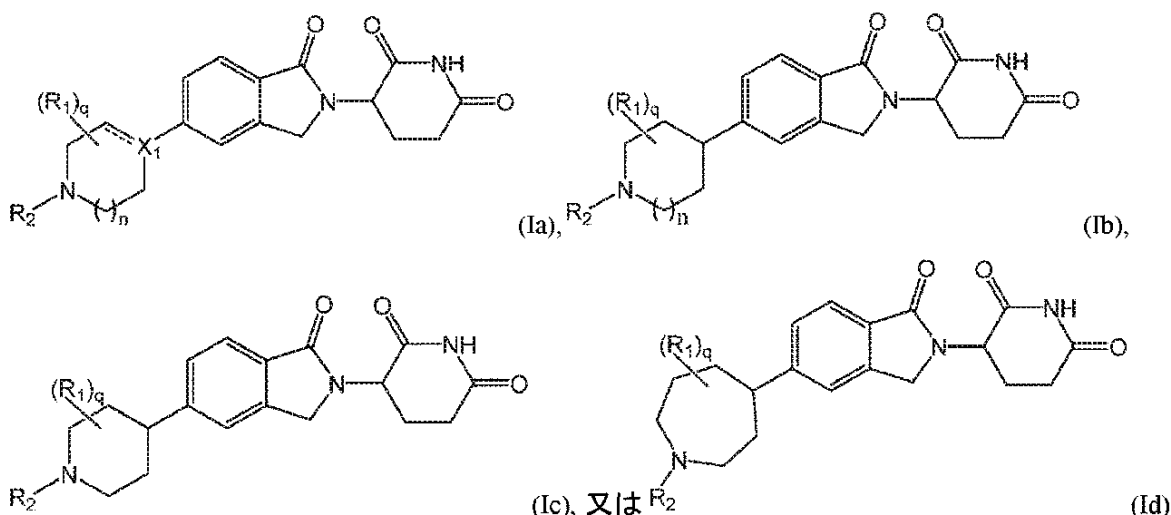
[10]

R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである、[1]～[7]のいずれかに記載の化合物。

[11]

式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)又は式(Id)：

【化112】



を有する、[1]に記載の化合物。

[12]

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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であり、ここで、前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、任意選択により1～3個のR₅で置換されている、[11]に記載の化合物。

[13]

R₂は、(C₆～C₁₀)アリール、(C₃～C₈)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である、[11]に記載の化合物。

[14]

R₂は、任意選択により1～3個のR₄で置換された(C₁～C₆)アルキルである、[11]に記載の化合物。

[15]

3-(5-(1-エチルピペリジン-4-イル)-1-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-プロピルピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン；

3-(5-(1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-イソブチルピペリジン-4-イル)-1-オ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-(シクロブチルメチル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
ドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(オキサゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(チアゾール-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル)
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(シクロペンチルメチル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(5-クロロチオフェン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル
)-1-オ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-(2-クロロチアゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル
)-1-オ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-(シクロヘキシルメチル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(2-(ピロリジン-1-イル) エチル) ピペリジン-4-
-イル) 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-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル) ピ
ペリジン-4-イル) 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-フェネチルピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-
イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
ドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(2-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(2-クロロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(2-(ピペリジン-1-イル) エチル) ピペリジン-4-
-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3, 5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル) メチル) ピペリジ
ン-4-イル)-1-オ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-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) メチル) ピペリ
ジン-4-イル)-1-オ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-(6-メチルピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)
-1-オ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-(3-モルホリノプロピル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソ
インドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(2, 6-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(2, 6-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3, 5-ジブromoベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3-クロロ-5-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-
オ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-(2, 5-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-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-(1-(2, 5-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -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-(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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
3-(5-(1-(4-(ヒドロキシメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
オ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-(3, 4-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(4-クロロ-2-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
オ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-(2-クロロ-4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-
オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
3-(5-(1-(2, 3-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -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-(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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾニトリル;
3-(5-(1-(4-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソ
インドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(2, 5-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(3, 4-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(2, 4-ジメチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(1H-インダゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)
-1-オ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-(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチル) ピペリジン
-4-イル) -1-オ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-(4-イソプロピルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
5-(4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインド
リン-5-イル) ピペリジン-1-イル) メチル) フラン-2-カルボン酸メチル;
3-(5-(1-(ナフタレン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-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-(キノリン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) イ
ソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(ナフタレン-1-イルメチル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソ
イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) メチル
) ピペリジン-4-イル) -1-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-(4-(トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-
4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(4-(1H-ピロール-1-イル) ベンジル) ピペリジン-4-イル)
-1-オ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-(4-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) ベンジル) ピペ
リジン-4-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオ

10

20

30

40

50

ン；

3- (1-オキソ-5- (1- (3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) 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- (2- (トリフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

3- (5- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -1-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- (ピリジン-2-イルメチル) ピペリジン-4-イル) 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- (ピリジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル) 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- (ピリジン-4-イルメチル) ピペリジン-4-イル) 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- (ピリミジン-5-イルメチル) ピペリジン-4-イル) 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- (1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

3- (5- (1- (4- (フルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- (3, 4-ジフルオロベンジル) ピペリジン-4-イル) -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- ((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) ピペリジン-1-イル) メチル) ピリミジン-5-カルボニトリル；3- (5- (1- (4-エチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- (2-メトキシベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- (2-メトキシピリミジン-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- (3-フルオロ-4-メチルベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- (4- (ジフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -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- ((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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンズアミド；

4- ((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) ピペリジン-1-イル) メチル) 安息香酸；

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

3- ((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) ピペリジン-1-イル) メチル) 安息香酸；

3- (1-オキソ-5- (1- (4-プロピルベンジル) ピペリジン-4-イル) 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- (4- (トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

3- (5- (1- (4- (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1-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- (5- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン；

3- (5- (1- (3- (ジフルオロメトキシ) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -1

10

20

30

40

50

-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 -オ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-(4-シクロブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-5-イル)
 メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(2, 3-ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシン-6-イル)
 メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(4-(tert-ブチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 オ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-(4-イソブチルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソ
 インドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 N-(4-(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)ピペリジン-1-イル)メチル)フェニル)アセトアミド;
 3-(5-(1-(2, 2-ジフルオロベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール-5-イ
 ル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピン-
 7-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(4-(tert-ペンチル)ベンジル)ピペリジン-4
 -イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(1, 1'-ビフェニル)-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)
 -1-オ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-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イ
 ル)-1-オ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-(4-(1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イ
 ル)-1-オ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-(3-(1H-ピラゾール-1-イル)ベンジル)ピペリジン-4-イ
 ル)-1-オ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-(4-シクロヘキシルベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(ピリミジン-2-イルメチル)ピペリジン-4-イル)
 イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-プロモベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-クロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
 ドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3, 5-ジクロロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイ
 ソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 オ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-(3-クロロ-4-フルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-
 オ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-(2, 4-ジフルオロベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソ
 イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3-(5-(1-(3-メトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイ

10

20

30

40

50

ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(ベンゾ[c][1, 2, 5]オキサジアゾール-5-イルメチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(2-シクロプロピルベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1, 3-ジヒドロイソベンゾフラン-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(2-(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(3-イソプロポキシベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(4-(チオフェン-3-イル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(4-シクロペンチルベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(4-(ピロリジン-1-イル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(4-フルオロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(2, 4-ジクロロベンジル) ピペリジン-4-イル)-1-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-(キノリン-8-イルメチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1H-ピロール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1H-イミダゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(2-アミノピリジン-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(6-アミノピリジン-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(6-メチルイミダゾ[2, 1-b]チアゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イルメチル) ピペリジン-4-イル)-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 - ([1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 4 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

3 - (5 - (1 - ((1, 4 - ジメチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (ベンゾ [d] チアゾール - 5 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリミジン - 6 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

3 - (5 - (1 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 3 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (イミダゾ [1, 2 - a] ピリミジン - 2 - イルメチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((1 - シクロブチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

3 - (5 - (1 - ((1H - インドール - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((1H - インダゾール - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

3 - ((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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) ベンズアミド;

3 - (5 - (1 - ((1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] チアジン - 6 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリミジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

3 - (5 - (1 - ((2 - (tert - ブチル) チアゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((2 - (チオフェン - 2 - イル) チアゾール - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

3 - (5 - (1 - ((5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ((2 - モルホリノピリミジン - 5 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - ((3 - フェニル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン; 3

10

20

30

40

50

- (5 - (1 - (6 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - (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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル;
 3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (5 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - (1 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ヒドロキシベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (2 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (4 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (3, 5 - ジメチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - ((2 S) - 1 - ベンジル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - ((2 R) - 1 - ベンジル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - ベンジル - 2 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - (アゼパン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - ((R) - アゼパン - 4 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - ((S) - アゼパン - 4 - イル) - 1 - 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 - (1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレン - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 2 - (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) ピペリジン - 1 - イル) 酢酸メチル;
 3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - フェニルピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;
 3 - (5 - (1 - (3 - メチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (2, 6 - ジメチルベンジル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - 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 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロナフタレン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) 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

2- (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) ピペリジン-1-イル) 酢酸エチル;
 tert-ブチル 2- (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) ピペリジン-1-イル) アセテート;
 2- (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) ピペリジン-1-イル) 酢酸;
 3- (1-オキソ-5- (1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 2- (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) ピペリジン-1-イル) -N-フェニルアセトアミド;
 3- (5- (1- (3-フルオロプロピル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 tert-ブチル 4- ((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) ピペリジン-1-イル) メチル) ベンゾアート;
 3- (5- (1-ベンジル-3, 3-ジメチルピペリジン-4-イル) -1-オ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-ベンジル-3-メチルピペリジン-4-イル) -1-オ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- (2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3- (5- ((S) -1-ベンジルアゼパン-4-イル) -1-オ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-ベンジル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル) -1-オ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-ベンジル-2-オキソピペリジン-4-イル) -1-オ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-ベンジル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-4-イル) -1-オ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- ((1-ベンジル-1H-テトラゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-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- ((5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
 3- (5- (1- (ベンゾ [d] チアゾール-2-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-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- ((3- (ピリジン-2-イル) -1H-ピラゾール-5-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) 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-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- ((1-メチル-1H-インダゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- ((1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1-オ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- (4-ヒドロキシ-3- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) ベンジル) ピペリジン-4-イル) -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- (4- ((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) ピペリジン-1-イル) メチル) フェニル) アセトニトリル;
 3- (5- (1- ((7-ヒドロキシ-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン-5

10

20

30

40

50

－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（２，２－ジフルオロ－１－フェニルエチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（（３－フルオロビシクロ〔１．１．１〕ペンタン－１－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（２－フルオロ－１－フェニルエチル) ピペリジン－４－イル) －１－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－（（４－オキソ－３，４－ジヒドロチエノ〔３，２－ｄ〕ピリミジン－２－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) 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－（キノリン－４－イルメチル) ピペリジン－４－イル) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（１－（３，５－ビス(トリフルオロメチル) ベンジル) ピペリジン－４－イル) －１－オキソイソインドリン－２－イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

６－（（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) ピペリジン－１－イル) メチル) ピコリノニトリル；

２－（４－（（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) ピペリジン－１－イル) メチル) フェノキシ) アセトニトリル；

３－（５－（１－（（１Ｈ－インダゾール－５－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（２，２－ジフルオロエチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（（７－メチル－４－オキソ－４Ｈ－ピリド〔１，２－ａ〕ピリミジン－２－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) －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－（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル) －１－オキソイソインドリン－５－イル) ピペリジン－１－カルボン酸ベンジル；

３－（１－オキソ－５－（１－（２－フェニルアセチル) ピペリジン－４－イル) 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－（２，２，２－トリフルオロ－１－フェニルエチル) ピペリジン－４－イル) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

３－（５－（１－（４－（５－メチルベンゾ〔ｄ〕チアゾール－２－イル) ベンジル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（イソキノリン－１－イルメチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（４－（４－メトキシピペリジン－１－イル) ベンジル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（４－（イソプロピルチオ) ベンジル) ピペリジン－４－イル) －１－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）－１－フェニルエチル) ピペリジン－４－イル) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２，６－ジオン；

２－（４－（（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) ピペリジン－１－イル) メチル) フェニル) 酢酸；

３－（５－（１－（（７－フルオロキノリン－２－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) －１－オ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－（（２－アミノ－４－（トリフルオロメチル) チアゾール－５－イル) メチル) ピペリジン－４－イル) －１－オキソイソインドリン－２－イル) ピペリジン－

10

20

30

40

50

2, 6-ジオン;

3-(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)ピペリジン-1-イル)メチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-カルボキサミド;

3-(5-(1-(3-(モルホリノスルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-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-(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)ピペリジン-1-イル)メチル)-N, N-ジメチルベンゼンスルホンアミド;

3-(1-オキソ-5-(1-(チアゾール-4-イルメチル)ピペリジン-4-イル)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-(キノキサリン-6-イルメチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(4-(tert-ブチル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(4-(4-フルオロベンジル)オキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(イソオキサゾール-3-イルメチル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(R)-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(4-(メトキシメチル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-ヒドロキシ-1-フェニルエチル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(フェニルスルホニル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-(5-メチル-3-フェニルイソオキサゾール-4-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ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-(4-(ジフルオロメチル)スルホニル)ベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-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-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

2-(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)ピペリジン-1-イル)メチル)オキサゾール-4-カルボン酸メチル;

3-(1-オキソ-5-(1-(4-(ピリジン-2-イルメトキシ)ベンジル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1-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-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

3-(5-(1-ベンジルピロリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(R)-3-(5-(R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン;

(S)-3-(5-(S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソイン

10

20

30

40

50

ドリリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オ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-2, 3, 6, 7-テトラヒドロ-1H-アゼピン-4-イル)-
1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-
オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-アセチル-1, 2, 5, 6-テトラヒドロピリジン-3-イル)-1-
オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
(R)-3-(5-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-アセチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イル)-1-
オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(オクタヒドロインドリジン-7-イル)-1-オキソイソインドリン-2-
イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
(R)-3-(5-(S)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソイン
ドリリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オ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-アセチル-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-3-イル)-1-オキ
ソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-メチルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソインドリン-2-イル)
ピペリジン-2, 6-ジオン;
(S)-3-(5-(R)-1-ベンジルアゼパン-4-イル)-1-オキソイソイン
ドリリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
(S)-3-(5-(R)-1-アセチルピロリジン-3-イル)-1-オキソイソイ
ンドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(6-イソプロポキシピリジン-3-イル)メチル)ピペリジン-4-
イル)-1-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-(1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル
)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(4-エトキシベンジル)ピペリジン-4-イル)-1-オキソイソイン
ドリリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(1-オキソ-5-(1-(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル
)ピペリジン-4-イル)イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン;
3-(5-(1-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジ
ン-4-イル)-1-オ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-(イソチアゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1-オ
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-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)ピペリ
ジン-4-イル)-1-オ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-(1H-ピラゾール-5-イル)メチル)ピペリジン-4-イル)-
1-オ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-(5-イソプロポキシピリジン-2-イル)メチル)ピペリジン-4-
イル)-1-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-(1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-5-
イル)メチル)ピペリジン-4-イル)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 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (1 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

5 - (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) ピペリジン - 1 - イル) メチル) - 2 - フルオロベンゾニトリル;

3 - (5 - (1 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 - オ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 - (1 - エチル - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン;

シス - 3 - (1 - オキソ - 5 - (1 - (4 - (トリフルオロメチル) シクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) 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 - (1 - (4 - メトキシシクロヘキシル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 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 - (1 - (6 - メトキシピリジン - 2 - イル) メチル) ピペリジン - 4 - イル) - 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、立体異性体若しくは互変異性体。

[16]

治療有効量の、[1] ~ [15] 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。

[17]

少なくとも1つの追加の医薬品をさらに含む、[16] に記載の医薬組成物。

[18]

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、[16] 又は17] に記載の医薬組成物。

[19]

IKZF2を分解する方法であって、それを必要とする患者に、[1] ~ [15] 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。

[20]

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] ~ [15] 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タンパク質レベルを調節する方法であって、それを必要とする患者に、[1] ~ [15] 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。

[22]

細胞の増殖を低下させる方法であって、前記細胞を、[1] ~ [15] 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と接触させることと、IKZF2タンパク質レベルを低下させることとを含む方法。

[23]

10

20

30

40

50

癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、〔１〕～〔１５〕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。

〔２４〕

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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）から選択される、〔２３〕に記載の方法。

〔２５〕

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、〔２３〕に記載の方法。

〔２６〕

対象におけるＩＫＺＦ２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〕～〔１５〕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。

〔２７〕

投与は、経口、非経口、皮下、注射又は点滴で行われる、〔１９〕～〔２６〕のいずれかに記載の方法。

〔２８〕

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、〔１〕～〔１５〕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。

〔２９〕

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、〔１〕～〔１５〕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。

〔３０〕

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、〔１〕～〔１５〕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。

〔３１〕

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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）から選択される、〔３０〕に記載の化合物。

〔３２〕

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、〔１〕～〔１５〕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。

〔３３〕

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、カルチノイド及び消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）から選択される、〔３２〕に記載の使用。

10

20

30

40

50

【図面】
【図 1】

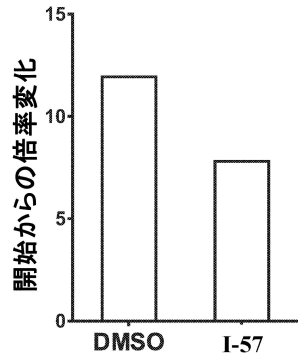


図 1

【図 2】

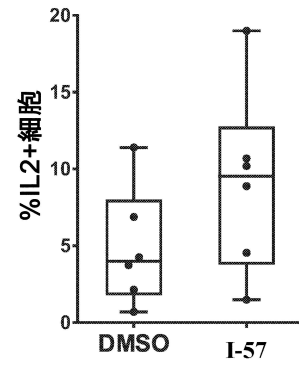


図 2

【図 3】

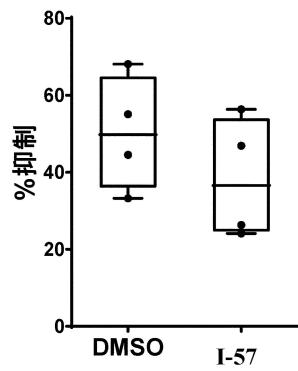


図 3

【図 4】

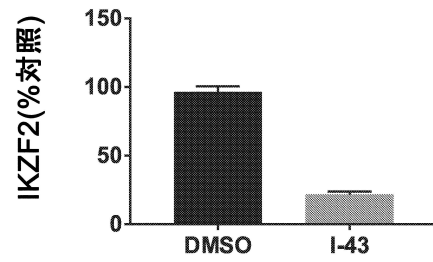


図 4

10

20

30

40

50

【图 5】

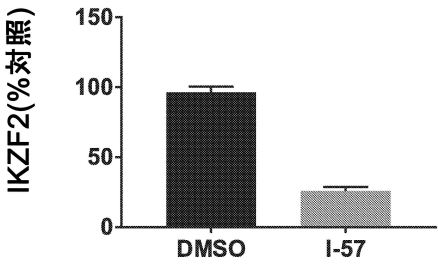


图 5

【图 6】

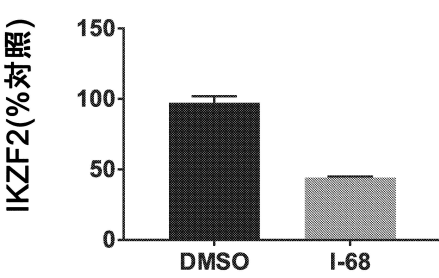


图 6

10

【图 7】

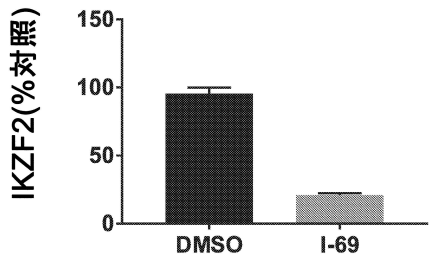


图 7

【图 8】

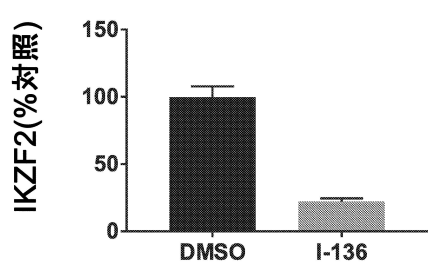


图 8

20

30

40

50

【图 9】

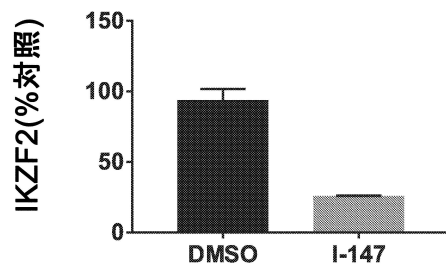


图 9

【图 10】

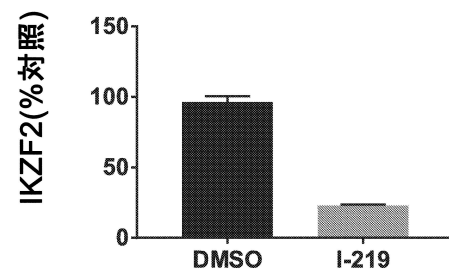


图 10

10

【图 11】

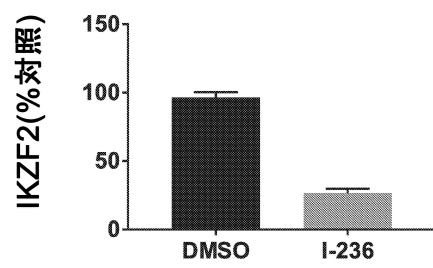


图 11

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 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 1
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 0 1
A 6 1 K 31/4545(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
A 6 1 K 31/506(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 2
A 6 1 K 31/5415(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 7 A
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/46 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/46	
C 0 7 D 451/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 K 31/444(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/496(2006.01)	C 0 7 D 451/02	
A 6 1 K 31/4725(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 A
	A 6 1 K 31/519	
	A 6 1 K 31/444	
	A 6 1 K 31/4439	
	A 6 1 K 31/496	
	A 6 1 K 31/4725	

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 ファザール, アリーム

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 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 ベックウィズ, ロハン エリック ジョン

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 ティッチクール, リテッシュ バーヌダスジ

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

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 8 / 0 7 1 6 0 6 (WO, A 1)

特表2001-503384 (JP, A)

特表2011-522803 (JP, A)

国際公開第02/088122 (WO, A1)

国際公開第2016/196580 (WO, A1)

特表2020-506914 (JP, A)

特表2019-530715 (JP, A)

Joshua D. HANSEN et al., Protein Degradation via CRL4CRBN Ubiquitin Ligase: Discovery and Structure-Activity Relationships of Novel Glutarimide Analogs That Promote Degradation of Aiolos and/or GSPT1, J. MED. CHEM., 2017年03月30日, vol.61, no.2, p.492-503

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C07D 401/14

C07D 407/14

C07D 413/14

C07D 417/14

C07D 409/14

C07D 487/04

C07D 471/04

C07D 495/04

C07D 513/04

C07D 487/08

A61K 31/4545

A61K 31/506

A61K 31/5415

A61K 31/5377

A61K 31/55

A61K 31/4709

A61K 31/5355

A61K 31/498

A61K 31/46

C07D 405/14

C07D 451/02

A61K 31/519

A61K 31/444

A61K 31/4439

A61K 31/496

A61K 31/4725

A61K 31/4985

CAPLUS/REGISTRY (STN)