(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2025-521787
(P2025-521787A)
(43)公表日　令和7年7月10日(2025.7.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14		CSP　4C086
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	113	
C07D 491/052	*(2006.01)*	C07D	491/052		
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14		
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全399頁）　最終頁に続く

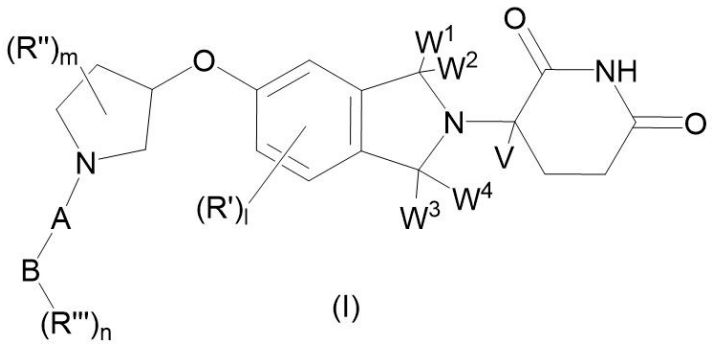
(21)出願番号　特願2024-577110(P2024-577110)
(86)(22)出願日　令和5年6月29日(2023.6.29)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月25日(2025.2.25)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/069331
(87)国際公開番号　WO2024/006881
(87)国際公開日　令和6年1月4日(2024.1.4)
(31)優先権主張番号　63/357,449
(32)優先日　令和4年6月30日(2022.6.30)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/357,866
(32)優先日　令和4年7月1日(2022.7.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
BRISTOL－MYERS SQUIBB COMPANY
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州 プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
(74)代理人　100162684
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＷＥＥ１分解性化合物およびその使用

(57)【要約】
ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減する化合物およびその組成物がここに提供される。ある実施態様において、化合物および組成物は癌などのＷＥＥ１関連疾患の処置のために提供される。

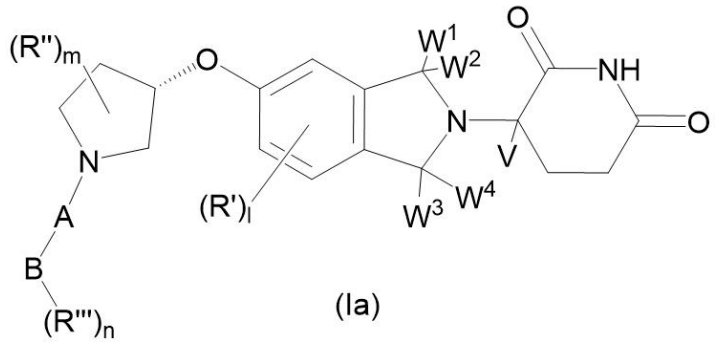
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式(Ｉ)
【化１】



(I)

〔式中、
Ａは直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｂは所望により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１４員ヘテロシクリル、所望により置換されているＣ$_{6-14}$アリールおよび所望により置換されている５～１４員ヘテロアリールから選択され；
Ｗ^{1}およびＷ^{2}は各々独立してＨおよびＣＨ$_{3}$から選択されるかまたは一体となってオキソ基を形成し；
Ｗ^{3}およびＷ^{4}は各々Ｈであるかまたは一体となってオキソ基を形成し；
ＶはＨおよびＣＨ$_{3}$から選択され；
Ｒ’はハロゲン原子であり；
Ｒ’’はハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
Ｒ’’’はハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロシクリル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリル、所望により置換されている５～１０員アリールおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌは０～３の整数であり；
ｍは０～３の整数であり；
ｎは０～７の整数であり；そして
Ｗ^{1}およびＷ^{2}またはＷ^{3}およびＷ^{4}の少なくとも一方は一体となってオキソ基を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体。
【請求項２】
化合物が式(Ｉａ)

【化２】



(Ia)

の化合物である、請求項１の化合物。

【請求項３】

W^3およびW^4が一体となってオキソ基を形成する、請求項１または２の化合物。

【請求項４】

Ａが直接結合である、請求項１～３の何れかの化合物。

【請求項５】

Ａが所望により置換されているC_{1-3}アルキルである、請求項１～３の何れかの化合物。

【請求項６】

Ａが－CH_2－である、請求項５の化合物。

【請求項７】

Ｂが単環式である、請求項１～６の何れかの化合物。

【請求項８】

Ｂが二環式である、請求項１～６の何れかの化合物。

【請求項９】

Ｂが所望により置換されているC_{6-14}アリールおよび所望により置換されている５～１４員ヘテロアリールから選択される、請求項１～８の何れかの化合物。

【請求項１０】

Ｂが所望により置換されているC_{3-10}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～１４員ヘテロシクリルから選択される、請求項１～８の何れかの化合物。

【請求項１１】

W^1およびW^2が両方Ｈである、請求項１～１０の何れかの化合物。

【請求項１２】

W^1およびW^2が一体となってオキソ基を形成する、請求項１～１０の何れかの化合物。

【請求項１３】

ＶがＨである、請求項１～１２の何れかの化合物。

【請求項１４】

Ｒ’がＦおよびＣｌから選択される、請求項１～１３の何れかの化合物。

【請求項１５】

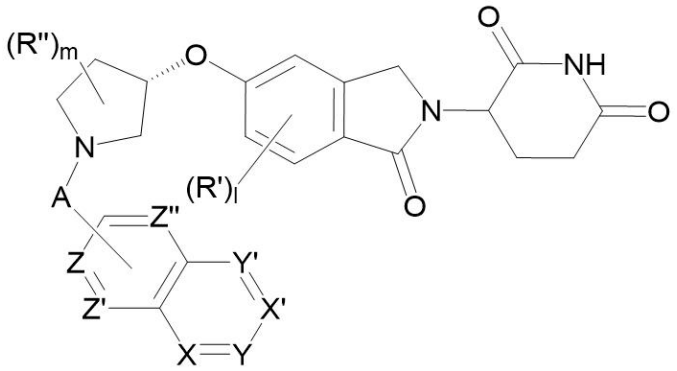
Ｒ’’がＦ、Ｃｌ、所望により置換されているC_{1-3}アルキルおよび所望により置換されているC_{1-3}アルコキシから選択される、請求項１～１４の何れかの化合物。

【請求項１６】

Ｒ’’’がＦ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{1-3}アルコキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される、請求項１～１５の何れかの化合物。

【請求項１７】

ｌが０または１である、請求項１～１６の何れかの化合物。
【請求項１８】
ｌが０である、請求項１～１７の何れかの化合物。
【請求項１９】
ｍが０または１である、請求項１～１８の何れかの化合物。
【請求項２０】
ｍが０である、請求項１～１９の何れかの化合物。
【請求項２１】
ｎが０または１である、請求項１～２０の何れかの化合物。
【請求項２２】
化合物が式(II)：
【化３】

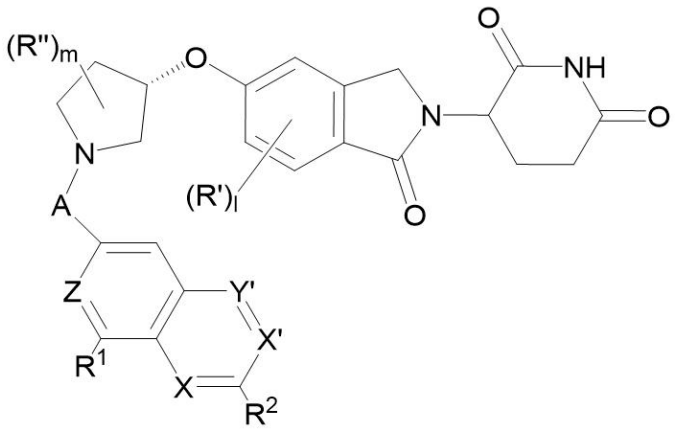


(II)

〔式中、
Ａが直接結合または所望により置換されているC_{1-5}アルキルであり；
Ｒ’がハロゲン原子であり；
Ｒ’’がハロゲン原子、所望により置換されているC_{1-5}アルキルおよび所望により置換されているC_{1-5}アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
Ｚ、Ｚ’およびＺ’’が各々独立してＮおよびCR^1から選択され；
Ｘ、Ｙ、Ｘ’およびＹ’が各々独立してＮおよびCR^2から選択され；
各R^1が独立してＨ、ハロゲン原子、－ＣＮ、所望により置換されているC_{1-5}アルキル、所望により置換されているC_{1-5}アルコキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択され；
各R^2が独立してＨ、ハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているC_{1-5}アルキル、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌが０～２の整数であり；そして
ｍが０～２の整数である。〕
の化合物である、請求項１～３の何れかの化合物。
【請求項２３】
Ａが直接結合である、請求項２２の化合物。
【請求項２４】
Ａが所望により置換されているC_{1-3}アルキルである、請求項２２の化合物。
【請求項２５】
Ａが$-CH_2-$である、請求項２４の化合物。

【請求項２６】
Ｒ’がＦおよびＣｌから選択される、請求項２２～２５の何れかの化合物。
【請求項２７】
Ｒ’’がＦ、Ｃｌ、所望により置換されているC_{1-3}アルキルおよび所望により置換されているC_{1-3}アルコキシから選択される、請求項２２～２６の何れかの化合物。
【請求項２８】
Ｚ、Ｚ’およびＺ’’が全てＣＲである、請求項２２～２７の何れかの化合物。
【請求項２９】
ＺがＮであり、Ｚ’およびＺ’’が両方ＣＲである、請求項２２～２７の何れかの化合物。
【請求項３０】
ＸがＮであり、Ｙ、Ｘ’およびＹ’がCR^2である、請求項２２～２９の何れかの化合物。
【請求項３１】
ＸおよびＸ’が両方Ｎであり、ＹおよびＹ’が両方CR^2である、請求項２２～２９の何れかの化合物。
【請求項３２】
Ｘ、Ｙ、Ｘ’およびＹ’が全てCR^2である、請求項２２～３０の何れかの化合物。
【請求項３３】
各R^1が独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{1-3}アルコキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択される、請求項２２～３２の何れかの化合物。
【請求項３４】
各R^2が独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている４～８員ヘテロシクリルから選択される、請求項２２～３２の何れかの化合物。
【請求項３５】
ｌが０または１である、請求項２２～３４の何れかの化合物。
【請求項３６】
ｌが０である、請求項２２～３５の何れかの化合物。
【請求項３７】
ｍが０または１である、請求項２２～３６の何れかの化合物。
【請求項３８】
ｍが０である、請求項２２～３７の何れかの化合物。
【請求項３９】
化合物が式(IIａ)：

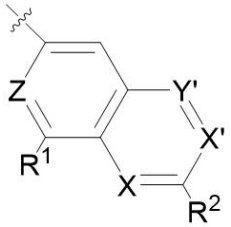
【化４】



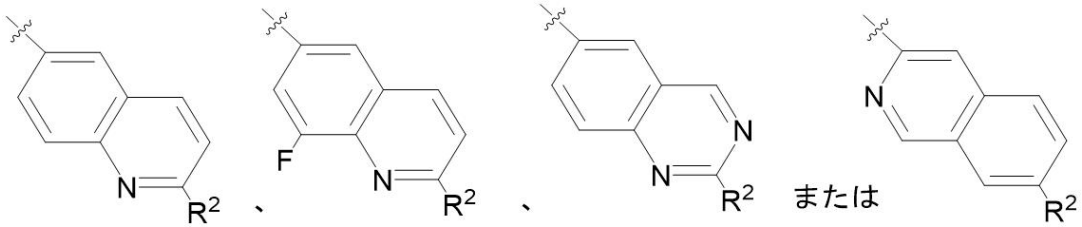
(IIa)

〔式中、
Ａが直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｒ’がハロゲン原子であり；
Ｒ’’がハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
ＺがＮおよびＣＲ^{3}から選択され；
Ｘ、Ｘ’およびＹ’が各々独立してＮおよびＣＲ^{4}から選択され；
Ｒ^{1}およびＲ^{3}が各々独立してＨ、ハロゲン原子、－ＣＮ、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択され；
Ｒ^{2}およびＲ^{4}が各々独立してＨ、ハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌが０～１の整数であり；そして
ｍが０～１の整数である。〕
の化合物である、請求項２２の化合物。
【請求項４０】
Ａが直接結合である、請求項３９の化合物。
【請求項４１】
Ａが所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルである、請求項３９の化合物。
【請求項４２】
Ａが－ＣＨ$_{2}$－である、請求項４１の化合物。
【請求項４３】
Ｒ’がＦおよびＣｌから選択される、請求項３９～４２の何れかの化合物。
【請求項４４】
Ｒ’’がＦ、Ｃｌ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される、請求項３９～４３の何れかの化合物。
【請求項４５】
ＺがＮである、請求項３９～４４の何れかの化合物。
【請求項４６】
ＺがＣＲ^{1}である、請求項３９～４４の何れかの化合物。

【請求項４７】
Ｘが Ｎであり、Ｘ’およびＹ’が両方ＣＲ2である、請求項３９～４６の何れかの化合物。
【請求項４８】
ＸおよびＸ’が両方Ｎであり、Ｙ’がＣＲ2である、請求項３９～４６の何れかの化合物。
【請求項４９】
Ｘ、Ｘ’およびＹ’が全てＣＲ2である、請求項３９～４６の何れかの化合物。
【請求項５０】
R^1およびR^3が各々独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{1-3}アルコキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択される、請求項３９～４９の何れかの化合物。
【請求項５１】
R^1が独立してＨおよびＦから選択される、請求項３９～５０の何れかの化合物。
【請求項５２】
R^3がＨである、請求項３９～５１の何れかの化合物。
【請求項５３】
R^2およびR^4が各々独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される、請求項３９～５２の何れかの化合物。
【請求項５４】
R^2が独立して所望により置換されているC_{1-3}アルキルおよび所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルから選択される、請求項３９～５３の何れかの化合物。
【請求項５５】
R^4がＨである、請求項３９～５４の何れかの化合物。
【請求項５６】
【化５】

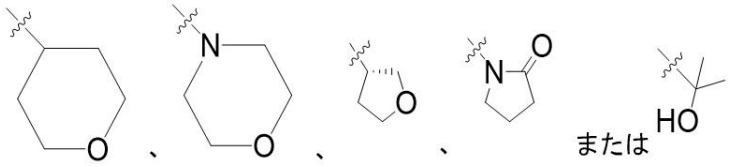


が
【化６】

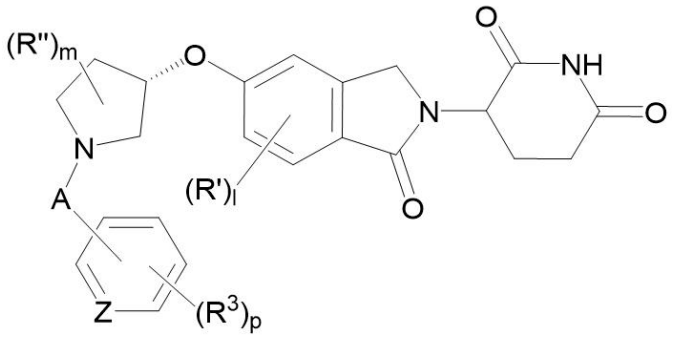


である、請求項３９～５５の何れかの化合物。
【請求項５７】
R^2が

【化７】



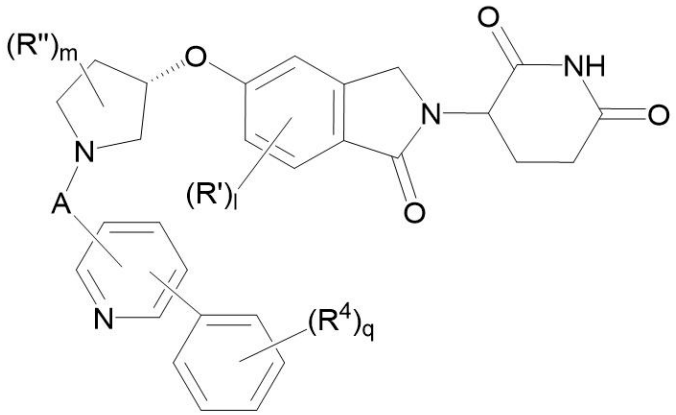
である、請求項３９～５６の何れかの化合物。
【請求項５８】
ｌが０である、請求項３９～５７の何れかの化合物。
【請求項５９】
ｍが０である、請求項３９～５８の何れかの化合物。
【請求項６０】
化合物が式(III)：
【化８】



(III)

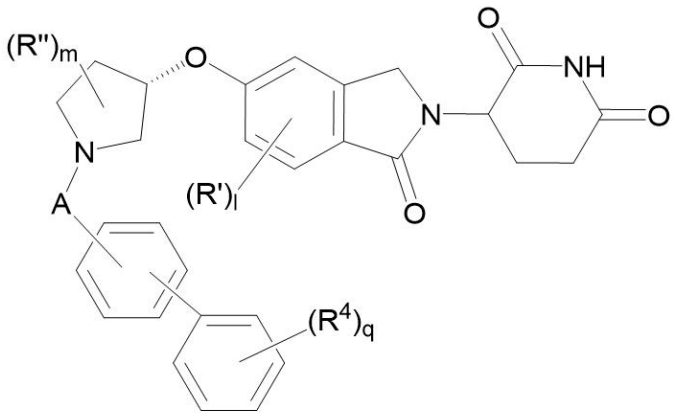
〔式中、
Ａが直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｒ’がハロゲン原子であり；
Ｒ’’がハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
ＺがＮ、ＣＨおよびＣＲ^{3}から選択され；
各Ｒ^{3}が独立して－ＣＮ、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{3\sim6}$員シクロアルキル、所望により置換されている３～６員ヘテロシクリル、所望により置換されている５～１０員アリールおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌが０～２の整数であり；
ｍが０～２の整数であり；そして
ｐが０～３の整数である。〕
の化合物である、請求項１～３の何れかの化合物。
【請求項６１】
Ａが直接結合である、請求項６０の化合物。
【請求項６２】
Ａが所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルである、請求項６０の化合物。
【請求項６３】
Ａが－ＣＨ$_{2}$－である、請求項６２の化合物。
【請求項６４】
Ｒ’がＦおよびＣｌから選択される、請求項６０～６３の何れかの化合物。
【請求項６５】
Ｒ’’がＦ、Ｃｌ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルおよび所望により置換さ

れているＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される、請求項６０～６４の何れかの化合物。
【請求項６６】
ＺがＮである、請求項６０～６５の何れかの化合物。
【請求項６７】
ＺがＣＨである、請求項６０～６５の何れかの化合物。
【請求項６８】
各Ｒ^{3}が独立して－ＣＮ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキル、所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される、請求項６０～６７の何れかの化合物。
【請求項６９】
ｌが０または１である、請求項６０～６８の何れかの化合物。
【請求項７０】
ｌが０である、請求項６０～６９の何れかの化合物。
【請求項７１】
ｍが０または１である、請求項６０～７０の何れかの化合物。
【請求項７２】
ｍが０である、請求項６０～７１の何れかの化合物。
【請求項７３】
ｐが０～２の整数である、請求項６０～７２の何れかの化合物。
【請求項７４】
ｐが０または１である、請求項６０～７３の何れかの化合物。
【請求項７５】
化合物が式(ＩＩＩａ)または(ＩＩＩｂ)：
【化９】



(IIIa)

【化１０】



(IIIb)

〔式中、
Ａが直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｒ’がハロゲン原子であり；
Ｒ’’がハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
Ｒ^{4}が所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルであり；
ｌが０または１であり；
ｍが０または１であり；そして
ｑが０または２である。〕
の化合物である、請求項６０の化合物。
【請求項７６】
Ａが直接結合である、請求項７５の化合物。
【請求項７７】
Ａが所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルである、請求項７５の化合物。
【請求項７８】
Ａが－ＣＨ$_{2}$－である、請求項７７の化合物。
【請求項７９】
Ｒ’がＦおよびＣｌから選択される、請求項７５～７８の何れかの化合物。
【請求項８０】
Ｒ’’がＦ、Ｃｌ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される、請求項７５～７９の何れかの化合物。
【請求項８１】
Ｒ^{4}が所望により置換されている６員ヘテロシクリルである、請求項７５～８０の何れかの化合物。
【請求項８２】
ｌが０である、請求項７５～８１の何れかの化合物。
【請求項８３】
ｍが０である、請求項７５～８２の何れかの化合物。
【請求項８４】
ｑが０または１である、請求項７５～８３の何れかの化合物。
【請求項８５】
次のものから選択される化合物：
・３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)

ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)オキシピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
・(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)オキシピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；および
・(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体。
【請求項８６】
表２の化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体。
【請求項８７】
ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減する方法であって、細胞と有効量の請求項１

～８６の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体を接触させることを含む、方法。
【請求項８８】
細胞が対象にある、請求項８７の方法。
【請求項８９】
対象における癌を予防または処置する方法だって、それを必要とする対象に有効量の請求項１～８６の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体を投与することを含む、方法。
【請求項９０】
癌が胃、肺、膵臓、卵巣、乳房、皮膚、結腸、神経芽腫、骨肉腫、子宮、直腸および腎臓から選択される、請求項８９の方法。
【請求項９１】
癌が膵管腺癌(ＰＤＡＣ)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、高悪性度漿液性卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮漿液性癌腫、ユーイング肉腫、黒色腫、結腸および明細胞腎細胞癌(ｃｃＲＣＣ)から選択される、請求項９０の方法。
【請求項９２】
ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減するための医薬の製造における、請求項１～８６の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体の使用。
【請求項９３】
癌の予防または処置のための医薬の製造における、請求項１～８６の何れかの化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体の使用。
【請求項９４】
癌が胃、肺、膵臓、卵巣、乳房、皮膚、結腸、神経芽腫、骨肉腫、子宮、直腸および腎臓から選択される、請求項９３の使用。
【請求項９５】
癌が膵管腺癌(ＰＤＡＣ)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、高悪性度漿液性卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮漿液性癌腫、ユーイング肉腫、黒色腫、結腸および明細胞腎細胞癌(ｃｃＲＣＣ)から選択される、請求項９４の使用。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
分野
本出願は、２０２２年６月３０日出願の米国仮出願６３／３５７,４４９および２０２２年７月１日出願の米国仮出願６３／３５７,８６６に基づく優先権の利益を主張し、これらの各々はあらゆる目的で引用により全体として本明細書に包含させる。
【０００２】
本発明は、一般に化合物、組成物ならびにその製造およびＷＥＥ１タンパク質が関与する疾患および状態の処置のための化合物および組成物の使用のための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
背景
標的化タンパク質分解は、小分子が新規タンパク質－タンパク質相互作用を誘導し、疾患をもたらす標的タンパク質の破壊を可能とする治療モダリティである。ＣＲＢＮ　Ｅ３リガーゼモジュレーター(ＣＥＬＭｏＤ)小分子は、ＣＲＬ４－セレブロン３ユビキチンリガーゼ複合体を吸収し、通常セレブロンによりユビキチン化されない標的タンパク質を集め、ポリユビキチン化するセレブロン表面上の新規分子「接着剤」接点を産生する一群の標的化タンパク質治療である。その後、ユビキチンタグ付タンパク質は２６Ｓプロテアソームに輸送され、その後分解される。セレブロンにより集められる標的タンパク質の選択

は、ＣＥＬＭｏＤ化合物の特異的分子構造により決定される。

【０００４】

ＷＥＥ１は、ＣＤＫ１およびＣＤＫ２サイクリン依存性キナーゼをそのチロシン－１５残基でリン酸化するチロシンキナーゼであり、その結果としてキナーゼ活性を阻害し、ｉｎｔｒａ－ＳおよびＧ２／Ｍ細胞周期チェックポイントで細胞周期を停止させる。これらのチェックポイントで停止されるが、細胞は有糸分裂に入る前に止められた複製フォークおよびＤＮＡ損傷を修復する；ＤＮＡ損傷が修復できないかまたは許容される閾値を超えて上昇するならば、細胞はプログラムアポトーシスまたは分裂期細胞死に付される。癌細胞は、しばしば過度の複製ストレス、突然変異生成およびゲノム不安定性を示し、ＤＮＡ損傷をアポトーシス閾値以下に維持するために細胞周期チェックポイントへの依存が促される。正常細胞と比較して、癌細胞は、Ｇ１細胞周期チェックポイントが種々の機構、例えば、ｐ５３およびｐＲＢ活性化の制限またはサイクリンＤおよびサイクリンなどの過活性化複製促進因子により機能しないため、しばしばｉｎｔｒａ－ＳおよびＧ２／Ｍチェックポイントのみに依存する。ＷＥＥ１介在ｉｎｔｒａ－ＳおよびＧ２／Ｍチェックポイントに非常に依存する腫瘍は、ＷＥＥ１喪失に特別に感受性であるとの仮説がたてられ、ＷＥＥ１を標的とする治療は、好ましい治療域を伴い抗腫瘍活性を示すことが期待される。

【０００５】

ある癌治療は、例えば、カルボプラチン、シスプラチン、ゲムシタビン、ペメトレキセド、トポテカン、ドキソルビシン、デシタビンおよびメトトレキサートを含み、複製ストレスおよびＤＮＡ損傷の誘導により機能する。ＤＮＡ損傷および複製ストレスの誘導により、これらの薬剤は分裂している腫瘍細胞のＷＥＥ１介在細胞周期チェックポイントへの依存を高める。それにより、ＷＥＥ１を分解するＣＥＬＭｏＤ化合物は、ＤＮＡ損傷剤と相乗的に組み合わせることが提案される。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

従って、ある態様において、セレブロン介在ユビキチン化およびＷＥＥ１分解を誘導し、単剤または増感治療との組み合わせで広範な抗腫瘍活性をもたらす、ＣＥＬＭｏＤ化合物がここに提供される。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

概要

ある実施態様において、ＷＥＥ１を分解する化合物およびその組成物がここに記載される。種々の実施態様において、本化合物およびその組成物は、ＷＥＥ１と関連する疾患、例えば、癌の処置に使用し得る。

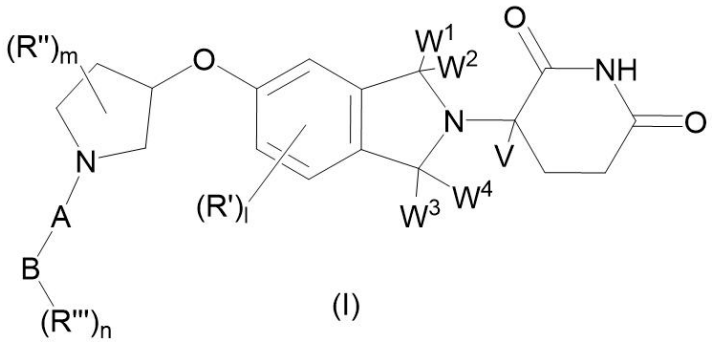
【０００８】

本実施態様は、詳細な記載および非限定的実施態様の例示を意図する実施例を参照して、より完全に理解され得る。

【０００９】

ある実施態様において、式(Ｉ)

【化１】



(I)

〔式中、
Ａは直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｂは所望により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１４員ヘテロシクリル、所望により置換されているＣ$_{6-14}$アリールおよび所望により置換されている５～１４員ヘテロアリールから選択され；
Ｗ^{1}およびＷ^{2}は各々独立してＨおよびＣＨ$_{3}$から選択されるかまたは一体となってオキソ基を形成し；
Ｗ^{3}およびＷ^{4}は各々Ｈであるかまたは一体となってオキソ基を形成し；
ＶはＨおよびＣＨ$_{3}$から選択され；
Ｒ’はハロゲン原子であり；
Ｒ’’はハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
Ｒ’’’はハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロシクリル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリル、所望により置換されている５～１０員アリールおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌは０～３の整数であり；
ｍは０～３の整数であり；
ｎは０～７の整数であり；そして
Ｗ^{1}およびＷ^{2}またはＷ^{3}およびＷ^{4}の少なくとも一方は一体となってオキソ基を形成する。〕
の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体がここに提供される。

【００１０】

ある実施態様において、ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減する方法であって、細胞と有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体を接触させることを含む、方法がここに提供される。ある実施態様において、ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減するための医薬の製造における、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体の使用がここに提供される。

【００１１】

ある実施態様において、対象における癌を予防または処置する方法であって、それを必要とする対象に有効量の式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体を投与することを含む、方法がここに提供される。あ

る実施態様において、癌の予防または処置のための医薬の製造における、式(Ｉ)の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体の使用がここに提供される。

【発明を実施するための形態】

【００１２】

詳細な記載

定義

ここで使用する用語「含む」および「包含する」は相互交換可能に使用され得る。用語「含む」および「包含する」は、記載する特性または成分が言及するとおり存在することを特定するが、１個以上の特性または成分またはそれらの群の存在または付加を除外するものではないと解釈されるべきである。さらに、用語「含む」および「包含する」は、用語「からなる」により包含される例を含むと解釈されるべきである。その結果として、用語「からなる」を用語「含む」および「包含する」の代わりに使用して、より具体的な本発明の実施態様を提供することができる。

【００１３】

用語「からなる」は、主題が、それを構成する少なくとも９０％、９５％、９７％、９８％または９９％が記載する特性または成分を有することを意味する。他の実施態様において、用語「からなる」は、達成すべき技術的高価に必須ではないものを除き、それに連続して記載される何らかの範囲からあらゆる他の特性または成分を除外する。

【００１４】

ここで使用する用語「または」は、何れか一つまたは任意の組み合わせを意味する、包括的「または」として解釈されるべきである。それにより、「Ａ、ＢまたはＣ」は以下の何れかを意味する：「Ａ；Ｂ；Ｃ；ＡおよびＢ；ＡおよびＣ；ＢおよびＣ；Ａ、ＢおよびＣ」。この定義の例外は、要素、機能、工程または行為の組み合わせが本質的に相互に排他的であるときのみに、起こる。

【００１５】

本記載において、あらゆる濃度範囲、パーセンテージ範囲、比率範囲または整数範囲は、特に断らない限り、記載される範囲内のあらゆる整数値、および、適切なとき、その分数(例えば整数の１／１０および１／１００)を含むと解釈されるべきである。また、ポリマーサブユニット、サイズまたは厚さなどの何らかの物理的特性に関連するここに記載するあらゆる数値範囲は、特に断らない限り、記載される範囲内のあらゆる整数を含むと解釈されるべきである。ここで使用する用語「約」および「おおよそ」は、特に断らない限り、示す範囲、値または構造の±２０％、±１０％、±５％または±１％を意味する。

【００１６】

「アルキル」基は、１～１０個の炭素原子($Ｃ_{1}－Ｃ_{10}$アルキル)、典型的に１～８個の炭素($Ｃ_{1}－Ｃ_{8}$アルキル)またはある実施態様において、１～６個($Ｃ_{1}－Ｃ_{6}$アルキル)、１～４個($Ｃ_{1}－Ｃ_{4}$アルキル)、１～３個($Ｃ_{1}－Ｃ_{3}$アルキル)または２～６個($Ｃ_{2}－Ｃ_{6}$アルキル)の炭素原子を有する、飽和、一部飽和または不飽和直鎖または分岐非環状炭化水素である。ある実施態様において、アルキル基は飽和アルキル基である。代表的飽和アルキル基は－メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチルおよび－ｎ－ヘキシルを含み；一方飽和分岐アルキルは－イソプロピル、－ｓｅｃ－ブチル、－イソブチル、－ｔｅｒｔ－ブチル、－イソペンチル、－ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、－２－メチルペンチル、－３－メチルペンチル、－４－メチルペンチル、－２,３－ジメチルブチルなどを含む。ある実施態様において、アルキル基はアルケニルまたはアルキニル基とも称する不飽和アルキル基である。「アルケニル」基は、１個以上の炭素－炭素二重結合を含むアルキル基である。「アルキニル」基は、１個以上の炭素－炭素三重結合を含むアルキル基である。不飽和アルキル基の例は、特に、不飽和アルキル基を含むが、これらに限定されない。アルキル基は置換または非置換であり得る。ここに記載するアルキル基が「置換」と記載されているならば、ここに開示される例示化合物および実施態様に見られるものならびにハロゲン；ヒドロキシ；アルコキシ；シクロアルキルオ

キシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシ、ヘテロアリールアルキルオキシ；オキソ(＝Ｏ)；アミノ、アルキルアミノ、シクロアルキルアミノ、アリールアミノ、ヘテロシクリルアミノ、ヘテロアリールアミノ、シクロアルキルアルキルアミノ、アリールアルキルアミノ、ヘテロシクリルアルキルアミノ、ヘテロアリールアルキルアミノ；イミノ；イミド；アミジノ；グアニジノ；エナミノ；アシルアミノ；スルホニルアミノ；尿素、ニトロ尿素；オキシム；ヒドロキシルアミノ；アルコキシアミノ；アラルコキシアミノ；ヒドラジノ；ヒドラジド；ヒドラゾノ；アジド；ニトロ；チオ(－ＳＨ)、アルキルチオ；＝Ｓ；スルフィニル；スルホニル；アミノスルホニル；ホスホナート；ホスフィニル；アシル；ホルミル；カルボキシ；エステル；カルバメート；アミド；シアノ；イソシアナト；イソチオシアナト；シアナト；チオシアナト；または－Ｂ(ＯＨ)$_2$などの任意の１個以上の置換基で置換されていてよい。ある実施態様において、ここに記載するアルキル基が「置換」、ここに開示される例示化合物および実施態様に見られるものならびにハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロ)；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；Ｂ(ＯＨ)$_2$または－Ｏ(アルキル)アミノカルボニルなどの任意の１個以上の置換基で置換されていてよい。

【００１７】

「シクロアルキル」基は、所望により置換されていてよい、単環状環または多縮合または架橋環を有する３～１０個の炭素原子(Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル)の飽和または一部飽和環状アルキル基である。ある実施態様において、シクロアルキル基は、３～８個の環炭素原子(Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル)を有し、一方、他の実施態様において、環炭素原子数は３～５個(Ｃ$_3$－Ｃ$_5$シクロアルキル)、３～６個(Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル)または３～７個(Ｃ$_3$－Ｃ$_7$シクロアルキル)の範囲である。ある実施態様において、シクロアルキル基は飽和シクロアルキル基である。そのような飽和シクロアルキル基は、単なる例として、単環構造、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、１－メチルシクロプロピル、２－メチルシクロペンチル、２－メチルシクロオクチルなどまたは複数または架橋環構造、例えば１－ビシクロ[１.１.１]ペンチル、ビシクロ[２.１.１]ヘキシル、ビシクロ[２.２.１]ヘプチル、ビシクロ[２.２.２]オクチル、アダマンチルなどを含む。他の実施態様において、シクロアルキル基は、不飽和シクロアルキル基である。不飽和シクロアルキル基の例は、特にシクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルを含む。シクロアルキル基は置換または非置換であり得る。そのような置換シクロアルキル基は、単なる例として、シクロヘキサノールなどを含む。

【００１８】

「ヘテロシクリル」は、環炭素原子の１～４個が独立してＯ、ＳおよびＮから選択されるヘテロ原子で置換されている非芳香族シクロアルキルである。ある実施態様において、ヘテロシクリル基は、３～１０個の環員を含み、一方他のそのような基は、３～５個、３～６個または３～８個の環員を含む。ヘテロシクリルはまた任意の環原子で他の基に結合できる(すなわち、ヘテロ環式環の任意の炭素原子またはヘテロ原子)。ヘテロシクロアルキル基は置換または非置換であり得る。ヘテロシクリル基は飽和および一部飽和環系を包含する。さらに、用語ヘテロシクリルは、少なくとも１個のヘテロ原子を含むあらゆる非芳香環を含むことを意図し、その環は、分子の残りへの結合と関係なく、アリールまたはヘテロアリール環と縮合し得る。本用語はまたヘテロ原子を含む架橋多環式環系を含む。ａヘテロシクリル基の代表例は、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジル

、イミダゾリジニル(例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２,４－ジオニル)、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジル、ピペラジニル(例えば、ピペラジン－２－オニル)、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル(例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル)、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、１,４－ジオキサスピロ[４.５]デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジルまたはテトラヒドロピリミジン－２(１Ｈ)－オンを含むが、これらに限定されない。代表的置換ヘテロシクリル基は一置換または一個を超えて置換されていてよく、例えば、下に挙げるように種々の置換基で２－、３－、４－、５－または６－置換または二置換されているピリジルまたはモルホリニル基であるが、これらに限定されない。

【００１９】

「アリール」基は、単環(例えば、フェニル)または多縮合環(例えば、ナフチルまたはアントリル)を有する、６～１４個の炭素原子(C_6－C_{14}アリール)の芳香族炭素環式基である。ある実施態様において、アリール基は、基の環部分に６～１４個の炭素(C_6－C_{14}アリール)および他では６～１２個(C_6－C_{12}アリール)または６～１０個の炭素原子(C_6－C_{10}アリール)を有する。特定のアリールは、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどを含む。アリール基は置換または非置換であり得る。用語「アリール基」はまた縮合芳香族－脂肪族環系(例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど)などの縮合環を含む基も含む。

【００２０】

「ヘテロアリール」基は、ヘテロ芳香環系における環原子として１～４個のヘテロ原子を有し、一方、残りの原子は炭素原子である、芳香環系である。ある実施態様において、ヘテロアリール基は、基の環部分に３～６個の環原子および他では６～９個または６～１０個の原子を有する。適当なヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素を含む。ある実施態様において、ヘテロアリール環系は単環式または二環式である。非限定的例は、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル(例えば、ベンゾ[ｄ]イソオキサゾリル)、チアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル(例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル)、アザインドリル(ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジル)、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル(例えば、１Ｈ－ベンゾ[ｄ]イミダゾリル)、イミダゾピリジル(例えば、アザベンゾイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ[４,５－ｂ]ピリジル)、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル(例えば、１Ｈ－ベンゾ[ｄ][１,２,３]トリアゾリル)、ベンゾオキサゾリル(例えば、ベンゾ[ｄ]オキサゾリル)、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル(例えば、３,４－ジヒドロイソキノリン－１(２Ｈ)－オニル)、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニルおよびキナゾリニル基などの基を含むが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は置換または非置換であり得る。

【００２１】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。

【００２２】

「アルコキシ」基は、－Ｏ－(アルキル)(ここで、アルキルは上に定義するとおり)である。

【００２３】

「オキソ」基は、炭素に結合した「＝Ｏ」基である。

【００２４】

「アミノ」基は、－NH_2(ここで、水素原子の一方または両方はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてよい)である。

【００２５】
「アミド」基は、式－ＮＨＣ(Ｏ)－を有するアミド基(ここで、水素原子はアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールで置換されていてよい)である。
【００２６】
「ヘテロアリール－オキシ」基は、－Ｏ－(ヘテロアリール)(ここで、ヘテロアリールは上に定義するとおり)である。「ヘテロシクリル－オキシ」基は、－Ｏ－(ヘテロシクリル)(ここで、ヘテロシクリルは上に定義するとおり)である。「シクロアルキル－オキシ」基は、－Ｏ－(シクロアルキル)(ここで、シクロアルキルは上に定義するとおり)である。
【００２７】
アルキル基、アミノ基およびアミド基以外、ここに記載する基が「置換」されていると記載されるならば、任意の適切な１個以上の置換基で置換されていてよい。置換基の説明的例は、ここに開示される例示化合物および実施態様に見られるものならびにハロゲン(クロロ、ヨード、ブロモまたはフルオロ)；アルキル；ヒドロキシル；アルコキシ；アルコキシアルキル；アミノ；アルキルアミノ；カルボキシ；ニトロ；シアノ；チオール；チオエーテル；イミン；イミド；アミジン；グアニジン；エナミン；アミノカルボニル；アシルアミノ；ホスホナート；ホスフィン；チオカルボニル；スルフィニル；スルホン；スルホンアミド；ケトン；アルデヒド；エステル；尿素；ウレタン；オキシム；ヒドロキシルアミン；アルコキシアミン；アラルコキシアミン；Ｎ－オキシド；ヒドラジン；ヒドラジド；ヒドラゾン；アジド；イソシアネート；イソチオシアネート；シアネート；チオシアネート；オキソ(＝Ｏ)；Ｂ(ＯＨ)$_2$、－Ｏ(アルキル)アミノカルボニル；単環式または縮合または非縮合多環式でよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルまたはシクロヘキシル)または単環式または縮合または非縮合多環式でよいヘテロシクリル(例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチアジニル)；単環式または縮合または非縮合多環式アリールまたはヘテロアリール(例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニルまたはベンゾフラニル)；シクロアルキルオキシ、アリールオキシ、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロアリールオキシ、シクロアルキルアルキルオキシ、アリールアルキルオキシ、ヘテロシクリルアルキルオキシおよびヘテロアリールアルキルオキシである。
【００２８】
本発明の実施態様は、ここに提供される化合物、例えば式(Ｉ)の化合物の薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログおよび立体異性体を包含することを意図する。
【００２９】
ここで使用する用語「薬学的に許容される塩」は、無機酸および塩基および有機酸および塩基を含む薬学的に許容される非毒性酸または塩基から製造される塩をいう。式(Ｉ)の化合物の適当な薬学的に許容される塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造される金属塩またはリシン、Ｎ,Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(Ｎ－メチル－グルカミン)およびプロカインから製造される有機塩を含むが、これらに限定されない。適当な非毒性酸は、無機および有機酸、例えば酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクツロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸およびｐ－トルエンスルホン酸を含むが、こ

れらに限定されない。具体的非毒性酸は、塩酸、臭化水素酸、マレイン酸、リン酸、硫酸およびメタンスルホン酸を含む。故に、特定の塩の例は、塩酸塩、ギ酸塩およびメシル酸塩を含む。その他は当分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990) or Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)を参照のこと。

【００３０】

ここで使用する限りおよび特に断らない限り、用語「立体異性体」または「立体異性的に純粋」は、特定の化合物のある立体異性体を意味し、それは、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない。例えば、１個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、その化合物の逆のエナンチオマーを実質的に含まない。２個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約８０重量％を超える化合物の一方の異性体および約２０重量％未満のその化合物の他の立体異性体、約９０重量％を超える化合物の一方の異性体および約１０重量％未満のその化合物の他の立体異性体、約９５重量％を超える化合物の一方の異性体および約５重量％未満のその化合物の他の立体異性体または約９７重量％を超える化合物の一方の異性体および約３重量％未満のその化合物の他の立体異性体を含む。ここに開示する化合物はキラル中心を有し得て、ラセミ体、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの混合物として存在し得る。全てのそのような異性形態は、それらの混合物を含み、ここに開示する実施態様の範囲内に含まれる。

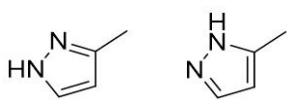
【００３１】

立体異性的に純粋な形態のここに開示する化合物の使用およびこれらの形態の混合物の使用は、ここに開示する実施態様に包含される。例えば、特定の化合物の等量または非等量のエナンチオマーを含む混合物を、ここに開示する方法および組成物で使用し得る。これらの異性体は不斉合成されまたはキラルカラムまたはキラル分割剤などの標準技術を使用して、分割される。例えば、Jacques, J., et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., Tetrahedron 33:2725 (1977); Eliel, E. L., Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KgaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. Chiral Separation Techniques: A Practical Approach (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products (John Wiley & Sons, 2011)参照。

【００３２】

「互変異性体」は、プロトン移動に基づき平衡である化合物の異性形態をいう。異性形態の濃度は、化合物が見られる環境に依存し、例えば、化合物が固体であるかまたは有機もしくは水溶液にあるかに依存し得る。例えば、水溶液で、ピラゾールは、互いに互変異性体という、次の異性形態を示し得る。

【化２】



【００３３】

当業者には容易に理解されるとおり、多種多様な官能基および他の構造が互変異性を示し、式(Ｉ)の化合物の全互変異性体は、本発明の範囲内である。

【００３４】
ここに開示する化合物は、原子の１個以上で、天然ではない割合の原子同位体を含み得ることも留意すべきである。例えば、化合物は例えばトリチウム(^{3}Ｈ)、ヨウ素－１２５(^{125}Ｉ)、硫黄－３５(^{35}Ｓ)または炭素－１４(^{14}Ｃ)などの放射性同位体で放射標識してよくまたは重水素(^{2}Ｈ)、炭素－１３(^{13}Ｃ)または窒素－１５(^{15}Ｎ)で同位体富化してよい。ここで使用する「アイソトポログ」は、同位体富化化合物である。用語「同位体富化」は、原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する、原子をいう。「同位体富化」は、原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１個の原子を含む、化合物もいい得る。用語「同位体組成」は、ある原子について存在する各同位体の量をいう。放射標識および同位体富化化合物は、治療剤、例えば、癌治療剤、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬および診断剤、例えば、インビボ造影剤に有用である。ここに記載する化合物の全同位体バリエーションは、放射性であれ、違うのであれ、ここに提供する実施態様の範囲内に含まれることが意図される。ある実施態様において、ここに開示する化合物のアイソトポログが提供され、例えば、アイソトポログは重水素、炭素－１３および／または窒素－１５富化化合物である。ここで使用する「重水素化」は、少なくとも１個の水素(Ｈ)が重水素(Ｄまたは^{2}Ｈとして示す)で置換されている化合物をいい、すなわち、化合物は、少なくとも１か所重水素で富化されている。

【００３５】
立体異性または同位体組成とは無関係に、ここに開示する化合物の各々は、ここに記載する薬学的に許容される塩の何れかの形態で提供され得ることは理解されるべきである。同様に、同位体組成は、ここに記載する各化合物の立体異性組成と無関係に変わり得る。さらに、同位体組成は、ここに開示する各化合物またはその塩に存在する元素に限定されるが、各化合物の薬学的に許容される塩の選択と無関係に他に変わり得る。

【００３６】
記載する構造とその構造の名称の間に矛盾があるならば、記載する構造がより重きをおかれることは留意すべきである。

【００３７】
ここで使用する「処置」は、障害、疾患または状態または障害、疾患または状態に付随する症状の１個以上の、全体としてまたは一部の、軽減またはこれらの症状のさらなる進行または悪化の減速または停止または障害、疾患または状態自体の軽減または根絶を意味する。ある実施態様において、障害は、ここに記載する神経変性疾患またはその症状である。

【００３８】
ここで使用する「予防」は、障害、疾患または状態が発症、再発または拡散するのを、全体としてまたは一部、遅延させるおよび／または阻止する；対象が障害、疾患または状態を獲得することを除く；または対象が障害、疾患または状態を獲得するリスクを低減する、方法である。ある実施態様において、障害はここに記載する神経変性疾患またはその症状である。

【００３９】
ここに開示する化合物と関連する用語「有効量」は、ここに開示する障害、疾患または状態またはその症状を処置または予防できる量を意味する。

【００４０】
ここで使用する用語「対象」または「患者」は、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物を含むが、これらに限定されない動物、ある実施態様において、哺乳動物、他の実施態様において、ヒトを含む。ある実施態様において、対象は、ＷＥＥ１介在疾患またはその症状を有するまたはそれを有するリスクのあるヒトである。

【００４１】
本発明の種々の特性を一つの実施態様の文脈で記載するかもしれないが、これらの特性は別々にまたは任意の適当な組み合わせでも提供され得る。逆に、本発明を明確性のため

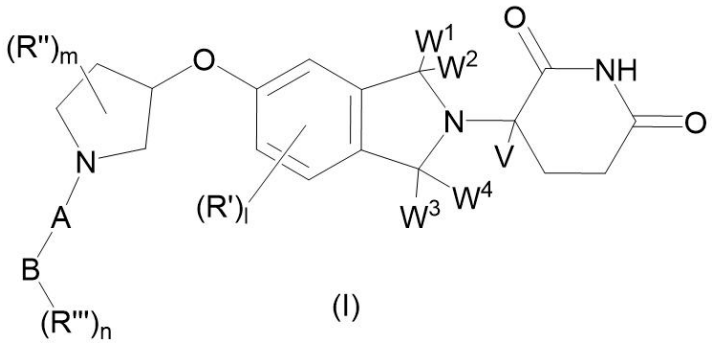
に別々の実施態様の文脈で記載することもあるが、本発明はまた一つの実施態様で実施され得る。

【００４２】

化合物

ある態様において、式(Ｉ)

【化３】



(I)

〔式中、

Ａは直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；

Ｂは所望により置換されているＣ$_{3-10}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１４員ヘテロシクリル、所望により置換されているＣ$_{6-14}$アリールおよび所望により置換されている５～１４員ヘテロアリールから選択され；

Ｗ^{1}およびＷ^{2}は各々独立してＨおよびＣＨ$_{3}$から選択されるかまたは一体となってオキソ基を形成し；

Ｗ^{3}およびＷ^{4}は各々Ｈであるかまたは一体となってオキソ基を形成し；

ＶはＨおよびＣＨ$_{3}$から選択され；

Ｒ’はハロゲン原子であり；

Ｒ’’はハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；

Ｒ’’’はハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロシクリル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリル、所望により置換されている５～１０員アリールおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；

ｌは０～３の整数であり；

ｍは０～３の整数であり；

ｎは０～７の整数であり；そして

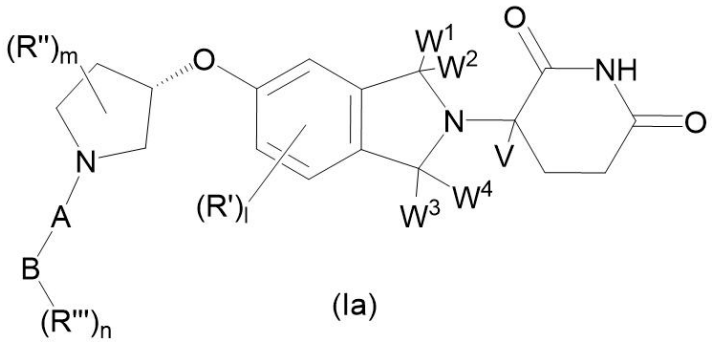
Ｗ^{1}およびＷ^{2}またはＷ^{3}およびＷ^{4}の少なくとも一方は一体となってオキソ基を形成する。〕

の化合物またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、アイソトポログもしくは立体異性体が提供される。

【００４３】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、式(Ｉａ)

【化４】



(Ia)

の化合物である。

【００４４】

ある実施態様において、W^3およびW^4は一体となってオキソ基を形成する。ある実施態様において、Ａは直接結合である。ある実施態様において、Ａは所望により置換されているC_{1-3}アルキルである。ある実施態様において、Ａは－CH_2－である。

【００４５】

ある実施態様において、Ｂは単環式である。ある実施態様において、Ｂは二環式である。ある実施態様において、Ｂは所望により置換されているC_{6-14}アリールおよび所望により置換されている５～１４員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Ｂは所望により置換されているC_{3-10}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～１４員ヘテロシクリルから選択される。

【００４６】

ある実施態様において、W^1およびW^2は両方Ｈである。ある実施態様において、W^1およびW^2は一体となってオキソ基を形成する。ある実施態様において、W^1はＨであり、W^2はCH_3である。ある実施態様において、ＶはＨである。ある実施態様において、ＶはCH_3である。

【００４７】

ある実施態様において、Ｒ’はＦおよびＣｌから選択される。ある実施態様において、Ｒ’はＦである。ある実施態様において、Ｒ’’はＦ、Ｃｌ、所望により置換されているC_{1-3}アルキルおよび所望により置換されているC_{1-3}アルコキシから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’はＦ、Ｃｌ、C_{1-3}アルキルおよびC_{1-3}アルコキシから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’はＦおよび－CH_3から選択される。

【００４８】

ある実施態様において、Ｒ’’’はハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているC_{1-5}アルキル、所望により置換されているC_{1-5}アルコキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロシクリル－オキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリル、所望により置換されている５～１０員アリールおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’’はＦ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{1-3}アルコキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される。

【００４９】

ある実施態様において、Ｒ’’’は－NH_2、－ＮＨ－ＮＨ(CH_3)、－Ｎ(CH_3)$_2$および－ＯCH_3から選択される。ある実施態様において、Ｒ’’’は、所望によりＦ原子、－Ｏ－(C_{1-3}アルキル)、－Ｏ－C_{4-6}ヘテロシクリルおよびＯＨから選択される１～３個の基

で置換されているC_{1-3}アルキルである。ある実施態様において、R’’’は、所望により－OH、－C_{1-3}アルコキシおよび－CH_2OCH_3から選択される１～２個の基で置換されているC_{3-6}シクロアルキルである。ある実施態様において、R’’’は、所望によりF、OH、所望により１～３個のF原子または－NH_2で置換されているC_{1-3}アルキル、所望により１～３個のF原子で置換されているC_{1-3}アルコキシ、－C(O)CH_3、－CH_2OCH_3、－NH_2、－NH(CH_3)および－N(CH_3)$_2$から選択される１～３個の基で置換されている３～１０員ヘテロシクリルである。ある実施態様において、R’’’は、所望によりF、Cl、CN、OH、所望により１～３個のF原子または－NH_2で置換されているC_{1-3}アルキル、所望により１～３個のF原子または－NH_2で置換されているC_{1-3}アルコキシ、－C(O)CH_3、－CH_2OCH_3、－NH_2、－NH(CH_3)、－N(CH_3)$_2$およびC_{4-6}ヘテロ環から選択される１～３個の基で置換されている５～１０員ヘテロアリールである。

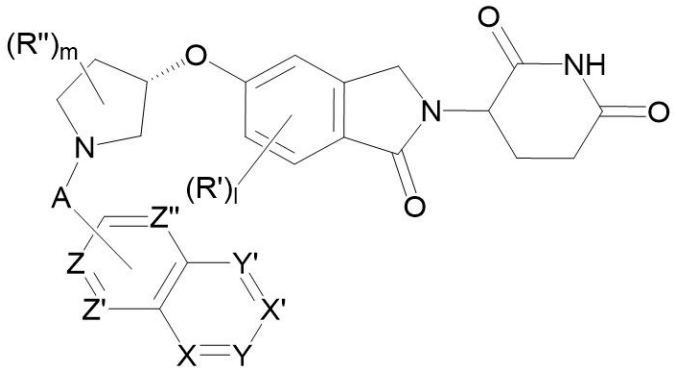
【００５０】

ある実施態様において、lは０または１である。ある実施態様において、lは０である。ある実施態様において、mは０または１である。ある実施態様において、mは０である。ある実施態様において、nは０または１である。

【００５１】

ある実施態様において、化合物は、式(II)

【化５】



(II)

〔式中、
Aは直接結合または所望により置換されているC_{1-5}アルキルであり；
R’はハロゲン原子であり；
R’’はハロゲン原子、所望により置換されているC_{1-5}アルキルおよび所望により置換されているC_{1-5}アルコキシから選択されるかまたは２個のR’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
Z、Z’およびZ’’は各々独立してNおよびCR^1から選択され；
X、Y、X’およびY’は各々独立してNおよびCR^2から選択され；
各R^1は独立してH、ハロゲン原子、－CN、所望により置換されているC_{1-5}アルキル、所望により置換されているC_{1-5}アルコキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択され；
各R^2は独立してH、ハロゲン原子、－CN、－OH、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているC_{1-5}アルキル、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
lは０～２の整数であり；そして
mは０～２の整数である。〕
の化合物である。

【００５２】
ある実施態様において、Ａは直接結合である。ある実施態様において、Ａは所望により置換されているC_{1-3}アルキルである。ある実施態様において、Ａは－ＣＨ$_2$－である。

【００５３】
ある実施態様において、Ｒ’はＦおよびＣｌから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’はＦ、Ｃｌ、所望により置換されているC_{1-3}アルキルおよび所望により置換されているC_{1-3}アルコキシから選択される。

【００５４】
ある実施態様において、Ｚ、Ｚ’およびＺ’’は全てＣＲである。ある実施態様において、ＺはＮであり、Ｚ’およびＺ’’は両方ＣＲである。

【００５５】
ある実施態様において、ＸはＮであり、Ｙ、Ｘ’およびＹ’はＣ^{2}Ｒである。ある実施態様において、ＸおよびＸ’は両方Ｎであり、ＹおよびＹ’は両方Ｃ^{2}Ｒである。ある実施態様において、Ｘ、Ｙ、Ｘ’およびＹ’は全てＣ^{2}Ｒである。

【００５６】
ある実施態様において、各Ｒ^{1}は独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{1-3}アルコキシ、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択される。

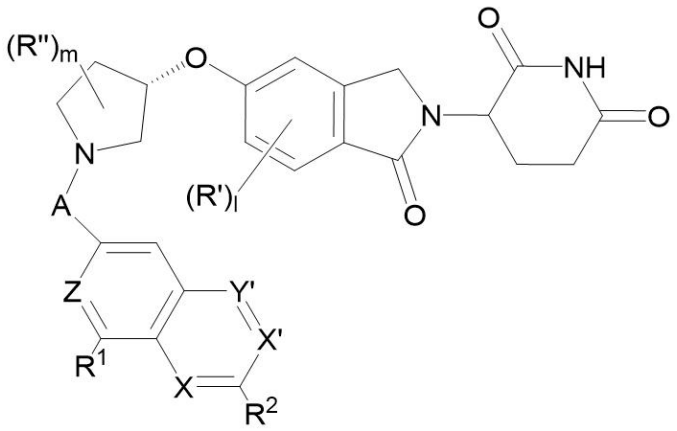
【００５７】
ある実施態様において、各Ｒ^{2}は独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているC_{1-3}アルキル、所望により置換されているC_{3-6}シクロアルキルおよび所望により置換されている４～８員ヘテロシクリルから選択される。

【００５８】
ある実施態様において、Ｒ^{1}またはＲ^{2}のC_{1-3}アルキルはハロゲン、ＯＨおよびC_{1-3}アルコキシから選択される１～３個の基で置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{1}またはＲ^{2}のC_{3-6}シクロアルキルはハロゲン、－ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシおよび－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$から選択される１～３個の基で置換されている。ある実施態様において、Ｒ^{1}の３～６員ヘテロシクリルまたはＲ^{2}の４～８員ヘテロシクリルはハロゲン、－ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ(ＣＨ$_3$)、－Ｎ(ＣＨ$_3$)$_2$および－Ｃ(Ｏ)ＣＨ$_3$から選択される１～３個の基で置換されている。

【００５９】
ある実施態様において、ｌは０または１である。ある実施態様において、ｌは０である。ある実施態様において、ｍは０または１である。ある実施態様において、ｍは０である。

【００６０】
ある実施態様において、化合物は、式(ＩＩａ)

【化６】



(IIa)

〔式中、
Ａは直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｒ’はハロゲン原子であり；
Ｒ’’はハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
ＺはＮおよびＣＲ^{3}から選択され；
Ｘ、Ｘ’およびＹ’は各々独立してＮおよびＣＲ^{4}から選択され；
Ｒ^{1}およびＲ^{3}は各々独立してＨ、ハロゲン原子、－ＣＮ、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシ、所望により置換されている５～１０員ヘテロアリール－オキシ、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択され；
Ｒ^{2}およびＲ^{4}は各々独立してＨ、ハロゲン原子、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{3-6}$シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌは０～１の整数であり；そして
ｍは０～１の整数である。〕
の化合物である。

【００６１】

ある実施態様において、Ａは直接結合である。ある実施態様において、Ａは所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルである。ある実施態様において、Ａは－ＣＨ$_{2}$－である。

【００６２】

ある実施態様において、Ｒ’はＦおよびＣｌから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’はＦ、Ｃｌ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される。

【００６３】

ある実施態様において、ＺはＮである。ある実施態様において、ＺはＣＲ^{1}である。ある実施態様において、ＸはＮであり、Ｘ’およびＹ’は両方ＣＲ^{2}である。ある実施態様において、ＸおよびＸ’は両方Ｎであり、Ｙ’はＣＲ^{2}である。ある実施態様において、Ｘ、Ｘ’およびＹ’は全てＣＲ^{2}である。

【００６４】

ある実施態様において、Ｒ^{1}およびＲ^{3}は各々独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、所望に

より置換されているＣ１－３アルキル、所望により置換されているＣ１－３アルコキシ、所望により置換されているＣ３－６シクロアルキルおよび所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルから選択される。ある実施態様において、Ｒ１は独立してＨおよびＦから選択される。ある実施態様において、Ｒ３はＨである。

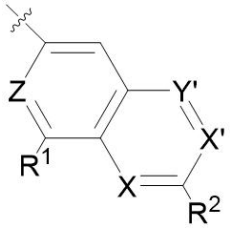
【００６５】

ある実施態様において、Ｒ２およびＲ４は各々独立してＨ、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＮ、－ＯＨ、オキソ、所望により置換されているアミノ、所望により置換されているアミド、所望により置換されているＣ１－３アルキル、所望により置換されているＣ３－６シクロアルキル、所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される。ある実施態様において、Ｒ２は独立して所望により置換されているＣ１－３アルキルおよび所望により置換されている３～１０員ヘテロシクリルから選択される。ある実施態様において、Ｒ４はＨである。

【００６６】

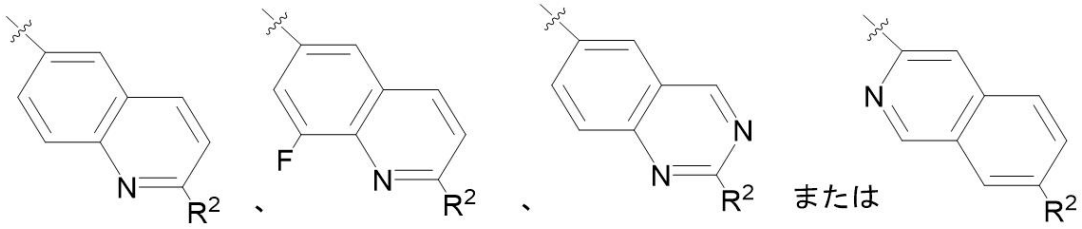
ある実施態様において、

【化７】



は

【化８】

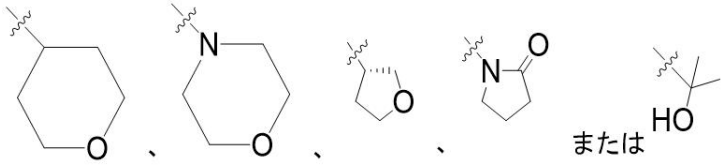


である。

【００６７】

ある実施態様において、Ｒ２は

【化９】



である。

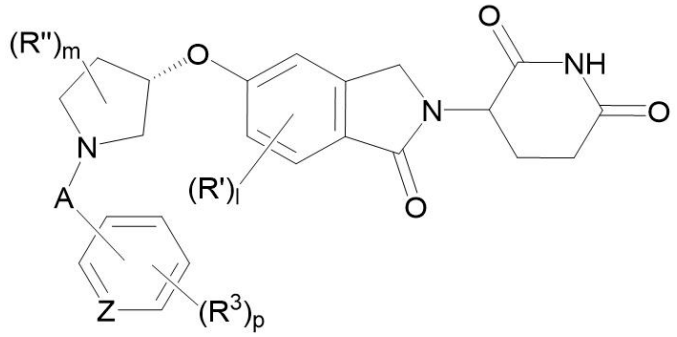
【００６８】

ある実施態様において、ｌは０である。ある実施態様において、ｍは０である。

【００６９】

ある実施態様において、化合物は、式(III)：

【化１０】



(III)

〔式中、
Ａは直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｒ’はハロゲン原子であり；
Ｒ’’はハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
ＺはＮ、ＣＨおよびＣＲ^{3}から選択され；
各Ｒ^{3}は独立して－ＣＮ、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキル、所望により置換されているＣ$_{3\sim6}$員シクロアルキル、所望により置換されている３～６員ヘテロシクリル、所望により置換されている５～１０員アリールおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択され；
ｌは０～２の整数であり；
ｍは０～２の整数であり；そして
ｐは０～３の整数である。〕
の化合物である。

【００７０】

ある実施態様において、Ａは直接結合である。ある実施態様において、Ａは所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルである。ある実施態様において、Ａは－ＣＨ$_2$－である。

【００７１】

ある実施態様において、Ｒ’はＦおよびＣｌから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’はＦ、Ｃｌ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される。

【００７２】

ある実施態様において、ＺはＮである。ある実施態様において、ＺはＣＨである。

【００７３】

ある実施態様において、各Ｒ^{3}は独立して－ＣＮ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキル、所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルおよび所望により置換されている５～１０員ヘテロアリールから選択される。

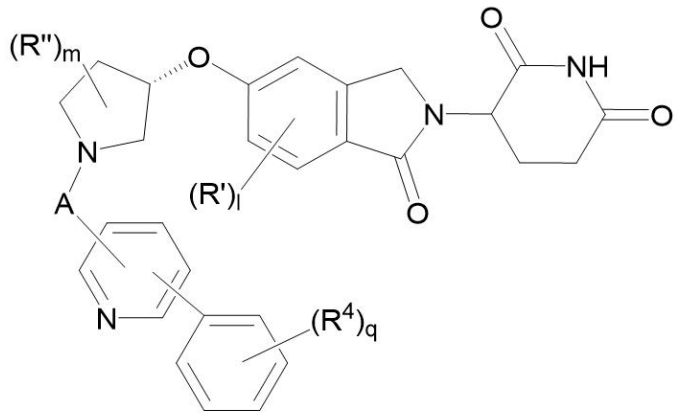
【００７４】

ある実施態様において、ｌは０または１である。ある実施態様において、ｌは０である。ある実施態様において、ｍは０または１である。ある実施態様において、ｍは０である。ある実施態様において、ｐは０～２の整数である。ある実施態様において、ｐは０または１である。

【００７５】

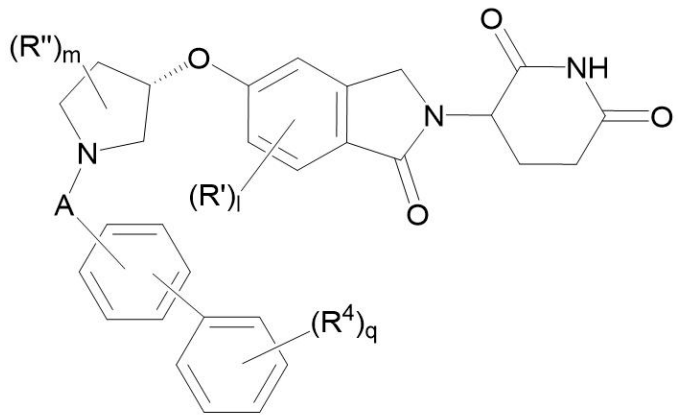
ある実施態様において、化合物は、式(IIIａ)または(IIIｂ)：

【化１１】



(IIIa)

【化１２】



(IIIb)

〔式中、
Ａは直接結合または所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルであり；
Ｒ’はハロゲン原子であり；
Ｒ’’はハロゲン原子、所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-5}$アルコキシから選択されるかまたは２個のＲ’’が一体となってそれらが結合している炭素と共にオキソ基を形成でき；
Ｒ^{4}は所望により置換されている３～６員ヘテロシクリルであり；
ｌは０または１であり；
ｍは０または１であり；そして
ｑは０または２である。〕
の化合物である。

【００７６】

ある実施態様において、Ａは直接結合である。ある実施態様において、Ａは所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルである。ある実施態様において、Ａは－ＣＨ$_{2}$－である。

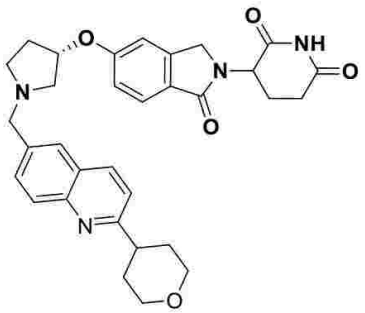
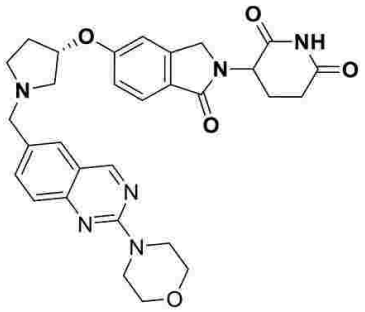
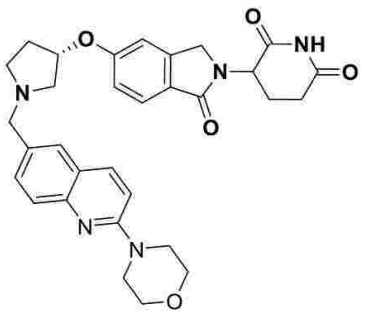
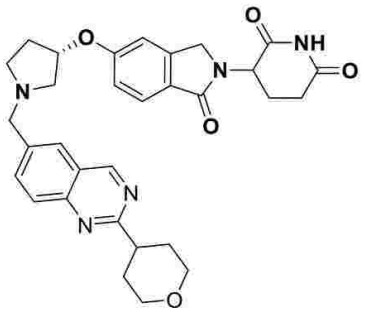
【００７７】

ある実施態様において、Ｒ’はＦおよびＣｌから選択される。ある実施態様において、Ｒ’’はＦ、Ｃｌ、所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルキルおよび所望により置換されているＣ$_{1-3}$アルコキシから選択される。ある実施態様において、Ｒ^{4}は所望により置換されている６員ヘテロシクリルである。

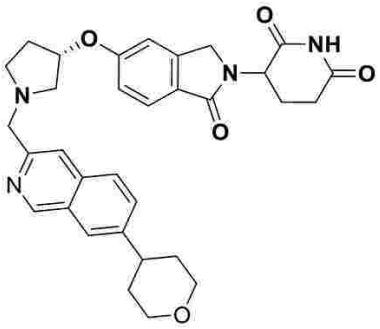
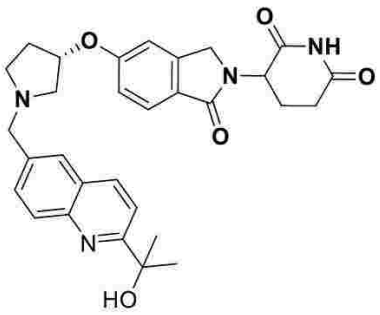
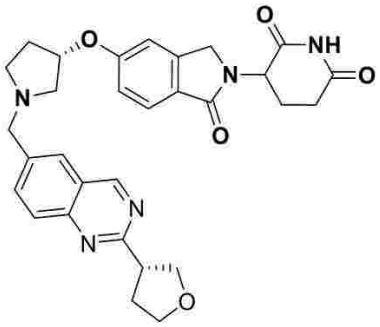
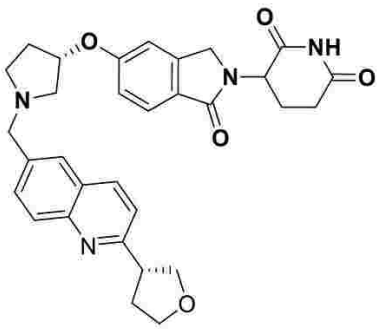
【００７８】
ある実施態様において、ｌは０である。ある実施態様において、ｍは０である。ある実施態様において、ｑは０または１である。
【００７９】
ある実施態様において、化合物は表１からの化合物である。ある実施態様において、化合物は表２からの化合物である。
【００８０】
ここでの記載において、ある部分の全ての記載、バリエーション、実施態様または態様を、他の部分の全ての記載、バリエーション、実施態様または態様と、各および全ての組み合わせの記載が具体的におよび個々に列記されているのと同程度に組み合わせ得ることは理解される。例えば、式(Ｉ)の「Ｂ」基に関してここに提供される全ての記載、バリエーション、実施態様または態様を、Ａ、W^1、W^2、Ｖ、Ｒ’、Ｒ’’、Ｒ’’’、ｌ、ｍおよびｎの全ての記載、バリエーション、実施態様または態様と、各および全ての組み合わせの記載が具体的におよび個々に列記されているのと同程度に組み合わせ得る。式(Ｉ)の全ての記載、バリエーション、実施態様または態様が、適用可能であるとき、ここに詳述する他の式に同様に適用され、各および全ての記載、バリエーション、実施態様または態様が別個にかつ個々に全式について列記されているのと同程度に等しく記載されていることも理解される。例えば、式(Ｉ)の全ての記載、バリエーション、実施態様または態様は、適用可能であるとき、式(II)、(IIａ)、(III)、(IIIａ)および(IIIｂ)などの、ここに詳述する他の式に同様に適用され、各および全ての記載、バリエーション、実施態様または態様が別個にかつ個々に全式について列記されているのと同程度に等しく記載されている。
【００８１】
ある実施態様において、表１または２における化合物から選択される化合物またはその薬学的に許容される塩が提供される。表１および２を含み、本明細書に記載されるある化合物は、特定の立体異性体および／または非立体化学形態で提供されているかもしれないが、表１および２を含む、本発明の化合物の任意のエナンチオマーまたはジアステレオマー形態および任意の互変異性体または他の形態を含む任意のまたは全ての立体化学形態がここに記載されることは理解される。

【表１】

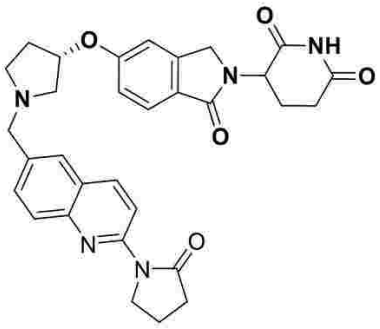
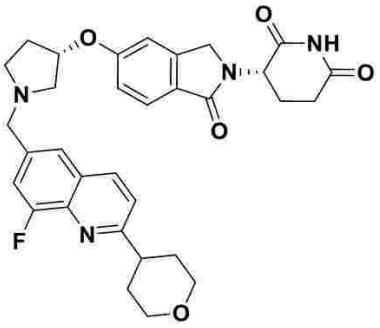
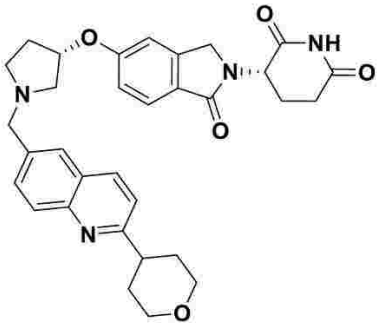
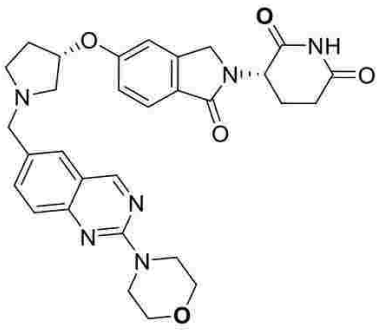
表１．

化合物番号	構造	名称
1		３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
2		３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
3		３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
4		３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン

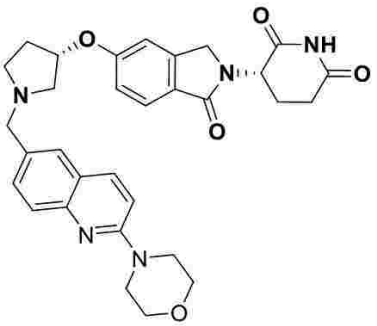
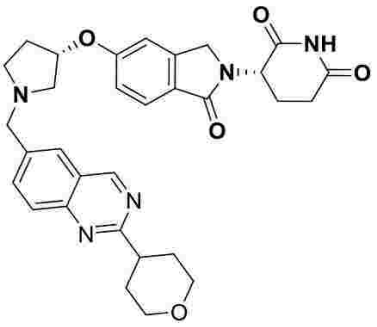
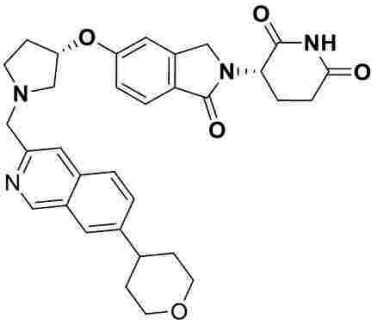
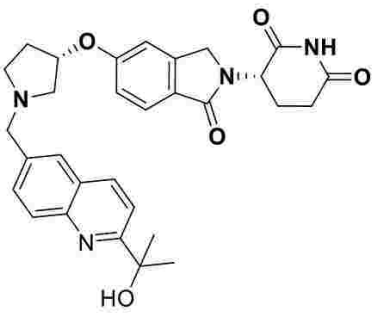
【表２】

5		３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
6		３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
7		３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
8		３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン

【表３】

９		３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
１０		(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
１１		(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン
１２		(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン

【表４】

１３		（Ｓ）－３－（５－（（（Ｓ）－１－（（２－モルホリノキノリン－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
１４		（Ｓ）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｓ）－１－（（２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）キナゾリン－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
１５		（Ｓ）－３－（１－オキソ－５－（（（Ｓ）－１－（（７－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）イソキノリン－３－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）オキシ）イソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン
１６		（Ｓ）－３－（５－（（（Ｓ）－１－（（２－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）キノリン－６－イル）メチル）ピロリジン－３－イル）オキシ）－１－オキソイソインドリン－２－イル）ピペリジン－２，６－ジオン

またはその薬学的に許容される塩。

【００８２】

本記載において、記載する式の置換基および／または可変基の組み合わせは、そのような貢献が安定な化合物をもたらす場合のみ許容されることは理解される。

【００８３】

さらに、遊離塩基または酸形態で存在する全ての式(Ｉ)の化合物は、当業者に知られる方法での適切な無機または有機塩基または酸での処理により、薬学的に許容される塩に変換できる。式(Ｉ)の化合物の塩は、標準技術により遊離塩基または酸形態に変換できる。

【００８４】

合成方法

ここに記載する化合物は、慣用の有機合成および市販の出発物質を使用してまたはここに提供する方法により製造できる。例としておよび限定ではなく、式(Ｉ)の化合物はスキーム１～３およびｉ１～ｉ８ならびに下に示す実施例に概説するとおり製造できる。当業者は、所望の生成物に到達するために、説明的スキームおよび実施例に示す方法を、例えば、異なる立体化学を有する所望の生成物に到達するための、異なる立体化学を有する出発物質(またはラセミ出発物質)を含み、どのように改変するか知っていることは留意すべきである。

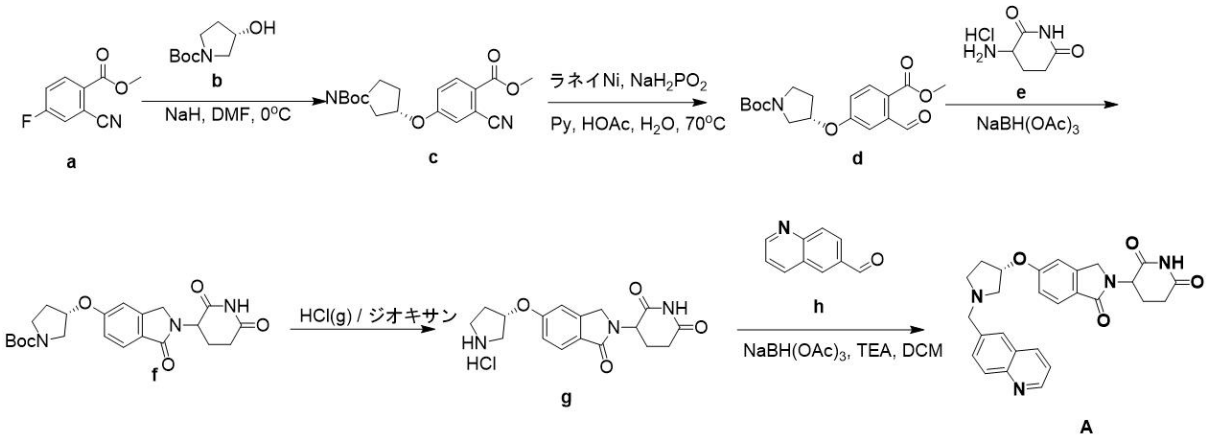
【００８５】

一般に、式(Ｉ)の化合物は、目的のアルデヒドの式(Ｉ)のピロリジン基におけるアミンへの反応により、得ることができる。ある実施態様において、アルデヒドの反応は、一連の反応における最後の工程である。例えば、下記スキーム１および２参照。ある実施態様において、アルデヒドのピロリジン基におけるアミンへの反応を、一連の反応の真ん中で実施する。例えば、下記スキーム３参照。アルデヒド中間体の製造は、例えば、スキームｉ１～ｉ８に示す合成経路により達成できる。下記スキームにおける全反応は、特に断らない限り、室温である。

【００８６】

【化１３】

スキーム１

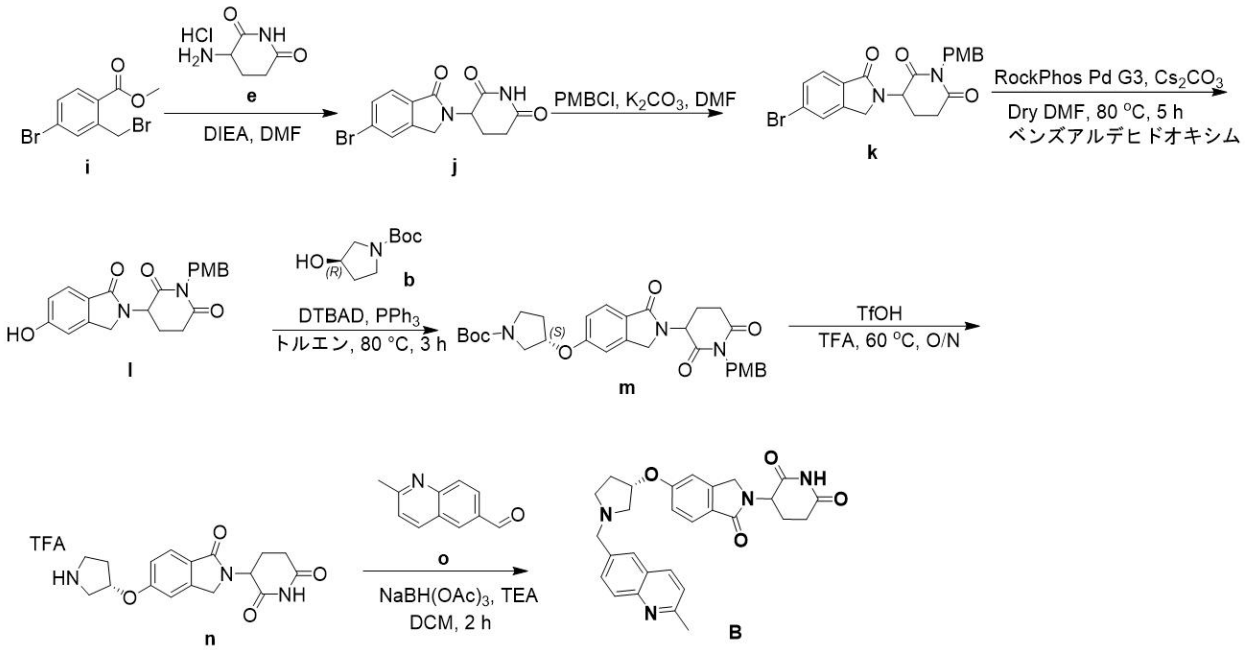


スキーム１に概説するとおり、化合物Ａを、塩基性条件下での出発物質ａおよび出発物質ｂの縮合により合成して、中間体ｃを得ることができる。中間体ｃのニトリル基を、例えば、ラネイニッケル触媒でアルデヒドに還元して中間体ｄを形成でき、次いで、それをナトリウムトリアセトキシボロハイドライドなどの還元剤の存在下グルタルイミド中間体と縮合して、中間体ｆを形成できる。酸性条件でのピロリジンの脱保護により中間体ｇを得て、次いで、それをアルデヒドｈで還元的アルキル化して、化合物Ａを製造できる。上記のとおり、当業者は、化合物Ａ以外の所望の生成物に到達するために、これらの方法を、例えば、異なる立体化学形態化合物Ａを有する所望の生成物に到達するための、異なる立体化学を有する出発物質(またはラセミ出発物質)の選択を含み、どのように改変するか知っている。

【００８７】

【化１４】

スキーム２

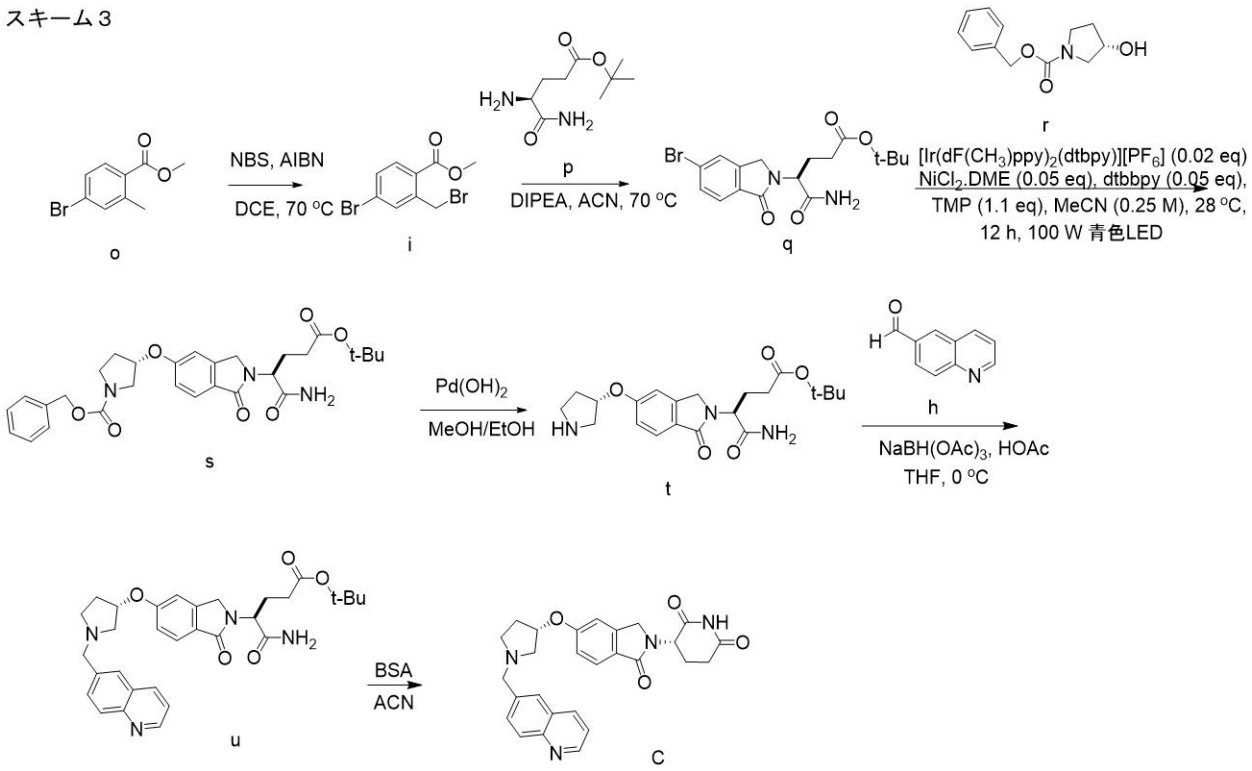


スキーム２に概説するとおり、化合物Ｂを、グルタルイミド出発物質ｅと出発物質ｉをカップリングして中間体ｊを形成し、次いで、それを保護して中間体ｋを形成することにより、製造できる。続く塩基性条件下のＰｄ触媒置換により中間体ｌを得ることができ、それは、中間体ｂとの光延反応を介して、中間体ｍを形成できる。次いで、中間体ｍを脱保護して、中間体ｎを形成し、アルデヒドｏとカップリングして、化合物Ｂを得ることができる。上記のとおり、当業者は、化合物Ｂ以外の所望の生成物に到達するために、これらの方法を、例えば、異なる立体化学形態化合物Ｂを有する所望の生成物に到達するための、異なる立体化学を有する出発物質(またはラセミ出発物質)の選択を含み、どのように改変するか知っている。

【００８８】

【化１５】

スキーム３



スキーム３に概説するとおり、化合物Ｃを、出発物質ｉを臭素化して中間体ｏを形成し、次いで、それをアミドｐとカップリングすることにより、中間体ｑを製造できる。中間体ｑを中間体ｒとカップリングして中間体ｓを形成し、それをＰｄ触媒水素化分解に付して、中間体ｔを形成できる。アルデヒドｈの中間体ｔへのカップリングにより中間体ｕを形成し、それを続いて環化反応に付して、化合物Ｃを得ることができる。上記のとおり、当業者は、化合物Ｃ以外の所望の生成物に到達するために、これらの方法を、例えば、異なる立体化学形態化合物Ｃを有する所望の生成物に到達するための、異なる立体化学を有する出発物質(またはラセミ出発物質)の選択を含み、どのように改変するか知っている。実際、化合物Ｃはスキーム１における化合物Ａの単一立体異性体である。

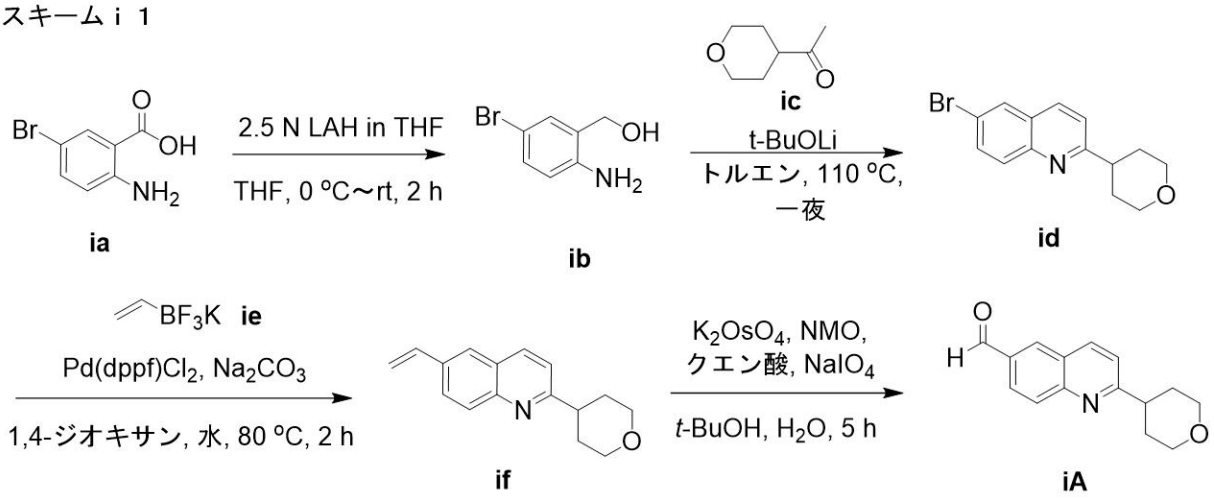
【００８９】

式(Ｉ)の化合物の合成に使用できるアルデヒド中間体は、スキームｉ１～ｉ８ならびに下に示す実施例に概説するとおり、製造できる。当業者は、所望の生成物に到達するために、説明的スキームおよび実施例に示す方法を改変する方法を知っていることは留意すべきである。

【００９０】

【化１６】

スキームｉ１

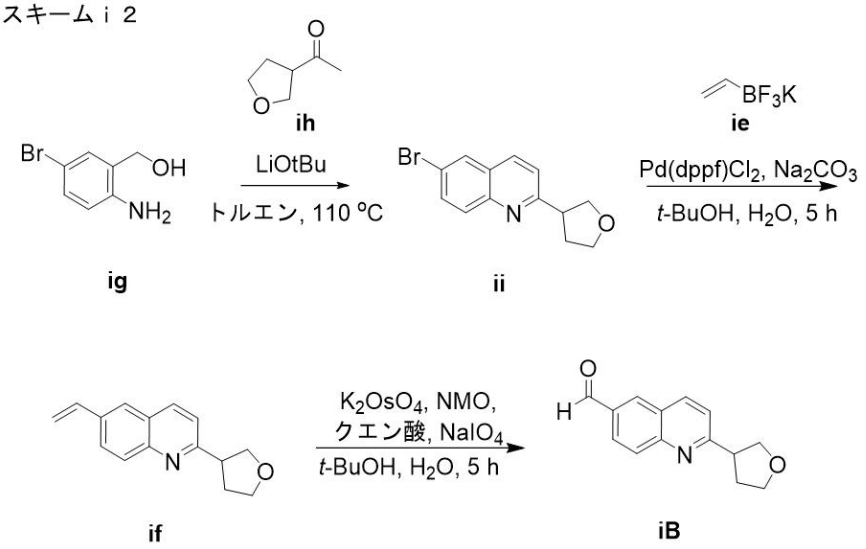


スキームｉ１に概説するとおり、アルデヒド、例えばアルデヒドｉＡを、出発物質ｉａを還元して中間体ｉｂを形成し、これを中間体ｉｃと塩基性条件下縮合させて、縮合共役環系を含む中間体ｉｄを形成することにより、合成できる。中間体ｉｄと中間体ｉｅのＰｄ触媒鈴木カップリングにより中間体ｉｆを形成し、中間体ｉｆのアルケンを酸化して、アルデヒドｉＡを形成できる。

【００９１】

【化１７】

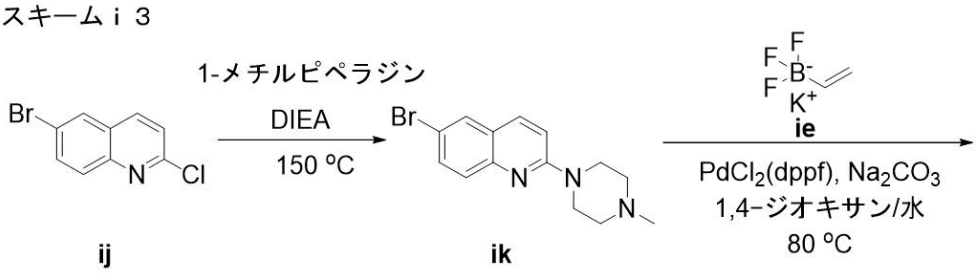
スキームｉ２

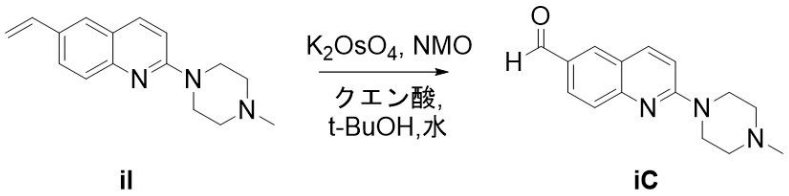


スキームｉ２に概説するとおり、アルデヒドｉＢを、出発物質ｉｇと出発物質ｉｈを塩基性条件下カップリングして、中間体ｉｉを形成でき、これを続いて中間体ｉｅとＰｄ触媒鈴木カップリングして、中間体ｉｆを形成することにより合成できる。中間体ｉｆのアルケンの酸化により、アルデヒドｉＢを得ることができる。

【００９２】

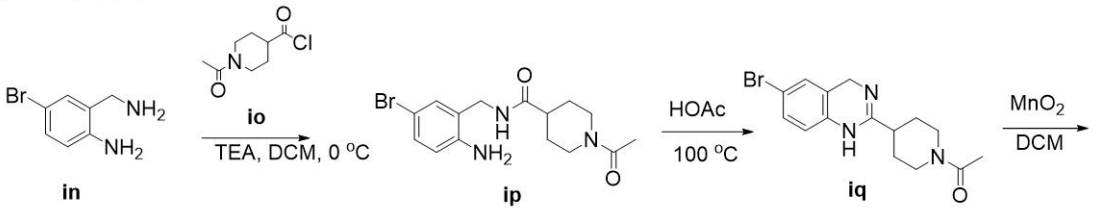
【化１８】
スキームｉ３

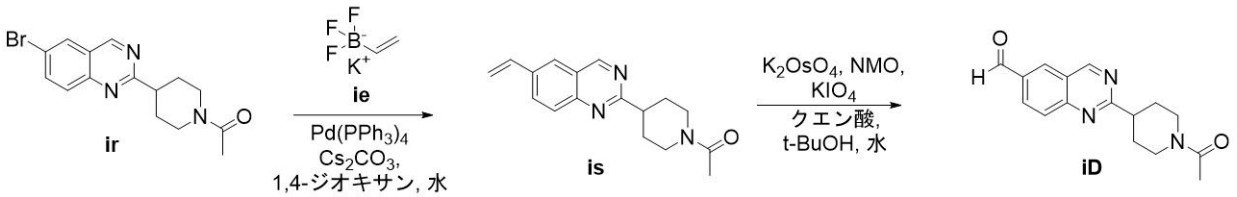




スキームｉ３に概説するとおり、アルデヒドｉＣを、出発物質ｉｊとアミン、例えば１－メチルピペラジンを共役させて中間体ｉｋを形成し、続いて中間体ｉｅとＰｄ触媒鈴木カップリングすることにより中間体ｉｌを形成し、次いで、それを酸化して、アルデヒドｉＣを形成することにより、合成できる。アルデヒドｉＣのキナゾリン等価物を、出発物質ｉｊに対してキナゾリン等価物で出発する以外、スキームｉ３に従い、製造できる。

【００９３】
【化１９】
スキームｉ４



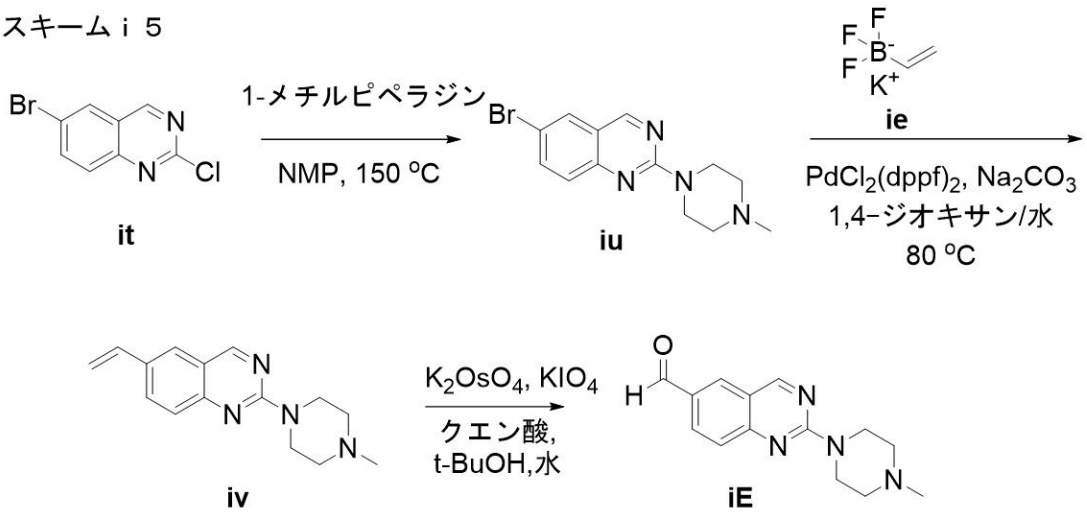


スキームｉ４に概説するとおり、アルデヒドｉＤを、出発物質ｉｎと出発物質ｉｏをカップリングして中間体ｉｐを形成し、次いで、それを分子内縮合して、中間体ｉｑを形成することにより、合成できる。中間体ｉｑの酸化により中間体ｉｒを形成し、次いで、それをアルケン中間体ｉｅとカップリングして、中間体ｉｓを形成できる。アルケンの酸化によりアルデヒドｉＤを得る。

【００９４】

【化２０】

スキームｉ５

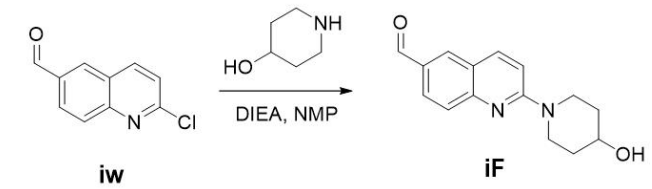


スキームｉ５に概説するとおり、アルデヒドｉＥを、出発物質ｉｔとアミン、例えば１－メチルピペラジンを共役させて、中間体ｉｕを形成し、続いて中間体ｉｅとＰｄ触媒鈴木カップリングして中間体ｉｖを形成し、次いで、それを酸化して、アルデヒドｉＥを得ることにより、合成できる。

【００９５】

【化２１】

スキームｉ６

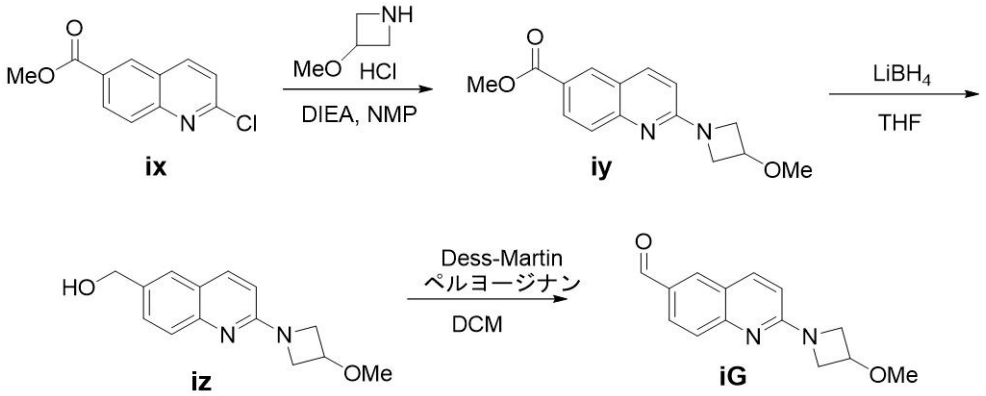


スキームｉ６に概説するとおり、アルデヒドｉＦを、中間体ｉｗとアミン、例えばピペリジン－４－オールを共役させて、アルデヒドｉＦを得ることにより、合成できる。

【００９６】

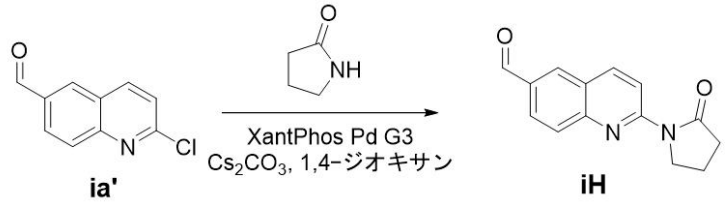
【化２２】

スキームｉ７



スキームｉ７に概説するとおり、アルデヒドｉＧを、出発物質ｉｘとアミン、例えば３－メトキシアゼチジンを共役して、中間体ｉｙを得ることにより、合成できる。次いで、中間体ｉｙを、例えばリチウムボロハイドライドを使用して還元して、中間体ｉｚを得て、次いで、それをDess-Martin酸化して、アルデヒドｉＧを得ることができる。

【００９７】
【化２３】
スキームｉ８



アルデヒドｉＧを、出発物質ｉａ’とピロリジン－２－オンをカップリングして、中間体ｉＨを得ることにより、合成できる。
【００９８】
使用方法
本発明の実施態様は、ＷＥＥ１を分解する方法、ＷＥＥ１タンパク質レベルを低減する方法および処置を必要とする対象における癌などの疾患を予防または処置する方法を提供する。
【００９９】
ある態様において、処置を必要とする対象におけるＷＥＥ１を分解する方法であって、細胞と有効量の式(Ｉ)の化合物を接触させることを含む、方法が、ここに提供される。ＷＥＥ１の分解は、当分野で知られる多種多様な方法によりアッセイおよび証明できる。キットおよび細胞ベースのアッセイを含む市販アッセイを、ＷＥＥ１が分解されているかおよびその程度の決定に利用できる。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物はＷＥＥ１を一部分解する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物はＷＥＥ１を完全に分解する。
【０１００】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１を約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％分解する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１を約１～１００％、５～１００％、１０～１００％、１５～１００％、２０～１００％、２５～１００％、３０～１００％、３５～１００％、４０～１００％、４５～１００％、５０～１００％、５５～１００％、６０～１００％、６５～１００％、７０～１００％、７５～１００％、８０～１００％、８５～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５～９５％、５～９０％、５～８５％、５～８０％、５～７５％、５～７０％、５～６５％、５～６０％、５～５５％、５～５０％、５～４５％、５～４０％、５～３５％、５～３０％、５～２５％、５～２０％、５～１５％、５～１０％、１０～９０％、２０～８０％、３０～７０％または４０～６０％分解する。
【０１０１】
ある実施態様において、ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減する方法であって、細胞と有効量の式(Ｉ)の化合物を接触させることを含む、方法が、ここに提供される。ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルの低減は、当分野で知られる多種多様な方法によりアッセイおよび証明できる。キットおよび細胞ベースのアッセイを含む市販アッセイを、キナーゼタンパク質レベルが低減されているかおよびその程度の決定に利用できる。
【０１０２】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを約１％、５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％または１００％低減する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを約１～１００％、５～１００％、１０～１００％、１５～１００％、２０～１００％、２５～１００％、３０～１００％、３５～１００％、４０～１００％、４５～１

００％、５０～１００％、５５～１００％、６０～１００％、６５～１００％、７０～１００％、７５～１００％、８０～１００％、８５～１００％、９０～１００％、９５～１００％、５～９５％、５～９０％、５～８５％、５～８０％、５～７５％、５～７０％、５～６５％、５～６０％、５～５５％、５～５０％、５～４５％、５～４０％、５～３５％、５～３０％、５～２５％、５～２０％、５～１５％、５～１０％、１０～９０％、２０～８０％、３０～７０％または４０～６０％低減する。

【０１０３】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１分解アッセイで測定して、約０.０００３μＭ～約１μＭまたは約０.０００３μＭ～約０.２μＭまたは約０.０００３μＭ～約０.０５μＭのＥＣ$_{50}$値を有する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、約０.０５μＭ～約０.２μＭのＥＣ$_{50}$を有する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、約０.２μＭ～約１μＭのＥＣ$_{50}$を有する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は約１μＭ未満のＥＣ$_{50}$を有する。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は０.２μＭ未満、０.０５μＭ未満、０.００１μＭ未満または約０.０００３μＭ未満のＥＣ$_{50}$値を有する。

【０１０４】

他の態様において、処置を必要とする対象における癌を処置する方法であって、対象に有効量の式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。ある実施態様において、処置を必要とする対象における癌を予防する方法であって、対象に有効量の式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。ある実施態様において、癌は、脳癌、頸脳癌、食道癌、甲状腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌、胃癌、胆嚢／胆管癌、肝臓癌、膵臓癌、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、絨毛癌、子宮体癌、子宮頸癌、腎盂／輸尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、陰茎癌、精巣癌、胎生癌、ウィルムス癌、皮膚癌、悪性黒色腫、神経芽腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、軟部肉腫、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫から選択される。

【０１０５】

ある実施態様において、癌は、胃、肺、膵臓、卵巣、乳房、皮膚、結腸、神経芽腫、骨肉腫、子宮、直腸および腎臓癌から選択される。ある実施態様において、癌は、膵管腺癌(ＰＤＡＣ)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、高悪性度漿液性卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮漿液性癌腫、ユーイング肉腫、黒色腫、結腸および明細胞腎細胞癌(ｃｃＲＣＣ)から選択される。

【０１０６】

ある実施態様において、癌の素因のある対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、対象が癌(例えば腫瘍増殖または転移)の何らかの症状を発症するのを予防する。ある実施態様において、癌の症状をまだ示していない対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、対象が癌の何らかの症状を発症するのを予防する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、対象における癌の程度を低減する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は癌を安定化する(癌の悪化の予防または遅延)。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、癌の出現または再発を遅延する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、癌の進行を減速する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は癌の部分寛解を提供する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は癌の完全寛解を提供する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、癌の処置に必要な１個以上の他の医薬の用量を減少させる。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、癌の処置に使用する他の医薬の効果を増強する。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、癌の進行を遅延させる。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(Ｉ)の化合物の投与は、癌を有する対象のクオリティ・オブ・ライフを高める。ある実施態様において、処置を必要とする対象への式(

Ｉ)の化合物の投与は、癌を有する対象の寿命を延ばす。

【０１０７】

ある態様において、癌の素因のある対象における癌の発症を予防する方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。

【０１０８】

ある態様において、対象における癌の程度を低減する方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。ある実施態様において、対象における癌を安定化する方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。ある実施態様において、方法は癌の悪化を予防する。

【０１０９】

他の態様において、対象における癌の発生または再発を遅延させる方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。

【０１１０】

ある実施態様において、対象における癌の進行を減速する方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。ある実施態様において、方法は癌の部分寛解を提供する。ある実施態様において、方法は癌の完全寛解を提供する。

【０１１１】

さらなる態様において、対象における癌の処置に必用な１個以上の他の医薬の用量を減少させる方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。ある実施態様において、対象における癌の処置に使用する他の医薬の効果を増強する方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法が、ここに提供される。

【０１１２】

対象における癌の進行を遅延する方法であって、対象に式(Ｉ)の化合物を投与することを含む、方法も、ここで提供される。ある実施態様において、方法は、癌を有する対象のクオリティ・オブ・ライフを高める。ある実施態様において、方法は、癌を有する対象の寿命を延ばす。

【０１１３】

ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１キナーゼタンパク質レベルを低減するための医薬の製造に有用である。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、ＷＥＥ１が関連する疾患の処置の予防または処置のための医薬の製造に有用である。ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、癌の予防または処置のための医薬の製造に有用である。ある実施態様において、癌は、胃、肺、膵臓、卵巣、乳房、皮膚、結腸、神経芽腫、骨肉腫、子宮、直腸および腎臓癌から選択される。ある実施態様において、癌は、膵管腺癌(ＰＤＡＣ)、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(ＮＳＣＬＣ)、高悪性度漿液性卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、子宮漿液性癌腫、ユーイング肉腫、黒色腫、結腸および明細胞腎細胞癌(ｃｃＲＣＣ)から選択される。

【０１１４】

本発明の方法および使用は、単独でまたは１個以上のさらなる治療(例えば、非薬物処置または治療剤)と組み合わせて使用する、式(Ｉ)の化合物を含む。

【０１１５】

式(Ｉ)の化合物を、そのようなさらなる治療の１個以上の前、後または同時に投与し得る。組み合わせるとき、式(Ｉ)の化合物の投与量および１個以上のさらなる治療(例えば、非薬物処置または治療剤)の投与量は、治療効果(例えば、相乗的または相加的治療効果)を提供する。式(Ｉ)の化合物および抗癌剤などのさらなる治療を一緒に、例えば、単位医薬組成物でまたは別々に投与してよく、別々に投与するとき、同時にまたは逐次的に行ってよい。そのような逐次投与は時間的に近くても離れていてもよい。

【０１１６】

ある実施態様において、さらなる治療は、副作用制限剤(例えば、処置副作用の発生または重症度の低減を意図した薬剤)の投与である。例えば、ある実施態様において、式(Ｉ

)の化合物を悪心を処置する治療剤と組み合わせて使用し得る。悪心の処置に使用できる薬剤の例は、ドロナビノール、グラニセトロン、メトクロプラミド、オンダンセトロン、プロクロルペラジンおよびその薬学的に許容される塩を含むが、これらに限定されない。

【０１１７】

ある実施態様において、１個以上のさらなる治療は、非薬物処置(例えば、手術または放射線療法)を含む。ある実施態様において、１個以上のさらなる治療は治療剤(例えば、抗増殖剤である化合物または生物剤)を含む。ある実施態様において、１個以上のさらなる治療は非薬物処置および治療剤を含む。他の実施態様において、１個以上のさらなる治療は２個の治療剤を含む。さらに他の実施態様において、１個以上のさらなる治療は３個の治療剤を含む。ある実施態様において、１個以上のさらなる治療は４個以上の治療剤を含む。

【０１１８】

医薬組成物および投与経路

ここに提供される化合物を、対象に、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉末、トローチ、丸剤、坐薬、注射剤、懸濁液、シロップ、パッチ、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、スプレー、溶液およびエマルジョンなどの慣用の形態の製剤で経口的、局所的または非経腸的に投与し得る。

【０１１９】

ここに開示する化合物を、対象に、カプセル、マイクロカプセル、錠剤、顆粒、粉末、トローチ、丸剤、坐薬、注射剤、懸濁液、シロップ、パッチ、クリーム、ローション、軟膏、ゲル、スプレー、溶液およびエマルジョンなどの慣用の形態の製剤で、経口的、局所的または非経腸的に投与し得る。適当な製剤は、添加物(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロースまたはデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたはクエン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽無水ケイ酸、タルクまたはラウリル硫酸ナトリウム)、風味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシンまたはオレンジ粉末)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン)、安定化剤(例えば、クエン酸、クエン酸ナトリウムまたは酢酸)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)および蝋基剤(例えば、カカオバター、白色ワセリンまたはポリエチレングリコール)などの、慣用の、有機または無機添加剤を使用して、一般に用いられる方法により製造され得る。医薬組成物中の式(Ｉ)の化合物の有効量は、所望の効果を発揮するレベル；例えば、経口および非経腸投与両方について単位投与量中約０.００５ｍｇ／ｋｇ対象体重～約１０ｍｇ／ｋｇ対象体重であり得る。

【０１２０】

対象に投与する式(Ｉ)の化合物の用量はむしろ広範に変わり、医療重視者の判断に付され得る。一般に、ここに開示する化合物は、約０.００１ｍｇ／ｋｇ対象体重～約１０ｍｇ／ｋｇ対象体重の用量で１日１～４回投与し得るが、上記投与量は、対象の年齢、体重および病状および投与のタイプに応じて適切に変え得る。ある実施態様において、用量は、約０.００１ｍｇ／ｋｇ対象体重～約５ｍｇ／ｋｇ対象体重、約０.０１ｍｇ／ｋｇ対象体重～約５ｍｇ／ｋｇ対象体重、約０.０５ｍｇ／ｋｇ対象体重～約１ｍｇ／ｋｇ対象体重、約０.１ｍｇ／ｋｇ対象体重～約０.７５ｍｇ／ｋｇ対象体重または約０.２５ｍｇ／ｋｇ対象体重～約０.５ｍｇ／ｋｇ対象体重である。ある実施態様において、１用量を１日あたりに投与する。どのような場合でも、投与する式(Ｉ)の化合物の量は、活性成分の溶解度、使用する製剤および投与経路などの因子に依存する。

【０１２１】
ある実施態様において、式(Ｉ)の化合物は、約０.０１ｍｇ／日～約７５０ｍｇ／日、約０.１ｍｇ／日～約３７５ｍｇ／日、約０.１ｍｇ／日～約１５０ｍｇ／日、約０.１ｍｇ／日～約７５ｍｇ／日、約０.１ｍｇ／日～約５０ｍｇ／日、約０.１ｍｇ／日～約２５ｍｇ／日または約０.１ｍｇ／日～約１０ｍｇ／日の用量で対象に投与される。
【０１２２】
他の実施態様において、約０.１ｍｇ～５００ｍｇ、約１ｍｇ～２５０ｍｇ、約１ｍｇ～約１００ｍｇ、約１ｍｇ～約５０ｍｇ、約１ｍｇ～約２５ｍｇまたは約１ｍｇ～約１０ｍｇの式(Ｉ)の化合物を含む単位投与量製剤がここに提供される。
【０１２３】
特定の実施態様において、約０.１ｍｇまたは１００ｍｇの式(Ｉ)の化合物を含む単位投与量製剤がここに提供される。
【０１２４】
他の実施態様において、０.５ｍｇ、１ｍｇ、５ｍｇ、１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、５０ｍｇ、７０ｍｇ、１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１４０ｍｇ、１７５ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、２８０ｍｇ、３５０ｍｇ、５００ｍｇ、５６０ｍｇ、７００ｍｇ、７５０ｍｇ、１０００ｍｇまたは１４００ｍｇの式(Ｉ)の化合物を含む単位投与量製剤がここに提供される。
【０１２５】
式(Ｉ)の化合物は、１日１回、２回、３回、４回またはそれ以上投与し得る。非限定的例として、１００ｍｇ以下の用量は１日１回用量として投与され、１００ｍｇを超える用量は、総１日用量の半分に等しい量で１日２回投与される。
【０１２６】
式(Ｉ)の化合物を便利さの理由から、経口投与し得る。ある実施態様において、経口投与するとき、式(Ｉ)の化合物を食事および水と共に投与する。他の実施態様において、式(Ｉ)の化合物を水またはジュース(例えば、リンゴジュースまたはオレンジジュース)または任意の他の液体に分散させ、溶液または懸濁液として経口投与する。
【０１２７】
ここに開示する化合物は、皮内、筋肉内、腹腔内、経皮、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、舌下、脳内、膣内、経皮、直腸、粘膜、吸入または耳、鼻、眼もしくは皮膚に局所的にも投与できる。投与方法は医療従事者の裁量に任され、一部医学的状態の部位に依存し得る。
【０１２８】
ある実施態様において、さらなる担体、添加物または媒体を伴わず式(Ｉ)の化合物を含むカプセルがここに提供される。
【０１２９】
他の実施態様において、有効量の式(Ｉ)の化合物および薬学的に許容される担体または媒体を含む組成物であって、薬学的に許容される担体または媒体が添加物、希釈剤またはそれらの混合物を含み得る組成物がここに提供される。ある実施態様において、組成物は医薬組成物である。
【０１３０】
組成物は、錠剤、チュアブル錠剤、カプセル、溶液、非経腸溶液、トローチ、坐薬、噴霧乾燥分散体および懸濁液などの形態であり得る。組成物を、単一錠剤またはカプセルまたは簡便な体積の液体であり得る投与量単位で、１日用量または１日用量の便利な割合を含むように製剤化され得る。ある実施態様において、溶液は、塩酸塩などの水可溶性塩から形成される。一般に、組成物全て、薬化学における既知の方法により製造される。カプセルは、式(Ｉ)の化合物と適当な担体または希釈剤を混合し、適切な量の混合物をカプセルに充填することにより、製造できる。通常の担体および希釈剤は、多くの様々な種類のデンプン、粉砕セルロース、特に結晶および微結晶セルロース、フルクトース、マンニトールおよびスクロースなどの糖、小麦粉および類似の可食粉末などの不活性粉砕物質を含

むが、これらに限定されない。

【０１３１】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒または乾式造粒により製造され得る。製剤は、通常希釈剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤ならびに本化合物を含む。典型的希釈剤は、例えば、種々のタイプのデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩および粉砕糖を含む。粉砕セルロース誘導体も有用である。典型的錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチンおよびラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖などの物質である。アカシア、アルギネート、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどを含む、天然および合成ガムも便利である。ポリエチレングリコール、エチルセルロースおよび蝋は結合剤としても役立ち得る。

【０１３２】

滑沢剤は、錠剤およびパンチがダイスに付着するのを阻止するために、錠剤製剤に必用である。滑沢剤は、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよびカルシウム、ステアリン酸および水素化植物油などの滑りやすい固体から選択され得る。錠剤崩壊剤は、湿潤時に膨張して、錠剤を破壊し、化合物を放出させる、物質である。デンプン、クレイ、セルロース、アルギンおよびガムを含む。より具体的に、例えば、トウモロコシおよびジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉砕天然スポンジ、カチオン交換樹脂、アルギン酸、グァーガム、シトラスパルプおよびカルボキシメチルセルロースならびにラウリル硫酸ナトリウムが使用できる。錠剤を、フレーバーおよび封止剤としての糖でまたは錠剤の溶解性質を修飾するためのフィルム形成保護剤でコーティングし得る。組成物は、例えば、製剤にマンニトールなどの物質を使用して、チュアブル錠剤としても製剤できる。

【０１３３】

式(Ｉ)の化合物を坐薬として投与するのが所望であるとき、典型的基剤が使用できる。カカオバターは伝統的坐薬基剤であり、蝋の添加により融点をわずかに上昇させるよう修飾できる。特に、種々の分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性坐薬基剤の用途は広い。

【０１３４】

式(Ｉ)の化合物の効果は、適切な製剤により遅延または延長され得る。例えば、式(Ｉ)の化合物のゆっくり溶けるペレットを製造し、錠剤またはカプセルに組み込むかまたは徐放性埋め込み型デバイスとして製造できる。この技術は、数種の異なる溶解速度のペレットを製造し、これらペレットの混合物をカプセルに充填することも含む。錠剤またはカプセルを、予測される期間溶解に耐えるフィルムでコーティングし得る。非経腸製剤ですら、式(Ｉ)の化合物を、血清中でゆっくり分散させることを可能にする油性または乳化媒体に溶解または懸濁することにより、持続性にし得る。

【実施例】

【０１３５】

次の実施例は、限定ではなく、説明のために示す。当業者は、所望の生成物に到達するために、説明的実施例に示す手順を修飾できる。

【０１３６】

ここに記載する化合物の塩を、クロマトグラフィー精製中の移動相に酸(例えばＴＦＡ、ギ酸またはＨＣｌ)を入れるかまたはクロマトグラフィー精製後、生成物を酸溶液(例えば、ＨＣｌ水溶液)と撹拌するなどの標準方法により製造できる。

【０１３７】

特に断らない限り、全ての反応は室温である。

【０１３８】

次の略語は、本出願に関連し得る。

【表５】

略語

Ｂｏｃ	ｔｅｒｔ－ブチルオキシカルボニル
ＡＩＢＮ	アゾビスイソブチロニトリル
ＡＣＮ	アセトニトリル
ＢＳＡ	ビス(トリメチルシリル)アセトアミド
ＤＣＥ	１,２－ジクロロエタン
ＤＣＭ	ジクロロメタン
ＤＩＥＡ	N,N－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＩＰＥＡ	N,N－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＥ	ジメチルエーテル
ＤＭＦ	ジメチルホルムアミド
ＤＭＳＯ	ジメチルスルホキシド
ＤＴＢＡＤ	アゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル
Ｄｔｂｂｐｙ	４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン
ｅｑｕｉｖ	等価物
ＥＳＩ	エレクトロスプレーイオン化
ＥｔＯＨ	エタノール
ＦＡ	ギ酸
ｈ	時間
ＨＡＴＵ	Ｏ－(７－アザベンゾトリアゾール－１－イル)－N,N,N’,N’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
ＨＣｌ	塩酸
ＨＯＡｃ	酢酸
ＨＰＬＣ	高速液体クロマトグラフィー
ＬＡＨ	リチウムアルミニウムハイドライド
ＬＥＤ	発光ダイオード
ＬｉＯｔＢｕ	リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＭｅＣＮ	アセトニトリル
ＭｅＯＨ	メタノール
ｍｉｎ	分
ＭＳ	マススペクトロメトリー
ＮＢＳ	Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＭＯ	４－メチルモルホリン４－オキシド
ＮＭＰ	Ｎ－メチル－２－ピロリドン
ＮＭＲ	核磁気共鳴
ＰｉｖＯＨ	ピバル酸
ＰＭＢＣｌ	４－メトキシベンジルクロライド
Ｐｙ	ピリジン
ｒｔ	室温
ＲＴ	保持時間
ｓａｔ.	飽和
ｔ－ＢｕＯＨ	ｔｅｒｔ－ブチルアルコール
ｔ－ＢｕＯＬｉ	リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ＴＥＡ	トリエチルアミン
ＴＦＡ	トリフルオロ酢酸
ＴｆＯＨ	トリフリン酸
ＴＨＦ	テトラヒドロフラン
ＴＬＣ	薄層クロマトグラフィー
ＴＭＰ	２,２,６,６－テトラメチルピペリジン

【０１３９】

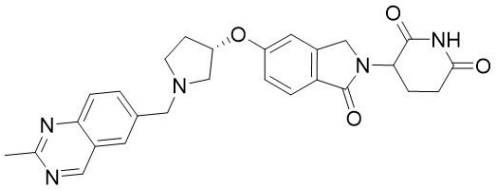
合成実施例

当業者には明らかなとおり、下にならびに表１および２に開示する化合物は、種々の立体化学形態で存在できる。実施例ならびに表１および２の化合物における、ピロリジンとイソインドリノンの間のエーテル結合について立体化学が示されているときならびにピペリジン－ジオンとイソインドリノンの間に立体化学が示されているとき、立体化学は絶対である。立体化学が示され、ＲまたはＳとして示されている他の立体中心、例えば、式(Ｉ)のＢおよびＲ’’’基は相対的立体化学であり得る。

【０１４０】

実施例Ｓ１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メチルキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２４】



Ｎ－(４－ブロモ－２－ホルミルフェニル)アセトアミド。２－アミノ－５－ブロモ－ベンズアルデヒド(１.５ｇ、７.５０ｍｍｏｌ)の酢酸無水物(３０ｍＬ)溶液を、５０℃で２時間、窒素下に撹拌した。沈殿した固体を濾過により集め、酢酸エチル(３×５０ｍＬ)で洗浄して、表題化合物(１.７ｇ、７.０２ｍｍｏｌ、９４％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２４２.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０１４１】

６－ブロモ－２－メチルキナゾリン。Ｎ－(４－ブロモ－２－ホルミル－フェニル)アセトアミド(１.７ｇ、７.０３ｍｍｏｌ)のエタノール(２０ｍＬ)溶液に、アンモニア(７Ｍエタノール溶液、２ｍＬ、１４ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を１２時間、１４０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、粗製生成物を９０％ヘキサンの酢酸エチル溶液から再結晶して、表題化合物(１.５ｇ、６.７２ｍｍｏｌ、９６％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２２３.１[Ｍ+１]$^{+}$.

【０１４２】

２－メチル－６－ビニルキナゾリン。化合物６－ブロモ－２－メチル－キナゾリン(１.０ｇ、４.４８ｍｍｏｌ)、トリブチル(ビニル)スタンナン(１.７ｇ、５.３８ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(６２９ｍｇ、０.９０ｍｍｏｌ)およびフッ化セシウム(２.０ｇ、１３.１７ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を３時間、１００℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４５０ｍｇ、２.６４ｍｍｏｌ、５９％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ １７１.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０１４３】

２－メチルキナゾリン－６－カルボアルデヒド。２－メチル－６－ビニル－キナゾリン(４５０ｍｇ、２.６４ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(６１９ｍｇ、５.２９ｍｍｏｌ)およびクエン酸(１.０ｇ、５.２９ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(５ｍＬ)および水(５ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(９７ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を５時間、室温で撹拌した。混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１.７ｇ、７.９３ｍｍｏｌ)を添加し、さらに１時間撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２２０ｍｇ、１.２８ｍｍｏｌ、４８％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ １７３.１[Ｍ+１]$^{+}$.

【０１４４】

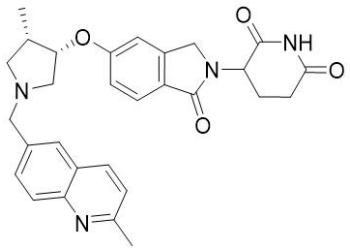
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メチルキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソ－インドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１２０ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ)、２－メチルキナゾリン－６－カルボアルデヒド(７９ｍｇ、０.４６ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(５０ｍｇ、０.４９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１０ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイ

ドライド(２７８mg、１.３１mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、ｎ－ヘキサン／ジクロロメタンから再結晶して、表題化合物(６６.５mg、０.１４mmol、４１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.85 (s, 2H), 2.99-2.90 (m, 2H), 2.76 (m, 5H), 2.59 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 3H); MS (ESI) m/z 486.2 $[M+1]^+$.

【０１４５】

実施例Ｓ２．３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２５】



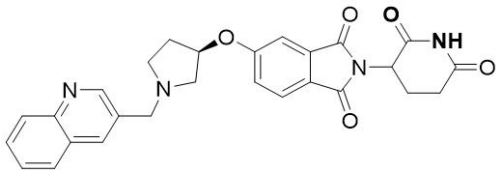
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｓ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。真空でバージした３－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－１－(４－メトキシベンジル)ピペリジン－２,６－ジオン(２００mg、０.４５mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｓ)－３－ヒドロキシ－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(１８２mg、０.９０mmol)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)－フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(５mg、０.００５mmol)、キヌクリジン(１３mg、０.１１mmol)、炭酸カリウム(９１mg、０.９０mmol)、塩化ニッケル(II)、ジメトキシエタン付加物(５mg、０.０２mmol)および４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(６mg、０.０２mmol)の１,２－ジメトキシエタン(２mL)を３回排気し、窒素でフラッシュし、その後３４W青色ＬＥＤで照射した。反応物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(７０mg、０.１２mmol、２４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 586.4 $[M+23]^+$.

【０１４６】

３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ、４Ｓ)－３－[２－[１－[(４－メトキシフェニル)メチル]－２,６－ジオキソ－３－ピペリジル]－１－オキソ－イソインドリン－５－イル]オキシ－４－メチル－ピロリジン－１－カルボキシラート(７０mg、０.１２mmol)のＴＦＡ(１.５mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.１mL)を添加した。溶液を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮した。残渣のｐＨを重炭酸ナトリウムでｐＨ約５に調節し、濾過し、濾液を逆フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(４０mg、０.０８７mmol、７３％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 344.2 $[M+1]^+$.

【０１４７】
３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)－オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[５－[(３Ｓ,４Ｓ)－４－メチルピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(４０mg、０.０８７mmol)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(２５mg、０.１５mmol)およびトリエチルアミン(２２mg、０.２２mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９３mg、０.４４mmol)を室温で添加した。混合物を３時間、室温で撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～２５Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１３mg、０.０２６mmol、３０％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04-7.94 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.12-7.06 (m, 2H), 5.17-5.06 (m, 2H), 4.91-4.86 (m, 4H), 3.81 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.81-2.75 (m, 5H), 2.53-2.41 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$.

【０１４８】
実施例Ｓ３．２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン
【化２６】



ジメチル (Ｒ)－４－((１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピロリジン－３－イル)オキシ)フタレート。ジメチル ４－ヒドロキシベンゼン－１,２－ジカルボキシラート(８４０mg、４mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(１ｇ、５.３４mmol)およびトリフェニルホスフィン(２ｇ、７.６１mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(２ｇ、９.８９mmol)を０℃で添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルと撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％ヘキサンの酢酸エチル溶液)で精製して、表題化合物(１ｇ、２.６３mmol、６６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 380.2 $[M+1]^+$.

【０１４９】
(Ｒ)－４－((１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピロリジン－３－イル)オキシ)フタル酸。撹拌したジメチル ４－[(３Ｒ)－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピロリジン－３－イル]オキシベンゼン－１,２－ジカルボキシラート(１ｇ、２.６３mmol)のメタノール(３０mL)および水(３mL)溶液に、水酸化ナトリウム(６２４mg、１５.６０mmol)を添加し、混合物を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣に塩酸(１Ｍ水溶液)をｐＨ約３まで滴加した。固体を集め、アセトン(３mL)で洗浄して、表題化合物(８７０mg、２.４７mmol、９４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 352.1 $[M+1]^+$.

【０１５０】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１,３－ジオキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－ピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌した４－[(３Ｒ)－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピロリジン－３－イル]オキシフタル酸(３００mg、０.８５mmol)および３－アミノピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(２８１mg、１.７１mmol)のピリジン(２mL)溶液を、３時間、１５０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物をエーテル(３０mL)で希釈し、固体を集めて、表題化合物(３００mg、０.６８mmol、８０％収率)を灰色固体として得た。MS (ESI) m/z 444.1 $[M+1]^+$.

【０１５１】

２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン；塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－[２－(２,６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１,３－ジオキソ－イソインドリン－５－イル]オキシピロリジン－１－カルボキシラート(３００mg、０.６８mmol)の塩酸(４Ｍジオキサン溶液、１.７０mL、６.８１mmol)を、２時間、室温で窒素下に撹拌した。固体を集め、エーテル(３mL)およびアセトンで洗浄して、表題化合物(２００mg、０.５２mmol、７６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 344.1 $[M+1]^+$.

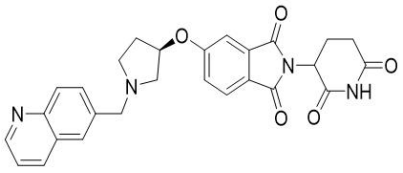
【０１５２】

２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)－オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン。化合物２－(２,６－ジオキソ－３－ピペリジル)－５－[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－１,３－ジオン；塩酸塩(１２０mg、０.３２mmol)、キノリン－３－カルボアルデヒド(７４mg、０.４７mmol)およびトリエチルアミン(４８mg、０.４７mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６８mg、１.２６mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～２１Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.００；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４３mg、０.０９mmol、２８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28 (m, J = 8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.2 $[M+1]^+$.

【０１５３】

実施例Ｓ４．２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン

【化２７】



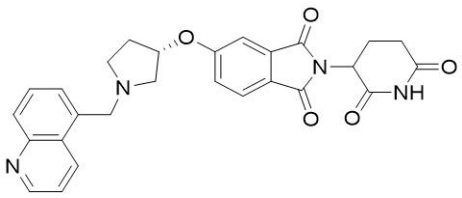
２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン。２－(２,６－ジオキソ－３－ピペリジル)－５－[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－１,３－ジオン；塩酸塩(１２０mg、０.３２mmol)、キノリン－６－カルボアルデヒド(７４mg、０.４７mmol)およびトリエチルアミン(４８mg、０.４７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６８mg、１.

２６ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：５Ｂ～２１Ｂを７分間；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ$_1$：７.００。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５９ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、３８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.85 (m, J = 4.3, 1.7 Hz, 1H), 8.46 (m, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 5.19-5.15 (m, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.17-4.04 (m, 2H), 3.22 (m, 1H), 3.19-3.08 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 2H), 2.79-2.63 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.16-2.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.2 [M+1]+.

【０１５４】

実施例Ｓ５．２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－５－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン

【化２８】

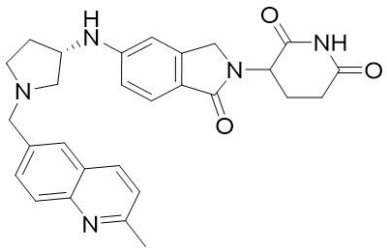


２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－５－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン。２－(２,６－ジオキソ－３－ピペリジル)－５－[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－１,３－ジオン；塩酸塩(１２０ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ)、キノリン－５－カルボアルデヒド(７４ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(４７ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１０ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６８ｍｇ、１.２６ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：５Ｂ～２１Ｂを７分間；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ$_1$：７.００。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３５ｍｇ、０.０７２ｍｍｏｌ、２４％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.90-8.81 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.81-7.70 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 5.16-5.12 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 4H), 2.44 (m, 1H), 2.16-1.96 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.0 $[M+1]^+$.

【０１５５】

実施例Ｓ６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)アミノ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２９】

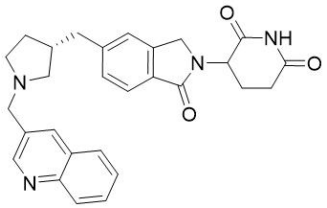


３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)アミノ)－１－オキソイソ－インドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)アミノ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(８０mg、０.２２mmol)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(５６mg、０.３３mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８６mg、０.８７mmol)を添加し、得られた混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～２１Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.００。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４mg、０.０２９mmol、９％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35 (s, H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04-7.95 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.58-7.46 (m, 2H), 6.76-6.67 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.36-4.21 (m, 5H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.90 (m, 1H); MS (ESI) m/z 484.3 $[M+1]^+$.

【０１５６】

実施例Ｓ７．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)－ピペリジン－２,６－ジオン

【化３０】



ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－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)メチル)－ピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－ピペリジン－２,６－ジオン(３００mg、０.９３mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－３－(ブロモメチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(７３７mg、２.７９mmol)、キヌクリジン(１０mg、０.０９３mmol)、４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(１２mg、０.０４６mmol)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(１０mg、０.００９３mmol)、塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル複合体(１０mg、０.０４６mmol)、炭酸カリウム(１２８mg、０.９３mmol)を添加した。混合物を１６時間、室温で、３４W青色ＬＥＤを用い、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を

シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２８５mg、０.６６mmol、７１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 428.2 [M+1]+.

【０１５７】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－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)メチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(２８５mg、０.６６mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、塩化水素(１Ｍジオキサン溶液、２０mL、２０mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。固体を集めて、表題化合物(１８０mg、０.５５mmol、８３％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 328.0 [M+1]+.

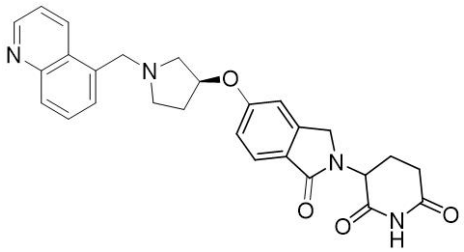
【０１５８】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。キノリン－３－カルボアルデヒド(９０mg、０.５８mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)－メチル)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１６０mg、０.４４mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３８０mg、１.８０mmol)およびトリエチルアミン(７０mg、０.７０mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～１８Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.４５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２６.６mg、０.０５７mmol、１０％収率)を灰白色固体として得た。^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.93 (t, J = 8.5, 6.9, 1.4 Hz, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 5.17 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.56-4.41 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 2.98-2.86 (m, 4H), 2.85-2.75 (m, 2H), 2.51 (m, 1H), 2.20 (m, 1H), 2.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 469.1 [M+1]+.

【０１５９】

実施例Ｓ８．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－５－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３１】



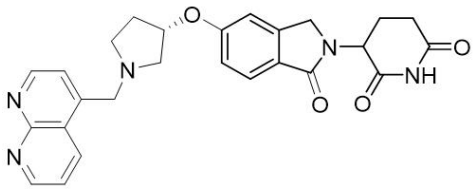
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－５－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)－ピペリジン－２,６－ジオン。キノリン－５－カルボアルデヒド(６２mg、０.３９mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２５６mg、１.２１mmol)およびトリエチルアミン(４５mg、０.４５mmol)を添加した。混合物を３回窒素でフラッシュし、１２時間、窒素下に撹拌した

。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％塩化水素)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２Ｂを２分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：７.０７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４７.７mg、０.１０mmol、２６％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 9.82-9.65 (m, 1H), 9.37 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.40-8.25 (m, 3H), 7.75 (m, 1H), 7.22-7.12 (m, 2H), 5.41 (m, 1H), 5.27 (m, 2H), 5.14 (m, 1H), 4.56-4.39 (m, 2H), 4.21-3.60 (m, 4H), 2.99-2.72 (m, 2H), 2.56-2.44(m, 2H), 2.39-2.13 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 [M+1]$^+$.

【０１６０】

実施例Ｓ９．３－(５－(((Ｓ)－１－((１,８－ナフチリジン－４－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３２】



１,８－ナフチリジン－４－カルボアルデヒド。４－メチル－１,８－ナフチリジン(３７０mg、２.５７mmol)の１,４－ジオキサン(１６mL)および水(２mL)溶液に、二酸化セレン(５６９mg、５.１３mmol)を添加した。混合物を１時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２９６mg、１.８６mmol、７３％収率)を橙色油状物として得た。MS (ESI) m/z 159.0 [M+1]$^+$.

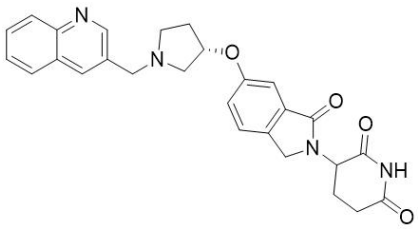
【０１６１】

３－(５－(((Ｓ)－１－((１,８－ナフチリジン－４－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。１,８－ナフチリジン－４－カルボアルデヒド(４５mg、０.２８mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(８０mg、０.２２mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８５mg、０.８７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２Ｂ～２Ｂを２分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：７.５０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２９.３mg、０.０６２mmol、２１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 9.26-9.19 (m, 2H), 9.02-8.95 (m, 1H), 7.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.90-7.84 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 7.18-7.06 (m, 2H), 5.38 (m, 1H), 5.23-5.08 (m, 3H), 4.54-4.36 (m, 2H), 3.95 (m, 1H), 3.91-3.79(m, 2H), 3.76-3.65(m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74(m, 1H), 2.73-2.63(m, 1H), 2.57-2.37(m, 2H), 2.23-2.12 (m, 1H); MS (ESI) m/z 472.2 [M+1]$^+$.

【０１６２】

実施例Ｓ１０．３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３３】

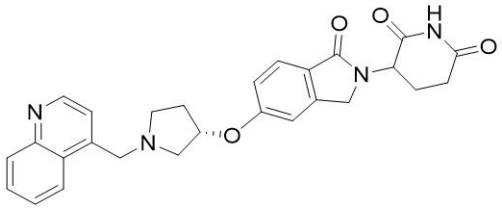


３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。キノリン－３－カルボアルデヒド(６５mg、０.４１mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２５６mg、１.２１mmol)およびトリエチルアミン(４５mg、０.４５mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XBridge Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２Ｂ～１６Ｂを８分間；２５４、２１０nm；ＲＴ$_1$：７.６３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４１.７mg、０.０８８mmol、２１％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.93 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.17-5.05 (m, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 1H), 3.11-3.00 (m, 2H), 2.98-2.74 (m, 3H), 2.55-2.41(m, 2H), 2.21-2.04(m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 [M+1]$^+$.

【０１６３】

実施例Ｓ１１．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－４－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３４】



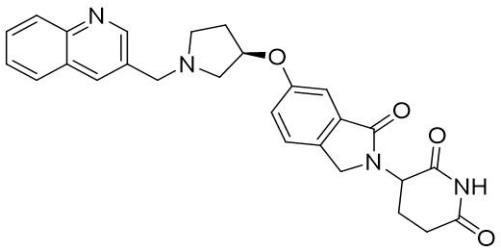
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－４－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。キノリン－４－カルボアルデヒド(８４mg、０.５３mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１５０mg、０.４１mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６１mg、１.２３mmol)およびトリエチルアミン(６２mg、０.６２mmol)を添加した。混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２Ｂを２分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：８.９２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５８mg、０.１２mmol、２３％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタ

ノール-d_4) δ 8.81 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.40-8.31 (m, 1H), 8.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.84-7.76 (m, 1H), 7.74-7.58 (m, 3H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.16-5.09 (m, 1H), 5.02 (m, 1H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.23 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.16-3.07 (m, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.49-2.37 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.06-1.96(m, 1H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$.

【０１６４】

実施例Ｓ１２．３－(１－オキソ－６－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３５】



ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(３００mg、０.９３mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(７３６mg、３.９３mmol)、キヌクリジン(１０mg、０.０９mmol)、４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(１２mg、０.０４５mmol)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(１０mg、０.０１mmol)、塩化ニッケル(II)、ジメトキシエタン付加物(１０mg、０.０４５５mmol)、炭酸カリウム(１２８mg、０.９３mmol)を添加した。反応物を３回排気し、窒素でフラッシュし、その後１６時間、室温で窒素下に３個の８０W青色ＬＥＤで照射した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(２０～７０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.５８mmol、６２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 430.2 $[M+1]^+$.

【０１６５】

３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート(２５０mg、０.５８mmol)の１,４－ジオキサン(４mL)溶液に、ＨＣｌ(１Ｍジオキサン溶液、２０mL、２０mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。固体を濾過し、ジエチルエーテルから再結晶して、表題化合物(７５mg、０.２０mmol、３４％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 330.0 $[M+1]^+$.

【０１６６】

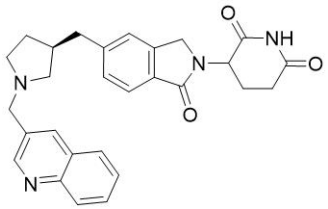
３－(１－オキソ－６－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。化合物キノリン－３－カルボアルデヒド(４１mg、０.２７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｒ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(７５mg、０.２０mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６２mmol)およびトリエチルアミン(３１mg、０.３１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物

を濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μｍ、１９×１５０ｍｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５ｍＬ／分；勾配：２Ｂ～２５Ｂを７分間；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ$_1$：５.６０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５０.２ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ、５５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.75-7.63 (m, 2H), 7.12-7.03 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.28 (m, 1H), 3.24-3.14 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.58-2.41(m, 2H), 2.19-2.10(m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$.

【０１６７】

実施例Ｓ１３．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)－ピペリジン－２,６－ジオン

【化３６】



ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ)－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)メチル)－ピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(３２３ｍｇ、１.００ｍｍｏｌ)のアセトニトリル(２０ｍＬ)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｒ)－３－(ブロモメチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(７９２ｍｇ、３.００ｍｍｏｌ)、キヌクリジン(１１ｍｇ、０.１０ｍｍｏｌ)、４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(１３ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(１１ｍｇ、０.０１ｍｍｏｌ)、塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル複合体(１１ｍｇ、０.０５ｍｍｏｌ)、炭酸カリウム(１３８ｍｇ、１.００ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１６時間、室温で、３４Ｗ青色ＬＥＤを用い、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２６４ｍｇ、０.６２ｍｍｏｌ、６２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 428.2 $[M+1]^+$.

【０１６８】

３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩。化合物ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ)－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)メチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(２６４ｍｇ、０.６２ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(４ｍＬ)溶液に、塩化水素(１Ｍジオキサン溶液、２０ｍＬ、２０ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。固体を集めて、表題化合物(１７４ｍｇ、０.４８ｍｍｏｌ、７７％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 328.0 $[M+1]^+$.

【０１６９】

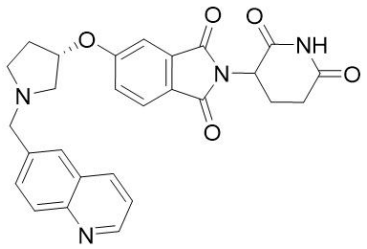
３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。キノリン－３－カルボアルデヒド(４５ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１０ｍＬ)溶液に、３－(１－オキ

ソ－５－(((Ｒ)－ピロリジン－３－イル)メチル)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(８０mg、０.２２mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１９０mg、０.９０mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～１８Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.４５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０.２mg、０.０６４mmol、２９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.95 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 7.85 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76-7.65 (m, 2H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.15 (dd, J = 12.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 4.54-4.31 (m, 4H), 3.32-3.14 (m, 3H), 2.99-2.85 (m, 4H), 2.84-2.69 (m, 2H), 2.57-2.41 (m, 1H), 2.22-2.03 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 1H); MS (ESI) m/z 469.2 $[M+1]^+$.

【０１７０】

実施例Ｓ１４．２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン

【化３７】



ジメチル (Ｓ)－４－((１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピロリジン－３－イル)オキシ)フタレート。ジメチル ４－ヒドロキシベンゼン－１,２－ジカルボキシラート(１０００mg、４.７６mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(１.１９ｇ、６.３５mmol)およびトリフェニルホスフィン(２.３８ｇ、９.０６mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(２.３８ｇ、１１.７７mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をジエチルエーテルと撹拌した。固体を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％ヘキサンの酢酸エチル溶液)で精製して、表題化合物(１.５ｇ、３.９５mmol、８３％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 380.2 $[M+1]^+$.

【０１７１】

(Ｓ)－４－((１－(ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)ピロリジン－３－イル)オキシ)フタル酸。撹拌したジメチル ４－[(３Ｓ)－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピロリジン－３－イル]オキシベンゼン－１,２－ジカルボキシラート(１ｇ、２.６３mmol)のメタノール(３０mL)および水(３mL)溶液に、水酸化ナトリウム(６００mg、１５.００mmol)を添加し、混合物を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣に塩酸(１Ｍ水溶液)をｐＨ約３まで滴加した。固体を集め、アセトン(３mL)で洗浄して、表題化合物(７２０mg、２.０４mmol、７８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 352.1 $[M+1]^+$.

【０１７２】

ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１,３－ジオキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－ピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌した４－[(３Ｓ)－１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルピロリジン－３－イル]オキシフタ

ル酸(３００mg、０.８５mmol)および３－アミノピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(２８１mg、１.７１mmol)のピリジン(３mL)溶液を、３時間、１５０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物をエーテル(３０mL)で希釈し、固体を集めて、表題化合物(３５０mg、０.６８mmol、７９％収率)を灰色固体として得た。MS (ESI) m/z 444.1 [M+1]+.

【０１７３】

２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン塩酸塩。ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－３－[２－(２,６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１,３－ジオキソイソインドリン－５－イル]オキシピロリジン－１－カルボキシラート(３００mg、０.６８mmol)の塩酸(４M　１,４－ジオキサン溶液、３mL、１２mmol)溶液を、２時間、室温で窒素下に撹拌した。固体を集め、ジエチルエーテル(３mL)およびアセトンで洗浄して、表題化合物(２５０mg、０.６５mmol、９６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 344.1 [M+1]+.

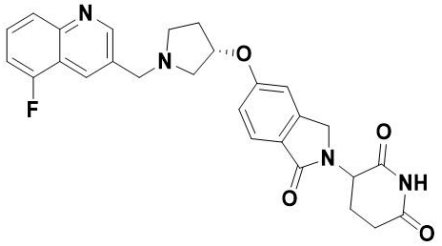
【０１７４】

２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)－オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン。化合物２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン塩酸塩(１２０mg、０.３２mmol)、キノリン－３－カルボアルデヒド(７４mg、０.４７mmol)およびトリエチルアミン(４８mg、０.４７mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６８mg、１.２６mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～２１Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.００；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４３mg、０.０９mmol、２８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.92 (s, 1H), 8.37 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.79 (m, 2H), 7.65 (m, 1H), 7.39-7.33 (m, 1H), 7.28 (m, J = 8.5, 4.5, 2.3 Hz, 1H), 5.16-5.11 (m, 2H), 4.06 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.95-2.65 (m, 4H), 2.51 (m, 1H), 2.18-2.03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.2 [M+1]+.

【０１７５】

実施例Ｓ１５．３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３８】



５－フルオロキノリン－３－カルボアルデヒド。３－ブロモ－５－フルオロ－キノリン(２００mg、０.８８mmol)のＤＭＳＯ(３mL)溶液に、２－イソシアノ－２－メチル－プロパン(８８mg、１.０６mmol)、酢酸パラジウム(II)(１０mg、０.０４mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(２３mg、０.０５７mmol)およびギ酸ナトリウム(１２０mg、１.７７mmol)を添加した。混合物を３時間、１２０℃で、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

リウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１４５mg、０.８２mmol、９３％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 176.0 [M+1]$^+$.

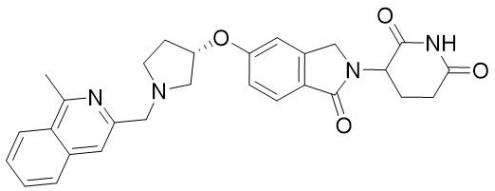
【０１７６】

３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(２０９mg、０.５７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、５－フルオロキノリン－３－カルボアルデヒド(１２９mg、０.７４mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３６３mg、１.７１mmol)およびトリエチルアミン(８６mg、０.８５mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.３７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７.３mg、０.０３５mmol、６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.00 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.83-7.69 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.26-3.06 (m, 3H), 2.98-2.73 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.22-2.04(m, 2H); MS (ESI) m/z 489.2 [M+1]$^+$.

【０１７７】

実施例Ｓ１６．３－(５－(((Ｓ)－１－((１－メチルイソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化３９】



(Ｚ)－１－フェニルエタン－１－オンオキシム。１－フェニルエタノン(５００mg、４.１６mmol)のエタノール(２０mL)溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(４３１mg、６.２４mmol)およびトリエチルアミン(１.７４mL、１２.４８mmol)を添加した。混合物を３時間、８５℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４３０mg、３.１５mmol、７６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 136.1 [M+1]$^+$.

【０１７８】

メチルイソキノリン－３－カルボアルデヒド。１－フェニルエタノンオキシム(２５０mg、１.８５mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液に、プロプ－２－エナール(２７５mg、４.９１０mmol)、ピバル酸(３７０mg、０.５３mmol)、ビス[(ペンタメチルシクロペンタジエニル)ジクロロ－ロジウム](１０mg、０.１０mmol)および炭酸銀(Ｉ)(１０００mg、５.２６mmol)を添加した。混合物を１２時間、窒素雰囲気下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５５mg、９２％収率)を灰

白色固体として得た。MS (ESI) m/z 172.1 [M+1]$^+$.

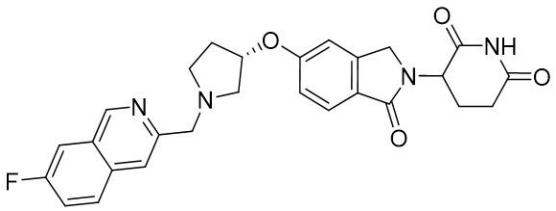
【０１７９】

３－(５－(((Ｓ)－１－((１－メチルイソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソ－インドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。１－メチルイソキノリン－３－カルボアルデヒド(７０mg、０.４１mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２４０mg、１.１３mmol)およびトリエチルアミン(５０mg、０.４９mmol)を添加した。混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０＊１５０、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：６Ｂ～３０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：６.３８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５１.９mg、０.１０mmol、２６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.90-7.73 (m, 4H), 7.21-7.09 (m, 2H), 5.37 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 16.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1H), 4.79-4.66 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 3.93-3.76 (m, 3H), 3.76-3.65 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.70-2.57 (m, 1H), 2.56-2.42 (m, 2H), 2.21-2.14(m, 1H); MS (ESI) m/z 485.2 [M+1]$^+$.

【０１８０】

実施例Ｓ１７．３－(５－(((Ｓ)－１－((７－フルオロイソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４０】



２－(３,３－ジエトキシプロプ－１－イン－１－イル)－５－フルオロベンズアルデヒド。２－ブロモ－５－フルオロ－ベンズアルデヒド(１.０g、４.９３mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、３,３－ジエトキシプロプ－１－イン(０.８g、６.２４mmol)、酢酸パラジウム(II)(０.２g、０.８９mmol)、トリエチルアミン(１.５g、１４.７８mmol)および２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’,４’,６’－トリ－ｉ－プロピル－１,１’－ビフェニル(０.９０g、１.８９mmol)を添加した。混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.９９mmol、２０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 251.1 [M+1]$^+$.

【０１８１】

３－(ジエトキシメチル)－７－フルオロイソキノリン。２－(３,３－ジエトキシプロプ－１－イン－１－イル)－５－フルオロベンズアルデヒド(２５０mg、０.９９mmol)のアンモニア(７Ｍメタノール溶液、１５mL)を、マイクロ波リアクター中、１００℃で２０分間、窒素下にマイクロ波照射により加熱した。溶液を濃縮して、粗製表題化合物を得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。MS (ESI) m/z 250.1 [M+1]$^+$.

【０１８２】

７－フルオロイソキノリン－３－カルボアルデヒド。３－(ジエトキシメチル)－７－フル

オロイソキノリン(３３５mg、１.３４mmol)の水(１mL)溶液に、塩酸(６M水溶液、１０mL)を添加した。混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７０mg、０.４０mmol、３０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 176.0 [M+1]$^+$.

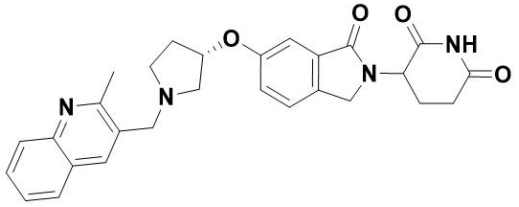
【０１８３】

３－(５－(((Ｓ)－１－((７－フルオロイソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、７－フルオロイソキノリン－３－カルボアルデヒド(６２mg、０.３５mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.８１mmol)およびトリエチルアミン(８３mg、０.８２mmol)を添加した。混合物を３回窒素でフラッシュし、１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：６Ｂ～３０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.３８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２９.３mg、０.０６０mmol、２１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.27 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.69-7.61 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09-7.03 (m, 1H), 5.21-5.08 (m, 2H), 4.53-4.41 (m, 2H), 4.40-4.26 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 3.38-3.27 (m, 2H), 3.18-3.08 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.58-2.41(m, 2H), 2.25-2.10 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 489.2 [M+1]$^+$.

【０１８４】

実施例Ｓ１８．３－(６－(((Ｓ)－１－((２－メチルキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４１】



２－メチルキノリン－３－カルボアルデヒド。２－クロロキノリン－３－カルボアルデヒド(７５０mg、３.９１mmol)の１,４－ジオキサン(１５mL)溶液に、２,４,６－トリメチル－１,３,５,２,４,６－トリオキサトリボリナン(１０１２mg、８.０６mmol)、炭酸カリウム(１６１２mg、１１.７４mmol)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(３４０mg、０.３９mmol)を添加した。混合物を１２時間、１００℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～９０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５０mg、２.０３mmol、５２％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 172.1 [M+1]$^+$.

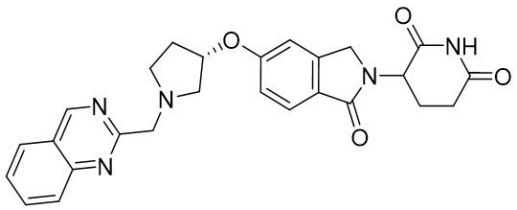
【０１８５】

３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－６－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、２－メチルキノリン－３－カルボアルデヒド(７０mg、０.４１mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２５０mg、１.１８mmol)およびトリエチルアミン(５５mg、０.５５mmol)を添加した。混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～１５Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：６.２８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２７.１mg、０.０５６mmol、２０％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.27 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.31-7.17 (m, 2H), 5.14 (dd, J = 12.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.50-4.34 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.21 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.97-2.74(m, 6H), 2.56-2.39(m, 2H), 2.21-2.03(m, 2H); MS (ESI) m/z 485.2 $[M+1]^+$.

【０１８６】

実施例Ｓ１９．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キナゾリン－２－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４２】

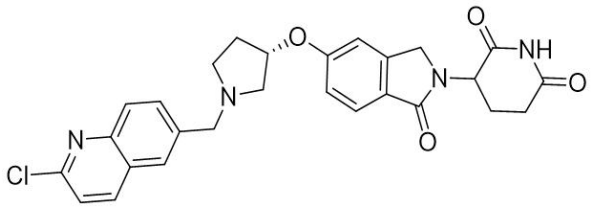


３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キナゾリン－２－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、２－(クロロメチル)キナゾリン(６０mg、０.３４mmol)およびトリエチルアミン(１４０mg、１.３８mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～１７Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：５.８５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５９.８mg、０.１３mmol、４８％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.57 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.26-5.09 (m, 2H), 4.56-4.38 (m, 4H), 3.54 (m, 1H), 3.50-3.38 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 1H), 2.85-2.74 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.27-2.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 472.2 $[M+1]^+$.

【０１８７】

実施例Ｓ２０．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－クロロキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４３】

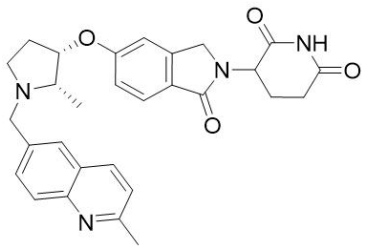


３－(５－(((Ｓ)－１－((２－クロロキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(０.０７mL、０.５０mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、２－クロロキノリン－６－カルボアルデヒド(６５mg、０.３４mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３５mg、１.１１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２Ｂ～８Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ：７.２０分。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５９.２mg、０.１２mmol、４３％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.04-7.93 (m, 2H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.28-4.17 (m, 2H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.30-3.18 (m, 2H), 3.09-2.99 (m, 1H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.58-2.39 (m, 2H), 2.21-2.11(m, 2H); MS (ESI) m/z 505.2 $[M+1]^+$.

【０１８８】

実施例Ｓ２１．３－(５－(((２Ｓ,３Ｓ)－２－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４４】



ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｓ,３Ｓ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－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(２００mg、０.４５mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｓ,３Ｓ)－３－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(２７２mg、１.３５mmol)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(５mg、０.００５mmol)、キヌクリジン(１２mg、０.１１mmol)、炭酸カリウム(６２mg、０.４５mmol)の乾燥アセトニトリル(４mL)溶液に、塩化ニッケル(II)、ジメトキシエタン付加物(５mg、０.０２３mmol)および４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(６mg、

０.０２２ｍｍｏｌ)の乾燥アセトニトリル(２ｍＬ)溶液を添加した。反応物を３回排気し、窒素でフラッシュし、その後３４Ｗ青色ＬＥＤで照射した。反応物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～７０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６５ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、２５％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 564.3 [M+1]$^+$.

【０１８９】

３－(５－(((２Ｓ,３Ｓ)－２－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｓ,３Ｓ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(７０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)のＴＦＡ(３ｍＬ)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.２ｍＬ、２.２７ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調節した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(４０ｍｇ、０.０８７ｍｍｏｌ、７３％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 344.1 [M+1]$^+$.

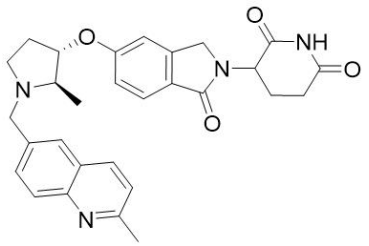
【０１９０】

３－(５－(((２Ｓ,３Ｓ)－２－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((２Ｓ,３Ｓ)－２－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(４０ｍｇ、０.０８７ｍｍｏｌ)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(２０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０.０３ｍＬ、０.２３ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(４ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９９ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を２５℃で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の逆相分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０ｍｍ　５μｍ　１０ｎｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：５Ｂ～１８Ｂを７分間；２５４／２１０ｎｍ；RT_1：６.４２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.４ｍｇ、０.０２２ｍｍｏｌ、２５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35-8.27 (m, 2H), 8.10-8.01 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.15 (m, 2H), 5.14-5.10 (m, 2H), 4.64 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.12 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.52 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.10-3.01(m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.62-2.41 (m, 2H), 2.21-2.13(m, 1H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 499.1 [M+1]$^+$.

【０１９１】

実施例Ｓ２２. ３－(５－(((２Ｓ,３Ｓ)－２－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４５】



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ,３Ｒ）－３－(ベンゾイルオキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ,３Ｓ）－３－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(５００mg、２.４８mmol)、安息香酸(３０３mg、２.４８mmol)およびトリフェニルホスフィン(９８０mg、３.７３mmol)のトルエン(１０mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(８５７mg、３.７３mmol)を添加した。次いで、反応混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。粗製物を逆相フラッシュ(０～８０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２００mg、０.６５mmol、２６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 250.0 $[M-55]^+$.

【０１９２】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ,３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ,３Ｒ）－３－(ベンゾイルオキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(２００mg、０.６５mmol)のメタノール(６mL)および水(３mL)溶液に、水酸化リチウム一水和物(５５mg、１.３１mmol)を室温で添加し、次いで、５０℃で１時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下濃縮して、表題化合物(１３０mg、０.６４mmol、９８％収率)を得て、これをさらに精製することなく直接次工程で使用した。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.34-4.29 (m, 1H), 3.86 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.48-3.31 (m, 2H), 2.08-2.01 (m, 1H), 1.87-1.82 (m, 1H), 1.75-1.60 (m, 1H), 1.46 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【０１９３】

３－(５－ヒドロキシ－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。３－(５－ブロモ－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(１２０mg、０.２７mmol)のＤＭＦ(３mL)溶液に、メタンスルホナト(２－(ジ－ｔ－ブチルホスフィノ)－３－メトキシ－６－メチル－２’,４’,６’－トリ－ｉ－プロピル－１,１’－ビフェニル)(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(６.８mg、０.００８１mmol)、(Ｅ)－ベンズアルデヒドオキシム(３９mg、０.３２mmol)および炭酸セシウム(１７６mg、０.５４mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、逆相フラッシュ(０～８０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(７５mg、０.１９mmol、７０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 403.1 $[M+1]^+$.

【０１９４】

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ,３Ｓ）－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌した３－(５－ヒドロキシ－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(２００mg、０.５３mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ,３Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(１５８mg、０.７９mmol)およびトリフェニルホスフィン(２０７mg、０.７９mmol)のトルエン(１０mL)溶液に、アゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(１８１mg、０.７９mmol)を添加した。次いで、反応混合物を８０℃で

３時間、窒素下に撹拌した。得られた反応混合物を減圧下濃縮した。粗製物を逆相フラッシュ(０～８０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１３０mg、０.２３mmol、４４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 586.3 $[M+23]^+$.

【０１９５】

３－(５－(((２Ｒ,３Ｓ)－２－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｒ,３Ｓ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(１２０mg、０.２１mmol)のＴＦＡ(３mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.３mL)を添加した。混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調節した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(７０mg、０.２０mmol、９５％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 344.1 $[M+1]^+$.

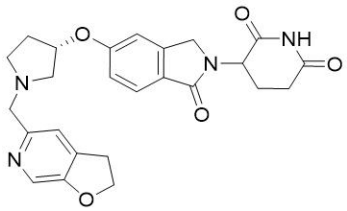
【０１９６】

３－(５－(((２Ｒ,３Ｓ)－２－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((２Ｒ,３Ｓ)－２－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(７０mg、０.２０mmol)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(４２mg、０.２４mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４１mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１７２mg、０.８２mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を室温で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の逆相分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：X select CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２０Ｂを７分間；２１０／２５４nm；RT_1：５.２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.６mg、０.０７７mmol、３７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.82 (dd, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 8.40 (t, J = 2.6 Hz, 1H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.91 (dd, J = 8.6, 2.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J = 14.7, 8.5 Hz, 1H), 7.17-7.09 (m, 2H), 5.21-5.10 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.73 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.56-4.41 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.78-3.63 (m, 2H), 2.99-2.81 (m, 5H), 2.50-2.39 (m, 3H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.59 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$.

【０１９７】

実施例Ｓ２３．３－(５－(((Ｓ)－１－((２,３－ジヒドロフロ[２,３－ｃ]ピリジン－５－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４６】



(２,３－ジヒドロフロ[２,３－ｃ]ピリジン－５－イル)メタノール。フロ[２,３－ｃ]ピリジン－５－カルボアルデヒド(１００mg、０.６８mmol)のメタノール(６mL)溶液に、

パラジウム１０％／炭素(１００mg、約５５％水で加湿)を添加し、混合物を１２時間、室温で、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(７０mg、０.４６mmol、６８％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 152.0 [M+1]$^+$.

【０１９８】

2,3－ジヒドロフロ[2,3－c]ピリジン－５－カルボアルデヒド。撹拌した2,3－ジヒドロフロ[2,3－c]ピリジン－５－イルメタノール(６５mg、０.４３mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、二酸化マンガン(２９９mg、３.４４mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を３時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた反応混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濃縮して、表題化合物(６０mg、０.４０mmol、９３％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 150.0 [M+1]$^+$.

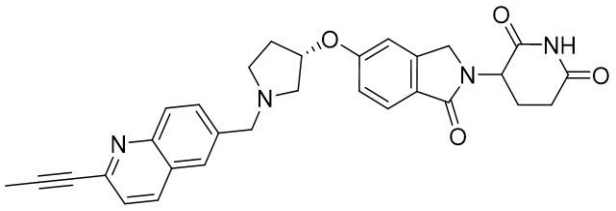
【０１９９】

３－(５－(((S)－１－((2,3－ジヒドロフロ[2,3－c]ピリジン－５－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した2,3－ジヒドロフロ[2,3－c]ピリジン－５－カルボアルデヒド(４５mg、０.３０mmol)および３－(１－オキソ－５－((S)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１００mg、０.３０mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、トリエチルアミン(０.０８mL、０.６０mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２５７mg、１.２１mmol)を０℃で添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を２５℃で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の逆相分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：４.６５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１２.１mg、０.０２６mmol、９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.15-7.10 (m, 2H), 5.23 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 4.54-4.39 (m, 2H), 4.33-4.20 (m, 2H), 3.53-3.38 (m, 3H), 3.33-3.22 (m, 3H), 2.97-2.88 (m, 1H), 2.83-2.76 (m, 1H), 2.60-2.41 (m, 2H), 2.28-2.23 (m, 1H), 2.21-2.15 (m, 1H). MS (ESI) m/z 463.1 [M+1]$^+$.

【０２００】

実施例Ｓ２４．３－(１－オキソ－５－(((S)－１－((２－(プロプ－１－イン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４７】



２－(プロプ－１－イン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－クロロキノリン－６－カルボアルデヒド(１５０mg、０.７８mmol)、プロプ－１－イン(６３mg、１.５７mmol)のアセトニトリル(６mL)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(６４mg、０.０８mmol)、トリエチルアミン(０.４２mL、３.０６mmol)、ヨウ化銅(Ｉ)(３０mg、０.１６mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を６０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０

５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(５５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、３６％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ １９６.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

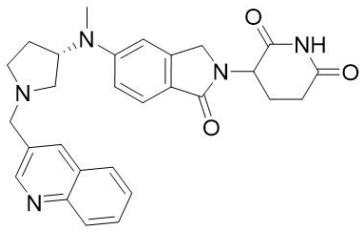
【０２０１】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(プロプ－１－イン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－(プロプ－１－イン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２－２－トリフルオロ酢酸(１１５ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)、トリエチルアミン(０.０７ｍＬ、０.５２ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２０ｍｇ、１.０ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、溶液を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～１８％Ｂを１０分間かけて、１８％Ｂ～１８％Ｂを１１分間かけて、１８％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ$_{1}$(分)：１０.３８；ランの回数：０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２８.８ｍｇ、０.０５６ｍｍｏｌ、２２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.76 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.07-2.70 (m, 4H), 2.59 (d, J = 17.3 Hz, 2H), 2.40-2.32 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z 509.1 [M+1]$^{+}$.

【０２０２】

実施例Ｓ２５．３－(５－(メチル((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)アミノ)－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４８】



ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－３－((２－(１－(３,４－ジメトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)(メチル)アミノ)ピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－１－(３,４－ジメトキシベンジル)ピペリジン－２,６－ジオン(４５０ｍｇ、０.９５ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－３－(メチルアミノ)ピロリジン－１－カルボキシラート(２２８ｍｇ、１.１４ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(９２９ｍｇ、２.８５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０.０ｍＬ)溶液に、メタンスルホナト(２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’,６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１,１’－ビフェニル)－(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(７９ｍｇ、０.０９４ｍｍｏｌ)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を１００℃で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過した。得られた溶液を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～９０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ、４４％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ５３７.０ [Ｍ+１-５６]$^{+}$.

【０２０３】

３－(５－(メチル((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)アミノ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル(３Ｓ)－３－((２－(１－(３,４－ジメトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)(メチル)アミノ)ピロリジン－１－カルボキシラート(２５０mg、０.４２mmol)のＴＦＡ(２.５mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.５mL)を０℃で滴加した。混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣に飽和重炭酸アンモニウムをｐＨ５～６まで添加し、逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(７５mg、０.１６mmol、３８％収率)を油状物として得た。MS (ESI) m/z 343.0 $[M+1]^+$.

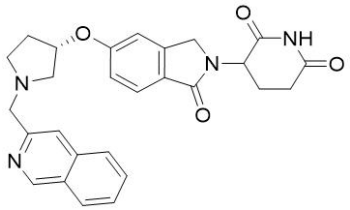
【０２０４】

３－(５－(メチル((Ｓ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)アミノ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(メチル((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)－アミノ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７５mg、０.１７mmol)、キノリン－３－カルボアルデヒド(５２mg、０.３３mmol)およびトリエチルアミン(２７mg、０.２６mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８６mg、０.８８mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～５Ｂを２分間；２５４／２１０nm；RT_1：８.４８分。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２５.５mg、０.０５３mmol、３１％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.09 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.79 (m, 1H), 7.65 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.04 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.80 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.86-3.76 (m, 1H), 3.71-3.52 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.55-2.41 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.16 (m, 1H); MS (ESI) m/z 484.1 $[M+1]^+$.

【０２０５】

実施例Ｓ２６．３－(５－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化４９】



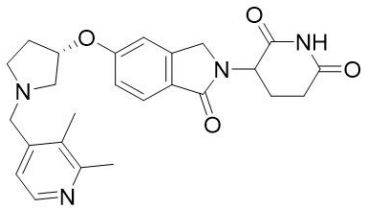
３－(５－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)、イソキノリン－３－カルボアルデヒド(６５mg、０.４１mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０.０mL溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。溶液を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動

相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ：６.６７分。純粋フラクションを濃縮して、表題化合物(２６.０mg、０.０５mmol、３５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.29 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.89 (m, 2H), 7.88-7.77 (m, 1H), 7.83-7.67 (m, 2H), 7.15-7.03 (m, 2H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.45 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 3.43 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.17 (m, 1H), 3.01-2.70 (m, 2H), 2.62-2.39 (m, 2H), 2.24-2.05 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.1 $[M+1]^+$.

【０２０６】

実施例Ｓ２７．３－(５－(((Ｓ)－１－((２,３－ジメチルピリジン－４－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５０】



２,３－ジメチルイソニコチンアルデヒド。４－ブロモ－２,３－ジメチルピリジン(２００mg、１.０７mmol)、２－イソシアノ－２－メチル－プロパン(１０７mg、１.２９mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(８６mg、０.２１mmol)およびギ酸ナトリウム(１４６mg、２.１５mmol)のＤＭＳＯ(５.０mL)溶液に、酢酸パラジウム(II)(２４mg、０.１１mmol)を添加した。混合物を１２０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(３０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.５９mmol、５５％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 136.0 $[M+1]^+$.

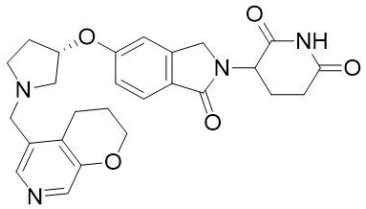
【０２０７】

６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。２,３－ジメチルイソニコチンアルデヒド(４４mg、０.３３mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０.０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２Ｂを２分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.５３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１８.５mg、０.０４１mmol、１５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.29-8.20 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.13 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 5.08 (m, 1H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.22-2.13 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H);; MS (ESI) m/z 449.1 $[M+1]^+$.

【０２０８】

実施例Ｓ２８．３－(５－(((Ｓ)－１－((３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン－５－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２

－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化５１】



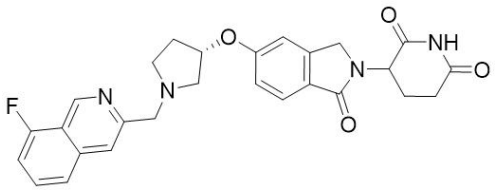
エチル（Ｅ)－３－(３,５－ジブロモピリジン－４－イル)アクリレート。３,５－ジブロモイソニコチンアルデヒド(１.０ｇ、３.７８ｍｍｏｌ)のトルエン(５.０ｍＬ)溶液に、エチル ２－(トリフェニル－λ＾５－ホスファニリデン)アセテート(１.５ｇ、４.１５ｍｍｏｌ)を添加した。フラスコを３回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１.２ｇ、３.５８ｍｍｏｌ、９５％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３３４.０ [Ｍ+１]$^+$.
【０２０９】
３－(３,５－ジブロモピリジン－４－イル)プロパン－１－オール。エチル（Ｅ)－３－(３,５－ジブロモピリジン－４－イル)アクリレート(６００ｍｇ、１.７９ｍｍｏｌ)のメタノール(１０.０ｍＬ)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(１３５ｍｇ、３.５８ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を室温で１.５時間撹拌した。次いで、混合物にリチウムボロハイドライド(３５ｍｇ、１.５９ｍｍｏｌ)を添加し、１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。室温に冷却後、氷酢酸を添加し、混合物を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、塩化水素水溶液(１Ｍ)、飽和重炭酸ナトリウムおよび飽和塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４００ｍｇ、１.３５ｍｍｏｌ、７６％収率)を灰白色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ２９４.０[Ｍ+１]$^+$.
【０２１０】
５－ブロモ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン。３－(３,５－ジブロモピリジン－４－イル)プロパン－１－オール(４００ｍｇ、１.３６ｍｍｏｌ)、ピリジン－２－アミン(１３ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)および塩化銅(Ｉ)(１３ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)溶液に、ナトリウムメタノラート(３０％メタノール溶液、３６６ｍｇ、２.０３ｍｍｏｌ)を添加した。封管を窒素で満たした。混合物をマイクロ波リアクターで、１３５℃で６時間、マイクロ波照射で加熱した。次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２８０ｍｇ、１.３０ｍｍｏｌ、９６％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ２１４.０ [Ｍ+１]$^+$.
【０２１１】
５－ビニル－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン。５－ブロモ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン(２８０ｍｇ、１.３１ｍｍｏｌ)、トリブチル(ビニル)スタンナン(４９８ｍｇ、１.５７ｍｍｏｌ)およびフッ化セシウム(２９８ｍｇ、１.９６ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５.０ｍＬ)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(１８４ｍｇ、０.２６ｍｍｏｌ)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(２０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１２０ｍｇ、０.７５ｍｍｏｌ、５７％収率)を無色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ １６２.０ [Ｍ+１]$^+$.

【０２１２】
３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン－５－カルボアルデヒド。５－ビニル－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン(１２０mg、０.７４mmol)、オスミウム酸カリウム(２７mg、０.０７mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１７４mg、１.４９mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３.０mL)および水(３.０mL)溶液に、クエン酸(２８５mg、１.４９mmol)を添加した。混合物を室温で６時間、窒素下に撹拌し、次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(４７８mg、２.２３mmol)を添加し、混合物を室温でさらに３時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、次いで、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、表題化合物(８０mg、０.４９mmol、６６％収率)を褐色油状物として得た。MS (ESI) m/z 164.0 $[M+1]^+$.

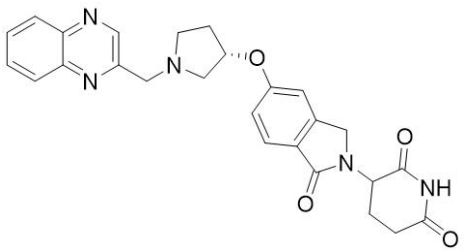
【０２１３】
３－(５－(((Ｓ)－１－((３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン－５－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラノ[２,３－ｃ]ピリジン－５－カルボアルデヒド(８０mg、０.４９mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を２時間、室温で窒素下に雰囲気で撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２Ｂ～１４Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.３０。純粋フラクションを濃縮して、表題化合物(１３.７mg、０.０３mmol、１０％)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 4.28-4.21 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.29-3.11(m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.99-2.76 (m, 5H), 2.49 (m, 2H), 2.26-2.10 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 3H); MS (ESI) m/z 477.1 $[M+1]^+$.

【０２１４】
実施例Ｓ２９．３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロイソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５２】



２－(３,３－ジエトキシプロプ－１－イン－１－イル)－６－フルオロベンズアルデヒド。２－ブロモ－６－フルオロベンズアルデヒド(１.０g、４.９３mmol)および３,３－ジエトキシプロプ－１－イン(６３１mg、４.９３mmol)のトリエチルアミン(３０mL)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)－パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(３４６mg、０.４９mmol)およびヨウ化第一銅(４７mg、０.２５mmol)を添加した。フラスコを３回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５００mg、１.９９mmol、４１％収率)を褐色油状物として得た。MS (ESI) m/z 251.0 $[M+1]^+$.

【０２１５】
３－(ジエトキシメチル)－８－フルオロイソキノリン。２－(３,３－ジエトキシプロプ－１－イン－１－イル)－６－フルオロベンズアルデヒド(５００mg、１.９９mmol)をアンモニア(７M　ＭｅＯＨ溶液、１０mL)に添加し、反応物を、マイクロ波リアクター中、１００℃で２０分間、窒素下にマイクロ波照射で加熱した。得られた溶液を濃縮して、粗製表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 250.0 $[M+1]^+$.
【０２１６】
８－フルオロイソキノリン－３－カルボアルデヒド。３－(ジエトキシメチル)－８－フルオロイソキノリン(１.０g粗製、約４.０１mmol)のＴＨＦ(１０.０mL)溶液に、ＨＣｌ(６M、１０.０mL)を添加した。フラスコを３回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を４０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(３０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７５mg、０.４２mmol、１１％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 176.0 $[M+1]^+$.
【０２１７】
３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロイソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。８－フルオロイソキノリン－３－カルボアルデヒド(８０mg、０.４６mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０.０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：８Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：５.９２。純粋フラクションを濃縮して、表題化合物(２０.７mg、０.０４mmol、１５％収率)を無色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.51 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86-7.77 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.16-7.06 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.41 (m, 2H), 3.48 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 2H), 3.21-3.15 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.59-2.45 (m, 2H), 2.29-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489.2 $[M+1]^+$.
【０２１８】
実施例Ｓ３０．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノキサリン－２－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化５３】


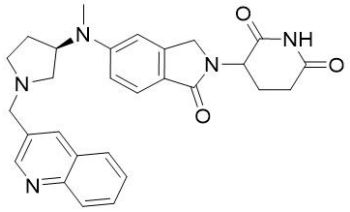
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノキサリン－２－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシイソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１２０mg、０.３３mmol)、キノキサリン－２－カルボアルデヒド(７８mg、０.４９mmol)およびトリエチルアミン(４９mg、０.４９mmol)のジク

ロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２７８mg、１.３１mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～２３Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：５.３３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題物(４５.４mg、０.０９６mmol、２９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.16-8.06 (m, 2H), 7.92-7.82 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.14-7.03 (m, 2H), 5.14 (m, 2H), 4.42 (m, 4H), 3.39 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.03-2.85 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.57-2.42 (m, 2H), 2.17 (m, 2H); MS (ESI) m/z 472.2 $[M+1]^+$.

【０２１９】

実施例Ｓ３１．３－(５－(メチル((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)アミノ)－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５４】



ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ)－３－((２－(１－(３,４－ジメトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)(メチル)アミノ)ピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌した３－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－１－(２,４－ジメトキシベンジル)ピペリジン－２,６－ジオン(５００mg、１.０６mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｒ)－３－(メチルアミノ)ピロリジン－１－カルボキシラート(２５４mg、１.２７mmol)および炭酸セシウム(１.０g、３.０７mmol)のＤＭＦ(５.０mL)溶液に、メタンスルホナト(２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’,６’－ジ－ｉ－プロポキシ－１,１’－ビフェニル)(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(９０mg、０.１１mmol)を添加し、混合物を１２時間、１２０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２３８mg、０.４０mmol、４５％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 537.0 $[M+1-56]^+$.

【０２２０】

３－(５－(メチル((Ｒ)－ピロリジン－３－イル)アミノ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ)－３－((２－(１－(３,４－ジメトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)(メチル)アミノ)ピロリジン－１－カルボキシラート(２００mg、０.３４mmol)のＴＦＡ(５.０mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.２mL)を室温で添加し、得られた混合物を４時間、５０℃で窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣に飽和重炭酸アンモニウムをｐＨ５～６まで添加し、濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(９０mg、０.２０mmol、５９％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 343.0 $[M+1]^+$.

【０２２１】

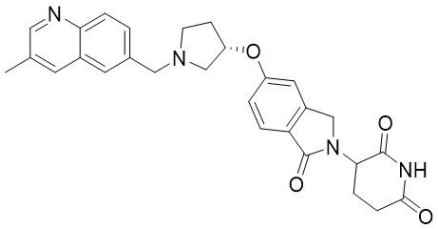
３－(５－(メチル((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)アミノ

)－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３－(５－(メチル((Ｒ)－ピロリジン－３－イル)アミノ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９５mg、０.２５mmol)、キノリン－３－カルボアルデヒド(５９mg、０.３７mmol)およびトリエチルアミン(３８mg、０.３８mmol)のジクロロメタン(５.０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２１３mg、１.００mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、粗製生成物を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：６.２２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(９.５mg、０.０２０mmol、８％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06-7.95 (m, 2H), 7.75 (m, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.47 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94-6.86 (m, 2H), 5.03 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.63 (m, 1H), 4.29 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 3.89 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.92-2.83 (m, 2H), 2.74-2.58 (m, 3H), 2.38-2.20 (m, 3H), 1.94 (m, 1H), 1.77 (m, 1H); MS (ESI) m/z 484.3 $[M+1]^+$.

【０２２２】

実施例Ｓ３２．３－(５－(((Ｓ)－１－((３－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５５】



３－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド。６－ブロモ－３－メチル－キノリン(４５０mg、２.０３mmol)、２－イソシアノ－２－メチル－プロパン(２０２mg、４.１０mmol)、酢酸パラジウム(２３mg、０.１０mmol)およびギ酸カリウム(３４１mg、４.０５mmol)のＤＭＳＯ(２mL)溶液に、,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(５２mg、０.１３mmol)を添加し、得られた混合物を３時間、１２０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％ヘキサンの酢酸エチル溶液)で精製して、表題化合物(１８３mg、１.０６mmol、５３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 172.1[M+1]$^+$.

【０２２３】

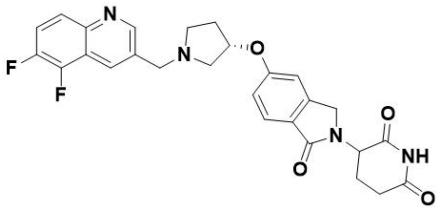
３－(５－(((Ｓ)－１－((３－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１２８mg、０.３５mmol)、３－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(９０mg、０.５３mmol)およびトリエチルアミン(５３mg、０.５３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２９７mg、１.４０mmol)を添加し、得られた混合物を２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～３５Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：３

.７７；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１．８mg、０．０２mmol、７％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.69 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.92 (m, 2H), 2.90 (m, 4H), 2.59 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 1.98-1.80 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.1 [M+1]$^+$.

【０２２４】

実施例Ｓ３３．３－(５－(((Ｓ)－１－((５,６－ジフルオロキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５６】



１,２－ジフルオロ－３－ニトロ－４－ビニルベンゼン。１－ブロモ－３,４－ジフルオロ－２－ニトロ－ベンゼン(１．０ｇ、４．２０mmol)、トリブチル(ビニル)スタンナン(１．６ｇ、５．０４mmol)および炭酸カリウム(１．７ｇ、１２．６１mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(２mL)溶液に、[１’１－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(６１５mg、０．８４mmol)を添加し、混合物を１２時間、窒素下、１００℃で撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４１０mg、２．２０mmol、５３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 186.1 [M+1]$^+$.

【０２２５】

３,４－ジフルオロ－２－ニトロベンズアルデヒド。化合物１,２－ジフルオロ－３－ニトロ－４－ビニル－ベンゼン(４１０mg、２．２２mmol)、オスミウム酸カリウム(１６３mg、０．４４mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(５１９mg、４．４３mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、クエン酸(８５１mg、４．４３mmol)を空気雰囲気下に添加した。得られた混合物を５時間、室温で撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１．４ｇ、６．６４mmol)を空気雰囲気下に添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３３０mg、１．７６mmol、７８％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 188.1 [M+1]$^+$.

【０２２６】

メチル ５,６－ジフルオロキノリン－３－カルボキシラート。化合物４,５－ジフルオロ－６－ニトロ－シクロヘキサ－２,４－ジエン－１－カルボアルデヒド(３００mg、１．５９mmol)、メチル ３,３－ジメトキシプロパノエート(５８８mg、３．９７mmol)のエタノール(５mL)溶液に、塩化スズ(１．４ｇ、６．３５mmol)を、窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を３時間、９０℃で撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１９０mg、０．８５mmol、５４％収率)を黄色固体として得た。MS

(ESI) m/z 224.2 $[M+1]^+$.

【０２２７】

５,６－ジフルオロキノリン－３－カルボアルデヒド。メチル ５,６－ジフルオロキノリン－３－カルボキシラートのＴＨＦ(１０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(2.5Ｍ ＴＨＦ溶液、０.３６mL、０.８９mmol)を、窒素雰囲気下、０℃で添加した。得られた混合物を１時間、室温で撹拌した。混合物を水でクエンチし、１５％水酸化ナトリウムでｐＨ＝５の値に調節した。固体を濾別し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、プレＴＬＣ(５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(１１８mg、０.６６mmol、７１％収率)を明黄色固体として得た。次いで、(５,６－ジフルオロ－３－キノリル)メタノール(１１８mg、０.６１４mmol、１当量)のクロロホルム(３mL)溶液に、二酸化マンガン(５３０mg、６.１５mmol)を空気雰囲気下に添加した。得られた混合物を１２時間、室温で撹拌した。固体を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物(９０mg、０.５１mmol、７６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 178.2 $[M+1]^+$.

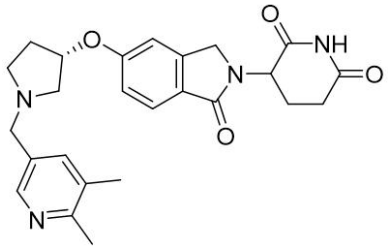
【０２２８】

３－(５－(((Ｓ)－１－((５,６－ジフルオロキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。化合物３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１１３mg、０.３１mmol)、５,６－ジフルオロキノリン－３－カルボアルデヒド(９０mg、０.４６mmol)およびトリエチルアミン(４７mg、０.４６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６２mg、１.２４mmol)を、窒素雰囲気下に添加した。得られた混合物を２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を３時間、室温で撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣を分取ＴＬＣ(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：５Ｂ～２５Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：６.１２；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題物(３２.５mg、０.０６mmol、２０％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.95 (m, J = 9.5, 4.7 Hz, 1H), 7.87 (m, J = 10.6, 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (m, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.12 - 4.99 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 2.99 (s, 1H), 2.91 (m, J = 18.2, 13.5, 5.4 Hz, 1H), 2.82 (s, 1H), 2.75 (m, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 - 2.55 (m, 2H), 2.45 - 2.33 (m, 2H), 1.91 - 1.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z 507.2 $[M+1]^+$.

【０２２９】

実施例Ｓ３４．３－(５－(((Ｓ)－１－((５,６－ジメチルピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５７】



５,６－ジメチルニコチンアルデヒド。５－ブロモ－２,３－ジメチル－ピリジン(２００

mg、１.０８mmol)、２－イソシアノ－２－メチル－プロパン(１０７mg、１.２９mmol)およびギ酸ナトリウム(１４６mg、２.１５mmol)のＤＭＳＯ(３mL)溶液に、酢酸パラジウム(１２mg、０.０５mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(１０４mg、０.２６mmol)を添加し、混合物を３時間、１２０℃で窒素下に撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％石油エーテルの酢酸エチル溶液)で精製して、表題化合物(８６mg、０.６３mmol、５９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 136.1 [M+1]$^+$.

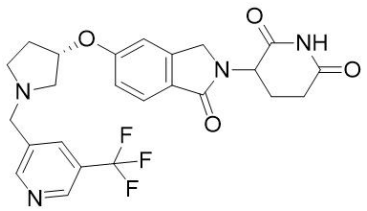
【０２３０】

３－(５－(((Ｓ)－１－((５,６－ジメチルピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)、５,６－ジメチルピリジン－３－カルボアルデヒド(５５mg、０.４０mmol)およびトリエチルアミン(４１mg、０.４１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２Ｂを２分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.７５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.７mg、０.０７５mmol、２８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 8.17 (m, J = 9.7, 1.9 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.08 (m,1H), 5.00 (m, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (m, J = 17.4, 2.9 Hz, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.80-2.60 (m, 3H), 2.50-2.30 (m, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.98 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 449.2 [M+1]$^+$.

【０２３１】

実施例Ｓ３５．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((５－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５８】



５－(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド。(５－(トリフルオロメチル)－ピリジン－３－イル)メタノール(１００mg、０.５７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(４９２mg、５.６５mmol)を添加し、得られた混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(９５mg、０.５４mmol、９６％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 176.1 [M+1]$^+$.

【０２３２】

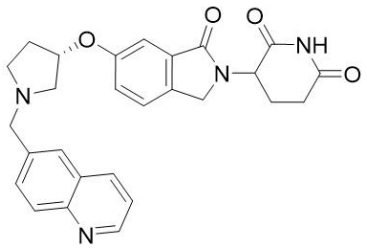
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((５－(トリフルオロメチル)ピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)－オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)、５－(ト

リフルオロメチル)ピリジン－３－カルボアルデヒド(５７mg、０.３３mmol)およびトリエチルアミン(４１mg、０.４１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーカラム(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２Ｂ～２Ｂを１分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.９５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題物(３５.８mg、０.０７mmol、２６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.98 (s, 1H), 8.91-8.83 (m, 2H), 8.18-8.10 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.12-5.01 (m, 1H), 5.01 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.85- 2.75 (m, 2H), 2.69-2.57 (m, 2H), 2.46-2.31 (m, 2H), 1.98 -1.87 (m, 2H); MS (ESI) m/z 489.1 [M+1]+.

【０２３３】

実施例Ｓ３６．３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化５９】

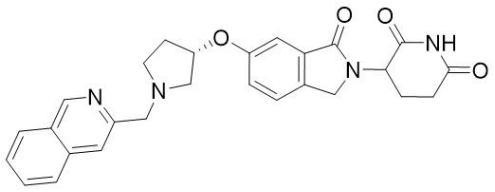


３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)－ピペリジン－２,６－ジオン。３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１５０mg、０.４１mmol)のジクロロメタン(１０.０mL)溶液に、キノリン－６－カルボアルデヒド(８４mg、０.５３mmol)、トリエチルアミン(０.１７mL、１.２３mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３４８mg、１.６４mmol)を添加した。混合物を２時間、室温で撹拌した。粗製生成物を次の勾配条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、５μm；３０×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～１３Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ：６.３２分。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７４.１mg、０.１６mmol、３９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.90 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.13-8.04 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 8.3, 4.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.15 (m, 2H), 4.51-4.28 (m, 4H), 3.44 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.92-2.74 (m, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.10 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.1[M+1]$^+$.

【０２３４】

実施例Ｓ３７．３－(６－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－ピペリジン－２,６－ジオン

【化６０】

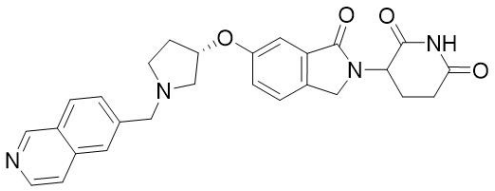


３－(６－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。イソキノリン－３－カルボアルデヒド(６５mg、０.４１mmol)、３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３０mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：７Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：６.６０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２９.３mg、０.０６mmol、２２％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 9.32 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00-7.92 (m, 2H), 7.84 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.21 (m, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 3.68-3.53 (m, 3H), 3.39-3.31 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.18 (m, 1H); MS (ESI) m/z 471.1 [M+1]$^+$.

【０２３５】

実施例Ｓ３８．３－(６－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６１】



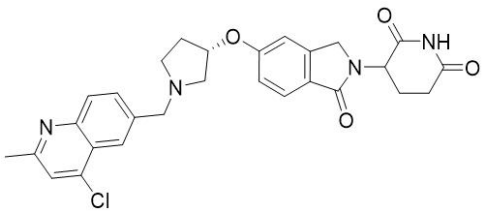
３－(６－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。イソキノリン－６－カルボアルデヒド(６５mg、０.４１mmol)、３－(１－オキソ－６－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０.０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、５μm、１９×１５０mm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２Ｂ～１２Ｂを７分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：５.７８。純粋フラクションを濃縮して、表題化合物(２１.８mg、０.０４６mmol、１７％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 9.28 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 5.19-5.10 (m, 2H), 4

.47 (d, J = 16.8 Hz, 1H), 4.40 (d, J = 16.9 Hz, 1H), 4.31 (m, 2H), 3.39 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.85-2.75 (m, 1H), 2.61-2.42 (m, 2H), 2.20 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$.

【０２３６】

実施例Ｓ３９．３－(５－(((Ｓ)－１－((４－クロロ－２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６２】



４－クロロ－２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド。封管中の６－ブロモ－４－クロロ－２－メチルキノリン(２００mg、０.７８mmol)、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド(９７mg、１.１７mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(１２４mg、０.３１mmol)およびギ酸ナトリウム(１０６mg、１.５６mmol)のＤＭＳＯ(２.５mL)溶液に、酢酸パラジウム(II)(３５mg、０.１６mmol)を添加した。封管を窒素で満たした。混合物を１２０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.３９mmol、５０％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 206.0 $[M+1]^+$.

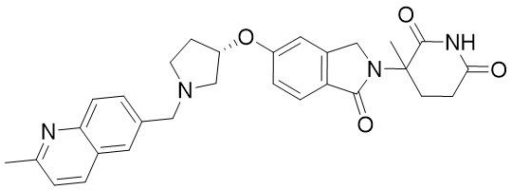
【０２３７】

３－(５－(((Ｓ)－１－((４－クロロ－２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。４－クロロ－２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(８４mg、０.４１mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０.０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～２５Ｂを９分間；２１０／２５４nm；RT_1：８.１３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２７.７mg、０.０５mmol、１９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.12-4.98 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.25 (dd, J = 17.2, 3.3 Hz, 1H), 3.91-3.82 (m, 2H), 2.93 (m, 2H), 2.83-2.71 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z 519.0 $[M+1]^+$.

【０２３８】

実施例Ｓ４０．３－メチル－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６３】

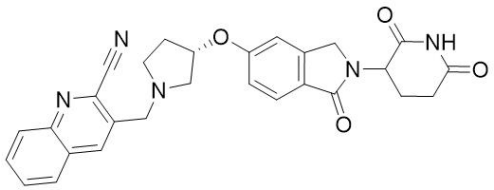


３－メチル－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－メチル－３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(７０mg、０.１８mmol)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(４１mg、０.２４mmol)およびトリエチルアミン(０.０５mL、０.３７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１７mg、０.５５mmol)を、室温で添加した。混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の勾配条件を使用する分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：８Ｂ～２０Ｂを１０分間；２１０／２５４nm；RT_1：８.４５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２５.７mg、０.０５１mmol、２８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.03-7.85 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 735 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.94 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.18 (m, 1H), 4.60-4.48 (m, 2H), 4.31-4.22 (m, 2H), 3.29 (m, 1H), 3.21-3.13 (m, 2H), 3.01 (m, 1H), 2.80-2.62 (m, 5H), 2.61-2.11 (m, 1H), 2.50-2.36 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H), 1.97-1.83 (m, 1H), 1.67 (s, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$.

【０２３９】

実施例Ｓ４１．３－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル

【化６４】



２－ヨードキノリン－３－カルボアルデヒド。２－クロロキノリン－３－カルボアルデヒド(８００mg、４.１８mmol)およびヨウ化ナトリウム(４.４g、２９.２３mmol)のアセトニトリル(２０.０mL)溶液に、塩酸(１２M、０.１mL)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を９０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物２－ヨードキノリン－３－カルボアルデヒド(４００mg、１.４１mmol、３４％収率)を橙色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.0 $[M+1]^+$.

【０２４０】

３－ホルミルキノリン－２－カルボニトリル。２－ヨードキノリン－３－カルボアルデヒド(４００mg、１.４１mmol)のアセトニトリル(５.０mL)溶液に、シアン化銅(Ｉ)(１５

２ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を９０℃で５時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをアセトニトリルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、７８％収率)を褐色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 183.0 [M+1]$^+$.

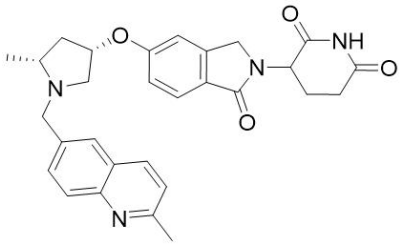
【０２４１】

３－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジニル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル。３－ホルミルキノリン－２－カルボニトリル(９０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１５０ｍｇ、０．４１ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(５０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１５．０ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６１ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０ｍｍ　５μｍ　１０ｎｍ；移動相Ａ：水(０．１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：５Ｂ～２３Ｂを１０分間；２１０／２５４ｎｍ；RT_1：９．７３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６．６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、３％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.85-7.77 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.98 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.97-2.81 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.68-2.54 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 1.97 (m,1H), 1.89 (m,1H).; MS (ESI) m/z 496.1 [M+1]$^+$.

【０２４２】

実施例Ｓ４２．３－(５－(((３Ｓ,５Ｒ)－５－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６５】



ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｒ,４Ｓ)－４－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－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(２００ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｒ,４Ｓ)－４－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(２７２ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(５ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ)、キヌクリジン(１３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ)、炭酸カリウム(６２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ)の乾燥アセトニトリル(４ｍＬ)溶液に、塩化ニッケル(II)、ジメトキシエタン付加物(５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ)および４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(６ｍｇ、

０.０２２mmol)の乾燥アセトニトリル(２mL)溶液を添加した。反応を３回排気し、窒素でフラッシュし、その後３４W青色ＬＥＤで照射した。反応物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～７０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１４０mg、０.２５mmol、５５％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 564.5 $[M+1]^+$.

【０２４３】

３－(５－(((３Ｓ,５Ｒ)－５－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (２Ｒ,４Ｓ)－４－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(１４０mg、０.２５mmol)のＴＦＡ(３mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.１mL)を添加した。混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、次いで、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調節し、濾過した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１２mmol、４０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 344.1 $[M+1]^+$.

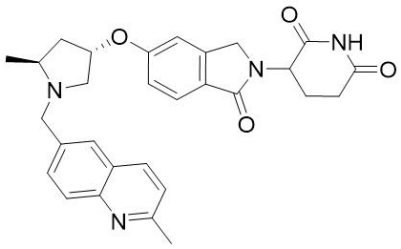
【０２４４】

３－(５－(((３Ｓ,５Ｒ)－５－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,５Ｒ)－５－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１４０mg、０.３０mmol)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.３５mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.６０mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１９７mg、０.９３mmol)を添加した。フラスコを３回排気し、窒素でフラッシュした。反応混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を室温で減圧下に濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の逆相分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：X select CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～１８Ｂを７分間；２１０／２５４nm；RT_1：７.８５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.１mg、０.０７２mmol、２４％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.26 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.07 (m, 2H), 5.30 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.52-4.36 (m, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.81-3.76 (m, 1H), 3.70 (m,1H), 3.11-2.94 (m, 4H), 2.91-2.79 (m, 1H), 2.76-2.67 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 1H), 2.21-2.03 (m, 2H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS (ESI) m/z 499.2 $[M+1]^+$.

【０２４５】

実施例Ｓ４３．３－(５－(((３Ｓ,５Ｓ)－５－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６６】



ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ,４Ｓ)－４－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－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(１００mg、０.２３mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ,４Ｓ)－４－ヒドロキシ－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(１３６mg、０.６８mmol)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(３mg、０.００３mmol)、キヌクリジン(６mg、０.０６mmol)、炭酸カリウム(３１mg、０.２３mmol)の乾燥アセトニトリル(２mL)溶液に、塩化ニッケル(II)、ジメトキシエタン付加物(３mg、０.０１４mmol)および４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(３mg、０.０１mmol)の乾燥アセトニトリル(２mL)溶液を添加した。反応を３回排気し、窒素でフラッシュし、その後３４W青色ＬＥＤで照射した。反応物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～７０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７０mg、０.１２mmol、５５％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）m/z 564.5 $[M+1]^+$.

【０２４６】

３－(５－(((３Ｓ,５Ｓ)－５－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ,４Ｓ)－４－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－２－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(７０mg、０.１２mmol)のＴＦＡ(３mL、０.１２mmol)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.０５mL、０.６２mmol)を添加した。混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ６～７に調節し、濾過した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１２mmol、９７％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）m/z 344.1 $[M+1]^+$.

【０２４７】

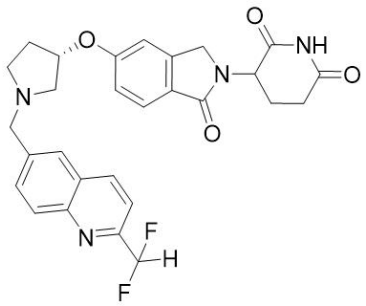
３－(５－(((３Ｓ,５Ｓ)－５－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,５Ｓ)－５－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(４０mg、０.１２mmol)、２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(３０mg、０.１７mmol)およびトリエチルアミン(０.０２mL、０.１４mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９９mg、０.４７mmol)を添加した。フラスコを３回排気し、窒素でフラッシュした。反応混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を２５℃で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の逆相分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：X select CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(

０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～２３Ｂを７分間；２１０／２５４nm；ＲＴ$_1$：７.４７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２２.４mg、０.０４５mmol、３８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.78 (t, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.25-8.15 (m, 2H), 7.92-7.88 (m, 1H), 7.70-7.59 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 7.01-6.92 (m, 1H), 5.27-5.12 (m, 2H), 4.88 (m, 1H), 4.68 (m, 1H), 4.53-4.37 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 1H), 3.70 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.86-2.82 (m, 1H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.27-2.20 (m, 1H), 2.20-2.17 (m, 1H), 1.61 (t, 3H); MS (ESI) m/z 499.2 [M+1]$^+$.

【０２４８】

実施例Ｓ４４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(ジフルオロメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６７】



６－ブロモ－２－(ジフルオロメチル)キノロン。撹拌した６－ブロモキノリン－２－カルボアルデヒド(４００mg、１.６９mmol)のジクロロメタン(１５mL)溶液に、三フッ化ビス(２－メトキシエチル)アミノ硫黄(７４９mg、３.３９mmol)のジクロロメタンおよびエタノール(０.０２mL)溶液を、０℃で添加した。混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３００mg、１.１６mmol、６８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 258.0 [M+1]$^+$.

【０２４９】

２－(ジフルオロメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。６－ブロモ－２－(ジフルオロメチル)キノリン(２９０mg、１.１２mmol)、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド(９３m、１.１２mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(９０mg、０.２２mmol)およびギ酸ナトリウム(１５３mg、２.２５mmol)のＤＭＳＯ(６mL)溶液に、酢酸パラジウム(II)(２５mg、０.１１mmol)を添加した。混合物を３時間、１２０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せ、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７０mg、０.３３mmol、３０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 208.1 [M+1]$^+$.

【０２５０】

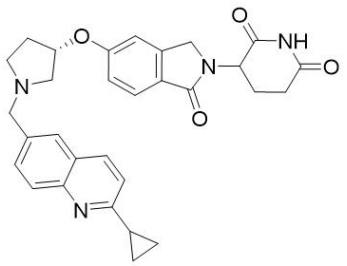
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(ジフルオロメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(９５mg、０.２９mmol)、２－(ジフルオロメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２９mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５８mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボ

ロハイドライド(２４５mg、１.１６mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、窒素でフラッシュした。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を２５℃で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～１８Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：１０.３３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.８mg、０.０７mmol、２４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.52 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-6.98 (m, 2H), 6.87-6.72 (m, 1H), 5.14-5.07 (m, 2H)), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.16- 3.13 (m, 1H), 3.11-2.99 (m, 2H), 2.91-2.73 (m, 3H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.21-2.03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 521.1 $[M+1]^+$.

【０２５１】

実施例Ｓ４５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－シクロプロピルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化６８】



６－ブロモ－２－シクロプロピルキノリン。撹拌した(２－アミノ－５－ブロモフェニル)メタノール(７００mg、３.４６mmol)のトルエン(１０mL)溶液に、１－シクロプロピルエタノン(５８３mg、６.９３mmol)およびリチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(５５４mg、６.９３mmol)を添加した。反応混合物を１１０℃で２日間撹拌した。次いで、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３００mg、１.２１mmol、３５％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 248.0 $[M+1]^+$.

【０２５２】

２－シクロプロピルキノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した６－ブロモ－２－シクロプロピルキノリン(２９０mg、１.１７mmol)のＤＭＳＯ(５mL)溶液に、ギ酸ナトリウム(０.１６ｇ、２.３４mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(４７mg、０.１２mmol)、酢酸パラジウム(５３mg、０.２３mmol)およびｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド(１.５mL、１.３２mmol)を添加した。得られた混合物を１２０℃で３時間、窒素下に撹拌した。反応溶液に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュで精製して、表題化合物(１３０mg、０.６５mmol、５６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 198.2 $[M+1]^+$.

【０２５３】

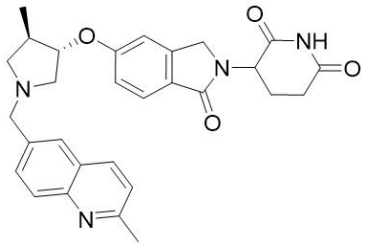
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－シクロプロピルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１００mg、０.３０mmol)のジクロロメタン(３

mL)溶液に、２－シクロプロピルキノリン－６－カルボアルデヒド(７２mg、０.３７mmol)、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２５８mg、１.２２mmol)およびトリエチルアミン(０.０５mL、０.３７mmol)を添加した。反応混合物を室温で１.５時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をＤＭＦに溶解し、次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：５.９６；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.２mg、０.０７３mmol、２４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 88.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.83-7.68 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 5.13 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.22 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 3.42 (m,1H), 3.25 (m, 2H), 3.07 (m, 1H), 2.92-2.73 (m, 2H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.20-2.10 (m, 2H), 1.16 (m, 4H); MS (ESI) m/z 511.0 $[M+1]^+$.

【０２５４】

実施例Ｓ４６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－シクロプロピルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２，６－ジオン

【化６９】



ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ,４Ｓ)－３－(ブロモメチル)－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｓ)－３－ヒドロキシ－４－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(３００mg、１.３８mmol)、２,６－ジメチルピリジン(６００mg、５.６０mmol)のアセトン(１５mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(０.１２mL、１.５３mmol)を０℃で滴加し、得られた溶液を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、反応混合物を濾過した。濾液に臭化ナトリウム(６００mg、５.８３mmol)を添加し、混合物を３時間、７５℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.２５mmol、９０％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 4.31 (m, 1H), 3.70 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.27 (m, 2H), 2.52 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

【０２５５】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｒ)－３－ヒドロキシ－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ,４Ｓ)－３－(ブロモメチル)－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(６００mg、２.１４mmol)のＤＭＳＯ(８mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(６００mg、１５.８６mmol)を０℃で数回に分けて添加し、得られた溶液を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.７４mmol、８１％収率)を無色油状物として得た。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 3.86 (m, 1H), 3.66-3.49 (m, 2H), 3.25-3.11 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.42 (s, 9H), 1.03-0.91 (d, 3H).

【０２５６】
ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｒ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート。３－(５－ブロモ－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(３５０mg、０.７９mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｒ)－３－ヒドロキシ－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(５００mg、２.４８mmol)、炭酸カリウム(１１０mg、０.８０mmol)、４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(１１mg、０.０４mmol)、キヌクリジン(２４mg、０.２２mmol)および(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ)フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(１０mg、０.０１mmol)の混合物のアセトニトリル(０.５０mL)／Ｎ,Ｎ－ジメチルアセトアミド(１.５mL)溶液を室温で１２時間、９０W青色ＬＥＤ照射しながら、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５０mg、０.２７mmol、３４％収率)を明黄色半固体として得た。MS (ESI) m/z 586.1 $[M+23]^+$.

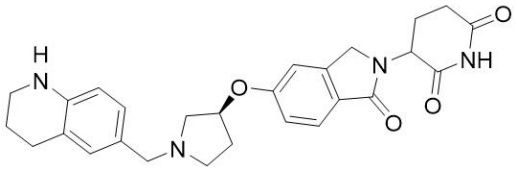
【０２５７】
３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ,４Ｒ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(２００mg、０.３５mmol)のＴＦＡ(５mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.２mL)を０℃で添加し、溶液を６０℃で２時間、窒素下に撹拌した。溶液を濃縮し、残渣にｐＨ約５まで重炭酸ナトリウムを添加し、濾過した。濾液を逆相フラッシュ(０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.２６mmol、７４％収率)を灰白色半固体として得た。MS (ESI) m/z 344.0 $[M+1]^+$.

【０２５８】
３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－メチルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)－オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０mg、０.２６mmol)および２－メチルキノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、トリエチルアミン(０.０８mL、０.５９mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１０mg、０.５２mmol)を０℃で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２２０nm；RT_1：６.５３；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２３.４mg、０.０４７mmol、１９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 8.02-7.92 (m, 2H), 7.83 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.75 (m ,1H), 4.61-4.35 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.33-3.21 (m, 1H), 2.98-2.85 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 4H), 2.71-2.56 (m, 2H), 2.48 (m, 1H), 2.16 (m, 1H), 1.26 (d, J = 6.7 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 499.1 $[M+1]^+$.

【０２５９】

実施例Ｓ４７．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((１,２,３,４－テトラヒドロキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７０】



１－(２,４－ジメトキシベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロキノリン。１,２,３,４－テトラヒドロキノリン(１ｇ、７.５１ｍｍｏｌ)および２,４－ジメトキシベンズアルデヒド(１.５ｇ、９.０１ｍｍｏｌ)のメタノール(１５ｍＬ)溶液に、酢酸(０.１ｍＬ)を、室温で添加した。０.５時間、０℃で撹拌後、ナトリウムシアノボロハイドライド(１.４４ｇ、２２.９２ｍｍｏｌ)を、０℃で窒素下、反応物に数回に分けて添加した。反応混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１.２ｇ、４.２２ｍｍｏｌ、５６％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ２８４.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０２６０】

１－(２,４－ジメトキシベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロキノリン－６－カルボアルデヒド。オキシ塩化リン(１.０８ｇ、７.０５ｍｍｏｌ)を無水ＤＭＦ(７７３ｍｇ、１０.５９ｍｍｏｌ)に０℃で滴加し、次いで、混合物を３０分間、この温度で撹拌した。反応混合物に１－(２,４－ジメトキシベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロキノリン(１ｇ、３.５３ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(２ｍＬ)溶液を滴加した。得られた混合物を１２時間、室温で撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４５０ｍｇ、１.４４ｍｍｏｌ、４０％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ３１２.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０２６１】

３－(５－(((Ｓ)－１－((１－(２,４－ジメトキシベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１５０ｍｇ、０.４６ｍｍｏｌ)、１－(２,４－ジメトキシベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロキノリン－６－カルボアルデヒド(１４２ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(９２ｍｇ、０.９１ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(８ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３８６ｍｇ、１.８２ｍｍｏｌ)を、０℃で添加した。次いで、反応混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００ｍｇ、０.３２ｍｍｏｌ、７１％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ６２５.３ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０２６２】

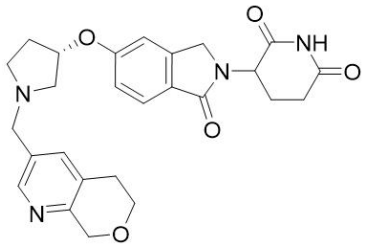
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((１,２,３,４－テトラヒドロキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(５－(((Ｓ)－１－((１－(２,４－ジメトキシベンジル)－１,２,３,４－テトラヒドロキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１８０ｍｇ、０.２９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(４ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(１ｍＬ)を、０℃で添加した。混合物を１時間、室温

で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を室温で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～１８Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：５.２６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３３.６mg、０.０７０mmol、２３％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.50 (s, 1H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.92 (m, 2H), 6.52-6.45 (m, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.48-4.44 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.50-3.42 (m, 3H), 3.30-3.21 (m, 3H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.83-2.76(m, 1H), 2.73-2.68 (m, 2H), 2.59-2.39 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 1.93-1.82 (m, 2H); MS (ESI) m/z 473.3 $[M-1]^-$.

【０２６３】

実施例Ｓ４８．３－(５－(((Ｓ)－１－((５,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７１】



(５,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－イル)メタノール。撹拌した６,８－ジヒドロ－５Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－カルボン酸(１５０mg、０.８４mmol)のＴＨＦ(８mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｎ　ＴＨＦ溶液、０.５mL、１.２５mmol)を、０℃で窒素下に添加した。次いで、反応混合物を１時間、この温度で撹拌した。混合物を水でクエンチし、濾過し、濃縮し、粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(５０mg、０.３０mmol、３６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 166.1 $[M+1]^+$.

【０２６４】

５,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－カルボアルデヒド。撹拌した(５,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－イル)メタノール(５０mg、０.３０mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(３９５mg、４.５４mmol)を室温で添加し、１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(４０mg、０.２４mmol、８１％収率)を得た。MS (ESI) m/z 164.1 $[M+1]^+$.

【０２６５】

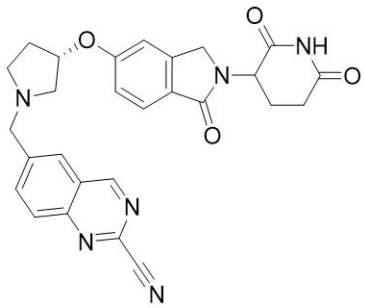
３－(５－(((Ｓ)－１－((５,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１８mmol)および５,８－ジヒドロ－６Ｈ－ピラノ[３,４－ｂ]ピリジン－３－カルボアルデヒド(３０mg、０.１８mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、トリエチルアミン(０.０５mL、０.３７mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５４mg、０.７３mmol)を０℃で添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液

を２５℃で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：X select CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～１７Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：７.９８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２０mg、０.０４２mmol、２３％収率)を明黄色半固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.53 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.36 (s, 1H), 5.15 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.51-4.40 (m, 2H), 4.01 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.58 (m, 1H), 3.00-2.86 (m, 3H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.49-2.31 (m, 2H), 2.20-2.16 (m , 1H). MS (ESI) m/z 477.1 $[M+1]^+$.

【０２６６】

実施例Ｓ４９．６－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)キナゾリン－２－カルボニトリル

【化７２】



６－メチルキナゾリン－２－カルボニトリル。撹拌した２－クロロ－６－メチル－キナゾリン(１６０mg、０.９０mmol)のＮＭＰ(５mL)溶液に、シアン化亜鉛(１２６mg、１.０７mmol)およびトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(６５mg、０.０７０mmol)を添加した。上記混合物を９０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.７１mmol、７９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 170.2 $[M+1]^+$.

【０２６７】

６－(ブロモメチル)キナゾリン－２－カルボニトリル。６－メチルキナゾリン－２－カルボニトリル(１００mg、０.５９mmol)の四塩化炭素(３mL)溶液に、ＮＢＳ(１２５mg、０.７０mmol)および過酸化ベンゾイル(１５mg、０.０６mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６０mg、０.２４mmol、４１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 248.1 $[M+1]^+$.

【０２６８】

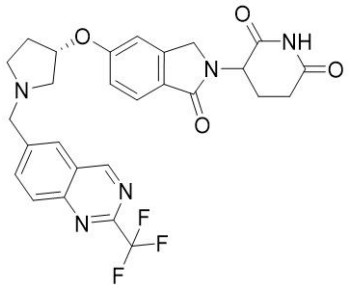
６－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)キナゾリン－２－カルボニトリル。６－(ブロモメチル)キナゾリン－２－カルボニトリル(６０mg、０.２４mmol)および３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(８０mg、０.２４mmol)のアセトニトリル(３mL)溶液に、炭酸カリウム(１００mg、０.７２mmol)を添加した。フラスコを５回排気し、

窒素でフラッシュした。混合物を５時間、室温で窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)および分取ＨＰＬＣ(カラム：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1：４.９７)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物ｔ(１６mg、０.０３２mmol、１３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.60 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.22 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.09-7.00 (m, 2H), 5.11-5.07 (m, 2H), 4.42 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.09-2.74 (m, 6H), 2.49-2.45 (m, 2H), 2.20-2.02 (m, 2H). MS (ESI) m/z 497.2 $[M+1]^+$.

【０２６９】

実施例Ｓ５０．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(トリフルオロメチル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７３】



６－メチル－２－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－ベンゾ[ｄ][１,３]オキサジン－４－オン。２－アミノ－５－メチル安息香酸(２ｇ、１３.２３mmol)のジクロロメタン(３０mL)溶液に、撹拌しながら、ゆっくりトリフルオロ酢酸無水物(３.５mL)を添加した。反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下蒸発させた。残渣を氷に注加し、濾過して、表題化合物(５００mg、２.１８mmol、１６％収率)を明黄色固体として得た。

【０２７０】

６－メチル－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(１Ｈ)－オン。６－メチル－２－(トリフルオロメチル)－４Ｈ－ベンゾ[ｄ][１,３]オキサジン－４－オン(５００mg、２.１８mmol)のＤＭＦ(１０mL)溶液をまず０℃で撹拌し、次いで、アンモニア(約２バール)下、室温に一夜温めた。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.５３mmol、７０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 229.0 $[M+1]^+$.

【０２７１】

４－クロロ－６－メチル－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン。６－メチル－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン－４(１Ｈ)－オン(３３０mg、１.３１mmol)のオキシ塩化リン(１０mL)溶液１００℃で３時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を冷却し、減圧下蒸発させた。残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウムおよび塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２２０mg、０.８９mmol、６８％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 246.9 $[M+1]^+$.

【０２７２】

６－メチル－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン。４－クロロ－６－メチル－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン(２００mg、０.８１mmol)の酢酸エチル(１０mL)溶液に、炭酸セシウム(７９０mg、２.４３mmol)および１０％パラジウム／炭素(１００mg、約５０％水で加湿)を窒素下に添加した。次いで、反応混合物を１時間、室温で、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を酢酸エチルで希釈し、濾過し、濃縮して、表題化合物(１６０mg、０.７５mmol、９３％収率)を得た。MS (ESI) m/z 213.1 [M+1]$^+$.

【０２７３】

６－(ブロモメチル)－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン。撹拌した６－メチル－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン(１５０mg、０.７０mmol)の四塩化炭素(１０mL)溶液に、ＮＢＳ(１５１mg、０.８５mmol)および過酸化ベンゾイル(１７mg、０.０７mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５０mg、０.５２mmol、７４％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 290.9 [M+1]$^+$.

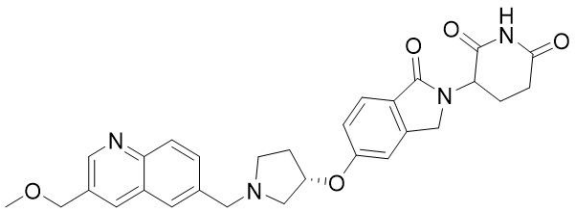
【０２７４】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(トリフルオロメチル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した６－(ブロモメチル)－２－(トリフルオロメチル)キナゾリン(６２mg、０.２１mmol)のアセトニトリル(３mL)溶液に、炭酸カリウム(８８mg、０.６４mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(７０mg、０.２１mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１時間、室温で撹拌した。得られた反応混合物を濾過し、室温で減圧下に濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３５Ｂを７分間、２５４／２１０nm；RT_1：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３４.３mg、０.０６mmol、２９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.68 (s, 1H), 8.24-8.18 (m, 3H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.11-7.01 (m, 2H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.18-3.09 (m, 1H), 3.08-2.91 (m, 3H), 2.84-2.72 (m, 2H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.22-2.02 (m, 2H). MS (ESI) m/z 540.1 [M+1]$^+$.

【０２７５】

実施例Ｓ５１．３－(５－(((Ｓ)－１－((３－(メトキシメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７４】



(６－ブロモキノリン－３－イル)メタノール。撹拌したメチル ６－ブロモキノリン－３－カルボキシラート(５００mg、１.８８mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５M　ＴＨＦ溶液、０.７５mL、１.８８mmol)を、０℃で

窒素下に添加した。次いで、反応混合物を０.５時間、０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、無水硫酸ナトリウムを添加し、濾過し、濃縮して、表題化合物(３８０mg、１.６０mmol、８８％収率)を橙色固体として得た。MS (ESI) m/z 238.0 [M+1]$^+$.

【０２７６】

６－ブロモ－３－(メトキシメチル)キノリン。撹拌した(６－ブロモキノリン－３－イル)メタノール(３８０mg、１.６０mmol)のＴＨＦ(１５mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、６５mg、１.６３mmol)を、０℃で添加し、得られた混合物を３０分間、室温で撹拌し、次いで、ヨードメタン(３３９mg、２.３９mmol)を添加した。反応混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２６０mg、１.０３mmol、６４％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 252.0 [M+1]$^+$.

【０２７７】

３－(メトキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。６－ブロモ－３－(メトキシメチル)キノリン(２４０mg、０.９５mmol)、ギ酸ナトリウム(１２９mg、１.９０mmol)、酢酸パラジウム(II)(２１mg、０.００９４mmol)および１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(７６mg、０.１９mmol)のＤＭＳＯ(１０mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド(１１８mg、１.４３mmol)を添加した。混合物を１２０℃で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.３９mmol、４１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 202.2 [M+1]$^+$.

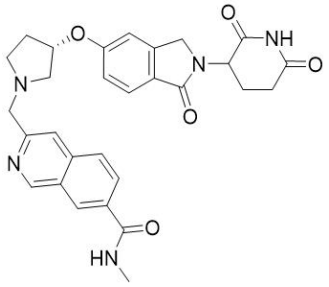
【０２７８】

３－(５－(((Ｓ)－１－((３－(メトキシメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(メトキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(７０mg、０.３５mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１１５mg、０.３５mmol)およびトリエチルアミン(０.１０mL、０.６９mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２９５mg、１.３９mmol)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた反応混合物を濾過し、２５℃で減圧下に濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun Fire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３０Ｂを７分間、２５４／２１０nm；RT_1：４.５２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３５.１mg、０.０６８mmol、１９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.87 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.87 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.18-5.08 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.40-3.34 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.91-2.84 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.59-2.41 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 515.2 [M+1]$^+$.

【０２７９】

実施例Ｓ５２．３－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド

【化７５】



(７－ブロモイソキノリン－３－イル)メタノール。撹拌したメチル ７－ブロモイソキノリン－３－カルボキシラート(５００mg、１.８８mmol)のＴＨＦ(４mL)およびエタノール(０.４０mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(１４２mg、３.７６mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(３５０mg、１.４７mmol、７８％収率)を明黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく直接次工程で使用した。MS (ESI) m/z 238.1 [M+1]$^+$.

【０２８０】

７－ブロモ－３－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)イソキノリン。撹拌した(７－ブロモ－３－イソキノリル)メタノール(３５０mg、１.４７mmol)のＴＨＦ(１５mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、７０mg、１.７５mmol)およびｔｅｒｔ－ブチルクロロジフェニルシラン(８０８mg、２.９４mmol)を、０℃で窒素下、連続的に添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４５０mg、０.９４mmol、６４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 476.1 [M+1]$^+$.

【０２８１】

メチル ３－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)イソキノリン－７－カルボキシラート。(７－ブロモ－３－イソキノリル)メトキシ－ｔｅｒｔ－ブチル－ジフェニル－シラン(４５０mg、０.９４mmol)のメタノール(１５mL)溶液に、１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン－パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体(７７mg、０.０９mmol)およびトリエチルアミン(０.３９mL、２.８３mmol)を添加した。次いで、反応混合物を１２時間、１２０℃で、５０バール一酸化炭素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３８０mg、０.８３mmol、８８％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 456.1 [M+1]$^+$.

【０２８２】

３－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド。メチル ３－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)イソキノリン－７－カルボキシラート(３８０mg、０.８３mmol)のエタノール中３０％メチルアミン(４mL)溶液を、１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～３５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３６０mg、０.７９mmol、９４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 455.3 [M+1]$^+$.

【０２８３】

３－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド。撹拌した３－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド(３２０mg、０.７０mmol)のＴＨＦ(７mL)溶液に、トリエチルアミン

トリヒドロフルオライド(２.３ｇ、１４.２６ｍｍｏｌ)を室温で添加し、５時間、この温度で撹拌した。反応混合物を濃縮して、表題化合物(１５０ｍｇ、０.６９ｍｍｏｌ、９８％収率)を明黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく直接次工程で使用した。MS (ESI) m/z 217.2 $[M+1]^+$.

【０２８４】

３－ホルミル－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド。撹拌した３－(ヒドロキシメチル)－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド(１４０ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(４ｍＬ)溶液に、二酸化マンガン(５６３ｍｇ、６.４７ｍｍｏｌ)を室温で添加し、３時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ、２５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 215.2 $[M+1]^+$.

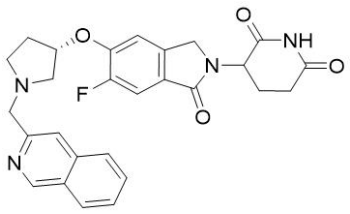
【０２８５】

３－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド。撹拌した３－ホルミル－Ｎ－メチルイソキノリン－７－カルボキサミド(３０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(４６ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０.０４ｍＬ、０.２８ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(３ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１９ｍｇ、０.５６ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、室温で濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun fire prep C18カラム、３０×１５０、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２Ｂ～２５Ｂを８分間；２５４／２２０ｎｍ；RT_1：７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４.６ｍｇ、０.０２８ｍｍｏｌ、２０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.25 (s, 1H), 8.46 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08-8.06 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.61 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 6.99-6.94 (m, 2H), 5.07-4.98 (m, 2H), 4.37-4.24 (m, 4H), 3.46 (m, 1H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.22-3.14 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.79-2.65 (m, 2H), 2.41-2.33 (m, 2H), 2.11-2.03 (m, 2H); MS (ESI) m/z 528.2 $[M+1]^+$.

【０２８６】

実施例Ｓ５３．３－(６－フルオロ－５－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７６】



メチル ４－ブロモ－２－(ブロモメチル)－５－フルオロベンゾエート。撹拌したメチル４－ブロモ－５－フルオロ－２－メチルベンゾエート(１.８ｇ、７.２９ｍｍｏｌ)の四塩化炭素(２５ｍＬ)溶液に、ＮＢＳ(９３０ｍｇ、８.７４ｍｍｏｌ)および２,２’－アゾビス(２－メチルプロピオニトリル)(１７９ｍｇ、１.０９ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた反応混合物を濃縮した。残渣に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エ

チルの石油エーテル溶液)で精製して、出発物質を含む表題化合物(２．４ｇ、７．３６ｍｍｏｌ、１０１％収率)を明黄色油状物として得た。

【０２８７】

メチル ２－(((２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)アミノ)メチル)－４－ブロモ－５－フルオロベンゾエート。撹拌したメチル ４－ブロモ－２－(ブロモメチル)－５－フルオロベンゾエート(２．４ｇ、７．３６ｍｍｏｌ)および２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－アミン(２．４８ｇ、８．１ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５０ｍＬ)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１．１３ｍＬ、１４．７３ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２．６ｇ、４．７１ｍｍｏｌ、６４％収率)を橙色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 551.1 [M+1]$^+$.

【０２８８】

２－(２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－５－ブロモ－６－フルオロイソインドリン－１－オン。メチル ２－(((２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)アミノ)メチル)－４－ブロモ－５－フルオロベンゾエート(２．５９ｇ、４．７ｍｍｏｌ)の酢酸(３ｍＬ)溶液を、１００℃で０．５時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１．４ｇ、２．６９ｍｍｏｌ、５７％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 518.9 [M+1]$^+$.

【０２８９】

２－(２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－６－フルオロ－５－ヒドロキシイソインドリン－１－オン。２－(２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－５－ブロモ－６－フルオロイソインドリン－１－オン(１．３８ｇ、２．６６ｍｍｏｌ)の乾燥ＤＭＦ(２０ｍＬ)溶液に、メタンスルホナト(２－(ジ－ｔ－ブチルホスフィノ)－３－メトキシ－６－メチル－２’,４’,６’－トリ－ｉ－プロピル－１,１’－ビフェニル)(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(６７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ)、(Ｅ)－ベンズアルデヒドオキシム(３８５ｍｇ、３．１９ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(１．７３ｇ、５．３１ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を３時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１．０２ｇ、２．２３ｍｍｏｌ、８４％収率)を明橙色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 457.1 [M+1]$^+$.

【０２９０】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－３－((２－(２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌した２－(２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－６－フルオロ－５－ヒドロキシイソインドリン－１－オン(１ｇ、２．１９ｍｍｏｌ)、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｒ)－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(４１０ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ)およびトリフェニルホスフィン(８６２ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ)のトルエン(２０ｍＬ)溶液に、アゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(７５６ｍｇ、３．２９ｍｍｏｌ)を添加した。次いで、反応混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１．２５ｇ、１．９９ｍｍｏｌ、９１％収率)を灰白色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 626.3 [M+1]$^+$.

【０２９１】

ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラー

ト。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－((２－(２,６－ビス(ベンジルオキシ)ピリジン－３－イル)－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート(１.２４ｇ、１.９８mmol)のエタノール(１００mL)溶液に、Ｐｄ(ＯＨ)$_2$／Ｃ(１.２ｇ、１１.２８mmol)を、窒素下に添加した。次いで、反応混合物を２時間、室温で、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(５００mg、１.１１mmol、５６％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）m/z 446.2 [M-1]$^-$.

【０２９２】

３－(６－フルオロ－１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ）－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－６－フルオロ－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート(４７０mg、１.０５mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ＴＦＡ(１mL、１.０５mmol)を室温で添加し、１時間、この温度で撹拌したを添加した。混合物を濃縮して、表題化合物(３００mg、０.８６mmol、８２％収率)を得て、これをさらに精製することなく、直接次工程で使用した。ＭＳ（ＥＳＩ）m/z 348.2 [M+1]$^+$.

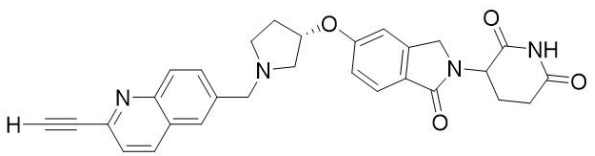
【０２９３】

３－(６－フルオロ－５－(((Ｓ)－１－(イソキノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(６－フルオロ－１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１５０mg、０.４３mmol)、イソキノリン－３－カルボアルデヒド(６８mg、０.４３mmol)およびトリエチルアミン(０.１５mL、０.８７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３６６mg、１.７３mmol)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を２５℃で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun fire prep C18カラム、３０×１５０、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～２０Ｂを１０分間；RT_1：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７６.６mg、０.１５mmol、３６％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.30 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.99-7.91 (m, 2H), 7.83-7.81 (m, 1H), 7.73-7.71 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 9.8, 3.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.25 (m, 1H), 5.15-5.10 (m, 1H), 4.51-4.35 (m, 4H), 3.68-3.57 (m, 1H), 3.51-3.47 (m, 2H), 3.31-3.25 (m, 1H), 2.90-2.84 (m, 1H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.62-2.39 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 1H), 2.17-2.11 (m, 1H). MS (ESI) m/z 489.1 [M+1]$^+$.

【０２９４】

実施例Ｓ５４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－エチニルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７７】



(２－クロロキノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(４１０mg、１.８５mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、１.６mL、４mmol)を、０℃で窒素下に

滴加した。次いで、反応混合物を温め、２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２Ｍ水溶液、５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを２０ｍＬ　ＴＨＦおよび１０ｍＬ　メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(３５０ｍｇ、１.８０ｍｍｏｌ、９７％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 194.0 [M+1]$^+$.

【０２９５】

２－クロロキノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－クロロ－６－キノリル)メタノール(３８０ｍｇ、１.９６ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(２ｍＬ)溶液に、酸化マンガン(IV)(３４１ｍｇ、３.９０ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(３００ｍｇ、１.５６ｍｍｏｌ、７９％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 192.1 [M+1]$^+$.

【０２９６】

２－((トリメチルシリル)エチニル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－クロロキノリン－６－カルボアルデヒド(１５０ｍｇ、０.７８ｍｍｏｌ)、エチニル(トリメチル)シラン(１５３ｍｇ、１.６ｍｍｏｌ)のアセトニトリル(６ｍＬ)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(６４ｍｇ、０.０９２ｍｍｏｌ)、トリエチルアミン(０.５４ｍＬ、３.９ｍｍｏｌ)、ヨウ化銅(Ｉ)(３０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)を室温で添加した。次いで、反応混合物を６０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(８５ｍｇ、０.３３ｍｍｏｌ、４２％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 254.1 [M+1]$^+$.

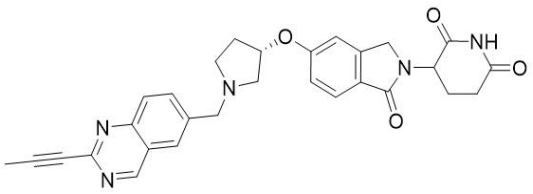
【０２９７】

３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－１－[[２－(２－トリメチルシリルエチニル)－６－キノリル]メチル]ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－(２－トリメチルシリルエチニル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４５.６ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(１１８ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)、トリエチルアミン(０.０５ｍＬ、０.３７ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５４ｍｇ、０.７３ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を直接逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(７０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、６８％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 567.2 [M+1]$^+$.

【０２９８】

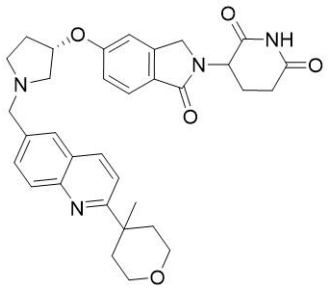
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－エチニルキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－１－[[２－(２－トリメチルシリルエチニル)－６－キノリル]メチル]ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(８０ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(４６ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)を、０℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに逆相半分取ＨＰＬＣ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(３.７ｍｇ、０.００７ｍｍｏｌ、５％収率)を明橙色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.00- 7.86 (m, 2H), 7.79 (m, 1H), 7.61 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.13-4.95 (m, 2H), 4.46 (s, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.90-3.76 (m, 2H), 3.02-2.84 (m, 2H), 2.84-2.68 (m, 2H), 2.65-2.52 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 1.98 (s, 1H), 1.85 (d, J = 7.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z 495.2 [M+1]$^+$.

【０２９９】
実施例Ｓ５５．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(プロプ－１－イン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化７８】



２－(プロプ－１－イン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。２－クロロキナゾリン－６－カルボアルデヒド(９０mg、０.４７mmol)、プロプ－１－イン(１８７mg、４.６７mmol)、ヨウ化銅(Ｉ)(１８mg、０.０９５mmol)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(３４mg、０.０５mmol)の混合物のＴＨＦ(１mL)溶液に、トリエチルアミン(０.４１mL、２.３４mmol)を添加し、混合物をマイクロ波リアクターで、１３０℃で１時間、マイクロ波照射で加熱した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２０mg、０.１０mmol、２２％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 197.1 $[M+1]^+$.
【０３００】
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(プロプ－１－イン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(プロプ－１－イン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(２０mg、０.１０mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(７０mg、０.２１mmol)およびトリエチルアミン(４０mg、０.４０mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９５mg、０.４５mmol)を添加した。混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：６Ｂ～２６Ｂを７分間；RT_1：５.７５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１０.５mg、０.０２mmol、２０％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.59 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19-8.11 (m, 1H), 8.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (m, 1H), 5.10-4.99 (m, 1H), 4.68 (m, 2H), 4.43-4.24 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 2.87 (m, 1H), 2.64 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.06-1.94 (m, 1H); MS (ESI) m/z 510.3 $[M+1]^+$.
【０３０１】
実施例Ｓ５６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化７９】



６－ブロモ－２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した１－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エタン－１－オン(１１２６mg、７.９２mmol)および(２－アミノ－５－ブロモフェニル)メタノール(８００mg、３.９６mmol)のトルエン(２５mL)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(６４０mg、７.９２mmol)を、室温で添加した。次いで、混合物を１１０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(４０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(４９０mg、１.６０mmol、４０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 306.1 [M+1]+.

【０３０２】

２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(４７０mg、１.５３mmol)の１,４－ジオキサン(１２.５mL)および水(２.５mL)溶液に、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(３０８mg、２.３０mmol)、１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン－パラジウム(II)ジクロライドジクロロメタン複合体(１２５mg、０.１５mmol)および炭酸ナトリウム(４８８mg、４.６０mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２９０mg、１.１４mmol、７４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 254.2 [M+1]+.

【０３０３】

２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(２８０mg、１.１１mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(２５９mg、２.２１mmol)およびクエン酸(４６４mg、２.２１mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(４１mg、０.１１mmol)を窒素下に添加した。反応混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。次いで、反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(５９１mg、２.７６mmol)を添加し、１時間撹拌した。得られた反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でｐＨ約７に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物(２００mg、０.７８mmol、７０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.1 [M+1]+.

【０３０４】

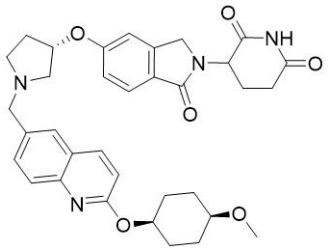
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.３９mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１２９mg、０.３９mmol)およびトリエチルアミン(０.１１mL、０.７８mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイ

ドライド(３３２mg、１.５７mmol)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を室温で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun fire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～２０Ｂを１１分間、２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$：１０.３８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.６mg、０.０６８mmol、１７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.28-8.21 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.12-7.01 (m, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.16-4.04 (m, 2H), 3.84-3.81 (m, 2H), 3.66-3.59 (m, 2H), 3.25-3.18 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.97-2.88 (m, 2H), 2.83-2.73 (m, 1H), 2.53-2.41 (m, 4H), 2.21-2.08 (m, 2H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.38 (s, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$.

【０３０５】

実施例Ｓ５７.(３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(((１Ｓ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８０】



６－ブロモキノリン－２－オール。撹拌した６－ブロモ－２－クロロ－キノリン(１ｇ、４.１２mmol)の４－メトキシシクロヘキサノール(６mL)溶液に、カリウム ２－メチルプロパン－２－オラート(２.３ｇ、２０.５mmol)を添加した。上記混合物を１２０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(６００mg、２.６８mmol、６５％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 223.8 $[M+1]^+$.

【０３０６】

６－ブロモ－２－((４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン。６－ブロモキノリン－２－オール(６００mg、２.６８mmol)、４－メトキシシクロヘキサノール(３４８mg、２.６８mmol)、トリフェニルホスフィン(１０５３mg、４.０２mmol)およびアゾジカルボン酸ジイソプロピル(８１３mg、４.０２mmol)のトルエン(１０mL)溶液を、１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。次いで、溶液を濃縮した。残渣に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４００mg、１.１９mmol、４４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 336.1 $[M+1]^+$.

【０３０７】

２－(((１Ｓ,４Ｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)－６－ビニルキノリン。撹拌した６－ブロモ－２－((４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン(３００mg、０.８９mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１４３mg、１.０７mmol)の１,４－ジオキサン(６mL)および水(０.５ml)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(７５mg、０.０６４mmol)および炭酸セシウム(５８０mg、１.７８mmol)

を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。次いで、残渣をさらに次の条件のAnal-SFC(カラム：Chiralpak AD-H SFC、５×２５cm、５μｍ；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：エタノール：ヘキサン＝１：１(２Ｍアンモニアのメタノール溶液)；流速：１５０mL／分；勾配：３０％Ｂ；２２０nm；RT_1：３.３；RT_2：３.８９；注入量：３ml；ランの回数：１０)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１４mmol、１６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+1]^+$.

【０３０８】

２－(((１Ｓ,４Ｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－((４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)－６－ビニルキノリン(４０mg、０.１４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(３３mg、０.２８mmol)、オスミウム酸カリウム(６mg、０.０１６mmol)およびクエン酸(５４mg、０.２８mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(９０mg、０.４２mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３０mg、０.１０mmol、７１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.1 $[M+1]^+$.

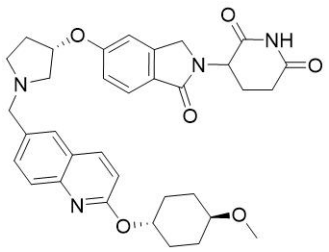
【０３０９】

(３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(((１Ｓ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(((１Ｓ,４Ｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒド(３０mg、０.１０mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(５３mg、０.１６mmol)およびトリエチルアミン(３５mg、０.３５mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９０mg、０.４２mmol)を添加した。混合物を４８時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～５％Ｂを２分間かけて、５％Ｂ～２５％Ｂを１０分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：１０.３８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１２.２mg、０.０２mmol、２０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.18-8.16 (m, 1H), 7.79-7.67 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.15-6.88 (m, 3H), 5.21-5.18 (m, 1H), 5.10-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.75 (m, 1H), 2.71-2.67 (m, 1H), 2.63-2.55 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H), 2.04-1.91 (m, 3H), 1.90-1.77 (m, 1H), 1.61-1.47 (m, 2H), 1.40-1.37 (m, 2H); MS (ESI) m/z 599.3 [M+1]+.

【０３１０】

実施例Ｓ５８．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(((１Ｒ,４Ｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８１】



２－(((１Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)－６－ビニルキノリン。粗製化合物(２００mg)を次の条件のAnal-SFCで精製した：カラム：Chiralpak AD-H SFC、５×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：エタノール：ヘキサン＝１：１(２Ｍアンモニアのメタノール溶液)；流速：１５０mL／分；勾配：３０％Ｂ；２２０nm；ＲＴ$_1$：３.３；ＲＴ$_2$：３.８９；注入量：３ml；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５５mg、０.１９mmol、２７％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 284.2 [M+1]$^+$.

【０３１１】

２－(((１Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(((１Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)－６－ビニルキノリン(５５mg、０.１９mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(８mg、０.０２mmol)、４－メチル－モルホリン４－オキシド(４５mg、０.３９mmol)およびクエン酸(８３mg、０.３９mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１２４mg、０.５８mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.１７mmol、８９％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.1 [M+1]$^+$.

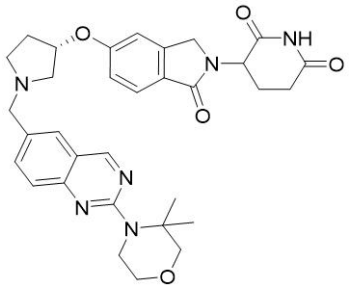
【０３１２】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(((１Ｒ,４Ｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(((１Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１７mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(４０mg、０.４mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、トリアセトキシボロハイドライド(１４０mg、０.６６mmol)を添加した。混合物を４８時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１０％Ｂを２分間かけて、１０％Ｂ～３０％Ｂを１０分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２４.２mg、０.０４mmol、２３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22-8.15 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72-7.58 (m, 3H), 7.10 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03-6.92 (m, 2H), 5.28 (m, 1H), 5.06-5.01 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.20 (m, 1H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.98-2.85 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.61 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.91-1.64 (m, 9H); MS (ESI) m/z 599.3 [M+1]$^+$.

【０３１３】

実施例Ｓ５９．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８２】



４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－３,３－ジメチルモルホリン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(３００mg、１.２３mmol)のＮＭＰ(１２mL)溶液に、３,３－ジメチルモルホリン(４２０mg、３.６５mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.４２mL、２.４８mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.３７mmol、３０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 321.9 $[M+1]^+$.

【０３１４】

３,３－ジメチル－４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。撹拌した４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－３,３－ジメチル－モルホリン(１２０mg、０.３７mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(６０mg、０.４５mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(３２mg、０.０３mmol)および炭酸セシウム(２４２mg、０.７４mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.３０mmol、８１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.1 $[M+1]^+$.

【０３１５】

２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した３,３－ジメチル－４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン(８０mg、０.３０mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１１mg、０.０３mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(７０mg、０.５９mmol)およびクエン酸(１２７mg、０.５９mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１９０mg、０.８９mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１５mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 272.2 $[M+1]^+$.

【０３１６】

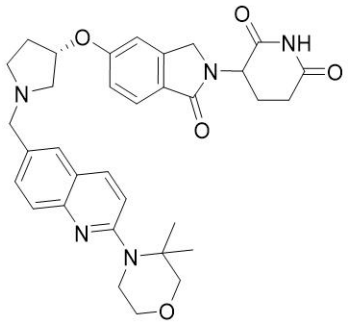
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１５mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(８０mg、０.２４mmol)および

トリエチルアミン(５０mg、０.５０mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３５Ｂを７分間、２５４／２２０nm；RT_1：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２５.４mg、０.０４３mmol、２９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.12 (t, J = 0.8 Hz, 1H), 7.85-7.78 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.12-7.03 (m, 2H), 5.12-5.09 (m, 2H), 4.44 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.09-3.90 (m, 6H), 3.53 (s, 2H), 3.24-3.22 (m, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.48-2.44 (m, 2H), 2.13-2.10 (m, 2H), 1.61 (s, 6H); MS (ESI) m/z 585.4 $[M+1]^+$.

【０３１７】

実施例Ｓ６０．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８３】



メチル ２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(１００mg、０.４５mmol)のトルエン(５mL)溶液に、３,３－ジメチルモルホリン(８０mg、０.６９mmol)、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ジメチルアミノフェニルホスフィン(１１mg、０.０４mmol)、メタンスルホナト{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)フェニル]ジ－ｔ－ブチルホスフィノ}(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(４３mg、０.０６７mmol)および炭酸セシウム(４４０mg、１.３５mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、１００℃で窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(９９mg、０.３３mmol、７３％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 301.0 $[M+1]^+$.

【０３１８】

(２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－(３,３－ジメチルモルホリン－４－イル)キノリン－６－カルボキシラート(９０mg、０.３０mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５M ＴＨＦ溶液、０.２４mL、０.４７mmol)を、０℃で窒素下に滴加した。次いで、反応混合物を温め、２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２M水溶液、１mL、２mmol)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを１０mL ＴＨＦおよび５mL メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(８０mg、０.２９mmol、９７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 273.2 $[M+1]^+$.

【０３１９】

２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した[２－(３,３－ジメチルモルホリン－４－イル)－６－キノリル]メタノール(８０mg、０.２９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(１６０mg、０.３８mmol)を、０℃で添加した。次いで、反応混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(５５mg、０.２０mmol、６９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 271.1 $[M+1]^+$.

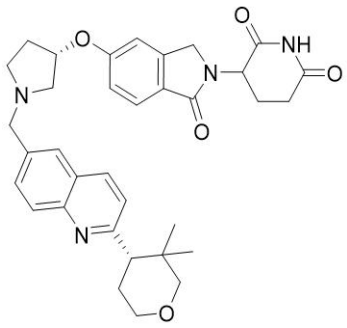
【０３２０】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(３,３－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－(３,３－ジメチルモルホリン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１８mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７０mg、０.１６mmol)、トリエチルアミン(０.０５mL、０.３３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５４mg、０.７３mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３５Ｂを７分間、２５４／２２０nm；rt_1：４.８２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７０mg、０.１２mmol、６７％収率)を黄色油状物として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.03 (dd, J = 9.1, 1.1 Hz, 1H), 7.70-7.51 (m, 4H), 7.26 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.40 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.69 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.35-2.27 (m, 2H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.48 (s, 6H). MS (ESI) m/z 584.3 $[M+1]^+$.

【０３２１】

実施例Ｓ６１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８４】



Ｎ－メトキシ－N,３,３－トリメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド。撹拌した３,３－ジメチルテトラヒドロピラン－４－カルボン酸(１.０g、６.３２mmol)のジクロロメタン(２０mL)溶液に、Ｎ－メトキシメタンアミン；塩酸塩(１.１g、１１.３mmol)およびＣＤＩ(１.１g、６.７８mmol)を室温で添加した。次いで、混合物を１２時間、室温で窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(２０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.７３mmol、２７％収率)を黄色固体とし

て得た。MS (ESI) m/z 202.2 [M+1]$^+$.

【0322】

1－(3,3－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)エタン－1－オン。撹拌したN－メトキシ－N,3,3－トリメチル－テトラヒドロピラン－4－カルボキサミド(600mg、2.96mmol)のTHF(20mL)溶液に、臭化メチルマグネシウム(1.5Mのジエチルエーテル溶液、2mL、3mmol)を、0℃で滴加し、混合物を室温で2時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(400mg、2.55mmol、86%収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 157.1 [M+1]$^+$.

【0323】

6－ブロモ－2－(3,3－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)キノリン。撹拌した1－(3,3－ジメチルテトラヒドロピラン－4－イル)エタノン(400mg、2.55mmol)のトルエン(10mL)溶液に(2－アミノ－5－ブロモ－フェニル)メタノール(773mg、3.83mmol)、リチウムtert－ブトキシド(616mg、7.7mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を12時間、100℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(30～80%アセトニトリル+0.05%重炭酸アンモニウム水溶液、20分間かけて)で精製して、表題化合物(200mg、0.62mmol、24%収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 320.1 [M+1]$^+$.

【0324】

2－(3,3－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－6－ビニルキノリン。6－ブロモ－2－(3,3－ジメチルテトラヒドロピラン－4－イル)キノリン(353mg、1.10mmol)の1,4－ジオキサン(10mL)および水(2mL)溶液に、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(300mg、2.24mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(182mg、0.24mmol)および炭酸ナトリウム(116.9mg、1.13mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を80℃で4時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0～30%酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(160mg、0.60mmol、54%収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 268.1 [M+1]$^+$.

【0325】

(S)－2－(3,3－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－6－ビニルキノリン。2－(3,3－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－6－ビニルキノリン(160mg、0.60mmol)を次の条件の分取SFCで精製した：カラム：Chiralpak IH、2×25cm、5μm；移動相A：ヘキサン(0.5%2Mアンモニア－メタノール)－－HPLC、移動相B：エタノール－－HPLC；流速：20mL／分；勾配：3%B～3%Bを7.5分間；波長：220／254nm；RT_1(分)：4.76；RT_2(分)：5.80；サンプル溶媒：エタノール－－HPLC；注入量：0.5mL；ランの回数：13。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(31mg、0.12mmol、20%収率)を得た。MS (ESI) m/z 268.1 [M+1]$^+$.

【0326】

(S)－2－(3,3－ジメチルテトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)キノリン－6－カルボアルデヒド。撹拌した2－[(4S)－3,3－ジメチルテトラヒドロピラン－4－イル]－6－ビニル－キノリン(31mg、0.12mmol)、4－メチルモルホリンN－オキシド(26.3mg、0.22mmol)およびクエン酸(43mg、0.22mmol)の水(2mL)およびtert－ブタノール(2mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(4mg、0.010mmol)を添加した。反応混合物を室温で3時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(75mg、0.35mmol)を上記混合物に添加した。得られた混合物を1時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物にpH約7まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸

エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３０mg、０.１１mmol、９２％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.2 [M+1]$^+$.

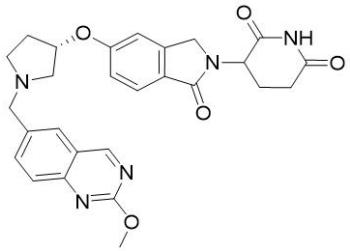
【０３２７】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－[(４Ｓ)－３,３－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル]キノリン－６－カルボアルデヒド(２５mg、０.０９２mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(５６mg　０.１３mmol)、トリエチルアミン(０.０３mL、０.２２mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９４mg、０.４４mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２７％Ｂを７分間かけて、２７％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.９８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４５.３mg、０.０７８mmol、８５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.44 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.21-8.07 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.25 (m, 1H), 3.08 (m, 1H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.66-2.57 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03-1.95 (m, 1H), 1.57-1.49 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); MS (ESI) m/z 583.2 [M+1]$^+$.

【０３２８】

実施例Ｓ６２.３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メトキシキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８５】



６－ブロモ－２－メトキシキナゾリン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(５００mg、２.０５mmol)のメタノール(６mL)溶液に、ナトリウムメトキシド(３０％メタノール溶液、２mL)を添加した。上記混合物を７０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(４００mg、１.６７mmol、８１％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 238.9 [M+1]$^+$.

【０３２９】

２－メトキシ－６－ビニルキナゾリン。撹拌した６－ブロモ－２－メトキシキナゾリン(４００mg、１.６７mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(２６９mg、２.０１mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、テトラキス(トリフ

ェニルホスフィン)パラジウム(１４１mg、０.１２mmol)および炭酸セシウム(１０８７mg、３.３５mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１８０mg、０.９６mmol、５７％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 187.0 $[M+1]^+$.

【０３３０】

２－メトキシキナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－メトキシ－６－ビニル－キナゾリン(１００mg、０.５４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(２０mg、０.０５mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１２６mg、１.０７mmol)およびクエン酸(２３０mg、１.２０mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(３４５mg、１.６１mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(５０mg、０.２６mmol、４８％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 189.2 $[M+1]^+$.

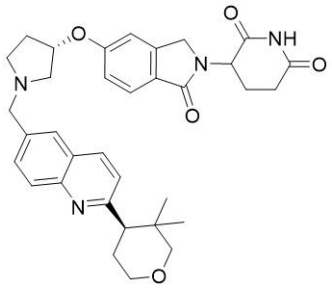
【０３３１】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－メトキシキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－メトキシキナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２６mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１８３mg、０.５６mmol)およびトリエチルアミン(１０４mg、１.０３mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、トリアセトキシボロハイドライド(２４８mg、１.１７mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３５Ｂを７分間；RT_1：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０.５mg、０.０６１mmol、２２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.33 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 8.06-7.97 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10-7.03 (m, 2H), 5.16-5.08 (m, 2H), 4.49-4.38 (m, 2H), 4.11 (m, 5H), 3.23-3.20 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.79-2.75 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H); MS (ESI) m/z 502.2 $[M+1]^+$.

【０３３２】

実施例Ｓ６３．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８６】



(Ｒ)－２－(３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。２－(３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノ

リン(１６０mg、０.６０mmol)を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３％Ｂ～３％Ｂを７.５分間；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：４.７６；RT_2(分)：５.８０；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.５mL；ランの回数：１３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０mg、０.１１mmol、１９％収率)を得た。MS (ESI) m/z 268.1 $[M+1]^+$.

【０３３３】

(Ｒ)－２－(３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－２－(３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(３０mg、０.１１mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(２６.３mg、０.２２mmol)およびクエン酸(４３mg、０.２２mmol)の水(２mL)およびｔｅｒｔ－ブタノール(２mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(４mg、０.０１mmol)を添加した。反応混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(７５mg、０.３５mmol)を上記混合物に添加した。得られた混合物を１時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２８mg、０.１０mmol、９３％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.2 $[M+1]^+$.

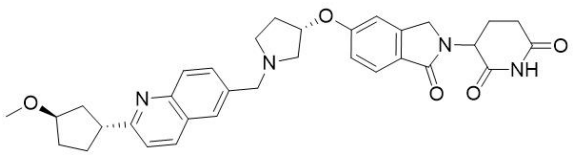
【０３３４】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｒ)－２－(３,３－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２５mg、０.０９０mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(５６mg、０.１３mmol)、トリエチルアミン(２０mg、０.２mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９４mg、０.４４mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun fire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２７％Ｂを７分間かけて、波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.９８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３４.９mg、０.０６０mmol、６７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.188.07 (m, 2H), 7.92 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.04 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.08-4.01 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 7H), 3.25 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.07 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04-1.94 (m, 1H), 1.55-1.50 (m, 1H), 0.90 (s, 3H), 0.74 (s, 3H); MS (ESI) m/z 583.3 [M+1]+.

【０３３５】

実施例Ｓ６４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８７】



(２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(４６０mg、１.８９mmol)の生成物を分取キラル－ＨＰＬＣ(カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：Ｈｅｘ(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：２０％Ｂ～２０％Ｂを１４分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：５.９２１；RT_2(分)：１０.２６；サンプル溶媒：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；注入量：０.５mL；ランの回数：５)で分割して、表題化合物(３番目のピーク、６０mg、０.２３mmol、１３％収率)を得た。MS (ESI) m/z 258.2 $[M+1]^+$.

【０３３６】

２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(６０mg、０.２３mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、二酸化マンガン(２０３mg、２.３３mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物(６０mg、０.２３mmol、１００％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.1 $[M+1]^+$.

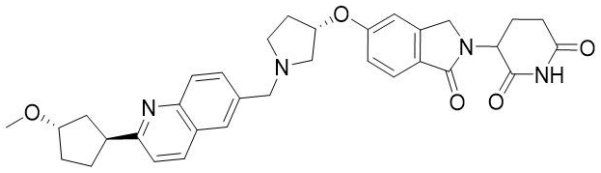
【０３３７】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２３mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(４７mg、０.４７mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１９２mg、０.９１mmol)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun fire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：５.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３２.６mg、０.０５７mmol、２５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.34-8.22 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 5.13 (dd, J = 13.6, 5.4 Hz, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.21-4.15 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.63-3.45 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.83-2.72 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.06-1.88 (m, 4H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$.

【０３３８】

実施例Ｓ６５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化８８】



(２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(４６０mg、１.７９mmol)の生成物を、分取キラル－ＨＰＬＣ(カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：Ｈｅｘ(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：２０％Ｂ～２０％Ｂを１４分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：５.９２１；RT_2(分)：１０.２６；サンプル溶媒：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；注入量：０.５mL；ランの回数：５)で分割して、表題化合物(４番目のピーク、４０mg、０.１５mmol、８％収率)を得た。MS (ESI) m/z 258.2 $[M+1]^+$.

【０３３９】

２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(４０mg、０.１５mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、二酸化マンガン(１３５mg、１.５５mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、減圧下濃縮して、表題化合物(４０mg、０.１５mmol、１００％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.1 $[M+1]^+$.

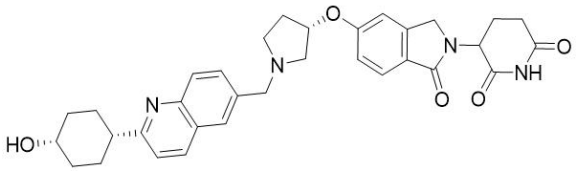
【０３４０】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１５mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７０mg、０.１６mmol)およびトリエチルアミン(３２mg、０.３２mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３４mg、０.６３mmol)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sun fire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：５.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２９.１mg、０.０５mmol、３２％収率)を白色固体として得た。^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.34-8.22 (m, 1H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 5.21-5.13 (m, 2H), 4.52-4.39 (m, 2H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.31-3.30 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.12-3.01 (m, 1H), 2.99-2.88 (m, 1H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.58-2.41 (m, 3H), 2.26-2.13 (m, 3H), 2.06-1.82 (m, 4H); MS (ESI) m/z 569.2[M+1]$^+$.

【０３４１】

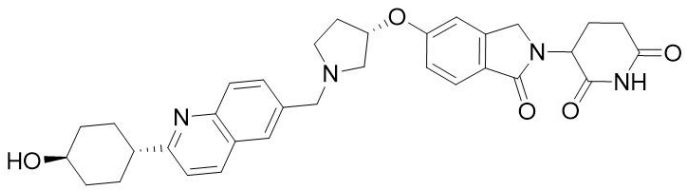
実施例Ｓ６６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｓ,４Ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインド

リン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化８９】



(１ｓ,４ｓ)－４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール。４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール(１ｇ、３.７０mmol)を次の条件の分取Chiral SFCで精製した：カラム：daicel dcpak p4vp、４.６×５０mm、３μｍ；移動相Ｂ：メタノール；流速：２mL／分；勾配：定組成１０％Ｂ；波長：２２０nm。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５００mg、１.９４mmol、５２％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 258.2 $[M+1]^+$.
【０３４２】
２－((１ｓ,４ｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(１３０mg、０.５１mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(４２１mg、４.８４mmol)を添加し、混合物を５０℃で５時間、窒素下に撹拌したを添加した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１００mg、０.３９mmol、７６％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.0 $[M+1]^+$.
【０３４３】
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｓ,４Ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１ｓ,４ｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２０mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(７０mg、０.２mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２０％Ｂを７分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：４.９２；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３２mg、０.０５６mmol、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 (m, 1H), 8.01-8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.14-5.12 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 2H), 3.69-3.67 (m, 1H), 3.16-3.00 (m, 3H), 2.98-2.74 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.13 (m, 3H), 2.04 (m, 3H), 1.88-1.74 (m, 2H), 1.51-1.47 (m, 2H).; MS (ESI) m/z 569.4 $[M+1]^+$.
【０３４４】
実施例Ｓ６７．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｒ,４Ｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９０】



メチル ２－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デク－７－エン－８－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(２ｇ、９.０３ｍｍｏｌ)、４,４,５,５－テトラメチル－２－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デク－７－エン－８－イル)－１,３,２－ジオキサボロラン(１.５ｇ、５.６４ｍｍｏｌ)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(８００ｍｇ、１.０９ｍｍｏｌ)の混合物の１,４－ジオキサン(２００ｍＬ)および水(２０ｍＬ)溶液に、炭酸ナトリウム(２ｇ、１８.８７ｍｍｏｌ)を添加し、得られた混合物を９０℃で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.８ｇ、５.５２ｍｍｏｌ、６１％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 326.2 $[M+1]^+$.

【０３４５】

メチル ２－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デク－７－エン－８－イル)キノリン－６－カルボキシラート(１.８ｇ、５.５３ｍｍｏｌ)のメタノール(３０ｍＬ)溶液に、パラジウム１０％／炭素(３６０ｍｇ、約５５％水で加湿)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で２時間、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１.７ｇ、５.１９ｍｍｏｌ、９４％収率)を白色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 328.0 $[M+1]^+$.

【０３４６】

メチル ２－(４－オキソシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－(１,４－ジオキサスピロ[４.５]デカン－８－イル)キノリン－６－カルボキシラート(１.７ｇ、５.１９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１２ｍＬ)溶液に、ＴＦＡ(１２ｍＬ、１５６.７ｍｍｏｌ)を、０℃で添加した。溶液を室温で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮した。残渣にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１.１ｇ、３.８７ｍｍｏｌ、７５％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 284.2 $[M+1]^+$.

【０３４７】

４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール。撹拌したメチル ２－(４－オキソシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート(１.１ｇ、３.８７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１５ｍＬ)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(１Ｎ　ＴＨＦ溶液、４ｍＬ、４ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、得られた溶液をこの温度で０.５時間、窒素下に撹拌した。混合物をＴＨＦで希釈し、硫酸ナトリウム十水和物を添加し、濾過し、濃縮して、表題化合物(５５０ｍｇ、２.１３ｍｍｏｌ、５５％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 258.2 $[M+1]^+$.

【０３４８】

(１Ｒ,４ｒ)－４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール。４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール(１ｇ、３.８７ｍｍｏｌ)を次の条件の分取Chiral SFCで精製した：カラム：daicel dcpak p4vp、４.６×５０ｍｍ、３μｍ；移動相Ｂ：メタノール；流速：２ｍＬ／分；勾配：定組成１０％Ｂ；波長：２２０ｎｍ。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５００ｍｇ、１.９４ｍｍｏｌ、５０％収率)を白色固体として得た。

MS (ESI) m/z 258.2 [M+1]$^+$.

【０３４９】

２－((１Ｒ,４ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(１ｒ,４ｒ)－４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール(１３０mg、０.５１mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(４３９mg、５.１mmol)を添加し、混合物を５０℃で５時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１００mg、０.３９mmol、７６％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.0 [M+1]$^+$.

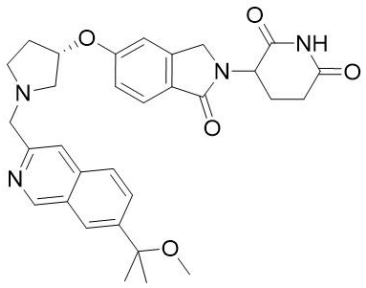
【０３５０】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｒ,４Ｓ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１ｒ,４ｒ)－４－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２０mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(７０mg、０.２mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を数回に分けて添加し、室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣ[カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１７％Ｂを９分間かけて、１７％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$(分)：８.７２]で精製して、表題化合物(３５mg、０.０６１mmol、３１％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.26 (m, 1H), 8.01-8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80-7.82 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.12-5.14 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.29-3.20 (m, 1H), 3.08-3.00 (m, 3H), 2.98-2.74 (m, 4H), 2.55 (m, 3H), 2.10 (m, 4H), 2.00-1.90 (m, 2H), 1.80-1.70 (m, 4H); MS (ESI) m/z 569.1 [M+1]$^+$.

【０３５１】

実施例Ｓ６８．３－(５－(((Ｓ)－１－((７－(２－メトキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９１】



３－クロロ－７－(２－メトキシプロパン－２－イル)イソキノリン。２－(３－クロロイソキノリン－７－イル)プロパン－２－オール(２１０mg、０.９５mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、４５mg、１.１２mmol)を０℃で添加し、懸濁液を３０分間撹拌した。次いで、ヨードメタン(２６７mg、１.８８mmol)を添加し、混合物を１時間、０℃で撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２００mg、０.８５mmol、８９％収率)を

白色固体として得た。MS (ESI) m/z 236.2 [M+1]$^+$.

【０３５２】

７－(２－メトキシプロパン－２－イル)－３－ビニルイソキノリン。３－クロロ－７－(２－メトキシプロパン－２－イル)イソキノリン(２００mg、０.８５mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(３００mg、２.２２mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５０mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(７１mg、０.０６mmol)および炭酸セシウム(８２７mg、２.５５mmol)を添加した。混合物を１００℃で５時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１１０mg、０.４８mmol、５７％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 228.0 [M+1]$^+$.

【０３５３】

７－(２－メトキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド。７－(２－メトキシプロパン－２－イル)－３－ビニルイソキノリン(１１０mg、０.４８mmol)、オスミウム酸カリウム(４０mg、０.１１mmol)および４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１１０mg、０.９４mmol)の１－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、クエン酸(３８０mg、１.０４mmol)を添加し、得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(３１０mg、１.４５mmol)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製表題化合物(３５mg、０.１５mmol、３１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 230.2 [M+1]$^+$.

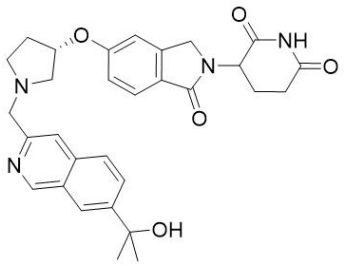
【０３５４】

３－(５－(((Ｓ)－１－((７－(２－メトキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した７－(２－メトキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド(３５mg、０.１５mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(０.０５mL、０.３５mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４０mg、０.６６mmol)を数回に分けて添加し、室温で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)でさらにシリカゲルカラムで精製した：：xselect csh obdカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０％Ｂ～２８％Ｂを１０分間かけて、２８％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：８.４５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１５.６mg、０.０３mmol、１８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.37 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.37 (m, 1H), 5.14-5.12 (m, 1H), 4.84-4.72 (m, 2H), 4.56-4.40 (m, 2H), 3.83-3.76 (m, 3H), 3.75-3.68 (m, 1H), 3.14 (m, 3H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.70-2.60 (m, 1H), 2.60-2.50 (m, 2H), 2.20-2.14 (m, 1H), 1.71-1.63 (m, 6H); MS (ESI) m/z 543.2 [M+1]$^+$.

【０３５５】

実施例Ｓ６９．３－(５－(((Ｓ)－１－((７－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９２】



１－(３－クロロイソキノリン－７－イル)エタン－１－オン。７－ブロモ－３－クロロイソキノリン(１.５ｇ、６.１９ｍｍｏｌ)、トリブチル(１－エトキシビニル)スタンナン(４.４ｇ、１２.１８ｍｍｏｌ)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(５２３ｍｇ、０.４５ｍｍｏｌ)のトルエン(８ｍＬ)溶液を、１００℃で６時間、窒素下に撹拌した。次いで、塩酸(２Ｎ水溶液、８ｍＬ)を上記混合物に添加し、混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３５０ｍｇ、１.７０ｍｍｏｌ、２８％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２０６.１ [Ｍ+１]+.

【０３５６】

２－(３－クロロイソキノリン－７－イル)プロパン－２－オール。撹拌した１－(３－クロロイソキノリン－７－イル)エタン－１－オン(１.２４ｇ、６.０３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)溶液に、臭化メチルマグネシウム(１Ｎ　ＴＨＦ溶液、１８ｍＬ、１８ｍｍｏｌ)を、０℃で滴加した。混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(６００ｍｇ、２.７１ｍｍｏｌ、４５％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２２２.１ [Ｍ+１]+.

【０３５７】

２－(３－ビニルイソキノリン－７－イル)プロパン－２－オール。撹拌した２－(３－クロロイソキノリン－７－イル)プロパン－２－オール(６００ｍｇ、２.７１ｍｍｏｌ)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(１.１ｇ、８.１５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５ｍＬ)および水(５ｍＬ)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(２７０ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(２.６４ｇ、８.１２ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１００℃で５時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３１０ｍｇ、１.４５ｍｍｏｌ、５４％収率)を白色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２１４.０ [Ｍ+１]+.

【０３５８】

７－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド。２－(３－ビニルイソキノリン－７－イル)プロパン－２－オール(３１０ｍｇ、１.４５ｍｍｏｌ)、オスミウム酸カリウム(４０ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)および４－メチルモルホリンＮ－オキシド(３３０ｍｇ、２.８２ｍｍｏｌ)の１－ブタノール(５ｍＬ)および水(５ｍＬ)溶液に、クエン酸(５５０ｍｇ、２.８６ｍｍｏｌ)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(９３０ｍｇ、４.３１ｍｍｏｌ)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、１６％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２１６.２ [Ｍ+１]+.

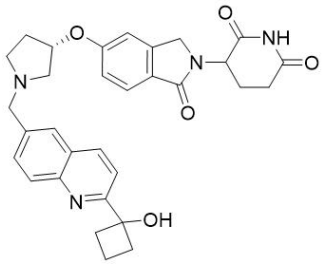
【０３５９】

３－(５－(((Ｓ)－１－((７－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した７－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド(５０mg、０.２３mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１０８mg、０.２４mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４７mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.９４mmol)を数回に分けて添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)でさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：５.０８；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１５.６mg、０.０３mmol、０.１３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.28 (s, 1H), 8.21 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.00-7.98 (m, 1H), 7.96-7.86 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.22 (m, 1H), 5.13-5.11 (m, 1H), 4.54-4.33 (m, 4H), 3.58-3.35 (m, 3H), 3.26 (m, 1H), 2.92-2.87 (m, 1H), 2.84-2.72 (m, 1H), 2.63-2.38 (m, 2H), 2.30-2.12 (m, 2H), 1.66 (s, 6H); MS (ESI) m/z 529.1 $[M+1]^+$.

【０３６０】

実施例Ｓ７０.３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－ヒドロキシシクロブチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９３】



１－(６－メチルキノリン－２－イル)シクロブタン－１－オール。２－ブロモ－６－メチル－キノリン(４５０mg、２.０３mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液を窒素下－７８℃に冷却し、その後リチウムｎ－ブチル(３Ｍ　ＴＨＦ溶液、３.０mL、９.００mmol)を１０分間かけて滴加した。反応混合物を３０分間、この温度で撹拌し、次いで、シクロブタノン(８００mg、１１.２６mmol)のＴＨＦ(０.５mL)溶液を５分間かけて添加した。反応混合物を１時間、－７８℃で、窒素下に撹拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３２０mg、１.５０mmol、７４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 214.2 $[M+1]^+$.

【０３６１】

１－(６－(ブロモメチル)キノリン－２－イル)シクロブタン－１－オール。１－(６－メチル－２－キノリル)シクロブタノール(１００mg、０.４７mmol)の四塩化炭素(５mL)溶液に、ＮＢＳ(７５mg、０.４２mmol)および２,２’－ジメチル－２,２’－アゾジプロピオニトリル(２３mg、０.１４mmol)を窒素下に添加した。得られた混合物を７０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０

mg、０.２７mmol、５７％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 292.1 [M+1]+.

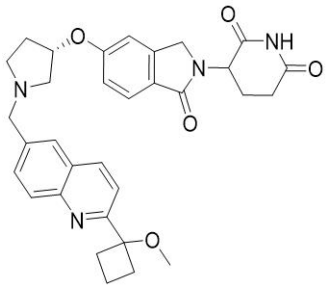
【０３６２】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－ヒドロキシシクロブチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)－オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(８０mg、０.２２mmol)および１－[６－(ブロモメチル)－２－キノリル]シクロブタノール(７０mg、０.２４mmol)のアセトニトリル(５mL)溶液に、炭酸カリウム(９１mg、０.６６mmol)を室温で添加した。混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～１４％Ｂを１０分間かけて、１４％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１６.７mg、０.０３１mmol、１４％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.32 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.71 (m, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 5.23 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 4H), 3.56 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 3H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (m, 3H), 2.30-2.22 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 2.05 (m, 1H), 2.01-1.87 (m, 1H); MS (ESI) m/z 541.2 [M+1]+.

【０３６３】

実施例Ｓ７１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－メトキシシクロブチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９４】



２－(１－メトキシシクロブチル)－６－メチルキノリン。１－(６－メチルキノリン－２－イル)シクロブタン－１－オール(１００mg、０.４７mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、３４mg、０.８５mmol)を、０℃で窒素下に添加し、懸濁液を３０分間撹拌した。次いで、ヨードメタン(７０mg、０.５２mmol)を、上記混合物に０℃で添加し、混合物を１時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物。(１００mg、０.４４mmol、９４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 228.1 [M+1]+.

【０３６４】

６－(ブロモメチル)－２－(１－メトキシシクロブチル)キノロン。撹拌した２－(１－メトキシシクロブチル)－６－メチル－キノリン(９０mg、０.４０mmol)の四塩化炭素(５mL)溶液に、ＮＢＳ(６３mg、０.３６mmol)および２,２’－ジメチル－２,２’－アゾジプロピオニトリル(２０mg、０.１２mmol)を添加した。混合物を７０℃で２時間、窒素

下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.２６mmol、６６％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 306.0 [M+1]$^+$.

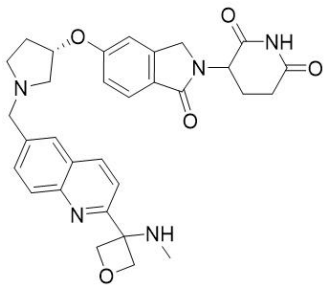
【０３６５】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－メトキシシクロブチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(８０mg、０.２２mmol)、６－(ブロモメチル)－２－(１－メトキシシクロブチル)キノリン(７３mg、０.２４mmol)のアセトニトリル(５mL)溶液に、炭酸カリウム(９１mg、０.６６mmol)を、室温で添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０％Ｂ～３０％Ｂを１０分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４４.６mg、０.０８mmol、３６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.31 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88-7.79 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.01 (m, 2H), 5.12 (m, J = 13.3, 5.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 3.27 (s, 1H), 3.16 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.03-2.87 (m, 2H), 2.90-2.67 (m, 3H), 2.53 (m, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.50-2.34 (m, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.87-1.72 (m, 1H); MS (ESI) m/z 555.3 [M+1]$^+$.

【０３６６】

実施例Ｓ７２．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(３－(メチルアミノ)オキセタン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９５】



６－(メトキシカルボニル)キノリン１－オキシド。撹拌したメチルキノリン－６－カルボキシラート(５.０ｇ、２６.７mmol)のジクロロメタン(５０mL)溶液に、メタクロロペルオキシ安息香酸(１２.５ｇ、７２.４mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。反応混合物に飽和重炭酸ナトリウム溶液をｐＨ約７まで添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(４.０ｇ、１９.７mmol、７４％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 204.1 [M+1]$^+$.

【０３６７】

メチル ２－ヒドロキシキノリン－６－カルボキシラート。撹拌した１－オキソキノリン－６－カルボキシラート(４.０ｇ、１９.７mmol)の水(５０mL)溶液に、塩化メタンスルホニル(４.８ｇ、４１.９mmol)を、０℃で滴加し、混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(４.０ｇ、１９.６mmol、９９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 204.2 [M+1]$^+$.

【０３６８】
メチル ２－ブロモキノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－ヒドロキシキノリン－６－カルボキシラート(４.０ｇ、１９.７mmol)のクロロホルム(３０mL)溶液に、オキシ臭化リン(１４.０ｇ、４８.８mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、６５℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(４.５ｇ、１６.９mmol、８６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 266.0 $[M+1]^+$.

【０３６９】
(２－ブロモキノリン－６－イル)メタノール。予め２０分間、０℃で窒素下に撹拌した塩化カルシウム(２.５３ｇ、２２.７６mmol)および水素化ホウ素ナトリウム(１.６ｇ、４１.７mmol)のＴＨＦ(２０mL)およびエタノール(２０mL)溶液に、メチル ２－ブロモキノリン－６－カルボキシラート(２.０ｇ、７.５mmol)を０℃で添加した。次いで、反応混合物を０℃で５時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１.７ｇ、７.１mmol、９５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 238.1 $[M+1]^+$.

【０３７０】
２－ブロモ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン。(２－ブロモキノリン－６－イル)メタノール(１.８ｇ、７.６０mmol)のＤＭＦ(１０mL)溶液に、イミダゾール(１.０ｇ、１４.８mmol)、ｔ－ブチルクロロジメチルシラン(１.４ｇ、９.１mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(４０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、１５分間かけて)で精製して、表題化合物(１.３ｇ、３.７０mmol、４９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 352.2 $[M+1]^+$.

【０３７１】
Ｎ－(３－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)オキセタン－３－イル)－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド。撹拌した２－ブロモ－６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン(８００mg、２.３mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、ｎ－ブチルリチウム(２.５Ｍのジエチルエーテル溶液、４.５mL、１１.３mmol)を－７８℃で滴加し、混合物を－７８℃で０.５時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に２－メチル－Ｎ－(オキセタン－３－イリデン)プロパン－２－スルフィンアミド(２.０ｇ、１１.５mmol)を－７８℃で添加し、室温で３時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(３０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３００mg、０.６７mmol、２９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 449.3 $[M+1]^+$.

【０３７２】
Ｎ－(３－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)オキセタン－３－イル)－Ｎ,２－ジメチルプロパン－２－スルフィンアミド。撹拌したＮ－[３－[６－[[ｔｅｒｔ－ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]－２－キノリル]オキセタン－３－イル]－２－メチル－プロパン－２－スルフィンアミド(１５０mg、０.３３mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、１６mg、０.４０mmol)を０℃で添加し、１時間、窒素下に撹拌した。次いで、溶液に、ヨードメタン(５７mg、０.４mmol)を０℃で窒素下に添加し、２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(２０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸

アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１１０mg、０.２３mmol、７０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 463.2 [M+1]$^+$.

【０３７３】

Ｎ－(３－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)オキセタン－３－イル)－Ｎ,２－ジメチルプロパン－２－スルフィンアミド。撹拌したＮ－[３－[６－[[ｔｅｒｔ－ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]－２－キノリル]オキセタン－３－イル]－Ｎ,２－ジメチル－プロパン－２－スルフィンアミド(１１０mg、０.２３mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(７０mg、０.２６mmol)を、０℃で添加した。得られた溶液を０℃で１時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(８０mg、０.２３mmol、９９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 349.1 [M+1]$^+$.

【０３７４】

Ｎ－(３－(６－ホルミルキノリン－２－イル)オキセタン－３－イル)－Ｎ,２－ジメチルプロパン－２－スルフィンアミド。撹拌したＮ－[３－[６－(ヒドロキシメチル)－２－キノリル]オキセタン－３－イル]－Ｎ,２－ジメチル－プロパン－２－スルフィンアミド(８０mg、０.２３mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(２００mg、２.３０mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(７８mg、０.２２mmol、９６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 347.2 [M+1]$^+$.

【０３７５】

Ｎ－(３－(６－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－イル)オキセタン－３－イル)－Ｎ,２－ジメチルプロパン－２－スルフィンアミド。予め１５分間撹拌した撹拌したＮ－[３－(６－ホルミル－２－キノリル)オキセタン－３－イル]－Ｎ,２－ジメチル－プロパン－２－スルフィンアミド(７８mg、０.２２mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１１１mg、０.２５mmol)およびトリエチルアミン(０.０７mL、０.４９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.９４mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(１４０mg、０.２１mmol、９４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 660.3 [M+1]$^+$.

【０３７６】

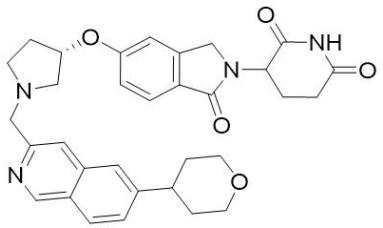
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(３－(メチルアミノ)オキセタン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。Ｎ－[３－[６－[[(３Ｓ)－３－[２－(２,６－ジオキソ－３－ピペリジル)－１－オキソ－イソインドリン－５－イル]オキシピロリジン－１－イル]メチル]－２－キノリル]オキセタン－３－イル]－Ｎ,２－ジメチル－プロパン－２－スルフィンアミド(１００mg、０.１５mmol)およびＴＦＡ(１.０mL、１３.１mmol)のジクロロメタン(１５mL)溶液を、０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。粗製生成物を直接次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：４％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：８.６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１９.３mg、０.０３mmol、２３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 18.6, 8.7 Hz, 2H), 7.99 (dd, J = 8.8, 2.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.4, 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H),

7.06 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 5.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.04 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 3H), 4.67 (s, 2H), 4.40 (dd, J = 17.6, 2.9 Hz, 1H), 4.28 (dd, J = 17.5, 2.8 Hz, 1H), 3.41-3.53 (m, 4H), 2.95-2.83 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.39 (m, J = 13.2, 4.5 Hz, 2H), 2.18 (m, 1H), 2.05-1.92 (m, 1H); MS (ESI) m/z 556.2 $[M+1]^+$.

【０３７７】

実施例Ｓ７３．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((６－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９６】



エチル ６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボキシラート。撹拌したエチル ６－ブロモイソキノリン－３－カルボキシラート(１００mg、０.３６mmol)、２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(７５mg、０.３６mmol)および炭酸ナトリウム(７６mg、０.７１mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(１mL)溶液に、[１’１－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(２６mg、０.０３５mmol)を添加した。得られた混合物を９０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.２８mmol、７７％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.1 $[M+1]^+$.

【０３７８】

エチル ６－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボキシラート。撹拌したエチル ６－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボキシラート(８０mg、０.２８mmol)のメタノール(１０mL)溶液に、パラジウム１０％／炭素(４０mg、約５０％水で加湿)を添加した。混合物を２時間、室温で、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１０mL)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(８０mg、０.２８mmol、９９％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 286.2 $[M+1]^+$.

【０３７９】

(６－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２－ジヒドロイソキノリン－３－イル)メタノール。撹拌したエチル ６－テトラヒドロピラン－４－イルイソキノリン－３－カルボキシラート(４５mg、０.１６mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ ＴＨＦ溶液、０.０８mL、０.２０mmol)を、０℃で添加した。得られた混合物をこの温度で３０分間撹拌した。混合物を水でクエンチし、溶液のｐＨを１５％水酸化ナトリウム溶液でｐＨ約８に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(３８mg、０.１５mmol、９４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 246.2 $[M+1]^+$.

【０３８０】

６－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド。(６－テトラヒドロピラン－４－イル－１,２－ジヒドロイソキノリン－３－イル)メタノー

ル(３８ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、二酸化マンガン(２７０ｍｇ、３.１０ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１０ｍＬ)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(３５ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ、９３％収率)を黒色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 242.1 $[M+1]^+$.

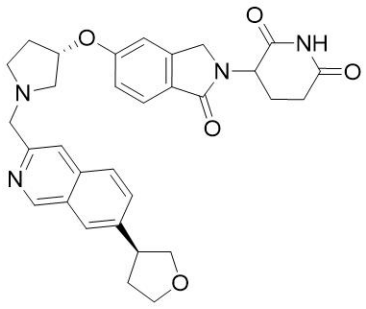
【０３８１】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((６－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(４０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)、６－テトラヒドロピラン－４－イルイソキノリン－３－カルボアルデヒド(３５ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(１９ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(２ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(７７ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。混合物を２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０ｍｍ ５μｍ、ｎ；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：７Ｂ～３７Ｂを７分間；２５４／２１０ｎｍ；RT_1：５.６６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４ｍｇ、０.００７ｍｍｏｌ、６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.79-7.70 (m, 2H), 7.18 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.11 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.13 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.46 (m, 2H), 4.15-4.06 (m, 2H), 3.87 (m, 3H), 3.65 (m, 3H), 3.13-3.05 (m, 1H), 2.89 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.65-2.41 (m, 2H), 2.19 (m, 1H), 1.90 (m, 4H); ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 555.2 $[M+1]^+$.

【０３８２】

実施例Ｓ７４．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９７】



(Ｓ)－(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール。(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール(２００ｍｇ、０.８７ｍｍｏｌ)を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：Chiralpak AD-H、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：５０ｍＬ／分；勾配：４０％Ｂ；カラム温度：３５℃；背圧：１００バール；２２０ｎｍ；RT_1：４.９３；RT_2：７.７２；注入量：４.８ｍｌ；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６５ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ、３２％収率)を得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 230.1 $[M+1]^+$.

【０３８３】

(Ｓ)－７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド。撹拌

した(Ｓ)－(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール(６５mg、０.２８mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(１５６mg、０.３７mmol)を、０℃で添加した。次いで、反応混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(３５mg、０.１５mmol、５４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 228.2 $[M+1]^+$.

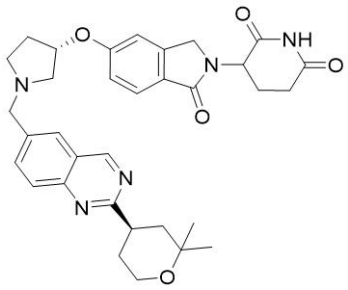
【０３８４】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｓ)－７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド(３５mg、０.１５mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(６１mg、０.１９mmol)、トリエチルアミン(０.０４mL、０.３０mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を０℃で添加し、混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５Ｂ～３０Ｂを７分間；２５４／２２０nm；RT_1：５.５１；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４１.７mg、０.０７７mmol、５１％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.01-7.82 (m, 2H), 7.80-7.56 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 1H), 4.11 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.97-3.79 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.08-2.97 (m, 1H), 2.95-2.75 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.39 (m, 3H), 2.08-1.92 (m, 2H), 1.86 (m, 1H); MS (ESI) m/z 541.2 $[M+1]^+$.

【０３８５】

実施例Ｓ７５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９８】



６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－２－オール。撹拌した２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸(１ｇ、６.３２mmol)の塩化チオニル(１２mL)を、８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮して、２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニルクロライドを得た。撹拌した２－(アミノメチル)－４－ブロモアニリン(１.５ｇ、７.４６mmol)およびトリエチルアミン(７.８５mL、５６.３mmol)のジクロロメタン(３０mL)溶液に、２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニルクロライド(１ｇ、５.６６mmol)を０℃で滴加し、上記混合物を室温で２時

間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮して、粗製表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 341.1 $[M+1]^+$.

【０３８６】

６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン。６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－２－オール(８００mg、２.３４mmol)のオキシ塩化リン(１０mL)溶液を、８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ約８まで塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。混合物を濃縮して、粗製表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 323.0 $[M+1]^+$.

【０３８７】

６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン。撹拌した６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン(５００mg、１.５５mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(２.６９ｇ、３０.９４mmol)を添加した。上記混合物を室温で４８時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４００mg、１.２５mmol、８０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 321.0 $[M+1]^+$.

【０３８８】

(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン。撹拌した６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン(４００mg、１.２５mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(２４０mg、１.７９mmol)の１,４－ジオキサン(６mL)および水(０.６ml)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１７２mg、０.１５mmol)および炭酸セシウム(１.２ｇ、３.６８mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、ラセミ体バージョンの表題化合物(４５０mg)を得て、それをさらに次の条件のAnal-SFCで精製した：カラム：Chiralpak ID-3、４.６×５０mm　３μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.１％ジエチルアミン)：エタノール＝９５：５；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５μl。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(７０mg、０.２６mmol、２１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 269.1 $[M+1]^+$.

【０３８９】

(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン(７０mg、０.２６mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１０mg、０.０３mmol)、４－メチル－モルホリン４－オキシド(６１mg、０.５２mmol)およびクエン酸(１１１mg、０.５２mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１６７mg、０.７８mmol)を添加し、混合物をさらに１時間撹拌した。反応混合物に飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１５mmol、５７％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 271.2 $[M+1]^+$.

【０３９０】

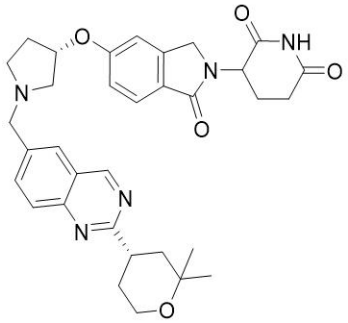
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソ

インドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１５mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(５０mg、０.５０mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を添加した。混合物を４８時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２８.７mg、０.０５mmol、３２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.44 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.14 (m, 2H), 3.99-3.84 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.25-3.23 (m, 1H), 3.18-3.08 (m, 2H), 2.96-2.87 (m, 2H), 2.82-2.75 (m, 1H), 2.55-2.45 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.03-1.84 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z 584.4 $[M+1]^+$.

【０３９１】

実施例Ｓ７６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化９９】



(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン。ラセミ体バージョンの表題化合物(４５０mg)を次の条件の分取Anal-SFC(カラム：Chiralpak ID-3、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.１％ジエチルアミン)：エタノール＝９５：５；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５μL)で精製して、表題化合物(６０mg、０.２２mmol、１２％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 269.1 $[M+1]^+$.

【０３９２】

(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン(６０mg、０.２２mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(９mg、０.０２mmol)、４－メチル－モルホリン４－オキシド(５２mg、０.４５mmol)およびクエン酸(９５mg、０.４５mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、上記混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１４３mg、０.６７mmol)を添加し、混合物をさらに１時間撹拌した。反応混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製し

て、表題化合物(４０mg、０.１５mmol、６６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 271.2 [M+1]+.

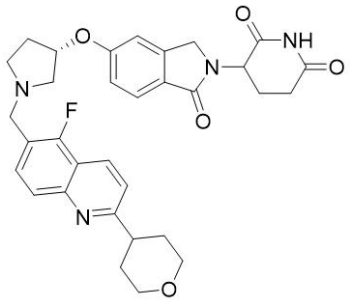
【０３９３】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１５mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(５０mg、０.５０mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を添加した。混合物を４８時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ1(分)：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０.３mg、０.０５mmol、３４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.48 (s, 1H), 8.13-8.05 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.12-5.07 (m, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.19 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 3.98-3.83 (m, 2H), 3.50-3.47 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.23-3.12 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.83-2.75 (m, 1H), 2.56-2.41 (m, 2H), 2.17 (m, 2H), 2.06-1.83 (m, 4H), 1.41 (s, 3H), 1.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z 584.4 [M+1]+.

【０３９４】

実施例Ｓ７７.３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１００】



(６－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロフェニル)メタノール。撹拌した６－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロ安息香酸(９００mg、３.８５mmol)のＴＨＦ(１５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、３mL、７.５０mmol)を、０℃で窒素下に滴加した。混合物を室温に温め、１時間撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２Ｍ水溶液、５mL、１０mmol)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを６０mL　ＴＨＦで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(７５０mg、３.４０mmol、８８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 219.9 [M+1]+.

【０３９５】

６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した(６－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロフェニル)メタノール(７３０mg、３.４０mmol)および１－テトラヒドロピラン－４－イルエタノン(８５０mg、６.６４mmol)

のトルエン(１５mL)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(５３０mg、６.６４mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１１０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(３７５mg、１.２０mmol、３６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 310.0 $[M+1]^+$.

【０３９６】

５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(３６０mg、１.１６mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(３１０mg、２.３２mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(１６９mg、０.２３mmol)および炭酸ナトリウム(３６９mg、３.４８mmol)を、室温で窒素下に添加した。次いで、反応混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２３０mg、０.８９mmol、７６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 258.1 $[M+1]^+$.

【０３９７】

５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(１２０mg、０.４７mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１０９mg、０.９３mmol)およびクエン酸(１７９mg、０.９３mmol)の水(５mL)およびｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１５mg、０.０４mmol)を添加した。反応混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(２９９mg、１.４０mmol)を上記混合物に添加した。得られた混合物を１時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００mg、０.３８mmol、８１％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 260.0 $[M+1]^+$.

【０３９８】

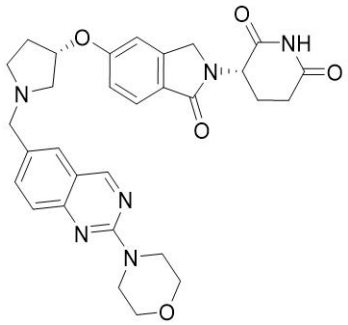
３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.３８mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２－２－トリフルオロ酢酸(４８０mg、１.０８mmol)およびトリエチルアミン(５６mg、０.５６mmol)、トリエチルアミン(０.２０mL、１.４８mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.９４mmol)を添加した。反応混合物を３０℃で１時間、窒素下に撹拌した。大部分の溶媒を減圧下除去し、残渣を順相フラッシュ(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：６.８２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、所望の生成物(４２.９mg、０.０７５mmol、１９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.89-7.80 (m, 2H), 7.72-7.69 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.08-7.02 (m, 2H), 5.15-5.07 (m, 2H), 4.49-4.39 (m, 2

H), 4.14-4.10 (m, 4H), 3.68-3.62 (m, 2H), 3.25-3.19 (m, 2H), 3.10-3.07 (m, 2H),2.95-2.76 (m, 3H), 2.53-2.42 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 4H), 1.95-1.91 (m, 2H); MS (ESI) m/z 573.1 [M+1]+.

【０３９９】

実施例Ｓ７８．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０１】



ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。撹拌したメチル ４－ブロモ－２－(ブロモメチル)ベンゾエート(５ｇ、１６.２３mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(８.６mL、４９.２mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (４Ｓ)－４,５－ジアミノ－５－オキソ－ペンタノエート(３.３ｇ、１６.２０mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を５０℃で１８時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。粗製生成物をｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル(５０ml)と、室温で１時間撹拌した。集めた固体を水(５０ml)と室温で１時間撹拌した。固体を集めて、表題化合物(４.７ｇ、１１.８４mmol、７３％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 397.0 [M+1]+.

【０４００】

ベンジル (Ｓ)－３－((２－((Ｓ)－１－アミノ－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－１,５－ジオキソペンタン－２－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート。反応を２５０mL丸底フラスコで実施し、扇風機で冷却しながら(温度を＜３０℃に維持するため)、フォトリアクターを備えた皿型(dish)青色ＬＥＤ(４５０nm)で照射した。撹拌した２,２,６,６－テトラメチルピペリジン(３.２ｇ、２２.７mmol)、(４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[２－(２’,４’－ジフルオロフェニル)－５－メチルピリジン]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(４１０mg、０.４０mmol)のアセトニトリル(１００mL)溶液に、(Ｓ)－１－ベンジルピロリジン－３－オール(６.７ｇ、３７.８１mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (４Ｓ)－５－アミノ－４－(５－ブロモ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル)－５－オキソ－ペンタノエート(８.０ｇ、２０.１mmol)、４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(２７１mg、１.０mmol)、塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル複合体(２２２mg、１.０mmol)を窒素下に添加した。次いで、反応混合物を室温で１８時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(５０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５ｇ、９.３０mmol、４６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 538.4 [M+1]+.

【０４０１】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート。撹拌した(３Ｓ)－３－[２－[(１Ｓ)－４－ｔｅｒｔ－ブトキシ－１－カルバモイル－４－オキソ－ブチル]－１－オキソ－イソインドリン－５－イル]オキシピロリジン－１－カルボキシラート(１.０ｇ、１.９mmol)のエタノール(２０mL)溶液に、パラジウム１０％／炭素(１５０m

g、約５５％水で加湿)、酢酸(１３４mg)を室温で添加し、反応混合物を室温で１２時間、水素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(７００mg、１.７４mmol、９１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 404.3 $[M+1]^+$.

【０４０２】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。３０分間予め撹拌した撹拌したｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(２００mg、０.４９mmol)、２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(１０５mg、０.４３mmol)、酢酸(２５μL)のＴＨＦ(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２９mg、１.１０mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２００mg、０.３２mmol、７４％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 631.5 $[M+1]^+$.

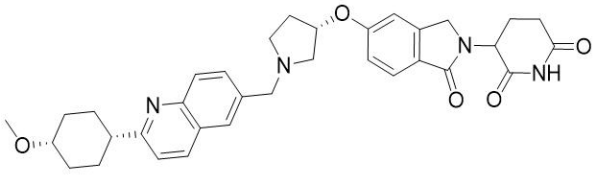
【０４０３】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(１００mg、０.１６mmol)およびベンゼンスルホン酸(７５mg、０.４８mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：exsil chieal-NR、３×２５cm、８μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：イソプロピルアルコール：アセトニトリル：ジクロロメタン＝２：１：１；流速：８０mL／分；勾配：定組成５０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：１３.２３；サンプル溶媒：ジクロロメタン：アセトニトリル＝１：１；注入量：４.８mL；ランの回数：１２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.４mg、０.０６９mmol、４３％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.21 (s, 1H), 7.82-7.67 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.05 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.70 (m, 6H), 3.00-2.59 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.37 (m, 2H), 2.05-1.92 (m, 1H), 1.90-1.76 (m, 1H); MS (ESI) m/z 557.3 $[M+1]^+$.

【０４０４】

実施例Ｓ７９.３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｓ,４Ｒ)－４－メトキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０２】



(２－((１ｓ,４ｓ)－４－メトキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(４－メトキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(２６０mg、０.９６m

mol)を次の条件の分取Chiral SFCで精製した：カラム：Lux 3μ Cellulose-3、4.6＊100mm、3μm；移動相B：メタノール(1%－2M－アンモニア－メタノール)；流速：2mL／分；勾配：定組成10%B；波長：220nm。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(80mg、0.29mmol、31%収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 272.0 $[M+1]^+$.

【0405】

2－((1s,4s)－4－メトキシシクロヘキシル)キノリン－6－カルボアルデヒド。(2－((1s,4s)－4－メトキシシクロヘキシル)キノリン－6－イル)メタノール(80mg、0.29mmol)および二酸化マンガン(256mg、2.95mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液を、50℃で5時間、窒素下に撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(65mg、0.24mmol、81%収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 272.2 $[M+1]^+$.

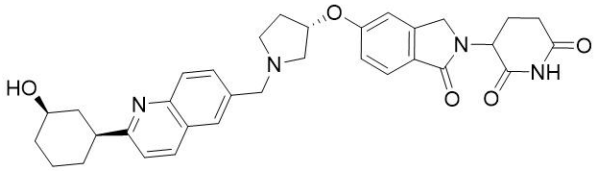
【0406】

3－(5－(((S)－1－((2－((1s,4R)－4－メトキシシクロヘキシル)キノリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン。撹拌した2－((1s,4s)－4－メトキシシクロヘキシル)キノリン－6－カルボアルデヒド(45mg、0.17mmol)、3－[1－オキソ－5－[(3S)－ピロリジン－3－イル]オキシ－イソインドリン－2－イル]ピペリジン－2,6－ジオン；塩酸塩(70mg、0.19mmol)およびトリエチルアミン(0.06mL、0.40mmol)の混合物のジクロロメタン(5mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(160mg、0.75mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で2時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0～10%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取薄層クロマトグラフィー(カラム：sunfire prep C18カラム、30×150mm、5μm；移動相A：水(0.1%ギ酸)、移動相B：アセトニトリル；流速：60mL／分；勾配：2%B～17%Bを9分間かけて、17%B；波長：254／220nm；RT_1(分)：10.38)で精製して、表題化合物(56mg、0.09mmol、53%収率)を白色固体として得た。^1H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.21 (m, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.12-5.10 (m, 2H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.01-3.92 (m, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.41 (m, 1H), 3.11-3.09 (m, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 2H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.30-2.20(m, 2H), 2.16-2.00 (m, 4H), 1.80-1.61 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.3 [M+1]+.

【0407】

実施例S80. 3－(5－(((S)－1－((2－((1S,3R)－3－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン

【化103】



2－((1S,3R)－3－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－6－カルボアルデヒド。(1R,3S)－3－[6－(ヒドロキシメチル)－2－キノリル]シクロヘキサノール(170mg、0.66mmol)のジクロロメタン(10mL)溶液に、二酸化マンガン(1.2g、13.80mmol)を、窒素雰囲気下に添加した。混合物を12時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(3×10mL)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(170mg、0.66mmol、100%収率)を

黒色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.1 [M+1]$^+$.

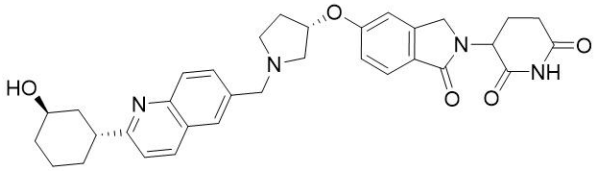
【０４０８】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１８mmol)、２－(オキセタン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１６mmol)およびトリエチルアミン(２８mg、０.２８mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１６mg、０.５５mmol)を、室温で添加した。溶液を２時間、室温で撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１６％Ｂを１０分間かけて、１６％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$(分)：１０.３３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.６mg、０.０２mmol、１２％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.29 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72 (m, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.18 (s, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.31 (m, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.20 (m, 1H), 3.09-2.85 (m, 2H), 2.79 (m, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.19 (m, 4H), 1.95 (m, 2H), 1.74-1.52 (m, 3H), 1.37 (m, 1H); MS (ESI) m/z 569.2 [M+1]$^+$.

【０４０９】

実施例Ｓ８１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０４】



メチル ２－(３－オキソシクロヘキシ－１－エン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(２.０ｇ、９.０２mmol)、３－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)シクロヘキシ－２－エン－１－オン(２.０ｇ、９.０２mmol)、炭酸ナトリウム(１.９ｇ、１８.０５mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(２mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(６６１mg、０.９１mmol)を添加した。混合物を１２時間、９０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２.３ｇ、８.１８mmol、９１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 282.1 [M+1]$^+$.

【０４１０】

メチル ２－(３－オキソシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－(３－オキソシクロヘキセン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート(２.３ｇ、８.１８mmol)のメタノール(２５mL)溶液に、１０％パラジウム／炭素(１.２ｇ、約５０％水で加湿)を添加した。混合物を２時間、室温で、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１０mL)で洗浄

した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(２.３ｇ、８.１８０mmol、９９％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.1 [M+1]$^+$.

【０４１１】

３－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール。撹拌したメチル ２－(３－オキソシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート(１.５ｇ、５.２９mmol)のＴＨＦ(１５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５ＭＴＨＦ溶液、２.１mL、５.２５mmol)を、０℃で窒素下に添加した。得られた混合物をこの温度で３０分間撹拌した。混合物を水でクエンチし、溶液のｐＨを１５％水酸化ナトリウム溶液でｐＨ約８に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(５１０mg、１.９８mmol、３７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 258.1 [M+1]$^+$.

【０４１２】

(１Ｒ,３Ｒ)－３－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オールおよび(１Ｒ,３Ｓ)－３－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)シクロヘキサン－１－オール。ラセミ体(５１０mg)を、次の条件の分取ＳＦＣで分割した：カラム：Chiralpak IH、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：１００mL／分；勾配：５０％Ｂ；カラム温度：３５℃；背圧：１００バール；２２０nm；RT_1：２；RT_2：４.２５；注入量：４.８ml；ランの回数：８。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(ＲＲ異性体、RT_1：２、１８０mg、０.７０mmol)を明黄色固体としておよびＲＳ異性体(RT_2：４.２５、１７０mg、０.６６１mmol)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 258.1 [M+1]$^+$.

【０４１３】

２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－ヒドロキシシクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(１Ｒ,３Ｒ)－３－[６－(ヒドロキシメチル)－２－キノリル]シクロヘキサノール(８０mg、０.３１mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(５４０mg、６.２２mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１０mL)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(８０mg、０.３１mmol、１００％収率)を黒色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.1 [M+1]$^+$.

【０４１４】

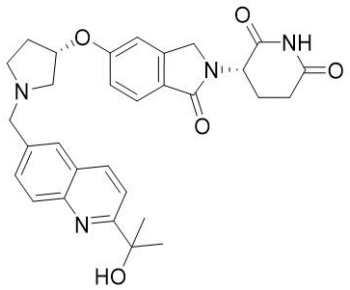
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(オキセタン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１８mmol)、２－(オキセタン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１９mmol)およびトリエチルアミン(２８mg、０.２８mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１６mg、０.５５mmol)を添加し、溶液を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.６mg、０.０２mmol、１２％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.83 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.10 (m, 1H), 5.36 (m, 1H), 5.20-5.07 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.45 (m, 2H), 3.87-3.60 (m, 5H), 3.26 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.80-2.53 (m, 3H), 2.40 (m, 1H), 2.25-2.00 (

m, 4H), 1.83-1.51 (m, 3H), 1.42 (m, 1H); MS (ESI) m/z 569.2 [M+1]+.

【０４１５】

実施例Ｓ８２．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０５】



メチル ６－ブロモキノリン－２－カルボキシラート。撹拌した６－ブロモキノリン－２－カルボン酸(５．００ｇ、１９．８４ｍｍｏｌ)のメタノール(５０ｍＬ)溶液に、濃硫酸(５ｍＬ)を、０℃で滴加した。得られた溶液を７０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。明黄色溶液を濃縮し、残渣に、飽和重炭酸ナトリウムを注意深くｐＨ約７まで添加し、次いで、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(４．２０ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ、７９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 266.1 [M+1]+.

【０４１６】

２－(６－ブロモキノリン－２－イル)プロパン－２－オール。撹拌したメチル ６－ブロモキノリン－２－カルボキシラート(４．２０ｇ、１５．７８ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５０ｍＬ)溶液に、臭化メチルマグネシウム(３Ｍのジエチルエーテル溶液、１０．５ｍＬ、３１．５０ｍｍｏｌ)を、０℃で滴加し、混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０．０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２．２０ｇ、８．３０ｍｍｏｌ、５２％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 266.1 [M+1]+.

【０４１７】

２－(６－ビニルキノリン－２－イル)プロパン－２－オール。撹拌した２－(６－ブロモキノリン－２－イル)プロパン－２－オール(２．１ｇ、７．８９ｍｍｏｌ)の混合物の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)および水(２ｍＬ)溶液に、カリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(２．７３ｇ、２０．３８ｍｍｏｌ)、炭酸セシウム(７．７２ｇ、２３．６７ｍｍｏｌ)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(０．８８ｇ、０．７９ｍｍｏｌ)を添加した。反応混合物を１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(１．９０ｇ、８．８７ｍｍｏｌ、１１３％収率)を黄色半固体として得た。MS (ESI) m/z 214.2 [M+1]+.

【０４１８】

２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(６－ビニルキノリン－２－イル)プロパン－２－オール(１．４０ｇ、６．５６ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１．５４ｇ、１３．１３ｍｍｏｌ)およびクエン酸(２．７６ｇ、１３．１３ｍｍｏｌ)の水(１０ｍＬ)およびｔｅｒｔ－ブタノール(１０ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(０．２４ｇ、０．６６ｍｍｏｌ)を添加した。反応混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(４．２１ｇ、１９．４９ｍｍｏｌ)を上記混合物に添加した。得られた混合物を１時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物にｐ

Ｈ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(９７０mg、４.４９mmol、６９％収率)を灰白色半固体として得た。MS (ESI) m/z 216.0 $[M+1]^+$.

【０４１９】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(７００mg、１.６２mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４１０mg、１.９１mmol)、酢酸(０.１mL)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９１９mg、４.３４mmol)を添加した。反応混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。大部分の溶媒を減圧下除去し、残渣を逆相フラッシュ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.４０g、１.９５mmol、１０２％収率)を灰白色半固体として得た。MS (ESI) m/z 603.3 $[M+1]^+$.

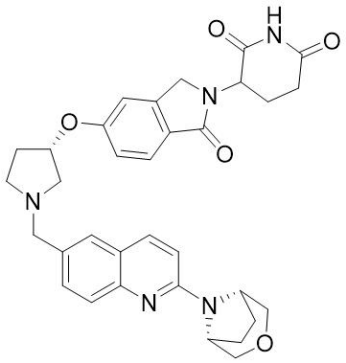
【０４２０】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２００mg、１.６７mmol)およびベンゼンスルホン酸(８００mg、５.０３mmol)のアセトニトリル(３０mL)溶液を、６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液にｐＨ約６まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、逆相フラッシュ(１０～２０％アセトニトリル＋０.１％ギ酸水溶液、２５分間かけて)で再精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１８％Ｂを９分間かけて、１８％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：７.７７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３３１.７mg、０.６３mmol、３８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.30 (m, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.94 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.87-7.80 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.10-4.03 (m, 2H), 3.20-3.03 (m, 3H), 3.00-2.75 (m, 3H), 2.49 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.65 (s, 6H); MS (ESI) m/z 529.2 $[M+1]^+$.

【０４２１】

実施例Ｓ８３．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０６】



メチル ２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(３００mg、１.３５mmol)のＮＭＰ(２mL)溶液に、(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン；塩酸塩(６１２mg、４.１mmol)、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン(１.０mL、５.７４mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を２時間、１４０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を逆相フラッシュ(２０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.１７mmol、８７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 299.2 [M+1]$^+$.

【０４２２】

(２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－[(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル]キノリン－６－カルボキシラート(２００mg、０.６７mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５ＭＴＨＦ溶液、０.３３mL、０.８１mmol)を、０℃で窒素下に滴加した。次いで、反応混合物を温め、１時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２Ｍ水溶液、１mL、２mmol)で０℃でクエンチし、次いで、１０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを１０mL ＴＨＦおよび１０mL メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(１６０mg、０.５９mmol、８８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 271.2 [M+1]$^+$.

【０４２３】

２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した[２－[(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル]－６－キノリル]メタノール(１５０mg、０.５５mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、酸化マンガン(１.０g、１１.４９mmol)を、室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１１０mg、０.４１mmol、７４％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 269.2 [M+1]$^+$.

【０４２４】

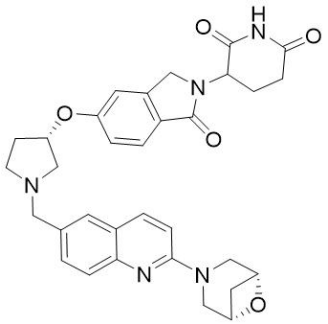
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１０分間撹拌した撹拌した２－[(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル]キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２２mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１１０mg、０.２５mmol)、トリエチルアミン(０.０６mL、０.４３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１９０mg、０.９０mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールの

ジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１８％Ｂを７分間かけて、１８％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；rt_1(分)：６.９８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.３mg、０.０７mmol、２９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.16 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (m, 2H), 7.19-7.08 (m, 2H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.69 (m, 4H), 3.58 (m, 2H), 2.99-2.84 (m, 2H), 2.81-2.53 (m, 4H), 2.42-2.26 (m, 2H), 1.93 (m, 6H); MS (ESI) m/z 582.1 $[M+1]^+$.

【０４２５】

実施例Ｓ８４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０７】



メチル ２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(２５０mg、１.１３mmol)、(１Ｓ,５Ｒ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン；塩酸塩(７６５mg、５.６４mmol)のエタノール(５mL)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１.５g、１１.２８mmol)を、窒素下に添加した。混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３００mg、１.０６mmol、９４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 285.1 $[M+1]^+$.

【０４２６】

(２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－[(１Ｓ,５Ｒ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル]キノリン－６－カルボキシラート(２９０mg、１.０２mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.４０mL、１.００mmol)を０℃で滴加し、この温度で３０分間、窒素下に撹拌した。溶液を水でクエンチし、得られた溶液のｐＨを１５％水酸化ナトリウムでｐＨ約８に調節し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.９８mmol、９６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 257.1 $[M+1]^+$.

【０４２７】

２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。[２－[(１Ｓ,５Ｒ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル]－６－キノリル]メタノール(２５０mg、０.９８mmol)のジク

ロロメタン(１５mL)溶液に、二酸化マンガン(１.７ｇ、１９.５１mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１０mL)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(２３０mg、０.９１mmol、９３％収率)を黒色固体として得た。MS (ESI) m/z 255.1 [M+1]$^+$.

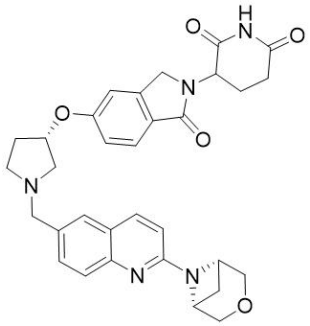
【０４２８】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１０８mg、０.２４mmol)、２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６１mg、０.２４mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、トリエチルアミン(３７mg、０.３７mmol)およびトリアセトキシボロハイドライド(１５３mg、０.７２mmol)を室温で添加した。混合物を２時間、３５℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１８％Ｂを７分間かけて、１８％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.５８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.８mg、０.０７mmol、２７％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.07 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.85-7.76 (m, 2H), 7.73 (m, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.68 (m, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.19-7.04 (m, 3H), 5.27 (m, 1H), 5.13 (m, 1H), 4.84 (m, 2H), 4.53-4.38 (m, 4H), 4.00 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.65 (m, J = 12.8, 5.1 Hz, 3H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.48-3.37 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.36-2.28 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 2.06-1.98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 568.2 [M+1]$^+$.

【０４２９】

実施例Ｓ８５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１０８】



メチル ２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(２５０mg、１.１３mmol)、(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン塩化水素(３６２mg、２.６７mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)溶液に、メタンスルホナト{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)フェニル]ジ－ｔ－ブチルホスフィノ}(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(２０４mg、０.３２mmol)、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ジメチルアミノフェニルホスフィン(１２７mg、０.４８mmol)、炭酸セシウム(１.３ｇ、４.０１mmol)を、窒素下に添加した。混合物を１２時間、１００℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出し

た。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１８０mg、０.６３mmol、４７％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 285.0 [M+1]$^+$.

【０４３０】

(２－((１R,５S)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－((１R,５S)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボキシラート(１６５mg、０.５８mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５M ＴＨＦ溶液、０.２３mL、０.５８mmol)を０℃で添加し、混合物をこの温度で３０分間撹拌した。混合物を水でクエンチし、得られた溶液のｐＨを１５％水酸化ナトリウムでｐＨ約８に調節した。水層に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１４０mg、０.５５mmol、９４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 257.1 [M+1]$^+$.

【０４３１】

２－((１R,５S)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。[２－[(１R,５S)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル]－６－キノリル]メタノール(１４０mg、０.５５mmol)のジクロロメタン(１５mL)溶液に、二酸化マンガン(９５０mg、１０.９３mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１０mL)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(１３０mg、０.５１mmol、９４％収率)を黒色固体として得た。MS (ESI) m/z 255.1 [M+1]$^+$.

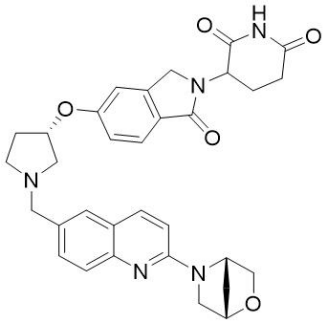
【０４３２】

３－(５－(((S)－１－((２－((１R,５S)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)－メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(１－オキソ－５－(((S)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１０８mg、０.２４mmol)、２－[(１R,５S)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル]キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２４mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、トリエチルアミン(３７mg、０.３７mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５３mg、０.７２mmol)を、室温で添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(６％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１７％Ｂを７分間かけて、１７％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.９mg、０.０６８mmol、２８％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.67 (m, 3H), 7.12-7.01 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.19-5.12 (m, 2H), 4.59 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.40-4.32 (m, 2H), 4.30-4.18 (m, 2H), 3.85 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 3.47-3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 1H), 3.21-3.10 (m, 1H), 2.97-2.78 (m, 3H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.26-2.11 (m, 2H), 2.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 568.3 [M+1]$^+$.

【０４３３】

実施例Ｓ８６．３－(５－(((S)－１－((２－((１S,４S)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オ

キシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化１０９】



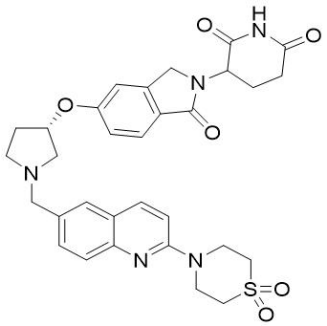
メチル ２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(７６４mg、３.４５mmol)、(１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン(４００mg、４.０４mmol)およびN,N－ジイソプロピルエチルアミン(７２９mg、５.６４mmol)の混合物のエタノール(３mL)溶液を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２１０mg、０.７４mmol、２１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 285.0 [M+1]$^+$.
【０４３４】
(２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－カルボキシラート(２１０mg、０.７４mmol)のＴＨＦ(３mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ ＴＨＦ溶液、０.２６mL、０.６５mmol)を０℃で滴加し、溶液をこの温度で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物をＴＨＦで希釈し、硫酸ナトリウム十水和物を添加し、濾過し、濃縮して、表題化合物(１９０mg、０.７４mmol、１００％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 257.2 [M+1]$^+$.
【０４３５】
２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－イル)メタノール(１９０mg、０.７４mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(１.２９ｇ、１４.８３mmol)を添加し、混合物を５０℃で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１８０mg、０.７１mmol、９５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 255.2 [M+1]$^+$.
【０４３６】
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１Ｓ,４Ｓ)－２－オキサ－５－アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン－５－イル)キノロン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２４mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]－ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(４８mg、０.４７mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.９４mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０

％メタノールのジクロロメタン溶液)で、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１８％Ｂを７分間かけて、１８％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.１７；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.６mg、０.０７mmol、２９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.79-7.69 (m, 3H), 7.66-7.61 (m, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 6.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.23 (m, 1H), 5.13-5.09 (m, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.38-4.27 (m, 2H), 3.96-3.94 (m, 1H), 3.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.71-3.69 (m, 1H), 3.60-3.44 (m, 4H), 3.27-3.25 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.32-2.11 (m, 2H), 2.07 (s, 2H); MS (ESI) m/z 568.2 $[M+1]^+$.

【０４３７】

実施例Ｓ８７．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１０】



メチル ２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(３００mg、１.３５mmol)のＮＭＰ(５mL)溶液に、チオモルホリン１,１－ジオキシド(９１４mg、６.７７mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.７１mL、４.０６mmol)を０℃で添加した。反応溶液を１２時間、１４０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(３５６mg、１.１０mmol、８１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 321.1 $[M+1]^+$.

【０４３８】

４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド。撹拌したメチル ２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キノリン－６－カルボキシラート(３３０mg、１.０３mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.４mL、１.００mmol)を、０℃で滴加し、混合物を１時間、０℃で撹拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム(２Ｍ水溶液、５mL、１０mmol)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを３０mL　ＴＨＦで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(３００mg、１.０２mmol、９９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 293.2 $[M+1]^+$.

【０４３９】

２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した４－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド(３００mg、１.０２mmol)の混合物のジクロロメタン(１５mL)溶液に、酸化マンガン(１.３０g、１４.９５mmol)を添加した。反応混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３０mL)で洗浄した

。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(２００mg、０.６８mmol、６６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 291.0 [M+1]$^+$.

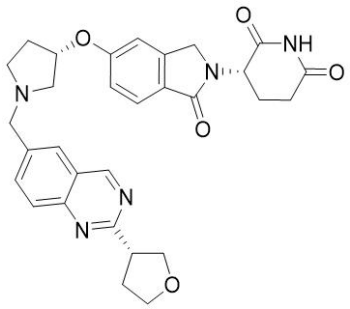
【０４４０】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キノリン－６－カルボアルデヒド(８０mg、０.２８mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(６６mg、０.６６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１７０mg、０.８０mmol)を、窒素下に添加した。反応混合物を１時間、３０℃で、窒素下に撹拌した。大部分の溶媒を減圧下除去し、残渣を順相フラッシュ(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：７.７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、所望の生成物(２８.５mg、０.０４７mmol、１７％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.08 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.77-7.65 (m, 4H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.09-7.04 (m, 2H), 5.17-5.10 (m, 2H), 4.48-4.34 (m, 6H), 4.25-4.17 (m, 2H), 3.40-3.30 (m, 5H), 3.17-3.13 (m, 5H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 1H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.22-2.14 (m, 2H); MS (ESI) m/z 604.1 [M+1]$^+$.

【０４４１】

実施例Ｓ８８.(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１１】



Ｎ－(２－アミノ－５－ブロモベンジル)オキセタン－３－カルボキサミド。テトラヒドロフラン－３－カルボン酸(６.５ｇ、５６.００mmol)の塩化チオニル(３３mL)溶液を８０℃に加熱し、２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製テトラヒドロフラン－３－カルボニルクロライドを得た。撹拌した２－(アミノメチル)－４－ブロモ－アニリン；二塩酸塩(２０.０ｇ、７３.００mmol)のジクロロメタン(３０mL)溶液に、トリエチルアミン(１００mL、７３０mmol)を、窒素雰囲気下に添加した。混合物を室温で１５分間撹拌し、次いで、上記混合物にテトラヒドロフラン－３－カルボニルクロライド(７.９ｇ、５８.４０mmol)を添加し、混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１０.２ｇ、３５.７９mmol、４９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 285.0 [M+1]$^+$.

【０４４２】

６－ブロモ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン。Ｎ－[

(２－アミノ－５－ブロモ－フェニル)メチル]オキセタン－３－カルボキサミド(１０.０ｇ、３５.０７ｍｍｏｌ)のオキシ塩化リン(２０ｍＬ)溶液を、１００℃で３０分間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、得られた溶液のｐＨを炭酸ナトリウムでｐＨ約８に調節した。有機層を分離し、水相を酢酸エチルで２回抽出し、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(８.０ｇ、２８.４６ｍｍｏｌ、８１％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 280.9 [M+1]$^+$.

【０４４３】

６－ブロモ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン。６－ブロモ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－１,４－ジヒドロキナゾリン(８.０ｇ、２８.４６ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(８０ｍＬ)溶液に、二酸化マンガン(２５.０ｇ、２８４.５５ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３×１００ｍＬ)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(３.０ｇ、１０.７５ｍｍｏｌ、３８％収率)を黒色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 279.2 [M+1]$^+$.

【０４４４】

２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキナゾリン。６－ブロモ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－キナゾリン(３.０ｇ、１０.７５ｍｍｏｌ)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(２.９ｇ、２１.５１ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(３０ｍＬ)溶液に、[１’１－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(８７７ｍｇ、０.１１ｍｍｏｌ)および炭酸ナトリウム(３.４ｇ、３２.２６ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１.５ｇ、６.６３ｍｍｏｌ、６３％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 227.1 [M+1]$^+$.

【０４４５】

(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキナゾリンおよび(Ｓ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキナゾリン。２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキナゾリン(１.５ｇ、６.６３ｍｍｏｌ)を、次の条件の分取ＳＦＣ(カラム：Chiralpak IH、３×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール：アセトニトリル＝３：２(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：７０ｍＬ／分；勾配：定組成５０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０ｎｍ；RT_1(分)：２.８；RT_2(分)：８.９２；サンプル溶媒：メタノール－分取；注入量：４.８ｍＬ；ランの回数：３)で分割して、表題化合物(RT_1(分)：２.８、５００ｍｇ、２.２１ｍｍｏｌ、３３％収率)、Ｓ異性体化合物(RT_2(分)：８.９２、５００ｍｇ、２.２１ｍｍｏｌ、３３％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 227.1 [M+1]$^+$.

【０４４６】

(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキナゾリン(５００ｍｇ、２.２１ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(９５ｍｇ、０.８１ｍｍｏｌ)およびクエン酸(１５６ｍｇ、０.８１ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(５ｍＬ)および水(５ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(１５ｍｇ、０.０４ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を５時間、室温で、窒素下に撹拌した。混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(２６１ｍｇ、１.２２ｍｍｏｌ)を添加し、混合物を１時間、室温で撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５００ｍｇ、２.１８ｍｍｏｌ、９９％収率)を白色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) m/z 229.1 [M+1]$^+$.

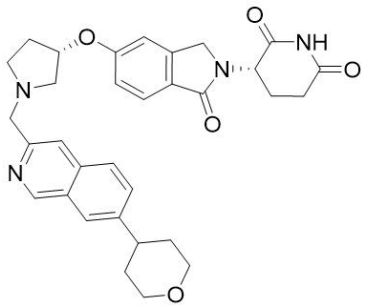
【０４４７】

(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌したｒａｃ－(３Ｓ)－３－[１－オキソ－５－[ｒａｃ－(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(酢酸塩、３０７mg、０.７９mmol)、(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(１９８mg、０.８７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、トリエチルアミン(１５３mg、１.５３mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(５０１mg、２.３６mmol)を、室温で添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(５％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣ(Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３５％Ｂを７分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.５５)、さらに次の条件の分取キラル－ＳＦＣ(カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル(０.１％ギ酸)－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；流速：２０mL／分；勾配：６０％Ｂ～６０％Ｂを１５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：８.４；RT_2(分)：１３；サンプル溶媒：ＥｔＯＨ－－ＨＰＬＣ；注入量：０.８mL；ランの回数：１１)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(９７.２mg、０.１８mmol、２２％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.54 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.10 (m, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 7.74 (m, J = 8.4, 3.7 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.10 (m, J = 8.7, 2.7 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.18-5.09 (m, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.49 (d, J = 17.0 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.28 (m, J = 8.1 Hz, 1H), 4.20-4.06 (m, 2H), 4.04-3.89 (m, 2H), 3.70 -3.46 (m, 4H), 2.99-2.80 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.50 (m, 3H), 2.38-2.31 (m, 1H), 2.17 (m, 1H); MS (ESI) m/z 542.2 $[M+1]^+$.

【０４４８】

実施例Ｓ８９.(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。

【化１１２】



【０４４９】

メチル ７－ブロモイソキノリン－３－カルボキシラート。撹拌した７－ブロモイソキノリン－３－カルボン酸(２ｇ、７.９３mmol)のメタノール(３０mL)溶液に、濃硫酸(２mL)を０℃で滴加し、得られた溶液を７５℃で１２時間、窒素下に撹拌した。黄色溶液を濃縮した。残渣に重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、クロロホルムで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１.８ｇ、６.７６mmol、８４％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 266.1 $[M+1]^+$.

【０４５０】

メチル ７－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボキシ

ラート。撹拌したメチル 7－ブロモイソキノリン－3－カルボキシラート(1.8g、6.76mmol)、2－(3,6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)－4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン(2.5g、11.9mmol)および[1,1’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(540mg、0.74mmol)の1,4－ジオキサン(30mL)溶液に、炭酸ナトリウム(1.8g、16.98mmol)の水(3mL)溶液を、室温で添加し、得られた混合物を85℃で3時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0～50%酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(1.5g、5.55mmol、82%収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 270.2 [M+1]$^+$.

【0451】

メチル 7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－カルボキシラート。撹拌したメチル 7－(3,6－ジヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－カルボキシラート(1.48g、5.50mmol)および10%パラジウム／炭素(300mg、約50%水で加湿)のメタノール(40mL)溶液を室温で5時間、水素(約2バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをメタノールで洗浄した。濾液を濃縮して、表題化合物(1.4g、5.15mmol、92%収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 272.1 [M+1]$^+$.

【0452】

(7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－イル)メタノール。メチル 7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－カルボキシラート(1g、3.69mmol)および塩化カルシウム(800mg、7.21mmol)の混合物のエタノール(15mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(280mg、7.40mmol)を、0℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を12時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物をDMFで希釈し、濾過した。濾液を逆相フラッシュ(10～40%アセトニトリル＋0.05%重炭酸アンモニウム水溶液、25分間かけて)で精製して、表題化合物(600mg、2.47mmol、67%収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 244.2 [M+1]$^+$.

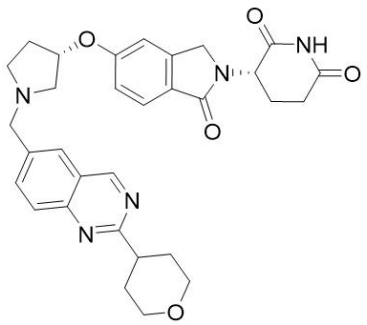
【0453】

7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－カルボアルデヒド。(7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－イル)メタノール(740mg、3.04mmol)および二酸化マンガン(2.1g、24.14mmol)の混合物のジクロロメタン(25mL)溶液を、50℃で12時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(450mg、1.87mmol、61%収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 242.2 [M+1]$^+$.

【0454】

tert－ブチル (S)－5－アミノ－5－オキソ－4－(1－オキソ－5－(((S)－1－((7－(テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イソキノリン－3－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)イソインドリン－2－イル)ペンタノエート；2,2,2－トリフルオロ酢酸。予め1時間、室温で撹拌した撹拌した7－テトラヒドロピラン－4－イルイソキノリン－3－カルボアルデヒド(450mg、1.86mmol)、tert－ブチル (S)－5－アミノ－5－オキソ－4－(1－オキソ－5－(((S)－ピロリジン－3－イル)オキシ)イソインドリン－2－イル)－ペンタノエート(酢酸塩、860mg、1.86mmol)および酢酸(0.15mL、1.93mmol)のTHF(10mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(988mg、4.66mmol)を、0℃で数回に分けて添加した。反応混合物を12時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に少量のメタノールを添加し、逆相フラッシュ(10～40%アセトニトリル＋0.05%TFA水溶液、25分間かけてで精製して、表題化合物(1200mg、1.62mmol、87%収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 629.3 [M+1]$^+$.

【０４５５】
(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２００mg、１.６２mmol)およびベンゼンスルホン酸(７８１mg、４.９１mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液に飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、濾過し、得られた溶液を直接逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製した。併せた純粋フラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２１％Ｂを１０分間かけて、２１％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：１０.２３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４０.３mg、０.２５mmol、１５.４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.26 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.95-7.86 (m, 2H), 7.79 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.21-5.13 (m, 3H), 4.45 (m, 2H), 4.15-4.07 (m, 4H), 3.72-3.57 (m, 2H), 3.25 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.91 (m, 1H), 2.79 (m, 2H), 2.60-2.46 (m, 2H), 2.20-2.00 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 3H); MS (ESI) m/z 555.3 $[M+1]^+$.
【０４５６】
実施例Ｓ９０.(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化１１３】



Ｎ－(２－アミノ－５－ブロモベンジル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド。撹拌した２－(アミノメチル)－４－ブロモ－アニリン；二塩酸塩(８.４２ｇ、３０.７４mmol)、テトラヒドロピラン－４－カルボン酸(４ｇ、３０.７４mmol)およびＨＡＴＵ(１７.５４ｇ、４６.１０mmol)のＤＭＦ(３０mL)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(２０mL、１１２.３４mmol)を、０℃で窒素下、３０分間かけて滴加した。得られた溶液を０℃で２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３５分間かけて)で精製して、表題化合物(６.４ｇ、２０.４５mmol、６６％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 313.0 $[M+1]^+$.
【０４５７】
６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン。Ｎ－(２－アミノ－５－ブロモベンジル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド(６.４ｇ、２０.４５mmol)の酢酸(２０mL)溶液を、１００℃で２時間、窒素下に

撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(３.５ｇ、１１.８６ｍｍｏｌ、５８％収率)を灰白色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 295.0 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０４５８】

６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン。６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン(３.５ｇ、１１.８６ｍｍｏｌ)のクロロホルム(４０ｍＬ)溶液に、酸化マンガン(１０.３ｇ、１１８.５８ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物を５０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタン(３０ｍＬ)で洗浄した。濾液を減圧下濃縮して、表題化合物(２.５ｇ、８.５３ｍｍｏｌ、７２％収率)を灰白色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 293.0 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０４５９】

２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン。撹拌した６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン(２.５ｇ、８.５３ｍｍｏｌ)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(２.３ｇ、１７.０６ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)および水(４ｍＬ)溶液に、炭酸ナトリウム(２.７１ｇ、２５.５８ｍｍｏｌ)およびジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(５９７ｍｇ、０.８５ｍｍｏｌ)を、窒素下に添加した。得られた混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１.４ｇ、５.８１ｍｍｏｌ、６８％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 241.1 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０４６０】

２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン(１.４ｇ、５.８１ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１.５６ｇ、１３.３２ｍｍｏｌ)およびクエン酸(２.５６ｇ、１３.３２ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(１０ｍＬ)および水(１０ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(２２１ｍｇ、０.６０ｍｍｏｌ)を、室温で添加した。混合物を３時間、室温で撹拌した。得られた混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(４.２７ｇ、１９.９８ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、１時間、室温で撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８００ｍｇ、３.２９ｍｍｏｌ、５６％収率)を灰白色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 243.1 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０４６１】

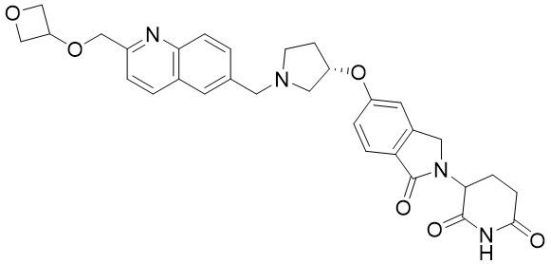
(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(３００ｍｇ、１.２４ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２－２－トリフルオロ酢酸(４８０ｍｇ、１.２３ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０.５１ｍＬ、３.６６ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(７８０ｍｇ、３.６８ｍｍｏｌ)を窒素下に添加した。得られた混合物を２時間、室温で撹拌した。大部分の溶液を除去し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。次いで、フラクションを濃縮し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ；流速：６０ｍＬ／分；勾配：３％Ｂ～２４％Ｂを７分間かけて、２４％Ｂ；波長：２５４／２１０ｎｍ；RT_1(分)：５.１７。純粋フラクションを濃縮し、さらに次の条件の分取キラルＨＰ

ＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IA、２×２５cm、２０μｍ；移動相Ａ：メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(０.１％ギ酸)－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：メタノール：ジクロロメタン＝１：１；流速：２０mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを２０分間かけて；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：１２.２；RT_2(分)：１６.２；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.２mL。純粋フラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(９０.２mg、０.１６mmol、１３％収率)を褐色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.52 (s, 1H), 8.13-7.93 (m, 3H), 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.04-4.99 (m, 2H), 4.40-4.22 (m, 2H), 3.98-3.89 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.24-3.19 (m, 1H), 3.04-2.99 (m, 1H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.62-2.58 (m, 2H), 2.40-2.34 (m, 2H), 2.00-1.86 (m, 6H); MS (ESI) m/z 556.3 $[M+1]^+$.

【０４６２】

実施例Ｓ９１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((オキセタン－３－イルオキシ)メチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１４】



６－ブロモ－２－((オキセタン－３－イルオキシ)メチル)キノロン。撹拌した６－ブロモ－２－(ブロモメチル)キノリン(３００mg、１.００mmol)、オキセタン－３－オール(１４８mg、１.９９mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(３３５mg、２.９９mmol)を、窒素下に添加した。得られた混合物を６０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５０mg、０.５１mmol、５１％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 293.9 $[M+1]^+$.

【０４６３】

２－((オキセタン－３－イルオキシ)メチル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－２－(オキセタン－３－イルオキシメチル)キノリン(２７０mg、０.９２mmol)およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(２４８mg、１.８４mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(１mL)溶液に、[１’１－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(７５mg、０.０９mmol)および炭酸ナトリウム(２９２mg、２.７５mmol)を添加した。混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５０mg、０.６２mmol、６８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 242.2 $[M+1]^+$.

【０４６４】

２－((オキセタン－３－イルオキシ)メチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－(オキセタン－３－イルオキシメチル)－６－ビニル－キノリン(１５０mg、０.６２mmol)、オスミウム酸カリウム(２３mg、０.０６mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１４６mg、１.２４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、クエン酸(２３９mg、１.２４mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌

した。次いで、上記混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(３９９mg、１.８７mmol)を添加し、１時間、窒素下に撹拌した。混合物を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１００mg、０.４１mmol、６６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 244.1 $[M+1]^+$.

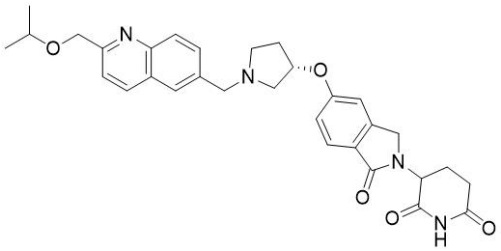
【０４６５】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((オキセタン－３－イルオキシ)メチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６０mg、０.１４mmol)、２－(オキセタン－３－イルオキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１６mmol)のジクロロメタン(２mL)溶液に、トリエチルアミン(２６mg、０.２０mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(８６mg、０.４１mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取アAchiral SFCで精製した：Daicel dcpak p4vp、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール：アセトニトリル＝２：８(０.１％アンモニア)；流速：５０mL／分；勾配：定組成４０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４nm；RT_1(分)：３.９７；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４.６mg、０.００８mmol、６％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.37 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.98-7.88 (m, 2H), 7.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.05-6.98 (m, 1H), 5.11-5.02 (m, 2H), 4.78-4.65 (m, 5H), 4.53-4.46 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 3.84 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.93-2.79 (m, 1H), 2.55 (m, 3H), 2.36 (m, 2H), 1.98 (m, 1H), 1.86 (m, 1H); MS (ESI) m/z 557.2 $[M+1]^+$.

【０４６６】

実施例Ｓ９２．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(イソプロポキシメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１５】



６－ブロモ－２－(ブロモメチル)キノリン。６－ブロモ－２－メチルキノリン(５ｇ、２２.５１mmol)、ＮＢＳ(４.８１ｇ、２７.０２mmol)および２,２’－アゾビスイソブチロニトリル(０.３７ｇ、２.２５mmol)の１,２－ジクロロエタン(３０mL)溶液を、１６時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(３ｇ、９.９７mmol、４４％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 301.8 $[M+1]^+$.

【０４６７】

６－ブロモ－２－(イソプロポキシメチル)キノリン。６－ブロモ－２－(ブロモメチル)キノリン(３００mg、０.９９mmol)およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(２２３mg、１

.９８ｍｍｏｌ)のプロパン－２－オール(４ｍＬ)溶液を、４時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１５０ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ、５４％収率)を褐色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 280.0 [M+1]+.

【０４６８】

２－(イソプロポキシメチル)－６－ビニルキノリン。撹拌した６－ブロモ－２－(イソプロポキシメチル)キノリン(１５０ｍｇ、０.５４ｍｍｏｌ)およびカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(８６ｍｇ、０.６４ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(３ｍＬ)および水(０.３ｍｌ)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(４５ｍｇ、０.０３９ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(３４８ｍｇ、１.０７ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００ｍｇ、０.４４ｍｍｏｌ、８２％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 228.2 [M+1]+.

【０４６９】

２－(イソプロポキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(イソプロポキシメチル)－６－ビニルキノリン(８０ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(４ｍＬ)および水(４ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(１３ｍｇ、０.０３５ｍｍｏｌ)、４－メチル－モルホリン－４－オキシド(８２ｍｇ、０.７０ｍｍｏｌ)およびクエン酸(１５０ｍｇ、０.７８ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(２２５ｍｇ、１.０６ｍｍｏｌ)を添加し、さらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ、３７％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 230.0 [M+1]+.

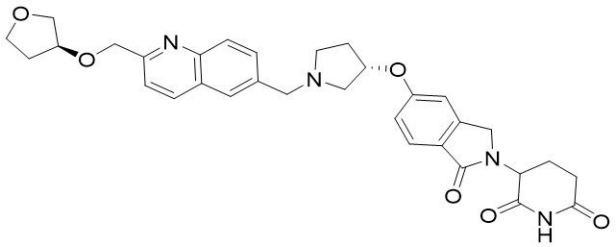
【０４７０】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(イソプロポキシメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(イソプロポキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３０ｍｇ、０.１３ｍｍｏｌ)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７０ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(４０ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(４ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１０ｍｇ、０.５２ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：５％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；RT_1(分)：５.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１９.９ｍｇ、０.０３７ｍｍｏｌ、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.12-7.02 (m, 2H), 5.17-5.01 (m, 2H), 4.79 (s, 2H), 4.43 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.16-2.72 (m, 6H), 2.46-2.42 (m, 2H), 2.23-2.00 (m, 2H), 1.28-1.21 (m, 6H); MS (ESI) m/z 543.3 [M+1]+.

【０４７１】

実施例Ｓ９３．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１６】



(Ｓ)－６－ブロモ－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン。６－ブロモ－２－(ブロモメチル)キノリン(３００mg、１.００mmol)、(Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－オール(４４０mg、４.９９mmol)およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(３４１mg、３.０４mmol)のＤＭＦ(５mL)溶液の混合物を４時間、８０℃で窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２００mg、０.６５mmol、６５％収率)を褐色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 308.0 [M+1]$^+$.

【０４７２】

(Ｓ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)－６－ビニルキノリン。撹拌した(Ｓ)－６－ブロモ－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン(１７０mg、０.５５mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(８９mg、０.６６mmol)の１,４－ジオキサン(３mL)および水(０.６mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(４７mg、０.０４１mmol)および炭酸セシウム(３５８mg、１.１０mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.３１mmol、５７％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 256.2 [M+1]$^+$.

【０４７３】

(Ｓ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｓ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)－６－ビニルキノリン(８０mg、０.３１mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL)および水(４mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１２mg、０.０３mmol)、４－メチル－モルホリン４－オキシド(７３mg、０.６３mmol)およびクエン酸(１３４mg、０.７０mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(２０１mg、０.９４mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１６mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 258.2 [M+1]$^+$.

【０４７４】

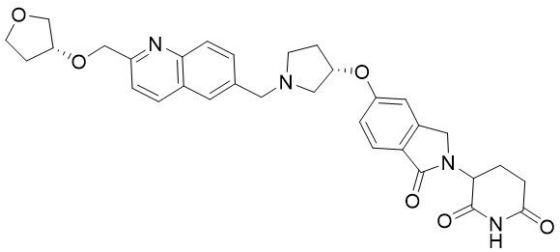
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｓ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１６mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８３mg、０.１９mmol)およびトリエチルアミン(４５mg、０.４５mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣ

で精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_1$(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７.９ｍｇ、０.０３ｍｍｏｌ、２０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.37 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.16-5.06 (m, 2H), 4.80 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 4.49-4.37 (m, 3H), 4.17-4.05 (m, 2H), 4.02-3.81 (m, 4H), 3.25-3.04 (m, 3H), 2.96-2.74 (m, 3H), 2.55-2.43 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 4H); MS (ESI) m/z 571.3 [M+1]$^+$.

【０４７５】

実施例Ｓ９４．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１７】



(Ｒ)－６－ブロモ－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン。６－ブロモ－２－(ブロモメチル)キノリン(３００ｍｇ、１.００ｍｍｏｌ)、(Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－オール(４４０ｍｇ、４.９９ｍｍｏｌ)およびカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(３４０ｍｇ、３.０４ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(５ｍＬ)溶液を４時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１７０ｍｇ、０.５５ｍｍｏｌ、５５％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 307.9 [M+1]$^+$.

【０４７６】

(Ｒ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)－６－ビニルキノリン。撹拌した(Ｒ)－６－ブロモ－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン(１５０ｍｇ、０.４９ｍｍｏｌ)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(７８ｍｇ、０.５８ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(３ｍＬ)および水(０.３ｍＬ)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(４１ｍｇ、０.０３５ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(３１６ｍｇ、０.９７ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６０ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ、４８％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.2 [M+1]$^+$.

【０４７７】

(Ｒ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)－６－ビニルキノリン(６０ｍｇ、０.２３ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(４ｍＬ)および水(４ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(９ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)、４－メチル－モルホリン－４－オキシド(５５ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)およびクエン酸(１００ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１５０ｍｇ、０.７１ｍｍｏｌ)を添加し、さらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、

硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３０mg、０.１２mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 258.2 [M+1]$^+$.

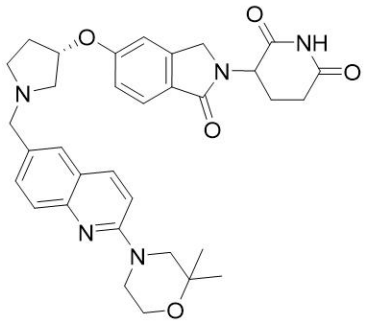
【０４７８】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｒ)－２－(((テトラヒドロフラン－３－イル)オキシ)メチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３０mg、０.１２mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７０mg、０.１６mmol)およびトリエチルアミン(３４mg、０.３４mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９８mg、０.４６mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：５.６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２２.６mg、０.０４mmol、３４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.36 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.12-7.01 (m, 2H), 5.18-5.07 (m, 2H), 4.85-4.75 (m, 2H), 4.50-4.35 (m, 3H), 4.20-4.09 (m, 2H), 4.00-3.81 (m, 4H), 3.27-3.09 (m, 3H), 2.97-2.75 (m, 3H), 2.56-2.40 (m, 2H), 2.13-2.08 (m, 4H); MS (ESI) m/z 571.3 [M+1]$^+$.

【０４７９】

実施例Ｓ９５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１８】



メチル ２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(３００mg、１.３５mmol)および２,２－ジメチルモルホリン(６２３mg、５.４１mmol)の混合物のエタノール(６mL)溶液を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.１６mmol、８６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 300.4 [M+1]$^+$.

【０４８０】

(２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－カルボキシラート(３００mg、１mmol)のＴＨＦ(８mL)溶液に、０℃でリチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ ＴＨＦ溶液、０.６mL、１.５mmol)を窒素下に添加した。得られた混合物を０℃で２時間、窒素下に撹拌

した。反応混合物を硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、５分間撹拌した。混合物をＴＨＦで希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.９２mmol、９２％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 273.2 $[M+1]^+$.

【０４８１】

２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メタノール(２５０mg、０.９２mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、二酸化マンガン(１.６g、１８.３６mmol)を添加し、混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００mg、０.７４mmol、８０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 271.0 $[M+1]^+$.

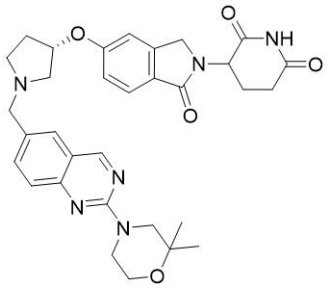
【０４８２】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１８mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(５０mg、０.５mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：７.２３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３２mg、０.０５mmol、３０％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.00-7.98 (m, 1H), 7.75-7.71 (m, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.65-7.60 (m, 1H), 7.20 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.12-5.09 (m, 1H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.32-4.21 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.75-3.71 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.50-3.41 (m, 1H), 3.38-3.33 (m, 2H), 3.23-3.15 (m, 1H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 1H), 2.58-2.42 (m, 2H), 2.28-2.12 (m, 2H), 1.30 (s, 6H); MS (ESI) m/z 584.3 $[M+1]^+$.

【０４８３】

実施例Ｓ９６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２,２－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１１９】



４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－２,２－ジメチルモルホリン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロ－キナゾリン(３００mg、１.２３mmol)のアセトニトリル(６mL)溶

液に、2,2－ジメチルモルホリン(４２０mg、３.６５mmol)および炭酸カリウム(５００mg、３.６２mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.７７mmol、６３％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 321.9 $[M+1]^+$.

【０４８４】

2,2－ジメチル－４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。撹拌した４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－2,2－ジメチルモルホリン(２５０mg、０.７７mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１２４mg、０.９３mmol)の1,4－ジオキサン(３mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(６５mg、０.０５６mmol)および炭酸セシウム(５０４mg、１.５５mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５０mg、０.５６mmol、７２％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.0 $[M+1]^+$.

【０４８５】

２－(2,2－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した2,2－ジメチル－４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン(１５０mg、０.５６mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(２０mg、０.０６mmol)、４－メチル－モルホリン４－オキシド(１３０mg、１.１１mmol)およびクエン酸(２３８mg、１.１１mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(３５７mg、１.６７mmol)を添加し、さらに1時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００mg、０.３６mmol、６６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 272.1 $[M+1]^+$.

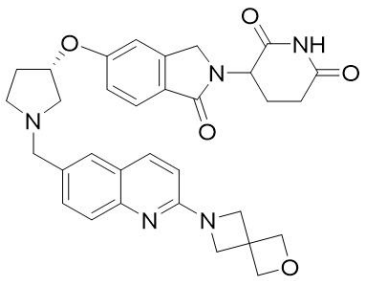
【０４８６】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(2,2－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－2,6－ジオン。２－(2,2－ジメチルモルホリノ)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１８mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－2,6－ジオン；2,2,2－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(５０mg、０.５mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：６.３８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３２.９mg、０.０５mmol、２９％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.09 (s, 1H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.10 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 5.17-5.09 (m, 2H), 4.50-4.38 (m, 2H), 4.10-3.99 (m, 2H), 3.94-3.90 (m, 2H), 3.90-3.79 (m, 4H), 3.30-3.24 (m, 1H), 3.19-3.10 (m, 2H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.56-2.43 (m, 2H), 2.21-2.07 (m, 2H), 1.27 (s, 6H); MS (ESI) m/z 585.4 $[M+1]^+$.

【０４８７】

実施例Ｓ９７．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２０】



メチル ２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(１５０mg、０．７０mmol)、２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン(１００mg、１．００mmol)、パラジウムＧ３－(４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)フェニル)ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン(４０mg、０．１０mmol)、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ジメチルアミノフェニルホスフィン(４０mg、０．０６３mmol)および炭酸セシウム(６７０mg、２．０６mmol)の混合物のトルエン(１０mL)溶液を１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５１mg、０．５３mmol、７６％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 285.2 [M+1]$^+$.

【０４８８】

(２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボキシラート(１５０mg、０．５８mmol)の混合物のＴＨＦ(２０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２．５Ｍ ＴＨＦ溶液、０．５mL、１．２５mmol)を添加し、得られた溶液を０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物をＴＨＦで希釈し、硫酸ナトリウム十水和物を添加し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１４０mg、０．５４mmol、９３％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 257.0 [M+1]$^+$.

【０４８９】

２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)メタノール(１４０mg、０．５４mmol)および二酸化マンガン(２００mg、２．３０mmol)の混合物のジクロロメタン(１５mL)溶液を室温で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過して、表題化合物(４２mg、０．１６mmol、３０％収率)を明赤色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 255.1 [M+1]$^+$.

【０４９０】

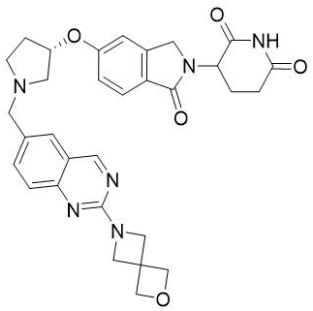
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３．３]ヘプタン－６－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４２mg、０．１６mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(６０mg、０．１６mmol)およびトリエチルアミン(０．０６mL、０．４６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０．７１mmol)を、０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物

を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを７分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_1$(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２６.２ｍｇ、０.０４３ｍｍｏｌ、２７％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 9.11 (s, 1H), 7.87-7.79 (m, 2H), 7.72-7.60 (m, 4H), 7.12-7.02 (m, 2H), 6.75 (m, 1H), 5.12 (m, 2H), 4.85 (m, 4H), 4.50-4.37 (m, 6H), 4.20-4.10 (m, 2H), 3.71 (m, 1H), 3.30 - 3.20 (m, 2H), 3.10 - 3.00 (m, 2H), 2.92-2.76 (m, 2H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.21-2.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 568.2 [M+1]$^+$.

【０４９１】

実施例Ｓ９８．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２１】



６－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン。６－ブロモ－２－クロロ－キナゾリン(２００ｍｇ、０.８２ｍｍｏｌ)、２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン(４０７ｍｇ、４.１１ｍｍｏｌ)のエタノール(５ｍＬ)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１.１ｇ、８.２１ｍｍｏｌ)を、窒素下に添加した。混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ、８０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 306.0 [M+1]$^+$.

【０４９２】

６－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン。６－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン(１６０ｍｇ、０.５２ｍｍｏｌ)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(１４１ｍｇ、１.０５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)および水(０.１ｍＬ)溶液に、[１’１－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(４３ｍｇ、０.０５９ｍｍｏｌ)および炭酸ナトリウム(１６６ｍｇ、１.５７ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ、７６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 254.2 [M+1]$^+$.

【０４９３】

２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。６－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン(９０ｍｇ、０.３６ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)および水(５ｍＬ)溶液に、ａｄ－ｍｉｘ－β(１.４ｇ、１.７８ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に

撹拌した。次いで、混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(２２８mg、１.０７mmol)を添加し、混合物を室温で６時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(７０mg、０.２７mmol、７５％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.0 $[M+1]^+$.

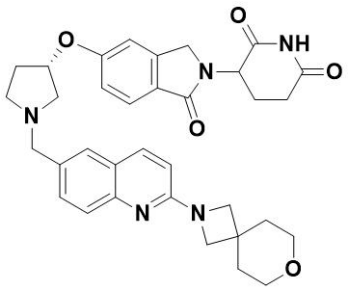
【０４９４】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)、２－(２－オキサ－６－アザスピロ[３.３]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５８mg、０.２３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、トリエチルアミン(４３mg、０.４３mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４１mg、０.６７mmol)を室温で添加した。混合物を２時間、３５℃で窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：５.２５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５２mg、０.０９１mmol、４０％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 8.66 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 2H), 6.75-6.64 (m, 2H), 5.07 (m, 2H), 4.94-4.81 (m, 4H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.35 (m, 1H), 4.22-4.13 (m, 6H), 3.65-3.58 (m, 4H), 2.85-2.68 (m, 2H), 2.33-2.23 (m, 3H), 2.07 (m, 1H); MS (ESI) m/z 569.3 $[M+1]^+$.

【０４９５】

実施例Ｓ９９．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

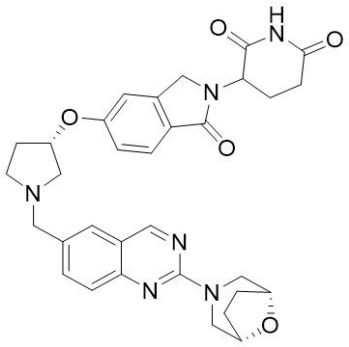
【化１２２】



メチル ２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(１５０mg、０.６８mmol)、７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン(１００mg、０.７９mmol)、パラジウムＧ３－(４－(N,N－ジメチルアミノ)フェニル)ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン(４０mg、０.０６３mmol)、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ジメチルアミノフェニルホスフィン(４０mg、０.０８１mmol)および炭酸セシウム(６７０mg、２.０６mmol)の混合物のトルエン(１０mL)溶液を１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。次いで、得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１５１mg、０.４８mmol、７４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 313.0 $[M+1]^+$.

【０４９６】
(２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－カルボキシラート(３５０mg、１.１２mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ ＴＨＦ溶液、０.６mL、１.５mmol)を０℃で滴加し、反応溶液をこの温度で３０分間撹拌した。得られた溶液を水でクエンチし酸化ナトリウム(２M水溶液)および濾過した。濾液を濃縮して、表題化合物(３００mg、１.０５mmol、９４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 285.0 [M+1]$^+$.
【０４９７】
２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－イル)メタノール(１２０mg、０.４２mmol)および二酸化マンガン(３８０mg、４.３７mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(６０mg、０.２１mmol、５０％収率)を明黄色半固体として得た。MS (ESI) m/z 283.0 [M+1]$^+$.
【０４９８】
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(７－オキサ－２－アザスピロ[３.５]ノナン－２－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２１mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；塩酸塩(８０mg、０.２２mmol)およびトリエチルアミン(０.０９mL、０.６２mmol)のジクロロメタン(８mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を０℃で数回に分けて添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物に少量のメタノールを添加して透明溶液とし、次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２２％Ｂを７分間かけて、２２％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：５.２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３４.７mg、０.０５７mmol、２７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.99 (dd, J = 9.0, 1.7 Hz, 1H), 7.63-7.57 (m, 2H), 7.55-7.45 (m, 2H), 7.10 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.99 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (dd, J = 17.3, 3.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 4H), 3.75-3.64 (m, 2H), 3.65 (m, 4H), 2.97-2.84 (m, 2H), 2.79-2.53 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.85 (s, 1H), 1.86-1.72 (m, 5H); MS (ESI) m/z 596.2 [M+1]$^+$.
【０４９９】
実施例Ｓ１００.３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２３】



(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン。６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(３００mg、１.２３mmol)および(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン(６９７mg、６.１６mmol)のＮＭＰ(５mL)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(２.１４mL、１２.３２mmol)を室温で添加した。溶液を１２０℃で１２時間撹拌した。溶液を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(３８０mg、１.１７mmol、９５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 320.0 [M+1]$^+$.

【０５００】

(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン。撹拌した(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン(２００mg、０.６２mmol)、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１６８mg、１.２５mmol)および炭酸ナトリウム(１９８mg、１.８７mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(１mL)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(５１mg、０.０６mmol)を添加し、混合物を９０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(９０mg、０.３２mmol、５２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 268.0 [M+1]$^+$.

【０５０１】

２－((１Ｒ,５Ｓ)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン(９０mg、０.３４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１１mg、０.０３mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(７８mg、０.６７mmol)およびクエン酸(１２９mg、０.６７mmol)を添加した。反応混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。過ヨウ素酸ナトリウム(２１６mg、１.０１mmol)を上記混合物に０℃で添加した。反応混合物を１時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題生成物(５０mg、０.１７mmol、５０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 270.0 [M+1]$^+$.

【０５０２】

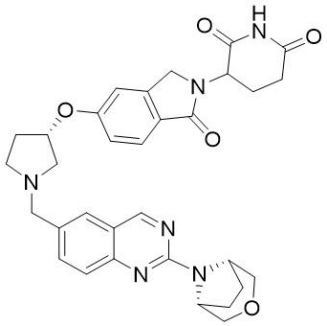
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１Ｒ,５Ｓ)－８－オキサ－３－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１７mmol)、(３Ｓ)－３－(１－オキソ－５－((３Ｓ)－ピ

ロリジン－３－イル)オキシ－イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８２mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５６mmol)の混合物のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１８mg、０.５６mmol)を、窒素下に数回に分けて添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３。フラクションを濃縮して、表題化合物(３２.９mg、０.０５６mmol、３３％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 3H), 7.58 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13-6.95 (m, 2H), 5.15-5.12 (m, 2H), 4.51-4.39 (m, 6H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 3H), 3.15-3.08 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 2H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 2H), 1.97-1.80 (m, 4H); MS (ESI) m/z 583.2 $[M+1]^+$.

【０５０３】

実施例Ｓ１０１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２４】



(１Ｒ,５Ｓ)－８－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(２５０mg、１.０３mmol)のＮＭＰ(４mL)溶液に、(１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン(４６４mg、４.１１mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.７９mL、４.５３mmol)を添加した。上記混合物を１２０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応溶液を逆相フラッシュ(４０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２２０mg、０.６８mmol、６７％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 320.1 $[M+1]^+$.

【０５０４】

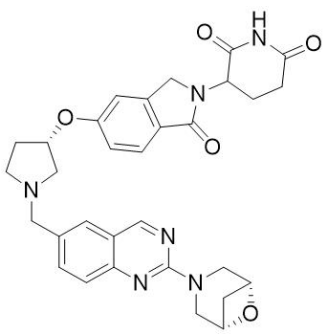
(１Ｒ,５Ｓ)－８－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン。撹拌した((１Ｒ,５Ｓ)－８－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン(２００mg、０.６２mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１００mg、０.７５mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(５２mg、０.０４５mmol)および炭酸セシウム(４０６mg、１.２５mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.４５mmol、７２％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 268.0 $[M+1]^+$.

【０５０５】
２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(１Ｒ,５Ｓ)－８－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン(１２０mg、０.４５mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(１０５mg、０.９０mmol)、オスミウム酸カリウム(３３０mg、０.９mmol)およびクエン酸(１７２mg、０.９mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(２８８mg、１.３５mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。反応混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６０mg、０.２２mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.0 $[M+23]^+$.

【０５０６】
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－８－アザビシクロ[３.２.１]オクタン－８－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２２mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(４６mg、０.４６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２２％Ｂを１０分間かけて、２２％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：１０.４２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３３.１mg、０.０５７mmol、２５％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.13 (s, 1H), 7.89-7.79 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.24-5.08 (m, 2H), 4.91-4.81 (m, 1H), 4.51-4.37 (m, 2H), 4.21-4.10 (m, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.07-2.99 (m, 1H), 2.96-2.75 (m, 2H), 2.50-2.46 (m, 2H), 2.22-2.02 (m, 6H); MS (ESI) m/z 583.2 $[M+1]^+$.

【０５０７】
実施例Ｓ１０２．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２５】



(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(２００mg、０.８２mmol)のＮＭＰ(６mL)溶液に、(１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン(２４４mg、２.４６mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.７２mL、４.１３mmol)を添加した。上記混合物を１２０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１８０mg、０.５９mmol、７１％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 306.2 [M+1]$^+$.

【０５０８】

(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン。撹拌した(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン(１８０mg、０.５９mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(９４mg、０.７１mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(４９mg、０.０４mmol)および炭酸セシウム(３８２mg、１.１８mmol)を室温で添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～６０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(９０mg、０.３５mmol、６０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 253.3 [M+1]$^+$.

【０５０９】

２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(１Ｒ,５Ｓ)－３－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン(１００mg、０.３９mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(４６mg、０.３９mmol)、オスミウム酸カリウム(１４５mg、０.３９mmol)およびクエン酸(７５mg、０.３９mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(８４mg、０.３９mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。得られた混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.２mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.0 [M+1]$^+$.

【０５１０】

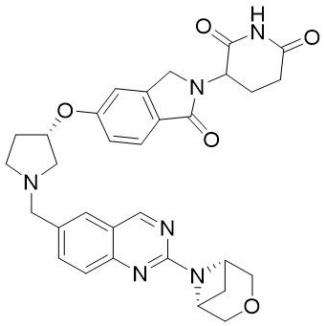
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,５Ｓ)－６－オキサ－３－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１６mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６０mg、０.１４mmol)およびトリエチルアミン(３１mg、０.３１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２２％Ｂを７分間かけて、２２％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：７.２５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１２.８mg、０.０２２mmol、１４％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.25 (s, 1

H), 7.86-7.69 (m, 2H), 7.57-7.53 (m, 2H), 7.11 (m, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.14-4.95 (m, 2H), 4.73 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.98 (m, 2H), 3.81-3.68 (m, 4H), 3.15 (m, 2H), 2.99-2.86 (m, 2H), 2.82-2.67 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.06-1.79 (m, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$.

【０５１１】

実施例Ｓ１０３．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２６】



【０５１２】

(１Ｒ,５Ｓ)－６－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン。(１Ｒ,５Ｓ)－６－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン(２４０mg、０.７８mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(２０mg、０.０２８mmol)および炭酸ナトリウム(２４９mg、２.３５mmol)を室温で添加した。混合物を９０℃に加熱し、３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２００mg、０.７８mmol、１００％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 254.2 $[M+1]^+$.

【０５１３】

２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。(１Ｒ,５Ｓ)－６－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]－ヘプタン(２００mg、０.７８mmol)、オスミウム酸カリウム(１６mg、０.０４mmol)および４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１８５mg、１.５８mmol)の１－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、クエン酸(３０４mg、１.５８mmol)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(５０６mg、２.３７mmol)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄

し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１００mg、０.３９mmol、５０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.1 [M+1]$^+$.

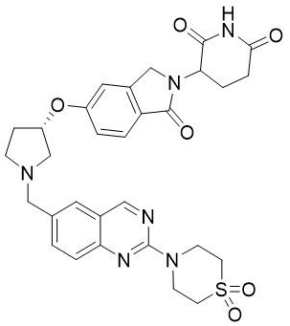
【０５１４】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１Ｒ,５Ｓ)－３－オキサ－６－アザビシクロ[３.１.１]ヘプタン－６－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２０mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８５mg、０.１９mmol)およびトリエチルアミン(３９mg、０.３９mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６５mg、０.７８mmol)を数回に分けて添加し、室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)でさらに分取シリカゲルクロマトグラフィーカラムで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３３mg、０.０５４mmol、２７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.95-7.83 (m, 2H), 7.73 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.02 (m, 2H), 5.23-5.07 (m, 2H), 4.56 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.44 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.36 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.26 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 3.07-2.86 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.24-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 605.1 [M+1]$^+$.

【０５１５】

実施例Ｓ１０４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２７】



４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(３００mg、１.２３mmol)のエタノール(８mL)溶液に、チオモルホリン１,１－ジオキシド(４９９mg、３.７mmol)を添加し、溶液を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。溶液を濃縮して、表題化合物(２４０mg、０.７０mmol、５７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 341.9 [M+1]$^+$.

【０５１６】

４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド。４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド(２４０mg、０.７０mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１５０mg、１.１２mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(１２０mg、０.１６mmol)および炭酸ナトリウム(２２３

mg、２.１０mmol)を室温で添加した。反応物を９０℃に加熱し、５時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１４０mg、０.４８mmol、６８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 290.0 [M+1]$^+$.

【０５１７】

４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド。４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)チオモルホリン１,１－ジオキシド(１４０mg、０.４８mmol)、オスミウム酸カリウム(１６.８mg、０.０４５mmol)および４－メチルモルホリンＮ－オキシド(１１３mg、０.９７mmol)の１－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、クエン酸(１７２mg、０.９７mmol)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(３１０mg、１.４５mmol)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(５０mg、０.１７mmol、３５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 292.1 [M+1]$^+$.

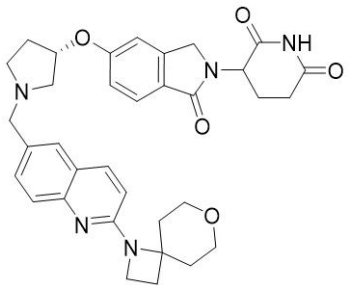
【０５１８】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(１,１－ジオキシドチオモルホリノ)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１４mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６０mg、０.１４mmol)およびトリエチルアミン(２７mg、０.２７mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１６mg、０.５５mmol)を数回に分けて添加し、室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１８.２mg、０.０３mmol、２１％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.73 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 5.22-5.09 (m, 2H), 4.51-4.43 (m, 6H), 4.26-4.13 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18-3.14 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H); MS (ESI) m/z 605.1 [M+1]$^+$.

【０５１９】

実施例Ｓ１０５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２８】



メチル ２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(２００mg、０.９０mmol)および７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン(１７２mg、１.３５mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)溶液に、[４－(N,N－ジメチルアミノ)フェニル]ジ－ｔ－ブチルホスフィン(６４mg、０.２４mmol)、メタンスルホナト([４－N,N－ジメチルアミノ]フェニル)ジｔ－ブチルホスフィノ)(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(１０３mg、０.１６mmol)および炭酸セシウム(８７９mg、２.７１mmol)を添加した。上記混合物を１００℃で１６時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.２６mmol、２８％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 313.0 [M+1]$^+$.

【０５２０】

(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート(８０mg、０.２６mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.０２mL、０.５０mmol)を、０℃で添加し、混合物を室温に温め、１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をＴＨＦで希釈し、硫酸ナトリウム十水和物を添加し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６０mg、０.２１mmol、８２％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 285.2 [M+1]$^+$.

【０５２１】

２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール(６０mg、０.２１mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、二酸化マンガン(３６７mg、４.２２mmol)を添加し、混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物にジクロロメタンを添加し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.１８mmol、８４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 283.0 [M+1]$^+$.

【０５２２】

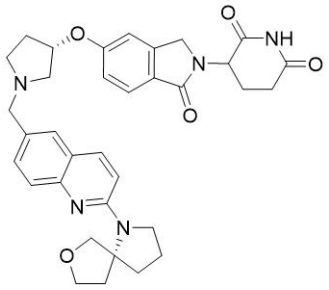
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(７－オキサ－１－アザスピロ[３.５]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２１mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７８mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(４２mg、０.４２mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１７６mg、０.８３mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフ

ィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～１７％Ｂを７分間かけて、１７％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.７８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３４.１mg、０.０５７mmol、２７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (m, 2H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.15-5.12 (m, 1H), 4.69-4.61 (m, 2H), 4.54-4.39 (m, 4H), 4.05-4.01 (m, 2H), 3.83-3.49 (m, 6H), 2.96-2.77 (m, 2H), 2.67-2.35 (m, 7H), 2.23-2.08 (m, 3H); MS (ESI) m/z 596.2 $[M+1]^+$.

【０５２３】

実施例Ｓ１０６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１２９】



メチル ２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(５００mg、２.２６mmol)のトルエン(５mL)溶液に、７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン；塩酸塩(５５７mg、３.４０mmol)、メタンスルホナト{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)フェニル]ジ－ｔ－ブチルホスフィノ}(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(２１５mg、０.３４mmol)、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ジメチルアミノフェニルホスフィン(９１mg、０.３４mmol)、炭酸セシウム(２.２ｇ、６.８mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、１００℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２７０mg、０.８６mmol、３８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 313.1 $[M+1]^+$.

【０５２４】

(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート(２６０mg、０.８３mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.４mL、１mmol)を０℃で滴加した。次いで、反応混合物を温め、２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２Ｍ水溶液、１mL、２mmol)で０℃でクエンチし、次いで、１０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを２０mL　ＴＨＦおよび１０mL　メタノールで洗浄した。残渣を逆相フラッシュ(３０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２１４mg、０.７５mmol、９０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 285.1 $[M+1]^+$.

【０５２５】

(Ｒ)－(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル

)メタノール。(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール(２００mg、０.７０mmol)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak ig、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍ　トリエチルアミン－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：４０％Ｂ～４０％Ｂを１７分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１０.３４；RT_2(分)：１３.１８；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.６mL；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(８８mg、０.３０mmol、４３％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 285.1 $[M+1]^+$.

【０５２６】

(Ｒ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール(４０mg、０.１４mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(２４５mg、２.８２mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(３８mg、０.１３mmol、９３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 283.2 $[M+1]^+$.

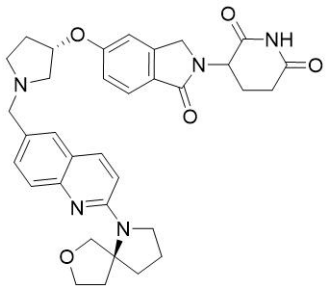
【０５２７】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｒ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３８mg、０.１３mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７６mg、０.１７mmol)、トリエチルアミン(２９mg、０.２９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１９mg、０.５６mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２１.２mg、０.０３５mmol、２７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64-7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.06-6.90 (m, 2H), 5.14-4.92 (m, 2H), 4.47-4.32 (m, 2H), 4.31-4.16 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.64-3.51 (m, 2H), 3.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.93 (m, 2H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.77-2.56 (m, 3H), 2.47 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.35 (m, 2H), 2.18-2.03 (m, 2H), 1.95 (m, 3H), 1.86-1.76 (m, 1H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 596.2 $[M+1]^+$.

【０５２８】

実施例Ｓ１０７．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３０】



(Ｓ)－(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール(２００mg、０.７０mmol)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak ig、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍ　トリエチルアミン－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：４０％Ｂ～４０％Ｂを１７分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１０.３４；RT_2(分)：１３.１８；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.６mL；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(８７mg、０.３１mmol、４４％収率)を得た。MS (ESI) m/z 285.1 $[M+1]^+$.

【０５２９】

(Ｓ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｓ)－(２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール(４０mg、０.１４mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(２４５mg、２.８２mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(３９mg、０.１４mmol、９８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 283.2 $[M+1]^+$.

【０５３０】

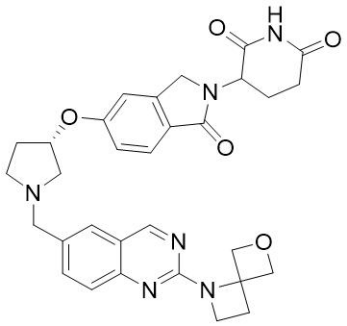
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｓ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３９mg、０.１４mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７６mg、０.１７mmol)、トリエチルアミン(２９mg、０.２９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１２０mg、０.５６mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２９.５mg、０.０５mmol、３５％収率)を黄色固体として得た。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 7.99 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.04-6.91 (m, 2H), 5.13-4.94 (m, 2H), 4.49-4.32 (m, 2H), 4.32-4.17 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.64-3.57 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.40 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.00-2.80 (m, 3H), 2.79-2.56 (m, 3H), 2.42-2.27 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 2.03-1.89 (m, 3H), 1.85 (m, 1H),

1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 596.2 [M+1]+.

【0531】

実施例S108．3－(5－(((S)－1－((2－(6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン－1－イル)キナゾリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン

【化131】



1－(6－ブロモキナゾリン－2－イル)－6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン。撹拌した6－ブロモ－2－クロロキナゾリン(200mg、0.82mmol)、N,N－ジイソプロピルエチルアミン(0.71mL、4.08mmol)のエタノール(10mL)溶液に、6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン(203mg、2.05mmol)を添加し、混合物80℃で3時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮して、表題化合物(221mg、0.72mmol、88%収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 306.1 [M+1]+.

【0532】

1－(6－ビニルキナゾリン－2－イル)－6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン。1－(6－ブロモキナゾリン－2－イル)－6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン(200mg、0.65mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(150mg、1.12mmol)の1,4－ジオキサン(10mL)および水(2mL)溶液に、[1,1’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(120mg、0.16mmol)および炭酸ナトリウム(207mg、1.96mmol)を室温で添加した。反応混合物を90℃で3時間、窒素下に加熱した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(10～70%アセトニトリル＋0.05%重炭酸アンモニウム水溶液、20分間かけて)で精製して、表題化合物(160mg、0.63mmol、97%収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 254.0 [M+1]+.

【0533】

2－(6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン－1－イル)キナゾリン－6－カルボアルデヒド。1－(6－ビニルキナゾリン－2－イル)－6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン(100mg、0.39mmol)、オスミウム酸カリウム(16mg、0.04mmol)および4－メチルモルホリンN－オキシド(92mg、0.79mmol)の1－ブタノール(5mL)および水(5mL)溶液に、クエン酸(172mg、0.79mmol)および上記混合物を室温で3時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(253mg、1.18mmol)を、上記混合物に0℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で1時間撹拌した。混合物にpH約7まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(55mg、0.21mmol、54%収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 256.0 [M+1]+.

【0534】

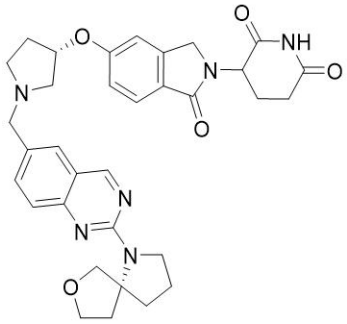
3－(5－(((S)－1－((2－(6－オキサ－1－アザスピロ[3.3]ヘプタン－1－イル)キナゾリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン。撹拌した2－(6－オキサ－1－アザスピロ[

３.３]ヘプタン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２０mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８５mg、０.１９mmol)およびトリエチルアミン(３９mg、０.３９mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６５mg、０.７８mmol)を数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)でさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Sunfire C18 OBD prepカラム、１９×２５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを７分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７mg、０.０６mmol、３３％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.18 (s, 1H), 7.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.70-7.62 (m, 2H), 7.16-7.03 (m, 2H), 5.61 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.20 (m, 1H), 5.13-5.10 (m, 1H), 4.75 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.45 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.07-4.03 (m, 2H), 3.51-3.28 (m, 3H), 3.23-3.12 (m, 1H), 2.92-2.90 (m, 1H), 2.84-2.73 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.59-2.40 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 569.3 [M+1]$^+$.

【０５３５】

実施例Ｓ１０９．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３２】



１－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロ－キナゾリン(６００mg、２.４６mmol)のＮＭＰ(１０mL)溶液に、７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン；塩酸塩(１.０g、６.１０mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１.１０mL、６.３１mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、１２０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を逆相フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(８００mg、２.４０mmol、９７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 334.1 [M+1]$^+$.

【０５３６】

１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン。撹拌した１－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン(５００mg、１.５mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(２mL)溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(４００mg、３.０mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(２４５mg、０.３１mmol)および炭酸ナトリウム(４７７mg、４.５mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２

０分間かけて)で精製して、表題化合物(３００mg、１.０６mmol、７１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 282.2 [M+1]$^+$.

【０５３７】

(Ｒ)－１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン。１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン(３００mg、１.０６mmol)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiral art cellulose-sb、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：１００mL／分；勾配：定組成３０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：３.７２；RT_2(分)：４.３２；サンプル溶媒：メタノール－－分取；注入量：４mL；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５５mg、０.１９mmol、１８％収率)を得た。MS (ESI) m/z 282.2 [M+1]$^+$.

【０５３８】

(Ｒ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン(５５mg、０.１９mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(４７mg、０.４０mmol)およびクエン酸(７７mg、０.４０mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(８mg、０.０２mmol)を添加した。反応混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。次いで、反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１２９mg、０.６０mmol)を添加し、１時間、室温で撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(５０mg、０.１８mmol、９２％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 284.2 [M+1]$^+$.

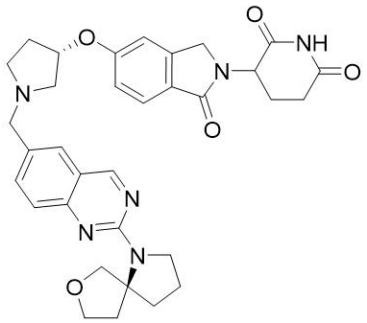
【０５３９】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｒ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２１mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１１３mg、０.２５mmol)、トリエチルアミン(３４mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８０mg、０.８５mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２０.７mg、０.０３４mmol、１６％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.11-4.97 (m, 2H), 4.41-4.20 (m, 3H), 4.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.72-3.55 (m, 3H), 3.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.98-2.84 (m, 3H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.48 (m, 1H), 2.41-2.29 (m, 2H), 2.18-2.02 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 597.1 [M+1]$^+$.

【０５４０】

実施例Ｓ１１０．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１

－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化１３３】



１－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロ－キナゾリン(６００mg、２.５０mmol)のＮＭＰ(１０mL)溶液に、７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン；塩酸塩(１.０ｇ、６.１１mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(１.１０mL、６.３１mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、１２０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を逆相フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(８００mg、２.３９mmol、９６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 334.1 $[M+1]^+$.

【０５４１】

１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン。撹拌した１－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン(５００mg、１.５０mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(２mL)溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(４００mg、３.０mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(２４５mg、０.３１mmol)および炭酸ナトリウム(４７７mg、４.５mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３００mg、１.１０mmol、７１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 282.2 $[M+1]^+$.

【０５４２】

(Ｓ)－１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン。１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン(３００mg、１.０６mmol)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiral art cellulose-sb、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：１００mL／分；勾配：定組成３０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：３.７２；RT_2(分)：４.３２；サンプル溶媒：メタノール－－分取；注入量：４mL；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５８mg、０.２０mmol、１９％収率)を得た。MS (ESI) m/z 282.2 $[M+1]^+$.

【０５４３】

(Ｓ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｓ)－１－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン(５８mg、０.２０mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(４７mg、０.４０mmol)およびクエン酸(７７mg、０.４０mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(８mg、０.０２mmol)を添加した。混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１２９mg、０.６mmol)を添加し、１時間、室温で撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗

浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(５０mg、０.１８mmol、９０％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 284.2 [M+1]$^+$.

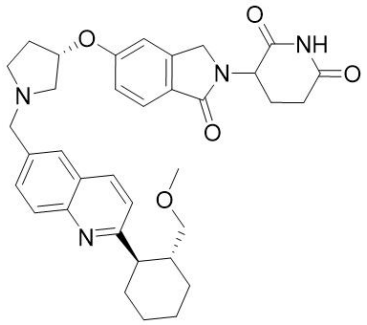
【０５４４】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｓ)－２－(７－オキサ－１－アザスピロ[４.４]ノナン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１８mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１１３mg、０.２５mmol)、トリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８０mg、０.８５mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm、５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３２.５mg、０.０５４mmol、３０％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 7.75-7.66 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.12-4.94 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (m, 2H), 4.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.70 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 2.99-2.84 (m, 3H), 2.80-2.65 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.43-2.30 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.09-1.79 (m, 5H), 1.70 (m, 1H); MS (ESI) m/z 597.1 [M+1]$^+$.

【０５４５】

実施例Ｓ１１１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,２Ｒ)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３４】



エチル ２－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロヘキシ－１－エン－１－カルボキシラート。撹拌した６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－クロロキノリン(３ｇ、６.９mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(４mL)溶液に、エチル ２－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)シクロヘキセン－１－カルボキシラート(２.２ｇ、７.９mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(５６７mg、０.６９mmol)および炭酸ナトリウム(２.２ｇ、２０.８mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(４０～９０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.

７ｇ、３.１０mmol、４５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 550.4 [M+1]+.

【０５４６】

(２－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロヘキシ－１－エン－１－イル)メタノール。撹拌したエチル ２－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロヘキシ－１－エン－１－カルボキシラート(１.７ｇ、３.１０mmol)のＴＨＦ(５０mL)およびエタノール(５mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(１.２ｇ、３１.７mmol)および無水塩化リチウム(１.３４ｇ、３１.９mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を４８時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を塩化アンモニウム(３M水溶液、１０mL、３０mmol)で０℃でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１.５ｇ、２.９５mmol、９５％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 508.3 [M+1]+.

【０５４７】

(２－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロヘキシル)メタノール。撹拌したメチル(２－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロヘキシ－１－エン－１－イル)メタノール(１.５ｇ、２.９５mmol)のメタノール(５０mL)溶液に、パラジウム１０％／炭素(４５０mg、約５０％水で加湿)を、室温で窒素下に添加した。反応混合物を室温で２時間、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１.３ｇ、２.５４mmol、８６％収率)を黄色油状物として得て、それをさらに精製することなく使用した。MS (ESI) m/z 510.3 [M+1]+.

【０５４８】

６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン。撹拌した(２－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロヘキシル)メタノール(７５０mg、１.４７mmol)のジクロロメタン(２０mL)溶液に、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム(４０９mg、２.７６mmol)および２,６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン(８４４mg、４.４１mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７００mg、１.３３mmol、９０％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 524.3 [M+1]+.

【０５４９】

(２－(２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌した６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン(５００mg、０.９５mmol)のアセトニトリル(３mL)および水(３mL)溶液に、ＴＦＡ(９.０mL)を室温で添加した。次いで、反応混合物を２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた溶液を濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(２０～７０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２７０mg、０.９４mmol、９９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.2 [M+1]+.

【０５５０】

(２－((１Ｒ,２Ｒ)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(６００mg、２.１mmol)を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：７０mL／分；勾配：定組成５０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：３.７８；RT_2(分)：６.５７；サンプル溶媒：メタノール－－分取；注入量：４.８mL；ランの回数：４。所望の生

成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７０mg、０.２６mmol、１２％収率)を得た。MS (ESI) m/z 272.2 [M+1]$^+$.

【０５５１】

２－((１R,２R)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１R,２R)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(７０mg、０.２６mmol,)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(４２６mg、４.９０mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(６５mg、０.２３mmol、８８％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.1 [M+1]$^+$.

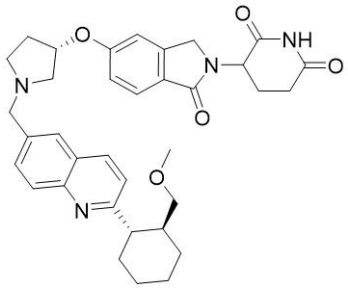
【０５５２】

３－(５－(((S)－１－((２－((１R,２R)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－((１R,２R)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(７０mg、０.２４mmol)、３－(１－オキソ－５－(((S)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１１０mg、０.２５mmol)、トリエチルアミン(５０mg、０.５mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２１２mg、１.００mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４６.１mg、０.０７７mmol、３２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.43-4.17 (m, 2H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.00-2.58 (m, 8H), 2.55 (m, 1H), 2.45-2.24 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 6H), 1.45 (m, 4H); MS (ESI) m/z 597.3 [M+1]$^+$.

【０５５３】

実施例Ｓ１１２．３－(５－(((S)－１－((２－((１S,２S)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３５】



(２－((１S,２S)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(６００mg、２.１０mmol)を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：７０mL／分；勾配：定組成５０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：３.７８；RT_2(分)：６.

５７；サンプル溶媒：メタノール－－分取；注入量：４.８mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７０mg、０.２４mmol、１２％収率)を得た。MS (ESI) m/z 286.1 [M+1]+.

【０５５４】

２－((１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(７０mg、０.２４mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(４２６mg、４.９０mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(１３mg、０.０４６mmol、０.１９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 284.1 [M+1]+.

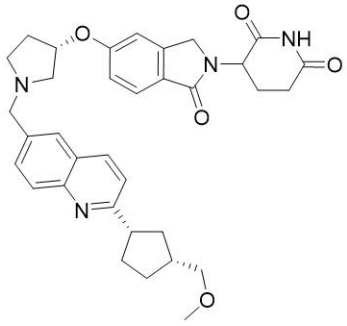
【０５５５】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－[(１Ｓ,２Ｓ)－２－(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１８mmo)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２－２－トリフルオロ酢酸(９４mg、０.２１mmol)およびトリエチルアミン(５０mg、０.５mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液を、１０分間、室温で窒素下に雰囲気で撹拌した。次いで、上記混合物にナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加し、反応混合物を１時間、室温で撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７.８mg、０.０３mmol、１８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.06 (m, 2H), 4.43-4.17 (m, 2H), 3.89-3.72 (m, 2H), 3.41-3.20 (m, 1H), 3.24-3.15 (m, 1H), 3.00-2.58 (m, 8H), 2.55 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 3H), 2.06-1.72 (m, 6H), 1.49 (m, 4H); MS (ESI) m/z 597.3 [M+1]+.

【０５５６】

実施例Ｓ１１３．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３６】



メチル ３－(((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)シクロペント－２－エン－１－カルボキシラート。メチル ３－オキソシクロペンタン－１－カルボキシラートおよびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(２８.７mL、８０.９mmol)のトルエン(１００mL)溶

液を４５℃に加熱した。４５℃に到達後、トリフルオロメタンスルホン無水物(２６．５ｍＬ、１５７．５１ｍｍｏｌ)を室温で滴加した。反応混合物を４５℃で３０分間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７．５ｇ、６３．８２ｍｍｏｌ、７８％収率)を黄色油状物として得た。

【０５５７】

メチル ３－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)シクロペント－２－エン－１－カルボキシラート。メチル ３－(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)シクロペント－２－エン－１－カルボキシラート(１０ｇ、３６．４７ｍｍｏｌ)およびビス(ピナコラト)ジボロン(１１．１ｇ、４３．７１ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１００ｍＬ)溶液に、カリウムアセテート(４．６５ｇ、３６．４７ｍｍｏｌ)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(３ｇ、３．６７ｍｍｏｌ)を室温で添加した。反応混合物を９０℃で１６時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(８．６ｇ、３４．１１ｍｍｏｌ、９３％収率)を明黄色油状物として得た。

【０５５８】

メチル ３－[６－[[ｔｅｒｔ－ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]－２－キノリル]シクロペント－２－エン－１－カルボキシラート。メチル ３－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)シクロペント－２－エン－１－カルボキシラート(６ｇ、２３．８ｍｍｏｌ)、６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－クロロキノリンおよび炭酸セシウム(１０ｇ、３０．７７ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１００ｍＬ)および水(１０ｍＬ)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(１．３ｇ、１．５９ｍｍｏｌ)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣を逆フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０．０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１．４６ｇ、２．７９ｍｍｏｌ、１１％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 522.3 $[M+1]^+$.

【０５５９】

メチル ３－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロペンタン－１－カルボキシラート。メチル ３－[６－[[ｔｅｒｔ－ブチル(ジフェニル)シリル]オキシメチル]－２－キノリル]シクロペント－２－エン－１－カルボキシラート(１．７ｇ、３．２６ｍｍｏｌ)の酢酸エチル(３０ｍＬ)溶液に、１０％パラジウム／炭素、約５０％水で加湿(３５０ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ)を、室温で窒素下に添加した。得られた混合物を室温で２時間、水素下に撹拌した。混合物に酢酸エチルを添加し、濾過した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１．７ｇ、３．２４ｍｍｏｌ、９９％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 524.3 $[M+1]^+$.

【０５６０】

(３－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロペンチル)メタノール。メチル ３－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロペンタン－１－カルボキシラート(１．７ｇ、１．７２ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(２０ｍＬ)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２．５ＭＴＨＦ溶液、１．４ｍＬ、１．７２ｍｍｏｌ)を、０℃で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で５分間撹拌しを、窒素下に添加した。混合物を少量の硫酸ナトリウム十水和物でクエンチし、ＴＨＦで濾過した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１．５ｇ、１．７５ｍｍｏｌ、８８％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 496.3 $[M+1]^+$.

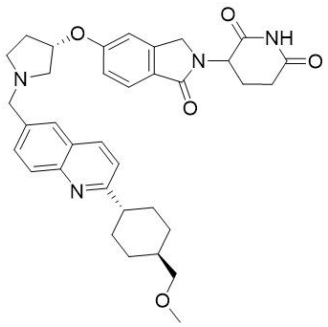
【０５６１】
６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノロン。(３－(６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)キノリン－２－イル)シクロペンチル)メタノール(１.５ｇ、１.０mmol)および２,６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン(１.８ｇ、３.１mmol)のジクロロメタン(１５mL)溶液に、テトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム(９００mg、２.１mmol)を、０℃で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で７時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量の水を添加し、ジクロロメタンで抽出し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４８０mg、０.４５mmol、４４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 510.3 $[M+1]^+$.
【０５６２】
(２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール。６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノロン(４７０mg、０.４９mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(２９０mg、０.４９mmol)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：８.１９７；RT_2(分)：１５.１７７；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.７５mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１mg、０.０４mmol、５％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 272.0 $[M+1]^+$.
【０５６３】
２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(１１mg、０.０４mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、二酸化マンガン(３６mg、０.４１mmol)を添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濃縮した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４mg、０.０４mmol、９３％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.2 $[M+1]^+$.
【０５６４】
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１４mg、０.０５mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(４０mg、０.０９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３０mg、０.１４mmol)およびトリエチルアミン(０.０４mL、０.２３mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：(カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm、ｎ；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２３％Ｂを１０分間かけて、２３％Ｂ；波長：２５４nm；RT_1(分)：９.２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６.９mg、０.０１mmol、２２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.81 (m, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.13 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.7

1 (m, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.76 (m, 2H), 4.48 (m, 1H), 3.90-3.50 (m, 5H), 3.48-3.30 (m, 5H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.77-2.74 (m, 1H), 2.65-2.57 (m, 2H), 2.55-2.30 (m, 3H), 2.21-2.09 (m, 4H), 2.05-1.94 (m, 1H), 1.58 (m, 1H); MS (ESI) m/z 583.2 $[M+1]^+$.

【０５６５】

実施例Ｓ１１４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｒ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３７】



(２－((１ｒ,４ｒ)－４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(６０mg、０.２１mmol)を分取キラルＨＰＬＣ(カラム：Chiralpak IA－３、４.６×５０mm　３μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.１％ジエチルアミン)：エタノール＝８５：１５；流速：１mL／分；)で精製して、表題化合物(２０mg、０.０７mmol、３３％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.1 $[M+1]^+$

【０５６６】

２－((１ｒ,４ｒ)－４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１ｒ,４ｒ)－４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(２０mg、０.０７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(９２mg、１.０５mmol)を添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を希釈し、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１６mg、０.０５６mmol、８０％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+1]^+$

【０５６７】

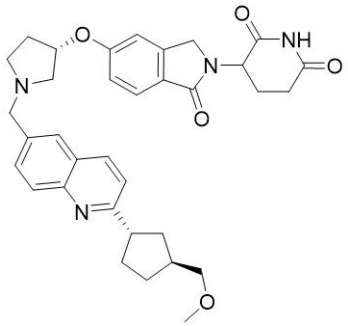
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１ｒ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－((１ｒ,４ｒ)－４－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１６mg、０.０５６mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(２５mg、０.０５６mmol)およびトリエチルアミン(０.０２mL、０.１２mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(５０mg、０.２４mmol)を数回に分けて添加し、室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、１９×２５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１６％Ｂ～４１％Ｂを９分間かけて、４１％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：７.１３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７.５mg、０.０１２mmol、２１％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.30 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 8.12 (m, 1H),

7.95 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.15 (m, 2H), 5.20 (m, 2H), 4.50 (m, 2H), 4.20 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 8H), 3.10 (m, 1H),2.92-2.83 (m, 2H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.63 (m, 2H), 2.30-2.10 (m, 2H), 2.00 (m, 1H), 1.88 (m, 3H), 1.20 (m, 2H);; MS (ESI) m/z 597.3 $[M+1]^+$.

【０５６８】

実施例Ｓ１１５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３８】



(２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール。６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノロン(４７０mg、０.９２mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(２９０mg、１.１０mmol)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製し、純粋フラクションを蒸発させた。粗製生成物をさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：８.１９７；RT_2(分)：１５.１７７；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.７５mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６１mg、０.２２mmol、２４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 272.0 $[M+1]^+$.

【０５６９】

２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(６１mg、０.２２mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、二酸化マンガン(３６mg、０.４１mmol)を添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(５５mg、０.２０mmol、９０％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.2 $[M+1]^+$.

【０５７０】

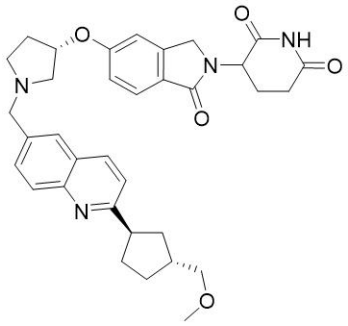
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５５mg、０.０５mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１１０mg、０.０９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１０mg、０.１４mmol)およびトリエチルアミン(０.０２mL、０.２３mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１

０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：x select CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm ５μm、n；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４nm；ＲＴ$_1$(分)：９.８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４３.６mg、０.０７１８mmol、３０％収率を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.80-7.77 (m, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.12-6.99 (m, 2H), 5.15-5.09 (m, 2H), 4.42 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 3.42 (m, 7H), 3.08 (m, 1H), 2.98-2.81 (m, 2H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.29 (m, 1H), 2.16 (m, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.74-1.54 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.2 [M+1]$^+$.

【０５７１】

実施例Ｓ１１６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１３９】



(２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール。６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノロン(４７０mg、０.９２mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(２９０mg、１.１０mmol)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製し、純粋フラクションを蒸発させた。粗製生成物をさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；ＲＴ$_1$(分)：８.１９７；ＲＴ$_2$(分)：１５.１７７；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.７５mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５５mg、０.２０mmol、２１％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 272.0 [M+1]$^+$.

【０５７２】

２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール(５５mg、０.２０mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、二酸化マンガン(３６mg、０.４１mmol)を添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、残渣を濃縮して、表題化合物(５２mg、０.１９mmol、９５％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.2 [M+1]$^+$.

【０５７３】

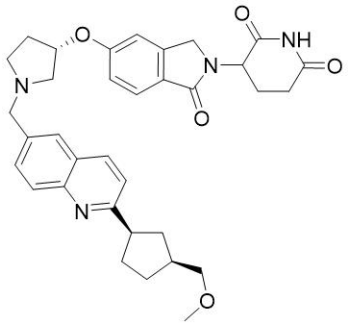
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロペ

ンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５２mg、０.１９mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０mg、０.０９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(９０mg、０.１４mmol)およびトリエチルアミン(０.０２mL、０.２３mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４nm；RT_1(分)：１０.８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.４mg、０.０６２mmol、３３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.16 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 1H), 5.35 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.74 (m, 3H), 3.61 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.61-2.59 (m, 1H), 2.53-2.46 (m, 1H), 2.42-2.20 (m, 5H), 2.15-1.95 (m, 3H), 1.80-1.66 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$.

【０５７４】

実施例Ｓ１１７．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４０】



(２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メタノール。６－(((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)－２－(３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノロン(４７０mg、０.９２mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(２９０mg、１.１０mmol)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製し、純粋フラクションを蒸発させた。粗製生成物をさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：８.１９７；RT_2(分)：１５.１７７；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.７５mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１mg、０.０４mmol、４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 272.0 $[M+1]^+$.

【０５７５】

２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)

メタノール(１３mg、０.０４mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、二酸化マンガン(３４mg、０.３９mmol)を添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１０mg、０.０３７mmol、９２％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.2 [M+1]$^+$.

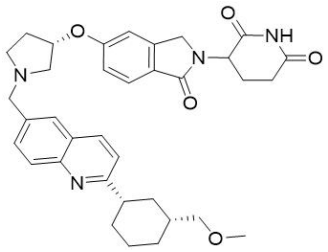
【０５７６】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１０mg、０.０３７mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(４０mg、０.０９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(４０mg、０.１４mmol)およびトリエチルアミン(０.０１mL、０.２３mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４nm；RT_1(分)：６.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６.９mg、０.０１２mmol、３２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.23-8.16 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (m, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.16-5.07 (m, 1H), 4.84 (s, 7H), 4.52-4.37 (m, 2H), 3.82-3.61 (m, 5H), 3.52-3.33 (m, 4H), 2.97-2.83 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.60-2.20 (m, 6H), 2.13-2.10 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.2 [M+1]$^+$.

【０５７７】

実施例Ｓ１１８．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４１】



メチル ２－(３－オキソシクロヘキシ－１－エン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(１.９ｇ、８.５７mmol)および３－(４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン－２－イル)シクロヘキシ－２－エン－１－オン(１.９ｇ、８.５６mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(２mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(７００mg、０.９１mmol)および炭酸ナトリウム(２ｇ、１８.８７mmol)を添加した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２.２０ｇ、７.８２mmol、９１％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 282.0 [M+1]$^+$.

【０５７８】

メチル ２－(３－オキソシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－(３－オキソシクロヘキシ－１－エン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート(２.２ｇ、７.８２mmol)のアセトニトリル(３０mL)およびメタノール(１５mL)溶液に、パラジウム１０％／炭素(６６０mg、約５５％水で加湿)を、室温で３時間、水素(約２バール)下に添加した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(２ｇ、７.０６mmol、９０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+1]^+$.

【０５７９】

メチル ２－(３－メチレンシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート。臭化メチルトリフェニルホスホニウム(４.９２ｇ、１３.７７mmol)のＴＨＦ(３０mL)溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(０.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、１２.７mL、６.３５mmol)を０℃で滴加した。反応混合物を３０分間、室温で撹拌した。次いで、メチル ２－(３－オキソシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート(１.８ｇ、６.３５mmol)のＴＨＦ(３０mL)を、上記混合物にこの温度で滴加した。反応混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６００mg、２.１３mmol、３４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 282.0 $[M+1]^+$.

【０５８０】

メチル ２－(３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－(３－メチレンシクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート(６００mg、２.１３mmol)の９－ボラビシクロ[３.３.１]ノナン(０.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、４０mL)溶液を、１２時間、室温で撹拌した。次いで、上記混合物に水酸化ナトリウム溶液(３mol／Ｌ、４.５mL、１３.５mmol)を０℃で添加し、過酸化水素(３０％水溶液、４.５mL)を０℃で添加した。反応混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(５００mg、１.６７mmol、７８％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 300.2 $[M+1]^+$.

【０５８１】

メチル ２－(３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－[３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル]キノリン－６－カルボキシラート(５００mg、１.６７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、２,６－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン(７７０mg、４.０３mmol)およびテトラフルオロホウ酸トリメチルオキソニウム(４４０mg、２.９７mmol)を０℃で添加した。混合物を室温で５時間撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４５０mg、１.４３mmol、８６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 314.3 $[M+1]^+$.

【０５８２】

((２－(３－(ヒドロキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－(３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボキシラート(４００mg、１.２８mmol)のＴＨＦ(５mL)およびエタノール(５mL)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(２２１mg、５.８４mmol)および無水塩化カルシウム(３５０mg、３.１５mmol)を添加した。混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２８０mg、０.９８mmol、７７％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.2 $[M+1]^+$.

【０５８３】

(２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。生成物(１１０mg)をキラル次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiral

pak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニアのメタノール溶液)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：イソプロパノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：２０％Ｂ～２０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１０.６８８；RT_2(分)：１６.３７６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.５mL；ランの回数：２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４５mg、０.１６mmol、４１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.2 $[M+1]^+$.

【０５８４】

２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(４５mg、０.１６mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、二酸化マンガン(２７４mg、３.１５mmol)を添加し、室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１４mmol、８９％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.3 $[M+1]^+$.

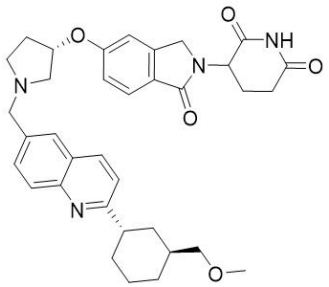
【０５８５】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｓ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１４mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(３９mg、０.３９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３％Ｂ～２４％Ｂを９分間かけて、２４％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：８.７２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.６mg、０.０６mmol、４２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.24-8.22 (m, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.06-5.02 (m, 2H), 4.43-4.22 (m, 2H), 3.92-3.81 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 5H), 3.03 (m, 1H), 2.96-2.74 (m, 4H), 2.65-2.55 (m, 2H), 2.38-2.33 (m, 2H), 2.05-1.84 (m, 5H), 1.75 (m, 2H), 1.59-1.28 (m, 3H), 1.00 (m, 1H); MS (ESI) m/z 597.2 $[M+1]^+$.

【０５８６】

実施例Ｓ１１９．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４２】



(２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。ラセミ体(１１０mg)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニアのメタノール溶液)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：イソプロパノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：２０％Ｂ～２０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１０.６８８；RT_2(分)：１６.３７６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.５mL；ランの回数：２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５０mg、０.１７mmol、４５％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.2 $[M+1]^+$.

【０５８７】

２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(５０mg、０.１８mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、二酸化マンガン(３０５mg、３.５mmol)を、室温で窒素下に添加した。反応混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４０mg、０.１４mmol、７８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.2 $[M+1]^+$.

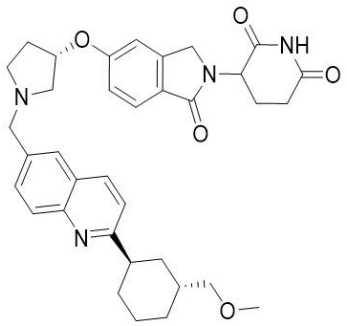
【０５８８】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｓ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１４mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(３９mg、０.３９mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18 OBDカラム、１９×２５０mm、１０μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：１７％Ｂ～３５％Ｂを９分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：８.０５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８mg、０.０６mmol、４４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.37-8.23 (m, 2H), 8.03 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81-7.79 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 2H), 5.21-5.07 (m, 2H), 4.49-4.35 (m, 2H), 4.26 (s, 2H), 3.37 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.28 (m, 7H), 3.15-2.75 (m, 4H), 2.57-2.41 (m, 2H), 2.20-1.80 (m, 7H), 1.67-1.34 (m, 3H), 1.12-1.10 (m, 1H); MS (ESI) m/z 597.2 $[M+1]^+$.

【０５８９】

実施例Ｓ１２０．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４３】



(２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。ラセミ体(７５mg)をキラル次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：イソプロパノール：ジクロロメタン＝１：１(０.１％２Ｍアンモニアのメタノール溶液)；流速：７０mL／分；勾配：定組成５０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４nm；RT_1(分)：２.４６；RT_2(分)：５.９４；サンプル溶媒：ジクロロメタン－－ＨＰＬＣ；注入量：４.８mL；ランの回数：４。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(３０mg、０.１１mmol、４０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.2 $[M+1]^+$.

【０５９０】

２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(３５mg、０.１２mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(２１３mg、２.４５mmol)を室温で添加し、混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３０mg、０.１１mmol、８６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.1 $[M+1]^+$.

【０５９１】

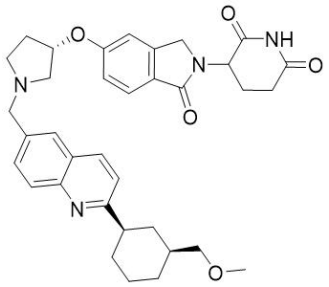
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,３Ｒ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３０mg、０.１１mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７５mg、０.１７mmol)およびトリエチルアミン(３１mg、０.３１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１０mg、０.５２mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３％Ｂ～２５％Ｂを９分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：８.９。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２３.１mg、０.０３９mmol、３６％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26-8.16 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.87-3.74 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.17-3.04 (m, 1H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.36-2.32 (m, 2H), 2.14-1.92 (m, 3H), 1.89-1.68 (m,

4H), 1.54 (d, J = 12.7 Hz, 4H); MS (ESI) m/z 597.2 [M+1]+.

【０５９２】

実施例Ｓ１２１．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４４】



(２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール。ラセミ体(７５mg)をキラル次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：イソプロパノール：ジクロロメタン＝１：１(０.１％２Ｍアンモニアのメタノール溶液)；流速：７０mL／分；勾配：定組成５０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４nm；RT_1(分)：２.４６；RT_2(分)：５.９４；サンプル溶媒：ジクロロメタン－－ＨＰＬＣ；注入量：４.８mL；ランの回数：４。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(３０mg、０.１０mmol、４０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 286.2 [M+1]+.

【０５９３】

２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メタノール(３５mg、０.１２mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(２１３mg、２.４５mmol)を室温で添加し、１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製して、表題化合物(３０mg、０.１１mmol、８６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 284.1 [M+1]+.

【０５９４】

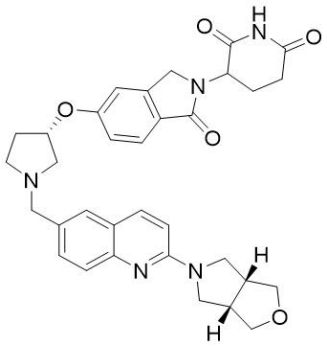
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,３Ｓ)－３－(メトキシメチル)シクロヘキシル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３０mg、０.１１mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(７５mg、０.１７mmol)およびトリエチルアミン(３１mg、０.３１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１０mg、０.５２mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３５％Ｂを７分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２２.１mg、０.０３７mmol、３４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.34-8.17 (m, 2H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.2

Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.11-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 3.86-3.75 (m, 2H), 3.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 3.27 (s, 3H), 3.10 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.07 (m, 1H), 2.02-1.93 (m, 2H), 1.89-1.79 (m, 3H), 1.74 -1.72 (m, 1H), 1.55 (m, 4H); MS (ESI) m/z 597.3 [M+1]+.

【０５９５】

実施例Ｓ１２２．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４５】



メチル ２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(３００mg、１.３５mmol)および(３ａＲ,６ａＳ)－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール(２２９mg、２.０３mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル)－４－ジメチルアミノフェニルホスフィン(９６mg、０.３６mmol)、メタンスルホナト{[４－(Ｎ,Ｎ－ジメチルアミノ)フェニル]ジ－ｔ－ブチルホスフィノ}(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(１５５mg、０.２４mmol)および炭酸セシウム(１３１９mg、４.０６mmol)を添加した。上記混合物を１００℃で１６時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.８３mmol、６２％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 299.0 [M+1]+.

【０５９６】

(２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－カルボキシラート(２５０mg、０.８３mmol)のＴＨＦ(６mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.４mL、１.０mmol)を０℃で添加し、室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をＴＨＦで希釈し、硫酸ナトリウム十水和物を添加し、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００mg、０.７４mmol、８８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 271.0 [M+1]+.

【０５９７】

２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－イル)メタノール(２５０mg、０.８４mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、二酸化マンガン(１.６０ｇ、１８.４０mmol)を、室温で１２時間、窒素下に添加した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチ

ルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００mg、０.７４mmol、８８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 269.0 [M+1]+.

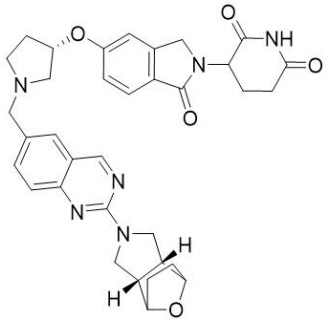
【０５９８】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(９０mg、０.３４mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２８mg、０.２９mmol)およびトリエチルアミン(６７mg、０.６７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２７８mg、１.３１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２２％Ｂを７分間かけて、２２％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.１。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３２.２mg、０.０５５mmol、１６％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.74-7.68 (m, 3H), 7.68-7.59 (m, 1H), 7.10-6.96 (m, 3H), 5.12-5.08 (m, 2H), 4.43 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.00-3.97 (m, 2H), 3.87-3.83 (m, 2H), 3.79-3.74 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.42-3.36 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.08 (m, 1H), 2.98-2.86 (m, 1H), 2.82-2.72 (m, 1H), 2.49 (m, 2H), 2.18 (m, 2H); MS (ESI) m/z 582.2 [M+1]+.

【０５９９】

実施例Ｓ１２３．３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((３ａＲ,７ａＳ)－オクタヒドロ－２Ｈ－４,７－エポキシイソインドール－２－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４６】



(３ａＲ,７ａＳ)－２－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)オクタヒドロ－１Ｈ－４,７－エポキシイソインドール。撹拌した６－ブロモ－２－クロロ－キナゾリン(２００mg、０.８２mmol)のＮＭＰ(６mL)溶液に、(３ａＲ,７ａＳ)－オクタヒドロ－１Ｈ－４,７－エポキシイソインドール(２２８mg、１.６４mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.７２mL、４.１３mmol)を添加した。上記混合物を１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。溶液を逆相フラッシュ(４０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２００mg、０.５８mmol、７０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 346.0 [M+1]+.

【０６００】

(３ａＲ,７ａＳ)－２－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)オクタヒドロ－１Ｈ－４,７－エポキシイソインドール。撹拌した(３ａＲ,７ａＳ)－２－(６－ブロモキナゾリン－２－

イル)オクタヒドロ－１Ｈ－４,７－エポキシイソインドール(２００mg、０.５８mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(９２mg、０.６９mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(４８mg、０.０４２mmol)および炭酸セシウム(３７５mg、１.１５mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～６０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.４１mmol、７１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 293.4 $[M+1]^+$.

【０６０１】

２－((３ａＲ,７ａＳ)－オクタヒドロ－２Ｈ－４,７－エポキシイソインドール－２－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(３ａＲ,７ａＳ)－２－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)オクタヒドロ－１Ｈ－４,７－エポキシイソインドール(１００mg、０.３４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(９１mg、０.７８mmol)、オスミウム酸カリウム(１４mg、０.０４mmol)およびクエン酸(１５０mg、０.７８mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(２５２mg、１.１７mmol)を添加し、１時間、室温で撹拌した。反応混合物を濃縮した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.１７mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 296.1 $[M+1]^+$.

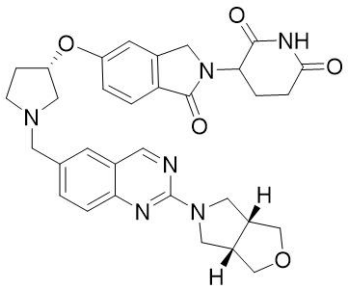
【０６０２】

３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((３ａＲ,７ａＳ)－オクタヒドロ－２Ｈ－４,７－エポキシイソインドール－２－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((３ａＲ,７ａＳ)－オクタヒドロ－２Ｈ－４,７－エポキシイソインドール－２－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(８０mg、０.２７mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(５３mg、０.５３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２４mg、１.０６mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：１０.８８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２４.６mg、０.０４mmol、１４％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, CF_3COOD) δ 9.49 (m, 1H), 8.30-8.26 (m, 2H), 8.02 (m, 2H), 7.19 (m, 2H), 5.54 (m, 2H), 4.92 (m, 4H), 4.70 (m, 2H), 4.49-3.73 (m, 8H), 3.15 (m, 5H), 2.65 (m, 3H), 2.06 (m, 2H), 1.86 (m, 2H); MS (ESI) m/z 609.2 $[M+1]^+$.

【０６０３】

実施例Ｓ１２４．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４７】



(３ａＲ,６ａＳ)－５－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(２００mg、０.８２mmol)のＮＭＰ(６mL)溶液に、(３ａＲ,６ａＳ)－ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール(１８５mg、１.６４mmol)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.７２mL、４.１３mmol)を添加した。上記混合物を１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。溶液を逆相フラッシュ(３０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２００mg、０.６２mmol、７６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 319.9 $[M+1]^+$.

【０６０４】

(３ａＲ,６ａＳ)－５－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール。撹拌した(３ａＲ,６ａＳ)－５－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)ヘキサヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール(２００mg、０.６２mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１００mg、０.７５mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(５２mg、０.０４５mmol)および炭酸セシウム(４０６mg、１.２５mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～６０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００mg、０.３７mmol、６０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 268.0 $[M+1]^+$.

【０６０５】

２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(３ａＲ,６ａＳ)－５－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)ヘキサヒドロ－－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール(１００mg、０.３７mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(９１mg、０.７８mmol)、オスミウム酸カリウム(１４mg、０.０４mmol)およびクエン酸(１５０mg、０.７８mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(２５３mg、１.１７mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。得られた溶液を濃縮した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた橙色粘性固体をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.１９mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.0 $[M+1]^+$.

【０６０６】

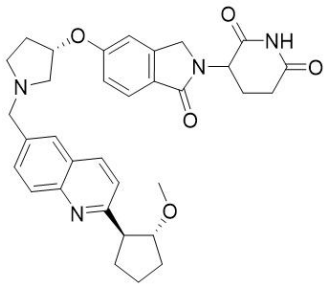
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((３ａＲ,６ａＳ)－テトラヒドロ－１Ｈ－フロ[３,４－ｃ]ピロール－５(３Ｈ)－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１９mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,

２,２－トリフルオロ酢酸(７１ｍｇ、０.１６ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(３９ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５４ｍｇ、０.７３ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣ(カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；RT_1(分)：５.８；ランの回数：０)で精製して、表題化合物(３４.４ｍｇ、０.０５９ｍｍｏｌ、３０％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.10 (s, 1H), 7.91-7.60 (m, 4H), 7.16-7.01 (m, 2H), 5.22-5.08 (m, 2H), 4.44 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.19 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 4.05-3.87 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 4H), 3.39-3.37 (m, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.18-3.04 (m, 3H), 2.98-2.75 (m, 2H), 2.62-2.42 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$.

【０６０７】

実施例Ｓ１２５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,２Ｒ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４８】



６－ブロモキノリン－１－オキシド。６－ブロモキノリン(５ｇ、２４.０３ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１００ｍＬ)溶液に、メタクロロペルオキシ安息香酸(８.３ｇ、４８.１ｍｍｏｌ)を、０℃で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量の飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(５.３ｇ、２３.６５ｍｍｏｌ、９８％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 224.0 $[M+1]^+$.

【０６０８】

２－(６－ブロモキノリン－２－イル)シクロペンタン－１－オン。６－ブロモキノリン－１－オキシド(２０００ｍｇ、８.９３ｍｍｏｌ)および４－(シクロヘキシ－１－エン－１－イル)モルホリン(４ｇ、２６.１１ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１５ｍＬ)溶液に、塩化ベンゾイル(１２５０ｍｇ、８.９３ｍｍｏｌ)を、０℃で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆フラッシュ(４０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(９００ｍｇ、３.１ｍｍｏｌ、７９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 290.1 $[M+1]^+$.

【０６０９】

２－(６－ブロモキノリン－２－イル)シクロペンタン－１－オール。２－(６－ブロモキノリン－２－イル)シクロペンタン－１－オン(８８０ｍｇ、３.０３ｍｍｏｌ)のメタノール(２０ｍＬ)溶液に、水素化ホウ素ナトリウム(２３２ｍｇ、６.１３ｍｍｏｌ)を、０℃で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾

過し、濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(４０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(７００mg、２.１５mmol、７１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 292.1 $[M+1]^+$.

【０６１０】

６－ブロモ－２－(２－メトキシシクロペンチル)キノリン。２－(６－ブロモキノリン－２－イル)シクロペンタン－１－オール(６００mg、２.０５mmol)のＤＭＦ(１０mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、０.１４mL、８.５８mmol)を０℃で数回に分けて添加し、得られた懸濁液を室温で３０分間撹拌し、ヨードメタン(６０６mg、４.２７mmol)を、上記懸濁液に添加した。混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣を逆フラッシュ(３０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(４９０mg、１.６mmol、７７％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 306.0 $[M+1]^+$.

【０６１１】

２－((１Ｓ,２Ｒ)－２－メトキシシクロペンチル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－２－(２－メトキシシクロペンチル)キノリン(４８０mg、１.５７mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、水素化カリウム；トリフルオロ(ビニル)ホウ素(４２１mg、３.１２mmol)、炭酸ナトリウム(４９９mg、４.７１mmol)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(１２０mg、０.１６mmol)を添加した。混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：イソプロピルアルコール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：２％Ｂ～２％Ｂを１６分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：９.１７４；RT_2(分)：１２.１２５；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.２９mL；ランの回数：１４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(RT_1(分)：１２.１２５、７０mg、０.２７mmol、１７％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 254.0 $[M+1]^+$.

【０６１２】

２－((１Ｓ,２Ｒ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－((１Ｓ,２Ｒ)－２－メトキシシクロペンチル)－６－ビニルキノリン(３０mg、０.０４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(５mg、０.０１mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(２８mg、０.２４mmol)、クエン酸(５０mg、０.２４mmol)を添加した。得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(０.０３mL、０.２４mmol)を上記混合物に添加し、室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１６mg、０.０６mmol、５２％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.0 $[M+1]^+$.

【０６１３】

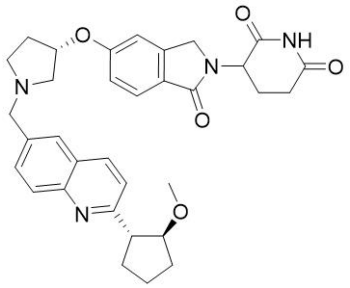
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｓ,２Ｒ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｓ,２Ｒ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１６mg、０.０６mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(５０mg、０.１５mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、

ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(５０mg、０.２４mmol)およびトリエチルアミン(０.１mL、０.５７mmol)を添加した。得られた混合物を２０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取アキラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Daicel dcpak p4vp、２×２５cm、５μm；移動相Ｂ：エタノール；流速：５０mL／分；勾配：定組成３５％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４nm；RT_1(分)：４.０８；サンプル溶媒：メタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４.６mg、０.０２mmol、４０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.24-8.20 (m, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.67 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 1H), 5.00-4.98 (m, 1H), 4.36 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24-4.22 (m, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.85-3.73 (m, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.72-2.65 (m, 2H), 2.60-2.53 (m, 2H), 2.42-2.28 (m, 2H), 2.18-1.64 (m, 9H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$.

【０６１４】

実施例Ｓ１２６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,２Ｓ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１４９】



２－((１Ｒ,２Ｓ)－２－メトキシシクロペンチル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－２－(２－メトキシシクロペンチル)キノリン(４８０mg、１.５７mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、水素化カリウム；トリフルオロ(ビニル)ホウ素(４２１mg、３.１２mmol)、炭酸ナトリウム(４９９mg、４.７１mmol)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(１２０mg、０.１６mmol)を添加した。混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.５％２Ｍアンモニア－メタノール)－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：イソプロピルアルコール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：２％Ｂ～２％Ｂを１６分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：９.１７４；RT_2(分)：１２.１２５；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.２９mL；ランの回数：１４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(RT_1(分)：９.１７４、７０mg、０.２７mmol、１７％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 254.0 $[M+1]^+$.

【０６１５】

２－((１Ｒ,２Ｓ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－((１Ｒ,２Ｓ)－２－メトキシシクロペンチル)－６－ビニルキノリン(５０mg、０.２０mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(

７.５ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(４７ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ)、クエン酸(８３ｍｇ、０.３９ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(０.０６ｍＬ、０.３９ｍｍｏｌ)を上記混合物に添加し、室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２３ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ、４５％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 256.0 $[M+1]^+$.

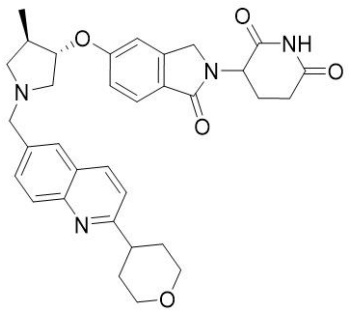
【０６１６】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((１Ｒ,２Ｓ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((１Ｒ,２Ｓ)－２－メトキシシクロペンチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２３ｍｇ、０.０９ｍｍｏｌ)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００ｍｇ、０.３ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１００ｍｇ、０.４７ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０.１１ｍＬ、０.６６ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を２０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム(torus 2-PIC OBD, 186008592；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：エタノール；流速：６０ｍＬ／分；勾配：定組成３２％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４ｎｍ；RT_1(分)：５.１１；サンプル溶媒：エタノール；注入量：２ｍＬ；ランの回数：５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１３.９ｍｇ、０.０２ｍｍｏｌ、２５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.22-8.20 (m, 1H), 7.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77-7.75 (m, 1H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.08-6.98 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.22-4.13 (m, 1H), 3.90 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 3.22 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 3.01-2.99 (m, 1H), 2.88 (m, 3H), 2.76-2.74 (m, 1H), 2.69-2.59 (m, 1H), 2.53-2.35 (m, 2H), 2.24-1.74 (m, 8H); MS (ESI) m/z 569.4 $[M+1]^+$.

【０６１７】

実施例Ｓ１２７. ３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５０】



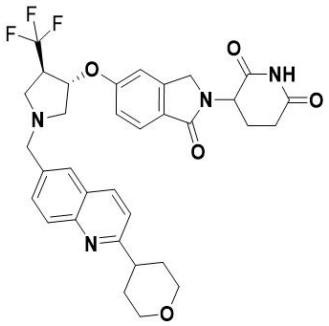
３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６７ｍｇ、０.１５ｍｍｏｌ)、２－(テト

ラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１７mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５９mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１２０mg、０.５７mmol)を数回に分けて添加した。反応混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：４％Ｂ～３０％Ｂを８分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.８３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２８.１mg、０.０４９mmol、２９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.27 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.8, 1.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.16-3.95 (m, 4H), 3.64 (m, 2H), 3.29-3.11 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 2.84-2.74 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.54-2.41 (m, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 1.24 (d, J = 7.0 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 [M+1]$^+$.

【０６１８】

実施例Ｓ１２８．３－(１－オキソ－５－((１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５１】



(Ｅ)－(((３,３,３－トリフルオロプロプ－１－エン－１－イル)オキシ)メチル)ベンゼン。撹拌した(Ｅ)－１－クロロ－３,３,３－トリフルオロプロプ－１－エン(１０ｇ、７６.６mmol)のＤＭＦ(２０mL)溶液に、フェニルメタノール(５.０ｇ、４５.４mmol)および水酸化カリウム(３.１ｇ、５５.４mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(２.２ｇ、１０.８８mmol、１４％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 202.2 [M+1]$^+$.

【０６１９】

１－ベンジル－３－(ベンジルオキシ)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン。撹拌した(Ｅ)－(((３,３,３－トリフルオロプロプ－１－エン－１－イル)オキシ)メチル)ベンゼン(２.５ｇ、１２.４mmol)のＮ－ベンジル－１－メトキシ－Ｎ－((トリメチルシリル)メチル)メタンアミン(９ｇ、３７.９mmol)溶液に、ＴＦＡ(０.１mL)を１５０℃で添加した。次いで、反応混合物を３時間、１５０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(１０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(２.２ｇ、６.５４mmol、５３％収率)を赤色油状物として得た。MS (ESI) m/z 336.2 [M+1]$^+$.

【０６２０】

ｔｅｒｔ－ブチル ３－ヒドロキシ－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－カルボ

キシラート。撹拌した１－ベンジル－３－(ベンジルオキシ)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン(５００mg、１.５mmol)のメタノール(２０mL)溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(３４４mg、１.５８mmol)、水酸化パラジウム／炭素、２０％ジヒドロキシパラジウム(５００mg、約５０％水で加湿)を室温で添加した。次いで、反応混合物を２時間、室温で、水素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(３８０mg、１.５mmol、９９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 254.1 [M-1]$^-$.

【０６２１】

ｔｅｒｔ－ブチル ３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－カルボキシラート。１０mL丸底フラスコで反応を実施し、扇風機で冷却しながら(温度を＜３０℃に維持するため)、フォトリアクターを備えた皿型青色ＬＥＤ(４５０nm)で照射した。撹拌した２,２,６,６－テトラメチルピペリジン(６２mg、０.４４mmol)、(４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[２－(２’,４’－ジフルオロフェニル)－５－メチルピリジン]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(８mg、０.００７９mmol)のアセトニトリル(２mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル ３－ヒドロキシ－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(１００mg、０.３９mmol)、３－(５－ブロモ－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(２６６mg、０.６mmol)、４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(６mg、０.０２２mmol)、塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル複合体(６mg、０.０３mmol)を窒素下に添加した。次いで、反応混合物を室温で１８時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(５０～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.１９mmol、５０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 618.3 [M+1]$^+$.

【０６２２】

３－(１－オキソ－５－((４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル ３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－１－カルボキシラート(１００mg、０.１６mmol)のＴＦＡ(５mL、６５.３mmol)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.５mL)を、窒素下に添加した。次いで、反応混合物を２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に飽和重炭酸ナトリウムを添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(５～５０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、１５分間かけて)で精製して、表題化合物(６０mg、０.１５mmol、９３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 398.2 [M+1]$^+$.

【０６２３】

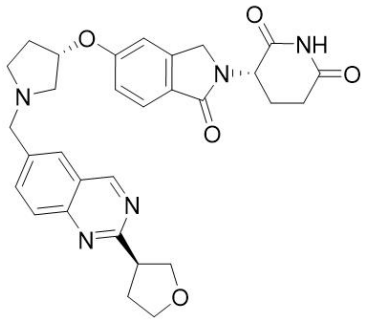
３－(１－オキソ－５－((１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１０mmol)、３－(１－オキソ－５－((４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６５mg、０.１５mmol)、トリエチルアミン(３３mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４０mg、０.６６mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％

ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：８％Ｂ～３２％Ｂを７分間かけて、３２％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：５.８２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１６.１mg、０.０２６mmol、２６％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.56 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 1H), 8.18-8.06 (m, 2H), 7.98-7.89 (m, 1H), 7.72 (dd, J = 13.4, 8.5 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.06 (m, 1H), 4.59-4.36 (m, 3H), 4.29 (d, J = 17.5 Hz, 1H), 4.07-3.96 (m, 2H), 3.82-3.65 (m, 3H), 3.51 (m, 3H), 3.41-3.19 (m, 2H), 2.90 (m, 1H), 2.67-2.58 (m, 1H), 2.36 (m, 1H), 2.04-1.82 (m, 5H); MS (ESI) m/z 623.3 [M+1]$^+$.

【０６２４】

実施例Ｓ１２９.(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５２】



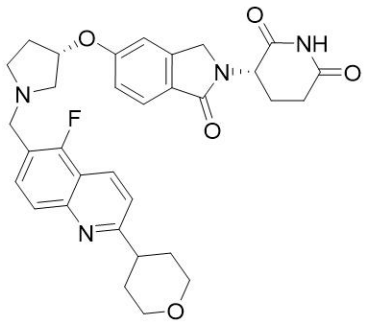
(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；酢酸(６５０mg、１.６７mmol)、２－[(３Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル]キナゾリン－６－カルボアルデヒド(３８１mg、１.６７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、トリエチルアミン(０.３４mL、２.４８mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１.１０g、５.０１mmol)を室温で添加した。得られた混合物を２時間、室温で撹拌した。溶液を濃縮し、残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣ(Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm ５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３５％Ｂを７分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.５５)および次の条件の分取Chiral SFC(Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：７０％Ｂ～７０％Ｂを１１分間かけて；波長：２２０／２５４nm；ＲＴ$_1$(分)：４.３２；ＲＴ$_2$(分)：７.５９；サンプル溶媒：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；注入量：０.５mL；ランの回数：１０)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(９８.２mg、０.１８mmol、１１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.97 (s, 1H), 9.56 (s, 1H), 8.04-7.90 (m, 3H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (m, 1H), 5.07 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.18 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 4H), 2.97-2.91 (m, 2H), 2.80-2.69 (m, 2H), 2.61-2.57 (m, 2H), 2.45-2.28 (m, 4H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.85 (m, 1H); MS (ESI) m/z 542.3 [M+1]$^+$.

【０６２５】

実施例Ｓ１３０.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２

Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５３】



ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。撹拌した５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１５０mg、０.５８mmol)、酢酸(０.０３mL)およびｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(酢酸塩、２６８mg、０.５８mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３０６mg、１.４５mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液に少量のＤＭＳＯを添加し、直接逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.３９mmol、６７％収率)を白色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）m/z 647.2 [M+1]$^+$.

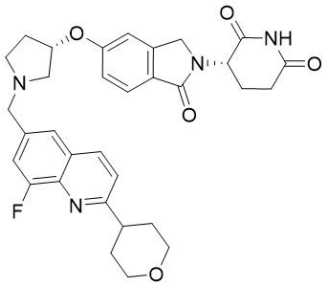
【０６２６】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(２５０mg、０.３９mmol)およびベンゼンスルホン酸(１３０mg、０.８２mmol)のアセトニトリル(１５mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、緩衝液(０.０５％リン酸二水素カリウムおよび０.０５％リン酸二カリウムの水溶液)でｐＨ約７までゆっくり中和し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物をさらなる緩衝液(０.０５％リン酸二水素カリウムおよび０.０５％リン酸二カリウムの水溶液、１２０mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.８。フラクションを濃縮して、表題化合物(６１.７mg、０.１１mmol、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.47 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93-7.75 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 37.4, 8.6 Hz, 2H), 7.13-6.92 (m, 2H), 5.10 (m, 2H), 4.50-4.31 (m, 2H), 4.18-4.01 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.30-3.10 (m, 4H), 2.97-2.70 (m, 3H), 2.45 (m, 2H), 2.20-1.78 (m, 6H); ＭＳ（ＥＳＩ）m/z 573.2 [M+1]$^+$.

【０６２７】

実施例Ｓ１３１.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１

－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化１５４】



(２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロフェニル)メタノール。撹拌した２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロ安息香酸(９００mg、３.８５mmol)のＴＨＦ(２０mL)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(2.5M　ＴＨＦ溶液、３mL、７.５０mmol)を０℃で窒素下に滴加した。次いで、反応混合物を温め、２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２M水溶液、５mL、１０mmol)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを２０mL　ＴＨＦおよび１０mL　メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(７８０mg、３.５４mmol、９２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 220.0 [M+1]$^+$.

【０６２８】

６－ブロモ－８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した(２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロフェニル)メタノール(７６０mg、３.４５mmol)および１－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)エタン－１－オン(８８５mg、６.９１mmol)のトルエン(１５mL)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(５５２mg、６.９１mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１１０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(３１０mg、１.００mmol、２９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 310.0 [M+1]$^+$.

【０６２９】

８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)キノリン(３００mg、０.９７mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(１９４mg、１.４５mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(７９mg、０.１０mmol)および炭酸ナトリウム(３０７mg、２.９０mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１７０mg、０.６６mmol、６８％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 258.1 [M+1]$^+$.

【０６３０】

８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２H－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(１６０mg、０.６２mmol)、４－メチルモルホリンN－オキシド(１４６mg、１.２４mmol)およびクエン酸(２６１mg、１.２４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(２３mg、０.０６mmol)を添加した。反応混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。次いで、反応混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(３３２mg、１.５５mmol)を添加し、１時間、室温で撹拌した。混合物にｐH約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水

で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１３０mg、０.５０mmol、８１％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 260.0 [M+1]+.

【０６３１】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸。予め１５分間撹拌した撹拌した８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(８８mg、０.３４mmol)、酢酸(０.０３mL)およびｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(酢酸塩、１６０mg、０.３５mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８０mg、０.８５mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液に少量のＤＭＳＯを添加し、直接逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.１６mmol、４７％収率)を明黄色半固体として得た。MS (ESI) m/z 647.2 [M+1]+.

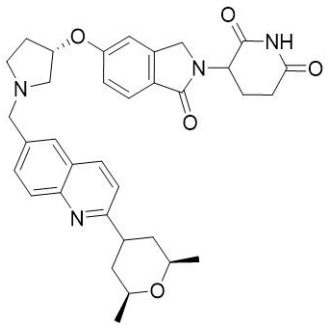
【０６３２】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０mg、０.１６mmol)およびベンゼンスルホン酸(７５mg、０.４７mmol)のアセトニトリル(１５mL)溶液を、６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、緩衝液(０.０５％リン酸二水素カリウムおよび０.０５％リン酸二カリウムの水溶液)でｐＨ約７までゆっくり中和し、濾過した。濾液を直接逆相半分取ＨＰＬＣ(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３４.９mg、０.０５９mmol、３８％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69-7.60 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.77-3.61 (m, 6H), 3.29-3.19 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 2H), 2.70-2.30 (m, 3H), 2.20-1.90 (m, 5H); MS (ESI) m/z 573.2 [M+1]+.

【０６３３】

実施例Ｓ１３２．３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５５】



メチル ２－(２,６－ジメチル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(１

.０ｇ、４.５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)および水(４ｍＬ)溶液に、２－(２,６－ジメチル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(１.１２ｇ、４.７０ｍｍｏｌ)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(３２０ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)および炭酸ナトリウム(１.３４ｇ、１２.６ｍｍｏｌ)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(４０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.２４ｇ、４.２ｍｍｏｌ、９２％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 298.2 $[M+1]^+$.

【０６３４】

メチル ２－(２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボキシラート。撹拌したメチル ２－(２,６－ジメチル－３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボキシラート(６００ｍｇ、２.０１ｍｍｏｌ)のメタノール(２０ｍＬ)溶液に、パラジウム１０％／炭素(２００ｍｇ、約５０％水で加湿)を室温で添加した。反応混合物を室温で２時間、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(５００ｍｇ、１.６７ｍｍｏｌ、８３％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 300.2 $[M+1]^+$.

【０６３５】

(２－(２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール。撹拌したメチル ２－(２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノロン－６－カルボキシラート(５００ｍｇ、１.６７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、１ｍＬ、２.５ｍｍｏｌ)を０℃で窒素下に滴加した。次いで、反応混合物を温め、２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２Ｍ水溶液、５ｍＬ、１０ｍｍｏｌ)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを２０ｍＬ　ＴＨＦおよび１０ｍＬ　メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(３００ｍｇ、１.１０ｍｍｏｌ、６６％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 272.2 $[M+1]^+$.

【０６３６】

(２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール(３００ｍｇ、１.１０ｍｍｏｌ)を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：YMC-actus triart diol-hilic、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：アセトニトリル：メタノール＝４：１(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：５０ｍＬ／分；勾配：定組成１５％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４ｎｍ；RT_1(分)：６.２３；RT_2(分)：８.２３；サンプル溶媒：メタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.５ｍＬ；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７０ｍｇ、０.６３ｍｍｏｌ、５７％収率)を得た。ＭＳ (ESI) m/z 272.2 $[M+1]^+$.

【０６３７】

２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール(５０ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(１０ｍＬ)溶液に、二酸化マンガン(３２１ｍｇ、３.７ｍｍｏｌ)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(４５ｍｇ、０.１７ｍｍｏｌ、９１％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 270.0 $[M+1]^+$.

【０６３８】

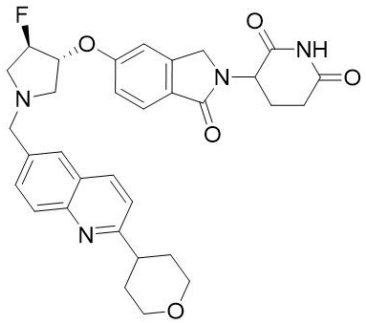
３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌し

た２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４５mg、０.１７mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９６mg、０.２２mmol)、トリエチルアミン(２８mg、０.２８mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５３mg、０.７２mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：９.６７；ＲＴ$_2$。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.９mg、０.０６３mmol、３７％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.95 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.11-4.94 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30-4.17 (m, 1H), 3.87-3.73 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.20-3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 2H), 2.81-2.67 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.35 (m, 2H), 2.03-1.73 (m, 4H), 1.44 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 583.3 [M+1]$^+$.

【０６３９】

実施例Ｓ１３３．３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５６】



ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ,４Ｒ)－３－フルオロ－４－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート。４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(３５mg、０.１３mmol)、塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル複合体(２８mg、０.１３mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｒ,４Ｒ)－３－フルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(８１３mg、３.９６mmol)、３－(５－ブロモ－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(１g、２.２５mmol)、(４,４’－ジ－ｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[３,５－ジフルオロ－２－[５－トリフルオロメチル－２－ピリジニル－ｋＮ]フェニル－ｋＣ]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(５３mg、０.０５mmol)の混合物のアセトニトリル(２０mL)溶液に、２,２,６,６－テトラメチルピペリジン(４２５mg、２.８９mmol)を添加した。混合物を室温で１８時間、窒素下に、８０W青色ＬＥＤ照射をしながら撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(５０～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７００mg、１.２３mmol、３１％収率)を得た。MS (ESI) m/z 590.3 [M+23]$^+$.

【０６４０】

３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ,４Ｒ)－３－フルオロ－４－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート(７００mg、１.２３mmol)のＴＦＡ(１０mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(１mL)を添加した。混合物を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。褐色溶液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、次いで、飽和炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ６～７に調節し、濾過した。水相を逆フラッシュクロマトグラフィー(１０～３０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(５４０mg、１.１７mmol、９５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 348.1 [M+1]$^+$.

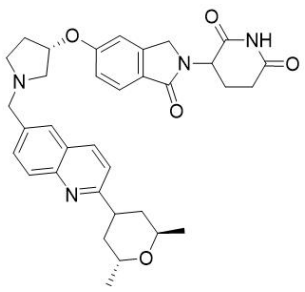
【０６４１】

３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２２mmol)、２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２１mmol)およびトリエチルアミン(４０mg、０.４０mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２８％Ｂを７分間かけて、２８％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３５.９mg、０.０６３mmol、３０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.12-7.03 (m, 1H), 5.30-5.05 (m, 3H), 4.39 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.32-4.19 (m, 1H), 3.99 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.85 (m, 2H), 3.50-3.45 (m, 3H), 3.30-2.80 (m, 4H), 2.59-2.55 (m, 2H), 2.35-2.33 (m, 1H), 1.96-1.82(m, 5H); MS (ESI) m/z 573.2 [M+1]$^+$.

【０６４２】

実施例Ｓ１３４．３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｒ,６Ｓ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５７】



(２－((２Ｒ,６Ｒ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール。(２－(２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール(３００mg、１.１mmol)を次の条件の分取ＳＦＣで精

製した：カラム：YMC-actus triart diol-hilic、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：CO_2、移動相Ｂ：アセトニトリル：メタノール＝４：１(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：５０mL／分；勾配：定組成１５％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２５４nm；RT_1(分)：６.２３；RT_2(分)：８.２３；サンプル溶媒：メタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.５mL；ランの回数：１０。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４０mg、０.１５mmol、１４％収率)を得た。MS (ESI) m/z 272.2 $[M+1]^+$.

【０６４３】

２－((２Ｒ,６Ｒ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－((２Ｒ,６Ｒ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール(４０mg、０.１５mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、二酸化マンガン(２５７mg、２.９６mmol)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(３５mg、０.１３mmol、８８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 270.0 $[M+1]^+$.

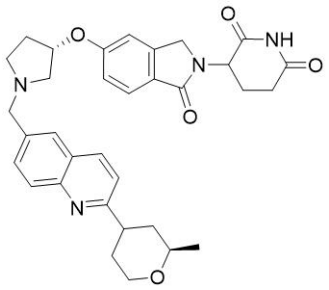
【０６４４】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((２Ｒ,６Ｒ)－２,６－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－[(２Ｒ,６Ｒ)－２,６－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル]キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１５mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９１mg、０.２１mmol)、トリエチルアミン(４０mg、０.４０mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４４mg、０.６８mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；RT_1：９.６７；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２１.１mg、０.０３５mmol、２４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.24 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94-7.79 (m, 2H), 7.75-7.48 (m, 3H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.1 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.78 (m, 4H), 3.47 (m, 1H), 3.00-2.69 (m, 4H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.43-2.18 (m, 4H), 2.02-1.79 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.07 (d, J = 6.1 Hz, 6H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$.

【０６４５】

実施例Ｓ１３５．３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｒ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５８】



６－ブロモ－２－(２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した(２－アミノ－５－ブロモフェニル)メタノール(５００mg、２.４７mmol)および１－(２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エタン－１－オン(８５２mg、５.９９mmol)のトルエン(６mL)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(５９１mg、７.３８mmol)を一度に添加した。反応混合物を１１０℃で１６時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(５００mg、１.６３mmol、６６％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 306.0 [M+1]+.

【０６４６】

２－((２Ｒ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。撹拌した６－ブロモ－２－(２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(５００mg、１.６３mmol)およびトリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(２６２mg、１.９６mmol)の１,４－ジオキサン(３mL)および水(０.３mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１８８mg、０.１６mmol)および炭酸セシウム(１０６１mg、３.２７mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、粗製生成物(３８０mg)を得て、それをキラル次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH－３、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.１％ジエチルアミン)：エタノール＝９０：１０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５mL。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(１２０mg、０.４７mmol、２９％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 254.0 [M+1]+.

【０６４７】

２－((２Ｒ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－((２Ｒ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(１２０mg、０.４７mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(８mL)および水(８mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(５５mg、０.４７mmol)、オスミウム酸カリウム(１７４mg、０.４７mmol)およびクエン酸(９０mg、０.４７mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１０１mg、０.４７mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。反応混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６０mg、０.２４mmol、５０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.0 [M+1]+.

【０６４８】

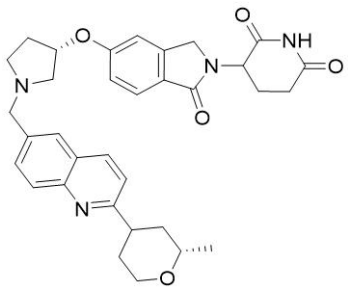
３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｒ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((２Ｒ)－２－メチルテトラヒドロ

－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２４mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(４６mg、０.４６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５６.１mg、０.０９９mmol、４２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11-6.96 (m, 2H), 5.15-5.03 (m, 2H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.11-4.05 (m, 3H), 3.75-3.60 (m, 2H), 3.27-3.09 (m, 4H), 3.00-2.72 (m, 3H), 2.47-2.42 (m, 2H), 2.22-2.06 (m, 2H), 1.92-1.86 (m, 3H), 1.72-1.54 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 569.2 $[M+1]^+$.

【０６４９】

実施例Ｓ１３６．３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｓ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１５９】



２－((２Ｓ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。ラセミ体(３８０mg)をキラル次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH－３、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.１％ジエチルアミン)：エタノール＝９０：１０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５mL。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(１２０mg、０.４７mmol、３１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 254.0 $[M+1]^+$.

【０６５０】

２－((２Ｓ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－((２Ｓ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(１２０mg、０.４７mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(８mL)および水(８mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(１１０mg、０.９５mmol)、オスミウム酸カリウム(１７mg、０.０４mmol)およびクエン酸(１８１mg、０.９５mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(３０４mg、１.４２mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。反応混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.２０mmol、４１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 256.2 [

M+1]+.

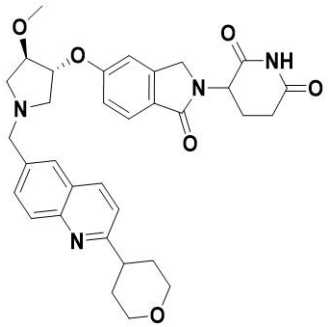
【０６５１】

３－(５－(((３Ｓ)－１－((２－((２Ｓ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((２Ｓ)－２－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２０mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６９mg、０.１６mmol)およびトリエチルアミン(４０mg、０.４０mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１２５mg、０.５９mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３％Ｂ～２４％Ｂを７分間かけて、２４％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ1(分)：６.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５８.８mg、０.１０mmol、５２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.22 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.74-7.64 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11-6.97 (m, 2H), 5.17-5.05 (m, 2H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.22-4.00 (m, 3H), 3.67 (m, 2H), 3.21-3.12 (m, 4H), 2.99-2.70 (m, 3H), 2.54-2.40 (m, 2H), 2.13-2.09 (m, 2H), 1.92-1.85 (m, 3H), 1.64 (q, J = 12.3 Hz, 1H), 1.24 (d, J = 6.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 569.3 [M+1]+.

【０６５２】

実施例Ｓ１３７．３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１６０】



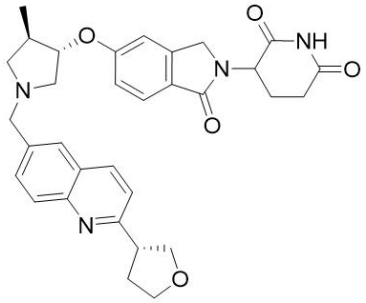
３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(９０mg、０.３７mmol)、３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－メトキシピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１６０mg、０.３４mmol)およびトリエチルアミン(０.１５mL、１.０８mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２０１mg、０.９５mmol)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０

％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_1$(分)：６.８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４６.４ｍｇ、０.０７９ｍｍｏｌ、２２％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.25 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.81-7.74 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16-7.04 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.50-4.35 (m, 2H), 4.10-4.08 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 5H), 3.63 (m, 2H), 3.36 (m, 3H), 3.25-3.12 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.02 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 585.2 [M+1]$^+$.

【０６５３】

実施例Ｓ１３８．３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１６１】



３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル (３Ｓ,４Ｒ)－３－((２－(１－(４－メトキシベンジル)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－メチルピロリジン－１－カルボキシラート(７３４ｍｇ、１.３０ｍｍｏｌ)のＴＦＡ(５ｍＬ)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(１ｍＬ)を０℃でゆっくり添加した。褐色溶液を１時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。混合物に飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、濾過し、濾液を逆フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５４５ｍｇ、１.１９ｍｍｏｌ、９０％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 344.1 [M+1]$^+$.

【０６５４】

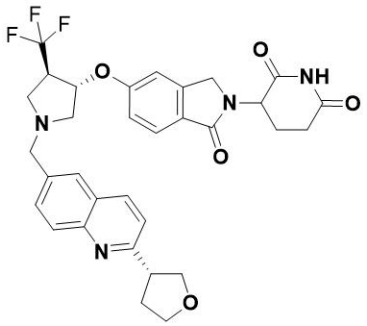
３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０ｍｇ、０.２０ｍｍｏｌ)、(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０.０８ｍＬ、０.５８ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(６ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０ｍｇ、０.７１ｍｍｏｌ)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：５％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_1$(分)：５.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０.８ｍｇ、０.０５５ｍｍｏｌ、３１％収率)を白色固体として得た。^{1}

H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.75-2.63 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 555.2 $[M+1]^+$.

【0655】

実施例S139．3－(1－オキソ－5－((1－((2－((R)－テトラヒドロフラン－3－イル)キノリン－6－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)イソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン

【化162】

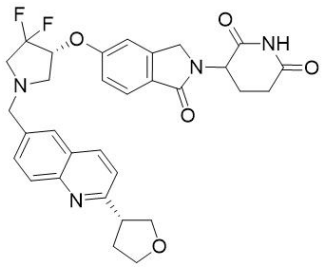


3－(1－オキソ－5－((1－((2－((R)－テトラヒドロフラン－3－イル)キノリン－6－イル)メチル)－4－(トリフルオロメチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)イソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン。予め15分間撹拌した撹拌した(R)－2－(テトラヒドロフラン－3－イル)キノリン－6－カルボアルデヒド(65mg、0.29mmol)、3－(1－オキソ－5－((4－(トリフルオロメチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)イソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン；2,2,2－トリフルオロ酢酸(137mg、0.31mmol)、酢酸(0.03mL)のTHF(10mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(60mg、0.28mmol)を0℃で添加し、溶液を室温で12時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(0～5%メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取HPLCで精製した：カラムsunfire prep C18 OBDカラム、19×150mm 5μm 10nm；移動相A：水(0.1%ギ酸)、移動相B：アセトニトリル；流速：60mL／分；勾配：10B～30Bを10分間；254／210nm；RT_1：9.67；RT_2。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(47.5mg、0.076mmol、27%収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.29-8.19 (m, 2H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.73-7.61 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.17-4.97 (m, 2H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 17.4, 5.5 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.90-3.79 (m, 4H), 3.77-3.67 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.03-2.77 (m, 3H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.43-2.15 (m, 3H), 1.99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 609.2 $[M+1]^+$.

【0656】

実施例S140．3－(5－(((R)－4,4－ジフルオロ－1－((2－((R)－テトラヒドロフラン－3－イル)キノリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン

【化１６３】

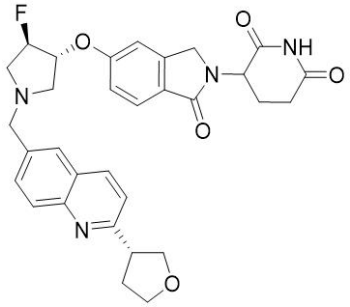


３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０mg、０.１９mmol)、(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(０.１mL、０.５７mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を、室温で数回に分けて添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０％Ｂ～４０％Ｂを１０分間かけて、４０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：９.５５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.８mg、０.０６mmol、３５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20-7.08 (m, 2H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.21 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.70 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.21-3.15 (m, 1H), 3.06-2.91 (m, 1H), 2.95-2.71 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.14 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.2 $[M+1]^+$

【０６５７】

実施例Ｓ１４１．３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１６４】



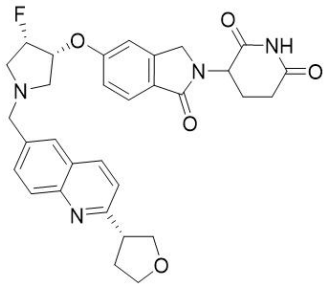
３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－[５－[(３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０mg、０.２６mmol)、(Ｒ)－

２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５８mg、０.２６mmol)およびトリエチルアミン(５１mg、０.５１mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２０mg、１.０４mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、濾液をさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.６３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１９.１mg、０.０３mmol、１３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.70-7.67 (m, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.30-5.02 (m, 3H), 4.39 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.26-4.24 (m, 1H), 4.13 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.92-3.79 (m, 4H), 3.74 (m, 1H), 3.41-3.33 (m, 1H), 2.96-2.83 (m, 3H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.44-2.18 (m, 3H), 1.97-1.95 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.2 [M+1]$^+$.

【０６５８】

実施例Ｓ１４２．３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１６５】



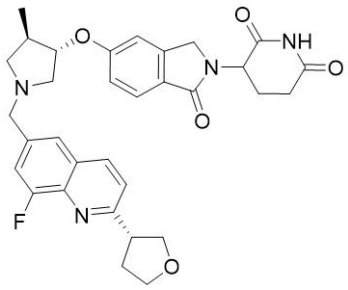
３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２５mg、０.１１mmol)、３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(８０mg、０.１７mmol)およびトリエチルアミン(３１mg、０.３１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１００mg、０.４７mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２５％Ｂを７分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.０５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.７mg、０.０２mmol、１９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.02-7.83 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.07-5.04 (m, 2H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 4.03-3.66 (m, 6H), 3.20-3.00 (m, 1H), 2

.90-2.86 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.43-2.19 (m, 3H), 2.03-1.92 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.2 [M+1]+.

【０６５９】

実施例Ｓ１４３．３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－１－((８－フルオロ－２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１６６】



６－ブロモ－８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン。(２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロフェニル)メタノール(８００mg、３.６４mmol)および１－(テトラヒドロフラン－３－イル)エタン－１－オン(１g、８.７６mmol)のトルエン(１０mL)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(５８０mg、７.２４mmol)を添加した。得られた混合物を１１０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を逆フラッシュ(２０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(４００mg、１.３５mmol、３７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 296.1 [M+1]+.

【０６６０】

(Ｒ)－８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン(４００mg、１.３５mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(１mL)溶液に、炭酸ナトリウム(２７５mg、２.５９mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(３５０mg、２.６１mmol)および[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(８０mg、０.１１mmol)を添加した。混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH－３、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ヘキサン(０.１％ジエチルアミン)：イソプロピルアルコール＝８５：１５；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６０mg、０.２４mmol、１８％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 244.2 [M+1]+.

【０６６１】

(Ｒ)－８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。(Ｒ)－８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキノリン(６０mg、０.２４mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１０mg、０.０２７mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(５８mg、０.５０mmol)、クエン酸(１０４mg、０.５４mmol)を添加した。得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(１０８mg、０.５０mmol)を上記混合物に添加し、室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４５mg、

０．１８ｍｍｏｌ、７５％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 246.2 [Ｍ+1]$^{+}$.

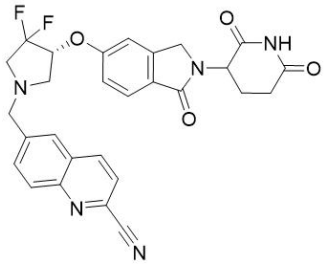
【０６６２】

３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－１－((８－フルオロ－２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ)、(Ｒ)－８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０．０８ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(６ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０．１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_{1}$(分)：５．８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２５．７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ、２６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 (m, 1H), 7.72-7.63 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 5.10-5.08 (m 1H), 4.61 (m, 1H), 4.49-4.33 (m, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.98-3.77 (m, 4H), 3.20 (m, 1H), 3.10-2.82 (m, 3H), 2.76 (m, 1H), 2.57-2.37 (m, 3H), 2.37-2.23 (m, 2H), 2.19-2.09 (m, 1H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H); ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 573.2 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０６６３】

実施例Ｓ１４４．６－(((４Ｒ)－４－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル

【化１６７】



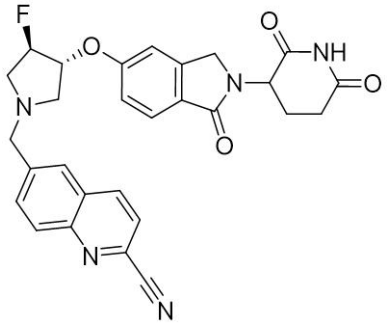
６－(((４Ｒ)－４－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－３,３－ジフルオロピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル。３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ)、６－ホルミルキノリン－２－カルボニトリル(８０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０．１５ｍＬ、１．０８ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(６ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０．１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２８％Ｂ～５０％Ｂを９分間かけて、５０％Ｂ；波長：２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_{1}$(分)：９．３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０．４ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ、２２％収率)を

灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.51 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.13 (m, 1H), 5.16-4.98 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.23-3.21 (m, 1H), 3.02-3.00 (m, 1H), 2.95-2.85 (m, 1H), 2.85-2.83 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 532.1 $[M+1]^+$.

【０６６４】

実施例Ｓ１４５．６－(((３Ｒ,４Ｒ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－フルオロピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル

【化１６８】

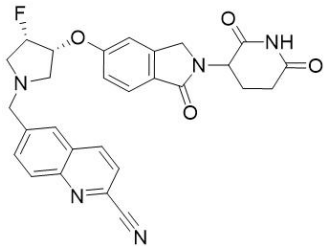


６－(((３Ｒ,４Ｒ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－フルオロピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル。撹拌した３－[５－[(３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０mg、０.２０mmol)、６－ホルミルキノリン－２－カルボニトリル(３６mg、０.２０mmol)およびトリエチルアミン(３９mg、０.３９mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を数回に分けて添加し、室温で２時間、窒素下に撹拌した。粗製生成物をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３５％Ｂを７分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３５mg、０.０６９mmol、３５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.54 -8.46 (m, 1H), 8.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.95-7.93 (m, 1H), 7.85 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.09-7.07 (m, 1H), 5.23 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.15-4.99 (m, 2H), 4.51-4.36 (m, 2H), 3.99 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.43-3.41 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 3.02 (m, 1H), 2.89-2.69 (m, 3H), 2.54-2.38 (m, 1H), 2.14-2.08 (m, 1H); MS (ESI) m/z 514.2 $[M+1]^+$.

【０６６５】

実施例Ｓ１４６．６－(((３Ｒ,４Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－フルオロピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル

【化１６９】

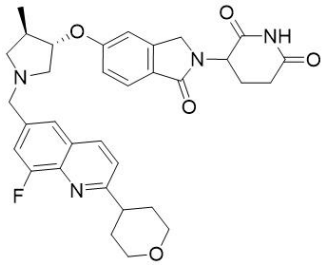


６－(((３Ｒ,４Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－４－フルオロピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－カルボニトリル。撹拌した３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５０mg、０.３３mmol)、６－ホルミルキノリン－２－カルボニトリル(６０mg、０.３３mmol)およびトリエチルアミン(０.１４mL、０.９９mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.９４mmol)を窒素下に添加した。得られた混合物を１２時間、室温で撹拌した。混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：XBridge Prep Phenyl OBDカラム、１９×２５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：２５mL／分；勾配：２０％Ｂ～３５％Ｂを１０分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：９.１８。純粋フラクションを集め、濃縮して、表題化合物(１２.６mg、０.０２４mmol、７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.12-8.02 (m, 3H), 7.93-7.90 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.49-5.33 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.40-4.23 (m, 2H), 3.98-3.90 (m, 2H), 3.15-2.86 (m, 5H), 2.67-2.56 (m, 1H), 2.43-2.32 (m, 1H), 2.07-1.95 (m, 1H); MS (ESI) m/z 514.1 [M+1]$^+$.

【０６６６】

実施例Ｓ１４７．３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７０】



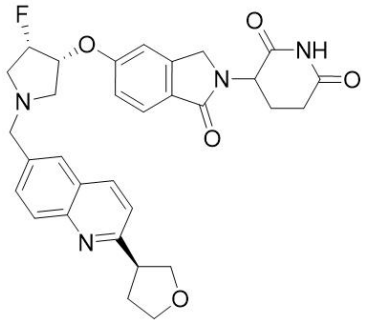
３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２２mmol)、８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.１９mmol)およびトリエチルアミン(０.１６mL、１.１５mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物

に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２７％Ｂを７分間かけて、２７％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.１３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.８mg、０.０６３mmol、２９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d$_4$) δ 8.25 (m, 1H), 7.72-7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.07-6.98 (m, 2H), 5.09-5.07 (m, 1H), 4.61 (m, 1H), 4.48-4.34 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 2H), 3.94-3.81 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.03 (m, 1H), 2.99-2.92 (m, 1H), 2.89-2.86 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.56-2.36 (m, 2H), 2.34-2.25 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 587.2 [M+1]$^+$.

【０６６７】

実施例Ｓ１４８．３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７１】



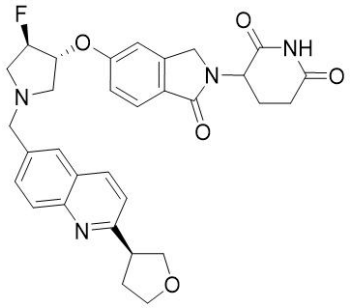
３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｓ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３０mg、０.１３mmol)、３－(５－(((３Ｒ,４Ｓ)－４－フルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(９０mg、０.２６mmol)およびトリエチルアミン(３１mg、０.３１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１００mg、０.４７mmol)を、室温で添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：６.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２０.９mg、０.０３７mmol、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.96 (s, 1H), 8.29 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.96-7.83 (m, 2H), 7.72-7.70 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.42 (m, 1H), 5.07-5.03 (m, 2H), 4.39-4.37 (m, 1H), 4.26 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.01-3.69 (m, 6H), 3.20-2.82 (m, 5H), 2.59-2.57 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 2H), 2.30-2.21 (m, 1H), 2.02-1.94 (m, 1H); MS (ESI) m/z 559.2 [M+1]$^+$.

【０６６８】

実施例Ｓ１４９．３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒド

ロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７２】

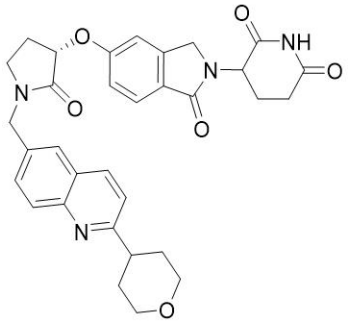


３－(５－(((３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－[５－[(３Ｒ,４Ｒ)－４－フルオロピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０mg、０.２０mmol)、２－[(３Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル]キノリン－６－カルボアルデヒド(４５mg、０.２０mmol)およびトリエチルアミン(３９mg、０.３９mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３５％Ｂを７分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２６.３mg、０.０４７mmol、２４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 8.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74-7.60 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07-7.05 (m, 1H), 5.30-5.03 (m, 3H), 4.39 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.25-4.23 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.04-3.66 (m, 6H), 3.32-3.30 (m, 1H), 2.98-2.84 (m,3H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.42-2.16 (m, 2H), 2.02-1.92 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559.2 $[M+1]^{+}$.

【０６６９】

実施例Ｓ１５０．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－２－オキソ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチルピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７３】



(Ｒ)－３－((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－２－オン。撹拌した(Ｒ)－３－((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)ピロリジン－２－オン(７７８m

g、２.２９mmol)および６－(クロロメチル)－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノロン(２００mg、０.７６mmol)の混合物のＤＭＦ(２０mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、５５mg、１.３７mmol)を添加し、混合物を０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１４７mg、０.２６mmol、３４％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 565.4 [M+1]$^+$.

【０６７０】

(Ｒ)－３－ヒドロキシ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－２－オン。撹拌した(Ｒ)－３－((ｔｅｒｔ－ブチルジフェニルシリル)オキシ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－２－オン(１４７mg、０.２６mmol)の混合物のＴＨＦ(１０mL)溶液に、フッ化テトラブチルアンモニウム(６８mg、０.２６mmol)を添加し、溶液を０℃で３時間、窒素下に撹拌した。溶液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６６mg、０.２０mmol、７８％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 327.2 [M+1]$^+$.

【０６７１】

１－(４－メトキシベンジル)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－２－オキソ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｒ)－３－ヒドロキシ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－２－オン(６６mg、０.２０mmol)および３－(５－ヒドロキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル)－１－[(４－メトキシフェニル)メチル]ピペリジン－２,６－ジオン(７７mg、０.２０mmol)およびトリフェニルホスフィン(２１２mg、０.８１mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ジ－ｔｅｒｔ－ブチル (Ｅ)－ジアゼン－１,２－ジカルボキシラート(２３４mg、０.８１mmol)のジクロロメタン(６mL)を滴加した。次いで、反応混合物を４０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.０７mmol、３６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 689.2 [M+1]$^+$.

【０６７２】

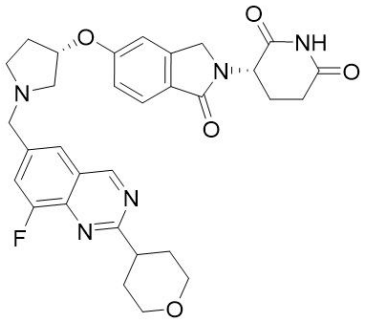
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－２－オキソ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。１－(４－メトキシベンジル)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－２－オキソ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(４０mg、０.０６mmol)のＴＦＡ(４mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(０.５mL、５.６６mmol)を添加した。混合物を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。褐色溶液を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、次いで、飽和炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ６～７に調節し、濾過した。水相を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２５％Ｂを１０分間かけて、２５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５.５mg、０.０１mmol、１７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.95 (m, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 8.05-7.90 (m, 2H), 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 4.75 (m, 2H), 4.46 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 4.14-4.10 (m, 2H), 3.71

-3.57 (m, 2H), 3.50 (m, 3H), 3.00-2.72 (m, 3H), 2.57-2.42 (m, 1H), 2.23-1.90 (m, 6H); MS (ESI) m/z 569.2 [M+1]+.

【０６７３】

実施例Ｓ１５１．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７４】



２－クロロ－８－フルオロ－６－ビニルキナゾリン。６－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロキナゾリン(６ｇ、２２.９４ｍｍｏｌ)、トリブチル(ビニル)スタンナン(７.２ｇ、２２.７１ｍｍｏｌ)およびフッ化セシウム(６ｇ、３９.４７ｍｍｏｌ)の混合物のトルエン(６０ｍＬ)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１.２ｇ、１.０４ｍｍｏｌ)を窒素下に添加した。得られた溶液を４０分間、１００℃で、窒素下に撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２.６ｇ、１２.４６ｍｍｏｌ、５４％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 209.1 [M+1]+.

【０６７４】

２－クロロ－８－フルオロキナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－クロロ－８－フルオロ－６－ビニルキナゾリン(２.６ｇ、１２.４６ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(２.９２ｇ、２４.９３ｍｍｏｌ)およびクエン酸(４.７９ｇ、２４.９３ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(３０ｍＬ)および水(３０ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(８３０ｍｇ、２.４９ｍｍｏｌ)を室温で添加した。反応物を４時間、室温で撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(８ｇ、３７.３９ｍｍｏｌ)を上記混合物に０℃で添加した。混合物を１時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１.２ｇ、５.５７ｍｍｏｌ、４５％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 211.1 [M+1]+.

【０６７５】

２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－８－フルオロキナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－クロロ－８－フルオロキナゾリン－６－カルボアルデヒド(６００ｍｇ、２.８５ｍｍｏｌ)、２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(１.２ｇ、５.７１ｍｍｏｌ)および炭酸ナトリウム(９０６ｍｇ、８.５５ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１５ｍＬ)および水(１.５ｍＬ)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(２３２ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)を窒素下に添加した。反応物を２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣を逆相フラッシュ(１０～６０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(４００ｍｇ、１.５４ｍｍｏｌ、５４％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 259.1 [M+1]+.

【０６７６】

(８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メタノールおよび(８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２－ジヒドロキナゾリン－６－イル)メタノール。２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－８－フルオロキナゾリン－６－カルボアルデヒド(４００mg、１.５５mmol)のエタノール(１０mL)溶液に、パラジウム１０％／炭素(５０mg、約５５％水で加湿)を窒素下に添加した。反応物を４時間、室温で、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物の混合物(２９０mg、１.１０mmol、７１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 263.1 [M+1]$^+$.

【０６７７】

８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。(８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メタノールおよび(８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２－ジヒドロキナゾリン－６－イル)メタノール(２９０mg、１.１０mmol)の混合物のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(９６１mg、１１.０６mmol)を室温で添加した。反応物を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(３０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１６０mg、０.６１mmol、５５％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 261.2 [M+1]$^+$.

【０６７８】

(３Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２－ジヒドロキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(１２０mg、０.４６mmol)、(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(４８０mg、１.２３mmol)およびトリエチルアミン；(９２mg、０.９２mmol)および塩化亜鉛(０.７Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.１mL、０.７mmol)の混合物のエタノール(３mL)溶液に、ナトリウムシアノボロハイドライド(１０４mg、１.６５mmol)を室温で添加した。反応物を１時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、粗製表題化合物(１６０mg、０.２８mmol、６０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 576.3 [M+1]$^+$.

【０６７９】

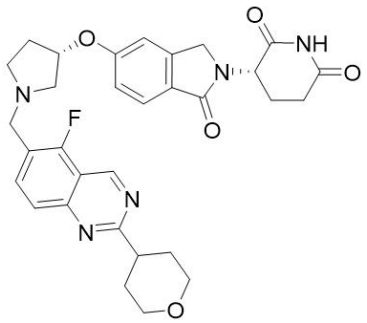
(３Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２－ジヒドロキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(３Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,２－ジヒドロキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１４０mg、０.２４mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(２００mg、２.３０mmol)を添加し、反応物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：４０％Ｂ～４０％Ｂを１２.５分間で；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：９.０１６；RT_2(分)：１１.７０４；サンプル溶媒：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；注入量：１mL。純粋フラクションを濃縮し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３

０×１５０ｍｍ　５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；RT_1(分)：９.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７.８ｍｇ、０.０１４ｍｍｏｌ、６％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.62 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 11.5, 1.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.02-3.93 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 2H), 3.51 (m, 2H), 3.34-3.23 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 10.6, 6.1 Hz, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.83-2.68 (m, 2H), 2.63-2.51 (m, 2H), 2.40-2.35 (m, 2H), 2.02-1.86 (m, 5H); MS (ESI) m/z 574.3 $[M+1]^+$.

【０６８０】

実施例Ｓ１５２.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７５】



Ｎ－(６－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロベンジル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド。テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸(２ｇ、１５.３７ｍｍｏｌ)の塩化チオニル(１０ｍＬ)溶液を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。溶液を濃縮して、粗製テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニルクロライドを得て、それを次工程で直接使用した。撹拌したテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボニルクロライド(５.２ｇ、３４.９９ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(１６.７ｇ、１６７.０１ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５０ｍＬ)溶液に、２－(アミノメチル)－４－ブロモ－３－フルオロアニリン(２ｇ、９.１３ｍｍｏｌ)を、０℃で添加し、混合物をこの温度で３０分間撹拌した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮して、粗製表題化合物を得た。MS (ESI) m/z 331.1 $[M+1]^+$.

【０６８１】

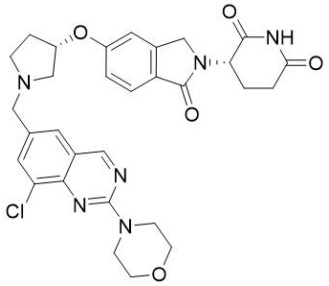
６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン。Ｎ－(６－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロベンジル)テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド(１.５ｇ、４.５３ｍｍｏｌ)のオキシ塩化リン(１０ｍＬ)溶液を、８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約８に酸性化し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製表題化合物(１.２ｇ、３.８３ｍｍｏｌ、８４％収率)を得た。MS (ESI) m/z 313.1 $[M+1]^+$.

【０６８２】

６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン。撹拌した６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－１,４－ジヒドロキナゾリン(１.２ｇ、３.８３ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(２０ｍＬ)溶液に、二酸化マンガン(６.６７ｇ、７６.６４ｍｍｏｌ)を添加した。混合物室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(１ｇ、３.２１ｍｍｏｌ、８４％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 311.1 $[M+1]^+$.

【０６８３】
５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン。撹拌した６－ブロモ－５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン(９００mg、２.８９mmol)およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(４６５mg、３.４７mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(１mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(３３４mg、０.２９mmol)および炭酸セシウム(１８８０mg、５.７８mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物。(６００mg、２.３２mmol、８０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 259.0 [M+1]$^+$.
【０６８４】
５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキナゾリン(３００mg、１.１６mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(８mL)および水(８mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(１３５mg、１.１６mmol)、オスミウム酸カリウム(４２mg、０.１１mmol)およびクエン酸(２２３mg、１.１６mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(２４８mg、１.１６mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。得られた混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２３０mg、０.８８mmol、７６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 261.1 [M+1]$^+$.
【０６８５】
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。５－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.３８mmol)および(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１ｌ２－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(２０４mg、０.４６mmol)のジクロロメタン(１mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３２５mg、１.５３mmol)およびトリエチルアミン(１４４mg、１.４３mmol)を添加した。混合物を１６時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF-3、４.６×５０mm；３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝２０：８０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５μl。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３８.１mg、０.０７mmol、１７％収率)を褐色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 9.72 (s, 1H), 8.10 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28-7.01 (m, 2H), 5.27 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.44 (d, J = 4.6 Hz, 2H), 4.15-4.01 (m, 2H), 3.76-3.49 (m, 5H), 3.44-3.32 (m, 2H), 2.97-2.72 (m, 2H), 2.57-2.40 (m, 2H), 2.34-2.22 (m, 1H), 2.20-2.00 (m, 5H); MS (ESI) m/z 574.2 [M+1]$^+$.
【０６８６】
実施例Ｓ１５３．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－クロロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７６】



６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２(１Ｈ)－オン。２－アミノ－５－ブロモ－３－クロロベンズアルデヒド(５００ｍｇ、２．１３ｍｍｏｌ)および尿素(５ｇ、８３．２５ｍｍｏｌ)のＮＭＰ(２０ｍＬ)溶液を１６０℃で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、濾過した。フィルターケーキを表題化合物(３３０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ、６０％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 258.9 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０６８７】

６－ブロモ－２,８－ジクロロキナゾリン。６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２(１Ｈ)－オン(３２０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ)のオキシ塩化リン(１０ｍＬ)溶液を１２０℃で３０分間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮した。残渣に飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(２１０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、６１％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 278.9 [Ｍ+3]$^{+}$.

【０６８８】

４－(６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２－イル)モルホリン。６－ブロモ－２,８－ジクロロ－キナゾリン(１９０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ)、モルホリン(１２０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ)および炭酸カリウム(２８５ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ)のアセトニトリル(１０ｍＬ)溶液を７０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。粗製生成物を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０．０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１８０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、８０％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 328.10 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０６８９】

４－(８－クロロ－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。４－(６－ブロモ－８－クロロ－キナゾリン－２－イル)モルホリン(１６０ｍｇ、０．４９ｍｍｏｌ)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(１３１ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ)および炭酸ナトリウム(１０４ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５ｍＬ)および水(１ｍＬ)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(４０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１３０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ、９７％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ 276.2 [Ｍ+1]$^{+}$.

【０６９０】

８－クロロ－２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド。４－(８－クロロ－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン(１１５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(３ｍＬ)および水(３ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(１５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(９８ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ)およびクエン酸(１７６ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(２７０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ)を上記混合物に添加し、室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し

、濃縮した。残渣を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７８mg、０.２８mmol、６７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 278.2 [M+1]$^+$.

【０６９１】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－クロロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。８－クロロ－２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(６６mg、０.２４mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(酢酸塩、１１５mg、０.２５mmol)および酢酸(０.１mL)のＴＨＦ(１５mL)溶液を、１時間、室温で撹拌した。上記混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を０℃で数回に分けて添加した。混合物を１６時間、室温で、窒素下に撹拌し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１６０mg、０.２４mmol、１０１％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 665.2 [M+1]$^+$.

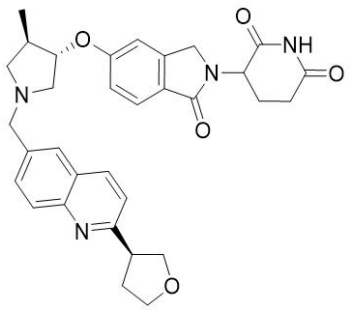
【０６９２】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－クロロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－クロロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１６０mg、０.２１mmol)およびベンゼンスルホン酸(１００mg、０.６３mmol)のアセトニトリル(１５mL)溶液を、６０℃で１６時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、クロロホルムで抽出した。抽出物を飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；流速：２０mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを１７分間かけて；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：１１.４３４；RT_2(分)：１４.６８５；サンプル溶媒：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；注入量：１.４mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２９.８mg、０.０５mmol、２４％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 7.88 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.03 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.88 (m, 4H), 3.74-3.63 (m, 6H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.80-2.66 (m, 3H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.44-2.29 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.89-1.75 (m, 1H). MS (ESI) m/z 591.1 [M+1]$^+$.

【０６９３】

実施例Ｓ１５４.３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７７】

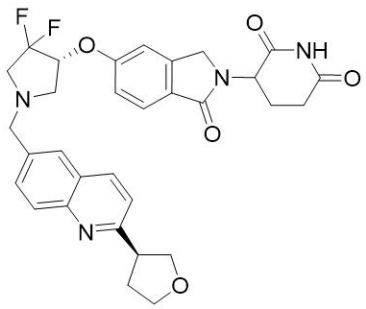


３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチル－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((３Ｓ,４Ｒ)－４－メチルピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０mg、０.２０mmol)、(Ｓ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５７mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；ＲＴ$_1$(分)：５.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.８mg、０.０６６mmol、３３％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 8.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.92 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09-6.99 (m, 2H), 5.10-5.08 (m, 1H), 4.74 (m, 1H), 4.49-4.40 (m, 2H), 4.27-4.15 (m, 3H), 4.12 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.46-3.44 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.96-2.82 (m, 1H), 2.82-2.71 (m, 1H), 2.65 (m, 2H), 2.54-2.37 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.24 (d, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 555.2 [M+1]$^+$.

【０６９４】

実施例Ｓ１５５．３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７８】



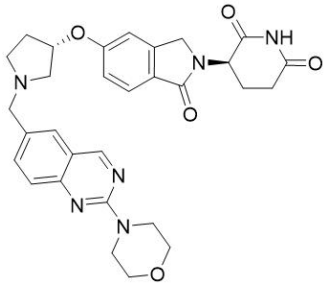
３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロ

リジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９０mg、０.１９mmol)、(Ｓ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１８mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５０mg、０.７１mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１５％Ｂ～４５％Ｂを７分間かけて、４５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：７.１。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.７mg、０.０２mmol、１１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 4.21 (m,1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.99-3.88 (m, 3H), 3.88-3.73 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.06-2.90 (m, 1H), 2.88-2.74 (m, 3H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.2 $[M+1]^+$.

【０６９５】

実施例Ｓ１５６.(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１７９】



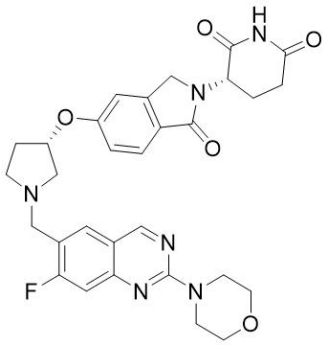
(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.４１mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(２２０mg、０.５mmol)、トリエチルアミン(１.１mL、０.８２mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３４８mg、１.６４mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF-3、４.６×５０mm；３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝２０：８０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５mL。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２８.１mg、０.０５mmol、１２％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.45-4.17 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 10H), 3.05-2.61 (m, 5H), 2.57

(m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H); MS (ESI) m/z 557.2 [M+1]+.

【０６９６】

実施例Ｓ１５７．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((７－フルオロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８０】



ｔｅｒｔ－ブチル(２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロベンジル)カルバメート。撹拌した２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロベンゾニトリル(３ｇ、１３.９５mmol)のメタノール(１５mL)溶液に、二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(６.１２ｇ、２８.０４mmol)およびニッケルクロライドヘキサ水和物(３.３２ｇ、１３.９５mmol)を０℃で添加した。次いで、水素化ホウ素ナトリウム(３.７ｇ、９８.８５mmol)を、少しずつ、３０分間かけて０℃で添加した。得られた反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。得られた混合物に飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(２ｇ、６.２６mmol、４５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 319.0 [M+1]+.

【０６９７】

２－(アミノメチル)－４－ブロモ－５－フルオロアニリン。ｔｅｒｔ－ブチル(２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロベンジル)カルバメート(２ｇ、６.２６mmol)の１,４－ジオキサン(１５mL)溶液に、塩化水素(４M　１.４－ジオキサン溶液、３０mL)を０℃で添加した。反応物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物を濃縮して、表題化合物(１.１０ｇ、５.０２mmol、８０％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 217.0 [M+1]+.

【０６９８】

６－ブロモ－７－フルオロ－２－モルホリノ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－２－オール。２－(アミノメチル)－４－ブロモ－５－フルオロアニリン；二塩酸塩(８００mg、２.７４mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、モルホリン－４－カルボニルクロライド(４０９mg、２.７４mmol)およびトリエチルアミン(１.６７mL、１２.０１mmol)のジクロロメタンを、０℃で滴加した。反応物を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウムで希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(３０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５６０mg、１.６９mmol、６２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 331.9 [M+1]+.

【０６９９】

４－(６－ブロモ－７－フルオロ－１,４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)モルホリン。６－ブロモ－７－フルオロ－２－モルホリノ－１,２,３,４－テトラヒドロキナゾリン－２－オール(５５０mg、１.６６mmol)のオキシ塩化リン(５mL)溶液を、３０分間、８０℃で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を飽和炭酸ナトリウムでｐＨ約８に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、表題化合物(３８０mg、１.２１mmol、７３％収率)を黄色固体と

して得た。MS (ESI) m/z 313.9 [M+1]+.

【０７００】

４－(６－ブロモ－７－フルオロキナゾリン－２－イル)モルホリン。４－(６－ブロモ－７－フルオロ－１,４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)モルホリン(３８０mg、１.２１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、二酸化マンガン(１０５２mg、１２.１０mmol)を室温で添加した。反応物を１２時間、５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキをジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮して、表題化合物(３００mg、０.９６mmol、７９％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 311.9 [M+1]+.

【０７０１】

４－(７－フルオロ－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。４－(６－ブロモ－７－フルオロキナゾリン－２－イル)モルホリン(３００mg、０.９６mmol)、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(２５９mg、１.９２mmol)および炭酸ナトリウム(３０５mg、２.８８mmol)の混合物の１,４－ジオキサン(６mL)および水(０.６mL)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(７８mg、０.１０mmol)を窒素下に添加した。反応物を４時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(３０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１４０mg、０.５４mmol、５６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 260.1 [M+1]+.

【０７０２】

７－フルオロ－２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド。４－(７－フルオロ－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン(１４０mg、０.５４mmol)、４－メチルモルホリンN－オキシド(１２６mg、１.０８mmol)およびクエン酸(２０７mg、１.０８mmol)の混合物のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１７mg、０.０４mmol)を室温で添加した。反応物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。上記混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(３４６mg、１.６２mmol)を０℃で添加した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約８に塩基性化し、酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(３０％～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(７５mg、０.２８mmol、５２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 262.1 [M+1]+.

【０７０３】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((７－フルオロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。７－フルオロ－２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(７５mg、０.２８mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(酢酸塩、１３３mg、０.２９mmol)の混合物のＴＨＦ(３mL)溶液に、酢酸(０.０２mL)を、室温で窒素下に添加した。反応物を３０分間、室温で撹拌した。上記混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５２mg、０.７２mmol)を窒素下に添加した。反応物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(７０mg、０.１１mmol、３９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 649.2 [M+1]+.

【０７０４】

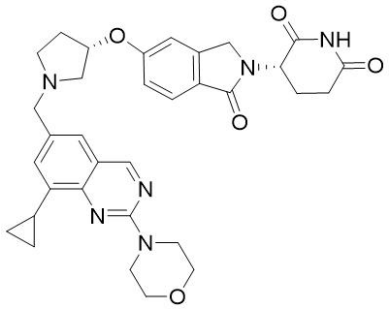
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((７－フルオロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((７－フルオロ－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－

１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(６５mg、０.１０mmol)のアセトニトリル(３mL)溶液に、ベンゼンスルホン酸(５０mg、０.３２mmol)を室温で添加した。反応物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；流速：１７mL／分；勾配：８０％Ｂ～８０％Ｂを９分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：７.１１；RT_2(分)：８.１６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.５mL。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１３.９mg、０.０２４mmol、２４％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.09-5.01 (m, 2H), 4.38 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.78-3.65 (m, 6H), 2.99 (m, 1H), 2.96-2.84 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.41-2.33 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.83 (m, 1H); MS (ESI) m/z 575.2 $[M+1]^+$.

【０７０５】

実施例Ｓ１５８.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８１】



６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２－アミン。２－アミノ－５－ブロモ－３－クロロベンズアルデヒド(１ｇ、４.２６mmol)およびグアニジン(５０４mg、８.５３mmol)のN,N－ジメチルアセトアミド(６mL)溶液を１４０℃で４時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を水で希釈し(２０mL)、固体を集め、それを還流メタノール(６mL)溶液に１６時間懸濁させた。得られた混合物を冷却し、吸引濾過し、タノールで洗浄し、空気中で乾燥させて、表題化合物(８００mg、３.０９mmol、７３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 258.5 $[M+1]^+$.

【０７０６】

４－(６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２－イル)モルホリン。撹拌した６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２－アミン(５００mg、１.９３mmol)のＤＭＦ(４mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、７５mg、１.８８mmol)を、０℃で添加し、混合物を３０分間撹拌した。次いで、上記混合物に１－ブロモ－２－(２－ブロモエトキシ)エタン(２６９mg、１.１６mmol)のＤＭＦ(２.０mL)溶液を添加し、混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を逆相フラッシュ(３０～８０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(６００mg、１.８３mmol、９５％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 328.6 $[M+1]^+$.

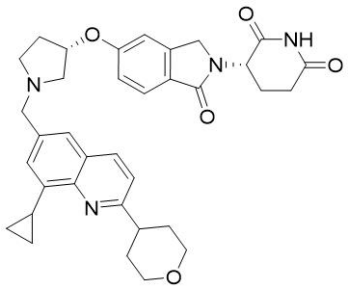
【０７０７】
４－(８－クロロ－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。撹拌した４－(６－ブロモ－８－クロロキナゾリン－２－イル)モルホリン(６００mg、１.８３mmol)およびカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(２９４mg、２.１９mmol)の１,４－ジオキサン(８mL)および水(０.８mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(２１０mg、０.１８mmol)および炭酸セシウム(１１８６mg、３.６５mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４００mg、１.４５mmol、７９％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 275.7 [M+1]$^+$.
【０７０８】
４－(８－シクロプロピル－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。撹拌した４－(８－クロロ－６－ビニル－キナゾリン－２－イル)モルホリン(４００mg、１.４５mmol)およびシクロプロピルボロン酸(２４９mg、２.９０mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(４－ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(１０２mg、０.１５mmol)および炭酸カリウム(６００mg、４.３４mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.４３mmol、２９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 281.4 [M+1]$^+$.
【０７０９】
８－シクロプロピル－２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した４－(８－シクロプロピル－６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン(１２０mg、０.４３mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(４mL、０.３mmol)および水(４mL、０.３mmol)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(５０mg、０.４３mmol)、オスミウム酸カリウム(１５.６mg、０.０４mmol)およびクエン酸(８２mg、０.４３mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(９１mg、０.４３mmol)を添加し、混合物をさらに１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８０mg、０.２８mmol、６６％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 283.3 [M+1]$^+$.
【０７１０】
ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。８－シクロプロピル－２－モルホリノ－キナゾリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２１mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (４Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ペンタノエート(１０２mg、０.２５mmol)および酢酸(０.０１mL)のＴＨＦ(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１２mg、０.５３mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％トリフルオロ酢酸水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(６０mg、０.０８８mmol、４１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 670.8 [M+1]$^+$.
【０７１１】
(Ｓ)－３－(５－((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピ

ペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(６０mg、０.０８８mmol)のアセトニトリル(３mL)溶液に、ベンゼンスルホン酸(３５mg、０.２２mmol)を添加し、混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。反応物を水でクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に酸性化し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)および次の条件の分取キラルＨＰＬＣ(カラム：Chiralpak IF-3、４.６×５０mm；３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝７０：３０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５mL)および次の条件の分取ＨＰＬＣ(カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm ５μm、ｎ；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０％Ｂ～３５％Ｂを７分間かけて、３５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.３)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.５mg、０.０１７mmol、２１％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.22 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.27 (d, J = 22.6 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 4.55-4.39 (m, 3H), 4.29 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.89 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.72 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.39 (d, J = 36.1 Hz, 3H), 2.96-2.81 (m, 2H), 2.73-2.59 (m, 2H), 2.47-2.28 (m, 2H), 2.19-1.96 (m, 2H), 1.09 (s, 2H), 0.86 (s, 2H); MS (ESI) m/z 670.8 $[M+1]^+$.

【０７１２】

実施例Ｓ１５９.（Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)－メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。

【化１８２】



６－ブロモ－８－クロロ－２－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル－キノリン。２－アミノ－５－ブロモ－３－クロロ－ベンズアルデヒド(３.５０ｇ、１４.９mmol)および１－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルエタン－１－オン(１９１３mg、１４.９mmol)の混合物のエタノール(１００mL)溶液に、水酸化カリウム(８３５mg、１４.９mmol)を添加した。次いで、反応混合物を２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(３.２ｇ、９.８mmol、６６％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 326.0 $[M+1]^+$.

【０７１３】

８－クロロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。６－ブロモ－８－クロロ－２－テトラヒドロピラン－４－イル－キノリン(６４０mg、１.９６mmol)およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(５２８mg、３.９２mmol)の１,４－ジオキサン(５０mL)および水(１０mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ

)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(２２６mg、０.３１mmol)および炭酸ナトリウム(６２３mg、５.８８mmol)を、室温で窒素下に添加した。反応物を９０℃に加熱し、３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に、ＤＭＦ、濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～６０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(４００mg、１.４６mmol、７５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 274.2 [M+1]+.

【０７１４】

８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。８－クロロ－２－テトラヒドロピラン－４－イル－６－ビニル－キノリン(２８０mg、１.０２mmol)およびシクロプロピルボロン酸(４３９mg、５.１１mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(０.５mL)溶液に、ビス(ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(４－ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(１４４mg、０.２０mmol)および炭酸セシウム(１６６２mg、５.１１mmol)を、室温で窒素下に添加した。反応物を１２０℃に加熱し、３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に少量のＤＭＦを添加し、濾過し、濾液を直接逆相フラッシュ(１０～６０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１９０mg、０.６８mmol、６７％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 280.1 [M+1]+.

【０７１５】

(８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール。８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(１８０mg、０.６４mmol)、オスミウム酸カリウム(１６.８mg、０.０４５mmol)および４－メチルモルホリンｎ－オキシド(１５０mg、１.２９mmol)の１－ブタノール(１０mL)および水(１０mL)溶液に、クエン酸(１７２mg、１.２９mmol)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(４１３mg、１.９３mmol)を上記混合物に０℃で添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１２０mg、０.４２mmol、６６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 282.2 [M+1]+.

【０７１６】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。撹拌した(８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メタノール(１２０mg、０.４２mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(２５５mg、０.５５mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２６９mg、１.２７mmol)を添加した。反応混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(１００mg、０.１５mmol、３５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 669.3 [M+1]+.

【０７１７】

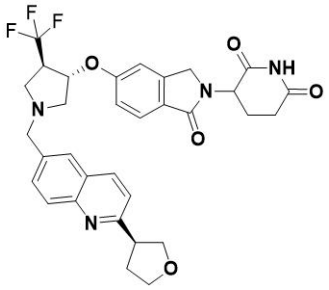
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)－メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－シクロプロピル－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(１００mg、０.１５mmol)およびベンゼンスルホン酸(７０mg、０.４４mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液を６

０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムを注意深くｐＨ約７まで添加してゆっくり中和した。次いで、上記混合物をジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、次の条件の分取Chiral SFC：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを１１分間かけて；波長：２２０／２５４nm；ＲＴ$_1$(分)：８.８４；サンプル溶媒：エタノールＨＰＬＣ；注入量：０.５mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１６mg、０.０２７mmol、１８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 10.94 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64-7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.12-7.08 (m, 2H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.05-5.03 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.00-3.96 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.58-3.43 (m, 2H), 3.27-3.05 (m, 2H), 2.99-2.52 (m, 7H), 2.46-2.26 (m, 2H), 2.04-1.78 (m, 6H), 1.19-1.01 (m, 2H), 0.87-0.83 (m, 2H); MS (ESI) m/z 595.3 [M+1]$^+$.

【０７１８】

実施例Ｓ１６０．３－(１－オキソ－５－((１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８３】



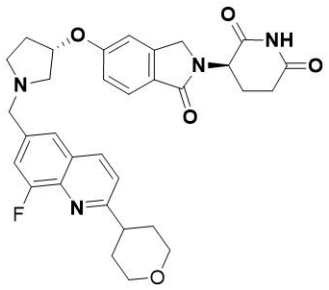
３－(１－オキソ－５－((１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。予め１５分間撹拌した撹拌した(Ｓ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５０mg、０.２２mmol)、３－(１－オキソ－５－((４－(トリフルオロメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１０５mg、０.２４mmol)、酢酸(０.０１mL)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１７mg、０.５５mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：sunfire preparative C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μｍ　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１０Ｂ～３０Ｂを１０分間；２５４／２１０nm；ＲＴ$_1$：９.６７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.５mg、０.０６mmol、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d$_6$) δ 8.30-8.22 (m, 1H), 7.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 2.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.16-4.97 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 17.6, 2.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 17.4, 7.6 Hz, 1H), 4.1

2 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.93-3.67 (m, 5H), 3.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 3.24-3.13 (m, 1H), 3.02-2.76 (m, 3H), 2.65-2.53 (m, 2H), 2.44-2.15 (m, 3H), 2.07-1.91 (m, 1H); MS (ESI) m/z 609.3 $[M+1]^+$.

【０７１９】

実施例Ｓ１６１．(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８４】

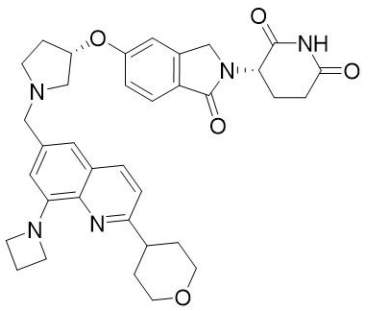


(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。８－フルオロ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５００mg、１.９２mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１ｇ、２.２６mmol)およびトリエチルアミン(０.８mL、５.７４mmol)のジクロロメタン(２０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１ｇ、４.７２mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、窒素でジクロロメタンを除去し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、残渣をさらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣ(カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：６０％Ｂ～６０％Ｂを１３.５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：９.１４６；RT_2(分)：１１.５１８；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.７５mL；ランの回数：４)および次の条件の分取ＨＰＬＣ(カラム：sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３０％Ｂを７分間かけて、３０％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.０７)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１３６.３mg、０.２４mmol、１２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 1H), 7.69 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.59-7.57 (m, 2H), 7.51-7.49 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.04-3.94 (m, 2H), 3.87-3.70 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 3.02-2.76 (m, 2H), 2.79-2.64 (m, 4H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 6H); MS (ESI) m/z 573.2 $[M+1]^+$.

【０７２０】

実施例Ｓ１６２．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－(アゼチジン－１－イル)－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８５】



８－(アゼチジン－１－イル)－６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した６－ブロモ－８－ヨード－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(５００mg、１.２mmol)、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド(３４５mg、３.５９mmol)、４,５－ビス(ジフェニルホスフィノ)－９,９－ジメチルキサンテン(１４０mg、０.２４mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(１１０mg、０.１２mmol)およびアゼチジン(７５mg、１.３１mmol)のトルエン(１０mL)溶液を６０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００mg、０.５８mmol、４８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 347.2 [M+1]$^+$.

【０７２１】

８－(アゼチジン－１－イル)－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。８－(アゼチジン－１－イル)－６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(２５０mg、０.７２mmol)、酢酸パラジウム(５０mg、０.２２mmol)、Ｎ,Ｎ,Ｎ’,Ｎ’－テトラメチルエチレンジアミン(２５０mg、２.１６mmol)およびブチルジ－１－アダマンチルホスフィン(８３mg、０.２３mmol)の混合物のトルエン(２０mL)溶液を１００℃で６０時間、５０バール一酸化炭素／水素(１：１)下に撹拌した。褐色溶液にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(６０mg、０.２０mmol、２８％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 297.2 [M+1]$^+$.

【０７２２】

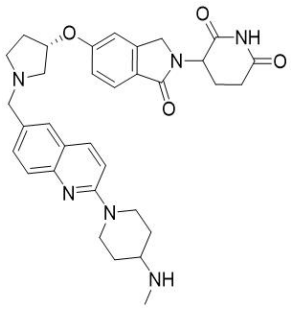
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－(アゼチジン－１－イル)－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。８－(アゼチジン－１－イル)－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１３mmol)、(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(６０mg、０.１４mmol)、塩化亜鉛(０.７Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.４mL、０.２８mmol)およびナトリウムシアノボロハイドライド(１９mg、０.３１mmol)のエタノール(３mL)溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを３３分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：２２.９８；RT_2(分)：３０.４１；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.

６ｍＬ；ランの回数：２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(４.２mg、０.００６６mmol、５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 6.61 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.11 (m, 2H), 4.50-4.32 (m, 6H), 4.11-3.99 (m, 4H), 3.61 (m, 2H), 3.28-3.16 (m, 3H), 3.13-3.04 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.81-2.72 (m, 1H), 2.54-2.35 (m, 2H), 2.20-1.87 (m, 7H); MS (ESI) m/z 610.2 [M+1]$^+$.

【０７２３】

実施例Ｓ１６３．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－(メチルアミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８６】



メチル ２－(４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート。化合物メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(２００mg、０.９０mmol)およびｔｅｒｔ－ブチルメチル(ピペリジン－４－イル)カルバメート(９６６mg、４.５１mmol)の混合物のエタノール(１０mL)溶液を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮して、表題化合物(３００mg、０.７５mmol、８３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 400.1 [M+1]$^+$.

【０７２４】

ｔｅｒｔ－ブチル(１－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)ピペリジン－４－イル)(メチル)カルバメート。メチル ２－(４－((ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート(２８０mg、０.７０mmol)のＴＨＦ(１５mL)溶液に、０℃でリチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ ＴＨＦ溶液、０.６０mL、１.５０mmol)を０℃で滴加した。０℃で２時間撹拌後、反応混合物を水でクエンチし、逆相フラッシュ(１０～６０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(２５０mg、０.６７mmol、９５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 372.1 [M+1]$^+$.

【０７２５】

ｔｅｒｔ－ブチル(１－(６－ホルミルキノリン－２－イル)ピペリジン－４－イル)(メチル)カルバメート。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル(１－(６－(ヒドロキシメチル)キノリン－２－イル)ピペリジン－４－イル)－(メチル)カルバメート(２７０mg、０.７３mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、二酸化マンガン(１２６４mg、１４.５４mmol)を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(２００mg、０.５４mmol、７４％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 370.1 [M+1]$^+$.

【０７２６】

ｔｅｒｔ－ブチル(１－(６－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－イル)ピペリジン－４－イル)(メチル)カルバメート。ｔｅｒｔ－ブチル(１－(６－ホルミルキノリン－２－イル)ピペリジン－４－イル)(メチル)カルバメート(１００

mg、０.２７mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９２mg、０.２１mmol)およびトリエチルアミン(０.０７mL、０.５３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６８mg、０.７９mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(５０mg、０.０７mmol、２７％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 683.5 $[M+1]^+$.

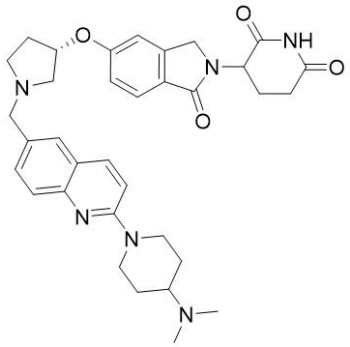
【０７２７】

３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－(メチルアミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル(１－(６－(((３Ｓ)－３－((２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－イル)メチル)キノリン－２－イル)ピペリジン－４－イル)(メチル)カルバメート(５０mg、０.０７mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ＴＦＡ(２mL、２６.１２mmol)を室温で添加し、得られた溶液を２時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：４％Ｂ～１７％Ｂを１０分間かけて、１７％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：９.６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１２.９mg、０.０２mmol、３１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.10-7.91 (m, 3H), 7.73-7.54 (m, 2H), 7.18-6.99 (m, 2H), 5.31 (s, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 4.66 (d, J = 9.6 Hz, 4H), 4.45 (m, 2H), 3.67 (m, 4H), 3.51-3.44 (m, 4H), 2.90 (m, 1H), 2.79 (m, 4H), 2.63-2.33 (m, 5H), 2.16 (m, 1H), 1.85 (m, 2H); MS (ESI) m/z 583.3 $[M+1]^+$.

【０７２８】

実施例Ｓ１６４．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８７】



メチル ２－(４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(３００mg、１.３５mmol)およびＮ、Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン(８６７mg、６.７７mmol)の混合物のエタノール(１０mL)溶液を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。溶液を濃縮して、表題化合物(３００mg、０.９６mmol、７１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 314.1 $[M+1]^+$.

【０７２９】

(２－(４－(ジメチルアミノ)ピペリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メタノール。メ

チル 2－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)キノリン－6－カルボキシラート(280mg、0.89mmol)のTHF(15mL)溶液に、0℃でリチウムアルミニウムハイドライド(2.5M THF溶液、0.5mL、1.25mmol)を添加した。0℃で2時間撹拌後、反応混合物を水でクエンチし、5分間撹拌した。混合物を濾過し、反応混合物を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(100～40%アセトニトリル＋0.05%重炭酸アンモニウム水溶液、20分間かけて)で精製して、表題化合物(170mg、0.60mmol、67%収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 286.1 $[M+1]^+$.

【0730】

2－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)キノリン－6－カルボアルデヒド。撹拌した(2－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)キノリン－6－イル)メタノール(170mg、0.6mmol)のジクロロメタン(6mL)溶液に、二酸化マンガン(1036mg、11.91mmol)を室温で12時間添加した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(150mg、0.53mmol、89%収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 284.3 $[M+1]^+$.

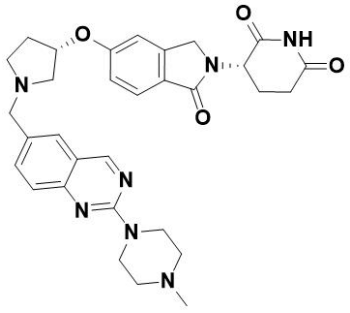
【0731】

3－(5－(((S)－1－((2－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)キノリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン。2－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)キノリン－6－カルボアルデヒド(100mg、0.35mmol)、3－(1－オキソ－5－(((S)－ピロリジン－3－イル)オキシ)イソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン；2,2－2－トリフルオロ酢酸(120mg、0.27mmol)およびトリエチルアミン(0.10mL、0.70mmol)のジクロロメタン(5mL)溶液に、トリアセトキシボロハイドライド(220mg、1.04mmol)を添加した。混合物を12時間、室温で窒素下に雰囲気で撹拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(0～10%メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取HPLCで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム30×150mm 5μm；移動相A：水(0.05%TFA)、移動相B：アセトニトリル；流速：60mL／分；勾配：2%B～15%Bを7分間かけて、15%B；波長：254／220nm；RT_1(分)：6.4。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(46.1mg、0.077mmol、22%収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.34 (m, 1H), 8.09-7.90 (m, 3H), 7.74-7.53 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.31 (m, 1H), 5.10-5.05 (m, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.64 (m, 2H), 4.51-4.38 (m, 2H), 3.86-3.58 (m, 5H), 3.46 (t, J = 13.1 Hz, 2H), 3.00-2.90 (m, 7H), 2.83-2.74 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.50-2.31 (m, 4H), 2.24-2.12 (m, 1H), 2.06-1.93 (m, 2H); MS (ESI) m/z 597.2 $[M+1]^+$.

【0732】

実施例S165.(S)－3－(5－(((S)－1－((2－(4－メチルピペラジン－1－イル)キナゾリン－6－イル)メチル)ピロリジン－3－イル)オキシ)－1－オキソイソインドリン－2－イル)ピペリジン－2,6－ジオン

【化188】



6－ブロモ－2－(4－メチルピペラジン－1－イル)キナゾリン。6－ブロモ－2－クロ

ロキナゾリン(１ｇ、４.１１mmol)のＮＭＰ(１０mL)溶液に、１－メチルピペラジン(２.０５ｇ、２０.４７mmol)を室温で添加し、溶液を１５０℃で１時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を逆相フラッシュ(３０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.２０ｇ、３.９０mmol、９５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 307.1 [M+1]$^+$.

【０７３３】

２－(４－メチルピペラジン－１－イル)－６－ビニルキナゾリン。６－ブロモ－２－(４－メチルピペラジン－１－イル)キナゾリン(７００mg、２.２８mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(４mL)溶液に、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム(６１１mg、４.５３mmol)、炭酸ナトリウム(４８３mg、４.５６mmol)、[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)(１８６mg、０.２６mmol)を添加し、混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(３０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(３００mg、１.１７mmol、５１％収率)を得た。MS (ESI) m/z 255.2 [M+1]$^+$.

【０７３４】

２－(４－メチルピペラジン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。２－(４－メチルピペラジン－１－イル)－６－ビニルキナゾリン(３００mg、１.１７mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(７mL)および水(７mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(４４mg、０.１２mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(２７７mg、２.３６mmol)、クエン酸(４９６mg、２.５８mmol)を室温で添加した。混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(５０７mg、２.３５mmol)を上記混合物に添加し、混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(１８０mg、０.７０mmol、６０％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 257.2 [M+1]$^+$.

【０７３５】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－メチルピペラジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。２－(４－メチルピペラジン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(１８０mg、０.７０mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(２５０mg、０.６２mmol)のＴＨＦ(７mL)溶液に、酢酸(０.１mL)を添加し、混合物を室温で３０分間窒素下に撹拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２００mg、０.９４mmol)を上記混合物に添加し、室温で５時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２３０mg、０.３６mmol、５１％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 644.2 [M+1]$^+$.

【０７３６】

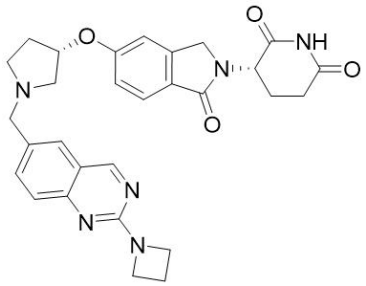
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－メチルピペラジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－メチルピペラジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(２３０mg、０.３６mmol)のアセトニトリル(７mL)溶液に、ベンゼンスルホン酸(１７０mg、１.０８mmol)を添加し、混合物を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得

られた混合物に少量の飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF-3、４.６×５０ｍｍ；３μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝３０：７０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ)。純粋なフラクションを蒸発させ、残渣を０.５％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(４０.５mg、０.０７１mmol、２０％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.95 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.97 (m, 1H), 5.10-4.98 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.93 (m, 3H), 3.76 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.90-2.87 (m, 1H), 2.73 (m, 5H), 2.63-2.54 (m, 2H), 2.45 (m, 3H), 2.41-2.33 (m, 3H), 2.01-1.93 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H); MS (ESI) m/z 570.3 $[M+1]^+$.

【０７３７】

実施例Ｓ１６６．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(アゼチジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１８９】



２－(アゼチジン－１－イル)－６－ブロモ－キナゾリン。６－ブロモ－２－クロロ－キナゾリン(８００mg、３.２９mmol)およびアゼチジン(１８７mg、３.２９mmol)の混合物のＤＭＦ(２０mL)溶液に、トリエチルアミン(１.３４mL、９.８６mmol)を添加した。得られた溶液を２時間、１００℃で、窒素下に撹拌した。溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(８５０mg、３.２２mmol、９８％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 266.1 $[M+1]^+$.

【０７３８】

２－(アゼチジン－１－イル)－６－ビニル－キナゾリン。２－(アゼチジン－１－イル)－６－ブロモ－キナゾリン(５００mg、１.８９mmol)およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(２５５mg、１.８９mmol)の１,４－ジオキサン(２０mL)および水(４mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(３０８mg、０.３８mmol)および炭酸ナトリウム(６０２mg、５.６８mmol)を室温で添加した。反応物を９０℃に加熱し、５時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～６０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３００mg、１.４２mmol、７５％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 212.2 $[M+1]^+$.

【０７３９】

２－(アゼチジン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。２－(アゼチジン－１－イル)－６－ビニル－キナゾリン(３００mg、１.４２mmol)、オスミウム酸カリウム(５２mg、０.１４mmol)および４－メチルモルホリンｎ－オキシド(３３２mg、２.８４

mmol)の１－ブタノール(１０mL)および水(１０mL)溶液に、クエン酸(５４５mg、２.８４mmol)を室温で添加し、反応混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(９１１mg、４.２６mmol)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(２００mg、０.９４mmol、６６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 214.0 $[M+1]^+$.

【０７４０】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(アゼチジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。撹拌した２－(アゼチジン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(１５０mg、０.７０mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル(Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(８５１mg、２.１１mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２９８mg、１.４１mmol)を添加した。反応溶液を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。溶液を蒸発させおよび残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(１００mg、０.１７mmol、２４％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 601.4 $[M+1]^+$.

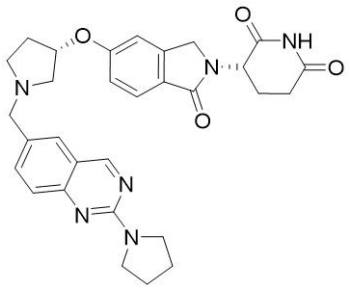
【０７４１】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(アゼチジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(アゼチジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(１８０mg、０.２９mmol)およびベンゼンスルホン酸(１２０mg、０.７６mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、重炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ約７にゆっくり中和した。次いで、上記混合物をジクロロメタンで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、次の条件の分取Chiral SFC：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；流速：２０mL／分；勾配：７０％Ｂ～７０％Ｂを２４分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１１.２０；RT_2(分)：１９.８６；サンプル溶媒：エタノールＨＰＬＣ；注入量：２mL；ランの回数：３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５９mg、０.１１mmol、３８％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.85-7.70 (m, 2H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.06-5.03 (m, 1H), 4.99-4.97 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.12 (m, 4H), 3.73-3.68 (m, 2H), 2.99-2.83 (m, 2H), 2.79-2.66 (m, 2H), 2.60-2.54 (m, 2H), 2.44-2.30 (m, 4H), 1.97-1.95 (m, 1H), 1.88-1.78 (m, 1H); MS (ESI) m/z 527.2 $[M+1]^+$.

【０７４２】

実施例Ｓ１６７．(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９０】



６－ブロモ－２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン。化合物６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(３００mg、１.２３mmol)およびピロリジン(４３８mg、６.１６mmol)の混合物のエタノール(６mL)溶液を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応溶液を濃縮して、表題化合物(２６０mg、０.９３mmol、７６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 277.9 $[M+1]^+$.

【０７４３】

２－(ピロリジン－１－イル)－６－ビニルキナゾリン。撹拌した６－ブロモ－２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン(２６０mg、０.９３mmol)およびカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(１５０mg、１.１２mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１０８mg、０.０９mmol)および炭酸セシウム(６０７mg、１.８７mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、反応混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１６０mg、０.７１mmol、７６％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 226.1 $[M+1]^+$.

【０７４４】

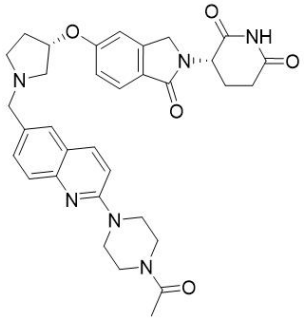
２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(ピロリジン－１－イル)－６－ビニルキナゾリン(１６０mg、０.７１mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(３mL)および水(３mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(８３mg、０.７１mmol)、オスミウム酸カリウム(２６mg、０.０７mmol)およびクエン酸(１３６mg、０.７１mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(１５２mg、０.７１mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００mg、０.４４mmol、６２％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 228.1 $[M+1]^+$.

【０７４５】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート。２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.４４mmol)、ｔｅｒｔ－ブチルｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(２６６mg、０.５８mmol)および酢酸(０.０２mL、０.４４mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３３mg、１.１mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１５０mg、０.２４mmol、５５％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 615.2 $[M+1]^+$.

【０７４６】
(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(ピロリジン－１－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(１５０mg、０.２４mmol)およびベンゼンスルホン酸(１２０mg、０.７６mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ約７に酸性化し、クロロホルムで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をさらにシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)および次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF-3、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝３０：７０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５mL。純粋フラクションを蒸発させ、０.１％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(１２.８mg、０.０２３mmol、１０％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 7.76-7.57 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.10-4.96 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 2H), 3.59 (m, 4H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.78-2.66 (m, 2H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.48-2.41 (m, 1H), 2.35-2.31 (m, 2H), 1.96 (m, 5H), 1.87-1.76 (m, 1H); MS (ESI) m/z 541.2 [M+1]$^{+}$.

【０７４７】
実施例Ｓ１６８．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化１９１】



１－(４－(６－ブロモキノリン－２－イル)ピペラジン－１－イル)エタン－１－オン。撹拌した６－ブロモ－２－クロロキノリン(１.０ｇ、４.１２mmol)および１－(ピペラジン－１－イル)エタン－１－オン(１.５９ｇ、１２.３７mmol)のＮＭＰ(１０mL)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(２.７４mL、１６.４９mmol)を０℃で添加した。反応物を１２時間、１５０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を逆相フラッシュ(１０～６０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１.２ｇ、３.５４mmol、８６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 334.0 [M+1]$^{+}$.

【０７４８】
１－(４－(６－ビニルキノリン－２－イル)ピペラジン－１－イル)エタン－１－オン。１－(４－(６－ブロモキノリン－２－イル)ピペラジン－１－イル)エタン－１－オン(６００mg、１.８０mmol)、トリフルオロ(ビニル)ホウ酸カリウム(４８４mg、３.５９mmol)および炭酸ナトリウム(５７０mg、５.３９mmol)の混合物の１,４－ジオキサン(５mL)および水(０.５０mL)溶液に、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)

ジクロロメタン付加物(１４６ｍｇ、０.１９ｍｍｏｌ)を添加し、反応物を２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５０ｍｇ、１.２４ｍｍｏｌ、６８％収率)を黄色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 282.0 [M+1]$^+$.

【０７４９】

２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した１－(４－(６－ビニルキノリン－２－イル)ピペラジン－１－イル)エタン－１－オン(３５０ｍｇ、１.２４ｍｍｏｌ)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(２９１ｍｇ、２.４９ｍｍｏｌ)およびクエン酸(４７７ｍｇ、２.４９ｍｍｏｌ)の混合物のｔｅｒｔ－ブタノール(５ｍＬ)および水(５ｍＬ)溶液に、オスミウム酸カリウム(４１ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)を室温で添加した。反応物を１２時間、室温で撹拌した。上記混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(８０５ｍｇ、３.７３ｍｍｏｌ)を０℃で添加した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２４０ｍｇ、０.８４ｍｍｏｌ、６７％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 284.2 [M+1]$^+$.

【０７５０】

ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－アミノ－５－オキソペンタノエート。撹拌した２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１２０ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)、酢酸(０.０１ｍＬ)およびｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(酢酸塩、１９６ｍｇ、０.４２ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液予め１５分間撹拌した溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２４ｍｇ、１.０６ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(９０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ、２９％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 671.4 [M+1]$^+$.

【０７５１】

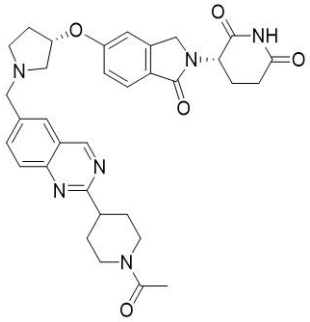
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌したｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－アミノ－５－オキソペンタノエート(９０ｍｇ、０.１２ｍｍｏｌ)およびベンゼンスルホン酸(６４ｍｇ、０.４１ｍｍｏｌ)のアセトニトリル(５ｍＬ)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を室温に冷却し、緩衝液(０.０５％リン酸二水素カリウムおよび０.０５％リン酸二カリウムの水溶液)でｐＨ約７までゆっくり中和し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～７％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１；流速：１７ｍＬ／分；勾配：７０％Ｂ～７０％Ｂを１４分間かけて；波長：２２０／２５４ｎｍ；RT_1(分)：９.７１；RT_2(分)：１３.１８；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：２.４ｍＬ。純粋フラクションを蒸発させ、０.１％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(２８.２ｍｇ、０.０４７ｍｍｏｌ、３９％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.94 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 2H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.09 (m, 1H), 7.00 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 5.08-5.01 (m, 2H), 4.37

(d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.76-3.72 (m, 4H), 3.67-3.64 (m, 2H), 3.58-3.56 (m, 4H), 3.00-2.93 (m, 1H), 2.91-2.85 (m, 1H), 2.80-2.73 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.38-2.31 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 1.98-1.95 (m, 1H), 1.86-1.80 (m, 1H); MS (ESI) m/z 597.2 $[M+1]^+$.

【０７５２】

実施例Ｓ１６９．(Ｓ)－３－(５－((Ｓ)－１－((２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９２】



１－アセチル－Ｎ－(２－アミノ－５－ブロモベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド。撹拌した１－アセチルピペリジン－４－カルボニルクロライド(１．８ｇ、９．５０ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(７．３０ｍＬ、５２．４ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(３０ｍＬ)溶液に、２－(アミノメチル)－４－ブロモアニリン(８５０ｍｇ、４．２３ｍｍｏｌ)を０℃で１０分間添加した。上記混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１．６ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、４８％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 354.0 $[M+1]^+$.

【０７５３】

１－(４－(６－ブロモ－１,４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン。撹拌した１－アセチル－Ｎ－(２－アミノ－５－ブロモベンジル)ピペリジン－４－カルボキサミド(１．１０ｇ、３．１１ｍｍｏｌ)の酢酸(１０ｍＬ)溶液を１００℃で１２時間撹拌した。得られた混合物を濃縮して、表題化合物を橙色油状物として得た。MS (ESI) m/z 336.0 $[M+1]^+$.

【０７５４】

１－(４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン。撹拌した１－(４－(６－ブロモ－１,４－ジヒドロキナゾリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン(１．００ｇ、２．９７ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(３０ｍＬ)溶液に、二酸化マンガン(５．１８ｇ、５９．４８ｍｍｏｌ)を室温で添加した。反応混合物を室温で１２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(８００ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ、８１％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 334 $[M+1]^+$.

【０７５５】

１－(４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン。撹拌した１－(４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン(４００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ)およびカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(１９２ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(５ｍＬ)および水(０．５ｍＬ)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１３８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(７７８ｍｇ、２．３９ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物を水および酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２５０ｍｇ、０．８９ｍｍ

ol、７４％収率)を明黄色固体として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ２８１［Ｍ+１］$^{+}$.

【０７５６】

２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した１－(４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン(１７０ｍｇ、０.６０ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(４ｍＬ、０.３ｍｍｏｌ)および水(４ｍＬ、０.３ｍｍｏｌ)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(１４１ｍｇ、１.２１ｍｍｏｌ)、オスミウム酸カリウム(２２ｍｇ、０.０６ｍｍｏｌ)およびクエン酸(２３２ｍｇ、１.２１ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(３８７ｍｇ、１.８１ｍｍｏｌ)を添加し、さらに１時間撹拌した。得られた混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１００ｍｇ、０.３５ｍｍｏｌ、５８％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ/ｚ ２８３［Ｍ+１］$^{+}$.

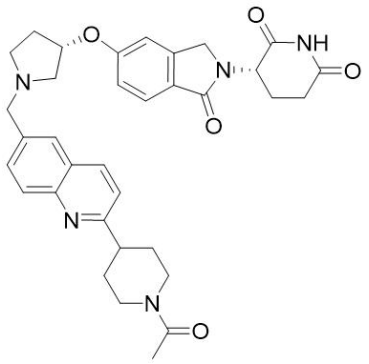
【０７５７】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(８０ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)、(３Ｓ)－３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(９６ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(５６ｍｇ、０.５６ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１７６ｍｇ、０.８３ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５ｃｍ、５μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：１８ｍＬ／分；勾配：８０％Ｂ～５０％Ｂを１３分間かけて；波長：２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$_{1}$(分)：８.５２；ＲＴ$_{2}$(分)：１０.６９；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.８ｍＬ；ランの回数：５および次の条件の分取ＨＰＬＣ：カラム：X select CSH C18 OBDカラム３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０ｍＬ／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４ｎｍ；ＲＴ$_{1}$(分)：８.５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３６.１ｍｇ、０.０６ｍｍｏｌ、２１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.28-7.84 (m, 4H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 2H), 4.47 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.41 - 4.21 (m, 2H), 3.99-3.77 (m, 3H), 3.23-3.19 (m, 2H), 3.01-2.70 (m, 5H), 2.67-2.54 (m, 2H), 2.38-2.34 (m, 2H), 2.05 (s, 6H), 1.92-1.63 (m, 3H); MS (ESI) m/z 597.3 [M+1]$^{+}$.

【０７５８】

実施例Ｓ１７０.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９３】



ｔｅｒｔ－ブチル ４－(６－ブロモキノリン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート。撹拌した(２－アミノ－５－ブロモ－フェニル)メタノール(１.５ｇ、７.４２ｍｍｏｌ)およびｔｅｒｔ－ブチル ４－アセチルピペリジン－１－カルボキシラート(１.６９ｇ、７.４２ｍｍｏｌ)のトルエン(２０ｍＬ)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(８９０ｍｇ、１１.１４ｍｍｏｌ)を添加した。得られた混合物を１１０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.５ｇ、３.８３ｍｍｏｌ、５２％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 393.1 [M+1]$^+$.

【０７５９】

６－ブロモ－２－(ピペリジン－４－イル)キノリン。ｔｅｒｔ－ブチル ４－(６－ブロモキノリン－２－イル)ピペリジン－１－カルボキシラート(１.５ｇ、３.８３ｍｍｏｌ)の混合物のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、塩酸(２Ｍジオキサン溶液、８ｍＬ)および１,４－ジオキサン(８ｍＬ)を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.２ｇ、４.１２ｍｍｏｌ、６１％収率)を白色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 292.9 [M+1]$^+$.

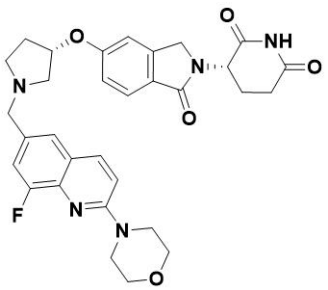
【０７６０】

１－(４－(６－ブロモキノリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン。６－ブロモ－２－(ピペリジン－４－イル)キノリン(１.２ｇ、４.１２ｍｍｏｌ)およびＮ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.６９ｍＬ、４.１２ｍｍｏｌ)の混合物のジクロロメタン(２０ｍＬ)溶液に、塩化アセチル(４８５ｍｇ、６.１８ｍｍｏｌ)を、０℃で窒素下に添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１ｇ、３.００ｍｍｏｌ、７３％収率)を白色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 333.1 [M+1]$^+$.

【０７６１】

１－(４－(６－ビニルキノリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン。１－(４－(６－ブロモキノリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン(１００ｍｇ、３ｍｍｏｌ)およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(４０５ｍｇ、３ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(２０ｍＬ)および水(４ｍＬ)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(４８９ｍｇ、０.６０ｍｍｏｌ)および炭酸ナトリウム(９５４ｍｇ、９ｍｍｏｌ)を室温で添加した。反応物を９０℃に加熱し、５時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(５２０ｍｇ、１.８６ｍｍｏｌ、６２％収率)を白色固体として得た。ＭＳ (ESI) m/z 281.2 [M+1]$^+$.

【０７６２】
２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。１－(４－(６－ビニルキノリン－２－イル)ピペリジン－１－イル)エタン－１－オン(５２０mg、１.８５mmol)、オスミウム酸カリウム(６８mg、０.１９mmol)および４－メチルモルホリンＮ－オキシド(４３４mg、３.７１mmol)の１－ブタノール(２０mL)および水(２０mL)溶液に、クエン酸(７１２mg、３.７１mmol)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(１１９０mg、５.５６mmol)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(３５０mg、１.２４mmol、６７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 283.2 [M+1]$^+$.
【０７６３】
ｔｅｒｔ－ブチル (４Ｓ)－４－[５－[(３Ｓ)－１－[[２－(１－アセチル－４－ピペリジル)－６－キノリル]メチル]ピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]－５－アミノ－５－オキソ－ペンタノエート。撹拌した２－(１－アセチル－４－ピペリジル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１５０mg、０.５３mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル (４Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ペンタノエート(３００mg、０.７４mmol)のＴＨＦ(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２５mg、１.０６mmol)を添加した。得られた混合物を１２時間、室温で撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(１２０mg、０.１８mmol、３４％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 670.4 [M+1]$^+$.
【０７６４】
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－(１－アセチルピペリジン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－アミノ－５－オキソペンタノエート(２６０mg、０.３９mmol)およびベンゼンスルホン酸(１８５mg、１.１７mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、緩衝液溶液重炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ約７にゆっくり中和した。次いで、上記混合物をジクロロメタンで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、次の条件の分取Chiral SFC：カラム：Chiralpak IF-3、４.６×５０mm、３μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝４０：６０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ)。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(９２mg、０.１５mmol、３９％収率)を黄色半固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 2H), 4.53 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.88-3.72 (m, 2H), 3.27-3.04 (m, 3H), 3.02-2.82 (m, 2H), 2.82-2.50 (m, 4H), 2.35 (m, 2H), 2.01-1.80 (m, 8H), 1.64-1.62 (m, 1H); MS (ESI) m/z 596.2 [M+1]+.
【０７６５】
実施例Ｓ１７１. (Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イ

ル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化１９４】


４－(６－ブロモ－８－フルオロキノリン－２－イル)モルホリン。６－ブロモ－２－クロロ－８－フルオロキノリン(４００mg、１.５４mmol)のＮＭＰ(１０mL)溶液に、モルホリン(６７２mg、７.７１mmol)を添加した。得られた混合物を１５０℃で１時間、窒素下に撹拌した。混合物を逆相フラッシュ(３０～１００％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、３０分間かけて)で精製して、表題化合物(６５０mg、２.０mmol、９３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 311.1 $[M+1]^+$.
【０７６６】
４－(８－フルオロ－６－ビニルキノリン－２－イル)モルホリン。４－(６－ブロモ－８－フルオロキノリン－２－イル)モルホリン(６５０mg、２.１mmol)、炭酸ナトリウム(４２０mg、４.０mmol)およびカリウム水素化カリウムトリフルオロ(ビニル)ホウ素(５４５mg、４.０mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)および水(２mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(１５０mg、０.１８mmol)を添加した。混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３５０mg、１.２９mmol、６２％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 259.2 $[M+1]^+$.
【０７６７】
８－フルオロ－２－モルホリノキノリン－６－カルボアルデヒド。４－(８－フルオロ－６－ビニルキノリン－２－イル)モルホリン(３５０mg、１.３６mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(５mL)および水(５mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(５０mg、１.３６mmol)、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(３１７mg、２.７mmol)およびクエン酸(５７０mg、１.３６mmol)を添加した。混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(０.３９mL、２.７mmol)を上記混合物に添加し、室温で１時間、窒素下に撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウムを添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２６０mg、０.９９mmol、７３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 261.2 $[M+1]^+$.
【０７６８】
ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。８－フルオロ－２－モルホリノキノリン－６－カルボアルデヒド(１３０mg、０.５０mmol)のＴＨＦ(６mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート(２３２mg、０.５８mmol)、酢酸(０.０５mL、０.７mmol)。３０分間撹拌後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２１２mg、１mmol)を上記混合物に添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を逆相フラッシュ(５～７０％アセトニトリル＋０.

０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１６０mg、０.２４mmol、４９％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 648.2 [M+1]+.

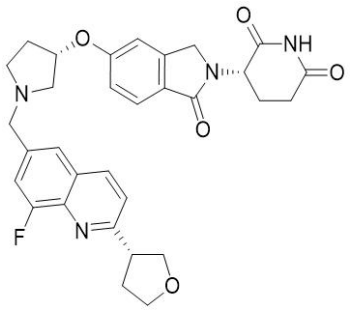
【０７６９】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１８８.１mg、０.２５mmol)のアセトニトリル(７mL)溶液に、ベンゼンスルホン酸(１１７mg、０.７４mmol)を添加した。得られた混合物を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量の飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：１５mL／分；勾配：４０％Ｂ～４０％Ｂを３０分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１９.８０８；RT_2(分)：２７.９８８；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１mL；ランの回数：３。純粋なフラクションを蒸発させ、残渣を０.５％ギ酸に溶解し／水および凍結乾燥して、表題化合物(３７mg、０.０６mmol、２５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.17-8.06 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.37-7.26 (m, 2H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 5.06-5.04 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.76-3.63 (m, 10H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.84-2.65 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.36 (m, 2H), 1.97 (m, 1H), 1.88-1.76 (m, 1H); MS (ESI) m/z 574.2 [M+1]+.

【０７７０】

実施例Ｓ１７２.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９５】



６－ブロモ－８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－キノリン。撹拌した１－テトラヒドロフラン－３－イルエタノン(１.４０ｇ、１２.２７mmol)および(２－アミノ－５－ブロモ－３－フルオロ－フェニル)メタノール(４.０５ｇ、１８.４０mmol)のトルエン(５０mL)溶液に、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシド(１４７１mg、１８.４０mmol)を一度に添加した。得られた混合物を１１０℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(７００mg、２.３６mmol、１９％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 297.9

[M+1]+.
【０７７１】
８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－ビニル－キノリン。６－ブロモ－８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－キノリン(７００mg、２.３６mmol)およびビニルトリフルオロホウ酸カリウム(６３８mg、４.７３mmol)の１,４－ジオキサン(５０mL)および水(１０mL)溶液に、[１,１’－ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム－(II)(２７３mg、０.３７mmol)および炭酸ナトリウム(７５２mg、７.０９mmol)を室温で添加した。反応物を９０℃に加熱し、５時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(３８０mg、１.５６mmol、６６％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 244.2 [M+1]+
【０７７２】
８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－キノリン－６－カルボアルデヒド。８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－ビニル－キノリン(３８０mg、１.５６mmol)、オスミウム酸カリウム(５７mg、０.１６mmol)および４－メチルモルホリンｎ－オキシド(３６５mg、３.１２mmol)の１－ブタノール(２０mL)および水(２０mL)溶液に、クエン酸(５９９mg、３.１２mmol)を、室温で添加し、得られた混合物を室温で４時間撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(１００２mg、４.６９mmol)を、上記混合物に０℃で数回に分けて添加し、得られた混合物を室温で２時間撹拌した。混合物にｐＨ約７まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(２６０mg、１.０６mmol、６８％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 246.2 [M+1]+.
【０７７３】
ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｓ)－５－アミノ－４－[５－[(３Ｓ)－１－[(８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－キノリル)メチル]ピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]－５－オキソ－ペンタノエート。撹拌した混合物８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－キノリン－６－カルボアルデヒド(２００mg、０.８２mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ペンタノエート(３２９mg、０.８２mmol)および塩化亜鉛(０.７Ｍ　ＴＨＦ溶液、２mL、１.４０mmol)のエタノール(５mL)溶液に、ナトリウムシアノボロハイドライド(１５０mg、２.３８mmol)を数回に分けて添加し、８０℃で１時間、窒素下に撹拌した。反応混合物に、ＤＭＳＯ、濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～７０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１８０mg、０.２８mmol、３４％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 633.4 [M+1]+.
【０７７４】
(３Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル（４Ｓ)－５－アミノ－４－[５－[(３Ｓ)－１－[(８－フルオロ－２－テトラヒドロフラン－３－イル－６－キノリル)メチル]ピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]－５－オキソ－ペンタノエート(２４０mg、０.３８mmol)およびベンゼンスルホン酸(１７９mg、１.１４mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、緩衝液溶液重炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ約７までゆっくり中和し、ジクロロメタンで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、次の条件の分取Chiral SFC：カラム：Chiralpak IH－３、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチ

ルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝６０：４０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ；注入量：５mL。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(６６mg、０.１２mmol、３１％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 581.2 $[M+23]^+$.

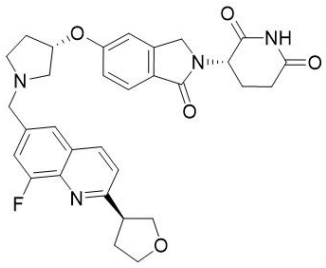
【０７７５】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(３Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１０mmol)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiral pak IH-3、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝６０：４０；流速：１mL／分；注入量：５mL)。キラルＨＰＬＣで任意にＲ異性体に割り当てた最初のピークの純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(９.１mg、０.０２mmol、１４％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.96 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.04-4.98 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.93-3.69 (m, 5H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.47-2.15 (m, 4H), 1.90-1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 559.2 $[M+1]^+$.

【０７７６】

実施例Ｓ１７３．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９６】



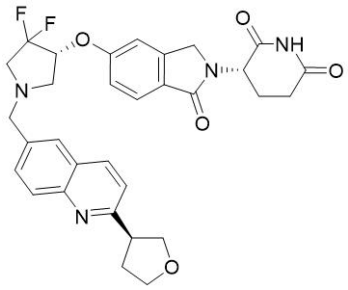
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(３Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ)－１－((８－フルオロ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(６０mg、０.１１mmol)を次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH－３、４.６×５０mm、３μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル：(エタノール：ジクロロメタン＝１：１)＝６０：４０；流速：１mL／分；勾配：０％Ｂ～０％Ｂ。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(５.６mg、０.００９６mmol、９％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, $DMSO\text{-}d_6$) δ 10.96 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 1H), 7.70 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 8.2 Hz, 2H), 7.52-7.48 (m, 1H), 7.11 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.01-6.98 (m, 1H), 5.04-5.98 (m, 2H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 3.99-3.97 (m, 1H), 3.93-3.69 (m, 5H), 3.03-2.82 (m, 2H), 2.82-2.65 (m, 2H), 2.64-2.51 (m, 2H), 2.47-

2.15 (m, 3H), 1.90-1.70 (m, 2H); MS (ESI) m/z 581.2 [M+1]+.

【０７７７】

実施例Ｓ１７４．(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９７】

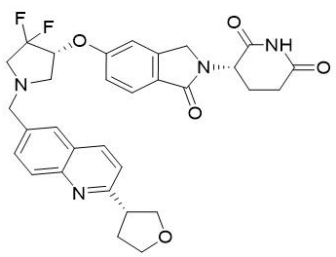


(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｓ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｓ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(８０mg、０.３５mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１８０mg、０.３８mmol)およびトリエチルアミン(８２mg、０.８２mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１５８mg、０.７５mmol)を数回に分けて添加し、反応混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを１２分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：８.９５；RT_2(分)：９.８７；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.４mL；ランの回数：６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３５mg、０.０６０mmol、１７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (m, 1H), 7.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.50-7.48 (m, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.52-4.37 (m, 2H), 4.25-4.09 (m, 2H), 4.02-3.88 (m, 3H), 3.80-3.78 (m, 1H), 3.47-3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.06-2.72 (m, 4H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.29-2.27 (m, 1H), 2.15-2.13 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.2 [M+1]+.

【０７７８】

実施例Ｓ１７５．(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９８】

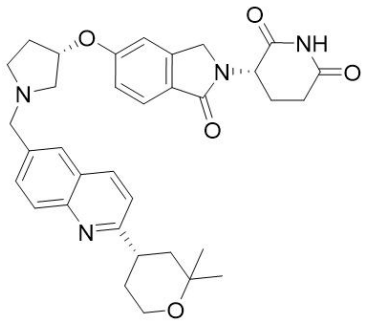


(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－[(３Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル]キノリン－６－カルボアルデヒド(７５mg、０.３３mmol)および(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５７mg、０.３３mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２７９mg、１.３２mmol)およびトリエチルアミン(０.１６mL、１.１５mmol)を添加した。得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物に少量のメタノールを添加し、シリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを１２分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：８.６２；RT_2(分)：１０.４６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.３mL；ランの回数：５。純粋なフラクションを蒸発させ、残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで再精製した：カラム：Select CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１５％Ｂ～４５％Ｂを１０分間かけて、４５％Ｂ；波長：２５４nm；RT_1(分)：７.８７。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２０.９mg、０.０３６mmol、１１％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.78-7.76 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.02-5.00 (m, 1H), 4.47 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 4.02-4.00 (m, 1H), 3.99-3.91 (m, 1H), 3.94-3.85 (m, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.44-3.42 (m, 1H), 3.21-3.19 (m, 1H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.83-2.81 (m, 1H), 2.77-2.75 (m, 1H), 2.55-2.38 (m, 2H), 2.29 (m, 1H), 2.15 (m, 1H); MS (ESI) m/z 577.1 $[M+1]^+$.

【０７７９】

実施例Ｓ１７６.(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化１９９】



Ｎ－メトキシ－Ｎ,２,２－トリメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド。２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボン酸(３ｇ、１８.９６mmol)のジクロロメタン(３０mL)溶液に、ＣＤＩ(３.３ｇ、２０.３５mmol)を、０℃で数回に分けて添加した。反応混合物を３０分間、０℃で撹拌した。次いで、Ｎ,Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン(２.１ｇ、２１.５３mmol)のジクロロメタン(２０mL)溶液を上記混合物にこの温度で滴加した。反応混合物を温め、１２時間、室温で撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、ジクロロメタンで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、飽和重炭酸ナト

リウム溶液で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(２.１ｇ、１０.４３mmol、５５％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 202.1 [M+1]$^+$.

【０７８０】

１－(２,２－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル)エタノン。Ｎ－メトキシ－Ｎ,２,２－トリメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－カルボキサミド(２.１ｇ、１０.４３mmol)のＴＨＦ(３０mL)溶液に、臭化メチルマグネシウム(１Ｍ　ＴＨＦ溶液、３１mL、３１mmol)を、０℃で滴加した。反応混合物を１２時間、室温で撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和重炭酸ナトリウム、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(１.６ｇ、１０.２４mmol、９８％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 157.0 [M+1]$^+$.

【０７８１】

６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した２－アミノ－５－ブロモベンズアルデヒド(２.１ｇ、１０.５mmol)および１－(２,２－ジメチルテトラヒドロピラン－４－イル)エタノン(１.６４ｇ、１０.５mmol)のエタノール(２０mL)溶液に、水酸化カリウム(２９４mg、５.２５mmol)を一度に添加した。得られた混合物を５０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(３.２０ｇ、１０.００mmol、９５％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 320.0 [M+1]$^+$.

【０７８２】

２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。撹拌した６－ブロモ－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(３.２ｇ、１０.００mmol)およびカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(１.６１ｇ、１１.９９mmol)の１,４－ジオキサン(３０mL)および水(３mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１.１５ｇ、１mmol)および炭酸セシウム(６.５ｇ、１９.９９mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(４０～９０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、１.２ｇ粗製生成物を得て、それを次の条件の分取キラルＨＰＬＣ(カラム：Chiralpak IG、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニアのメタノール溶液)；流速：６０mL／分；勾配：定組成３０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：９.６５；RT_2(分)：１１.３６；サンプル溶媒：メタノール－－分取；注入量：０.６mL；ランの回数：１００)で精製して、表題化合物(８００mg、２.９９mmol、３０％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 268.0 [M+1]$^+$.

【０７８３】

(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(８００mg、２.９９mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(８mL)および水(８mL)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(３５０mg、２.９９mmol)、オスミウム酸カリウム(１１mg、０.２９mmol)およびクエン酸(５７４mg、２.９９mmol)を添加した。上記混合物を室温で３時間撹拌した。次いで、混合物に過ヨウ素酸ナトリウム(６４０mg、２.９９mmol)を添加し、さらに１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、飽和炭酸ナトリウムでｐＨを約７とし酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６５０mg、２.４１mmol、８１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 270.1 [M+1]+.

【０７８４】

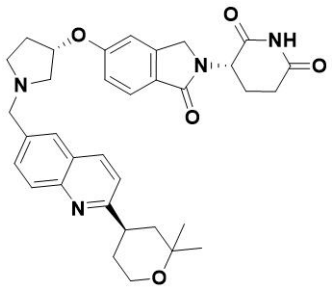
((Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラ

ン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２２mmol)、(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８０mg、０.８５mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で窒素下に雰囲気で撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：１５mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを４７分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１５.６６４；RT_2(分)：３８.１８９；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１mL；ランの回数：２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０.８mg、０.０５２mmol、２３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.96-7.80 (m, 2H), 7.64-7.61 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05-6.96 (m, 1H), 5.14-4.92 (m, 2H), 4.45-4.18 (m, 2H), 3.87-3.65 (m, 4H), 3.29 (m, 2H), 3.05-2.85 (m, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 1.96 (m, 1H), 1.87-1.64 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 583.5 $[M+1]^+$.

【０７８５】

実施例Ｓ１７７.(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２００】



(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン。撹拌した２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(３.２g、１１.９６mmol)およびカリウムトリフルオロ(ビニル)ボラヌイド(１.６１g、１１.９９mmol)の１,４－ジオキサン(３０mL)および水(３mL)溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１.１５g、１.００mmol)および炭酸セシウム(６.５g、１９.９９mmol)を添加した。上記混合物を８０℃で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(４０～９０％アセトニトリル＋０.０５％重炭酸アンモニウム水溶液、２５分間かけて)で精製して、１.２g粗製生成物を得て、それをさらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、３×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニアのメタノール溶液)；流速：６０mL／分；勾配：定組成３０％Ｂ；カラム温度(℃)：３５；背圧(バール)：１００；波長：２２０nm；RT_1(分)：９.６５；RT_2(分)：１１.３６；サンプル溶媒：メタノール－－－－－分取；注入量：

０.６ｍＬ；ランの回数：１００。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７５０ｍｇ、２.８１ｍｍｏｌ、２３％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 268.2 [M+1]$^+$.

【０７８６】

(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－６－ビニルキノリン(７５０ｍｇ、２.８１ｍｍｏｌ)のｔｅｒｔ－ブタノール(８ｍＬ)および水(８ｍＬ)溶液に、４－メチル－モルホリン４－オキシド(３２８ｍｇ、２.８１ｍｍｏｌ)、オスミウム酸カリウム(１０ｍｇ、０.２８ｍｍｏｌ)およびクエン酸(５３８ｍｇ、２.８１ｍｍｏｌ)を添加した。上記混合物を室温で３時間、窒素下に撹拌した。次いで、混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(６００ｍｇ、２.８１ｍｍｏｌ)を添加し、得られた混合物をさらに１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～４０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６００ｍｇ、２.２３ｍｍｏｌ、７９％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ESI) m/z 270 [M+1]$^+$.

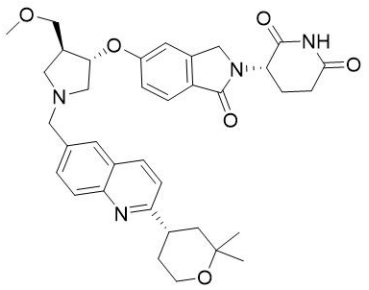
【０７８７】

(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６０ｍｇ、０.２２ｍｍｏｌ)、(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２０ｍｇ、０.２７ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(０.０６ｍＬ、０.４６ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(５ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８０ｍｇ、０.８５ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μｍ；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：１５ｍＬ／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを２８分間かけて；波長：２２０／２５４ｎｍ；ＲＴ$_1$(分)：１４.９８６；ＲＴ$_2$(分)：２４.５３６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.８ｍＬ；ランの回数：２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.２ｍｇ、０.０６２ｍｍｏｌ、２８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.70-7.68 (m, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01-6.99 (m, 1H), 5.04-5.01 (m, 2H), 4.43-4.19 (m, 2H), 3.86-3.67 (m, 4H), 3.30 (s, 1H), 3.03-2.55 (m, 6H), 2.44-2.26 (m, 2H), 2.05-1.93 (m, 1H), 1.88-1.63 (m, 5H), 1.29 (s, 3H), 1.20 (s, 3H); MS (ESI) m/z 584 [M+1]$^+$.

【０７８８】

実施例Ｓ１７８.(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０１】

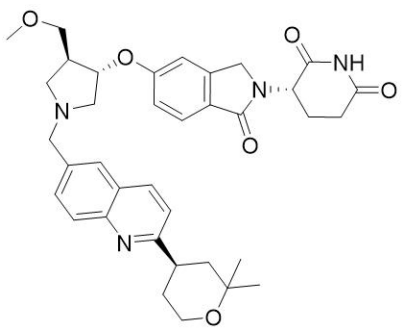


(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｓ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.３７mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５０mg、０.３１mmol)、トリエチルアミン(６５mg、０.６４mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液予め１５分間撹拌した溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２７２mg、１.２８mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４８時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：１６mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを３０分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１６.２８９；RT_2(分)：１８.３２３；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：２mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７.６mg、０.０２８mmol、８％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.36-8.23 (m, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.79 (dd, J = 8.8, 1.9 Hz, 1H), 7.74-7.66 (m, 1H), 7.50 (dd, J = 8.6, 1.4 Hz, 1H), 7.27-7.02 (m, 2H), 5.11 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 1H), 4.91 (m, 1H) 4.42 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.03-3.84 (m, 4H), 3.53 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.38 (m, J = 3.8 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 3.05 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 2.97-2.80 (m, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.15 (m, 1H), 1.99-1.75 (m, 4H), 1.40 (s, 3H), 1.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z 627.3 $[M+1]^+$.

【０７８９】

実施例Ｓ１７９.(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０２】

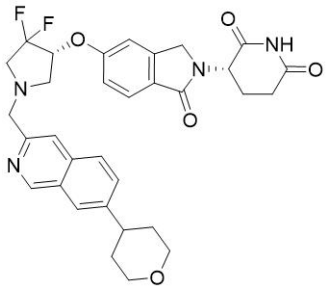


(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｒ)－２－(２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノロン－６－カルボアルデヒド(７０mg、０.２６mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシ　メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５０mg、０.３１mmol)およびトリエチルアミン(０.１１mL、０.７７mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１３０mg、０.６１mmol)を室温で添加した。反応物を２時間、室温で撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(５％メタノールのジクロロメタン溶液で溶出)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IG、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ヘキサン：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを２５分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１７.６２９；RT_2(分)：２１.０７６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.５mL。純粋フラクションを蒸発させ、０.１％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(１１.５mg、０.０１８mmol、７％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.29-8.22 (m, 2H), 7.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.93-4.91 (m, 1H), 4.44-4.38 (m, 2H), 4.15-4.03 (m, 2H), 3.97-3.80 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 2H), 3.43-3.33 (m, 5H), 3.24-3.14 (m, 2H), 2.94-2.84 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 3H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) m/z 627.2 $[M+1]^+$.

【０７９０】

実施例Ｓ１８０.(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０３】



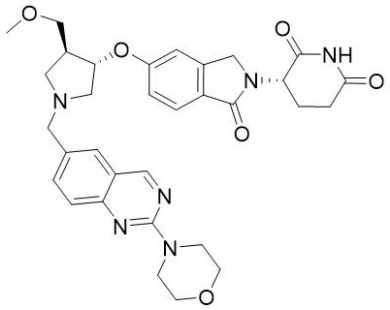
(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド(５０mg、０.２１mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２４mg、０.２５mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４１mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１８５mg、０.８７mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)および次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬ

Ｃ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：５０％Ｂ～５０％Ｂを１９分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：４.９３９；RT_2(分)：７.３２２；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３７.４mg、０.０６３mmol、３０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.19 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.78-7.70 (m, 2H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.12-7.10 (m, 1H), 5.11-5.09 (m, 1H), 5.06-4.97 (m, 1H), 4.49-4.39 (m, 2H), 4.09-4.06 (m, 2H), 4.03-3.94 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 2H), 3.50 (m, 1H), 3.29-3.22 (m, 1H), 3.10-2.99 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 2H), 2.81-2.73 (m, 2H), 2.51-2.40 (m, 1H), 2.15-2.12 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 591.3 $[M+1]^+$.

【０７９１】

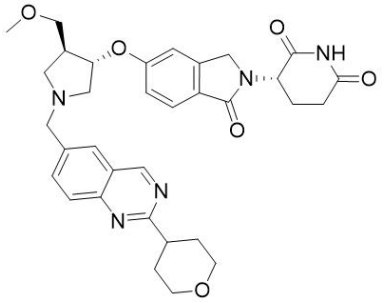
実施例Ｓ１８１．(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０４】



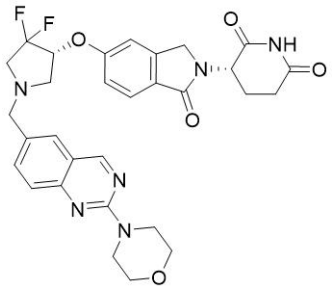
(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２５mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５０mg、０.３１mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４６mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２２０mg、１.０４mmol)を添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣ(カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～１５％Ｂを７分間かけて、１５％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.４)で精製して、５０mg 粗製物を得て、次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～３２％Ｂを１０分間かけて、３２％Ｂ；波長：２５４nm；RT_1(分)：７.８３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２１.３mg、０.０３５mmol、１４％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.80-7.67 (m, 2H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 5.04-5.02 (m, 1H), 4.78-4.70 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 3.87-3.78 (m, 4H), 3.74-3.64 (m, 6H), 3.60-3.50 (m, 4H), 3.46-3.40 (m, 2H), 2.96-2.85 (m, 3H), 2.74 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.36-2.34 (m, 1H), 2.21-2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 601.3 $[M+1]^+$.

【０７９２】
実施例Ｓ１８２．(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化２０５】



(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(７０mg、０.２９mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５０mg、０.３１mmol)およびトリエチルアミン(０.１２mL、０.８５mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１６０mg、０.７５mmol)を室温で添加した。反応物を２時間、室温で撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－－ＨＰＬＣ；流速：１８mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを４２分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：２４.１６９；RT_2(分)：３０.５７２；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：１.２５mL。純粋フラクションを蒸発させ、０.１％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(２７mg、０.０４５mmol、１５％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.45 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.93-4.87 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 4.13-3.99 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.53 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.31-3.17 (m, 2H), 3.17-3.04 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.82-2.73 (m, 1H), 2.77-2.69 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.13-1.97 (m, 3H), 2.01-1.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z 600.3 $[M+1]^+$.
【０７９３】
実施例Ｓ１８３．(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０６】

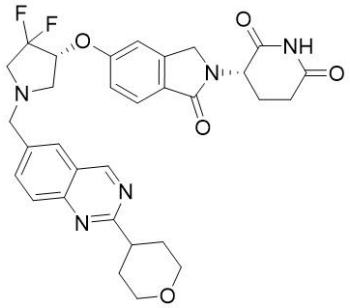


(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.３８mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１５０mg、０.３１mmol)、トリエチルアミン(８２mg、０.８２mmol)のジクロロメタン(５mL)およびアセトニトリル(５mL)溶液予め１５分間撹拌した溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(３４８mg、１.６４mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で４８時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％メタノールのジクロロメタン溶液)、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IH、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを１３分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：７.７７３；RT_2(分)：９.８２２；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.９１７mL；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３９.２mg、０.０６６mmol、１６％収率)を黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.98 (s, 1H), 9.23 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.19-5.04 (m, 2H), 4.41 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 17.4 Hz, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.79 (m, 2H), 3.70 (dd, J = 5.6, 4.0 Hz, 4H), 3.44-3.40 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.72 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.42-2.33 (m, 1H), 1.98 (m, 1H); MS (ESI) m/z 593.2 $[M+1]^+$.

【０７９４】

実施例Ｓ１８４.(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０７】



ｔｅｒｔ－ブチル(Ｒ)－４－((２－((Ｓ)－１－アミノ－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－１,５－ジオキソペンタン－２－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－３,

３－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシラート。４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(１６mg、０.０６mmol)、塩化ニッケル(II)エチレングリコールジメチルエーテル複合体(１３mg、０.０６mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ)－３,３－ジフルオロ－４－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(５０４mg、２.２６mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ)－５－アミノ－４－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(５００mg、１.２６mmol)、(４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン)ビス[２－(２’,４’－ジフルオロフェニル)－５－メチルピリジン]イリジウム(III)ヘキサフルオロホスフェート(２５mg、０.０２５mmol)および２,２,６,６－テトラメチルピペリジン(２２０mg、１.５６mmol)の混合物のアセトニトリル(１０mL)溶液を室温で１８時間、窒素下に、１００W青色ＬＥＤ照射しながら撹拌した。得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(５０～１００％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(３００mg、０.５６mmol、４４％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 540.3 $[M+1]^+$.

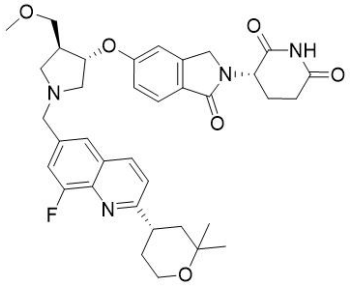
【０７９５】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ)－４－((２－((Ｓ)－１－アミノ－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－１,５－ジオキソペンタン－２－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)－３,３－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシラート(３００mg、０.５６mmol)およびベンゼンスルホン酸(２７０mg、１.７１mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液を６０℃で６時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、飽和重炭酸ナトリウムで注意深くｐＨ約７までゆっくり中和し、ジクロロメタンで抽出した。併せた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２４０mg、０.４９mmol、８８％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 366.2 $[M+1]^+$.

【０７９６】

(Ｓ)－３－(５－(((Ｒ)－４,４－ジフルオロ－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－テトラヒドロピラン－４－イルキナゾリン－６－カルボアルデヒド(６６mg、０.２７mmol)、(３Ｓ)－３－[５－[(３Ｒ)－４,４－ジフルオロピロリジン－３－イル]オキシ－１－オキソ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２１mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５４mmol)の混合物のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２３２mg、１.０９mmol)を数回に分けて添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiral art cellulose-sb、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテルＨＰＬＣ、移動相Ｂ：ＩＰＡ－－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：３０％Ｂ～３０％Ｂを２０分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：１３.１２；RT_2(分)：１５.５６；サンプル溶媒：エタノールＨＰＬＣ；注入量：０.５mL；ランの回数：８。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２２mg、０.０３７mmol、１３％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.46 (s, 1H), 8.08-8.01 (m, 2H), 7.98 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 5.12-5.10 (m, 1H), 5.03-5.01 (m, 1H), 4.48 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.09-4.05 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.63-3.59 (m, 2H), 3.45-3.43 (m, 1H), 3.31-3.16 (m, 2H), 3.01-2.75 (m, 4H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.20-1.94 (m, 5H); MS (ESI) m/z 592.2 $[M+1]^+$.

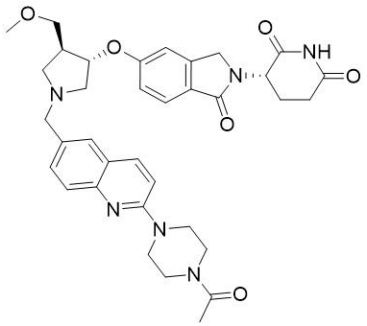
【０７９７】
実施例Ｓ１８５．(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－８－フルオロキノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン
【化２０８】



(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－((Ｓ)－２,２－ジメチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－８－フルオロキノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｓ)－２－(２,２－ジメチル－テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－８－フルオロキノリン－６－カルボアルデヒド(６０mg、０.２１mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１００mg、０.２１mmol)およびトリエチルアミン(０.０８mL、０.５９mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１１０mg、０.５２mmol)を室温で添加した。反応物を２時間、室温で撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：CHIRAL ART Amylose-SA、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール：ジクロロメタン＝１：１－ＨＰＬＣ；流速：２０mL／分；勾配：６０％Ｂ～６０％Ｂを８分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：６.０２６；RT_2(分)：７.２１９；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：０.５mL。純粋フラクションを蒸発させ、０.１％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(３６.３mg、０.０５５mmol、２６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.26 (dd, J = 8.7, 1.5 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 2H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.13 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.92-4.91 (m, 1H), 4.49-4.34 (m, 2H), 3.98-3.80 (m, 4H), 3.52 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.46-3.37 (m, 4H), 3.19-3.15 (m, 1H), 3.07-2.99 (m, 2H), 2.94-2.71 (m, 3H), 2.52-2.40 (m, 2H), 2.16-2.12 (m, 1H), 1.96-1.76 (m, 4H), 1.39 (s, 3H), 1.28 (s, 3H); MS (ESI) m/z 645.2 $[M+1]^+$.

【０７９８】
実施例Ｓ１８６．(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２０９】

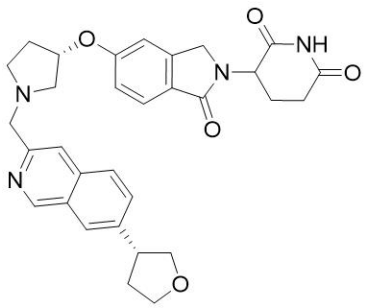


(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－１－((２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(４－アセチルピペラジン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６５mg、０.２３mmol)、(Ｓ)－３－(５－(((３Ｓ,４Ｓ)－４－(メトキシメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１４０mg、０.２９mmol)およびトリエチルアミン(０.１０mL、０.７０mmol)のジクロロメタン(４mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１２０mg、０.５７mmol)を室温で添加した。反応物を２時間、室温で撹拌した。大部分の溶液を除去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル－－ＨＰＬＣ、移動相Ｂ：エタノール－－ＨＰＬＣ；流速：１９mL／分；勾配：３５％Ｂ～３５％Ｂを４３分間かけて；波長：２２０／２５４nm；RT_1(分)：３５.３３１；RT_2(分)：４１.３５６；サンプル溶媒：エタノール－－ＨＰＬＣ；注入量：２.２mL。純粋フラクションを蒸発させ、０.１％ギ酸に溶解し、凍結乾燥して、表題化合物(３０mg、０.０４７mmol、２０％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.99 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.72-7.62 (m, 3H), 7.59 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.3, 1.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.06 (dd, J = 8.5, 2.3 Hz, 1H), 5.10 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.48-4.33 (m, 2H), 4.13-4.00 (m, 2H), 3.86-3.79 (m, 2H), 3.71 (m, 6H), 3.59-3.49 (m, 2H), 3.37 (m, 4H), 3.20 (m, 2H), 2.93-2.84 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 3H), 2.50-2.39 (m, 1H), 2.16-2.12 (m, 4H); MS (ESI) m/z 641.2 $[M+1]^+$.

【０７９９】

実施例Ｓ１８７．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１０】



(７－ブロモイソキノリン－３－イル)メタノール。撹拌したメチル ７－ブロモイソキノリン－３－カルボキシラート(５００mg、１.９mmol)のＴＨＦ(１０mL)およびエタノ

ール(１mL)溶液に、塩化リチウム(１６０mg、３.８mmol)、水素化ホウ素ナトリウム(２８６mg、７.６mmol)を０℃で添加した。反応混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水酸化ナトリウム(２M水溶液、５mL、１０mmol)で０℃でクエンチし、次いで、３０分間、この温度で撹拌し、濾過した。フィルターケーキを２０mL ＴＨＦおよび１０mL メタノールで洗浄した。併せた濾液を濃縮して、表題化合物(４００mg、１.６７mmol、８８％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 239.9 [M+1]$^+$.

【０８００】

(７－(２,５－ジヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール。撹拌した(７－ブロモイソキノリン－３－イル)メタノール(５００mg、２.０８mmol)の１,４－ジオキサン(１０mL)溶液に、２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(７０８mg、３.３７mmol)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(３２９mg、０.４５mmol)および炭酸セシウム(２.１９g、６.７４mmol)を室温で添加した。反応混合物を１００℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４００mg、１.７５mmol、８４％収率)を褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 228.2 [M+1]$^+$.

【０８０１】

(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール。撹拌した(７－(２,５－ジヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール(２７０mg、１.２mmol)のメタノール(２０mL)溶液に、パラジウム１０％／炭素(２７０mg、約５０％水で加湿)を室温で添加した。反応混合物を室温で６時間、水素(約２バール)下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物(２００mg、０.８７mmol、７３％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 230.1 [M+1]$^+$.

【０８０２】

(Ｒ)－(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール。(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール(２００mg、０.８７mmol)を次の条件の分取ＳＦＣで精製した：カラム：Chiralpak AD-H、２×２５cm、５μm；移動相Ａ：二酸化炭素、移動相Ｂ：メタノール(０.１％２Ｍアンモニア－メタノール)；流速：５０mL／分；勾配：４０％Ｂ；カラム温度：３５℃；背圧：１００バール；２２０nm；RT_1：４.９３；RT_2：７.７２；注入量：４.８ml；ランの回数：４。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(７０mg、０.３０mmol、３４％収率)を得た。MS (ESI) m/z 230.1 [M+1]$^+$.

【０８０３】

２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(Ｒ)－(７－(テトラヒドロフラン－３－イル)イソキノリン－３－イル)メタノール(７０mg、０.３０mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(１６８mg、０.４mmol)を０℃で添加した。次いで、反応混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～３０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製した。純粋フラクションを蒸発させて、表題化合物(４５mg、０.２０mmol、６７％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 228.2 [M+1]$^+$.

【０８０４】

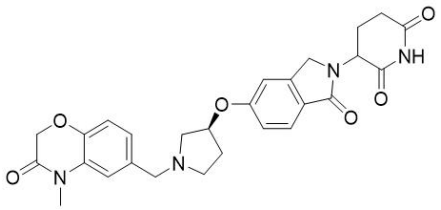
３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－テトラヒドロピラン－４－イルキナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１７mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(５４

mg、０.１６mmol)、トリエチルアミン(０.０５mL、０.３３mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液予め１５分間撹拌した溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４０mg、０.６６mmol)を０℃で添加し、溶液を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製した。純粋なフラクションを蒸発させ、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：X select CSH OBDカラム３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～２３Ｂを７分間。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１３.９mg、０.０２５mmol、１５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.97 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.00-7.88 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (dd, J = 8.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.02 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 13.4, 5.1 Hz, 2H), 4.39 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.30-4.21 (m, 1H), 4.12 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 3H), 3.64 (m, 2H), 3.05 (m, 1H), 2.99-2.78 (m, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.41 (m, 3H), 2.13-1.79 (m, 3H); MS (ESI) m/z 541.2 $[M+1]^+$.

【０８０５】

実施例Ｓ１８８．３－(５－(((Ｓ)－１－((４－メチル－３－オキソ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１１】



４－メチル－３－オキソ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－６－カルボアルデヒド。３－オキソ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－６－カルボアルデヒド(２５０mg、１.４１mmol)、ヨードメタン(４００mg、２.８２mmol)および炭酸セシウム(１.４g、４.２４mmol)の混合物のアセトニトリル(６mL)溶液を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ(１０～９０％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(７７mg、０.４０mmol、２９％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI) m/z 192.0 $[M+1]^+$.

【０８０６】

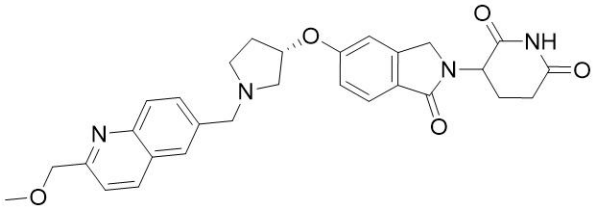
３－(５－(((Ｓ)－１－((４－メチル－３－オキソ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。４－メチル－３－オキソ－３,４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ[ｂ][１,４]オキサジン－６－カルボアルデヒド(７０mg、０.４０mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(９０mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(４９mg、０.４９mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２０mg、０.９４mmol)を、０℃で添加し、得られた混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２０％Ｂを１０分間かけて、２０％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)

：８．８５；所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(２０mg、０．０４mmol、１５％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 7.74 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.08-7.06 (m, 3H), 7.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.14-5.12 (m, 2H), 4.63 (s, 2H), 4.53-4.38 (m, 2H), 3.95 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.13 (m, 3H), 2.92-2.75 (m, 3H), 2.57-2.44 (m, 2H), 2.15-2.13 (m, 2H); MS (ESI) m/z 505.1 $[M+1]^+$.

【０８０７】

実施例Ｓ１８９．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(メトキシメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソ－イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１２】



６－ブロモ－２－(メトキシメチル)キノリン。(６－ブロモキノリン－２－イル)メタノール(３００mg、１．２６mmol)のＴＨＦ(５mL)溶液に、水素化ナトリウム(鉱油中６０％分散、９０mg、２．２５mmol)を、０℃で数回に分けて添加し、混合物を５分間、室温で撹拌した。次いで、上記混合物にヨードメタン(２６８mg、１．８９mmol)のＴＨＦ(０．５０mL)溶液を添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～４０％アセトニトリル＋０．０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(１５０mg、０．５９mmol、４７％収率)を白色固体として得た。MS (ESI) m/z 251.9 $[M+1]^+$.

【０８０８】

２－(メトキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した６－ブロモ－２－(メトキシメチル)キノリン(１５０mg、０．５９mmol)、酢酸パラジウム(II)(３０mg、０．１３mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(４０mg、０．１０mmol)および ギ酸ナトリウム(１５０mg、２．２０mmol)の混合物のＤＭＳＯ(１０mL)溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド(４９mg、０．５９mmol)を添加し、溶液を１２０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(８５mg、０．４２mmol、７１．０％収率)を黄色半固体として得た。MS (ESI) m/z 202.0 $[M+1]^+$.

【０８０９】

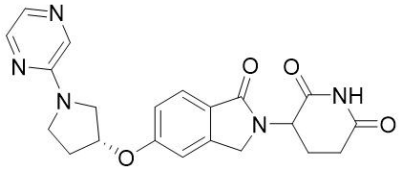
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(メトキシメチル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(メトキシメチル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１８０mg、０．８９mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(３９６mg、０．８９mmol)、トリエチルアミン(１８０mg、１．７９mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(７５８mg、３．５８mmol)を添加した。混合物を室温で４時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０．１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６

０ｍＬ／分；２５４／２２０ｎｍ；ＲＴ$_1$：９．６２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１７２．１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、３７％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 8.11-8.01 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.76-7.67 (m, 2H), 7.11-7.07 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 5.12 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.50-4.30 (m, 4H), 3.52-3.47 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.21 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.62-2.40 (m, 2H), 2.27-2.11 (m, 2H); MS (ESI) m/z 515.1 [M+1]$^+$.

【０８１０】

実施例Ｓ１９０．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(ピラジン－２－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１３】



３－(５－ヒドロキシ－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。３－(５－ブロモ－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(１２０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ)のＤＭＦ(３ｍＬ)溶液に、RockPhos Pd G3(７ｍｇ、０．００８１ｍｍｏｌ)、(Ｅ)－ベンズアルデヒドオキシム(３９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ)および炭酸セシウム(１７６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ)を室温で添加した。次いで、反応混合物を１２時間、８０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を逆相フラッシュ(０～８０％アセトニトリル＋０．０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(７５ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、７０％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 403.1 [M+23]$^+$.

【０８１１】

(Ｓ)－１－(ピラジン－２－イル)ピロリジン－３－オール。撹拌した２－ブロモピラジン(３９０ｍｇ、２．４７ｍｍｏｌ)および(Ｓ)－ピロリジン－３－オール(２３５ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(５ｍＬ)溶液に、リチウムヘキサメチルジシラジド(１Ｍ　ＴＨＦ溶液、７．４ｍＬ、７．４０ｍｍｏｌ)およびメタンスルホナト(２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２,６－ジメトキシ－１,１－ビフェニル)(２－アミノ－１,１－ビフェニル－２－イル)パラジウム(II)(１９１ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、反応混合物を６０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２２０ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、５４％収率)を黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 166.2 [M+1]$^+$.

【０８１２】

１－(４－メトキシベンジル)－３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(ピラジン－２－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｓ)－１－(ピラジン－２－イル)ピロリジン－３－オール(１２０ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ)および３－(５－ヒドロキシ－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(３０４ｍｇ、０．８０ｍｍｏｌ)のトルエン(５ｍＬ)溶液に、トリフェニルホスフィン(２８５ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ)およびアゾジカルボン酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル(２５０ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、反応混合物を８０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１３０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、３４％収率)を無色油状物として得た。MS (ESI) m/z 528.2 [M+1]$^+$.

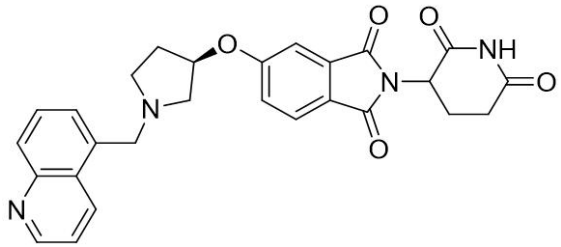
【０８１３】

３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(ピラジン－２－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した１－(４－メトキシベンジル)－３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(ピラジン－２－イル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(１２０mg、０.２３mmol)のＴＦＡ(６mL)溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸(６mL)。混合物を６０℃で８時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をまず次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm ５μm １０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：１１Ｂ～４１Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1(分)：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４.７mg、０.０３６mmol、１６％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.97 (s, 1H), 8.05 - 7.99 (m, 2H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.13-7.05 (m, 1H), 5.31-5.26 (m, 1H), 5.08 (dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 1H), 4.44-4.23 (m, 2H), 3.85-3.80 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.59-3.48 (m, 1H), 2.98-2.84 (m, 1H), 2.64-2.55 (m, 1H), 2.43-2.26 (m, 3H), 2.03-1.93 (m, 1H); MS (ESI) m/z 408.0 $[M+1]^+$.

【０８１４】

実施例Ｓ１９１．２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－５－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン

【化２１４】

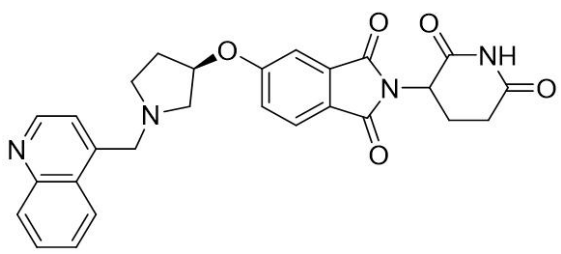


上記化合物は、出発物質としてキノリン－５－カルボアルデヒドを使用して、実施例Ｓ３および／またはＳ４に開示する方法で製造できる。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.91-8.84 (m, 2H), 8.02 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.34 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.16-5.07 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.15 (dd, J = 11.1, 6.0 Hz, 1H), 3.04-2.94 (m, 2H), 2.88-2.84 (m, 1H), 2.81-2.65 (m, 3H), 2.45-2.41 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 1H), 2.08-1.99 (m, 1H); MS (ESI) m/z 485.1 $[M+1]^+$.

【０８１５】

実施例Ｓ１９２．２－(２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－４－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－１,３－ジオン

【化２１５】



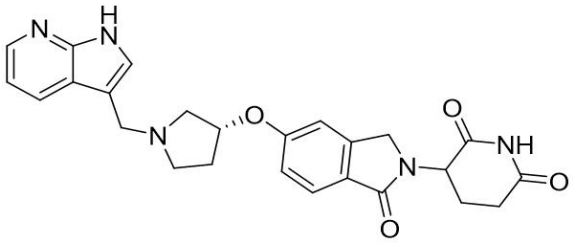
上記化合物は、出発物質としてキノリン－４－カルボアルデヒドを使用して、実施例Ｓ３および／またはＳ４に開示する方法で製造できる。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール

-d_4) δ 8.82 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.85-7.74 (m, 2H), 7.70-7.60 (m, 2H), 7.36 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 5.19-5.07 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.17 (dd, J = 10.9, 5.9 Hz, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 1H), 2.75-2.69 (m, 3H), 2.48-2.46 (m, 1H), 2.15-2.00 (m, 2H); MS (ESI) m/z 485.0 $[M+1]^+$.

【０８１６】

実施例Ｓ１９３．３－(５－(((Ｒ)－１－((１Ｈ－ピロロ[２,３－ｂ]ピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１６】

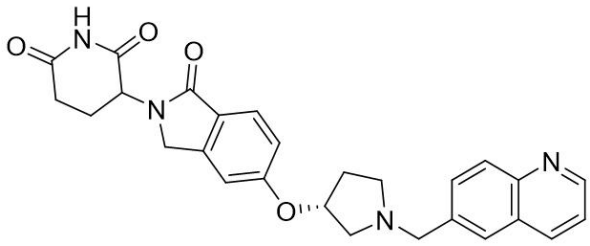


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８１７】

実施例Ｓ１９４．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１７】

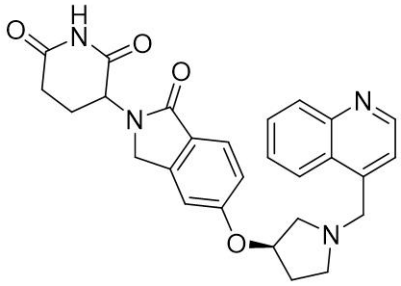


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８１８】

実施例Ｓ１９５．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－４－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１８】

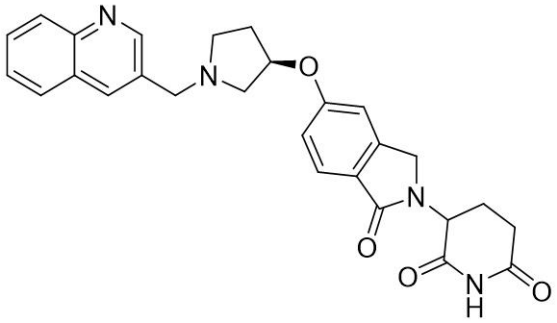


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８１９】

実施例Ｓ１９６．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－３－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２１９】

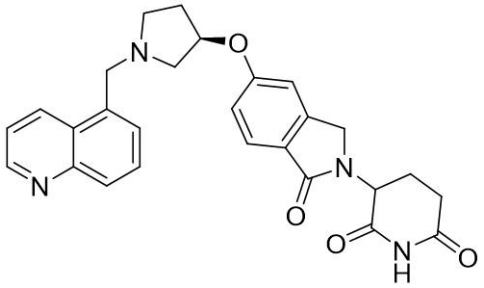


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８２０】

実施例Ｓ１９７．３－(１－オキソ－５－(((Ｒ)－１－(キノリン－５－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２０】

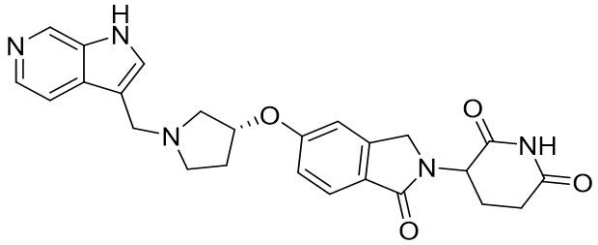


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８２１】

実施例Ｓ１９８．３－(５－(((Ｒ)－１－((１Ｈ－ピロロ[２,３－ｃ]ピリジン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２１】

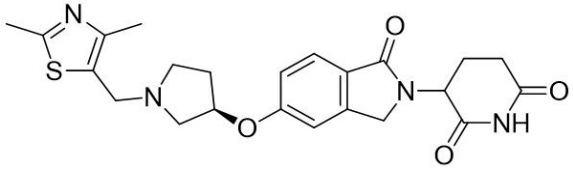


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８２２】

実施例Ｓ１９９．３－(５－(((Ｒ)－１－((２,４－ジメチルチアゾール－５－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２２】

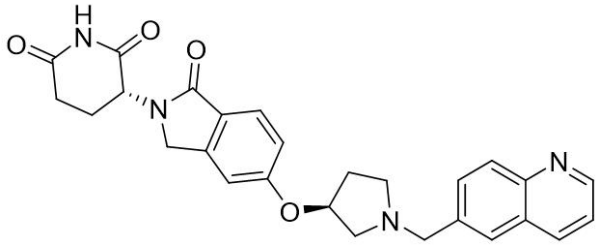


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。

【０８２３】

実施例Ｓ２００．(Ｒ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２３】

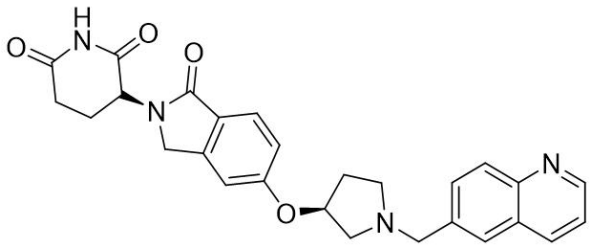


上記化合物は、一般スキーム１の方法に従い製造できる。例えば、実施例Ｓ３６で得た立体異性体混合物のキラル分割により、得ることができる。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.93 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20-8.08 (m, 2H), 7.84-7.74 (m, 3H), 7.42 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 12.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 4 Hz, 1H), 5.21 (dd, J = 12.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 4.94 (m, 1H), 4.44 (d, J = 16 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 16 Hz, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.13 (m, 1H), 2.99-2.66 (m, 5H), 2.47-2.27 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 1H), 2.15-2.03 (m, 1H); MS (ESI) m/z 471.2 [M+1]+.

【０８２４】

実施例Ｓ２０１．(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－(キノリン－６－イルメチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２４】

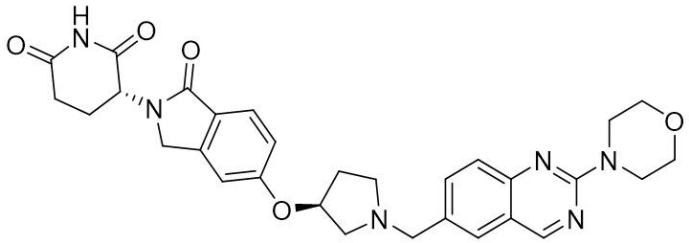


上記化合物は、一般スキーム１の方法に従い製造できる。例えば、実施例Ｓ３６で得た立体異性体混合物のキラル分割により、得ることができる。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.86 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 8.37 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.20-8.10 (m, 2H), 7.80 (m, 3H), 7.57 (dd, J = 8.0 Hz, J = 4.0 Hz, 1H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.15 (m, 2H), 4.90 (m, 1H), 4.50-4.36 (m, 2H), 4.12-4.00 (m, 2H), 3.21-3.13 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 2H), 2.98-2.73 (m, 3H), 2.55-2.39 (m, 2H), 2.21-2.04 (m, 2H); MS (ESI) m/z 471.2 $[M+1]^+$.

【０８２５】

実施例Ｓ２０２．(Ｒ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２５】

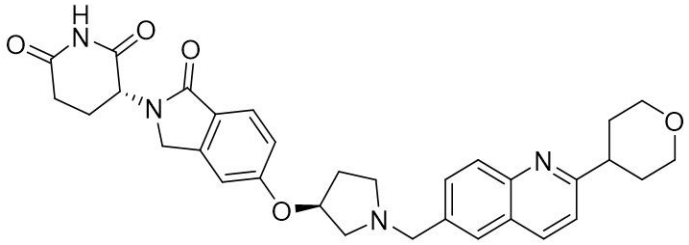


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。例えば、実施例Ｓ２０５で得た立体異性体混合物のキラル分割により、得ることができる。^{1}H ＮＭＲ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.20 (s, 1H), 7.83-7.70 (m, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 5.04 (m, 2H), 4.45-4.17 (m, 2H), 3.88-3.62 (m, 10H), 3.05-2.61 (m, 5H), 2.57 (m, 1H), 2.37 (m, 2H), 2.05-1.77 (m, 2H); MS (ESI) m/z 557.2 $[M+1]^+$.

【０８２６】

実施例Ｓ２０３．(Ｒ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２６】

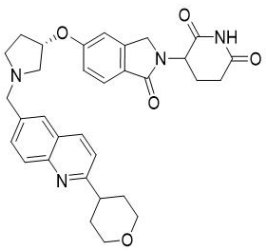


上記化合物は、一般スキーム１および／または２の方法に従い製造できる。例えば、実施例Ｓ２０４で得た立体異性体混合物のキラル分割により、得ることができる。^{1}H ＮＭＲ (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.34 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.16-8.09 (m, 2H), 7.90 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.74 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.17 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.5, 2.2 Hz, 1H), 5.34 (m, 1H), 5.13 (dd, J=13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.49-4.43 (m, 2H), 4.16-4.08 (m, 2H), 3.81 (m, 1H), 3.75-3.56 (m, 5H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.01-2.85 (m, 1H), 2.80-2.79 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.48-2.33 (m, 2H), 2.19-2.15 (m, 1H), 2.10-1.99 (m, 2H), 1.92-1.88 (m, 2H); MS (ESI) m/z 555.2 [M+1].

【０８２７】

実施例Ｓ２０４．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２７】



６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン。撹拌した(２－アミノ－５－ブロモフェニル)メタノール(４４０mg、２.１８mmol)のトルエン(５mL)溶液に、１－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)エタン－１－オン(５６０mg、４.３７mmol)およびリチウムｔ－ブトキシド(３４８mg、４.３５mmol)を添加した。混合物を１１０℃で２日間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２００mg、０.６８mmol、３１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 292.0 $[M+1]^+$.

【０８２８】

２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した６－ブロモ－２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン(２００mg、０.６８mmol)のＤＭＳＯ(１mL)溶液に、ギ酸ナトリウム(１４０mg、２.０５mmol)、酢酸パラジウム(II)(３０mg、０.１４mmol)、１,２－ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン(１０９mg、０.２７mmol)およびｔｅｒｔ－ブチルイソシアニド(５６mg、０.６８mmol)を添加した。混合物を１１０℃で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.２１mmol、３１％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 242.1 $[M+1]^+$.

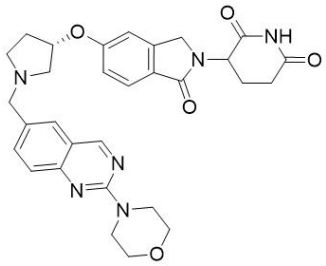
【０８２９】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(５０mg、０.１４mmol)、２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(３２mg、０.１３mmol)およびトリエチルアミン(０.０３mL、０.２１mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(８７mg、０.４１mmol)を添加した。混合物を１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮し、残渣を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２Ｂ～２０Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1(分)：６.３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１１.６mg、０.０２１mmol、１５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.30 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 9.0 Hz 1H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 9.0 Hz, J = 3.0 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.14-7.02 (m, 2H), 5.21-5.06 (m, 2H), 4.54-4.35 (m, 2H), 4.28-4.06 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 3.33-3.28 (m, 1H), 3.27-3.14 (m, 3H), 3.09-2.72 (m, 3H), 2.60-2.37 (m, 2H), 2.22-2.12 (m, 2H), 2.11-1.85 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.3 $[M+1]^+$.

【０８３０】

実施例Ｓ２０５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２８】



４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)モルホリン。６－ブロモ－２－クロロキナゾリン(５００mg、２.０５mmol)およびモルホリン(３５８mg、４.１１mmol)のアセトニトリル(４mL)溶液に、炭酸カリウム(８５０mg、６.１６mmol)を、室温で添加した。混合物を７０℃で１６時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(４０５mg、１.３８mmol、６７％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 294.0 [M+1]$^+$.

【０８３１】

４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン。４－(６－ブロモキナゾリン－２－イル)モルホリン(２００mg、０.６８mmol)およびトリブチル(ビニル)スタンナン(２５９mg、０.８２mmol)の１,４－ジオキサン(５mL)溶液に、ｔｒａｎｓ－ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(１５７mg、０.２２mmol)およびフッ化セシウム(２０７mg、１.３６mmol)を室温で添加した。混合物を１００℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２５％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(９５mg、０.３９mmol、５７％収率)を黒色液体として得た。MS (ESI) m/z 242.1 [M+1]$^+$.

【０８３２】

２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した４－(６－ビニルキナゾリン－２－イル)モルホリン(１１４mg、０.４７mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(２mL)および水(２mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(１７mg、０.０４６mmol)、クエン酸(１８１mg、０.９４mmol)および４－メチル－モルホリン４－オキシド(１１１mg、０.９４mmol)を添加し、混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。次いで、過ヨウ素酸ナトリウム(３０３mg、１.４０mmol)を添加し、混合物を他の１時間、窒素下に撹拌した。混合物に飽和重炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、室温で濃縮して、表題化合物(９８mg、０.４０mmol、８５％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 244.2 [M+1]$^+$.

【０８３３】

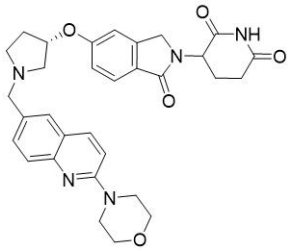
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－モルホリノキナゾリン－６－カルボアルデヒド(４７mg、０.１９mmol)、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８６mg、０.１９mmol)およびトリエチルアミン(０.０６mL、０.４６mmol)のジクロロメタン(３mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１２７mg、０.６０mmol)を添加し、混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、フィルターケーキを５mLジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm　５μm　１０nm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５

Ｂ～２５Ｂを７分間；２５４／２１０ｎｍ；ＲＴ$_1$(分)：６.３２。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１９ｍｇ、０.０３４ｍｍｏｌ、１７％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d$_4$) δ 9.12 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.93-7.77 (m, 2H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.61-7.57 (m, 1H), 7.17-7.01 (m, 2H), 5.26-5.06 (m, 2H), 4.45-4.39 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 3.95-3.85 (m, 4H), 3.80-3.70 (m, 4H), 3.43 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.96-2.70 (m, 2H), 2.51-2.30 (m, 2H), 2.15 (m, 2H); MS (ESI) m/z 557.2 [M+1]$^+$.

【０８３４】

実施例Ｓ２０６．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２２９】



(２－モルホリノキノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(３００ｍｇ、１.３５ｍｍｏｌ)およびモルホリン(５８９ｍｇ、６.７７ｍｍｏｌ)の混合物のエタノール(１０ｍＬ)溶液を８０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。溶液を濃縮して、メチル ２－モルホリノキノリン－６－カルボキシラート(３００ｍｇ、１.１０ｍｍｏｌ、８１％収率)を黄色固体として得た。メチル ２－モルホリノキノリン－６－カルボキシラート(２００ｍｇ、０.７３ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(４ｍＬ)溶液に、リチウムアルミニウムハイドライド(２.５Ｍ　ＴＨＦ溶液、０.４６ｍＬ、１.１５ｍｍｏｌ)を０℃で滴加した。混合物をこの温度で２０分間、窒素下に撹拌した。反応混合物を少量のエタノールでクエンチし、さらに５分間撹拌した。得られた混合物に飽和炭酸ナトリウムをｐＨ約７まで添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(１６０ｍｇ、０.６５ｍｍｏｌ、８９％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 245.2 [M+1]$^+$.

【０８３５】

２－モルホリノキノリン－６－カルボアルデヒド。撹拌した(２－モルホリノキノリン－６－イル)メタノール(７５ｍｇ、０.３１ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(６ｍＬ)溶液に、Dess-Martinペルヨージナン(１６９ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ)を０℃で添加し、混合物を室温で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物をジクロロメタンで希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(６０ｍｇ、０.２５ｍｍｏｌ、８１％収率)を明黄色油状物として得た。MS (ESI) m/z 243.2 [M+1]$^+$.

【０８３６】

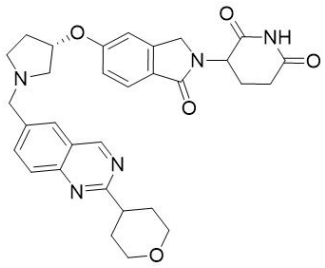
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した３－(１－オキソ－５－((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン；２,２,２－トリフルオロ酢酸(８２ｍｇ、０.１８ｍｍｏｌ)、２－モルホリノキノリン－６－カルボアルデヒド(６０ｍｇ、０.２５ｍｍｏｌ)およびトリエチルアミン(５０ｍｇ、０.５ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(３ｍＬ)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(２１０ｍｇ、０.９９ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を減圧下濃縮した。残渣をまずシリカゲ

ルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０ｍｍ、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～１８Ｂを７分間。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１５.８mg、０.０２８mmol、１６％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (300 MHz, メタノール-d_4) δ 8.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.72-7.55 (m, 4H), 7.16 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.00 (m, 2H), 5.10-5.06 (m, 2H), 4.43 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.97-3.78 (m, 6H), 3.70-3.62 (m, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.82-2.73 (m, 2H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.06 (m, 2H); MS (ESI) m/z 556.2 $[M+1]^+$.

【０８３７】

実施例Ｓ２０７．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３０】

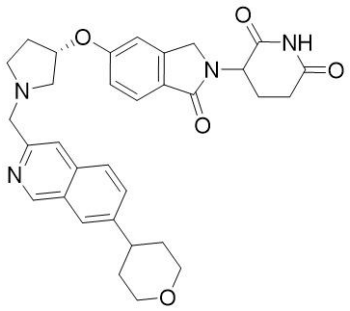


３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(４０mg、０.１７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリ－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(５４mg、０.１６mmol)、トリエチルアミン(０.０５mL、０.３３mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４０mg、０.６６mmol)を添加した。混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm　５μｍ；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～２３Ｂを７分間。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１３.９mg、０.０２４mmol、１５％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.61 (s, 1H), 8.28 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.11-8.09 (m, 1H), 8.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.29 (m, 1H), 5.09-5.01 (m, 1H), 4.67 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.27 (m, 1H), 4.02-3.94 (m, 2H), 3.70-3.60 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.31-3.21 (m, 1H), 2.88 (m, 1H), 2.63 (m, 1H), 2.50-2.10 (m, 4H), 2.00-1.85 (m, 5H); MS (ESI) m/z 541.2 $[M+1]^+$.

【０８３８】

実施例Ｓ２０８．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３１】

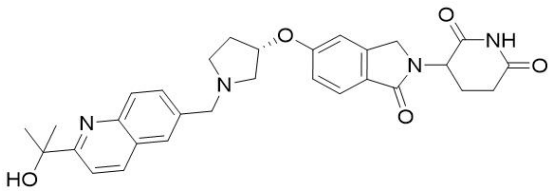


３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した７－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)イソキノリン－３－カルボアルデヒド(４０mg、０.１７mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(５５mg、０.１７mmol)、トリエチルアミン(０.０５mL、０.３４mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１４０mg、０.６６mmol)を添加した。混合物を室温で１時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～３０Ｂを８分間；RT_1(分)：７.６。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１０.８mg、０.０２mmol、１１％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 9.24 (s, 1H), 7.97-7.85 (m, 3H), 7.81-7.69 (m, 2H), 7.13-7.03 (m, 2H), 5.17-5.08 (m, 2H), 4.44 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 4.11 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 2H), 3.30-3.25 (m, 1H), 3.20-3.10 (m, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.91-2.65 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.10 (m, 2H), 1.91 (m, 4H); MS (ESI) m/z 555.2 $[M+1]^+$.

【０８３９】

実施例Ｓ２０９．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３２】



【０８４０】

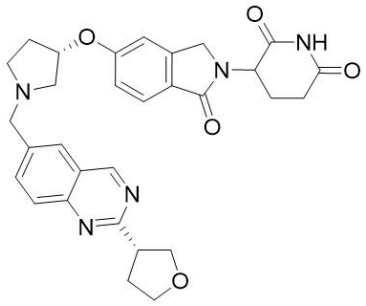
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した２－(２－ヒドロキシプロパン－２－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(７２mg、０.３３mmol)、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(１００mg、０.２７mmol)およびトリエチルアミン(６０mg、０.６０mmol)のジクロロメタン(６mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１９１mg、０.９０mmol)を添加した。混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を室温で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロ

メタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：SunFire Prep C18 OBDカラム、１９×１５０mm、５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：５％Ｂ～２０％Ｂを７分間かけて、２０％Ｂ；波長：２１０／２５４nm；RT_1(分)：５.７３。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３０.１mg、０.０５７mmol、２１％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.30 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.77-7.70 (m, 2H), 7.11-7.02 (m, 2H), 5.15-5.05 (m, 2H), 4.46-4.40 (m, 2H), 4.30-4.23 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.15-3.10 (m, 1H), 3.00-2.75 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.20-2.15 (m, 2H), 1.65 (s, 6H); MS (ESI) m/z 529.2 $[M+1]^+$.

【０８４１】

実施例Ｓ２１０．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３３】

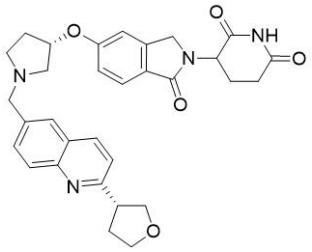


３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キナゾリン－６－カルボアルデヒド(５５mg、０.２４mmol)および３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン(８０mg、０.２４mmol)のジクロロメタン(３mL)およびアセトニトリル(２mL)溶液に、トリエチルアミン(７４mg、０.７３mmol)およびナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１０３mg、０.４９mmol)を添加した。混合物をさらに３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣をまずシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH C18 OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.０５％ＴＦＡ)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３％Ｂ～２３％Ｂを７分間かけて、２３％Ｂ；波長：２５４／２１０nm；RT_1(分)：５.８５。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１６.９mg、０.０３０mmol、１２％収率)を白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.63 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.6, 2.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.20 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 5.36-5.20 (m, 1H), 5.07 (dd, J = 13.3, 5.0 Hz, 1H), 4.71 (m, 2H), 4.40 (m, 1H), 4.28 (m, 1H), 4.19 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.05-3.91 (m, 2H), 3.90-3.81 (m, 2H), 2.96-2.84 (m, 2H), 2.70-2.60 (m, 3H), 2.42-2.32 (m, 5H), 2.17-1.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z 542.3 $[M+1]^+$.

【０８４２】

実施例Ｓ２１１．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロールｉジ－ｎ－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３４】



(Ｒ)－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルテトラヒドロフラン－３－カルボキサミド。(Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－カルボン酸(１.０ｇ、８.６１ｍｍｏｌ)のジクロロメタン(２０ｍＬ)溶液に、ＣＤＩ(１.５ｇ、９.４７ｍｍｏｌ)を０℃で数回に分けて添加し、反応混合物をこの温度で３０分間、窒素下に撹拌した。次いで、Ｎ,Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(１.０ｇ、１０.３３ｍｍｏｌ)の５ｍＬジクロロメタン溶液を上記混合物にこの温度で滴加した。反応混合物を室温に温め、１２時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物を直接逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２０分間かけて)で精製して、表題化合物(１.２ｇ、７.５０ｍｍｏｌ、８７％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ １６０.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０８４３】

(Ｒ)－１－(テトラヒドロフラン－３－イル)エタン－１－オン。(Ｒ)－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルテトラヒドロフラン－３－カルボキサミド(６００ｍｇ、３.７７ｍｍｏｌ)のＴＨＦ(１０ｍＬ)溶液に、臭化メチルマグネシウム(２Ｍ　ＴＨＦ溶液、３ｍＬ、６ｍｍｏｌ)を０℃で滴加し、混合物を３時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得て、それをさらに精製することなく次工程で使用した。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ １１５.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０８４４】

(Ｒ)－６－ブロモ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン。(２－アミノ－５－ブロモフェニル)メタノール(３４３ｍｇ、１.７０ｍｍｏｌ)および(Ｒ)－１－(テトラヒドロフラン－３－イル)エタン－１－オン(３８７ｍｇ、３.４０ｍｍｏｌ)のトルエン(１０ｍＬ)溶液に、リチウムｔ－ブトキシド(２７１ｍｇ、３.４０ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を３時間、１１０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(２０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(２００ｍｇ、０.７２ｍｍｏｌ、４２％収率)を明黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２７８.０ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０８４５】

(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキノリン。(Ｒ)－６－ブロモ－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン(２００ｍｇ、０.７２ｍｍｏｌ)、トリブチル(ビニル)スタンナン(２７３ｍｇ、０.８６ｍｍｏｌ)の１,４－ジオキサン(１０ｍＬ)溶液に、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロライド(１００ｍｇ、０.１４ｍｍｏｌ)およびフッ化セシウム(３２７ｍｇ、２.１６ｍｍｏｌ)を添加した。混合物を１００℃で３時間、窒素下に撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(９０ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ、５５％収率)を黄色油状物として得た。ＭＳ (ＥＳＩ) ｍ/ｚ ２２６.１ [Ｍ+１]$^{+}$.

【０８４６】

(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)－６－ビニルキノリン(９０ｍｇ、０.４０ｍｍｏｌ)

、４－メチルモルホリンＮ－オキシド(９０mg、０.７７mmol)およびクエン酸(１５５mg、０.８１mmol)のｔｅｒｔ－ブタノール(１mL)および水(１mL)溶液に、オスミウム酸カリウム(２０mg、０.０５４mmol)を、窒素下に添加した。混合物を５時間、室温で撹拌した。次いで、混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(１１５mg、０.５４mmol)を添加し、混合物を１時間、室温で撹拌した。得られた混合物に水を添加し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～２０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５０mg、０.２２mmol、５５％収率)を黒色固体として得た。MS (ESI) m/z 228.1 $[M+1]^+$.

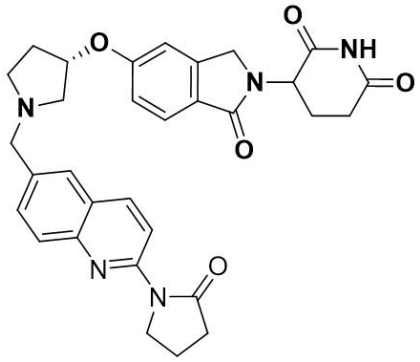
【０８４７】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((Ｒ)－テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－イル)メチル)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。３－[１－オキソ－５－[(３Ｓ)－ピロリジン－３－イル]オキシ－イソインドリン－２－イル]ピペリジン－２,６－ジオン塩酸塩(８５mg、０.２３mmol)、(Ｒ)－２－(テトラヒドロフラン－３－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(５３mg、０.２３mmol)およびトリエチルアミン(４７mg、０.４７mmol)のジクロロメタン(１０mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(１９７mg、０.９３mmol)を、０℃で数回に分けて添加した。混合物を１２時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Xselect CSH OBDカラム３０×１５０mm　５μm；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：３Ｂ～２７Ｂを７分間；２５４／２１０nm；RT_1(分)：５.９。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(３５.７mg、０.０６６mmol、２９％収率)を灰白色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09-6.98 (m, 2H), 5.14-5.05 (m, 2H), 4.48-4.35 (m, 2H), 4.24-4.17 (m, 1H), 4.16-3.88 (m, 5H), 3.85-3.73 (m, 1H), 3.25-3.16 (m, 1H), 3.15-3.03 (m, 2H), 2.95-2.82 (m, 2H), 2.81-2.71 (m, 1H), 2.54-2.37 (m, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H); MS (ESI) m/z 541.2 $[M+1]^+$.

【０８４８】

実施例Ｓ２１２．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３５】



２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－ピロリドン(０.０６mL、０.７８００mmol)、２－クロロキノリン－６－カルボアルデヒド(１００mg、０.５２００mmol)、炭酸セシウム(５１０.１３mg、１.５７mmol)および[(４,５－ビス(ジフェニルホスフィノ)－９,９－ジメチルキサンテン)－２－(２’－アミノ－１,１’－ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート(４９.４９mg、０.０５００mmol)を含むバイアルをアルゴン下に置いた。１,４－ジオキサン(２.５mL)を添加し、混合物

を撹拌し、アルゴンで５分間通気した。混合物を次いで、１００℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタンで希釈し、セライトで濾過した。混合物を次いで、減圧下濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、５％～１００％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製し、所望の生成物を含むフラクションを併せ、濃縮して、２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２３mg、０.０９５７mmol、１８.３％収率)を得た。MS (ESI) m/z 241.000 [M+1]+.

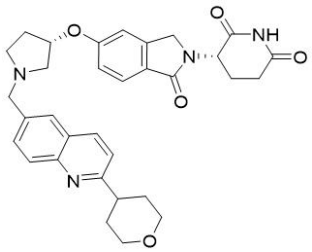
【０８４９】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２２.３mg、０.１００mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(３０mg、０.０９００mmol)を含むバイアルに、ジクロロメタン(１mL)を添加した。混合物を室温で５分間撹拌し、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(７７.２mg、０.３６０mmol)を一度に添加した。撹拌を一夜続けた。反応混合物をメタノールで希釈し、直接濃縮した。残渣をメタノールに再溶解し、逆相ＨＰＬＣ(５％～９５％アセトニトリル水溶液、１０mM　酢酸アンモニウムモディファイヤー)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮した。次いで、物質を１：１　水／アセトニトリルに再溶解し、凍結し、凍結乾燥して、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(２－オキソピロリジン－１－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン、酢酸塩(１０mg、０.０１６３mmol、１７.９％収率)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 10.95 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 9.4 Hz, 2H), 7.69 (dd, J = 1.6, 8.6 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.01 (dd, J = 2.1, 8.3 Hz, 1H), 5.09 - 4.98 (m, 2H), 4.41 - 4.34 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 4.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.01 - 2.81 (m, 4H), 2.42 - 2.30 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 2H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H); MS (ESI) m/z 554.200 [M+1]+.

【０８５０】

実施例Ｓ２１３.(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３６】



ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート。撹拌したメチル ４－ブロモ－２－(ブロモメチル)ベンゾエート(５００mg、１.６２mmol)のアセトニトリル(１０mL)溶液に、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.４２mL、４.８６mmol)およびｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－４,５－ジアミノ－５－オキソペンタノエート(３２８mg、１.６２mmol)を添加した。得られた混合物を５０℃で１８時間、窒素下に撹拌した。反応混合物を濃縮した。残渣をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル(１０mL)と２５℃で１時間撹拌し、濾過した。次いで、得られた固体を水(１０mL)と２５℃でさらに１時間撹拌し、濾過し、乾燥させて、表題化合物(４７０mg、１.１８mmol、７２％収率)を灰白色固体として得た。MS (ESI)

m/z 397.0 [M+1]+.

【０８５１】

ベンジル（Ｓ）－３－((２－((Ｓ)－１－アミノ－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－１,５－ジオキソペンタン－２－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート。ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－５－アミノ－４－(５－ブロモ－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート(８００mg、２mmol)、ベンジル（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシラート(６７０mg、３mmol)、[Ｉｒ(ｄＦ(ＣＨ3)ｐｐｙ)2(ｄｔｂｐｙ)][ＰＦ6](４１mg、２mmol)、２,２,６,６－テトラメチルピペリジン(３２０mg、２.１７mmol)の乾燥アセトニトリル(４mL)溶液に、塩化ニッケル(II)、ジメトキシエタン付加物(２２mg、０.１mmol)および４,４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２,２’－ビピリジン(２７mg、０.１mmol)の乾燥アセトニトリル(２mL)溶液を添加した。反応混合物を１２時間、室温で窒素下に１００W青色ＬＥＤ(４５０nm)と共に撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(０～８０％酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、表題化合物(５００mg、０.９３mmol、４６％収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 538.4 [M+1]+.

【０８５２】

ベンジル（Ｓ）－３－((２－((Ｓ)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート。撹拌したベンジル（Ｓ）－３－((２－((Ｓ)－１－アミノ－５－(ｔｅｒｔ－ブトキシ)－１,５－ジオキソペンタン－２－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート(３１０mg、０.５７mmol)のアセトニトリル(８mL)溶液に、ベンゼンスルホン酸(２７３mg、１.７２mmol)を添加した。反応混合物を１２時間、６０℃で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を水で希釈し、飽和重炭酸ナトリウムでｐＨ値を７に調節し、酢酸エチルで抽出した。抽出物を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(０～５％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製して、表題化合物(２７０mg、０.５８mmol、１０１％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 464.1 [M+1]+.

【０８５３】

(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ベンジル（Ｓ）－３－((２－((Ｓ)－２,６－ジオキソピペリジン－３－イル)－１－オキソイソインドリン－５－イル)オキシ)ピロリジン－１－カルボキシラート(２７０mg、０.５８mmol)のエタノール(２mL)およびジクロロメタン(６mL)溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ(１３０mg)および酢酸(０.０３mL、０.５８mmol)を窒素下に添加した。次いで、反応混合物を３時間、室温で、水素下に撹拌した。得られた反応混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物(２１０mg、０.５４mmol、９２％収率)を明黄色固体として得て、それをさらに精製することなく直接次工程で使用した。MS (ESI) m/z 330.1 [M+1]+.

【０８５４】

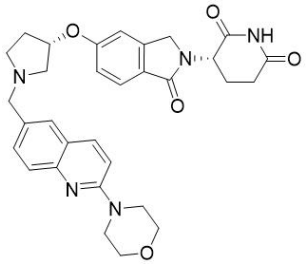
(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。撹拌した(Ｓ)－３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(酢酸塩、２００mg、０.５１mmol)、２－(テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(１２４mg、０.５１mmol)およびトリエチルアミン(０.１４mL、１.０２mmol)のジクロロメタン(５mL)溶液に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(４３５mg、２.０５mmol)を０℃で窒素下に添加した。反応混合物を室温で２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を２５℃で減圧下に濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(０～１０％メタノールのジクロロメタン溶液)で精製し、さらに次の条件の分取キラルＨＰＬＣで精製した：カラム：Chiralpak IF、５×２５cm

、５μｍ；移動相Ａ：ヘキシ－ＡＲ、移動相Ｂ：イソプロピルアルコール：ジクロロメタン＝１：１；流速：１mL／分；勾配：６０％Ｂ～６０％Ｂを１５分間かけて；波長：２２０nm；RT_1(分)：１６；RT_2(分)：２４；注入量：１.５mL。所望の生成物を含むフラクションを集め、減圧下蒸発させて、表題化合物(１４５mg、０.２６mmol、５０％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, メタノール-d_4) δ 8.45 (s, 1H), 8.24-8.11 (m, 2H), 7.95 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.14 (dd, J = 13.3, 5.2 Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.50-4.44 (m, 2H), 4.17-4.08 (m, 2H), 3.98-3.50 (m, 6H), 3.24-3.18 (m, 1H), 2.92-2.86 (m, 1H), 2.84-2.30 (m, 4H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-2.00 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 2H). MS (ESI) m/z 555.2 $[M+1]^+$.

【０８５５】

実施例Ｓ２１４．(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソ－イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３７】



ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート２,２,２－トリフルオロ酢酸。２－モルホリノキノリン－６－カルボアルデヒド(３００mg、１.２４mmol)、ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－５－オキソ－４－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ペンタノエート酢酸(４４２mg、０.９５mmol)および酢酸(１０７mg、１.７８mmol)のＴＨＦ(８mL)溶液を１時間、室温で撹拌した。上記混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(６９０mg、３.２５mmol)を０℃で添加した。混合物を４時間、室温で、窒素下に撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.０５％ＴＦＡ水溶液、２５分間かけて)で精製して、表題化合物(５００mg、０.６９mmol、６３％収率)を明黄色固体として得た。MS (ESI) m/z 630.4 $[M+1]^+$.

【０８５６】

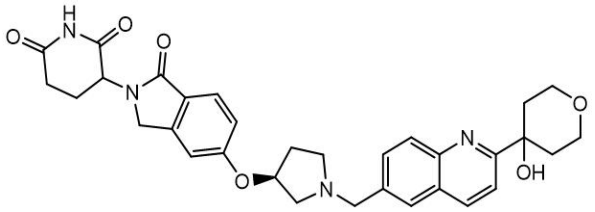
(Ｓ)－３－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。ｔｅｒｔ－ブチル (Ｓ)－５－アミノ－４－(５－(((Ｓ)－１－((２－モルホリノキノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)－５－オキソペンタノエート；２,２,２－トリフルオロ酢酸(１２００mg、１.６１mmol)およびベンゼンスルホン酸(７６５mg、４.８４mmol)のアセトニトリル(２０mL)溶液を６０℃で１２時間、窒素下に撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、緩衝液溶液(リン酸二カリウムおよびリン酸一カリウム溶液)をｐＨ約６まで０℃で注意深く添加した。得られた溶液を濾過し、濾液をまず逆相フラッシュ(１０～１００％アセトニトリル＋０.１％ギ酸水溶液、２５分間かけて)で精製し、さらに次の条件の分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Sunfire prep C18カラム、３０×１５０mm、５μｍ；移動相Ａ：水(０.１％ギ酸)、移動相Ｂ：アセトニトリル；流速：６０mL／分；勾配：２％Ｂ～２２％Ｂを７分間かけて、２２％Ｂ；波長：２５４／２２０nm；RT_1(分)：６.７５。純粋フラ

クションを蒸発させて、表題化合物(１６８.４mg、０.３０mmol、１９％収率)を明黄色固体として得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10.96 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.66-7.57 (m, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.00-6.96 (m, 1H), 5.05-5.01 (m, 1H), 5.00 (m, 1H), 4.37 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 4.24 (d, J = 17.2 Hz, 1H), 3.72-3.64 (m, 6H), 3.63-3.56 (m, 4H), 2.91-2.86 (m, 3H), 2.72-2.68 (m, 3H), 2.40 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 1H), 1.82 (m, 1H); MS (ESI) m/z 556.3 $[M+1]^+$.

【０８５７】

実施例Ｓ２１５．３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３８】



２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－クロロキノリン－６－カルボアルデヒド(２５０mg、１.３０５mmol)、Ｐｄ(ｄｐｐｆ)Ｃｌ$_2$・ＤＣＭ(５３.３mg、０.０６５mmol)、２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)－４,４,５,５－テトラメチル－１,３,２－ジオキサボロラン(５４８mg、２.６１mmol)および炭酸セシウム(１２７５mg、３.９１mmol)を含むバイアルに、１,４－ジオキサン(４mL)をアルゴン下添加した。脱気水(１mL)を添加し、混合物を８０℃に加熱した。４時間後、混合物を室温に冷却し、水および酢酸エチルで希釈した。層を分離し、水層をさらに酢酸エチルで抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(シリカ、５％～１００％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮して、２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２４１.２mg、１.００８mmol、７７％収率)を得た。MS (ESI) m/z 240.000 $[M+1]^+$.

【０８５８】

２－(４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド。２－(３,６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(２４１.２mg、１.００８mmol)およびＭｎ(ｄｐｍ)$_3$(６１.０mg、０.１０１mmol)を含むバイアルに、ジクロロメタン(２mL)および２－プロパノール(８mL)を添加した。混合物を撹拌し、空気下、氷／水浴で０℃に冷却した。次いで、フェニルシラン(０.１９９mL、１.６１３mmol)を滴加した。１時間後、さらにＭｎ(ｄｐｍ)$_3$(６１.０mg、０.１０１mmol)およびフェニルシラン(０.１９９mL、１.６１３mmol)を添加した。３時間後、さらにＭｎ(ｄｐｍ)$_3$(６１.０mg、０.１０１mmol)およびフェニルシラン(０.１９９mL、１.６１３mmol)を添加した。４時間後、反応混合物を直接シリカゲルに載せ、精製した(０％～１０％ＭｅＯＨのジクロロメタン溶液)。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮した。物質をカラムクロマトグラフィー(シリカ、５％～１００％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮して、２－(４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６６mg、０.２５７mmol、２５.４％収率)を得た。物質をさらに精製することなく、使用した。MS (ESI) m/z 258.200 $[M+1]^+$.

【０８５９】

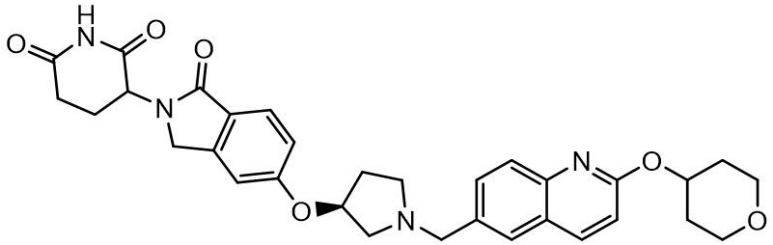
３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)

キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－(４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－カルボアルデヒド(６３.３mg、０.２４６mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン、ＨＣｌ(５０mg、０.１３７mmol)を含むバイアルに、Ｎ,Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン(０.０４８mL、０.２７３mmol)、酢酸(０.０３９mL、０.６８３mmol)およびアセトニトリル(２mL)を添加した。混合物を室温で１５分間撹拌し、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド(５７.９mg、０.２７３mmol)を添加した。一夜撹拌後、反応混合物を水／ＭｅＯＨで希釈し、濾過し、逆相ＨＰＬＣ(５％～９５％アセトニトリル水溶液、１０mＭ　酢酸アンモニウムモディファイヤー)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮し、次いで、凍結し、凍結乾燥した。次いで、得られた物質を１：１　水／ＭｅＣＮに再溶解し、凍結し、凍結乾燥して、３－(５－(((Ｓ)－１－((２－(４－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)－１－オキソイソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン、酢酸塩(１１.４mg、０.０１９mmol、１４.１１％収率)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.95 (s, 1H), 8.33 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 1.7, 8.6 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 2.1, 8.5 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.19 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 7H), 2.99 - 2.85 (m, 2H), 2.80 - 2.74 (m, 1H), 2.72 - 2.66 (m, 1H), 2.63 - 2.53 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 4H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.79 (m, 1H), 1.58 (br d, J = 12.6 Hz, 2H); MS (ESI) m/z 571.200 [M+1]$^+$.

【０８６０】

実施例Ｓ２１６．３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン

【化２３９】



メチル ２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－カルボキシラート。メチル ２－クロロキノリン－６－カルボキシラート(１５０mg、０.６７７mmol)、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オール(０.０７７mL、０.８１２mmol)、炭酸セシウム(４４１mg、１.３５４mmol)およびJosiphos SL-J009-1 Pd G3(３１.８mg、０.０３４mmol)を含むバイアルをアルゴンでパージした。トルエン(３mL)を添加し、混合物を９０℃で一夜加熱した。混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を次いで、セライトで濾過し、減圧下濃縮した。粗製生成物をカラムクロマトグラフィー(５％～１００％酢酸エチルのヘキサン溶液)で精製した。所望の生成物を含むフラクションを減圧下濃縮して、メチル ２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－カルボキシラート(１３９.５mg、０.４８６mmol、７１.７％収率)を得た。MS (ESI) m/z 288.200 [M+1]$^+$.

【０８６１】

(２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－イル)メタノール。メチル ２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－カルボ

キシラート(１３９.５mg、０.４８６mmol)を含むバイアルに、テトラヒドロフラン(３mL)およびリチウムボロハイドライド(２１.１５mg、０.９７１mmol)を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。一部出発物質が残ったため、さらにリチウムボロハイドライド(２１.１５mg、０.９７１mmol)を添加し、混合物を撹拌した。完了したら、混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、ジクロロメタンで３回抽出した。併せた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、(２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－イル)メタノール(１１１.６mg、０.４３０mmol、８９％収率)を得た。MS (ESI) m/z 260.200 $[M+1]^+$.

【０８６２】

２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒド。(２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－イル)メタノール(１１１.６mg、０.４３０mmol)およびジクロロメタン(５mL)を含むバイアルに、Dess-Martinペルヨージナン(３６５mg、０.８６１mmol)を添加し、混合物を室温で一夜撹拌した。混合物を１０％炭酸カリウム水溶液および飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、３０分間撹拌した。次いで、混合物を酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮して、２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒドを定量的収率で得た。物質をさらに精製することなく、使用した。MS (ESI) m/z 258.200 $[M+1]^+$.

【０８６３】

３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン。２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－カルボアルデヒド(１１４mg、０.４４４mmol)および３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン、ＨＣｌ(６５mg、０.１７８mmol)を含むバイアルに、酢酸(０.０５mL)およびジメチルスルホキシド(１mL)を添加した。混合物を室温で撹拌し、デカラン(１０.８６mg、０.０８９mmol)のジメチルスルホキシド(１mL)溶液を添加した。混合物を室温で一夜撹拌した。混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、ＨＰＬＣ(５％～９５％アセトニトリル水溶液、１０mM　酢酸アンモニウムモディファイヤー)で精製した。所望の生成物を含むフラクションをGenevacで濃縮した。得られた物質を１：１　水／アセトニトリルに再溶解し、凍結し、凍結乾燥した。物質を１：１　水／アセトニトリルに再溶解し、凍結し、凍結乾燥して、３－(１－オキソ－５－(((Ｓ)－１－((２－((テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル)オキシ)キノリン－６－イル)メチル)ピロリジン－３－イル)オキシ)イソインドリン－２－イル)ピペリジン－２,６－ジオン(３５.５mg、０.０６２mmol、３５％収率)を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 10.95 (s, 1H), 8.20 (dd, J = 1.5, 8.9 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 - 7.68 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.44 - 5.35 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 5.02 - 4.95 (m, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 1H), 4.27 - 4.20 (m, 1H), 3.89 (td, J = 4.3, 11.7 Hz, 2H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 2H), 2.97 - 2.84 (m, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.58 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.31 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 2H), 1.96 (tdd, J = 2.6, 5.0, 9.8 Hz, 1H), 1.90 - 1.80 (m, 1H), 1.73 - 1.62 (m, 2H). MS (ESI) m/z 571.200 $[M+1]^+$.

生物学的実施例

【０８６４】

実施例Ｂ１。ＷＥＥ１－ｅＰＬ分解アッセイ

ＷＥＥ１分解アッセイのためのLentiX-WEE1-ePL-GSPT1-ND細胞を産生するために、LentiX-HEK293T(Invitrogen)をＣ末端ｅＰＬタグ付(DiscoverX, Fremont, CA)完全長ＷＥＥ１発現構築物を有するレンチウイルスで形質導入した。別のレンチウイルス構築物を導入して、Ｇ５７６Ｎ変異を含み、最初の１５８アミノ酸が短縮され、セレ

ブロンに結合しないＧＳＰＴ１－ＧＮと命名したＧＳＰＴ１の変異形態を過剰発現させた。細胞を完全ＤＭＥＭ培地(ＤＭＥＭ、１０％熱不活性化ＦＢＳ、４００μｇ／mLジェネテシンおよび１μｇ／mLピューロマイシン、３７℃および５％CO_2)で選択および維持した。細胞を、１×１０^{6}細胞をＴ１５０フラスコに再播種することにより、３～４日毎に継代した。

【０８６５】

細胞を、１μＭまたは１０μＭから出発する３倍希釈の１０点用量－応答曲線としての化合物をアコースティックディスペンサー((Echo acoustic transfer system, Beckman Coulter Life Sciences, Carlsbad, CA)を使用して予めスポットされ、ＤＭＳＯ対照を含む３８４ウェル白色プレート(Corning #3570, NY)に分注した。LentiX-oeWEE1-ePLについて２５００細胞を含む培地２５μlをウェルあたりに分注した。アッセイプレートを３７℃で５％CO_2で４時間(ＷＥＥ１)インキュベートした。インキュベーション後、２５μLのInCELL Hunter^{TM} Detection Reagent Working Solution(DiscoverX, Fremont, CA)を各ウェルに添加し、室温で３０分間、遮光してインキュベートした。３０分後、ルミネセンスをPHERAstar luminometer(Cary, NC)で読んだ。

【０８６６】

ＷＥＥ１－ｅＰＬ分解についての半数効果濃度(ＥＣ$_{50}$)値を決定するために、４パラメータロジスティックモデルを使用した：(シグモイド型用量－応答モデル)(ＦＩＴ＝(Ａ＋((Ｂ－Ａ)／１＋((Ｃ／ｘ)^Ｄ))))(式中、Ｃは変曲点であり(ＥＣ$_{50}$)、Ｄはヒル傾斜であり、ＡおよびＢは各々フィットの下限および上限である。))。フィットの下限(値Ａ)をＹｍｉｎと称する。Ｙｍｉｎは、２０μＭ～ルシフェラーゼシグナルを完全に阻害する濃度のルシフェラーゼ阻害剤を使用して制約されており、Ｙｍｉｎ＝各アッセイ内の０制約値として使用した。最大限界制約は、ＤＭＳＯ対照を使用して、同様に導く。曲線を処理し、Activity Base(IDBS, Alameda, CA)を使用して、評価する。結果を下表２に示す。

【０８６７】

実施例Ｂ２。ＭＫＮ４５細胞増殖アッセイ

ＭＫＮ４５細胞をCelgene内部細胞銀行から得て、ＲＰＭＩ完全培地(ＲＰＭＩ－１６４０、１×ペニシリン／ストレプトマイシン、１×グルタミン、１×ピルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、１０％ウシ胎児血清、全成分はThermo-Fisherから)で培養した。化合物を、HP DE300化合物プリンターを使用してトリプリケートで３８４ウェルプレートに分配し、各プレート８化合物であった。各化合物について、１０点用量応答を１μＭまたは１０μＭから開始する半対数希釈でプリントした。ＤＭＳＯ濃度を、５０μl最終培地体積を過程して、０.１％／ウェルの最終アッセイ濃度で一定に維持した。化合物プレートを使用まで密封し、－２０℃で凍結させた。

【０８６８】

各アッセイバッチについて、化合物プレートを解凍し、室温に到達させ、細胞を５０μl完全ＲＰＭＩ培地に４００細胞／wellで播種した。１２０時間、３７℃および５％CO_2でインキュベーション後、細胞を２５μLのCell-Titer-Glo試薬(Promega Corporation, Madison, ＷＩ)を製造業者の指示に従い、遮光して添加し、４５分間振盪して溶解し、総ルミネセンスをPerkin Elmer Envisionプレートリーダーで読んだ。総ルミネセンスシグナルは、ウェル中の細胞数と直線的に相関する。

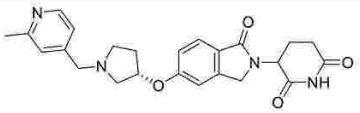
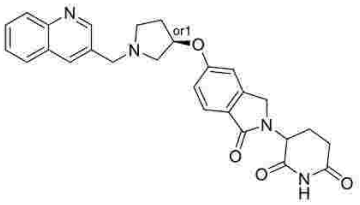
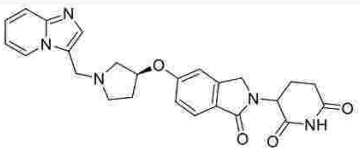
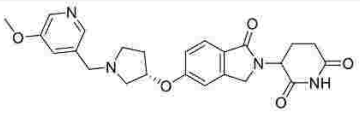
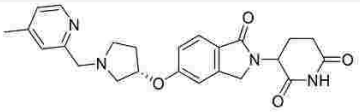
【０８６９】

ルミネセンスデータを、各処理ウェルについて、全測定値から試薬のみ「ブランク」ウェルルミネセンスを減算し、ＤＭＳＯ対照値のパーセントを計算することにより処理した。次いで、細胞増殖阻害の半数効果濃度(ＥＣ$_{50}$)値を決定するために、４パラメータロジスティックモデルを各ＤＭＳＯ正規化化合物のデータに対してフィットさせた：シグモイド型用量－応答モデル：(フィット＝(Ａ＋((Ｂ－Ａ)／１＋((Ｃ／ｘ)^Ｄ))))(式中、Ｃは変曲点であり(ＥＣ$_{50}$)、Ｄはヒル傾斜であり、ＡおよびＢは各々フィットの下限お

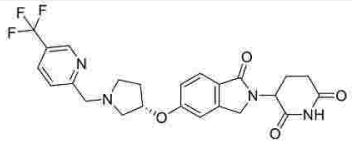
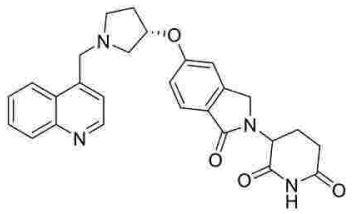
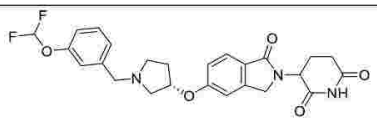
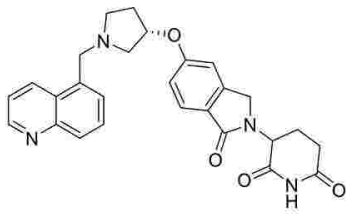
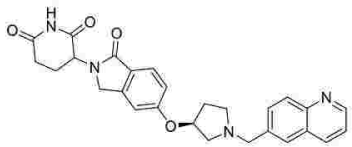
よび上限である。)。フィットの下限(値Ａ)をＹｍｉｎ計算値と称する。各化合物について試験濃度で観察されたＤＭＳＯ対照の最少パーセントを「Ｙｍｉｎ－ｏｂｓ」とラベルし、記録し、表に記載する。シグモイド型フィット曲線を処理し、Activity Base(IDBS, Alameda, CA)を使用して、評価する。結果を下表２に示す。

【表６】

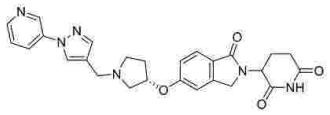
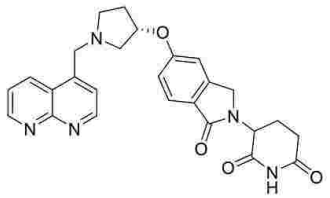
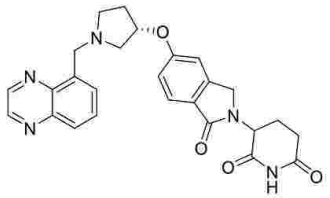
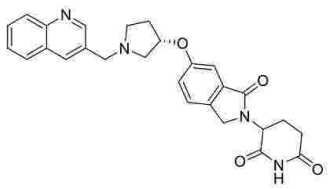
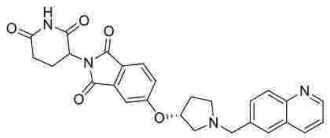
表２．ＭＫＮ４５細胞増殖およびＷＥＥ１－ｅＰＬ分解

構造および IUPAC 名	MKN45 細胞増殖 120 時間 (EC50, uM)	MKN45 細胞増殖 120 時間 (Ymin-Obs)	293T-LentiX WEE1-ePL 分解 4 時間 (EC50, uM)	293T-LentiX WEE1-ePL 分解 4 時間 (Ymin)
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチルピリジン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.6633755	37.845	0.039503	39.18
 rel-3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[(キノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.057046645	11.38741935	0.006569615	26.81820513
 3-(5-{[(3S)-1-({イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.933063	21.75	0.149572	33.52
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-メトキシピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	3.320361	48.12	0.061426	37.55
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-メチルピリジン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	1.327792	42.67	0.065356	38.55

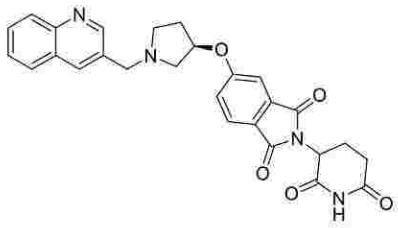
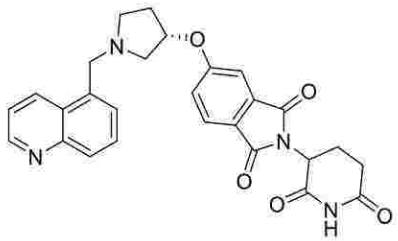
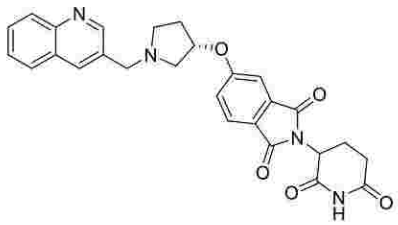
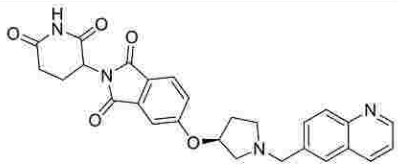
【表７】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.363226	65.6	0.0526	53.66
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.056826	13.21	0.023417	33.025
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(ジフルオロメトキシ)フェニル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.196412	75.96
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.104477	19	0.014628	32.69
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.030351345	14.86640181	0.003450571	28.66489529

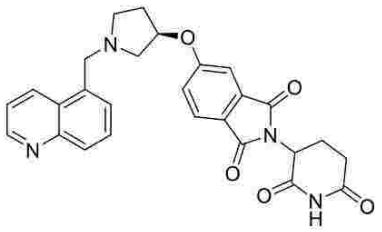
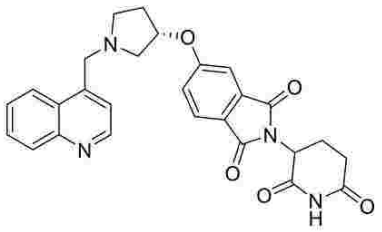
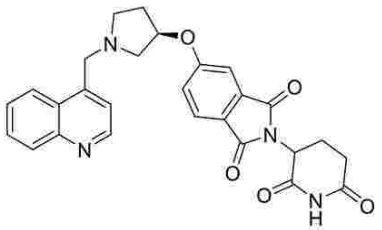
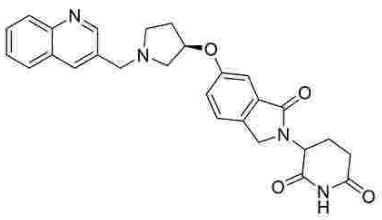
【表８】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[1-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.269396	11.53	0.0598245	31.735
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-ナフチリジン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	96.5
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノキサリン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.173918	53.34
 3-(1-オキソ-6-{[(3S)-1-[(キノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.04238	12.43	0.008740333	27.97666667
 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3R)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン			10	83.71

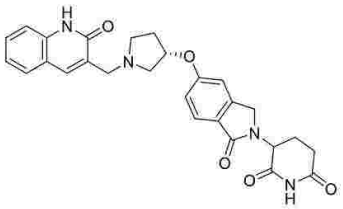
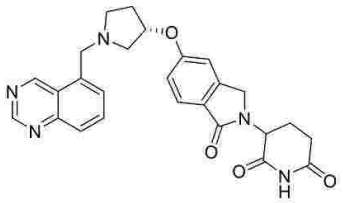
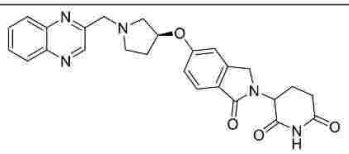
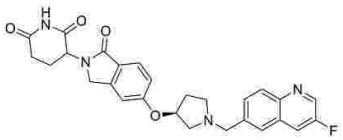
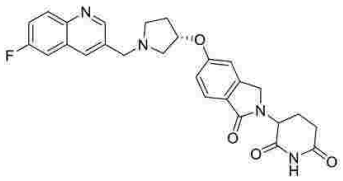
【表９】

 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3R)-1-[(キノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン			10	86.31
 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3S)-1-[(キノリン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン	2.230758	44.93	0.079238	30.52
 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3S)-1-[(キノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン	0.62083	15.39	0.032925	30.205
 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3S)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン	1.026554	21.24	0.0434075	29.65

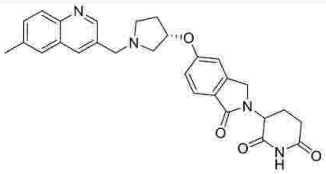
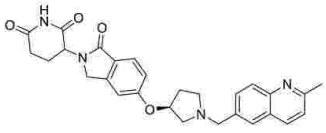
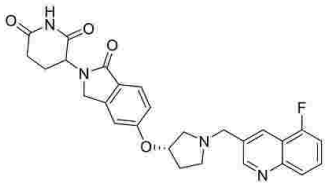
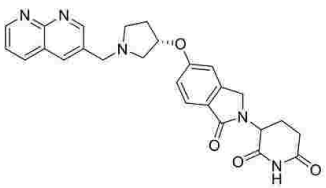
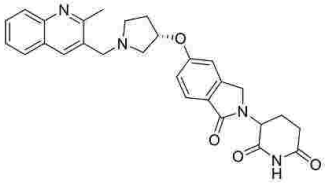
【表１０】

 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3R)-1-[(キノリン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン			10	89.045
 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3S)-1-[(キノリン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン	2.506428	48.18	1.2262045	38.05
 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-{[(3R)-1-[(キノリン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-1,3-ジオン			10	90.1
 3-(1-オキソ-6-{[(3R)-1-[(キノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	89.42

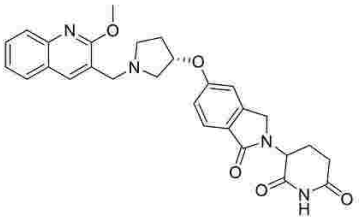
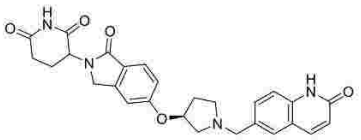
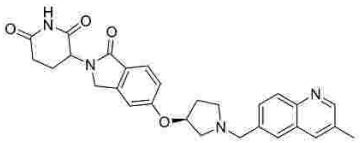
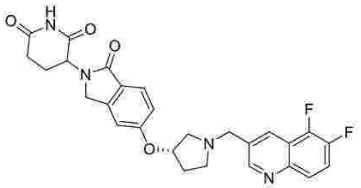
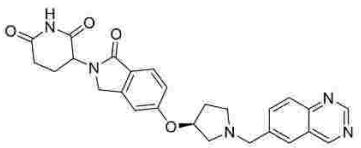
【表１１】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	1.71259525	30.3825	0.112153	37.28
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キナゾリン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.407676	58.74
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノキサリン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	64.16	0.046914	43.82
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-フルオロキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.07574625	19.555	0.0087155	34.66
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-フルオロキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.064515	16.03	0.0091915	30.015

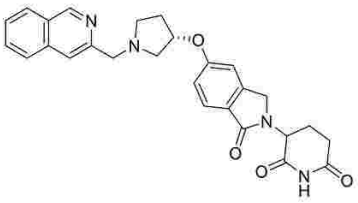
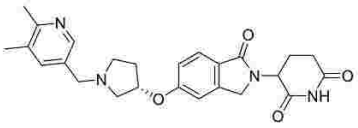
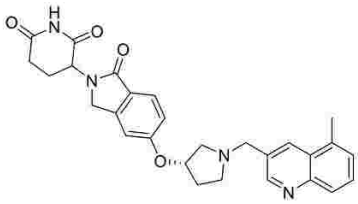
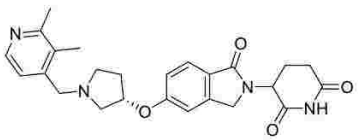
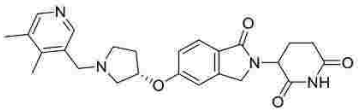
【表１２】

 3-(5-{[(3S)-1-[(6-メチルキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.033637	13.08	0.0093805	29.6
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.022320042	13.84899541	0.003809	30.29857143
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-フルオロキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.30914	35.14	0.012014	31.52
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.547009	12.27	0.070645	27.365
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチルキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.034762	11.29	0.00804	34.08

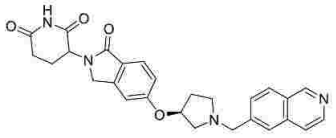
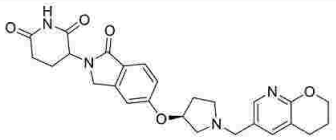
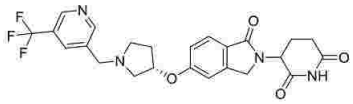
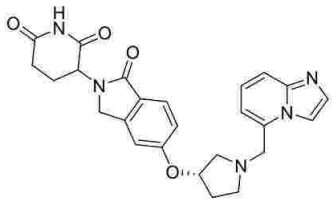
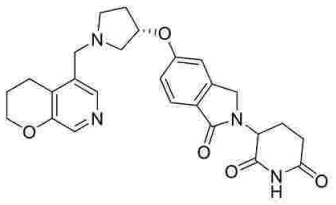
【表１３】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メトキシキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.018316	45.09
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-オキソ-1,2-ジヒドロキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.609514	17.75	0.074688	40.56
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.063518	21.51	0.004468	38.21
 3-(5-{[(3S)-1-[(5,6-ジフルオロキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.165523	44.73	0.0133	43.98
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.283614	20.44	0.056952	36.57

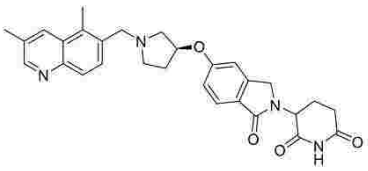
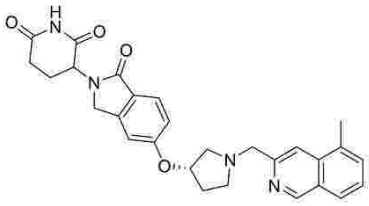
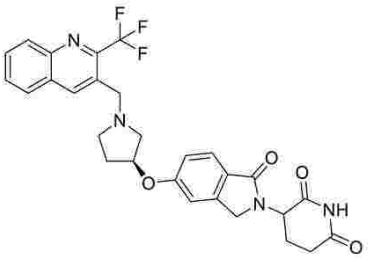
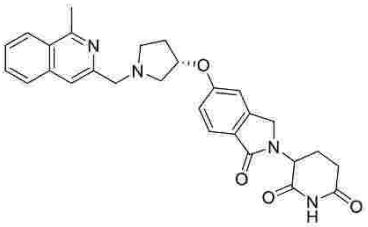
【表１４】

 3-(5-{[(3S)-1-[(イソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0441085	13.47	0.0040475	30.345
 3-(5-{[(3S)-1-[(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.955095	43.03	0.025945	35.675
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-メチルキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.036988	12.09	0.0053135	26.805
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,3-ジメチルピリジン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.054474	43.42
 3-(5-{[(3S)-1-[(4,5-ジメチルピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.407493	62.92	0.04072	37.63

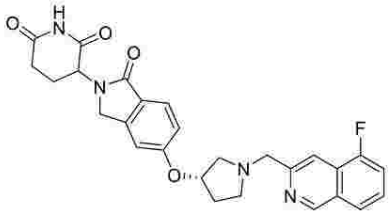
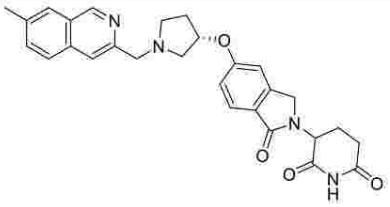
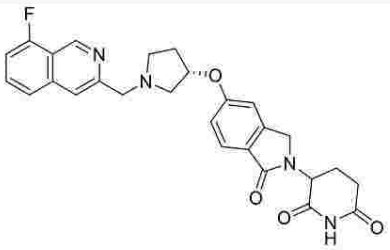
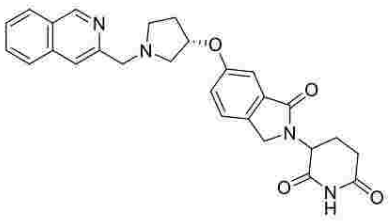
【表１５】

 3-(5-{[(3S)-1-[(イソキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.052749	15.77	0.017021	25.71
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	1.120987	23.52	0.03539	33.245
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.8415	54.82	0.036882	33.76
 3-(5-{[(3S)-1-({イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.182977	57.26
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-5-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0699245	11.03	0.0246025	29.38

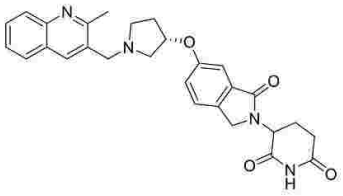
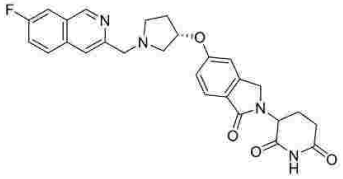
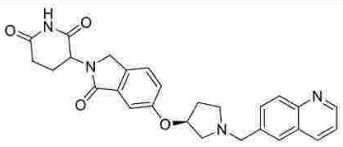
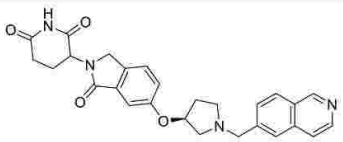
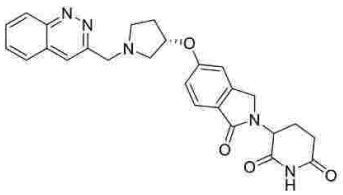
【表１６】

 3-(5-{[(3S)-1-[(3,5-ジメチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.093771	53.11	0.007921	39.05
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-メチルイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.086097	19.01	0.004625	31.91
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(トリフルオロメチル)キノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.257403	73.03	0.029281	39.87
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-メチルイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	5.040958	50.77	0.031013	47.56

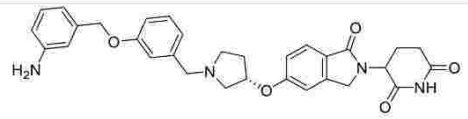
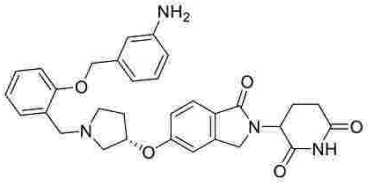
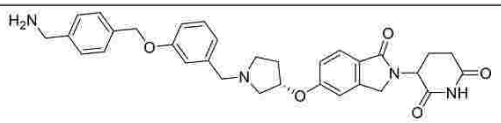
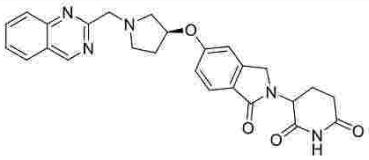
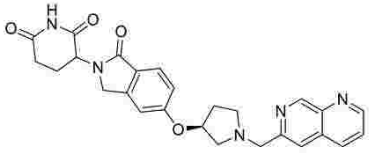
【表１７】

 3-(5-{[(3S)-1-[(5-フルオロイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.185365	53.33	0.013307	43.45
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-メチルイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.070726	15.68	0.0122215	32.315
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-フルオロイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.024387	10.49	0.005324	30.295
 3-(6-{[(3S)-1-[(イソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000399	82.45	10	93.8

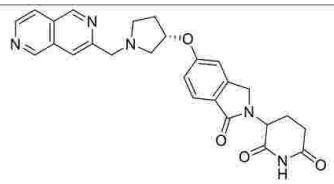
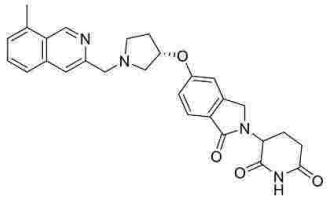
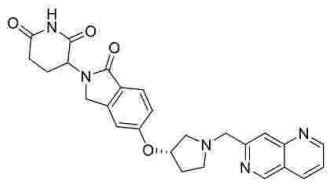
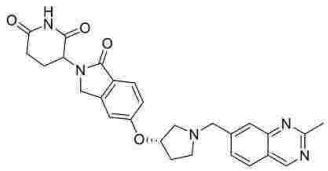
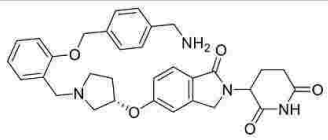
【表１８】

 3-(6-{[(3S)-1-[(2-メチルキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン		79.9	10	87.055
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-フルオロイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.02482	10.88	0.004934	28.82
 3-(1-オキソ-6-{[(3S)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.014554	82.37	10	88.79
 3-(6-{[(3S)-1-[(イソキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	80.095
 3-(5-{[(3S)-1-[(シンノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.066291	8.97	0.012468	26.03333333

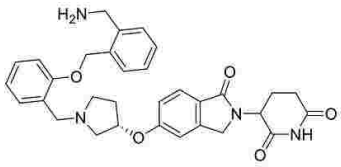
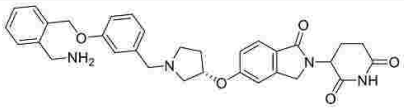
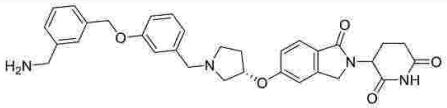
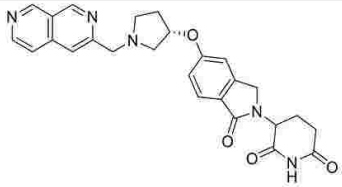
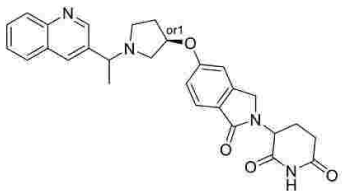
【表１９】

 3-(5-{[(3S)-1-({3-[(3-アミノフェニル)メトキシ]フェニル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.817948	78.15
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3-アミノフェニル)メトキシ]フェニル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	92.17
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[4-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	87
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キナゾリン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	4.772416	74.28	0.051934	48.23
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,7-ナフチリジン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.101741	9.59	0.014721	26.505

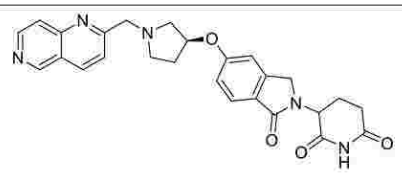
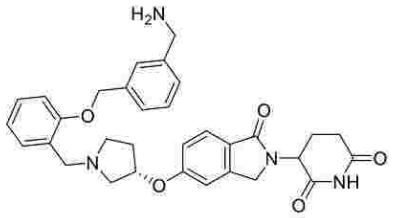
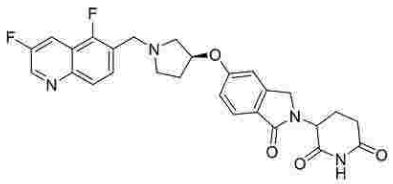
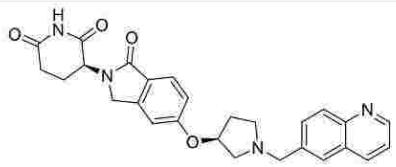
【表２０】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2,6-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.543563	24.28	0.039919	34.11
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-メチルイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.117738	19.68	0.006413	32.22
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,6-ナフチリジン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.960129	84.48	0.122291	67.53
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチルキナゾリン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.364974	32.41	0.065544	35.02
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[4-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	88.71

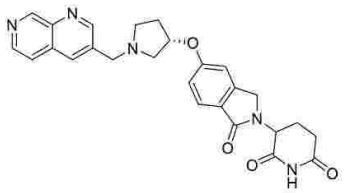
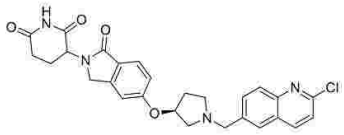
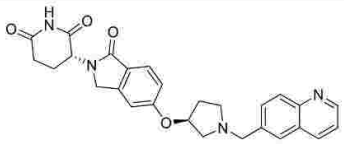
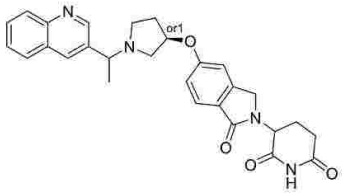
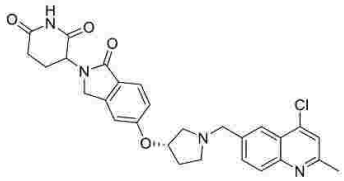
【表２１】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[2-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	89.91
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[2-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	74.31
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-{[3-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	81.05
 3-(5-{[(3S)-1-[(2,7-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.098842	6.92	0.0193435	28.095
 rel-3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[1-(キノリン-3-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	84.97	0.041372	58.885

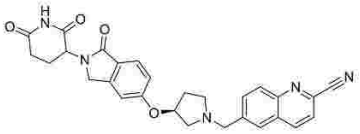
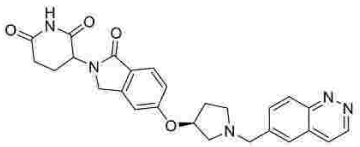
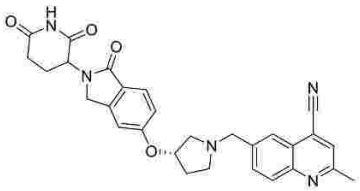
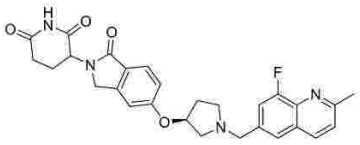
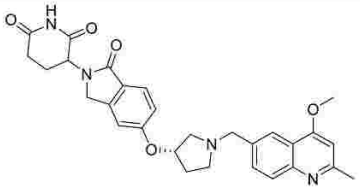
【表２２】

 3-(5-{[(3S)-1-[(1,6-ナフチリジン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.108575	42.7
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{[3-(アミノメチル)フェニル]メトキシ}フェニル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	87.63
 3-(5-{[(3S)-1-[(3,5-ジフルオロキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.038347	12.86	0.008713	28.96
3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[(2-^{2}H)キノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.028459	9.675	0.0084115	25.75
 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0314325	12.265	0.007421	26.52

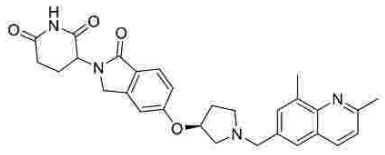
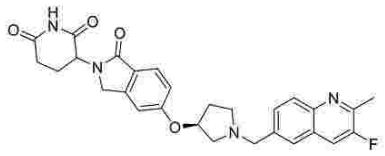
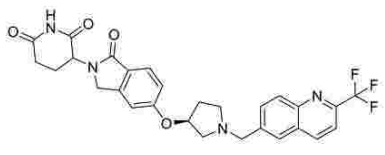
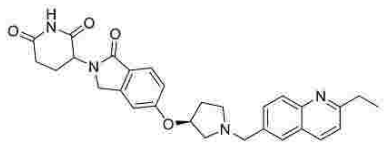
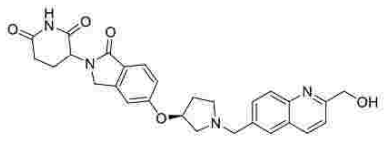
【表２３】

 3-(5-{[(3S)-1-[(1,7-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.092305	9.14	0.020827	26.94
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-クロロキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00958	12.57	0.0028185	29.2
 (3R)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.026473	12.45	0.003552	26.94
 rel-3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[1-(キノリン-3-イル)エチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	76.71	0.083399	50.89
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-クロロ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.391693	44.06	0.004288	32.06

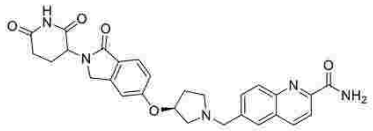
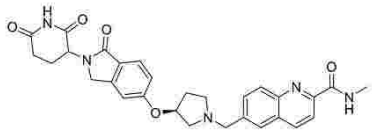
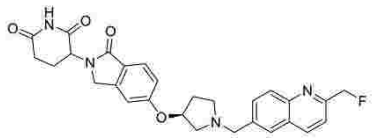
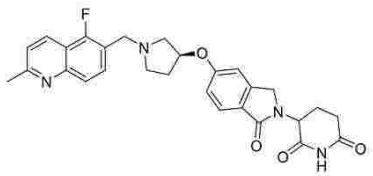
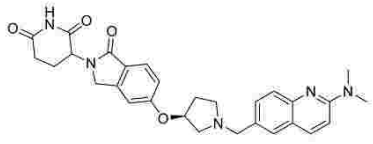
【表２４】

 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.007922893	9.503565765	0.003054302	27.48620544
 3-(5-{[(3S)-1-[(シンノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.032832	8.19	0.0125155	26.65
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}-2-メチルキノリン-4-カルボニトリル	10	86.89	0.0207185	66.8
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-フルオロ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0031975	7.555	0.001039667	25.34666667
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-メトキシ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	1.498301	47.92	0.0268145	44.38

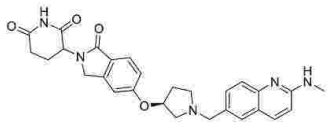
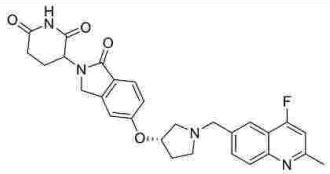
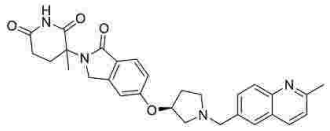
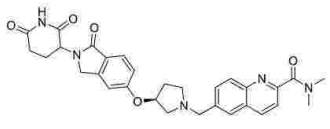
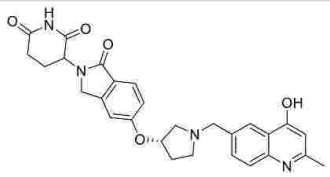
【表２５】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2,8-ジメチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.055523	13.61	0.006436	29.33
 3-(5-{[(3S)-1-[(3-フルオロ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.053616	18.86	0.0069525	33.29
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00729	8.76	0.005423667	24.71666667
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-エチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.025189	12.49	0.003018	27
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(ヒドロキシメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.054389	11.84	0.0093905	31.475

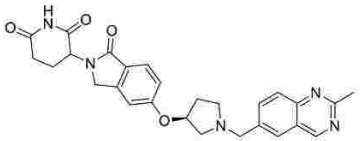
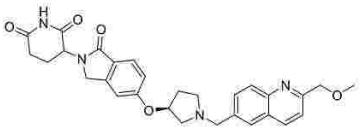
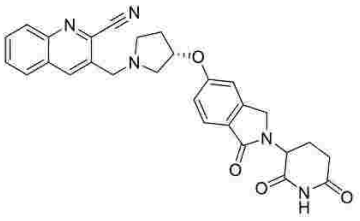
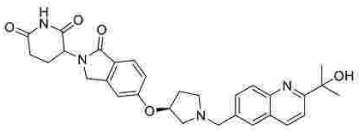
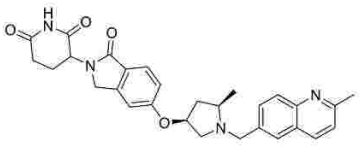
【表２６】

 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボキサミド	0.017143	10.71	0.0035315	26.545
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}-N-メチルキノリン-2-カルボキサミド	0.011734	9.36	0.004274	26.91
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(フルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0118435	10.025	0.0016175	26.21
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-フルオロ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008082	9.22	0.0015105	28.365
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(ジメチルアミノ)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.020002	12.34	0.002715	26.59

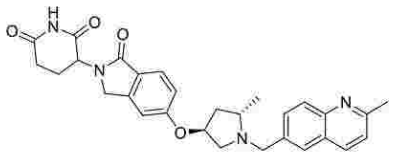
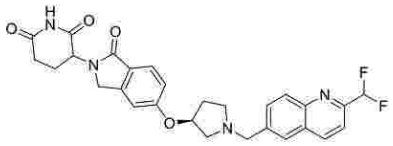
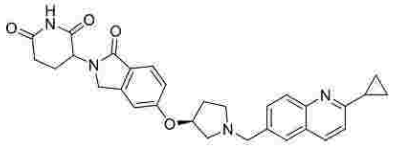
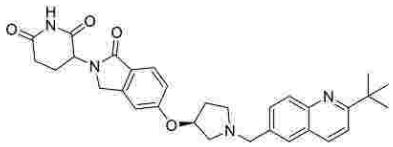
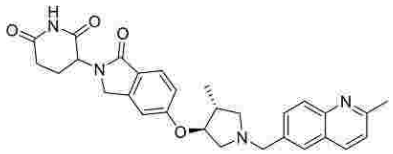
【表２７】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(メチルアミノ)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.021773	9.31	0.007212	31.06
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-フルオロ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	24.82	0.022689	69.445
 3-メチル-3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	83.56	5.074278	69.05
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}-N,N-ジメチルキノリン-2-カルボキサミド	0.017542	8.56	0.009052333	29.42
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-ヒドロキシ-2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	87.83	0.527523	73
3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[(2-^{2}H)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.026885	9.14	0.004093	29.5

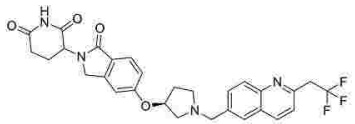
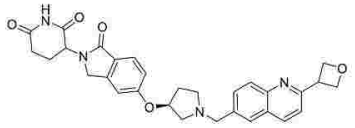
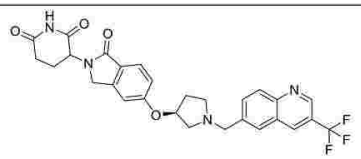
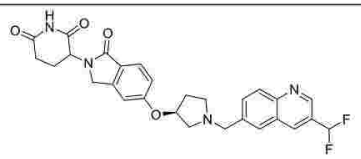
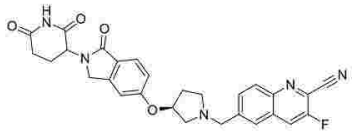
【表２８】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチルキナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.027056	7.995	0.0296425	34.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(メトキシメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0205315	8.38	0.00555025	30.5
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.0058335	6.985	0.0012	29
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.01406375	11.2475	0.00409375	32.75
 3-(5-{[(3S,5R)-5-メチル-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	80.29	10	88.5

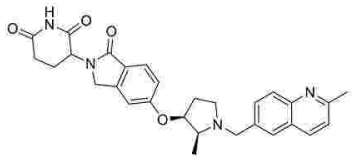
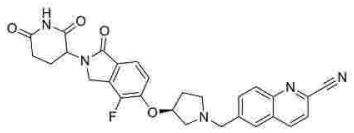
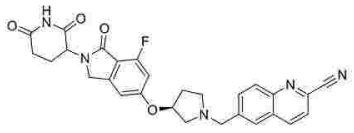
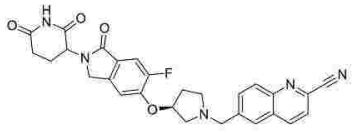
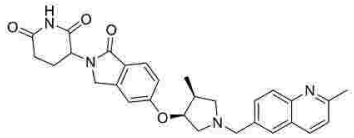
【表２９】

 3-(5-{[(3S,5S)-5-メチル-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	82.25	0.0838905	64.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(ジフルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007169	9.875	0.002963749	29.41699982
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-シクロプロピルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006025	12.12	0.002209667	34.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-tert-ブチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0092005	11.88	0.002796333	29
 3-(5-{[(3S,4R)-4-メチル-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.017482667	12.51	0.003101333	33

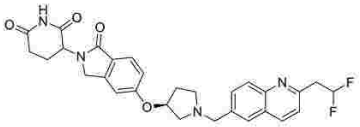
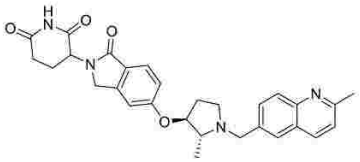
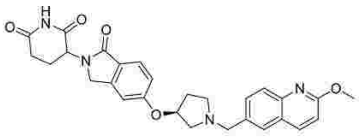
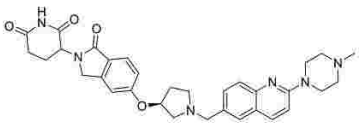
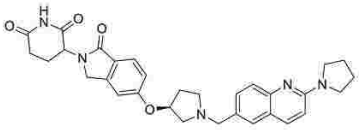
【表３０】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.020820889	13.32366237	0.005403333	33.66666667
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキセタン-3-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011189	10.08	0.003786333	33
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[3-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.015949	11.23	0.0028535	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(ジフルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.014376199	11.03622603	0.0033845	33
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}-3-フルオロキノリン-2-カルボニトリル	0.0328415	12.265	0.007788	35

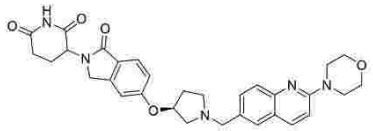
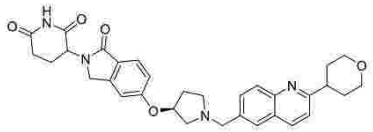
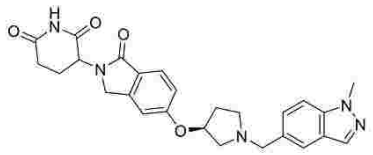
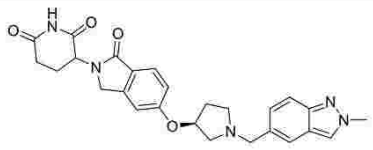
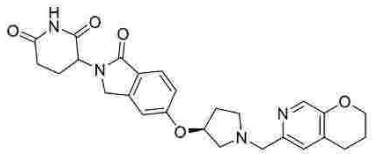
【表３１】

 3-(5-{[(2S,3S)-2-メチル-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	87.455	10	99.5
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	1.430267	62.465	0.061494	47
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	10	84.865	10	100.5
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.023819	8.55	0.0052795	30.5
 3-(5-{[(3S,4S)-4-メチル-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	85.96	10	88.5

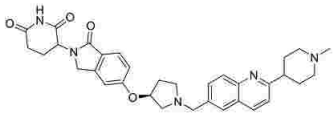
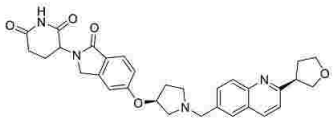
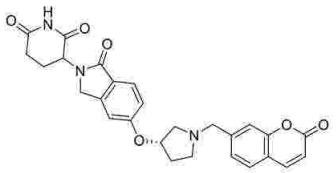
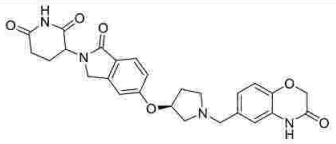
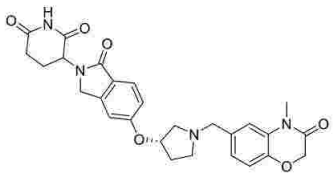
【表３２】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-ジフルオロエチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.350048333	21.74333333	0.0334365	43.5
 3-(5-{[(2R,3S)-2-メチル-1-[(2-メチルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.338928	28.935	0.016668	34
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メトキシキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.045233	19.71	0.006238	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.019985	13.365	0.006775	33.5
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(ピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0060175	11.865	0.003971	34

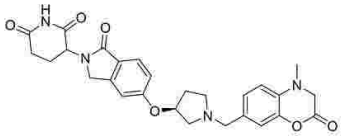
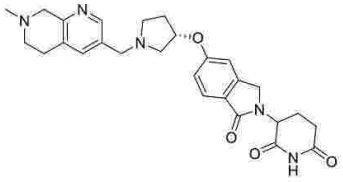
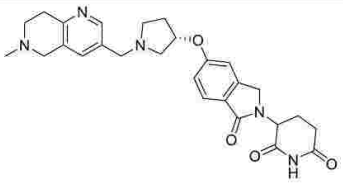
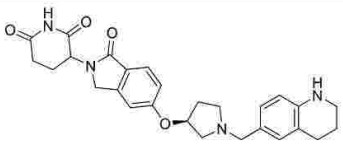
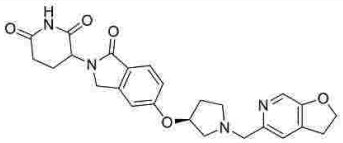
【表３３】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011928	12.168	0.0026926	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004904576	12.83315243	0.0028338	32.6
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	86.69	0.068849	61
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メチル-2H-インダゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	81.985	0.040491	52
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-ピラノ[2,3-c]ピリジン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.1533802	12.988	0.012255	33

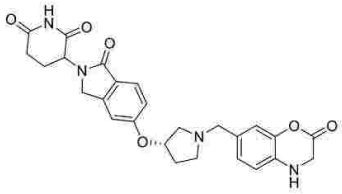
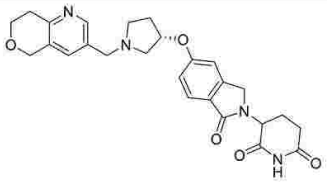
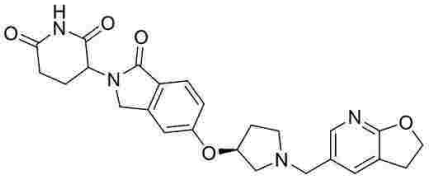
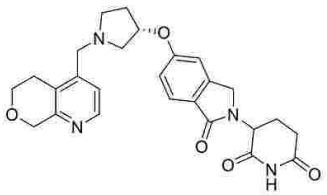
【表３４】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-メチルピペリジン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.021691	7.273333333	0.028597	30
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006073778	8.454073752	0.00271	29
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-オキソ-2H-クロメン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	85.765	0.028782	55
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	88.425	0.557928	70
 3-(5-{[(3S)-1-[(4-メチル-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	84.725	0.047916	56

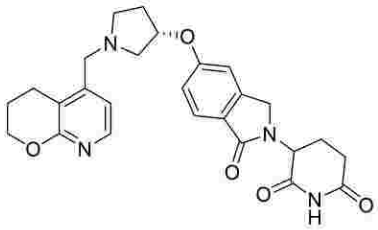
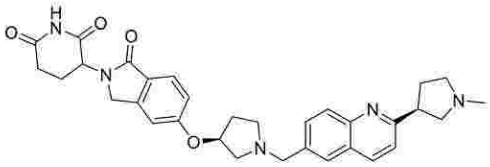
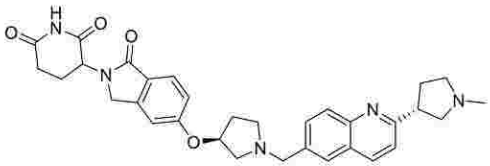
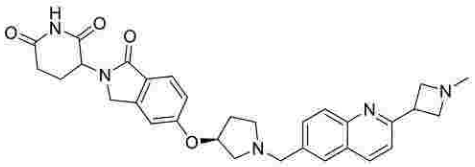
【表３５】

 3-(5-{[(3S)-1-[(4-メチル-2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	91.915	0.024151	52
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.425376	11.9	0.0651	34
 3-(5-{[(3S)-1-[(6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	5.0452695	33.405	0.216096	34
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	93.175	3.333333	79
 3-(5-{[(3S)-1-({2H,3H-フロ[2,3-c]ピリジン-5-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.751104	25.455	0.020799	34

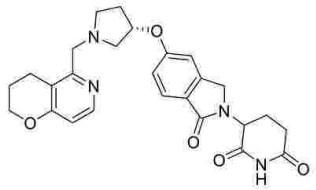
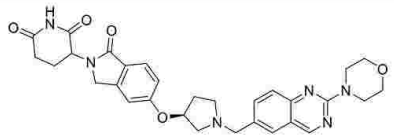
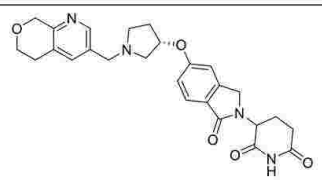
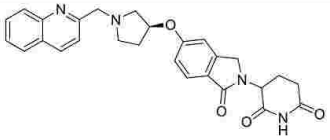
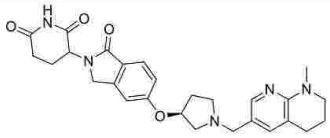
【表３６】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	90.28	10	80
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({5H,7H,8H-ピラノ[4,3-b]ピリジン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.45619	11.67	0.039855	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2H,3H-フロ[2,3-b]ピリジン-5-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	2.037107	40.58	0.060113	42
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({5H,6H,8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-4-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	1.281827	56.39	0.062727	51
3-(5-{[(3S)-1-{[3-フルオロ(2-^{2}H)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.094935	21.68	0.003573	35

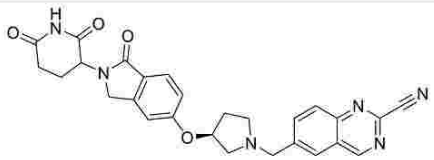
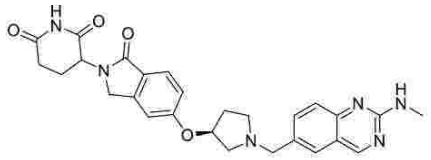
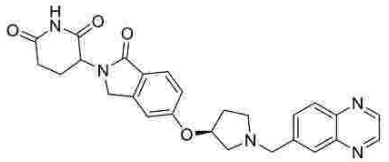
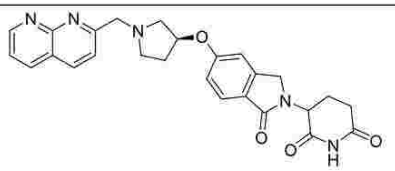
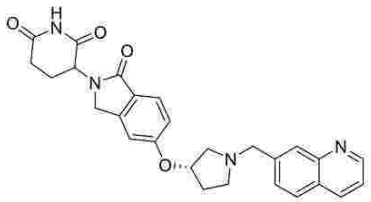
【表３７】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-ピラノ[2,3-b]ピリジン-5-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.489245	27.04	0.038911	44
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.059719	12.73	0.067535	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.090523	11.69	0.067423	37
 3-(5-{[(3S)-1-({[2-(1-メチルアゼチジン-3-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.093382	11.97	0.100257	32

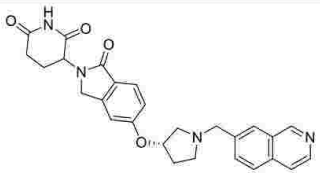
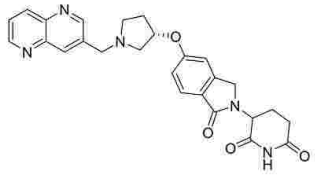
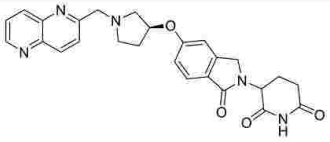
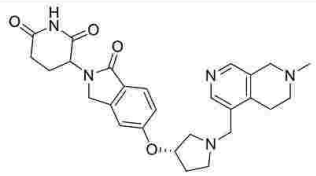
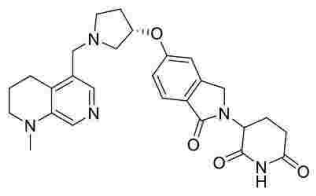
【表３８】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2H,3H,4H-ピラノ[3,2-c]ピリジン-5-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.122294	16.99	0.016149	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016093333	9.636666667	0.007198667	31.33333333
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({5H,6H,8H-ピラノ[3,4-b]ピリジン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.25197	8.89	0.027288	30
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	81.45	0.025584	58
 3-(5-{[(3S)-1-[(8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	79.28	0.019112	58

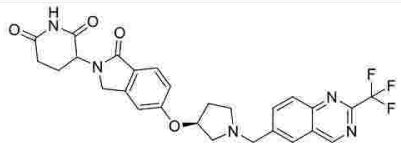
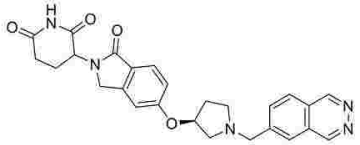
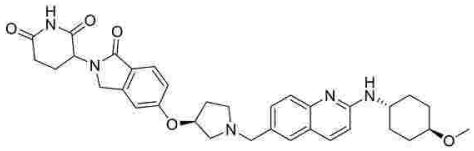
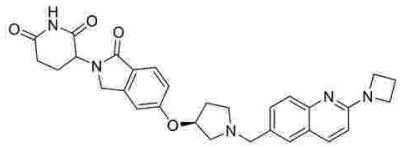
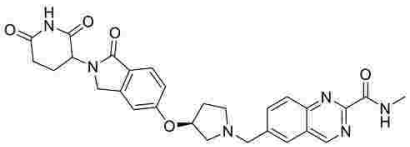
【表３９】

 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キナゾリン-2-カルボニトリル	0.072981	17.27	0.012084	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(メチルアミノ)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.23363	22.48	0.044777	41
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノキサリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.878894	70.03	0.014242	43
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,8-ナフチリジン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	1.024062	65.94	0.291757	75
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(キノリン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	76.22	0.030123	57

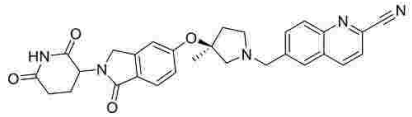
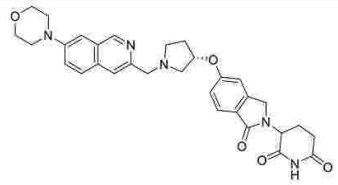
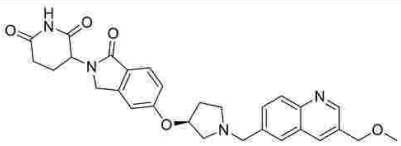
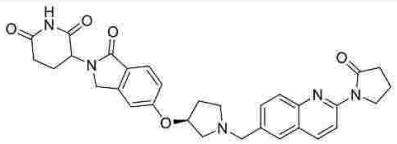
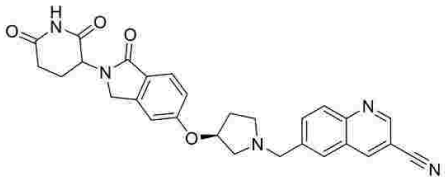
【表４０】

 3-(5-{[(3S)-1-[(イソキノリン-7-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.290157	54.45	0.020955	46
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,5-ナフチリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.560501	73.34	0.075391	66
 3-(5-{[(3S)-1-[(1,5-ナフチリジン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	2.523437	54.03	0.027916	37
 3-(5-{[(3S)-1-[(7-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-2,7-ナフチリジン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	10	84.06	0.558139	68
 3-(5-{[(3S)-1-[(1-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,7-ナフチリジン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.312721	43.26	0.019621	40

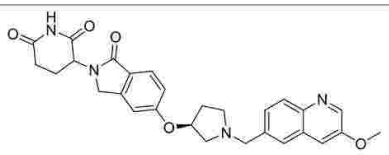
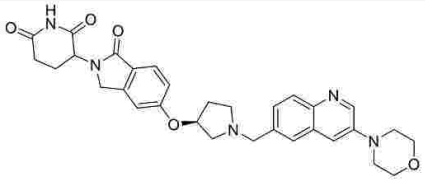
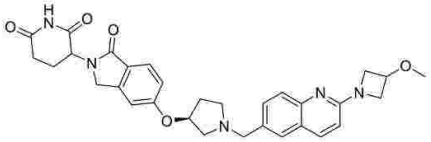
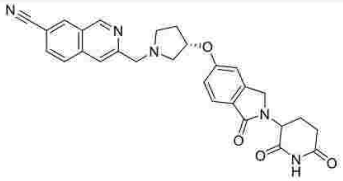
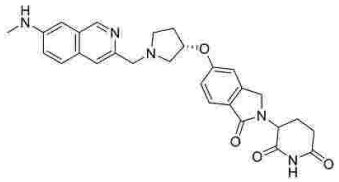
【表４１】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.033225997	14.73823163	0.008108667	29.66666667
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(フタラジン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.88301	16.7	0.148388	38
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル]アミノ}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005046	8.26	0.006284	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(アゼチジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006712	10.91	0.0030055	37
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}-N-メチルキナゾリン-2-カルボキサミド	0.33716	8.51	0.174845	38

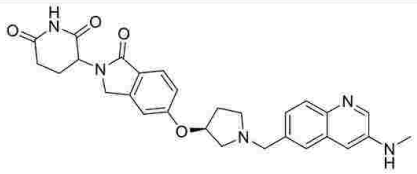
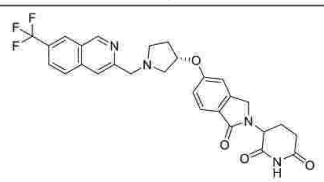
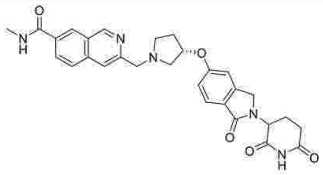
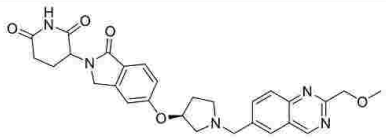
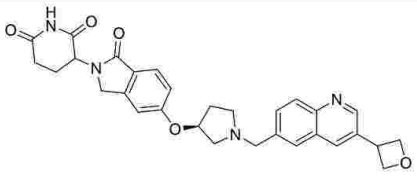
【表４２】

 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}-3-メチルピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	10	80.88	10	94
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(モルホリン-4-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003174	6.72	0.003821	36
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(メトキシメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011074	7.64	0.004282	33
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007185	10.36	0.0018285	31
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-3-カルボニトリル	0.044026	12.18	0.004183	33

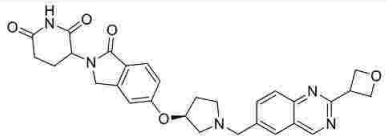
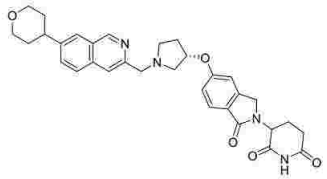
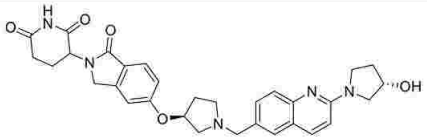
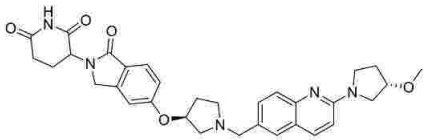
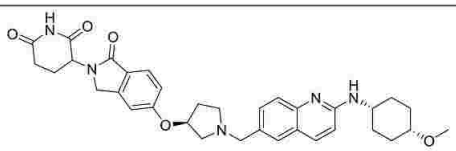
【表４３】

 3-(5-{[(3S)-1-[(3-メトキシキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.019087	12.81	0.003255	34
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002963	7.83	0.0031885	27
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3-メトキシアゼチジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006816	11.6	0.002301	36
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}イソキノリン-7-カルボニトリル	0.010040237	8.661117213	0.001871	29
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(メチルアミノ)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.042138	12.46	0.009012	32

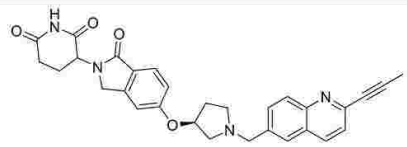
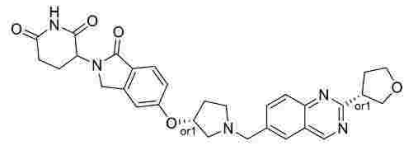
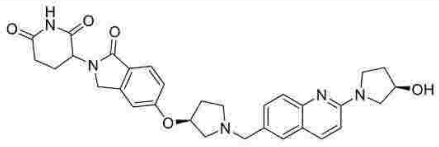
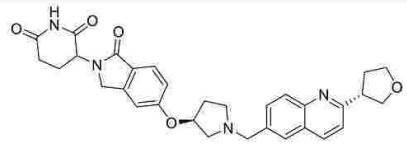
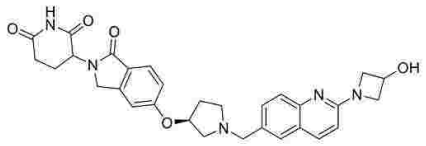
【表４４】

 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(メチルアミノ)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.204197	16.86	0.018128	34
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[7-(トリフルオロメチル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001138	6.875	0.001473	31
 3-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}-N-メチルイソキノリン-7-カルボキサミド	0.066839	7.51	0.0297975	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(メトキシメチル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.078519	9.73	0.047498	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[3-(オキセタン-3-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005036	8.08	0.0046725	30

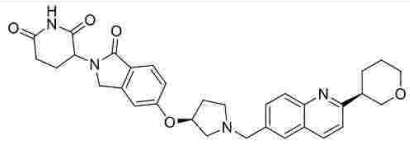
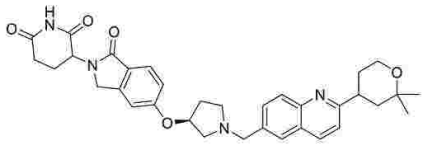
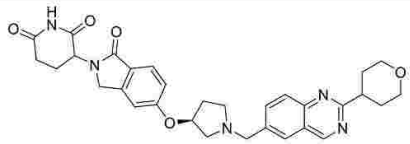
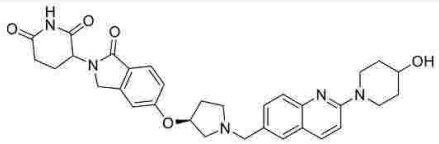
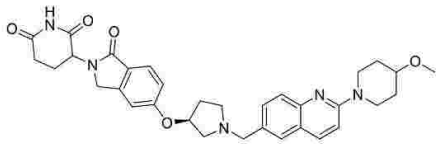
【表４５】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキセタン-3-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016665	7.8	0.016819	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(オキサン-4-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0020869	8.822234489	0.00145675	29.75
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011445	7.1	0.0103925	36.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-メトキシピロリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001578	9.12	0.003576	34
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル]アミノ}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001044	6.285	0.006384	29.5

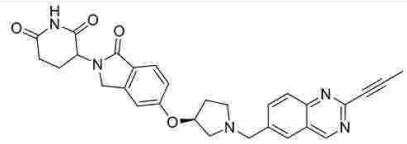
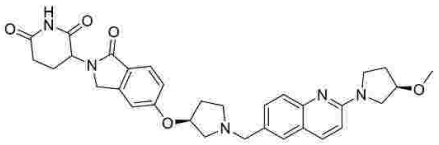
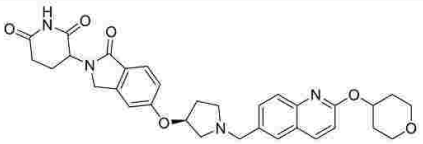
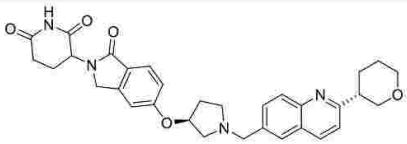
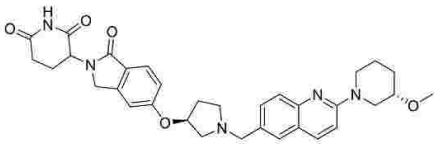
【表４６】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(プロプ-1-イン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002024	8.03	0.003183333	29.33333333
 rel-3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0185105	7.06	0.021814	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.020868	11.85	0.017461	36
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0024465	8.77	0.002408	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.026834	13.6	0.014137	34

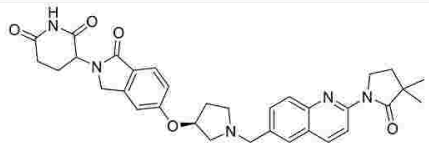
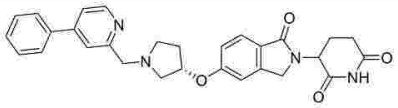
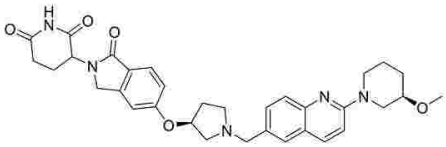
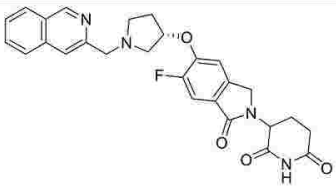
【表４７】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-オキサン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005280638	12.50241832	0.003325333	32.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-ジメチルオキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002141386	7.959308922	0.00256	29
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0213845	6.11	0.032648	30.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006588	9.69	0.00286	34.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-メトキシピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003755	9.39	0.0024855	30.5

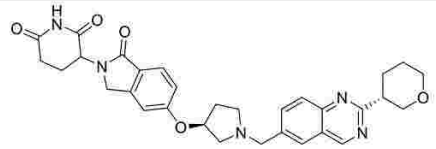
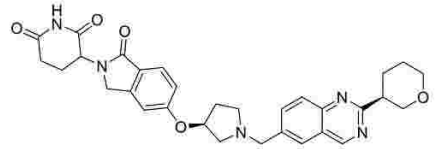
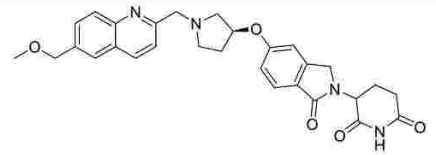
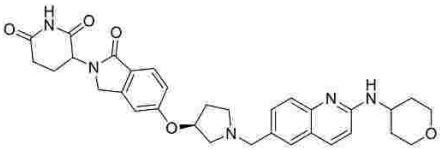
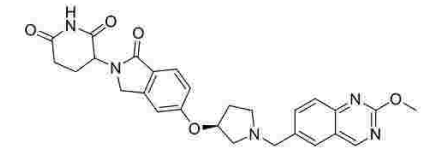
【表４８】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(プロプ-1-イン-1-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.051561	8.56	0.038894	29
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-メトキシピロリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003668	8.99	0.002459	37
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イルオキシ)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009832055	13.54266423	0.004522	33
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-オキサン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003592875	10.59630324	0.002149	32
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-3-メトキシピペリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005286	10.12	0.005831	34

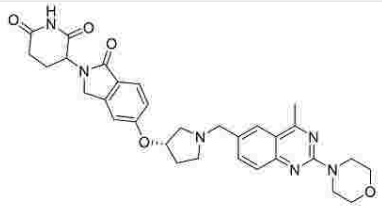
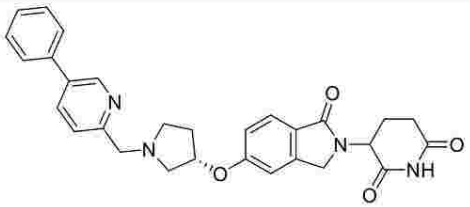
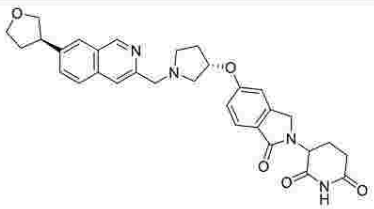
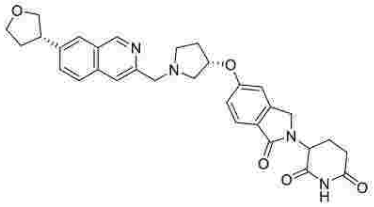
【表４９】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003882	7.37	0.007364	29.66666667
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(4-フェニルピリジン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016672	8.59	0.005296	34.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-3-メトキシピペリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003914	6.79	0.004315	34
 3-(6-フルオロ-5-{[(3S)-1-[(イソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.053743	7.57	0.010632	34
 3-(6-フルオロ-5-{[(3S)-1-[(6-フルオロイソキノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.104072	11.55	0.014333	36

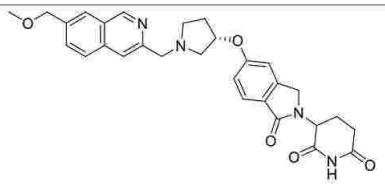
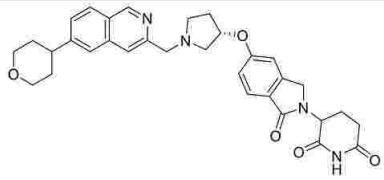
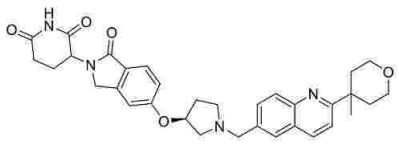
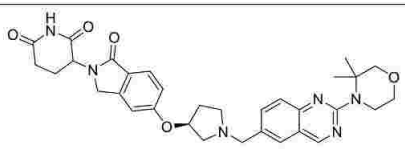
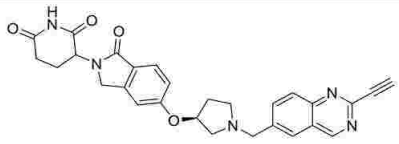
【表５０】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-オキサン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.019426	5.31	0.0338035	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-オキサン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008799	6.66	0.016016	28.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[6-(メトキシメチル)キノリン-2-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.089585	26.02	0.011713	46
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(オキサン-4-イル)アミノ]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00427	7.78	0.01059	37
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-メトキシキナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.022292	8.47	0.008055	37

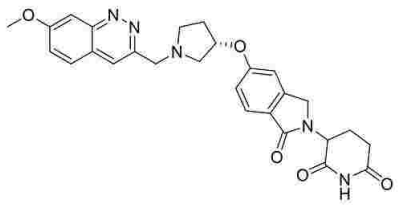
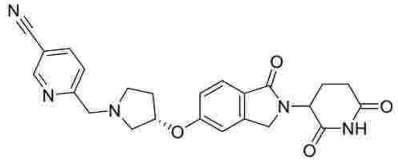
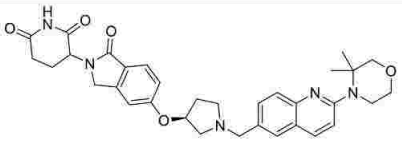
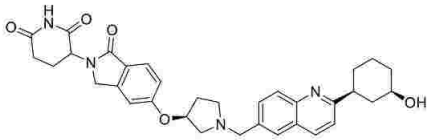
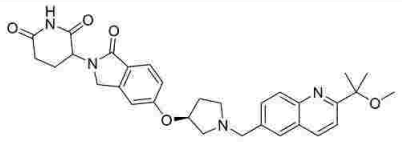
【表５１】

 3-(5-{[(3S)-1-{[4-メチル-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009282	7.12	0.005366	36
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(5-フェニルピリジン-2-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.131026	31.28	0.007588	46
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({7-[(3R)-オキソラン-3-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002964	8.5	0.001412	28
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({7-[(3S)-オキソラン-3-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001845	7.635	0.001662	30

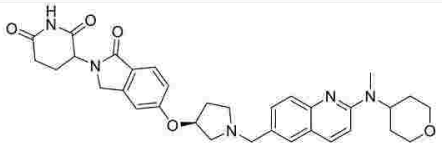
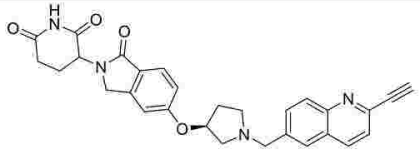
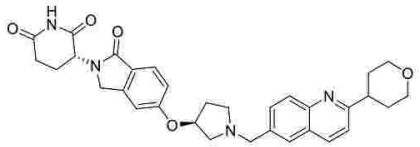
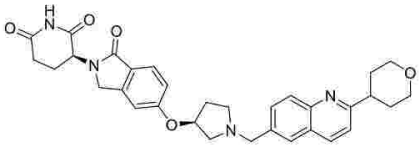
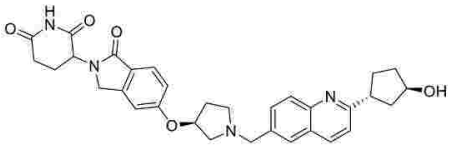
【表５２】

 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(メトキシメチル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002854	8.95	0.001418	30
 3-(5-{[(3S)-1-{[6-(オキサン-4-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.01226784	13.119518	0.0055505	33.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-メチルオキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004029	10.29	0.0019875	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-ジメチルモルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.017623928	17.2963623	0.0048155	31.5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-エチニルキナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0702214	28.856	0.016544	45

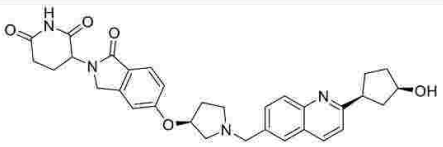
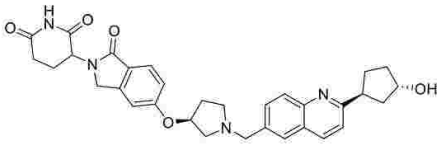
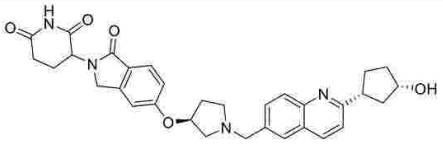
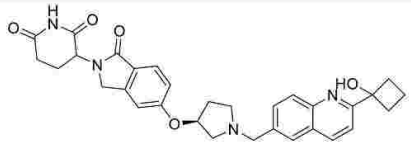
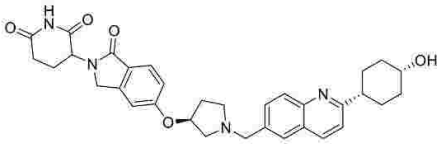
【表５３】

 3-(5-{[(3S)-1-[(7-メトキシシンノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.012413	7.52	0.005483	28
 6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}ピリジン-3-カルボニトリル	10	69.48	0.060965	64
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-ジメチルモルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0020805	9.02	0.0028415	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011071	7.93	0.009665	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-メトキシプロパン-2-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002976	6.21	0.002603	32.5

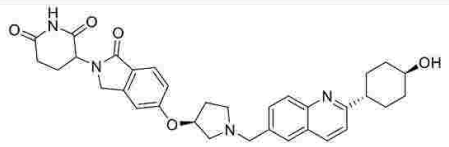
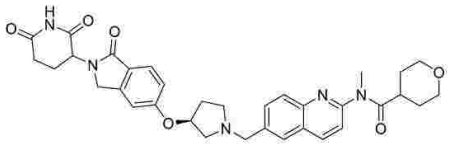
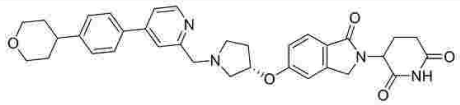
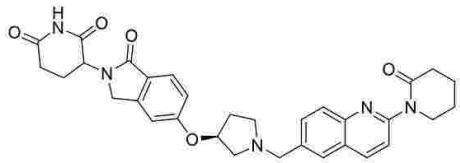
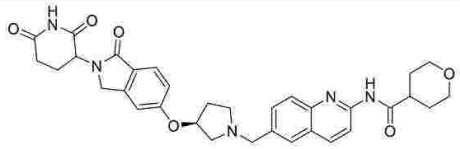
【表５４】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[メチル(オキサン-4-イル)アミノ]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003499	8.45	0.0018245	32
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-エチニルキノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.259571667	6.523333333	0.003138	32
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006120951	9.677358883	0.00675	33
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003118796	10.42904036	0.001617818	31.89795685
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00137825	8.2675	0.002601	31.5

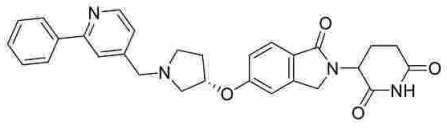
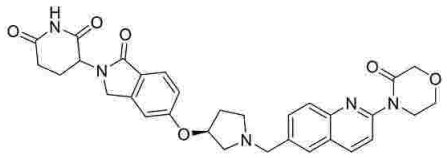
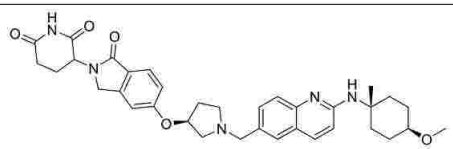
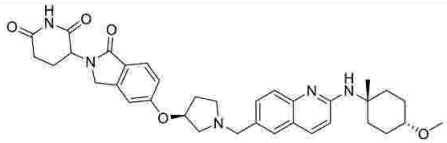
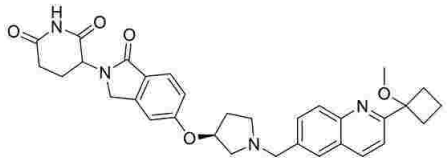
【表５５】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0026645	7.68	0.002993	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00324125	8.695	0.002665	27.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-ヒドロキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000655	7.585	0.003331	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-ヒドロキシシクロブチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0024	7.94	0.002577	29.5
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0003288	7.956	0.00103	33

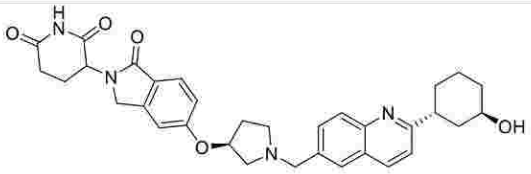
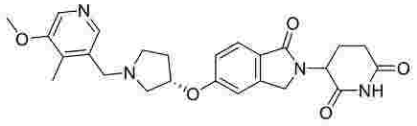
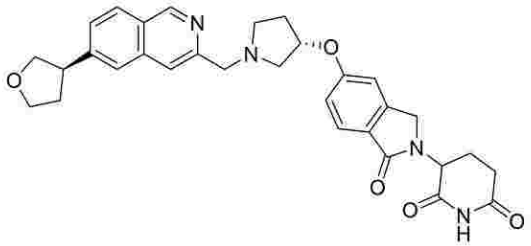
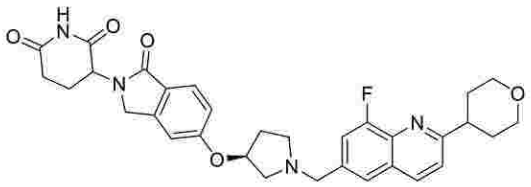
【表５６】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0027885	7.3325	0.00467	30
 N-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-イル)-N-メチルオキサン-4-カルボキサミド	0.003346	6.6	0.005038	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[4-(オキサン-4-イル)フェニル]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000192	6.39	0.001327	31
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(2-オキソピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000959	7.56	0.001731	31.5
 N-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-イル)オキサン-4-カルボキサミド	0.002033	5.73	0.001776	29

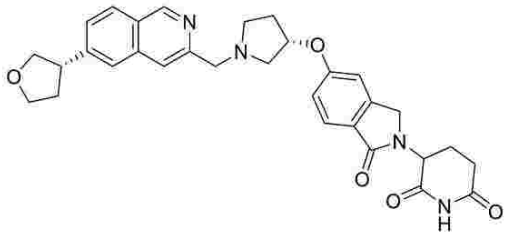
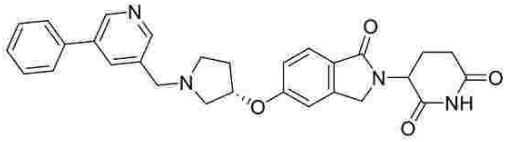
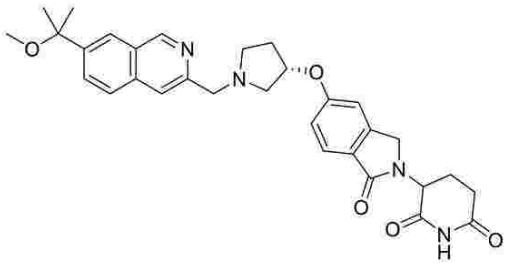
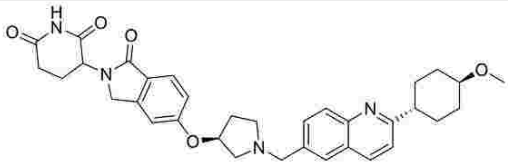
【表５７】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-フェニルピリジン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.023018	9.19	0.006943	38
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(3-オキソモルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002911	6.88	0.002434	32
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-メトキシ-1-メチルシクロヘキシル]アミノ}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004203	8.155	0.005361	30
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-メトキシ-1-メチルシクロヘキシル]アミノ}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000882333	8.44	0.003414	26
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-メトキシシクロブチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003319	7.4	0.0026925	31

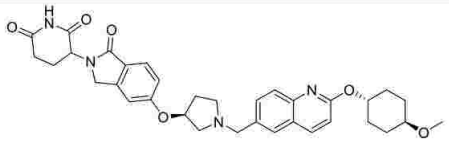
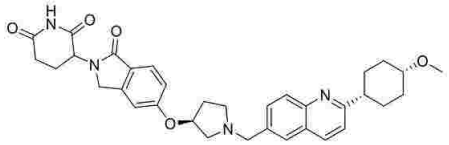
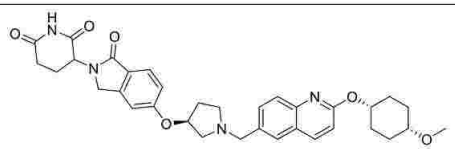
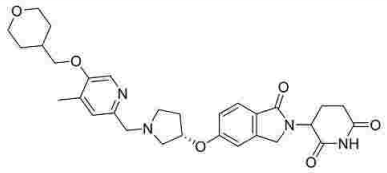
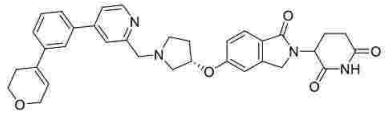
【表５８】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-ヒドロキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001181	8.405	0.003182	31
 3-(5-{[(3S)-1-[(5-メトキシ-4-メチルピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.832623	59.99	0.028518	61
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({6-[(3R)-オキソラン-3-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003394	6.69	0.001988	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[8-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001090306	7.098126396	0.001238	28

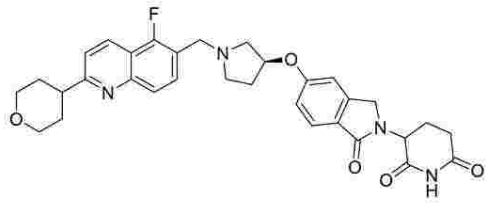
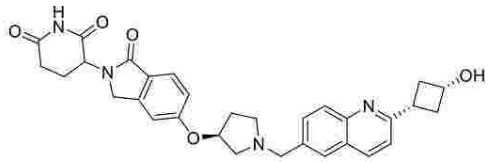
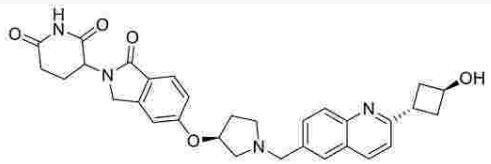
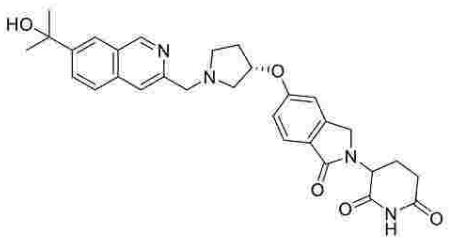
【表５９】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({6-[(3S)-オキソラン-3-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.012915	5.87	0.005385	28
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(5-フェニルピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008397	7.52	0.002166	33
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(2-メトキシプロパン-2-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00604	11.51	0.001207	32
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001289	11.035	0.00188	26

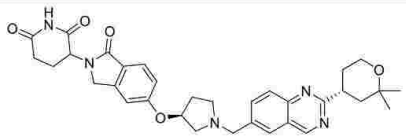
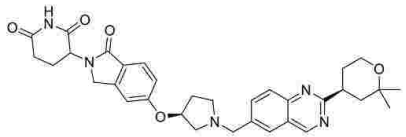
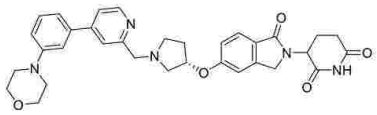
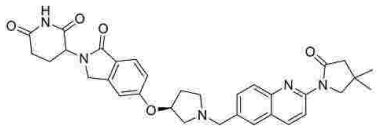
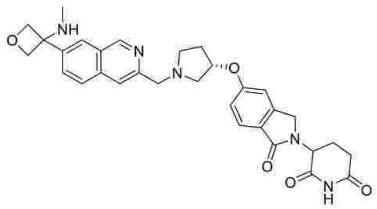
【表６０】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1r,4r)-4-メトキシシクロヘキシル]オキシ}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009047	8.57	0.011534333	30.66666667
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001143661	9.583262732	0.001115	30
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(1s,4s)-4-メトキシシクロヘキシル]オキシ}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0053535	8.79	0.004617667	31.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-({4-メチル-5-[(オキサン-4-イル)メトキシ]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.044916	16.9	0.009709	42
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[3-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)フェニル]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000738	7.53	0.002005	28

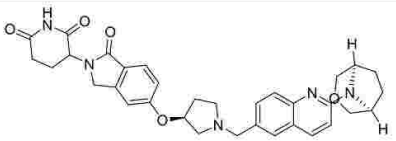
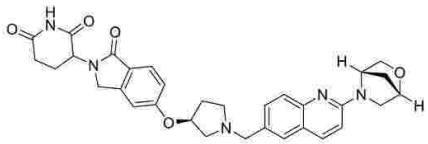
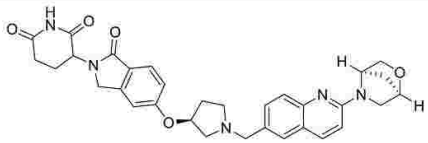
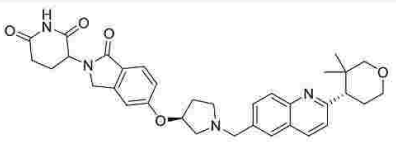
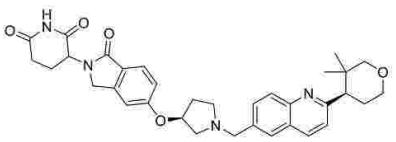
【表６１】

 3-(5-{[(3S)-1-{[5-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001285412	10.02081059	0.001334	32
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-ヒドロキシシクロブチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005214	6.89	0.002091	31
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-ヒドロキシシクロブチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005024	7.85	0.003799	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[7-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016189	7.18	0.005408	31

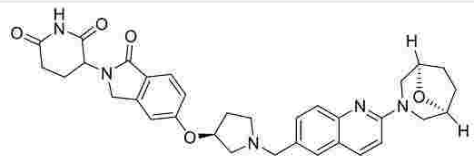
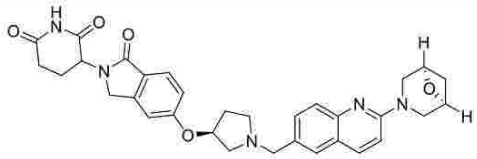
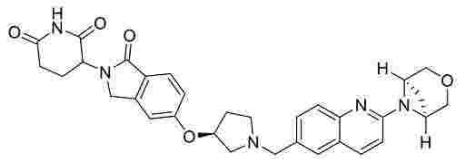
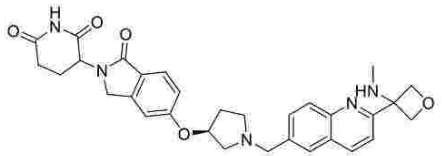
【表６２】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.019685962	9.865939224	0.064999	27
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009523697	8.353940441	0.043384	31
 3-(5-{[(3S)-1-({4-[3-(モルホリン-4-イル)フェニル]ピリジン-2-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007331	4.54	0.002321	28
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4,4-ジメチル-2-オキソピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0027725	8.145	0.001581	31
 3-(5-{[(3S)-1-({7-[3-(メチルアミノ)オキセタン-3-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.056356	7.77	0.096725	33

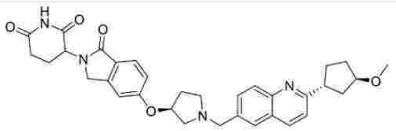
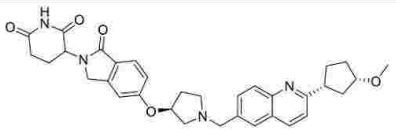
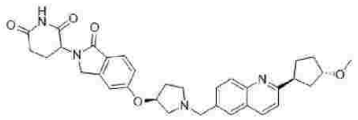
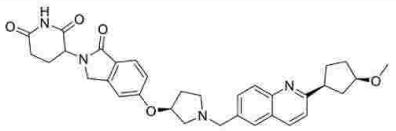
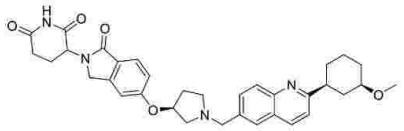
【表６３】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009725	11.965	0.004467	28
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005544	8.09	0.002981	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0061895	9.745	0.005669	33
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-3,3-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001698	6.945	0.001776	34
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-3,3-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008034	11.03	0.003315	41

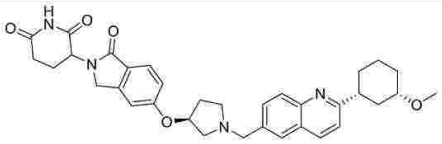
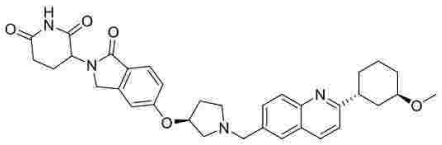
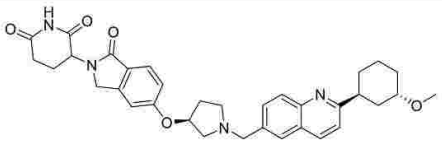
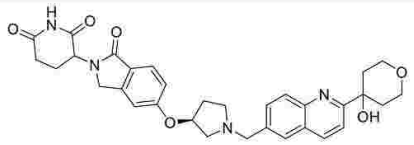
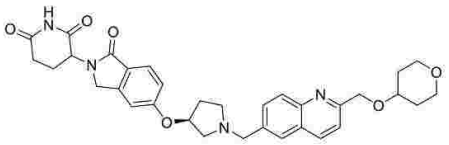
【表６４】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00642	11.085	0.0064965	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0031875	9.79	0.001982	38
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011178	9.645	0.008623	37
4-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-イル)-1λ⁶-チオモルホリン-1,1-ジオン	0.029435	10.02	0.019096	40
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[3-(メチルアミノ)オキセタン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.019941	9.16	0.037568	36

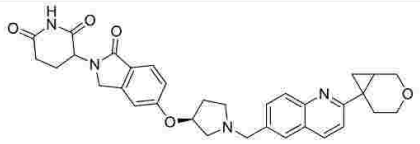
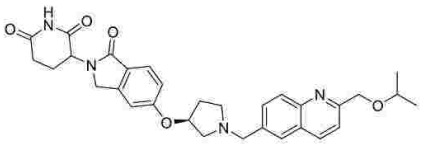
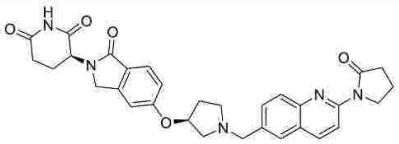
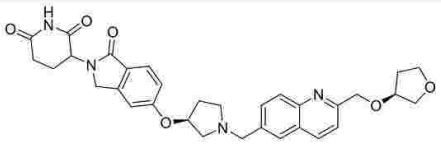
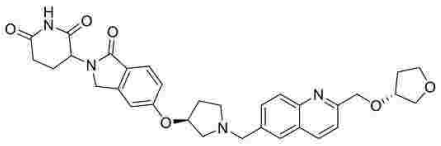
【表６５】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-メトキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001949667	7.45	0.0047445	30
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-メトキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000741333	7.233333333	0.003199667	28.33333333
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-メトキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004798667	8.926666667	0.0061865	32.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-メトキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001609494	8.775572428	0.002074333	29.66666667
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016485	9.143333333	0.028746	32

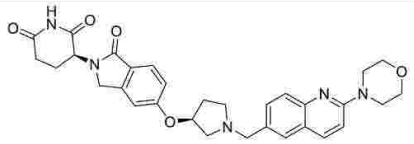
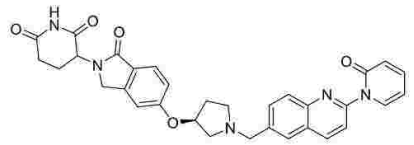
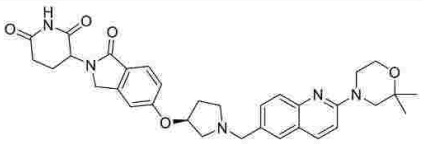
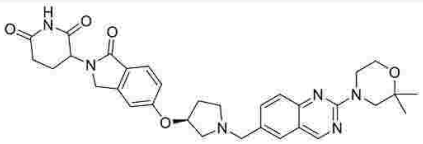
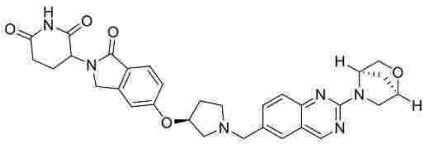
【表６６】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001958333	7.623333333	0.003488	27.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000930333	7.97	0.002835	29
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0020115	9.255	0.0035815	30.5
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-ヒドロキシオキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007408	6.55	0.008836	31.5
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(オキサン-4-イルオキシ)メチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002194902	7.294539461	0.004727	33

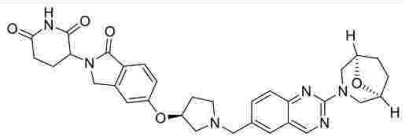
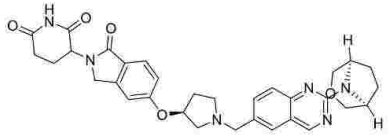
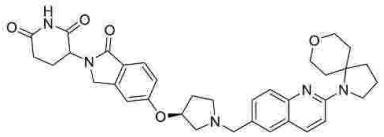
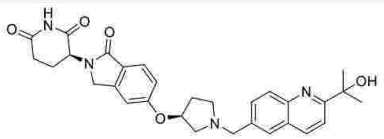
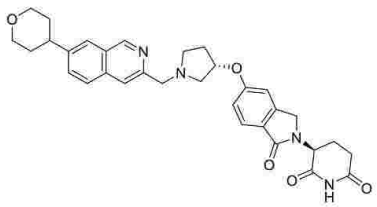
【表６７】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{3-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-6-イル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002163382	9.735276584	0.003104667	33.33333333
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(プロパン-2-イルオキシ)メチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003402573	8.146907101	0.006512	36
 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(2-オキソピロリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002821333	8.56	0.001511	40
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(3S)-オキソラン-3-イルオキシ]メチル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003119	7.75	0.007036	33
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-[(2-{[(3R)-オキソラン-3-イルオキシ]メチル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002625	6.56	0.004507	30

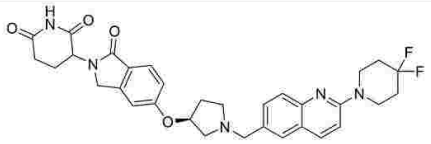
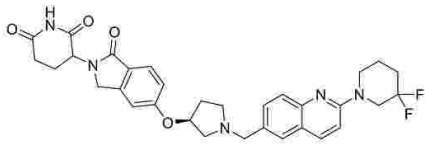
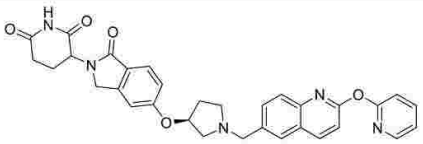
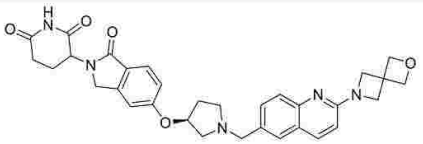
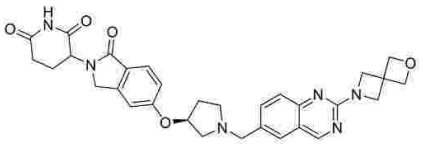
【表６８】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009714541	14.56095405	0.001829168	34.59000015
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0019315	8.805	0.0022695	35
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002614154	10.47609367	0.002407	32
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2,2-ジメチルモルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007668547	9.381135283	0.0116225	31
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.076619	16.57	0.080115	39

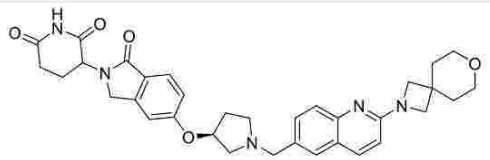
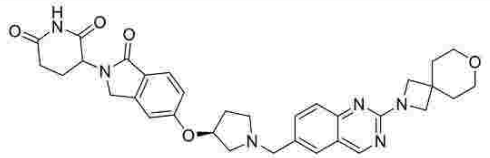
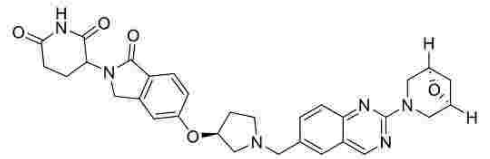
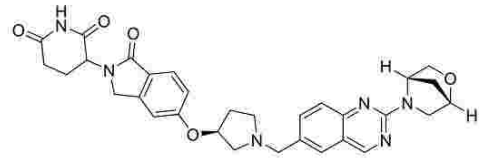
【表６９】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-8-オキサ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.015604	11.04	0.045854	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.024854	8.88	0.100692	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{8-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカン-1-イル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.015475	20.2	0.011275	47
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010088768	12.89005417	0.001687122	33.91906071
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-(オキサン-4-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001821229	8.913043903	0.00084434	33.41593075

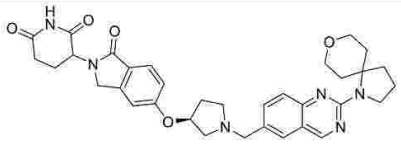
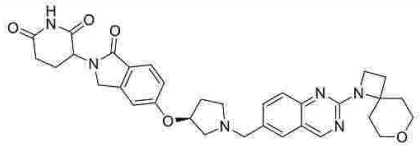
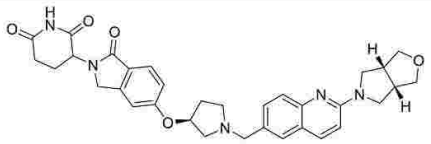
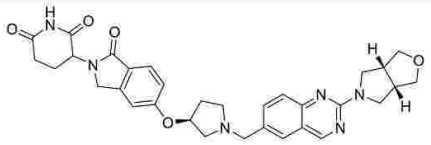
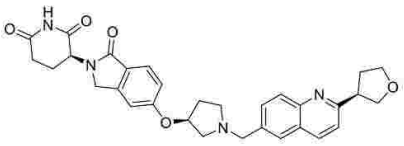
【表７０】

 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.017852	17.9	0.038423506	21.62199974
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(3,3-ジフルオロピペリジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011229	12.35	0.018533198	25.84199905
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(ピリジン-2-イルオキシ)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002875	7.62	0.006393	35
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010661532	14.91290038	0.007757	41.5
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル}キナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.021766535	15.5042561	0.0354915	37

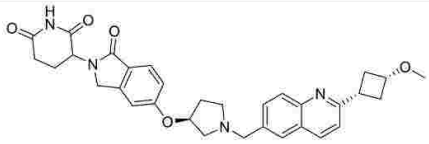
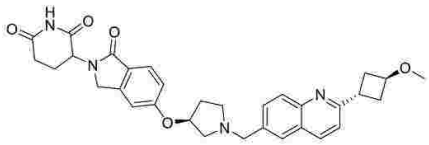
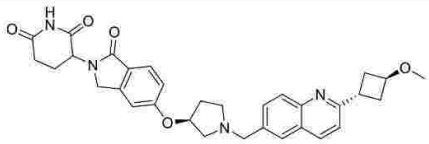
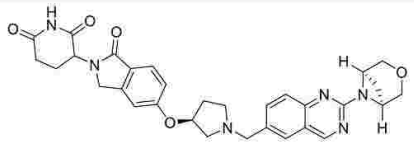
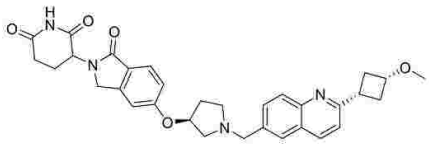
【表７１】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002836162	10.12529081	0.0019395	36
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}キナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010241881	9.958359566	0.016598	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016416526	13.42419036	0.020233	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,4S)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009862503	9.575561022	0.0122515	34.5
4-(6-{[(3S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}ピロリジン-1-イル]メチル}キナゾリン-2-イル)-1λ⁶-チオモルホリン-1,1-ジオン	0.051025084	17.08950503	0.023571	42

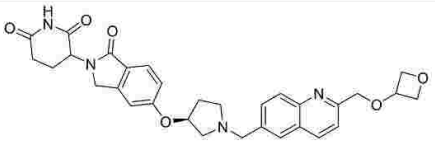
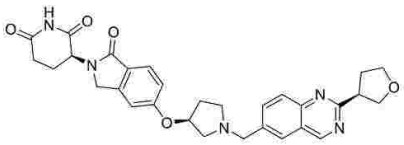
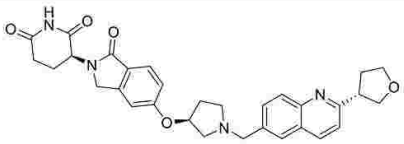
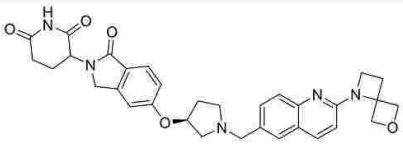
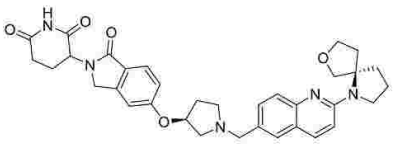
【表７２】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{8-オキサ-1-アザスピロ[4.5]デカン-1-イル}キナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.014121	20.87	0.018086	47
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-オキサ-1-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル}キナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.012621414	13.58939464	0.011355	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aS)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006402683	14.72973956	0.00361	39
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aS)-ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロール-5-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.01296031	12.42971036	0.013981	38
 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002683396	8.547140908	0.0025895	35.5

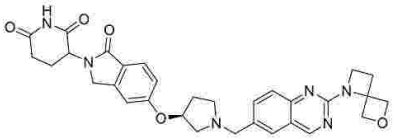
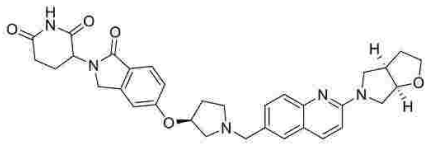
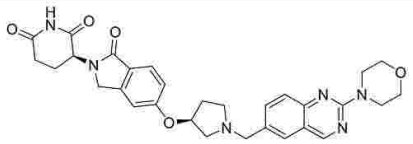
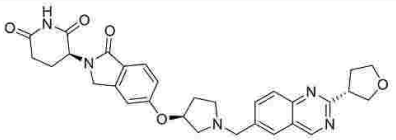
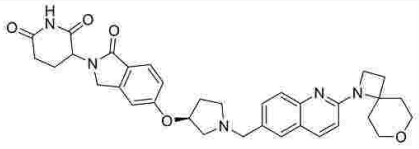
【表７３】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-メトキシシクロブチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002665125	7.759870695	0.00209083	28.27479172
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-メトキシシクロブチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003303437	7.412305846	0.003605777	27.12400055
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,3r)-3-メトキシシクロブチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004886091	8.615041159	0.012776415	21.76499939
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,5S)-3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.017008	10.76	0.117429	38
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,3s)-3-メトキシシクロブチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00241114	7.750143119	0.005353699	23.80083656

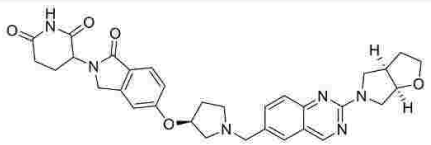
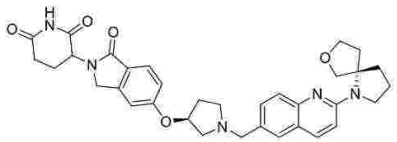
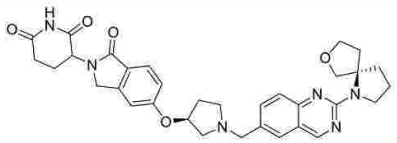
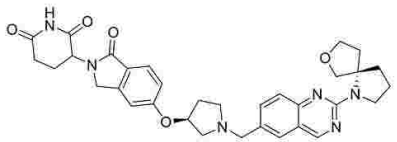
【表７４】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(オキセタン-3-イルオキシ)メチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005370854	9.251722918	0.122322842	23.83514977
 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.014648539	8.265992609	0.017767	31
 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004091169	9.488633621	0.002134	30
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003825	8.91	0.006167	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5R)-7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010892	17.85	0.006805	46

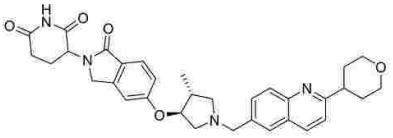
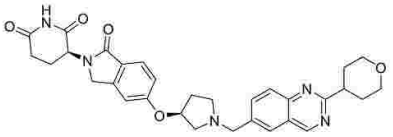
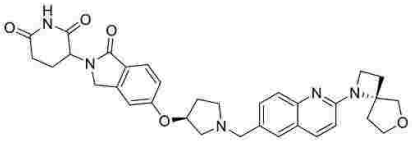
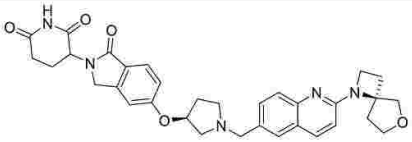
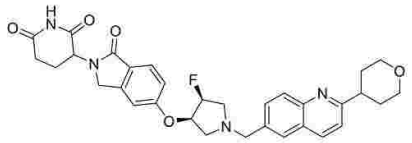
【表７５】

 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタン-1-イル}キナゾリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.014239583	14.04998087	0.008503	37
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aR)-ヘキサヒドロ-2H-フロ[2,3-c]ピロール-5-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006090338	14.13089199	0.003201	37
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011688984	11.85503781	0.007357	34
 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.012952738	9.409151118	0.017967	33
 3-(5-{[(3S)-1-[(2-{7-オキサ-1-アザスピロ[3.5]ノナン-1-イル}キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0037005	7.36	0.006054	33

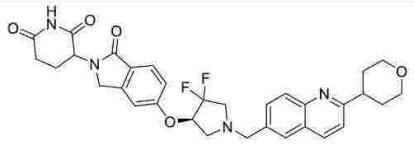
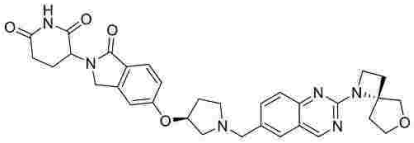
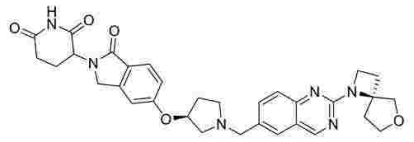
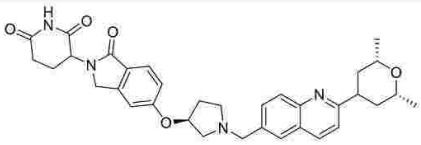
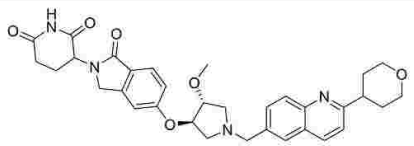
【表７６】

3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003834103	10.93097753	0.003193	38
3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-10-オキサ-4-アザトリシクロ[5.2.1.0^{2,6}]デカン-4-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010543355	12.8246041	0.00925	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3aR,6aR)-ヘキサヒドロ-2H-フロ[2,3-c]ピロール-5-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.013385044	13.09308748	0.012604	35
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5S)-7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010068	26.44	0.003657	47
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5R)-7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006608	6.57	0.012262922	32.50301743
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(5S)-7-オキサ-1-アザスピロ[4.4]ノナン-1-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009375	9.64	0.012603832	34.0799675

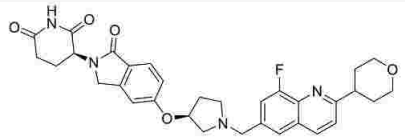
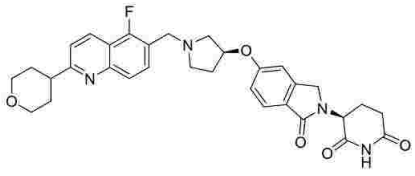
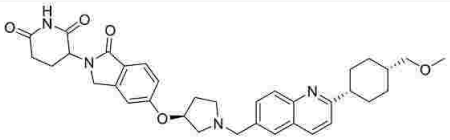
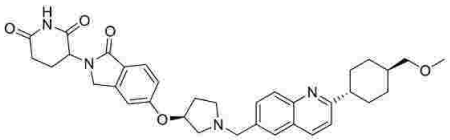
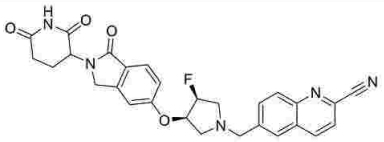
【表７７】

 3-(5-{[(3S,4R)-4-メチル-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003516274	9.682657012	0.00270796	27.68199921
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.029322949	9.326929573	0.074956258	32.12380409
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-6-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006529	7.225	0.006071	40
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-6-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0054045	7.715	0.005382	42
 3-(5-{[(3R,4S)-4-フルオロ-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007129717	8.922906985	0.013194	36

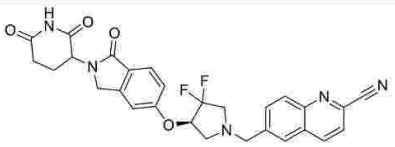
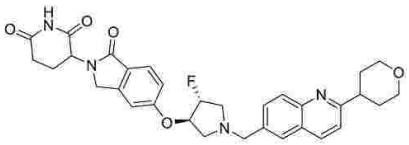
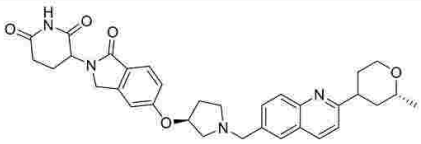
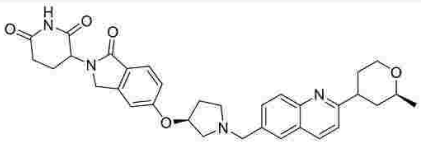
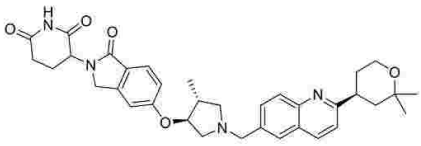
【表７８】

 3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.021320635	10.77994999	0.039111309	27.9040184
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-6-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.013328428	12.15687521	0.01464999	34.38689804
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-6-オキサ-1-アザスピロ[3.4]オクタン-1-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016662301	13.42410015	0.01950017	35.43169403
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6S)-2,6-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010356581	14.47592397	0.011715501	30.42110443
 3-(5-{[(3R,4R)-4-メトキシ-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016931716	22.77684966	0.011710622	37.6661644

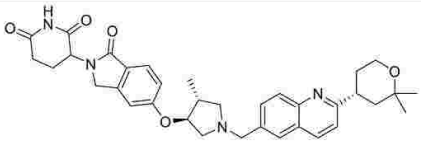
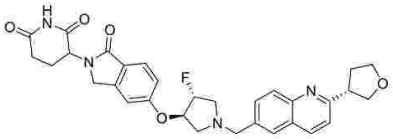
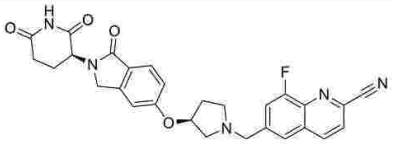
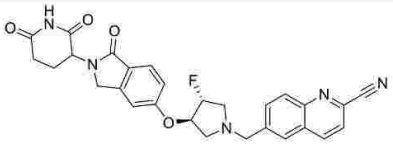
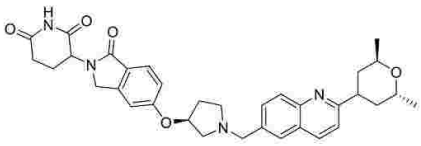
【表７９】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002289526	8.429883256	0.001445794	29.02333164
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002098706	12.14249279	0.000305541	34.42116165
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1s,4s)-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002657368	12.53072815	0.001220225	28.90361404
 3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-({2-[(1r,4r)-4-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002561008	14.12718876	0.001565463	33.24285507
 6-{[(3R,4S)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}-4-フルオロピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.022697587	24.13230595	0.013077475	33.70503235

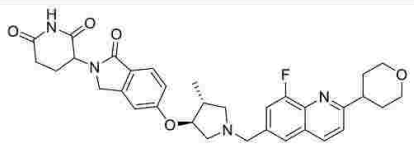
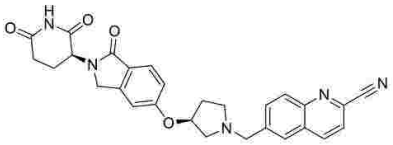
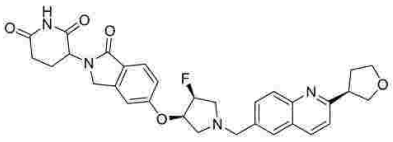
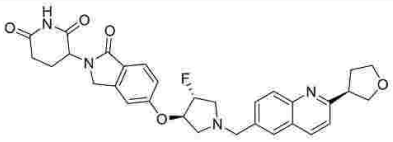
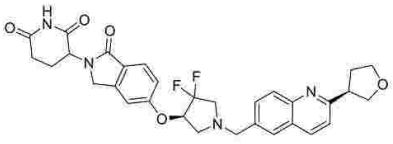
【表８０】

 6-{[(4R)-4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}-3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.022850934	22.80463864	0.020245783	30.83238792
 3-(5-{[(3R,4R)-4-フルオロ-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.028557641	30.8939935	0.014605277	36.81307602
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R)-2-メチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.01085043	14.50057161	0.010452431	29.53748703
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2S)-2-メチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004393849	10.88238142	0.002968731	28.55217934
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000917718	8.183127473	0.001936662	24.36599922

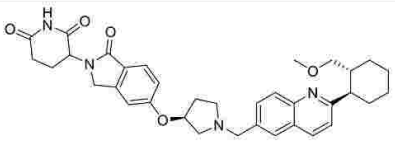
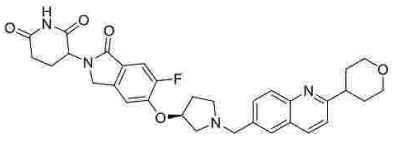
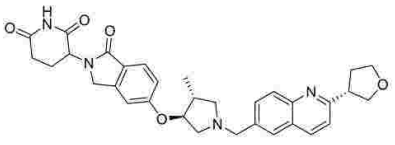
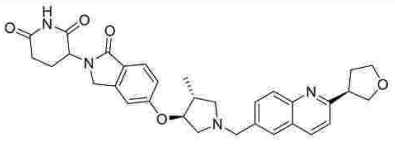
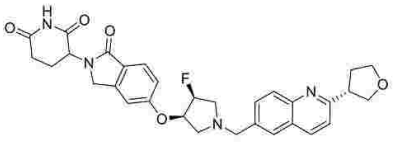
【表８１】

 3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004654322	9.178284994	0.004248274	27.42649841
 3-(5-{[(3R,4R)-4-フルオロ-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.029100743	20.10035562	0.009694377	29.32499123
 6-{[(3S)-3-({2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)ピロリジン-1-イル]メチル}-8-フルオロキノリン-2-カルボニトリル	0.002721911	8.5787705	0.001713914	27.19400024
 6-{[(3R,4R)-3-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]オキシ}-4-フルオロピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.091567801	37.36302352	0.022298686	32.69850159
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(2R,6R)-2,6-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005091277	10.08703573	0.005195352	25.33004761

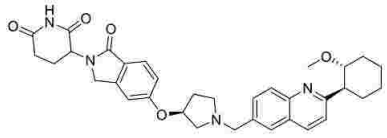
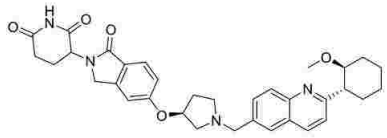
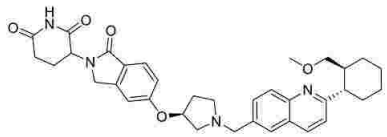
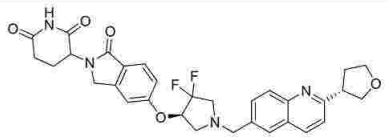
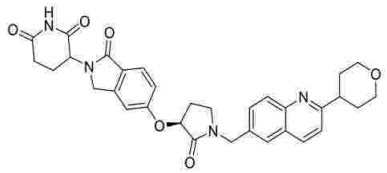
【表８２】

 3-(5-{[(3S,4R)-1-{[8-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0014857	7.781496851	0.001134092	27.42000008
 6-{[(3S)-3-({2-[(3S)-2,6-ジオキソピペリジン-3-イル]-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル}オキシ)ピロリジン-1-イル]メチル}キノリン-2-カルボニトリル	0.006009308	14.77777524	0.0024641	28.06276131
 3-(5-{[(3R,4S)-4-フルオロ-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004958052	13.19723484	0.003835982	30.72099876
 3-(5-{[(3R,4R)-4-フルオロ-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.018665598	20.39463839	0.00843122	34.70584869
 3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008422224	8.764418788	0.008494974	30.80900574

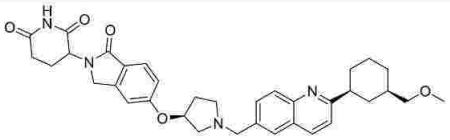
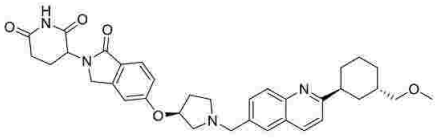
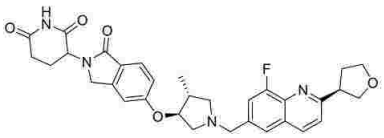
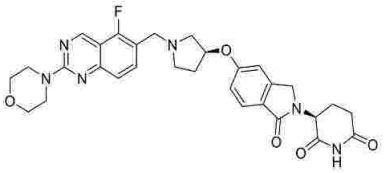
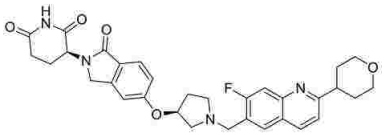
【表８３】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2R)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002533598	12.90728429	0.003653584	20.91799927
 3-(6-フルオロ-5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007686773	15.43527003	0.002995706	30.27099991
 3-(5-{[(3S,4R)-4-メチル-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003672411	10.01464665	0.00194828	33.95500183
 3-(5-{[(3S,4R)-4-メチル-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002324771	10.25833075	0.001411636	33.40999985
 3-(5-{[(3R,4S)-4-フルオロ-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.00942301	10.87972223	0.005687602	33.59773254

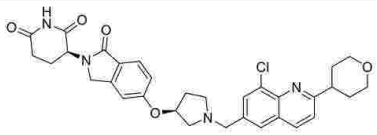
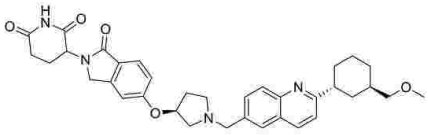
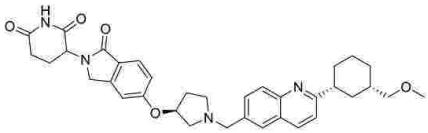
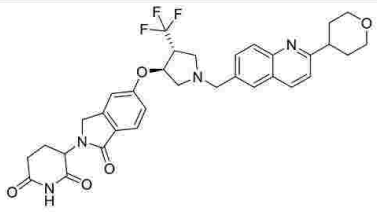
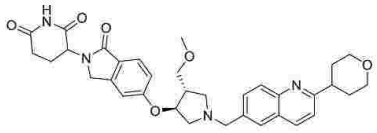
【表８４】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.4280491	51.57954158	0.021453977	32.43199921
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-メトキシシクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007631044	23.81610782	0.004520618	25.39100075
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2S)-2-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0014257	11.37465151	0.003033174	21.70199966
 3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009928483	9.158949494	0.008393945	30.60877609
 3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}-2-オキソピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	80.98058319

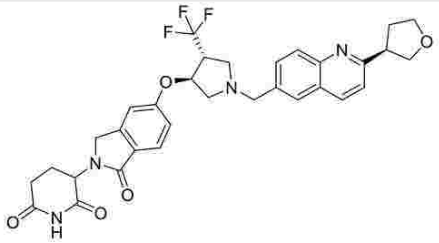
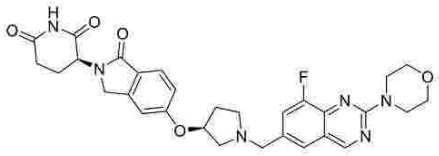
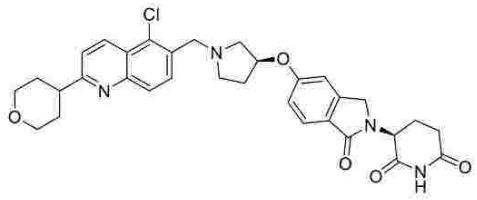
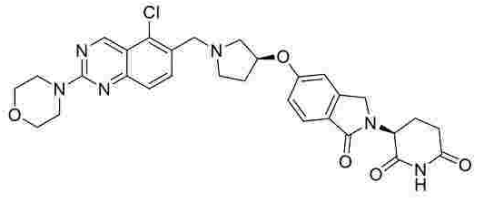
【表８５】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001731894	10.2347253	0.001627384	27.1248064
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005707754	11.34109049	0.007614213	32.49178314
 3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-フルオロ-2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001296054	8.037876362	0.001562748	30.52757835
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-フルオロ-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.003269162	32.24064509
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.005819352	29.76880646

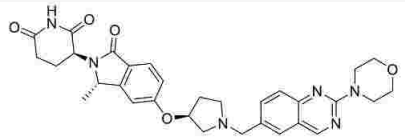
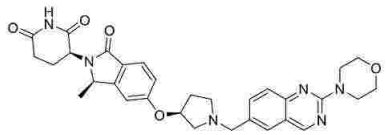
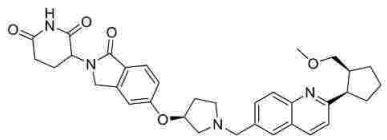
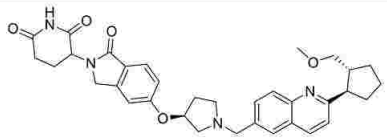
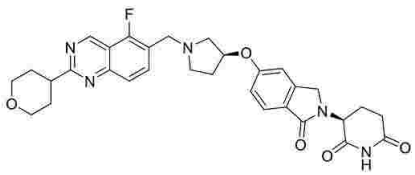
【表８６】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-クロロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004440033	10.21616284	0.001095352	29.99000072
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.002170664	26.53988743
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-(メトキシメチル)シクロヘキシル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.001822579	26.3239994
 3-(5-{[(3S,4R)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.026843654	28.54950965	0.013141309	35.15149307
 3-(5-{[(3S,4S)-4-(メトキシメチル)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001888999	9.503955485	0.003079352	29.16170502

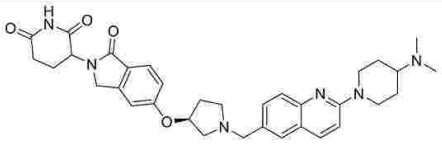
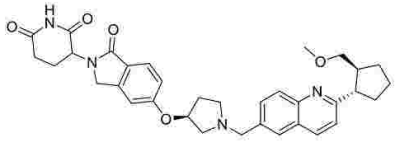
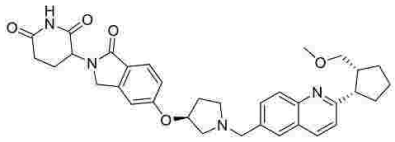
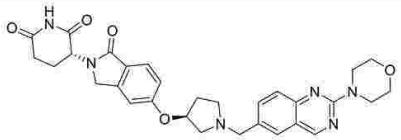
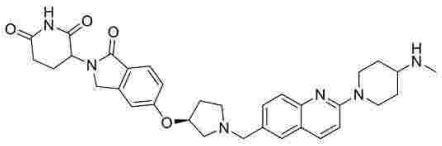
【表８７】

 3-(1-オキソ-5-{[(3S,4R)-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-(トリフルオロメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.022647665	24.25701373	0.003643857	27.13931751
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-フルオロ-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007585446	10.24838672	0.00313475	32.62580109
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-クロロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			0.002797974	28.8210001
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.018294577	17.48841306	0.003576719	28.45624924

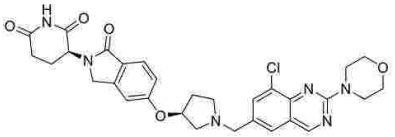
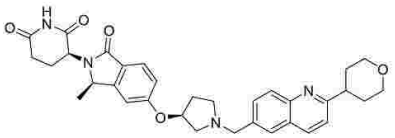
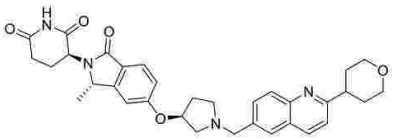
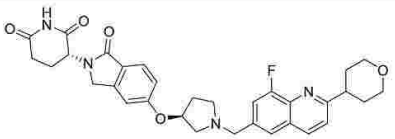
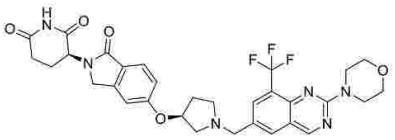
【表８８】

 (3S)-3-[(3S)-3-メチル-5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン			1.177727938	37.95499992
 (3S)-3-[(3R)-3-メチル-5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン	0.030830269	36.11461535	0.00483835	40.42961502
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.012298936	15.32598591		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2R)-2-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.016605341	12.32705408		
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[5-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.017054556	9.880240925		

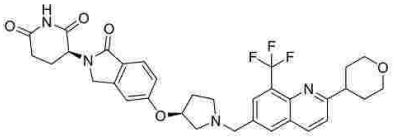
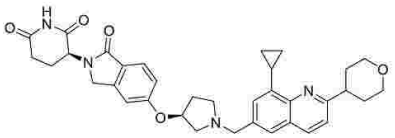
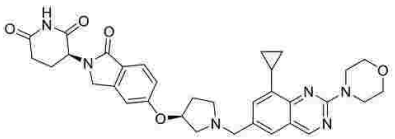
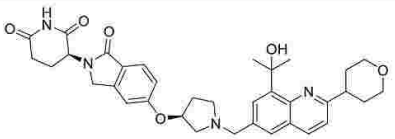
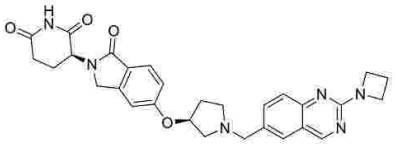
【表８９】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.01968461	15.13811983	0.026179839	32.07406616
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2S)-2-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011941744	11.36633328	0.00537906	27.67920685
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005757372	11.33897748	0.000334152	26.3595314
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.023788849	17.4336544	0.046277575	31.07138252
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.084883263	25.09304233	0.064439468	38.12295914

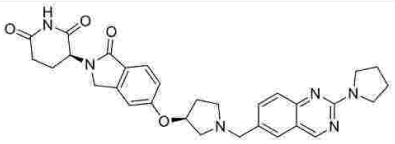
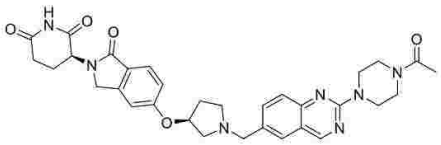
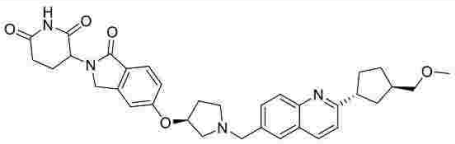
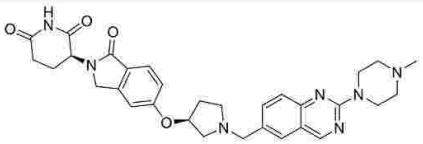
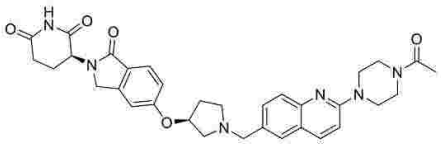
【表９０】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-クロロ-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010846436	12.54022211	0.002883872	38.33839417
 (3S)-3-[(3R)-3-メチル-5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン	0.017848399	20.63252247	0.002671007	42.3203125
 (3S)-3-[(3S)-3-メチル-5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン	0.374420912	86.82198261	0.211558908	49.25304413
 (3R)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002185069	9.199862323	0.009490123	32.16553879
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008913815	3.502321167	0.00180286	33.05699921

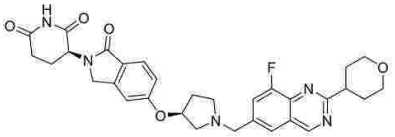
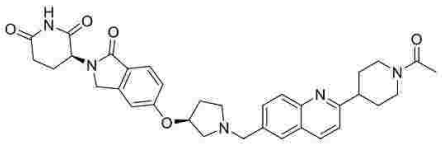
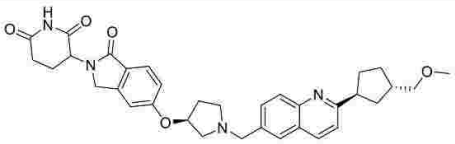
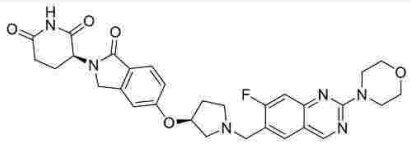
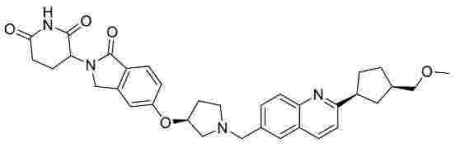
【表９１】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)-8-(トリフルオロメチル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002987438	2.250057193	0.002476335	42.83058929
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-シクロプロピル-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000159914	3.046952449	0.002577859	54.54346466
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-シクロプロピル-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002279439	2.135760442	0.002501285	42.10200119
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.166358202	75.97213165	0.006715128	53.75143814
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(アゼチジン-1-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.033761548	31.75302094	0.012069213	45.20487213

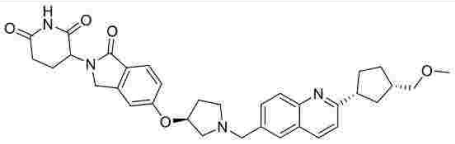
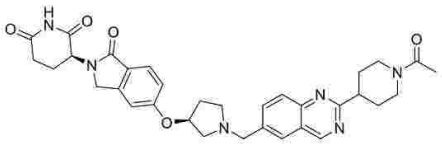
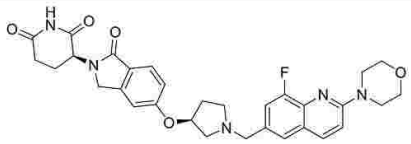
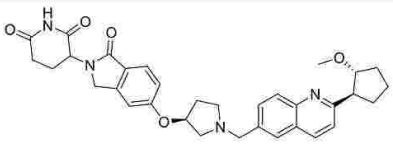
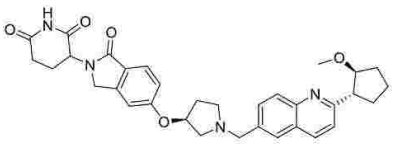
【表９２】

 (3S)-3-(1-オキソ-5-{[(3S)-1-{[2-(ピロリジン-1-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.026850716	21.91746395	0.006036787	43.18066788
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.008627392	9.800997756	0.009265739	39.39255142
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3R)-3-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003047003	8.78985983	0.003005121	34.19909286
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-メチルピペラジン-1-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.015213413	12.23375573	0.011060205	37.97434998
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.009935824	17.95495516	0.001687755	40.43999863

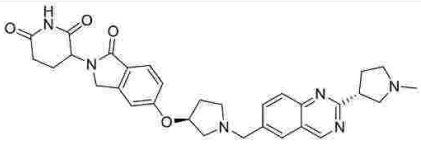
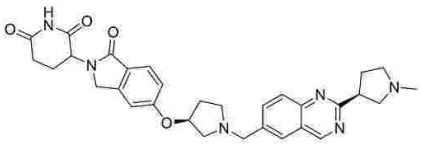
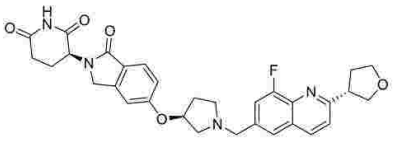
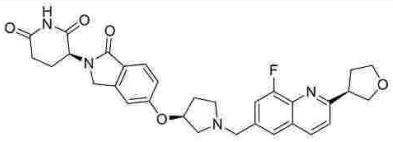
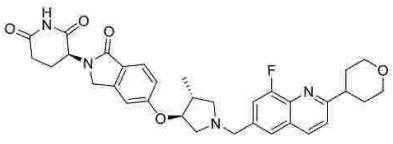
【表９３】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.013444674	9.240970437	0.027551053	33.60453796
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.011812484	10.38464725	0.010148603	36.61550522
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3S)-3-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002523603	8.033355501	0.006804882	33.90356064
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[7-フルオロ-2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.015210947	10.84341749	0.014739759	36.0160408
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,3R)-3-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002555648	8.786448578	0.00590246	32.36553955

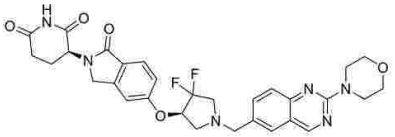
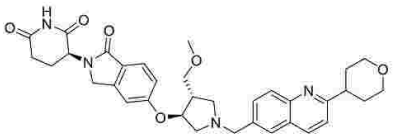
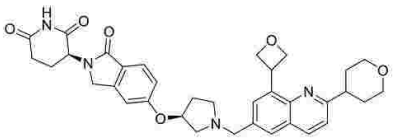
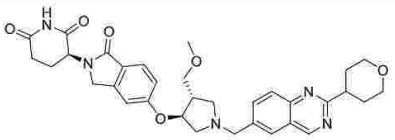
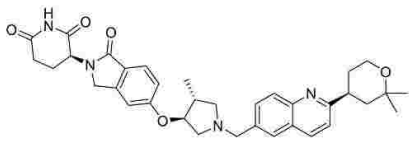
【表９４】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,3S)-3-(メトキシメチル)シクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003087491	8.887746091	0.003121665	34.11127853
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.013813886	9.034650985	0.035757113	36.08767319
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-フルオロ-2-(モルホリン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007188397	12.70478101		
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1S,2R)-2-メトキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.01202283	13.62680271	0.003005554	37.17211533
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(1R,2S)-2-メトキシシクロペンチル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.005540494	8.858177944	0.004344447	30.79247856

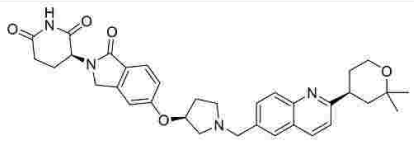
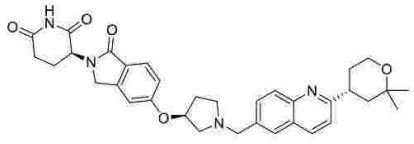
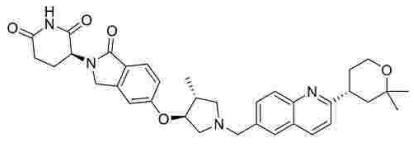
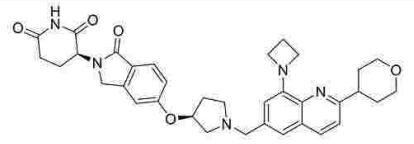
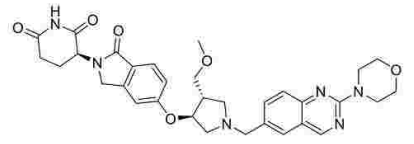
【表９５】

 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.048367117	13.18706156	0.225112125	37.05465317
 3-(5-{[(3S)-1-({2-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.084109598	17.35139679	0.248011827	36.51951599
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({8-フルオロ-2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001450507	9.273469093	0.001732123	34.19458771
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({8-フルオロ-2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001021019	9.52822733	0.001338313	34.38580704
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-{[8-フルオロ-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001415751	9.049897945	0.001052665	33.51815796

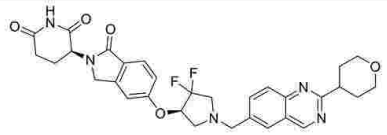
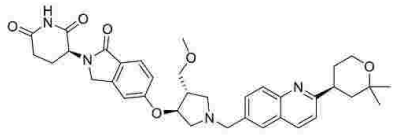
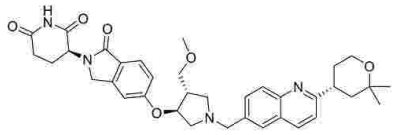
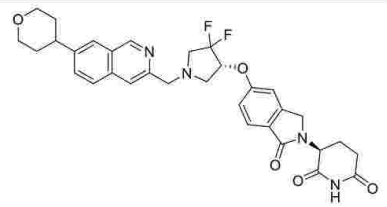
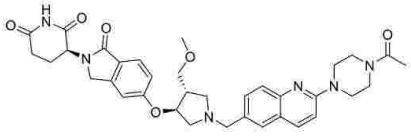
【表９６】

 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.017813954	10.02986714		
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(メトキシメチル)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000727532	9.194366315		
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[2-(オキサン-4-イル)-8-(オキセタン-3-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002936948	96.91038515	10	88.4276886
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(メトキシメチル)-1-{[2-(オキサン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.004895082	8.81309556	0.017573541	23.10810852
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001436807	9.434296524	0.003511775	24.62528038

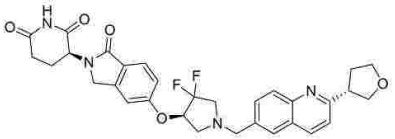
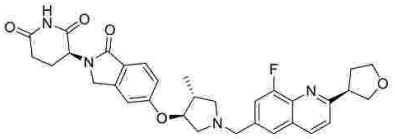
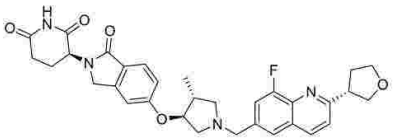
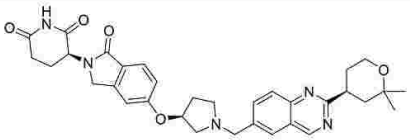
【表９７】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001344658	9.025420111	0.001771018	24.69387817
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001826877	11.18929106	0.001850614	26.67243767
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({2-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000423942	8.112950591	0.001149334	24.64075089
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-{[8-(アゼチジン-1-イル)-2-(オキサン-4-イル)キノリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.010781158	3.15488925	0.025985572	33.36193466
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-4-(メトキシメチル)-1-{[2-(モルホリン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001642544	8.574151925	0.005401397	25.61192894

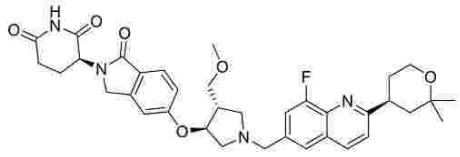
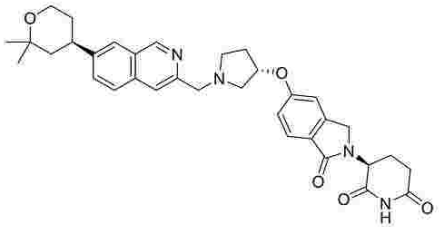
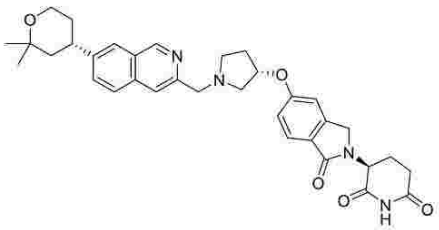
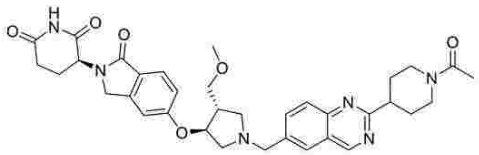
【表９８】

 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-{[2-(オキサン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.045812193	10.36734584	0.104858041	22.61218452
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000558201	8.284719238	0.001247579	25.45120716
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000246657	7.691883685	0.000726013	25.48431778
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-{[7-(オキサン-4-イル)イソキノリン-3-イル]メチル}ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.002168314	9.546008469	0.002757439	26.77254295
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-{[2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)キノリン-6-イル]メチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001115159	8.784670371	0.001412528	27.26815224

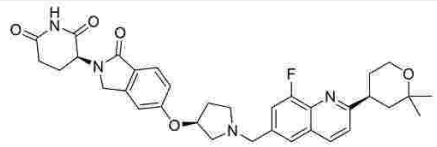
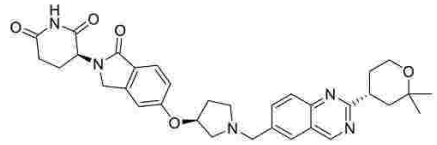
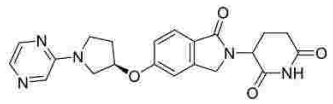
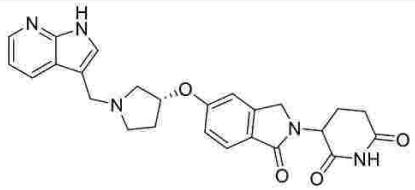
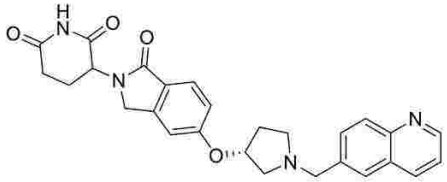
【表９９】

 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-({2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.006362082	8.016677675	0.008724238	30.03457069
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-フルオロ-2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000955326	7.865448515	0.000984508	26.61438751
 (3S)-3-(5-{[(3S,4R)-1-({8-フルオロ-2-[(3S)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)-4-メチルピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001130059	7.978783508	0.001410143	26.16897774
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.0077728	8.717712958	0.024865473	26.32917786
 (3S)-3-(5-{[(3R)-4,4-ジフルオロ-1-({2-[(3R)-オキソラン-3-イル]キノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.007632826	8.318788487	0.011676797	28.36779976

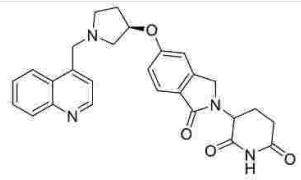
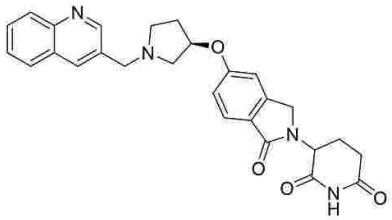
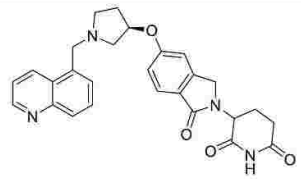
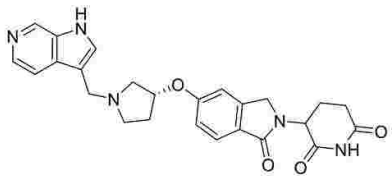
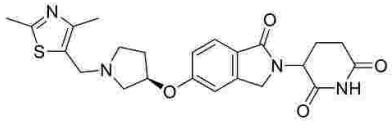
【表１００】

 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}メチル)-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000637644	8.946846663	0.001195038	25.18751717
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({7-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.000592575	9.481652534	0.001088075	24.44191742
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({7-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]イソキノリン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001114637	9.866378746	0.001187786	26.79358673
 (3S)-3-(5-{[(3S,4S)-1-{[2-(1-アセチルピペリジン-4-イル)キナゾリン-6-イル]メチル}-4-(メトキシメチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.003540477	9.280308755	0.011888552	26.93017769

【表１０１】

 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4S)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]-8-フルオロキノリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.001642189	9.620776661	0.003804854	28.17049789
 (3S)-3-(5-{[(3S)-1-({2-[(4R)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]キナゾリン-6-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	0.015540133	11.78685594	0.032314334	29.31269455
 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-(ピラジン-2-イル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	110
 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-({1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	87.61
 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[(キノリン-6-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	90.24

【表１０２】

 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[(キノリン-4-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	87.11
 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[(キノリン-3-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	83.91
 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-[(キノリン-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	91.51
 3-(1-オキソ-5-{[(3R)-1-({1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル}メチル)ピロリジン-3-イル]オキシ}-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	93.39
 3-(5-{[(3R)-1-[(2,4-ジメチル-1,3-チアゾール-5-イル)メチル]ピロリジン-3-イル]オキシ}-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン			10	94.2

【０８７０】

本発明を明確な理解を目的として、説明および例示の方法である程度詳細に記載しているが、記載および実施例は本発明の範囲を限定すると解釈してはならない。ここに引用する全ての特許および科学論文は、その全体を引用により本明細書に包含させる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/069331

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D401/14 C07D405/14 C07D413/14 C07D417/14 C07D471/04
C07D491/048 C07D491/052 C07D491/08 C07D491/107 C07D498/08
A61P35/00 A61K31/4709 A61K31/517 A61K31/5377 A61K31/4545
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/102725 A1 (ARVINAS INC [US]) 7 June 2018 (2018-06-07) the whole document in particular abstract and examples 533, 540 and 479	1-95
X	CN 113 292 536 A (SICHUAN HAISCO PHARMACEUTICAL CO LTD) 24 August 2021 (2021-08-24) the whole document in particular page 84 compounds (If) and (Ig)	1-95

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 September 2023	25/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Papathoma, Sofia

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/069331

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/077010 A1 (ARVINAS OPERATIONS INC [US]) 22 April 2021 (2021-04-22) the whole document in particular abstract, compound 177 on page 636 and compound 154 on page 479 (Step 4 and 5)	1-95
X	WO 2018/071606 A1 (ARVINAS INC [US]) 19 April 2018 (2018-04-19) the whole document in particular abstract and compounds 105, 106, 117, 128, 130, 155, 156, 178, 190, 204, 216, 235, 237, 240, 245, 309, 334, 337, 338, 542, 579, 580, 584, 586, 597, 600, 601, 619, 620, 621-623, 625	1-95
X	WO 2022/019597 A1 (UBIX THERAPEUTICS CO LTD) 27 January 2022 (2022-01-27) the whole document	1-95
X,P	& EP 4 186 904 A1 (UBIX THERAPEUTICS INC [KR]) 31 May 2023 (2023-05-31) the whole document in particular abstract and examples 146, 148, 163 and 167	1-95
X	US 2022/047709 A1 (GRAY NATHANAEL S [US] ET AL) 17 February 2022 (2022-02-17) the whole document	1-95
X	VAKILI-SAMIANI SAJJAD ET AL: "Cell cycle involvement in cancer therapy; WEE1 kinase, a potential target as therapeutic strategy", MUTATION RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 824, 1 January 2022 (2022-01-01), XP087060686, ISSN: 0027-5107, DOI: 10.1016/J.MRFMMM.2022.111776 [retrieved on 2022-02-19] the whole document in particular page 5, Table 1, compound ZNL-06-096	1-95
X	YIN LINA ET AL: "Chimera induced protein degradation: PROTACs and beyond", EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 206, 19 July 2020 (2020-07-19), XP086299069, ISSN: 0223-5234, DOI: 10.1016/J.EJMECH.2020.112494 [retrieved on 2020-07-19] the whole document in particular Figure 1 and Table 2	1-95

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/069331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018102725 A1	07-06-2018	AU 2017366693 A1	18-04-2019
		AU 2020201793 A1	26-03-2020
		AU 2021204549 A1	05-08-2021
		AU 2021257895 A1	18-11-2021
		BR 112019011200 A2	08-10-2019
		CA 3042968 A1	07-06-2018
		CN 110291087 A	27-09-2019
		CN 111454248 A	28-07-2020
		CN 114656452 A	24-06-2022
		CO 2019007091 A2	09-10-2019
		EP 3548483 A1	09-10-2019
		EP 3689868 A1	05-08-2020
		IL 266842 A	31-07-2019
		IL 272527 A	31-03-2020
		IL 284424 A	29-07-2021
		IL 297717 A	01-12-2022
		JP 6957620 B2	02-11-2021
		JP 6972211 B2	24-11-2021
		JP 7160497 B2	25-10-2022
		JP 2020100659 A	02-07-2020
		JP 2020504089 A	06-02-2020
		JP 2021169479 A	28-10-2021
		JP 2022023103 A	07-02-2022
		JP 2023021211 A	10-02-2023
		KR 20190082989 A	10-07-2019
		KR 20200020988 A	26-02-2020
		RU 2019120120 A	28-12-2020
		RU 2020106142 A	13-04-2020
		US 10899742 B1	26-01-2021
		US 2018155322 A1	07-06-2018
		US 2021139458 A1	13-05-2021
		US 2022274955 A1	01-09-2022
		US 2022388984 A1	08-12-2022
		WO 2018102725 A1	07-06-2018
CN 113292536 A	24-08-2021	NONE	
WO 2021077010 A1	22-04-2021	AU 2020368542 A1	05-05-2022
		BR 112022007380 A2	05-07-2022
		CA 3154386 A1	22-04-2021
		CN 115397821 A	25-11-2022
		CO 2022006490 A2	31-05-2022
		EP 4045496 A1	24-08-2022
		IL 292200 A	01-06-2022
		JP 2022552006 A	14-12-2022
		KR 20220102156 A	19-07-2022
		US 2022323457 A1	13-10-2022
		WO 2021077010 A1	22-04-2021
WO 2018071606 A1	19-04-2018	AU 2017341723 A1	04-04-2019
		AU 2020201792 A1	26-03-2020
		AU 2021204556 A1	05-08-2021
		AU 2021277645 A1	23-12-2021
		AU 2023216887 A1	07-09-2023
		CA 3038979 A1	19-04-2018
		CN 110506039 A	26-11-2019
		CN 111892577 A	06-11-2020
		CO 2019003642 A2	19-06-2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/069331

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		DK 3660004 T3	08-05-2023
		EP 3526202 A1	21-08-2019
		EP 3660004 A1	03-06-2020
		ES 2945224 T3	29-06-2023
		FI 3660004 T3	04-05-2023
		HR P20230414 T1	07-07-2023
		HU E061847 T2	28-08-2023
		IL 265806 A	30-06-2019
		IL 272523 A	31-03-2020
		IL 283761 A	29-07-2021
		JP 6972210 B2	24-11-2021
		JP 7009466 B2	10-02-2022
		JP 7178532 B2	28-11-2022
		JP 7203936 B2	13-01-2023
		JP 2019530715 A	24-10-2019
		JP 2020100649 A	02-07-2020
		JP 2021169481 A	28-10-2021
		JP 2022046497 A	23-03-2022
		JP 2023036887 A	14-03-2023
		KR 20190055260 A	22-05-2019
		KR 20200020978 A	26-02-2020
		LT 3660004 T	12-06-2023
		PT 3660004 T	23-05-2023
		RS 64208 B1	30-06-2023
		RU 2019113229 A	02-11-2020
		SI 3660004 T1	31-08-2023
		US 2018099940 A1	12-04-2018
		US 2020095205 A1	26-03-2020
		US 2021009528 A1	14-01-2021
		US 2021040044 A1	11-02-2021
		US 2021171470 A1	10-06-2021
		US 2022259154 A1	18-08-2022
		WO 2018071606 A1	19-04-2018
WO 2022019597 A1	27-01-2022	AU 2021311245 A1	09-03-2023
		CA 3186548 A1	27-01-2022
		CN 116157390 A	23-05-2023
		EP 4186904 A1	31-05-2023
		JP 2023535054 A	15-08-2023
		KR 20230053600 A	21-04-2023
		WO 2022019597 A1	27-01-2022
US 2022047709 A1	17-02-2022	US 2022047709 A1	17-02-2022
		WO 2020069105 A1	02-04-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 491/08	*(2006.01)*	C07D	491/08		
C07D 417/14	*(2006.01)*	C07D	417/14		
C07D 491/107	*(2006.01)*	C07D	491/107		
C07D 491/048	*(2006.01)*	C07D	491/048		
C07D 491/18	*(2006.01)*	C07D	491/18		
A61P 43/00	*(2006.01)*	C07D	471/04	104Z	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	111	
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61P	35/00		
A61K 31/4709	*(2006.01)*	A61K	31/517		
A61K 31/4725	*(2006.01)*	A61K	31/4709		
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K	31/4725		
A61K 31/498	*(2006.01)*	A61K	31/4545		
A61K 31/5377	*(2006.01)*	A61K	31/498		
A61K 31/5386	*(2006.01)*	A61K	31/5377		
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K	31/5386		
A61K 31/496	*(2006.01)*	A61K	31/541		
A61K 31/538	*(2006.01)*	A61K	31/496		
A61K 31/497	*(2006.01)*	A61K	31/538		
		A61K	31/497		

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　呉 英燦

(72)発明者　サピエンザ，ジョン
アメリカ合衆国９１９１３カリフォルニア州チュラビスタ、リッジ・ロック・コート１６５４

(72)発明者　リッグス，ジェニファー アール
アメリカ合衆国９８１２１カリフォルニア州サンディエゴ、キャンパス・ポイント・ドライブ１０３００

(72)発明者　エドワーズ，ジェイコブ ティー
アメリカ合衆国９４０６３カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ベイ・ロード７００

(72)発明者　キャッション，ダニエル ケイ
アメリカ合衆国９８１２１カリフォルニア州サンディエゴ、キャンパス・ポイント・ドライブ１０３００

(72)発明者　ピアス，ミーキュム オリビア
アメリカ合衆国０２１４１マサチューセッツ州ケンブリッジ、ウォーター・ストリート２５０

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 BC22 BC28 BC30 BC46 BC48 BC50 BC52
BC73 BC74 BC82 BC88 CB09 CB22 GA02 GA07 GA08 GA09 GA10
GA12 GA16 MA01 MA04 MA17 MA22 MA23 MA28 MA31 MA32 MA35
MA37 MA41 MA43 MA52 MA60 MA63 MA66 NA14 ZB26 ZC02