

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-529298
(P2024-529298A)

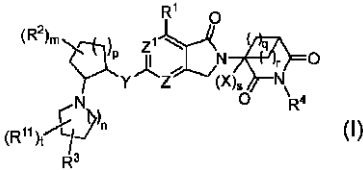
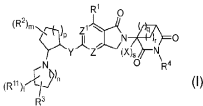
(43)公表日 令和6年8月6日(2024.8.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/14 (2006.01)	C 0 7 D	401/14	C S P	4 C 0 8 6
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	Z N A	
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439		
A 6 1 K	31/439(2006.01)	A 6 1 K	31/439		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全178頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-500179(P2024-500179)		(71)出願人	523468356	
(86)(22)出願日	令和4年7月8日(2022.7.8)			プレキシウム インコーポレイテッド	
(85)翻訳文提出日	令和6年2月28日(2024.2.28)			P L E X I U M, I N C.	
(86)国際出願番号	PCT/US2022/036511			アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル	
(87)国際公開番号	WO2023/283425			ニア サン ディエゴ スクラントン ロー	
(87)国際公開日	令和5年1月12日(2023.1.12)			ド 9 3 3 0 スイート 5 0 0	
(31)優先権主張番号	63/220,323			9 3 3 0 Scranton Road,	
(32)優先日	令和3年7月9日(2021.7.9)			Suite 500 San Diego,	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			CA 92121 United Sta	
				tes of America	
(31)優先権主張番号	63/314,992		(74)代理人	110000796	
(32)優先日	令和4年2月28日(2022.2.28)			弁理士法人三枝国際特許事務所	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(72)発明者	ヤン ポンユー	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA			アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォル	
	最終頁に続く			ニア サン ディエゴ スクラントン ロー	
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 I K Z F 2を調節するアリール化合物及び医薬組成物

(57)【要約】

セレブロンに結合し、セレブロン活性を調節する化合物及びそれらの塩が開示される。幾つかの実施形態において、セレブロンの結合及び調節は、I K A R O Sファミリージンクフィンガータンパク質（例えば、I K Z F 2）の分解をもたらす。上記化合物は式（I）：



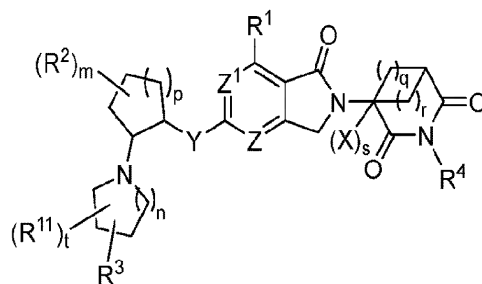
の化合物である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

(式中、

m、n、及び p は、独立して、0、1、2、又は 3 であり、

q は、1、2、又は 3 であり、

r は、0、1、又は 2 であり、

s は、r が 0 ではない場合に 0 であり、r が 0 である場合に 1 であり、

t は、0 又は 1 であり、

X は、水素、重水素、又はフルオロであり、

Y は、酸素又は NR であり、ここで、R は、水素又は C₁～C₄ アルキルであり、Z 及び Z¹ は、それぞれ独立して、C R¹ 又は N であり、

各 R¹ は、独立して、水素、アミノ、非置換若しくは 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された (C₁～C₄ アルキル) アミノ、非置換若しくは各アルキル基上において 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換されたジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、非置換若しくは 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、及び非置換若しくは 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルコキシから選択されるか、又は、

Z¹ が C R¹ である場合、2 つの隣接する R¹ は、それらが取り付けられている炭素原子と一緒に、C₃～C₇ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、酸素、窒素、若しくは硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員のヘテロシクロアルケニル、若しくは酸素、窒素、及び硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリールを形成し、ここで、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれは、独立して 1 個～3 個の R⁶ 基で置換されており、

各 R² は、独立して、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、非置換又は 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルキルアミノ、非置換又は各アルキル基上において 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換されたジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、非置換又は 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、及び非置換又は 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルコキシから選択され、

R³ は、非置換又は 1 個～3 個の R⁷ 置換基で置換された C₆～C₁₀ アリールであり、

R⁴ は、水素及び -CH₂-OR⁸ から選択され、ここで、R⁸ は、C(O)-R⁹ 又は -P(O)(OR¹⁰)₂ であり、R⁹ は、C₁～C₄ アルキル又は C₁～C₄ アルコキシであり、かつ各 R¹⁰ は、独立して、H 又は C₁～C₄ アルキルであり、

各 R⁵ は、独立して、水素、アミノ、(C₁～C₄ アルキル) アミノ、ジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、又は C₁～C₄ アルコキシであり、

各 R⁶ は、独立して、アミノ、(C₁～C₄ アルキル) アミノ、ジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、及びオキソから選択され、

各 R⁷ は、独立して、アミノ、非置換又は 1 個～3 個のハロで置換された C₁～C₄ ア

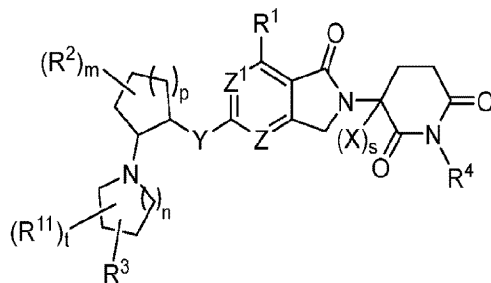
ルキル、非置換又は1個～3個のハロで置換された $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、ジ($C_1 \sim C_4$ アルキル)アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、O、NR、及び／又はSから選択される1個～3個のヘテロ原子を有する $C_5 \sim C_6$ ヘテロアリール、酸素、窒素、及び／又は硫黄から選択される1個～3個のヘテロ原子を有する4員～7員のヘテロシクロアルキル、及び $-C(O)CH_3$ から選択され、かつ、

R^{11} は、ヒドロキシル、ハロ、又はシアノである)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項2】

式II:

【化2】



II

の構造を有する、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項3】

Xは、水素又は重水素である、請求項1若しくは2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項4】

Xは、フルオロである、請求項1若しくは2に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項5】

pは、2である、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項6】

nは、0である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項7】

nは、1である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項8】

R^4 は、水素である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項9】

R^4 は、 $-CH_2-O-C(O)-R^9$ 又は $-CH_2-O-P(O)(OR^{10})_2$ である、請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項10】

Z及び Z^1 は、それぞれ $C-R^1$ である、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項11】

Z及び Z^1 は、それぞれNである、請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

Z 又は Z¹ の一方は、C-R¹ であり、かつ Z 又は Z¹ のもう一方は、N である、請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R¹ は、H である、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

m は、0 である、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 15】

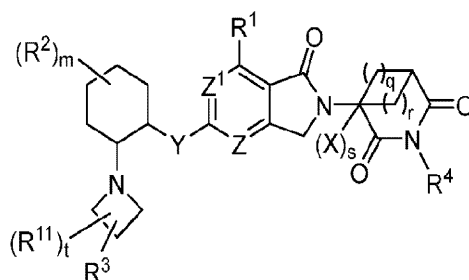
q は 1 であり、かつ r は 1 である、請求項 1 及び請求項 3～14 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 16】

式 III：

【化 3】



20

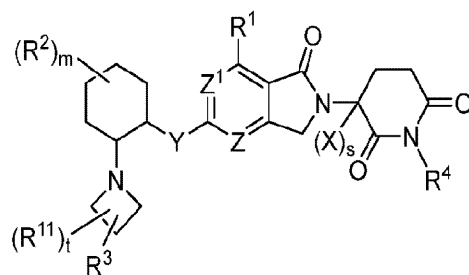
III

の構造を有する、請求項 1～15 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 17】

式 IV：

【化 4】



30

IV

の構造を有する、請求項 16 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

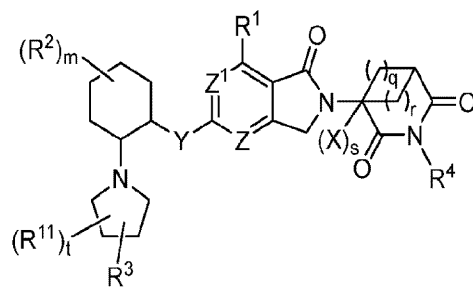
40

【請求項 18】

式 V：

50

【化 5】



V

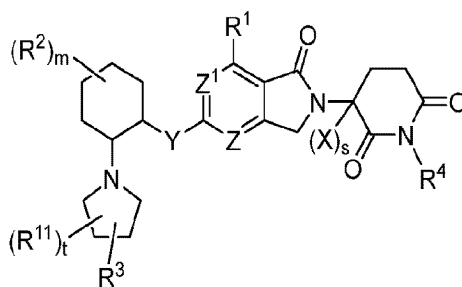
10

の構造を有する、請求項 1 ～ 1 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 1 9】

式 V I :

【化 6】



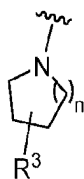
VI

20

の構造を有する、請求項 1 8 に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 2 0】

【化 7】



30

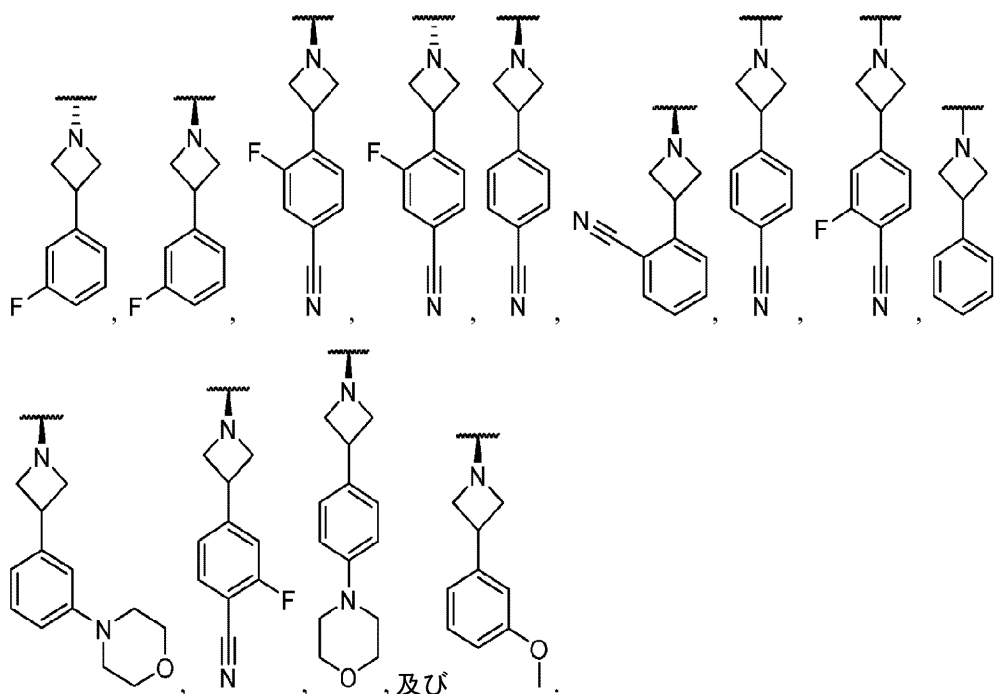
は、

40

50

The image displays a collection of chemical structures, primarily substituted pyrrolidines and azetidines, arranged in a grid-like fashion. Each structure is separated by a comma. The structures vary in the number of substituents, the nature of the substituents (e.g., phenyl, hydroxyl, halogens, cyano, trifluoromethyl, nitrile, and various aromatic rings), and the stereochemistry of the substituents (indicated by wedged and dashed bonds). Some structures also show different ring sizes, such as piperidine and morpholine derivatives. The substituents are often attached to the nitrogen atom of the five-membered ring, while others are attached to the carbon atoms. The structures are presented in a clear, black-and-white format, suitable for scientific documentation.

40



10

20

から選択される、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 2 1】

Y は、O である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 2 2】

Y は、NR である、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 2 3】

表 1 から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

30

【請求項 2 4】

表 1 A から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 2 5】

表 1 B から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体。

【請求項 2 6】

薬学的に許容可能な添加剤と、有効量の先行請求項のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容可能な添加剤とを含む医薬組成物。

40

【請求項 2 7】

セレブロン活性を調節する方法であって、セレブロンと、有効量の請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、又は互変異性体とを、セレブロンが調節される条件下で接触させることを含む、方法。

【請求項 2 8】

IKZF2 を分解する方法であって、IKZF2 と、有効量の請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体とを、IKZF2 が分解される条件下で接触させることを含む、方法。

【請求項 2 9】

被験体における IKZF2 を分解する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 25 のいずれ

50

か一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 30】

治療を必要とする被験体における癌を治療する方法であって、少なくとも部分的に I K Z F 2 によって媒介される癌の被験体を選択することと、有効量の請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を前記被験体に投与することを含む、方法。

【請求項 31】

治療を必要とする被験体における癌を治療する方法であって、少なくとも部分的に I K Z F 2 によって媒介される癌の被験体を選択することと、薬学的に許容可能な添加剤と、有効量の請求項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体とを含む有効量の医薬組成物を前記被験体に投与することを含む、方法。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

【関連出願の相互参照】

本願は、2021年7月9日付で出願された米国仮出願第63／220,323号及び2022年2月28日付で出願された米国仮出願第63／314,992号に対する、米国特許法第119条(e)項に基づく利益を主張するものであり、それぞれの全体が引用することにより本明細書の一部をなす。

20

【0002】

本開示は、セレブロンに結合し、それによりセレブロン活性を調節する化合物及びそれらの塩を提供する。幾つかの実施の形態において、本明細書に記載される或る特定の化合物はセレブロンに結合し、その結果、細胞の I K A R O S ファミリージंकフィンガー (I K Z F) タンパク質レベルの低下がもたらされる。幾つかの実施の形態において、本明細書に記載される或る特定の化合物はセレブロンに結合するが、細胞の I K Z F タンパク質レベルの低下をもたらさない。幾つかの実施の形態において、本明細書に開示された化合物はセレブロンに結合し、それにより I K Z F タンパク質 (例えば、 I K Z F 2) の分解を開始する。また、これらの化合物又はそれらの塩 (例えば、薬学的に許容可能な塩) を含む医薬組成物、及び様々な I K Z F 2 媒介性の疾患又は障害の治療においてそのような化合物及び／又はそれらの塩を使用する方法も開示される。

30

【背景技術】

【0003】

I K A R O S ファミリージंकフィンガー 2 (I K Z F 2) (H e l i o s としても知られる) は、哺乳動物に見られる転写因子の I k a r o s ファミリーの 5 つのメンバーのうちの 1 つである。 I K Z F 2 は、T 細胞の活性及び機能の重要な制御因子である。 H e l i o s の遺伝子欠失により、抗腫瘍免疫応答の増強がもたらされた (非特許文献 1) 。注目すべきことに、 H e l i o s は、エフェクター T 細胞の活性を制限する T 細胞の部分集団である制御性 T 細胞 (T r e g) (非特許文献 2) において高度に発現される。制御性 T 細胞における H e l i o s の選択的欠失により、抑制活性の喪失とエフェクター T 細胞機能の獲得との両方がもたらされた (非特許文献 3、非特許文献 4) 。したがって、 H e l i o s は、 T r e g における T 細胞エフェクター機能の制限における重要な因子である。

40

【0004】

H e l i o s の発現はまた、慢性ウイルス感染症 (非特許文献 5、非特許文献 6、非特許文献 7) 及び腫瘍 (非特許文献 8、非特許文献 9、非特許文献 10、非特許文献 11、非特許文献 12) の両方の状況だけでなく、キメラ抗原受容体 (C A R) T 細胞の機能不全 (非特許文献 13) でも、「疲弊」 T 細胞において上方制御されることが報告されている。 H e l i o s 及び様々なスプライスアイソフォームの過剰発現又は異常発現は、T 細胞

50

胞白血病及びリンパ腫を含む幾つかの血液悪性腫瘍において報告されている（非特許文献 14、非特許文献 15、非特許文献 16）。さらに、混合系統白血病（MLL）による骨髄性白血病のモデルにおける Helios のノックダウンにより、増殖が強力に抑制され、細胞死が増加した（非特許文献 17、非特許文献 18）。

【0005】

現在、腫瘍内の Treg を標的化するのに抗 CTLA4 抗体が臨床で使用されている。しかしながら、CTLA4 を標的化すると、多くの場合、T 効果細胞の全身的活性化が引き起こされ、その結果、過剰な毒性が生じ、治療上の有用性が制限される。抗 PD1 と抗 CTLA4 との組合せで治療された患者の最大 75% が、グレード 3 以上の有害事象を報告した（非特許文献 19）。

10

【0006】

T 効果細胞の全身的活性化を引き起こさずに、腫瘍内の Treg を標的化することができる療法が求められている。したがって、IKZF2 特異的なモジュレーター又はデグレーダーは、免疫応答の増強を腫瘍内又は腫瘍近傍の領域に集中させる可能性があることから、IKZF2 により媒介される疾患の治療に対してより忍容性が高く、より毒性が少ない可能性がある療法が提供され则认为される。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献 1】 Kim et al., Science 350:334-339 (2015)

20

【非特許文献 2】 Elkord et al., Expert Opin. Biol. Ther. 12:1423-1425 (2012)

【非特許文献 3】 Najagawa et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 113:6248-6253 (2016)

【非特許文献 4】 Yates et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 115:2162-2167 (2018)

【非特許文献 5】 Crawford et al., Immunity 40:289-302 (2014)

【非特許文献 6】 Doering et al., Immunity 37:1130-1144 (2012)

【非特許文献 7】 Scott-Browne et al., Immunity 45:1327-1340 (2016)

【非特許文献 8】 Martinez et al., Immunity 42:265-278 (2015)

【非特許文献 9】 Mognol et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 114:E2776-E2785 (2017)

30

【非特許文献 10】 Pereira et al., J. Leukoc. Biol. 102:601-615 (2017)

【非特許文献 11】 Singer et al., Cell 166:1500-1511 (2016)

【非特許文献 12】 Schietinger et al., Immunity 45:389-401 (2016)

【非特許文献 13】 Long et al., Nat. Med. 21:581-590 (2015)) 16

【非特許文献 14】 Nakase et al., Exp. Hematol. 30:313-317 (2002)

【非特許文献 15】 Tabayashi et al., Cancer Sci. 98:182-188 (2007)

【非特許文献 16】 Asanuma et al., Cancer Sci. 104:1097-1106 (2013)

【非特許文献 17】 Park et al., J. Clin. Invest. 125:1286-1298 (2015)

【非特許文献 18】 Park et al., Cell Stem Cell 24:153-165 (2019)

40

【非特許文献 19】 米国国立癌研究所、癌治療診断部門、有害事象共通用語（CTCAE）、https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_application/s/ctc.htm

【発明の概要】

【0008】

セレブロンに結合し、それによりセレブロン活性を調節する化合物が開示される。幾つかの実施の形態において、本明細書に記載される或る特定の化合物はセレブロンに結合し、その結果、細胞の IKAROS ファミリージンクフィンガー（IKZF）タンパク質レベルの低下をもたらされる。幾つかの実施の形態において、本明細書に記載される或る特定の化合物はセレブロンに結合するが、細胞の IKZF タンパク質レベルの低下をもたら

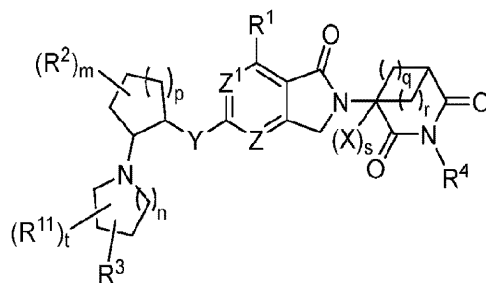
50

さない。幾つかの実施の形態において、本明細書に開示された或る特定の化合物はセレブロンに結合し、それにより I K Z F タンパク質（例えば、I K Z F 2）の分解を開始する。また、これらの化合物又はそれらの塩（例えば、薬学的に許容可能な塩）を含む医薬組成物、及び例えば癌を含む様々な I K Z F 2 媒介性の疾患又は障害の治療においてそのような化合物及び／又はそれらの塩を使用する方法も開示される。

【0009】

一実施の形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する開示された化合物は、式 I :

【化 1】



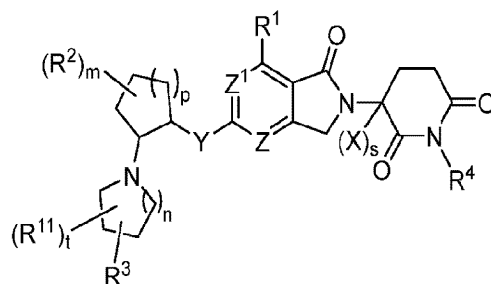
I

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体によって表され、ここで、式 I の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、X、Y、Z、 Z^1 、m、n、p、q、r、s、及び t は、詳細な説明において、かつ明細書全体にわたって定義される通りである。

【0010】

一実施の形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する開示された化合物は、式 II :

【化 2】



II

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体によって表され、ここで、式 II の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、X、Y、Z、 Z^1 、m、n、p、s、及び t は、詳細な説明において、かつ明細書全体にわたって定義される通りである。

【0011】

一実施の形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する開示された化合物は、式 III :

10

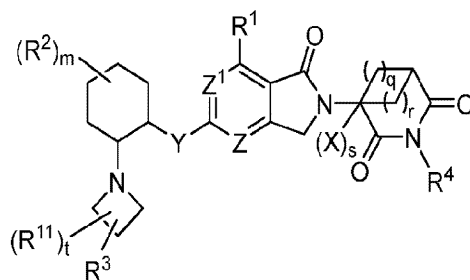
20

30

40

50

【化 3】



III

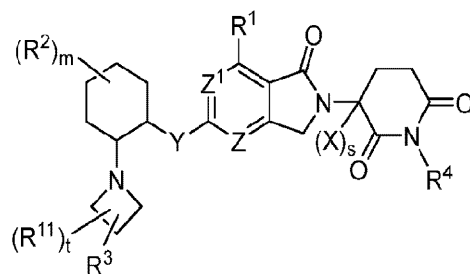
10

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体によって表され、ここで、式 III の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 q 、 r 、 s 、及び t は、詳細な説明において、かつ明細書全体にわたって定義される通りである。

【0012】

一実施の形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては IKZF2 を分解する開示された化合物は、式 IV :

【化 4】



IV

20

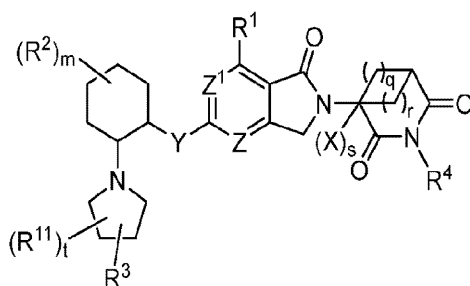
又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体によって表され、ここで、式 IV の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 s 、及び t は、詳細な説明において、かつ明細書全体にわたって定義される通りである。

30

【0013】

幾つかの実施の形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては IKZF2 を分解する開示された化合物は、式 V :

【化 5】



V

40

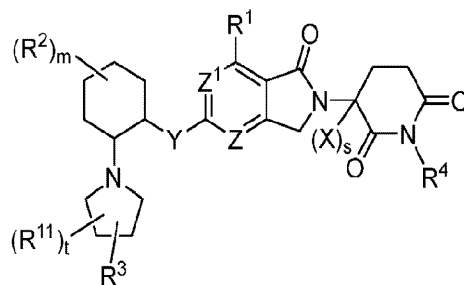
又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体によって表され、ここで、式 V の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 q 、 r 、 s 、及び t は、詳細な説明において、かつ明細書全体にわたって定義される通りである。

50

【 0 0 1 4 】

幾つかの実施の形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する開示された化合物は、式 V I :

【 化 6 】



VI

10

又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体によって表され、ここで、式 V I の R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 s 、及び t は、詳細な説明において、かつ明細書全体にわたって定義される通りである。

【 0 0 1 5 】

一実施の形態において、（例えば、翻訳終結因子 G S P T 1 (G 1 期 - S 期移行 1 タンパク質 (G1 to S phase transition 1 protein)) に比べて) I K Z F を選択的に調節する式 I 又はその下位式の化合物が提供される。一実施の形態において、G S P T 1 に比べて I K Z F 2 を選択的に調節する式 I 又はその下位式の化合物が提供される。

20

【 0 0 1 6 】

一実施の形態において、式 I 若しくはそのあらゆる下位式の化合物、又は式 I 若しくはそのあらゆる下位式の化合物の薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を含む組成物が提供される。「式 I 及びその下位式の化合物」は、本明細書で定義される式 I、式 I I 又はそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、及び式 V I の化合物を指す。

【 0 0 1 7 】

一実施の形態において、本開示は、セレブロンを調節する方法であって、セレブロンと、有効量の式 I、式 I I 若しくはそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、若しくは式 V I の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体とを、セレブロンが調節される条件下で接触させることを含む、方法を提供する。

30

【 0 0 1 8 】

一実施の形態において、本開示は、I K Z F 2 を分解する方法であって、I K Z F 2 と、有効量の式 I、式 I I 若しくはそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、若しくは式 V I の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体とを、I K Z F 2 が分解される条件下で接触させることを含む、方法を提供する。

40

【 0 0 1 9 】

一実施の形態において、被験体における I K Z F 2 を分解する方法であって、有効量の式 I、式 I I 若しくはそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、若しくは式 V I の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を上記被験体に投与すること、或いは薬学的に許容可能な添加剤と、有効量の式 I、式 I I、若しくはそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、若しくは式 V I の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体とを含む医薬組成物を上記被験体に投与することを含む、方法が提供される。

【 0 0 2 0 】

治療を必要とする被験体における癌を治療する方法であって、少なくとも部分的に I K

50

Z F 2 によって媒介される癌の被験体を選択することと、有効量の式 I、式 I I、若しくはそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、若しくは式 V I の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を上記被験体に投与すること、或いは薬学的に許容可能な添加剤と、有効量の式 I、式 I I、若しくはそれらの下位式、式 I I I、式 I V、式 V、若しくは式 V I の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体とを含む医薬組成物を上記被験体に投与することを含む、方法が更に提供される。

【発明を実施するための形態】

【0021】

本開示は、少なくとも部分的に I K Z F 2 転写因子によって媒介される疾患、障害、又は病態を治療する化合物、そのような化合物を含む医薬組成物、並びにそのような化合物及び組成物を使用して、少なくとも部分的に I K Z F 2 転写因子によって媒介される疾患、障害、又は病態を治療する方法を提供する。しかしながら、本開示の詳細な説明を示す前に、最初に以下の用語を定義する。定義されていない場合、本明細書において使用される用語は、それらの一般に受け入れられている科学的意味を有する。

【0022】

定義

本明細書において使用されている用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、本開示を限定するようには意図されていない。本明細書で使用されているとき、数量を特定しないもの (the singular forms "a," "an," and "the") は、文脈が明らかにそうでないことを示していない限り、複数形も含むように意図されている。

【0023】

2つの文字又は記号の間がないダッシュ (「-」) は、置換基に対する接続点を示すために使用される。例えば、-C(O)NH₂ は炭素原子を介して接続される。化学基の先頭又は末尾のダッシュは、便宜上のものであり、化学基は、通常の意味を失うことなく、1つ以上のダッシュ付きで示されることもあれば、ダッシュなしで示されることもある。構造に線を通じて引かれる波線又は破線は、基の特定の接続点を示す。化学的又は構造的に要求されない限り、化学基の表記順又は命名順序によって方向性又は立体化学が示されたり、暗示されたりすることはない。

【0024】

接頭辞「C_{u~v}」は、後続の基が u 個～v 個の炭素原子を有することを示す。例えば、「C_{1~6} アルキル」は、アルキル基が 1 個～6 個の炭素原子を有することを示す。

【0025】

「約」という用語は、範囲を含む数値表示、例えば、温度、時間、量、濃度等の前に使用される場合、(+) 又は (-) の 10%、5%、1%、又はそれらの間のあらゆる部分範囲若しくは部分値だけ変動し得る近似を示す。一実施形態において、「約」という用語は、用量の量に関して使用される場合、その用量が ±10% だけ変動し得ることを意味する。

【0026】

「～を含む (comprising)」又は「～を含む (comprises)」は、組成物及び方法が、列挙された要素を含むが、他の要素を除外しないことを意味するものと意図される。

【0027】

「～から本質的になる (consisting essentially of)」は、組成物及び方法を定義するのに使用される場合、指定された目的についての組合せにとって本質的に重要なあらゆる他の要素を除外することを意味するものとする。したがって、本明細書で定義される要素から本質的になる組成物は、特許請求の範囲の開示の基本的かつ新規の特性 (複数の場合もある) に実質的に影響を及ぼさない他の物質又は工程を除外するものではない。

【0028】

「～からなる (consisting of)」は、他の成分の微量を超える要素及び実質的な方法工程を除外することを意味するものとする。これらの移行用語 (transition terms)

10

20

30

40

50

のそれぞれによって定義される実施形態は、本開示の範囲内に含まれる。

【0029】

「アルキル」とは、非分岐又は分岐の飽和炭化水素鎖を指す。本明細書において使用される場合に、アルキルは、1個～20個の炭素原子（すなわちC₁～20アルキル）、1個～12個の炭素原子（すなわちC₁～12アルキル）、1個～8個の炭素原子（すなわちC₁～8アルキル）、1個～6個の炭素原子（すなわちC₁～6アルキル）、又は1個～4個の炭素原子（すなわちC₁～4アルキル）を有する。アルキル基の例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、及び3-メチルペンチルが挙げられる。特定の炭素数を持つアルキル残基を化学名で命名する場合又は分子式で識別する場合には、その炭素数を持つ全ての位置異性体が包含され得るため、例えば「ブチル」としては、*n*-ブチル（すなわち、 $-(CH_2)_3CH_3$ ）、*sec*-ブチル（すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$ ）、イソブチル（すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)_2$ ）、及び*tert*-ブチル（すなわち、 $-C(CH_3)_3$ ）が挙げられ、「プロピル」としては、*n*-プロピル（すなわち、 $-(CH_2)_2CH_3$ ）及びイソプロピル（すなわち、 $-CH(CH_3)_2$ ）が挙げられる。

10

【0030】

或る特定の通常使用される代替的な化学名が使用される場合がある。例えば、二価の「アルキル」基、二価の「アリール」基、二価のヘテロアリール基等のような二価の基は、それぞれ「アルキレン」基又は「アルキレニル」基（例えば、メチレニル、エチレニル、及びプロピレニル）、「アリーレン」基又は「アリーレニル」基（例えば、フェニレニル若しくはナフチレニル、又はヘテロアリーレンの場合にキノリニル）と呼ばれる場合もある。また、別段の明示がない限り、本明細書において基の組合せが1つの部分、例えばアリールアルキル又はアラルキルとして呼称される場合、最後に述べられる基は、その部分が分子の残部に取り付けられる原子を含む。

20

【0031】

「アルケニル」とは、少なくとも1個（例えば1個～3個、又は1個）の炭素-炭素二重結合を含み、かつ2個～20個の炭素原子（すなわちC₂～20アルケニル）、2個～12個の炭素原子（すなわちC₂～12アルケニル）、2個～8個の炭素原子（すなわちC₂～8アルケニル）、2個～6個の炭素原子（すなわちC₂～6アルケニル）、又は2個～4個の炭素原子（すなわちC₂～4アルケニル）を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブタジエニル（1,2-ブタジエニル及び1,3-ブタジエニルを含む）が挙げられる。

30

【0032】

「アルキニル」は、少なくとも1個（例えば、1個～3個、又は1個）の炭素-炭素三重結合を含み、かつ2個～20個の炭素原子（すなわち、C₂～20アルキニル）、2個～12個の炭素原子（すなわち、C₂～12アルキニル）、2個～8個の炭素原子（すなわち、C₂～8アルキニル）、2個～6個の炭素原子（すなわち、C₂～6アルキニル）、又は2個～4個の炭素原子（すなわち、C₂～4アルキニル）を有するアルキル基を指す。「アルキニル」という用語には、1個の三重結合及び1個の二重結合を有する基も含まれる。

40

【0033】

「アルコキシ」は、基「アルキル-O-」を指す。アルコキシ基の例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシ、及び1,2-ジメチルブトキシが挙げられる。

【0034】

「アルキルチオ」は、基「アルキル-S-」を指す。「アルキルスルフィニル」は、基「アルキル-S(O)-」を指す。「アルキルスルホニル」は、基「アルキル-S(O)

50

2-」を指す。「アルキルスルホニルアルキル」は、-アルキル-S(O)₂-アルキルを指す。

【0035】

「アシル」は、基-C(O)R^Yを指し、ここで、R^Yは水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。アシルの例としては、例えば、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニル、及びベンゾイルが挙げられる。

【0036】

「アミド」は、基-C(O)NR^YR^Zを指す「C-アミド」基と、基-NR^YC(O)R^Zを指す「N-アミド」基との両方を指し、ここで、R^Y及びR^Zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、若しくはヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換若しくは置換されていてもよく、又はR^Y及びR^Zが一緒になって、シクロアルキル若しくはヘテロシクリルを形成し、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換若しくは置換されていてもよい。

10

【0037】

「アミノ」は、基-NR^YR^Zを指し、ここで、R^Y及びR^Zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

20

【0038】

「アミジノ」は、-C(NR^Y)(NR^Z)₂を指し、ここで、R^Y及びR^Zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

【0039】

「アリール」とは、単一の環（例えば単環式）又は縮合系を含む複数の環（例えば二環式又は三環式）を有する芳香族炭素環式基を指す。本明細書において使用される場合に、アリールは、6個～20個の環炭素原子（すなわちC₆～₂₀アリール）、6個～12個の環炭素原子（すなわちC₆～₁₂アリール）、又は6個～10個の環炭素原子（すなわちC₆～₁₀アリール）を有する。アリール基の例としては、例えば、フェニル、ナフチル、フルオレニル、及びアンスリルが挙げられる。しかしながら、アリールは以下に定義されるヘテロアリールとはいかなる形でも包含も重複もしない。1個以上のアリール基がヘテロアリールと縮合している場合、得られる環系は、取り付けられる点にかかわらずヘテロアリールである。1個以上のアリール基がヘテロシクリルと縮合している場合、得られる環系は、取り付けられる点にかかわらずヘテロシクリルである。1個以上のアリール基がシクロアルキルと縮合している場合、得られる環系は、取り付けられる点にかかわらずシクロアルキルである。

30

【0040】

「カルバモイル」は、基-O-C(O)NR^YR^Zを指す「O-カルバモイル」基と、基-NR^YC(O)OR^Zを指す「N-カルバモイル」基との両方を指し、ここで、R^Y及びR^Zは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

40

【0041】

「カルボキシエステル」又は「エステル」は、-OC(O)R^Xと-C(O)OR^Xとの両方を指し、ここで、R^Xはアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

50

【0042】

「シクロアルキル」とは、単一の環、又は縮合環系、架橋環系、及びスピロ環系を含む複数の環を有する飽和又は部分的に不飽和な環状アルキル基を指す。「シクロアルキル」という用語には、シクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1個の二重結合を有する環式基）及び少なくとも1個の sp^3 炭素原子を有する炭素環式縮合環系（すなわち、少なくとも1個の非芳香族環）が含まれる。本明細書において使用される場合、シクロアルキルは、3個～20個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 20$ シクロアルキル）、3個～14個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 14$ シクロアルキル）、3個～12個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル）、3個～10個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル）、3個～8個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 8$ シクロアルキル）、又は3個～6個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル）を有する。単環式基としては、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、及びシクロオクチルが挙げられる。多環式基としては、例えば、ビスシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ビスシクロ〔2.2.2〕オクタニル、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、7,7-ジメチルービスシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル等が挙げられる。さらに、シクロアルキルという用語は、分子の残部への取り付けにかかわらず、アリアル環に縮合され得るあらゆる非芳香族環を包含するものと意図される。さらにまた、シクロアルキルとしては、同じ炭素原子上に2つの置換位置が存在する場合、「スピロシクロアルキル」、例えばスピロ〔2.5〕オクタニル、スピロ〔4.5〕デカニル、又はスピロ〔5.5〕ウンデカニルも挙げられる。

10

20

【0043】

「イミノ」は、基- $C(NR^Y)R^Z$ を指し、ここで、 R^Y 及び R^Z は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

【0044】

「イミド」は、基- $C(O)NR^Y C(O)R^Z$ を指し、ここで、 R^Y 及び R^Z は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

30

【0045】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、又はヨード等の周期律表の第ⅤⅡⅠⅠ族を占める原子を指す。

【0046】

「ハロアルキル」は、1個以上（例えば、1個～6個又は1個～3個）の水素原子がハロゲンによって置換されている、上記で定義された非分岐又は分岐したアルキル基を指す。例えば、残基が2個より多くのハロゲンで置換されている場合、取り付けられたハロゲン部分の数に対応する接頭辞を使用することにより言及され得る。ジハロアルキル及びトリハロアルキルは、2個（「ジ」）又は3個（「トリ」）のハロ基で置換されたアルキルを指し、これらは同じハロゲンであってもよいが、必ずしもそうである必要はない。ハロアルキルの例としては、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチル、3-ブロモ-2-フルオロプロピル、1,2-ジブロモエチル等が挙げられる。

40

【0047】

「ハロアルコキシ」は、1個以上（例えば、1個～6個又は1個～3個）の水素原子がハロゲンにより置き換えられている、上記で定義されたアルコキシ基を指す。

【0048】

「ヒドロキシアルキル」は、1個以上（例えば、1個～6個又は1個～3個）の水素原子がヒドロキシ基により置き換えられている、上記で定義されたアルキル基を指す。

【0049】

50

「ヘテロアルキル」は、末端炭素原子（複数の場合もある）を一切除く１個以上の炭素原子（及びあらゆる付随する水素原子）がそれぞれ独立して同じ又は異なるヘテロ原子基で置き換えられているが、分子の残部に取り付けられる点が炭素原子を介しているアルキル基を指す。「ヘテロアルキル」という用語には、炭素及びヘテロ原子を有する非分岐又は分岐した飽和鎖が含まれる。例として、１個、２個、又は３個の炭素原子は、独立して、同じ又は異なるヘテロ原子基で置き換えられてもよい。ヘテロ原子基としては、限定されるものではないが、 $-NR^Y-$ 、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 等が挙げられ、ここで、 R^Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。ヘテロアルキル基の例としては、例えば、エーテル（例えば、 $-CH_2OCH_3$ 、 $-CH(CH_3)OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_3$ 、 $-CH_2CH_2OCH_2CH_2OCH_3$ 等）、チオエーテル（例えば、 $-CH_2SCH_3$ 、 $-CH(CH_3)SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_3$ 、 $-CH_2CH_2SCH_2CH_2SCH_3$ 等）、スルホン（例えば、 $-CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH(CH_3)S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_3$ 、 $-CH_2CH_2S(O)_2CH_2CH_2OCH_3$ 等）、及びアミン（例えば、 $-CH_2NR^YCH_3$ 、 $-CH(CH_3)NR^YCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NR^YCH_3$ 、 $-CH_2CH_2NR^YCH_2CH_2NR^YCH_3$ 等、ここで、 R^Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい）が挙げられる。本明細書において使用される場合に、ヘテロアルキルは、２個～１０個の炭素原子、２個～８個の炭素原子、又は２個～４個の炭素原子と、１個～３個のヘテロ原子、１個～２個のヘテロ原子、又は１個のヘテロ原子とを含む。

10

20

【００５０】

「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個以上の環ヘテロ原子を有する、単環、多環、又は多重縮合環を有する芳香族基を指す。本明細書において使用される場合、ヘテロアリールは、１個～２０個の環炭素原子（すなわち、 $C_1 \sim 20$ ヘテロアリール）、３個～１２個の環炭素原子（すなわち、 $C_3 \sim 12$ ヘテロアリール）、又は３個～８個の炭素環原子（すなわち、 $C_3 \sim 8$ ヘテロアリール）と、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個～５個の環ヘテロ原子、１個～４個の環ヘテロ原子、１個～３個の環ヘテロ原子、１個～２個の環ヘテロ原子、又は１個の環ヘテロ原子とを含む。或る特定の場合には、ヘテロアリールは、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される１個～４個の環ヘテロ原子、１個～３個の環ヘテロ原子、１個～２個の環ヘテロ原子、又は１個の環ヘテロ原子をそれぞれ独立して有する５員～１０員の環系、５員～７員の環系、又は５員～６員の環系を含む。ヘテロアリール基の例としては、例えば、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾナフトフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル（ベンゾチオフエニル）、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ〔４，６〕イミダゾ〔１，２－ａ〕ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフエニル、フラニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、イソキノリル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、フェナジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、及びトリアジニルが挙げられる。縮合ヘテロアリール環の例としては、限定されるものではないが、ベンゾ〔ｄ〕チアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾ〔ｂ〕チオフエニル、インダゾリル、ベンゾ〔ｄ〕イミダゾリル、ピラゾロ〔１，５－ａ〕ピリジニル、及びイミダゾ〔１，５－ａ〕ピリジニルが挙げられ、ここで、ヘテロアリールは縮合系のいずれか

30

40

50

の環を介して結合され得る。単環又は多重縮合環を有し、少なくとも1個のヘテロ原子を含む芳香族環はいずれも、分子の残部への取り付けにかかわらず（すなわち、縮合環のいずれか1つを介する）、ヘテロアリアルとみなされる。ヘテロアリアルは、上記で定義されたアリアルを包含しないか、又はそれと共通しない。

【0051】

「ヘテロシクリル」（「ヘテロシクロアルキル」と区別なく使用される）は、窒素、酸素、及び硫黄から独立して選択される1個以上の環ヘテロ原子を有する、飽和又は部分不飽和の環状アルキル基を指す。「ヘテロシクリル」という用語には、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1個の二重結合を有するヘテロシクリル基）、橋かけ型ヘテロシクリル基、縮合型ヘテロシクリル基、及びスピロ型ヘテロシクリル基が含まれる。ヘテロシクリルは、単環であっても又は多環であってもよく、ここで、多環は、縮合型、橋かけ型、又はスピロ型であってもよく、1個以上（例えば、1個～3個）のオキソ（=O）部分又はN-オキシド（-O-）部分を含んでもよい。少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環はいずれも、取り付けにかかわらず（すなわち、炭素原子又はヘテロ原子を介して結合され得る）、ヘテロシクリルとみなされる。さらに、ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1個のヘテロ原子を含む非芳香族環であって、その環が分子の残部への取り付けにかかわらず、シクロアルキル環、アリアル環、又はヘテロアリアル環に縮合されていてもよいあらゆる非芳香族環を包含するものと意図される。本明細書において使用される場合、ヘテロシクリルは、2個～20個の環炭素原子（すなわち、C₂～20ヘテロシクリル）、2個～12個の環炭素原子（すなわち、C₂～12ヘテロシクリル）、2個～10個の環炭素原子（すなわち、C₂～10ヘテロシクリル）、2個～8個の環炭素原子（すなわち、C₂～8ヘテロシクリル）、3個～12個の環炭素原子（すなわち、C₃～12ヘテロシクリル）、3個～8個の環炭素原子（すなわち、C₃～8ヘテロシクリル）、又は3個～6個の環炭素原子（すなわち、C₃～6ヘテロシクリル）を有し、窒素、硫黄、又は酸素から独立して選択される1個～5個の環ヘテロ原子、1個～4個の環ヘテロ原子、1個～3個の環ヘテロ原子、1個～2個の環ヘテロ原子、又は1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例としては、例えば、アゼチジニル、アゼピニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾ[b][1,4]ジオキセピニル、1,4-ベンゾジオキサニル、ベンゾピラニル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラノニル、ジオキサラニル、ジヒドロピラニル、ヒドロピラニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、フラノニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、インドリニル、インドリジニル、イソインドリニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソペラジニル、2-オキソペリジニル、2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、オキシラニル、オキセタニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、4-ペペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、トリチアニル、テトラヒドロキノリニル、チオフェニル（すなわち、チエニル）、チオモルホリニル、チアモルホリニル、1-オキソチオモルホリニル、及び1,1-ジオキソチオモルホリニルが挙げられる。「ヘテロシクリル」という用語には、同じ炭素原子上に2つの置換位置が存在する場合、「スピロ型ヘテロシクリル」も含まれる。スピロ型ヘテロシクリル環の例としては、例えば、オキサビスクロ[2.2.2]オクタニル、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニル、及び6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタニル等の二環式環系及び三環式環系が挙げられる。縮合型ヘテロシクリル環の例としては、限定されるものではないが、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリニル、4,5,6,7-テトラヒドロチエノ[2,3-c]ピリジニル、インドリニル、及びイソインドリニルが挙げられ、ここで、ヘテロシクリルは、縮合系のいずれかの環を介して結合され得る。幾つかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、ヘテロ原子上においてオキソ基（複数の場合もある）で置換されていてもよい（例えば、S=O、S(=O)₂）。

10

20

30

40

50

【0052】

「オキシム」は、基- CR^Y ($=\text{NOH}$) を指し、ここで、 R^Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

【0053】

「オキソ」は、部分=Oを指す。

【0054】

「スルホニル」は、基- $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^Y$ を指し、ここで、 R^Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。スルホニルの例は、メチルスルホニル、エチルスルホニル、フェニルスルホニル、及びトルエンスルホニルである。

10

【0055】

「スルフィニル」は、基- $\text{S}(\text{O})\text{R}^Y$ を指し、ここで、 R^Y は水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。スルフィニルの例は、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、フェニルスルフィニル、及びトルエンスルフィニルである。

20

【0056】

「スルホンアミド」は、基- $\text{SO}_2\text{NR}^Y\text{R}^Z$ 及び- $\text{NR}^Y\text{SO}_2\text{R}^Z$ を指し、ここで、 R^Y 及び R^Z は、それぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアルキル、又はヘテロアリールであり、それぞれは、本明細書で定義されるように、非置換又は置換されていてもよい。

【0057】

「任意の」又は「任意に」という用語は、その後に説明される事象又は状況が起こる場合と起こらない場合があり、この説明が、当該事象又は状況が起こる場合と起こらない場合を含むことを意味する。また、「任意に置換された」という用語は、指定された原子又は基上の任意の1個以上（例えば、1個～5個又は1個～3個）の水素原子が、水素以外の部分で置き換えられる場合と置き換えられない場合があることを指す。

30

【0058】

本明細書において使用される「置換された」という用語は、上記の基（すなわち、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルキレン、アルコキシ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、及び／又はヘテロアルキル）のいずれかにおける少なくとも1個（例えば、1個～5個又は1個～3個）の水素原子が、限定されるものではないが、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アルキルチオ、アシル、アミド、アミノ、アミジノ、アリール、アラルキル、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、グアナジノ、ハロ、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ヒドロキシアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、- NHNH_2 、= NNH_2 、イミノ、イミド、ヒドロキシ、オキソ、オキシム、ニトロ、スルホニル、スルフィニル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、チオシアネート、- $\text{S}(\text{O})\text{OH}$ 、- $\text{S}(\text{O})_2\text{OH}$ 、スルホンアミド、チオール、チオキソ、 N -オキシド、又は- $\text{Si}(\text{R}^Y)_3$ （ここで、各 R^Y は独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、又はヘテロシクリルである）等の非水素原子への結合によって置き換えられていることを意味する。

40

【0059】

或る特定の実施形態において、「置換された」は、上記のアルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール

50

基のいずれかにおける 1 個以上（例えば、1 個～5 個又は 1 個～3 個）の水素原子が独立して重水素、ハロ、シアノ、ニトロ、アジド、オキソ、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-NR^gR^h$ 、 $-NR^gC(O)R^h$ 、 $-NR^gC(O)NR^gR^h$ 、 $-NR^gC(O)OR^g$ 、 $-NR^gS(O)_{1\sim2}R^h$ 、 $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-OC(O)OR^g$ 、 $-OC(O)R^g$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-OC(O)NR^gR^h$ 、 $-OR^g$ 、 $-SR^g$ 、 $-S(O)R^g$ 、 $-S(O)_2R^g$ 、 $-OS(O)_{1\sim2}R^g$ 、 $-S(O)_{1\sim2}OR^g$ 、 $-NR^gS(O)_{1\sim2}NR^gR^h$ 、 $=NSO_2R^g$ 、 $=NOR^g$ 、 $-S(O)_{1\sim2}NR^gR^h$ 、 $-SF_5$ 、 $-SCF_3$ 、又は $-OCF_3$ で置き換えられていることを含む。或る特定の実施形態において、「置換された」はまた、上記のいずれかにおける 1 個以上（例えば、1 個～5 個又は 1 個～3 個）の水素原子が $-C(O)R^g$ 、 $-C(O)OR^g$ 、 $-C(O)NR^gR^h$ 、 $-CH_2SO_2R^g$ 、又は $-CH_2SO_2NR^gR^h$ で置き換えられていることを意味する。上記において、 R^g 及び R^h は、同一又は異なっており、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及び／又はヘテロアリールアルキルである。或る特定の実施形態において、「置換された」は、上記の基のいずれかにおける 1 個以上（例えば、1 個～5 個又は 1 個～3 個）の水素原子がアミノ、シアノ、ヒドロキシ、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、及び／又はヘテロアリールアルキルへの結合によって置き換えられていること、又は R^g 及び R^h の 2 つが、これらが取り付けられている原子と一緒に、非置換又はオキソ、ハロ、若しくはアルキル（非置換又はオキソ、ハロ、アミノ、ヒドロキシ、若しくはアルコキシで置換されている）で置換されたヘテロシクリル環を形成することを意味する。

10

20

【0060】

更なる置換基が際限なく付加された置換基を定義することによって到達するポリマー又は類似の不定の構造物（例えば、自体が置換アリール基で置換されている置換アルキルを有する置換アリールであって、これが更に置換ヘテロアルキル基により置換されている等）は、本明細書に含めるものと意図されていない。別段の指定がない限り、本明細書に記載される化合物における連続置換の最大数は 3 である。例えば、置換アリール基の他の 2 つの置換アリール基での連続置換は、（（置換アリール）置換アリール）置換アリールに限定される。同様に、上記の定義は、許容不可能な置換パターン（例えば、5 個のフッ素で置換されたメチル、又は 2 個の隣接する酸素環原子を有するヘテロアリール基）を含むものと意図されていない。このような許容不可能な置換パターンは当業者によく知られている。化学基を修飾するのに使用される場合、「置換された」という用語は、本明細書で定義される他の化学基を表す場合がある。

30

【0061】

或る特定の実施形態において、本明細書において使用される場合、「1 個以上」という語句は、1 個～5 個を指す。或る特定の実施形態において、本明細書において使用される場合、「1 個以上」という語句は、1 個～3 個を指す。

40

【0062】

本明細書に示される化合物又は構造物はいずれも、化合物の非標識形態だけでなく同位体標識形態も表すものと意図される。これらの形態の化合物は、「同位体濃縮類似体」と呼ばれる場合もある。同位体標識化合物は、1 個以上の原子が選択された原子質量又は質量数を有する原子により置き換えられていることを除いて、本明細書に示される構造を有する。開示された化合物に組み込むことができる同位体の例としては、それぞれ 2H 、 3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I 、及び ^{125}I 等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、

50

フッ素、塩素、及びヨウ素の同位体が挙げられる。本開示の様々な同位体標識化合物は、例えば ^3H 及び ^{14}C 等の放射性同位体が組み込まれたものである。かかる同位体標識化合物は、薬物又は基質組織分布アッセイを含む陽電子放射断層撮影法（PET）若しくは単一光子放射コンピュータ断層撮影法（SPECT）等の代謝研究、反応速度論研究、検出若しくはイメージング技術、又は患者の放射線治療において有用となり得る。

【0063】

「同位体濃縮類似体」という用語には、炭素原子上の水素等の1個以上の水素が重水素によって置き換えられている、本明細書に記載される化合物の「重水素化類似体」が含まれる。かかる化合物は、代謝に対して高い抵抗性を示すため、哺乳動物、特にヒトに投与した場合、任意の化合物の半減期を増加させるのに有用である。例えば、Foster, "Deuterium Isotope Effects in Studies of Drug Metabolism," Trends Pharmacol. Sci. 5(12): 524-527 (1984)を参照されたい。かかる化合物は、当該技術分野で知られている手段、例えば1つ以上の水素が重水素で置き換えられた出発物質を用いて合成される。

10

【0064】

本開示の重水素標識治療用化合物又は置換治療用化合物は、吸収、分布、代謝、及び排泄（ADME）に関連するDMPK（薬物代謝及び薬物動態）特性を改善している可能性がある。重水素等のより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば、*in vivo*半減期の増加、投与量要件の減少、及び／又は治療指標の改善に起因する特定の治療上の優位性をもたらす可能性がある。 ^{18}F 、 ^3H 又は ^{11}C 標識化合物は、PET研究又はSPECT研究又は他のイメージング研究に有用である可能性がある。本開示の同位体標識化合物及びそのプロドラッグは、概して、非同位体標識試薬を容易に入手可能な同位体標識試薬に置き換えて、本スキーム又は以下に説明する実施例及び調製に開示された手順を実施することにより調製され得る。これに関連して、重水素は、本明細書に記載される化合物における置換基とみなされることが理解される。

20

【0065】

かかるより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体濃縮係数によって定義され得る。本開示の化合物において、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。特に断りのない限り、或る位置が「H」又は「水素」と具体的に指定されている場合、その位置は自然存在比同位体組成で水素を有すると解される。したがって、本開示の化合物において、特に重水素（D）と指定された任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

30

【0066】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基及び／又はカルボキシル基、又はそれに類似する基の存在により、酸性塩及び／又は塩基性塩を形成することが可能である。

【0067】

本明細書に記載される化合物の薬学的に許容可能な塩、同位体濃縮類似体、重水素化類似体、立体異性体、立体異性体の混合物、及びプロドラッグも提供される。「薬学的に許容可能」又は「生理学的に許容可能」は、獣医学又はヒトの医薬用途に適した医薬組成物の調製に有用な化合物、塩、組成物、剤形、及び他の材料について言及される。

40

【0068】

所与の化合物の「薬学的に許容可能な塩」という用語は、所与の化合物の生物学的効果及び特性を保持し、生物学的又はその他の点で不所望ではない塩を指す。「薬学的に許容可能な塩」又は「生理学的に許容可能な塩」としては、例えば、無機酸との塩及び有機酸との塩が挙げられる。さらに、本明細書に記載の化合物が酸付加塩として得られる場合、その酸塩の溶液を塩基化することにより遊離塩基を得ることができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、塩基化合物から酸付加塩を調製する従来の手順に従い、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解させ、その溶液を酸で処理することにより付加塩、特に薬学的に許容可能な付加塩を生成することができる。当業者は、非毒性の薬学的に許容可能な付加塩を調製するために使用され得る様々な合成方法を認識するであろう。薬学的に許容可能な酸

50

付加塩は、無機酸又は有機酸から調製することができる。無機酸に由来する塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の塩が挙げられる。有機酸に由来する塩としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グルコン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の塩が挙げられる。同様に、薬学的に許容可能な塩基付加塩を、無機塩基又は有機塩基から調製することができる。無機塩基に由来する塩としては、ほんの一例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基に由来する塩としては、限定されるものではないが、一級アミン、二級アミン、及び三級アミンの塩、例えば、アルキルアミン（すなわち NH_2 （アルキル））、ジアルキルアミン（すなわち HN （アルキル） $_2$ ）、トリアルキルアミン（すなわち N （アルキル） $_3$ ）、置換アルキルアミン（すなわち NH_2 （置換アルキル））、ジ（置換アルキル）アミン（すなわち、 HN （置換アルキル） $_2$ ）、トリ（置換アルキル）アミン（すなわち、 N （置換アルキル） $_3$ ）、アルケニルアミン（すなわち、 NH_2 （アルケニル））、ジアルケニルアミン（すなわち、 HN （アルケニル） $_2$ ）、トリアルケニルアミン（すなわち、 N （アルケニル） $_3$ ）、置換アルケニルアミン（すなわち NH_2 （置換アルケニル））、ジ（置換アルケニル）アミン（すなわち HN （置換アルケニル） $_2$ ）、トリ（置換アルケニル）アミン（すなわち N （置換アルケニル） $_3$ ）、モノ、ジ若しくはトリ-シクロアルキルアミン（すなわち、 NH_2 （シクロアルキル）、 HN （シクロアルキル） $_2$ 、 N （シクロアルキル） $_3$ ）、モノ、ジ若しくはトリ-アリールアミン（すなわち、 NH_2 （アリール）、 HN （アリール） $_2$ 、 N （アリール） $_3$ ）、又は混合アミン等が挙げられる。好適なアミンの具体例としては、ほんの一例として、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ（イソプロピル）アミン、トリ（n-プロピル）アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、N-エチルピペリジン等が挙げられる。

10

20

【0069】

化合物の幾つかは互変異性体として存在する。互変異性体は互いに平衡状態にある。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸の互変異性体と平衡状態で存在し得る。どの互変異性体が示されようとも、また互変異性体間の平衡の性質に関わらず、当業者によれば、この化合物はアミド及びイミド酸の互変異性体の両方を含むと理解される。したがって、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

30

【0070】

化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩は、不斉中心を含み、したがって、絶対立体化学の観点から、（R）-若しくは（S）-として、又はアミノ酸については（D）-若しくは（L）-として定義できるエナンチオマー、ジアステレオマー及び他の立体異性体を生じさせる可能性がある。本開示は、かかる可能性のある全ての異性体、並びにそれらのラセミ形態及び光学的に純粋な形態を含むことを意味する。光学的に活性な（+）と（-）、（R）-と（S）-、又は（D）-と（L）-の異性体は、キラルシントン若しくはキラル試薬を用いて調製してもよく、又は従来手法、例えば、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶化を用いて分離することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来技術としては、好適な光学的に純粋な前駆物質からのキラル合成、又は例えばキラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いたラセミ体（又は塩若しくは誘導体のラセミ体）の分離が挙げられる。本明細書に記載される化合物がオレフィン性二重結合又は他の幾何学的不斉中心を含む場合、及び他に指定されない限り、化合物はE及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。

40

【0071】

「立体異性体」とは、同じ原子が同じ結合で結ばれて作られているが、異なる三次元構造を有する化合物を指し、互換性はない。本開示では、様々な立体異性体又はその混合物

50

を想定しており、分子が互いに非重畳的な鏡像である 2 つの立体異性体を指す「エナンチオマー」も含む。

【0072】

「ジアステレオマー」は、少なくとも 2 つの非対称原子を持つが、互いに鏡像ではない立体異性体である。

【0073】

本明細書に示される化合物の相対的な中心は、「太い結合 (thick bond)」スタイル (太線又は平行線) を用いて図式的に示され、絶対的な立体化学はウェッジ結合 (太線又は平行線) を用いて描かれる。

【0074】

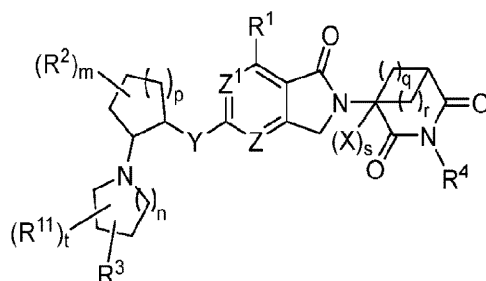
「プロドラッグ」は、そのようなプロドラッグが哺乳動物被験体に投与されたときに、本明細書に記載される構造による活性な親薬剤を *in vivo* で放出するあらゆる化合物を意味する。本明細書に記載される化合物のプロドラッグは、修飾が *in vivo* で切断されて親化合物を放出し得るように、本明細書に記載される化合物に存在する官能基を修飾することによって調製される。プロドラッグは、修飾が定型的な操作又は *in vivo* のいずれかで切断されて親化合物となるように、化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグとしては、本明細書に記載される化合物中のヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、又はスルフヒドリル基が *in vivo* で切断されて遊離のヒドロキシ基、アミノ基、又はスルフヒドリル基がそれぞれ再生され得るあらゆる基に結合されている、本明細書に記載される化合物が挙げられる。プロドラッグの例としては、限定されるものではないが、本明細書に記載される化合物中のヒドロキシ官能基のエステル (例えば、酢酸エステル誘導体、ギ酸エステル誘導体、及び安息香エステル誘導体)、アミド、グアニジン、カルバメート (例えば、N, N-ジメチルアミノカルボニル) 等が挙げられる。プロドラッグの調製、選択、及び使用は、T. Higuchi and V. Stella, "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 of the A.C. S. Symposium Series, "Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985、及び Bioreversible Carriers in Drug Design, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 (これらはそれぞれ引用することによりその全体が本明細書の一部をなす) において論じられている。

【0075】

化合物

幾つかの実施形態において、本明細書では、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては IKZF2 を分解する、式 I :

【化 7】



I

(式中、

m、n、及び p は、独立して、0、1、2、又は 3 であり、

q は、1、2、又は 3 であり、

r は、0、1、又は 2 であり、

s は、r が 0 ではない場合に 0 であり、r が 0 である場合に 1 であり、

t は、0 又は 1 であり、

X は、水素、重水素、又はフルオロであり、

Y は、酸素又は NR であり、ここで、R は、水素又は C₁～C₄ アルキルであり、

Z 及び Z¹ は、それぞれ独立して、C R¹ 又は N であり、

各 R¹ は、独立して、水素、アミノ、非置換若しくは 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された (C₁～C₄ アルキル) アミノ、非置換若しくは各アルキル基上において 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換されたジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、非置換若しくは 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、及び非置換若しくは 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルコキシから選択されるか、又は、

Z¹ が C R¹ である場合、2 つの隣接する R¹ は、それらが取り付けられている炭素原子と一緒に、C₃～C₇ シクロアルキル、C₆～C₁₀ アリール、酸素、窒素、若しくは硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員のヘテロシクロアルケニル、若しくは酸素、窒素、及び硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 5 員～6 員のヘテロアリールを形成し、ここで、上記シクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、アリール、及びヘテロアリールのそれぞれは、独立して 1 個～3 個の R⁶ 基で置換されており、

各 R² は、独立して、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、アミノ、非置換又は 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルキルアミノ、非置換又は各アルキル基上において 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換されたジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、非置換又は 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルキル、及び非置換又は 1 個～3 個の R⁵ 置換基で置換された C₁～C₄ アルコキシから選択され、

R³ は、非置換又は 1 個～3 個の R⁷ 置換基で置換された C₆～C₁₀ アリールであり、

R⁴ は、水素及び -CH₂-OR⁸ から選択され、ここで、R⁸ は、C(O)-R⁹ 又は -P(O)(OR¹⁰)₂ であり、R⁹ は、C₁～C₄ アルキル又は C₁～C₄ アルコキシであり、かつ各 R¹⁰ は、独立して、H 又は C₁～C₄ アルキルであり、

各 R⁵ は、独立して、水素、アミノ、(C₁～C₄ アルキル) アミノ、ジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、又は C₁～C₄ アルコキシであり、

各 R⁶ は、独立して、アミノ、(C₁～C₄ アルキル) アミノ、ジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、及びオキソから選択され、

各 R⁷ は、独立して、アミノ、非置換又は 1 個～3 個のハロで置換された C₁～C₄ アルキル、非置換又は 1 個～3 個のハロで置換された C₁～C₄ アルコキシ、(C₁～C₄ アルキル) アミノ、ジ (C₁～C₄ アルキル) アミノ、シアノ、ハロ、ヒドロキシル、ニトロ、オキソ、O、NR、及び／又は S から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する C₅～C₆ ヘテロアリール、酸素、窒素、及び／又は硫黄から選択される 1 個～3 個のヘテロ原子を有する 4 員～7 員のヘテロシクロアルキル、及び -C(O)CH₃ から選択され、かつ、

R¹¹ は、ヒドロキシル、ハロ、又はシアノである) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体が提供される。

【0076】

幾つかの実施形態において、本明細書では、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては IKZF2 を分解する、式 I :

10

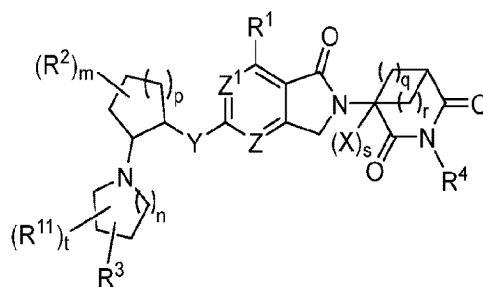
20

30

40

50

【化 8】



I

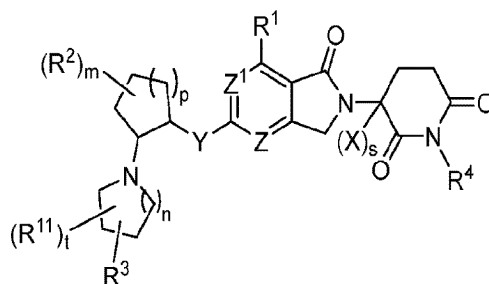
10

の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体が提供され、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 n 、 p 、 q 、 r 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。

【0077】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II：

【化 9】



II

20

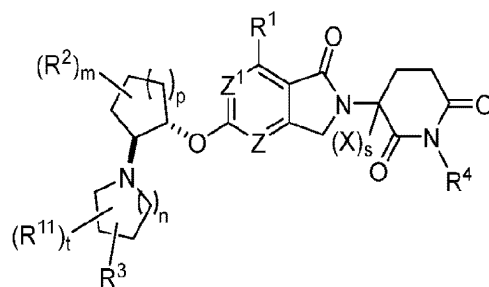
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 n 、 p 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。

30

【0078】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II-1：

【化 10】



II-1

40

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 n 、 p 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。

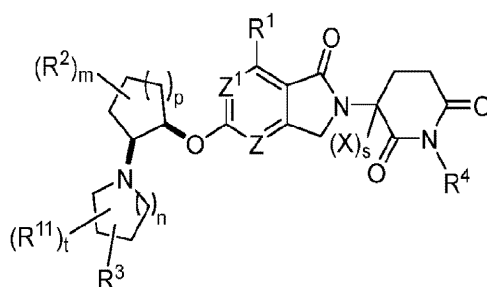
【0079】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によって

50

は I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 I I - 2 :

【化 1 1】



II-2

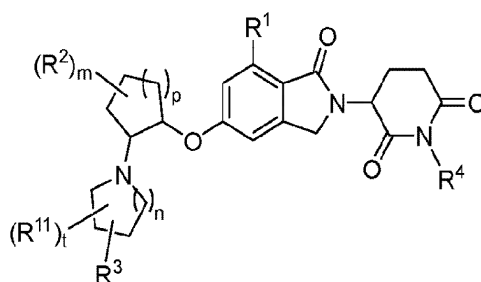
10

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 n 、 p 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。

【0080】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 I I - A :

【化 1 2】



II-A

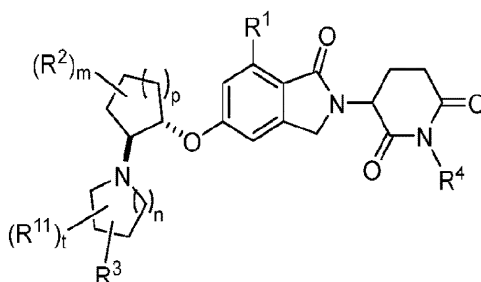
20

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0081】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 I I - A 1 :

【化 1 3】



II-A1

40

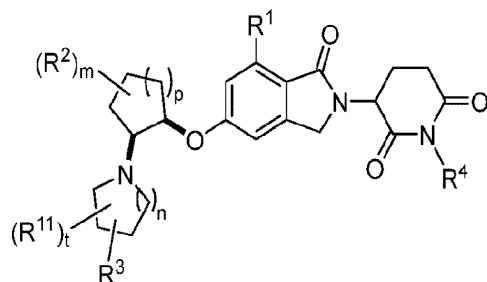
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、 n 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0082】

50

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 I I - A 2 :

【化 1 4】



II-A2

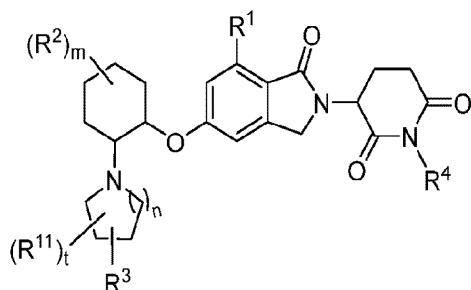
10

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0083】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 I I - B :

【化 1 5】



II-B

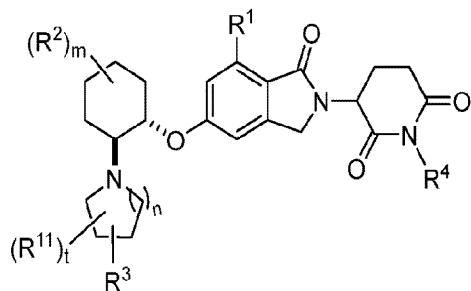
20

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、 n 、 p 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0084】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 I I - B 1 :

【化 1 6】



II-B1

40

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体

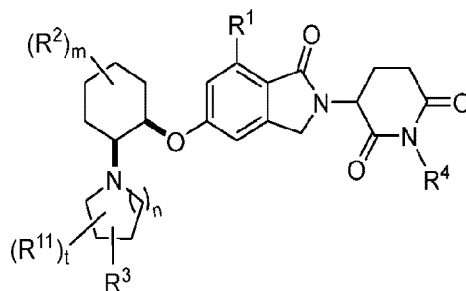
50

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、 n 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0085】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II-B2：

【化17】



10

II-B2

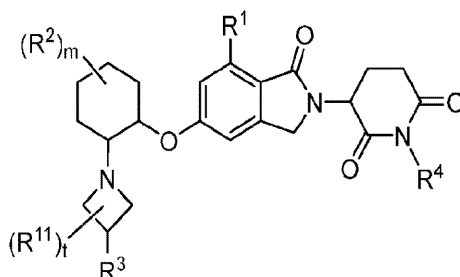
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、 n 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

20

【0086】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II-C：

【化18】



30

II-C

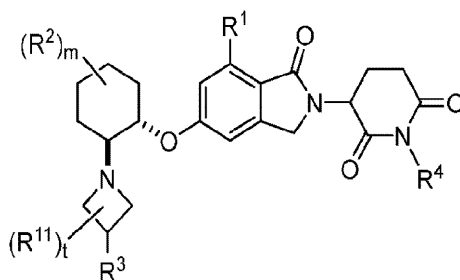
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0087】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II-C1：

40

【化 1 9】



II-C1

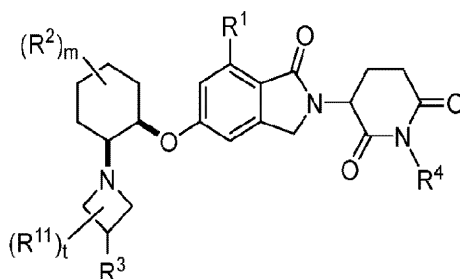
10

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0088】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II-C2：

【化 2 0】



II-C2

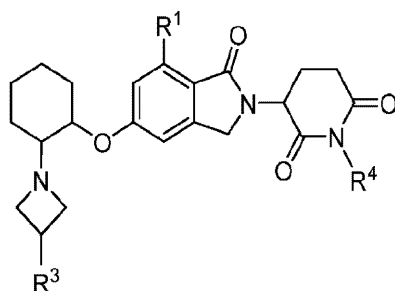
20

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 m 、及び t は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0089】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式II-D：

【化 2 1】



II-D

30

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りで

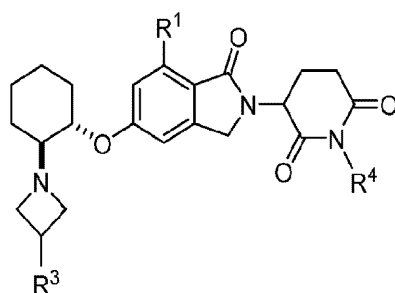
50

ある。

【0090】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 II-D1：

【化22】



10

II-D1

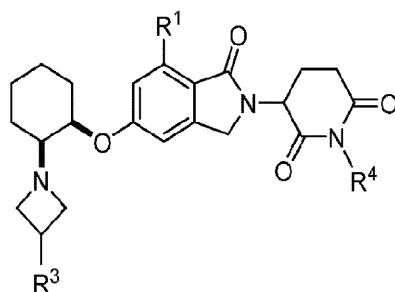
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0091】

20

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 II-D2：

【化23】



30

II-D2

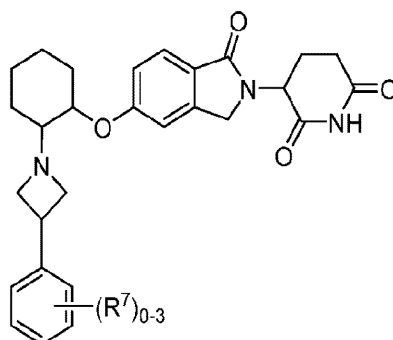
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^3 、及び R^4 は、それぞれ独立して本明細書に定義される通りである。

【0092】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 II-E：

40

【化 2 4】



10

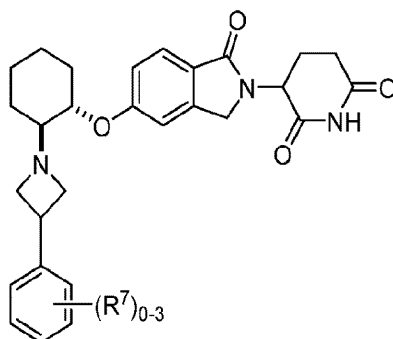
II-E

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^7 は本明細書に定義される通りである。

【0093】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 II-E 1 :

【化 2 5】



20

II-E1

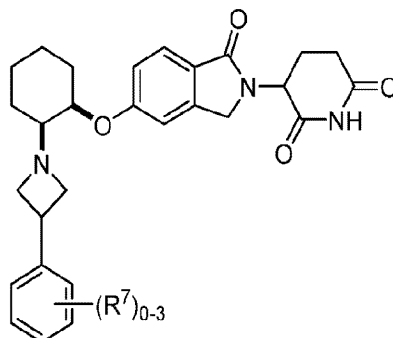
30

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^7 は本明細書に定義される通りである。

【0094】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によっては I K Z F 2 を分解する、式 I の化合物は、式 II-E 2 :

【化 2 6】



40

II-E2

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体

50

を有し、式中、 R^7 は、本明細書に定義される通りである。

【0095】

幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 X は水素又は重水素である。幾つかの実施形態において、 X は水素である。幾つかの実施形態において、 X は重水素である。幾つかの実施形態において、 X はトリチウムである。

【0096】

幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 X はフルオロである。

10

【0097】

幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 p は 1 である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 p は 2 である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 p は 3 である。

【0098】

幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II 又はそれらのあらゆる下位式の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 n は 0 である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 n は 1 である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 n は 2 である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 n は 3 である。

20

【0099】

幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II 又はそれらのあらゆる下位式の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 R^4 は水素である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 R^4 は $-CH_2-O-C(O)-R^9$ 又は $-CH_2-O-P(O)(OR^{10})_2$ である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 R^4 は $-CH_2-O-C(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(O)-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2-O-C(O)-CH_2CH_2CH_3$ 、又は $-CH_2-O-C(O)-CH(CH_3)_2$ である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II 又はそれらのあらゆる下位式の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 R^4 は $-CH_2-O-P(O)(OCH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-P(O)(OCH_2CH_3)_2$ 、 $-CH_2-O-P(O)(OCH_2CH_2CH_3)_2$ 、又は $-CH_2-O-P(O)(O(CH(CH_3)_2)_2)_2$ である。

30

40

【0100】

幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ $C-R^1$ である。そのような実施形態の一部において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ $C-H$ である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しくは式 II の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ $C-R^1$ であり、ここで、一方の R^1 はブロモ、フルオロ、又はクロロ等のハロであり、かつもう一方の R^1 は水素である。幾つかの実施形態においては、式 I 若しく

50

は式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ N である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 Z 又は Z^1 の一方は $C-R^1$ であり、かつ Z 又は Z^1 のもう一方は N である。そのような実施形態の一部において、 Z 又は Z^1 の一方は $C-H$ であり、かつ Z 又は Z^1 のもう一方は N である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 R^1 は H である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、一方の R^1 は H であり、かつもう一方の R^1 は F である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、一方の R^1 は H であり、かつもう一方の R^1 は Cl である。幾つかの実施形態において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ CH であり、かつ R^1 は水素である。

10

20

【0101】

幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠ又はそれらのあらゆる下位式の化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 m は 0 である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 m は 1 である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 m は 2 である。

【0102】

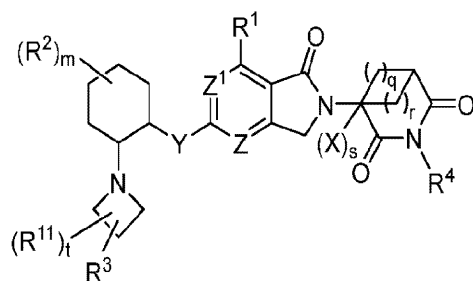
幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 q は 1 であり、かつ r は 1 である。幾つかの実施形態においては、式Ⅰ若しくは式ⅠⅠの化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体において、 q は 1 であり、かつ r は 0 である。

【0103】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはⅠKZF2を分解する、式Ⅰの化合物は、式ⅠⅠⅠ：

30

【化27】



III

40

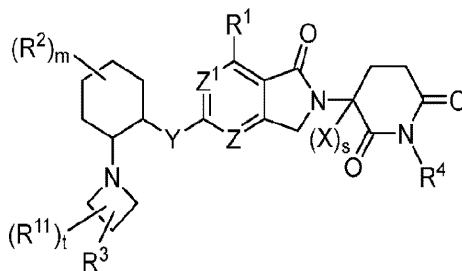
の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 q 、 r 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。式ⅠⅠⅠの幾つかの実施形態において、 Y は O である。式ⅠⅠⅠの幾つかの実施形態において、 Y は NR である。式ⅠⅠⅠの幾つかの実施形態において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ $C-H$ である。

【0104】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはⅠKZF2を分解する、式ⅠⅠⅠの化合物は、式ⅠⅤ：

50

【化 2 8】



IV

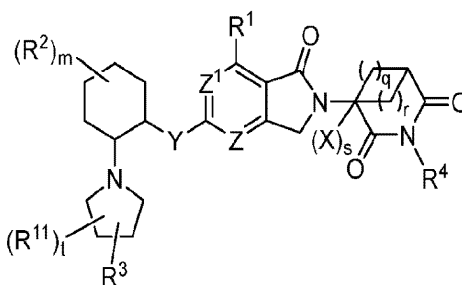
10

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。式IVの幾つかの実施形態において、 Y はOである。式IVの幾つかの実施形態において、 Y はNRである。式IVの幾つかの実施形態において、 Z 及び Z^1 はそれぞれC-Hである。

【0105】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Iの化合物は、式V：

【化 2 9】



V

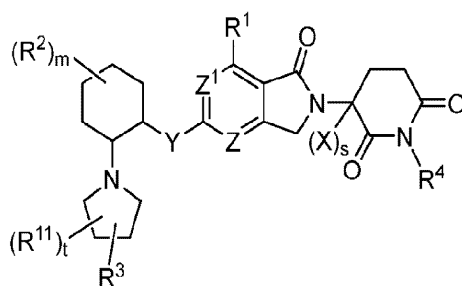
20

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 q 、 r 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。式Vの幾つかの実施形態において、 Y はOである。式Vの幾つかの実施形態において、 Y はNRである。式Vの幾つかの実施形態において、 Z 及び Z^1 はそれぞれC-Hである。

【0106】

幾つかの実施形態において、セレブロンに結合してセレブロンを調節し、場合によってはIKZF2を分解する、式Vの化合物は、式VI：

【化 3 0】



VI

40

の構造、又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体

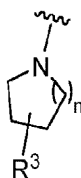
50

を有し、式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、 X 、 Y 、 Z 、 Z^1 、 m 、 s 、及び t は、本明細書に定義される通りである。式 VI の幾つかの実施形態において、 Y は O である。式 VI の幾つかの実施形態において、 Y は NR である。式 VI の幾つかの実施形態において、 Z 及び Z^1 はそれぞれ $C-H$ である。

【0107】

幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、

【化31】



10

は、

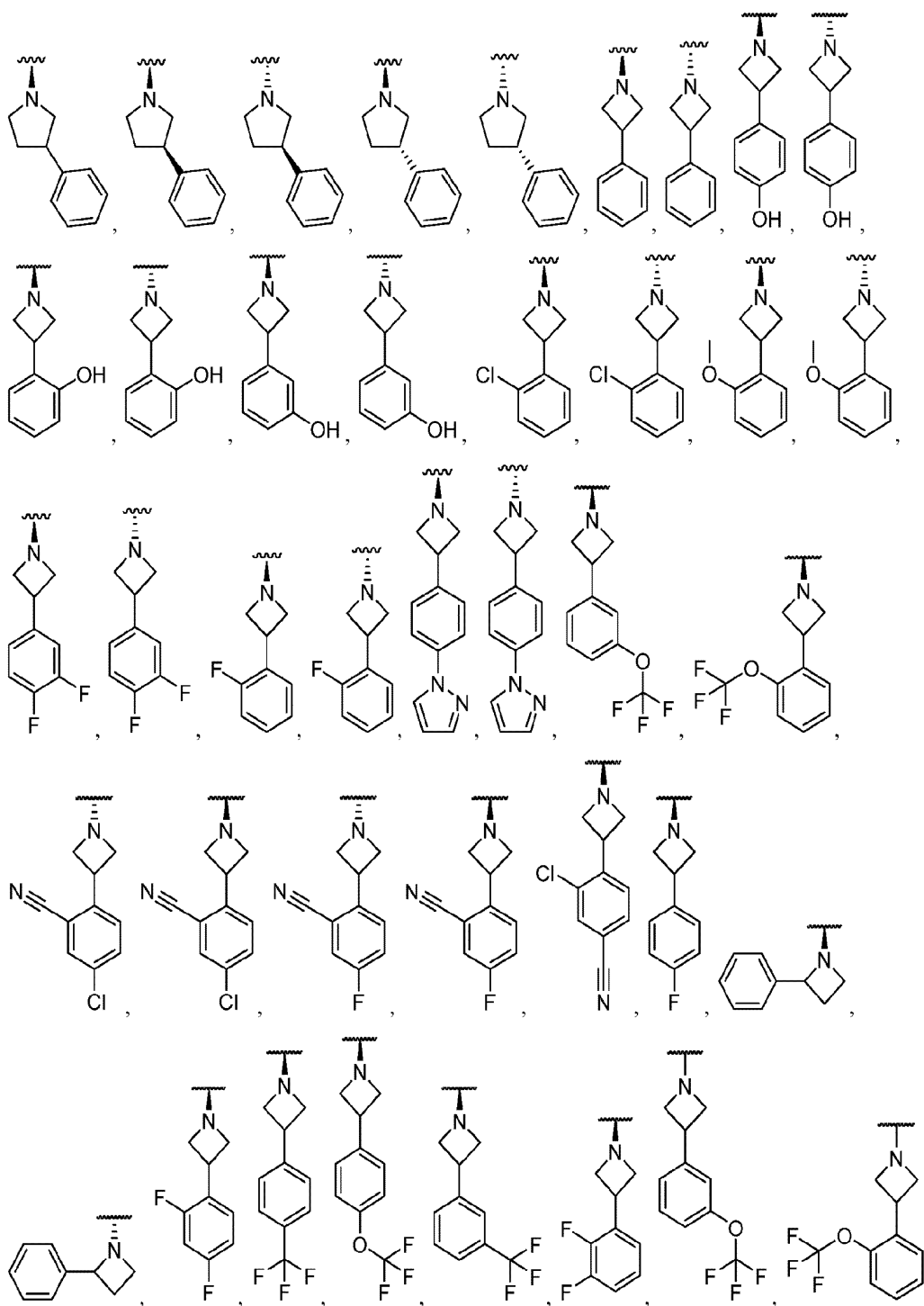
20

30

40

50

【化 3 2】



10

20

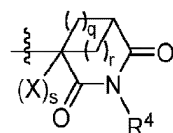
30

40

50

は、橋かけ型の環系を含む。幾つかの実施形態において、 r が 0 である、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、部分

【化 3 5】



は、単環式環であり、かつ s は 1 である。

10

【0 1 1 0】

幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、 Y は O である。幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、 Y は NR である。幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、 R^2 はハロ、例えばフルオロである。幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、 R^2 は $C_1 \sim C_4$ アルキル、例えばメチルである。幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、 t は 0 である。幾つかの実施形態において、式 I 若しくはその下位式のあらゆる化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体について、 t は 1 であり、かつ R^{11} はヒドロキシルである。

20

【0 1 1 1】

幾つかの実施形態において、本明細書では、表 1 から選択される化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体が提供される。

【0 1 1 2】

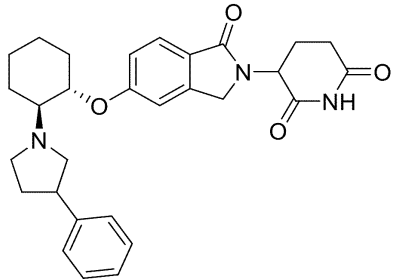
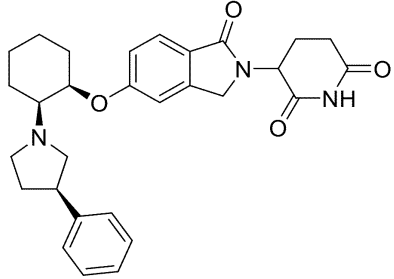
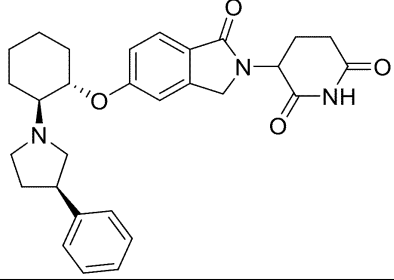
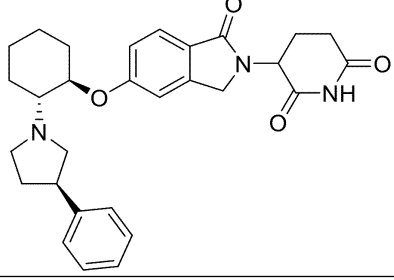
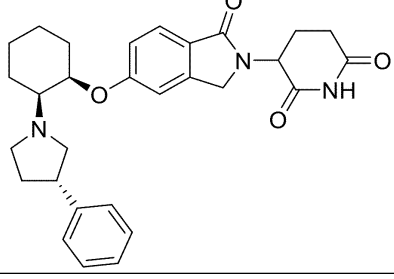
30

40

50

【表 1】

表 1

#	構造	命名法
1		3-（1-オキソ-5-（（（1 S， 2 S）-2-（3-フェニルピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
2		3-（1-オキソ-5-（（（1 R， 2 S）-2-（（R）-3-フェニルピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
3		3-（1-オキソ-5-（（（1 S， 2 S）-2-（（R）-3-フェニルピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
4		3-（1-オキソ-5-（（（1 R， 2 R）-2-（（R）-3-フェニルピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
5		3-（1-オキソ-5-（（（1 R， 2 S）-2-（（S）-3-フェニルピロリジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン

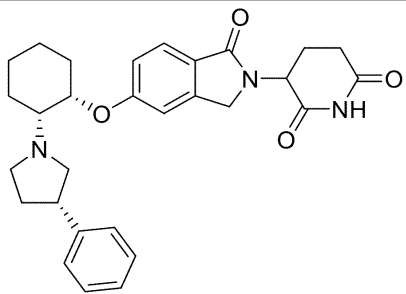
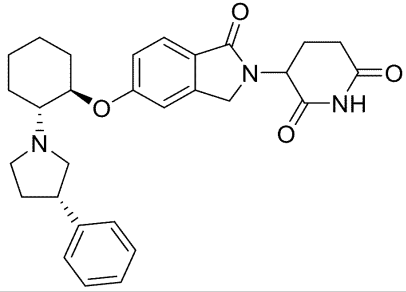
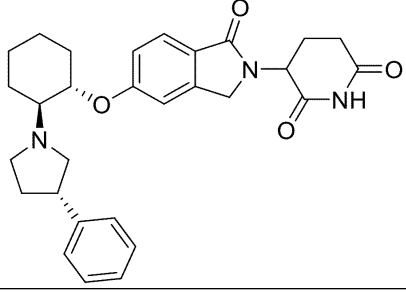
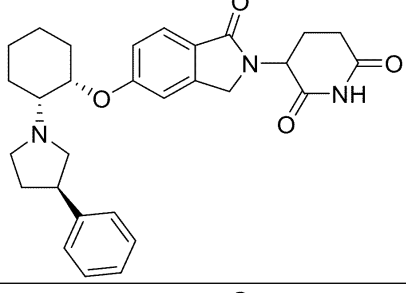
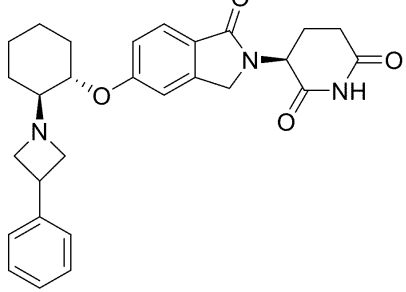
10

20

30

40

50

6		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 R) - 2 - ((S) - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
7		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - ((S) - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
8		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - ((S) - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
9		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 R) - 2 - ((R) - 3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
10		(S) - 3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

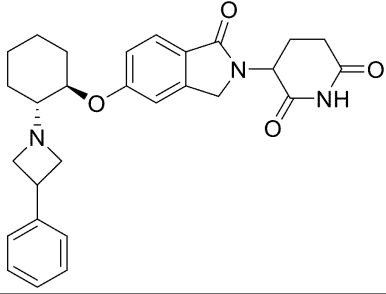
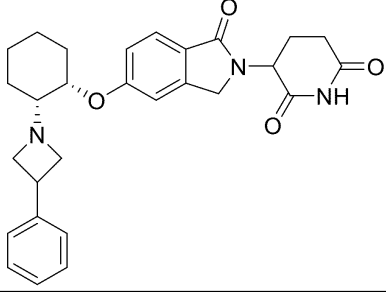
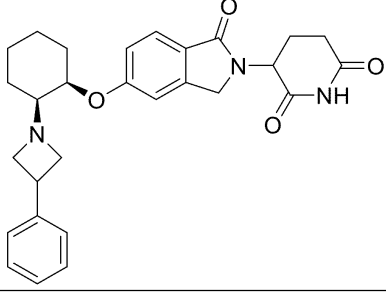
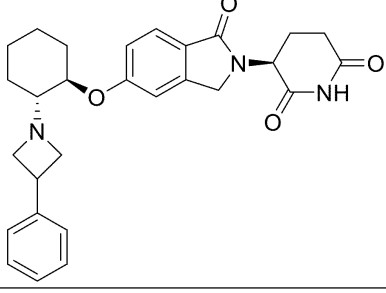
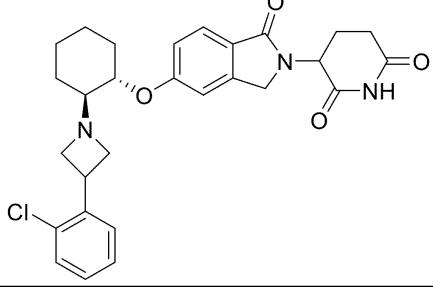
10

20

30

40

50

11		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
12		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
13		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
14		(S) - 3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
15		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

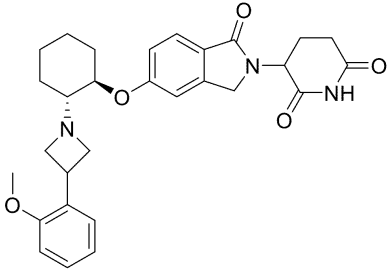
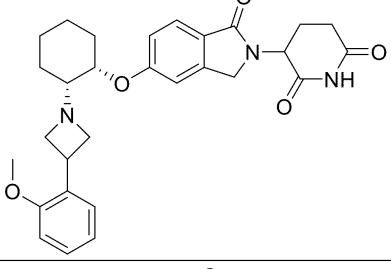
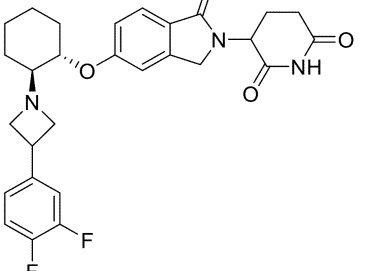
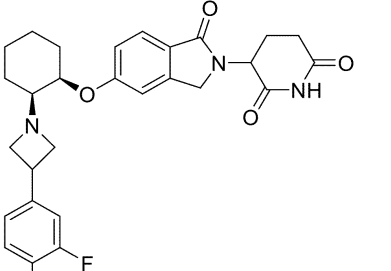
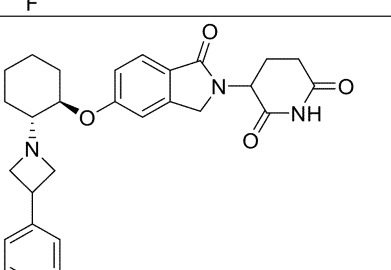
10

20

30

40

50

21		3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3 - (2 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
22		3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - (2 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
23		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
24		3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
25		3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

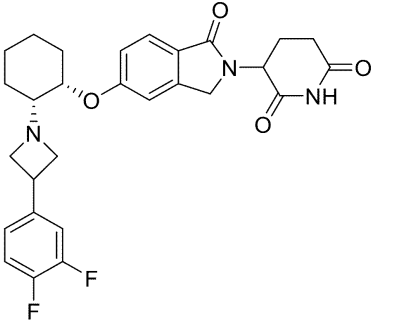
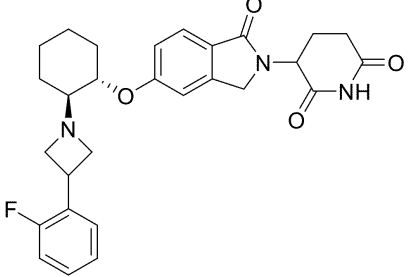
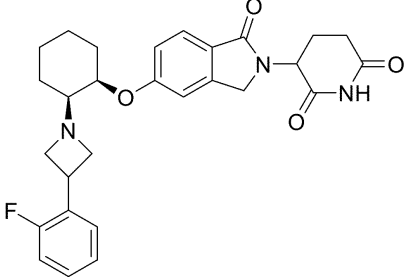
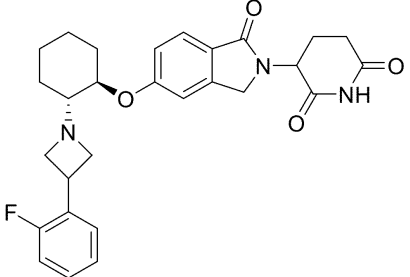
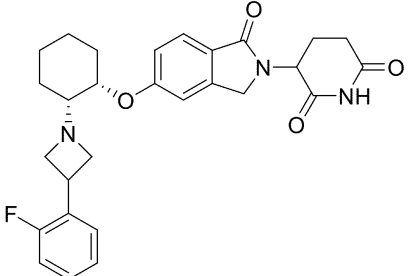
10

20

30

40

50

26		3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - (3, 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
27		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
28		3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (3 - (2 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
29		3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3 - (2 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
30		3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - (2 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキシイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

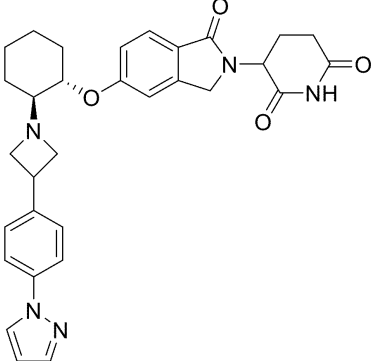
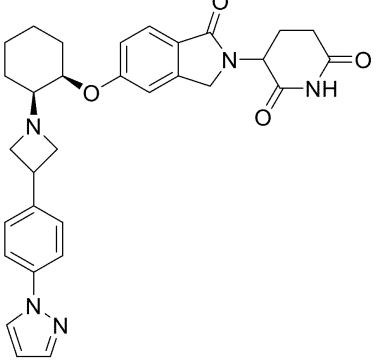
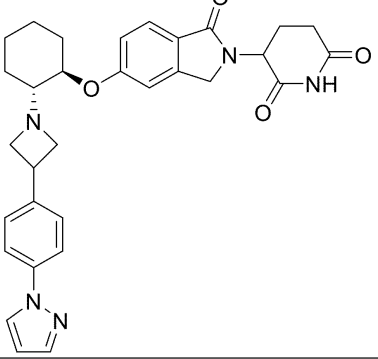
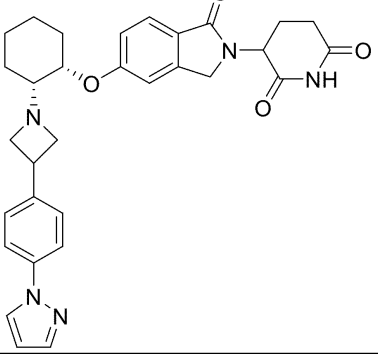
10

20

30

40

50

31		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
32		3 - (5 - (((1 R, 2 S) - 2 - (3 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
33		3 - (5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (3 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
34		3 - (5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

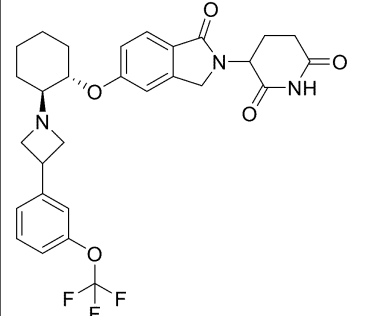
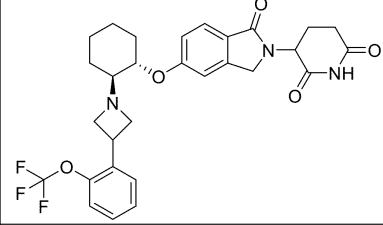
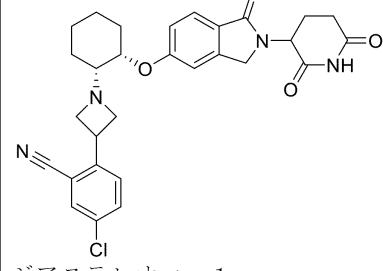
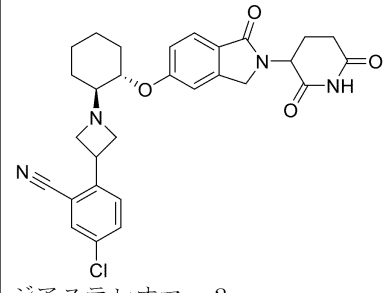
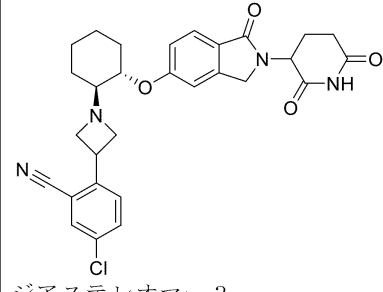
10

20

30

40

50

35		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
36		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
37	 ジアステレオマー 1	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 R, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンズニトリル
38	 ジアステレオマー 2	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンズニトリル
39	 ジアステレオマー 3	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンズニトリル

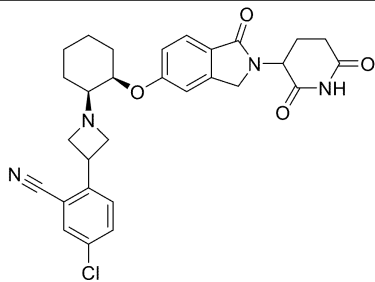
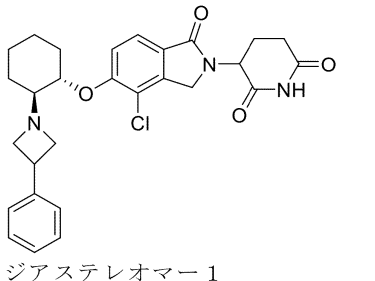
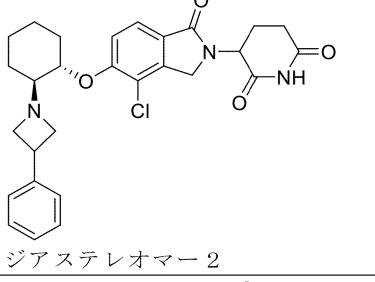
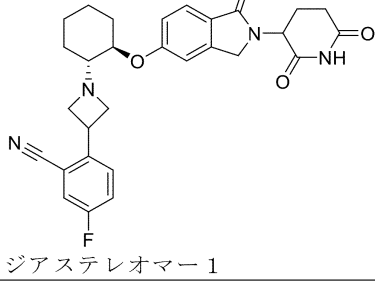
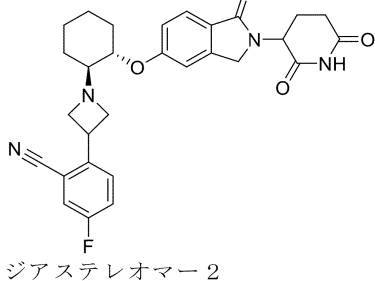
10

20

30

40

50

40	 ジアステレオマー 4	5-クロロ-2-(1-((1S, 2R)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル
41	 ジアステレオマー 1	3-(4-クロロ-1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン
42	 ジアステレオマー 2	3-(4-クロロ-1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン
43	 ジアステレオマー 1	2-(1-((1R, 2R)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル
44	 ジアステレオマー 2	2-(1-((1S, 2S)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-5-フルオロベンゾニトリル

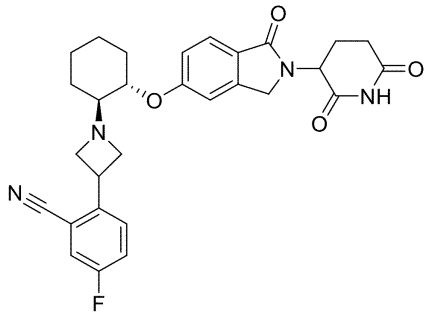
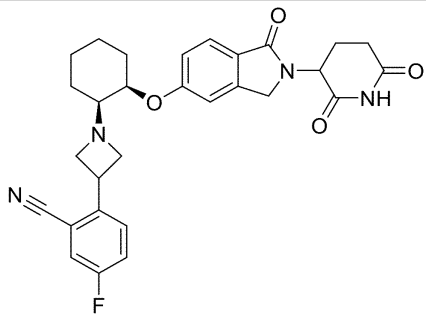
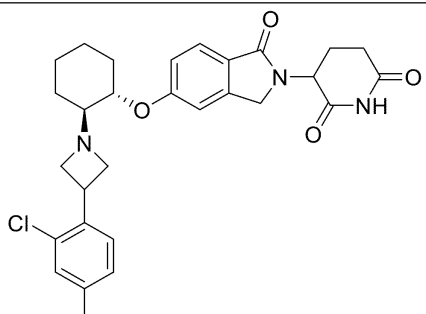
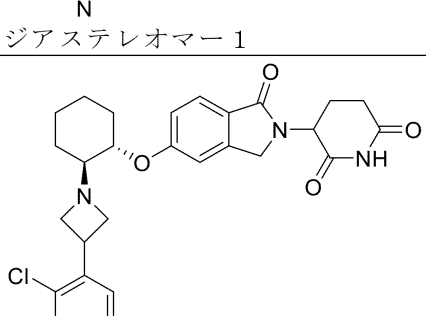
10

20

30

40

50

45	 ジアステレオマー 3	2 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル
46	 ジアステレオマー 4	2 - (1 - ((1 S, 2 R) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 5 - フルオロベンゾニトリル
47	 ジアステレオマー 1	3 - クロロ - 4 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
48	 ジアステレオマー 2	3 - クロロ - 4 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル

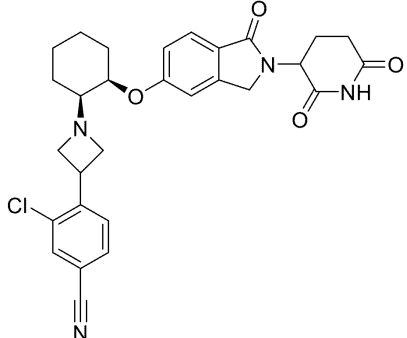
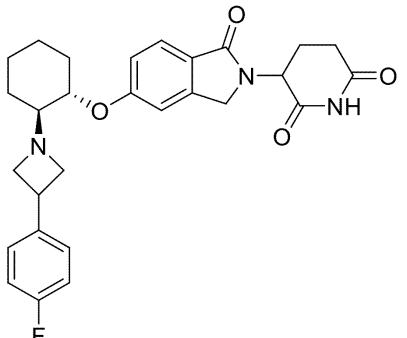
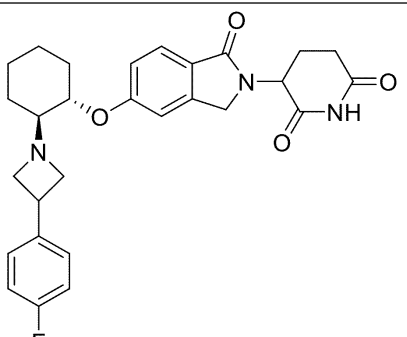
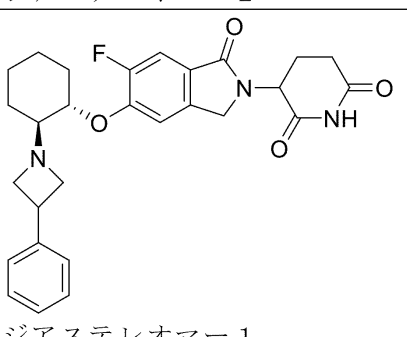
10

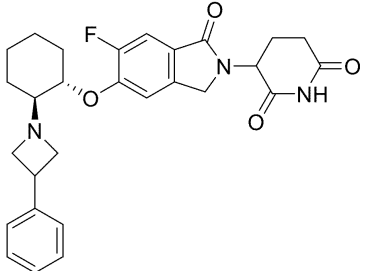
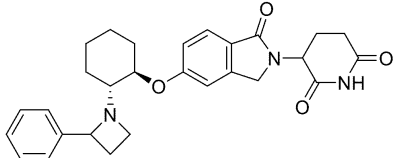
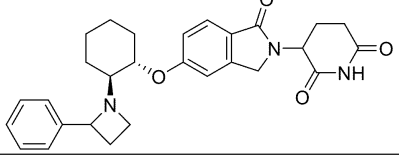
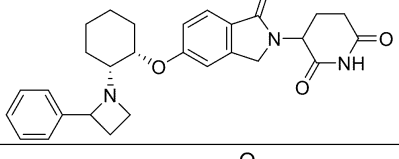
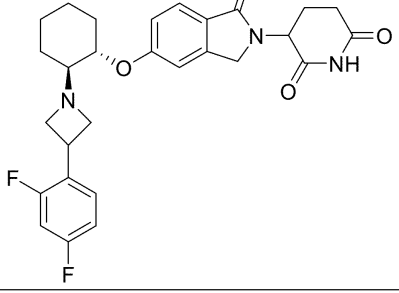
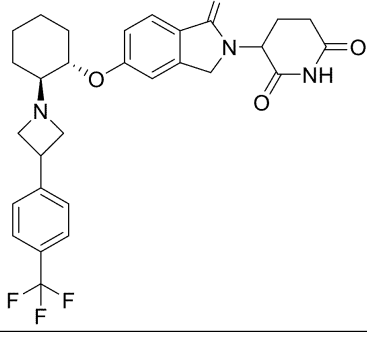
20

30

40

50

49	 ジアステレオマー 3	3-クロロ-4-(1-((1S, 2R)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)ベンズニトリル	10
50	 ジアステレオマー 1	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	20
51	 ジアステレオマー 2	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	30
52	 ジアステレオマー 1	3-(6-フルオロ-1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	40

53	 ジアステレオマー 2	3 - (6 - フルオロ - 1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
54		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 R, 2 R) - 2 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
55		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
56		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (2 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
57		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
58		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

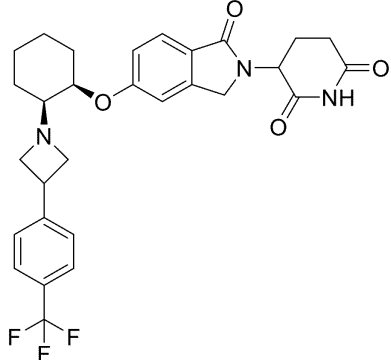
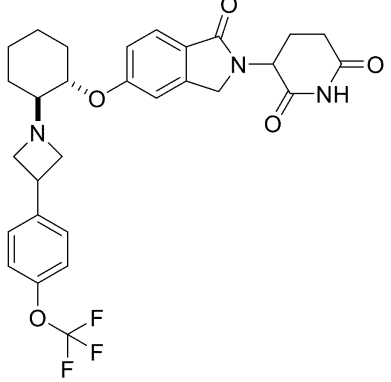
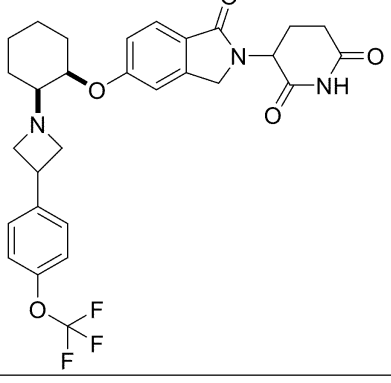
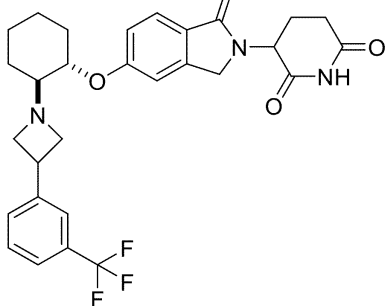
10

20

30

40

50

59		3-（1-オキソ-5-（（（1 R， 2 S）-2-（3-（4-（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
60		ラセミ体 3-（1-オキソ-5-（（（t r a n s）-2-（3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）アゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
61		ラセミ体 3-（1-オキソ-5-（（（c i s）-2-（3-（4-（トリフルオロメトキシ）フェニル）アゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン
62		ラセミ体 3-（1-オキソ-5-（（（t r a n s）-2-（3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2， 6-ジオン

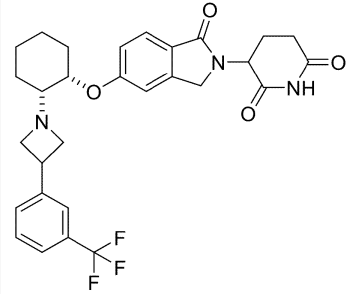
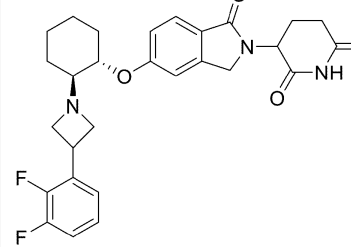
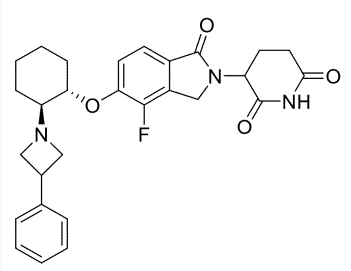
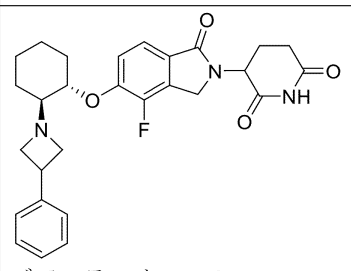
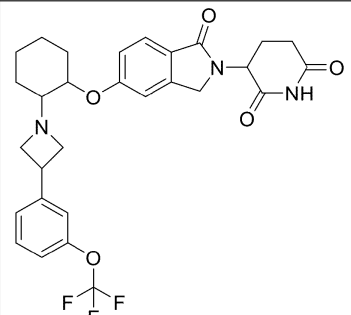
10

20

30

40

50

63		ラセミ体 3 - (1 - オキソ - 5 - (((c i s) - 2 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
64		3 - (5 - (((1 S , 2 S) - 2 - (3 - (2 , 3 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
65	 ジアステレオマー 1	3 - (4 - フルオロ - 1 - オキソ - 5 - (((1 S , 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
66	 ジアステレオマー 2	3 - (4 - フルオロ - 1 - オキソ - 5 - (((1 S , 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
67		3 - (1 - オキソ - 5 - ((2 - (3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

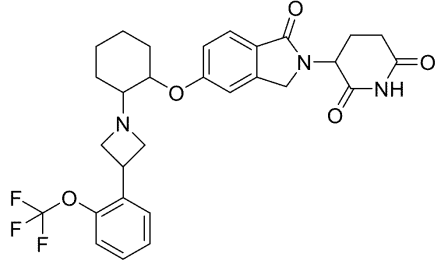
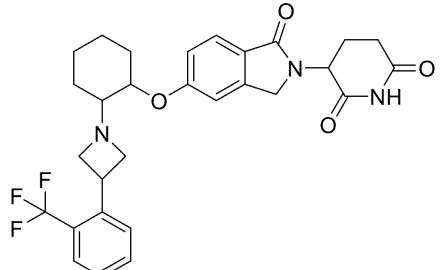
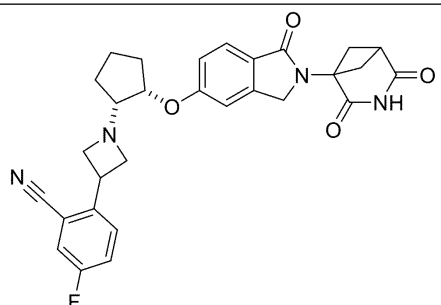
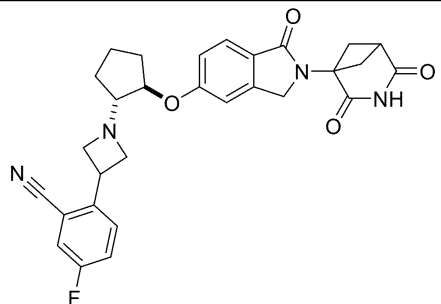
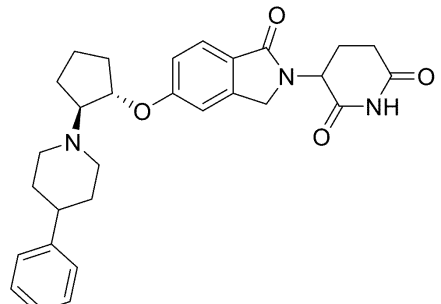
10

20

30

40

50

68		3- (1-オキソ-5- ((2- (3- (2- (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
69		3- (1-オキソ-5- ((2- (3- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
70		ラセミ体 2- (1- ((c i s) -2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン-3-イル) -5-フルオロベンゾニトリル
71		ラセミ体 2- (1- ((t r a n s) -2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン-3-イル) -5-フルオロベンゾニトリル
72		3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) -2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン

10

20

30

40

50

73		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
74		ラセミ体 3 - クロロ - 4 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
75		ラセミ体 3 - クロロ - 4 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
76		ラセミ体 3 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル

10

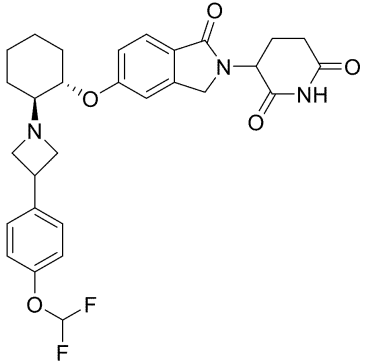
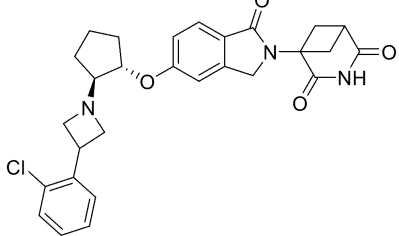
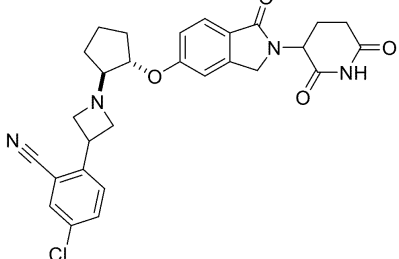
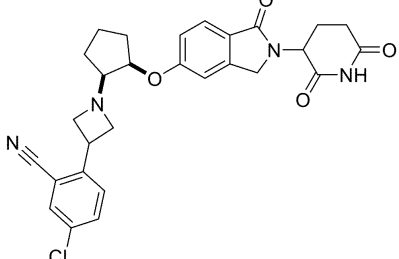
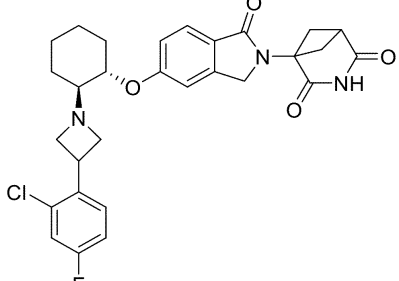
20

30

40

50

40

81		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
82		1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
83		ラセミ体 5 - クロロ - 2 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
84		ラセミ体 5 - クロロ - 2 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
85		1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン

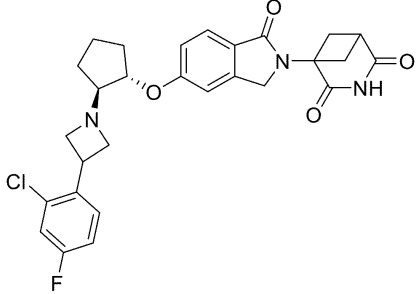
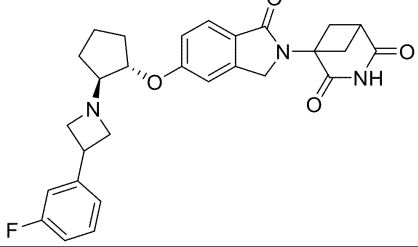
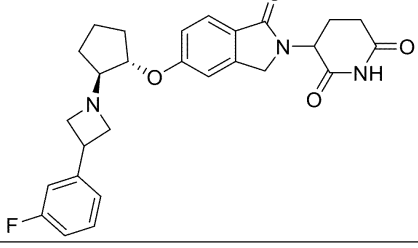
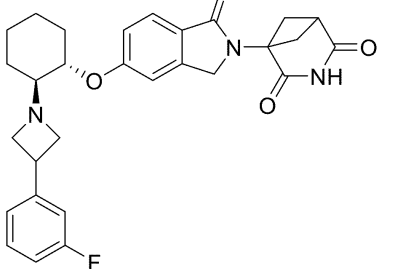
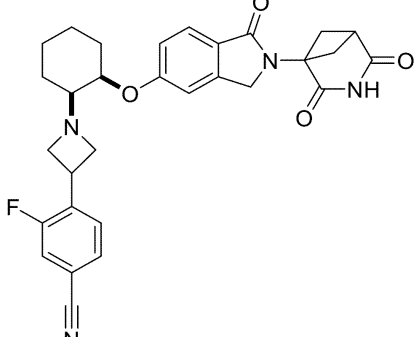
10

20

30

40

50

86		1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
87		1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
88		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
89		1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
90		ラセミ体 4 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 4 - ジオキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

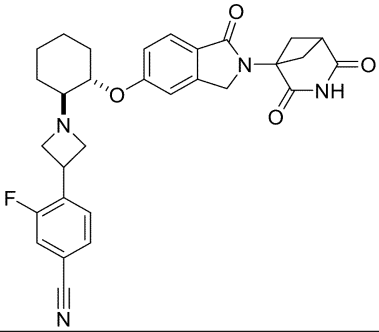
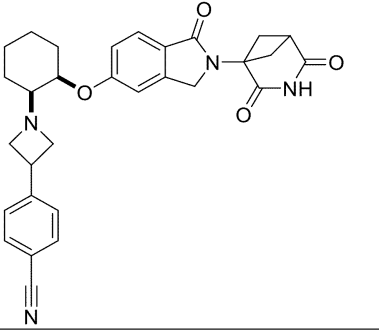
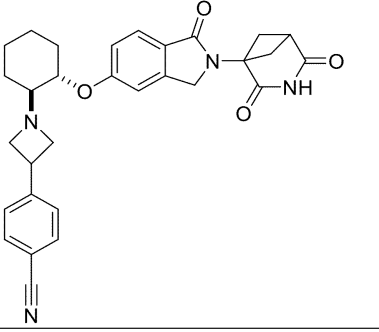
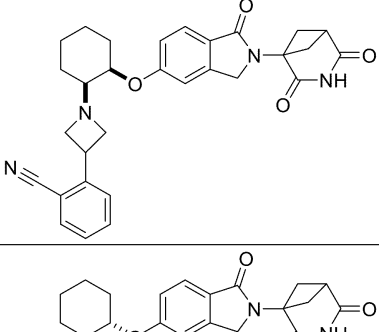
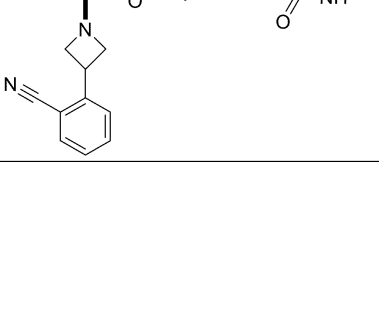
10

20

30

40

50

91		ラセミ体 4- (1- ((t r a n s) - 2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 3-フルオロベンゾニトリル
92		ラセミ体 4- (1- ((c i s) - 2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル
93		ラセミ体 4- (1- ((t r a n s) - 2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル
94		ラセミ体 2- (1- ((c i s) - 2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル
95		ラセミ体 2- (1- ((t r a n s) - 2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル

10

20

30

40

50

96		ラセミ体 3- (5- (((t r a n s) - 2- (3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
97		ラセミ体 3- (5- (((c i s) - 2- (3-ヒドロキシ-3-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
98		4- (1- (2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル
99		ラセミ体 5-クロロ-2- (1- ((t r a n s) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル
100		ラセミ体 5-クロロ-2- (1- ((c i s) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル

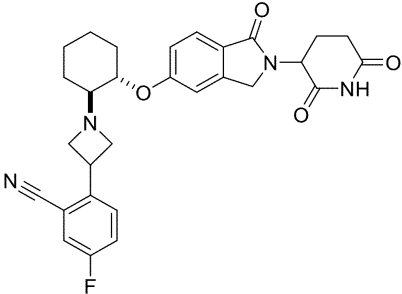
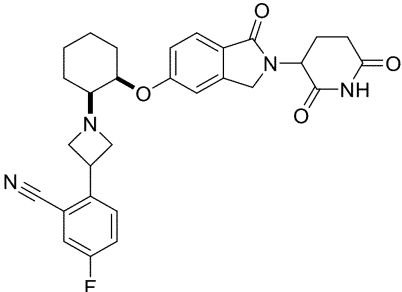
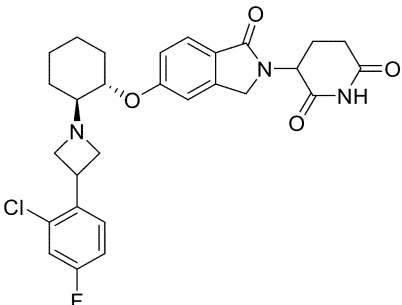
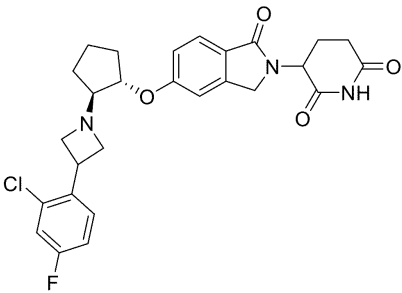
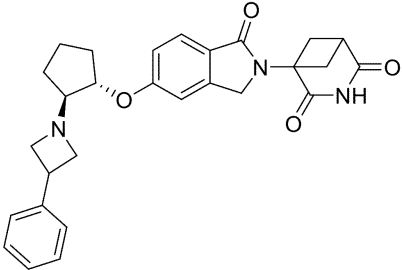
10

20

30

40

50

101		ラセミ体 2- (1- ((t r a n s) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル
102		ラセミ体 2- (1- ((c i s) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル
103		3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
104		3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (2-クロロ-4-フルオロフェニル) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン
105		1- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) - 2- (3-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) - 3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-2, 4-ジオン

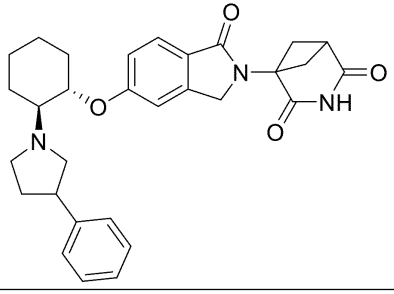
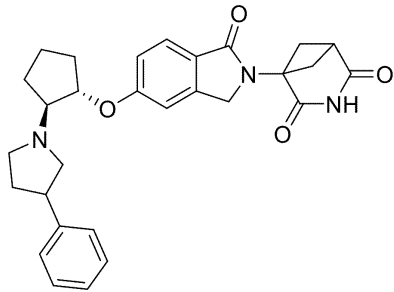
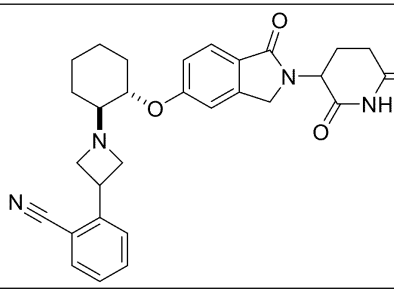
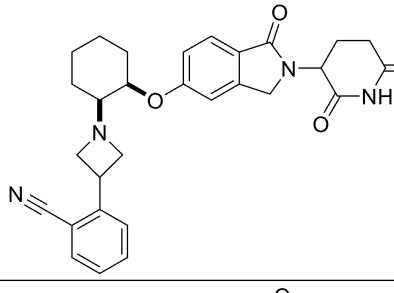
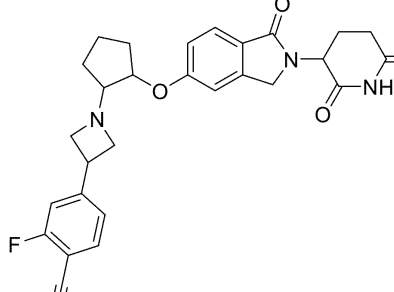
10

20

30

40

50

106		1 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
107		1 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
108		ラセミ体 2 - (1 - ((trans) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
109		ラセミ体 2 - (1 - ((cis) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
110		4 - (1 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル

10

20

30

40

50

111		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
112		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - モルホリノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
113		3 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
114		1 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン
115		ラセミ体 4 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル

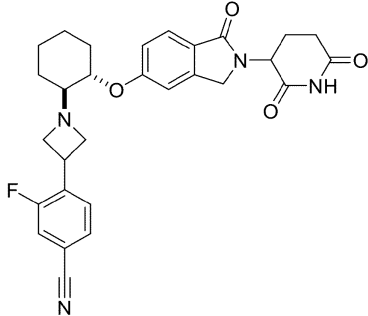
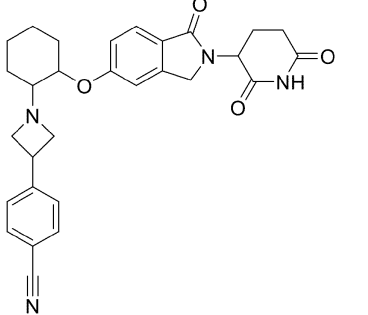
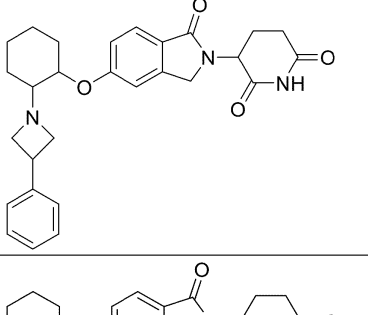
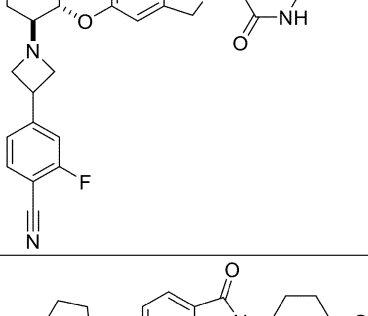
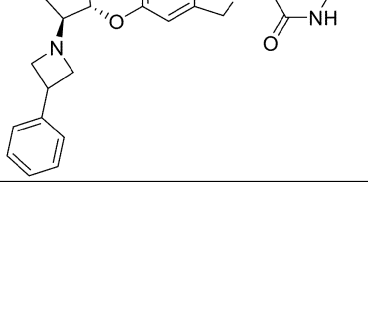
10

20

30

40

50

116		ラセミ体 4 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 3 - フルオロベンゾニトリル
117		4 - (1 - (2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル
118		3 - (1 - オキソ - 5 - ((2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン
119		ラセミ体 4 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル
120		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S , 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2 , 6 - ジオン

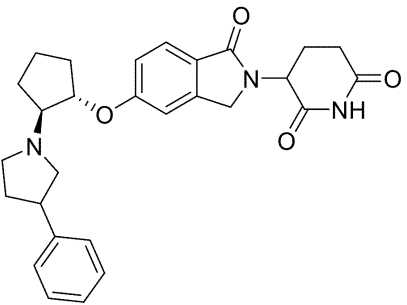
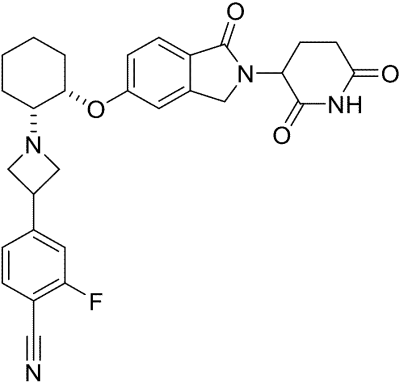
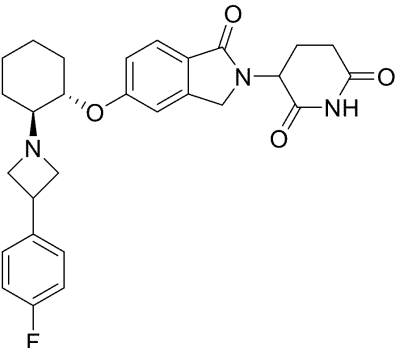
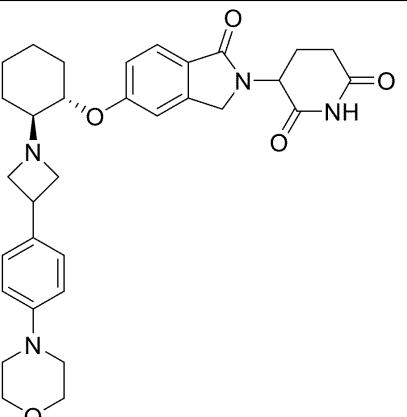
10

20

30

40

50

121		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
122		ラセミ体 4 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル
123		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
124		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - モルホリノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

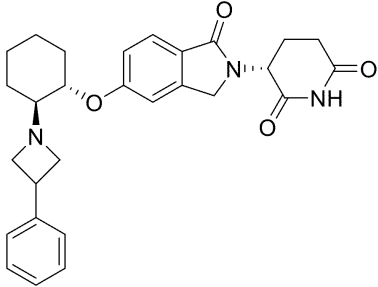
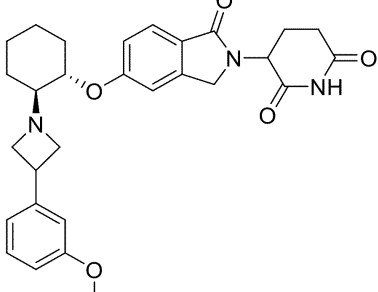
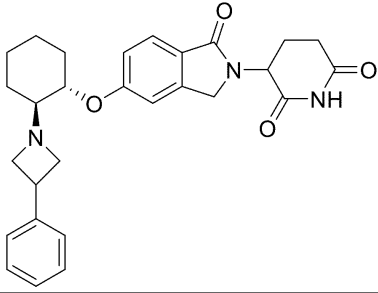
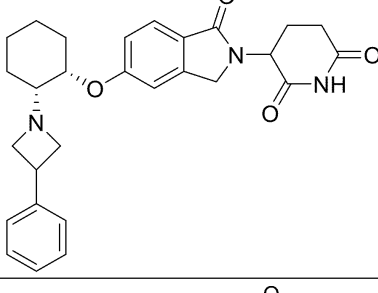
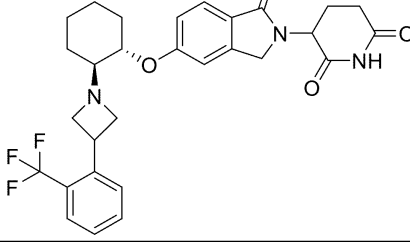
10

20

30

40

50

125		(R) - 3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
126		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
127		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
128		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
129		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

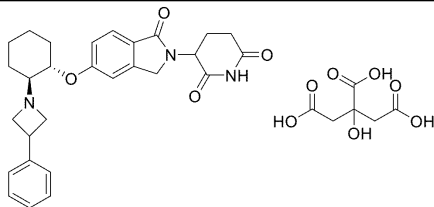
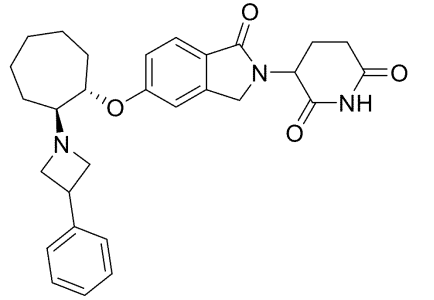
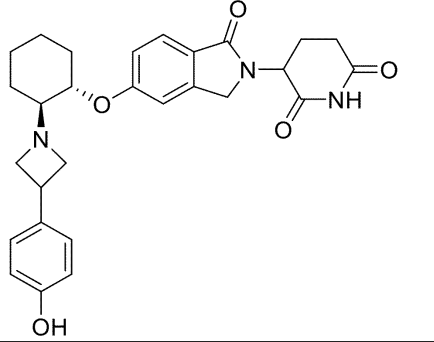
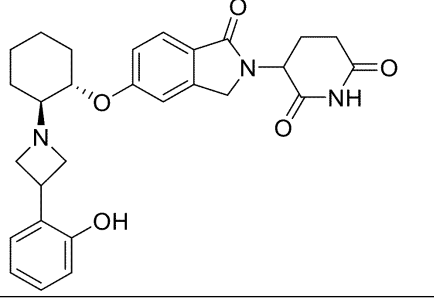
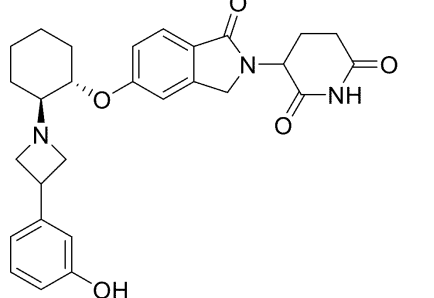
10

20

30

40

50

130		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン 2 - ヒドロキシプロパン - 1, 2, 3 - トリカルボキシレート
131		3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘプチル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
132		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
133		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン
134		3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン

10

20

30

40

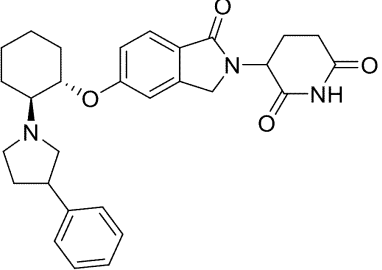
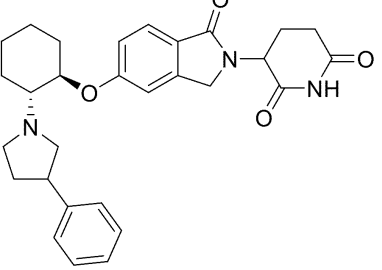
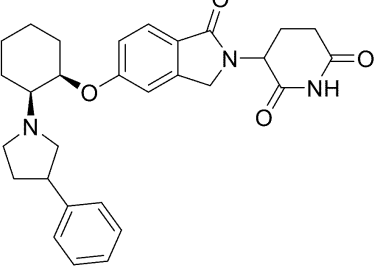
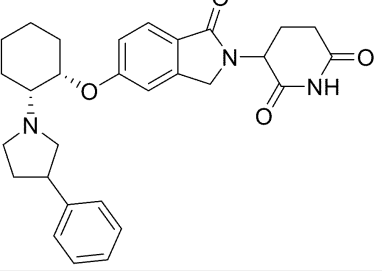
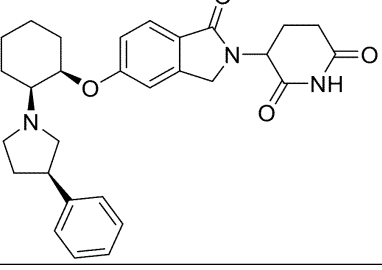
【0113】

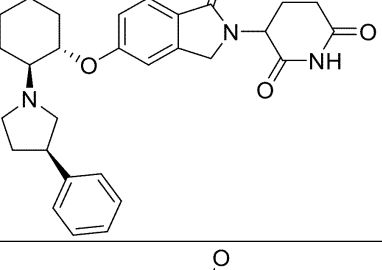
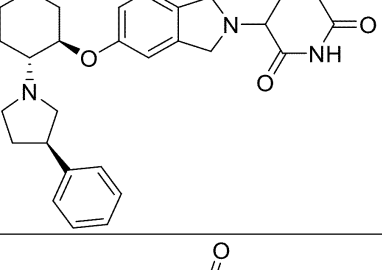
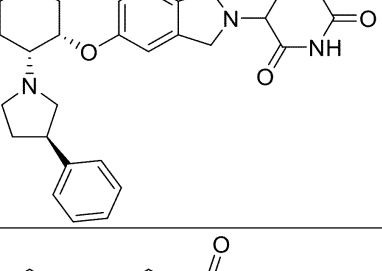
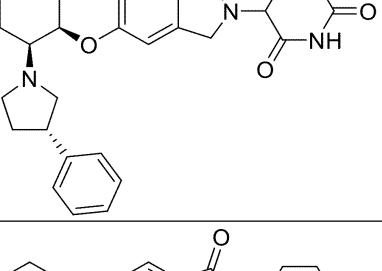
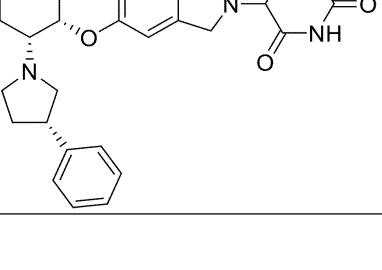
幾つかの実施形態において、本明細書では、表1Aから選択されるセレブロンに結合する化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体が提供される。

【0114】

【表 2】

表 1 A

構造	
	
	
	
	
	

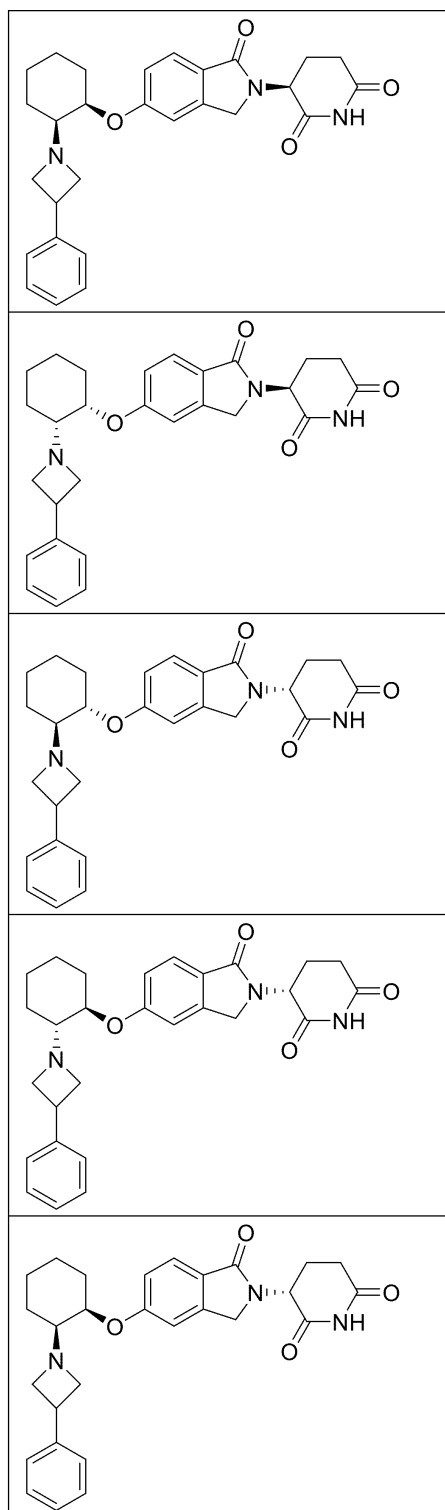
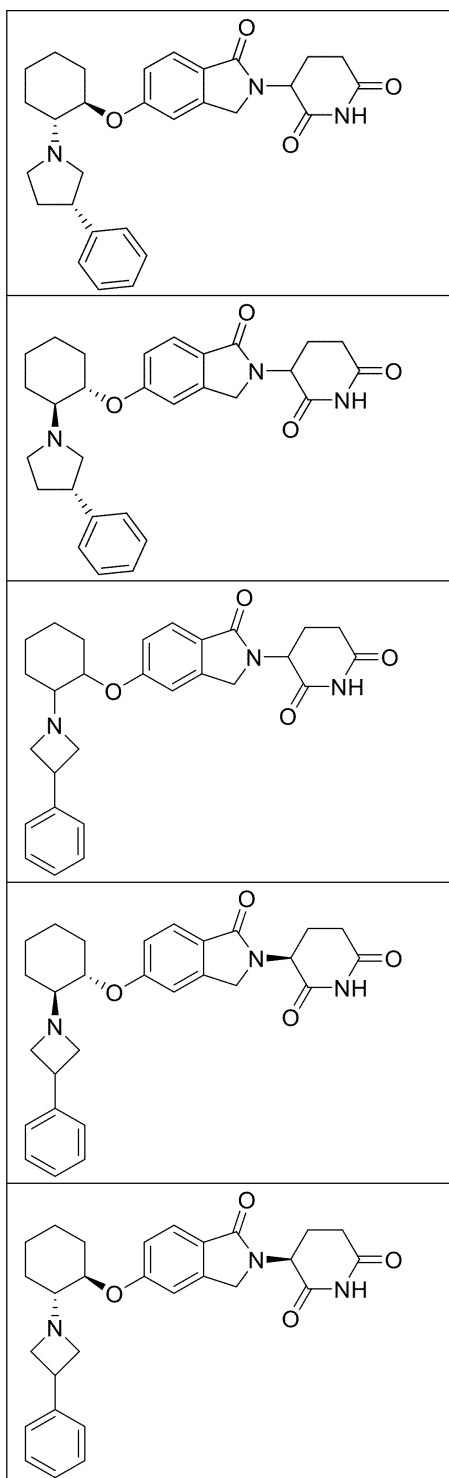
10

20

30

40

50



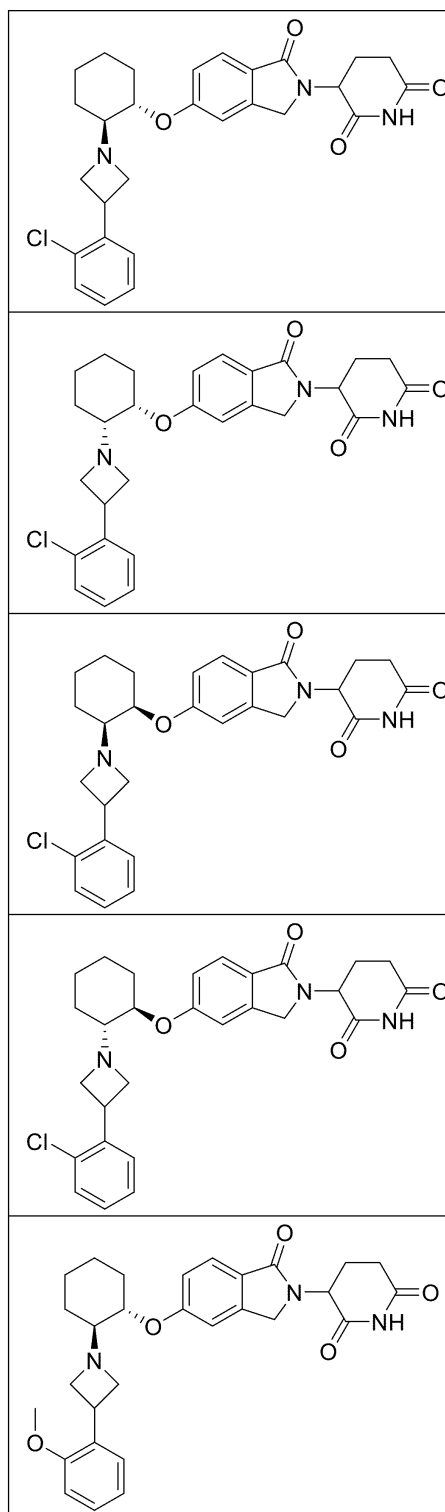
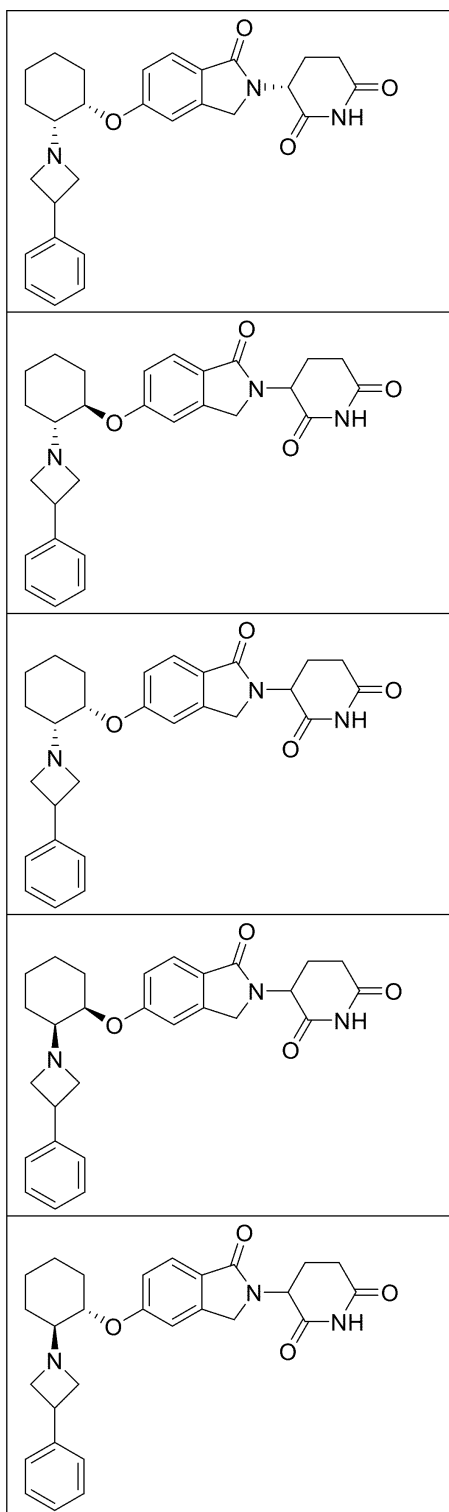
10

20

30

40

50



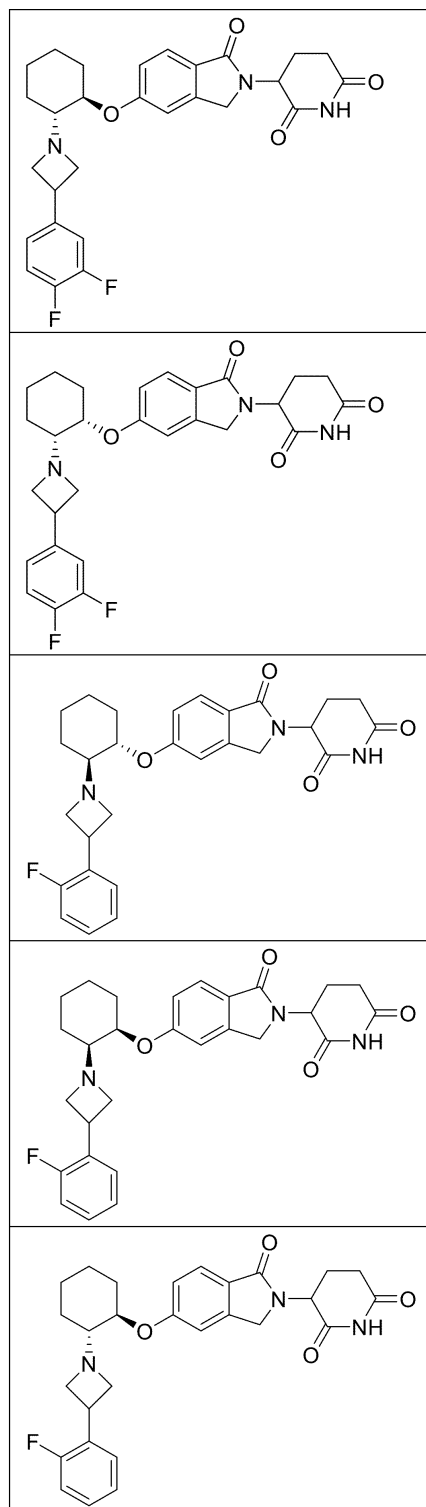
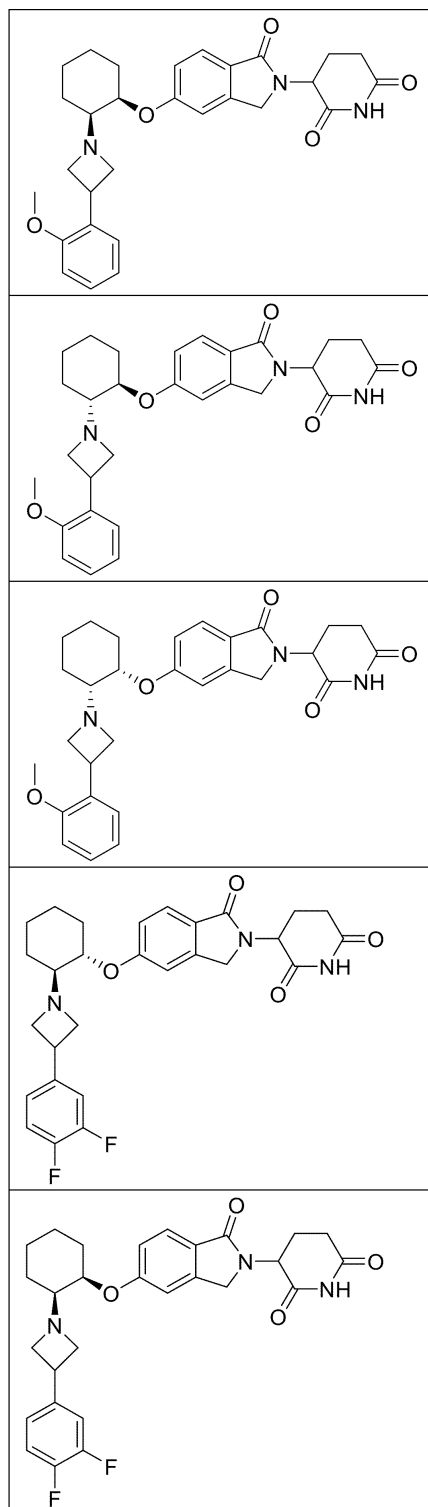
10

20

30

40

50



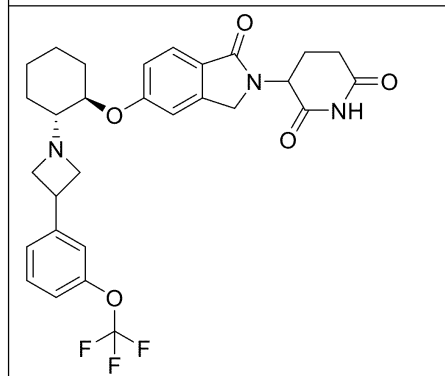
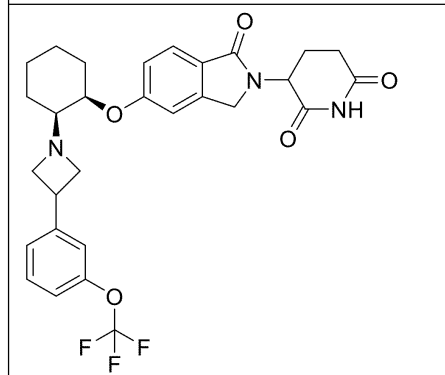
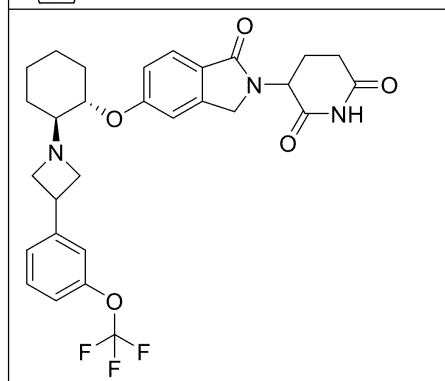
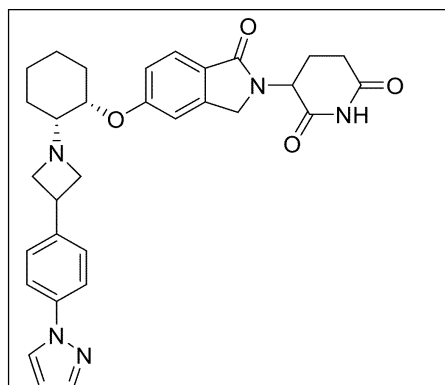
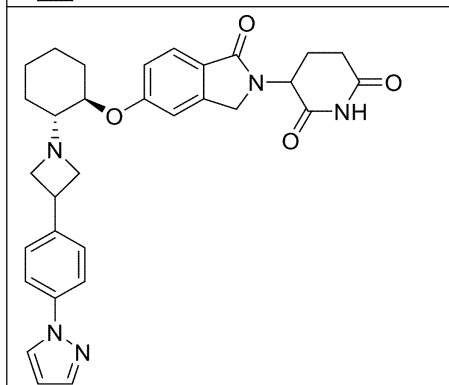
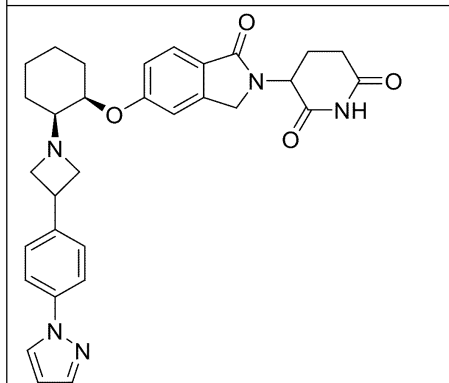
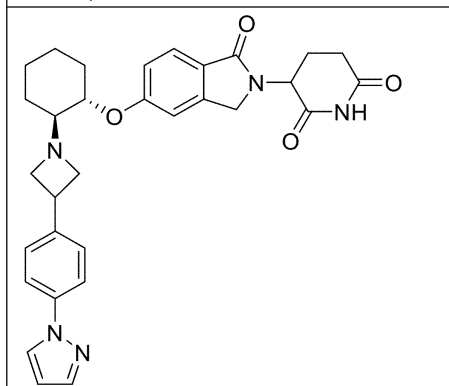
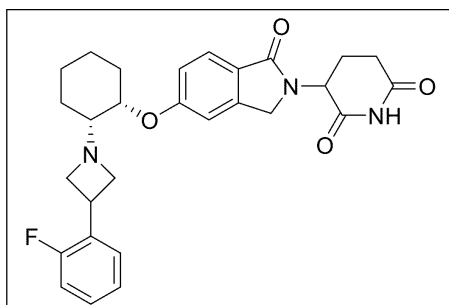
10

20

30

40

50



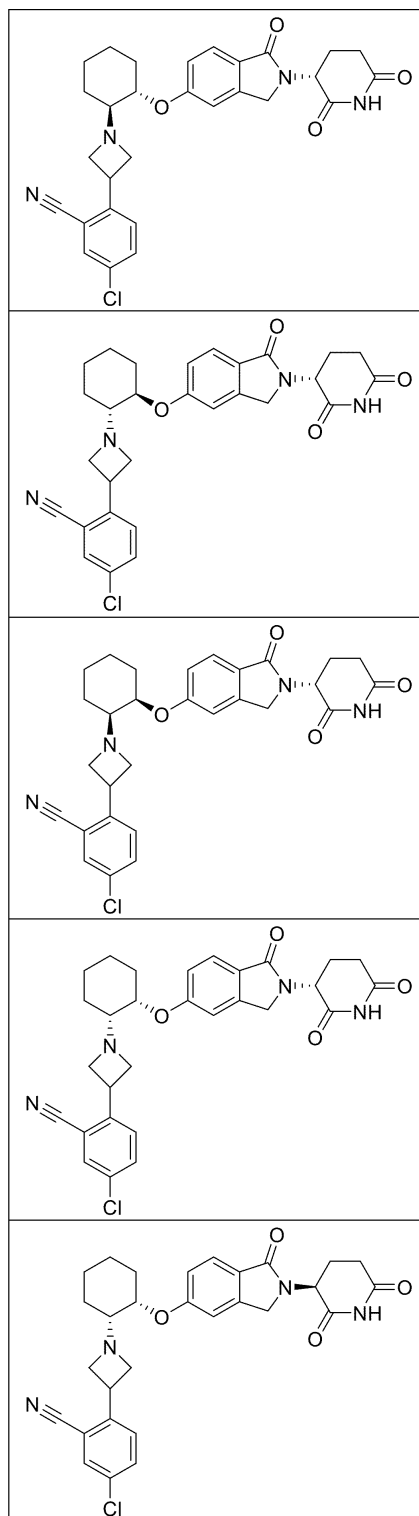
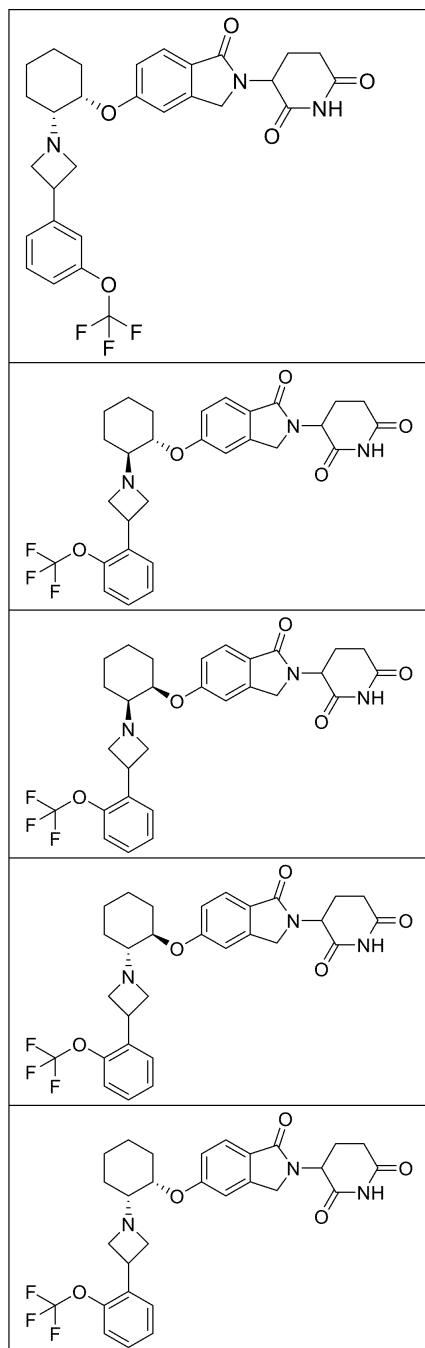
10

20

30

40

50



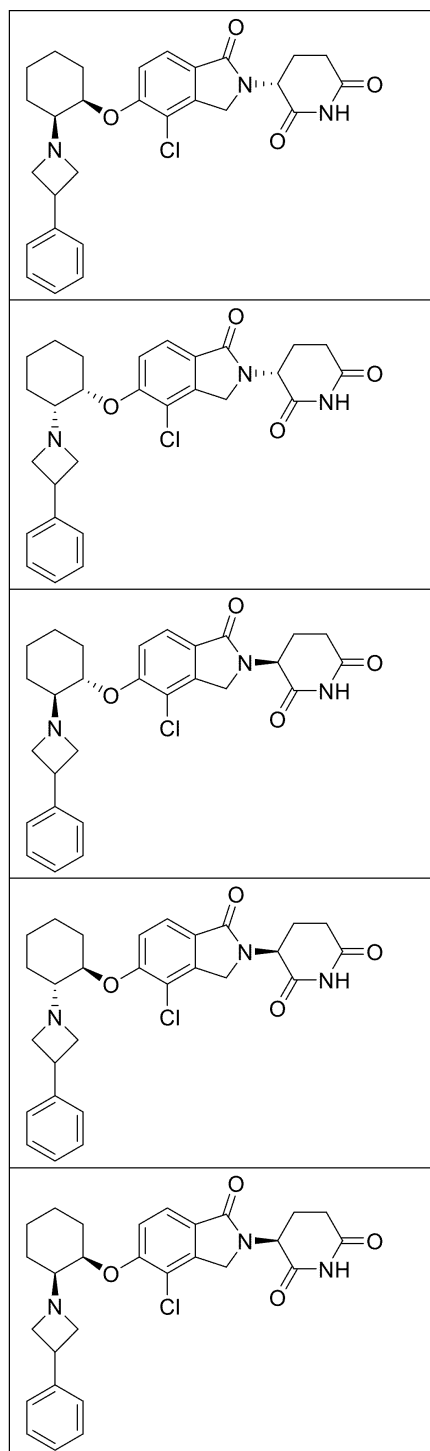
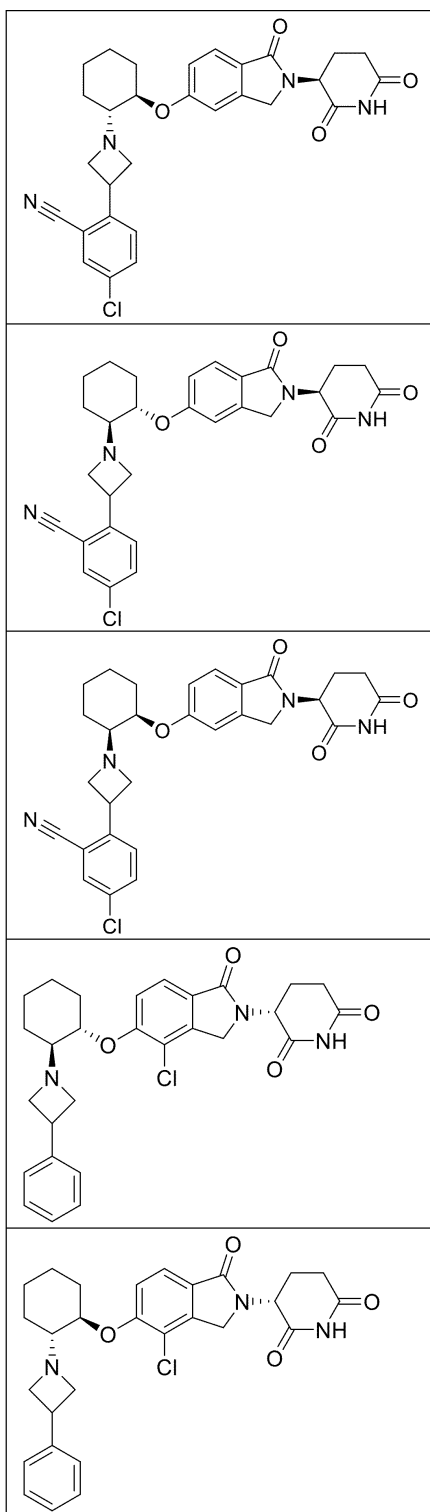
10

20

30

40

50



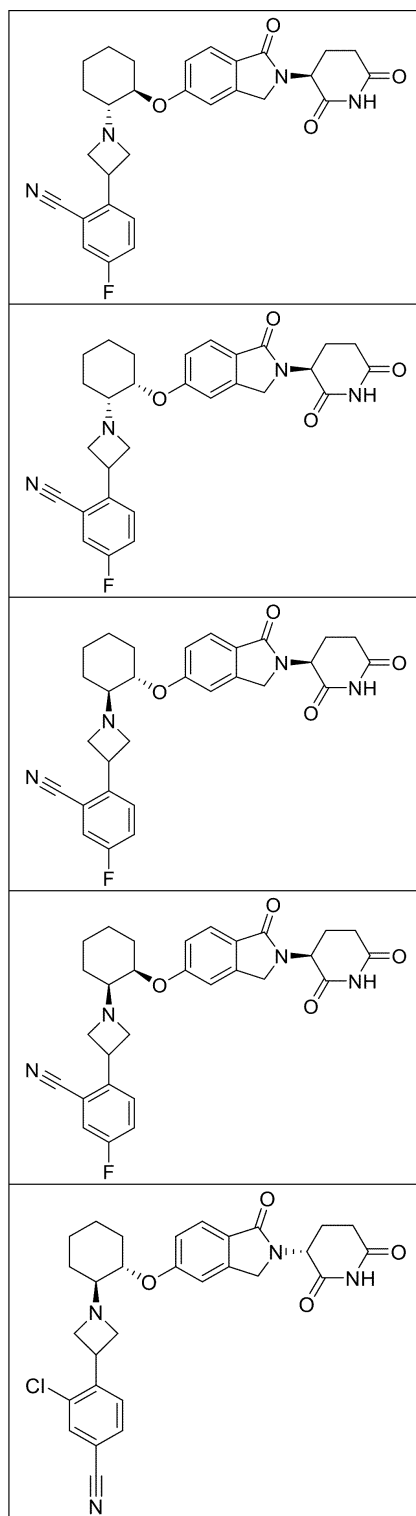
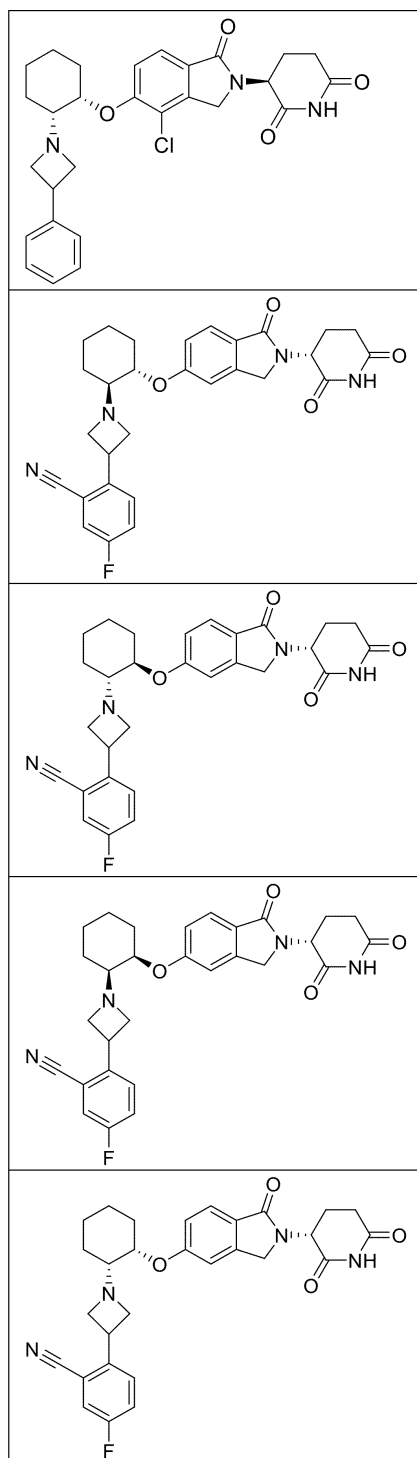
10

20

30

40

50



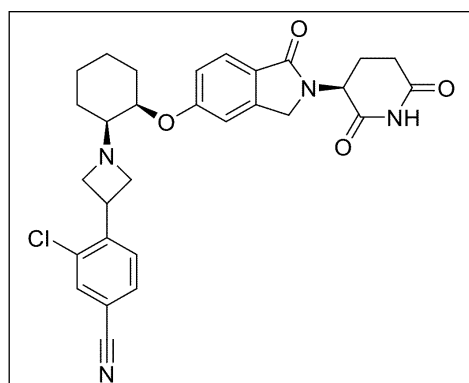
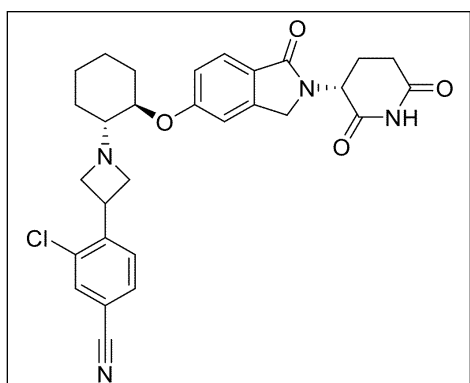
10

20

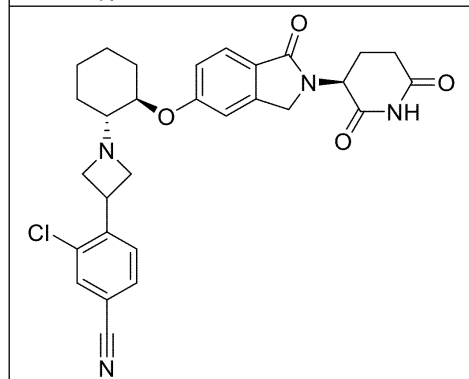
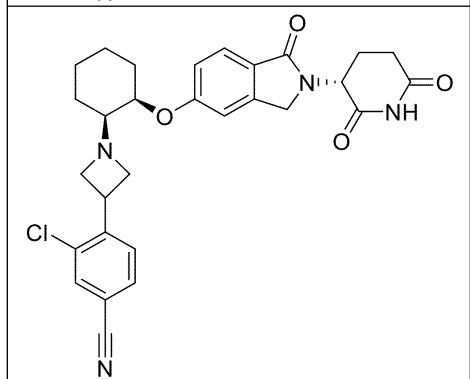
30

40

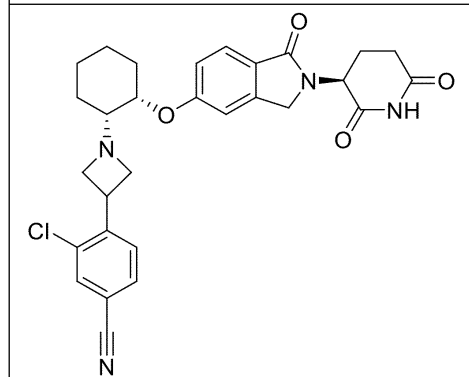
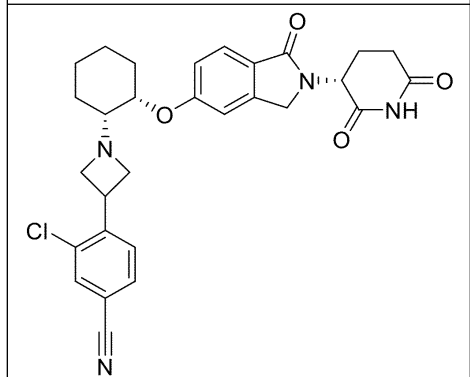
50



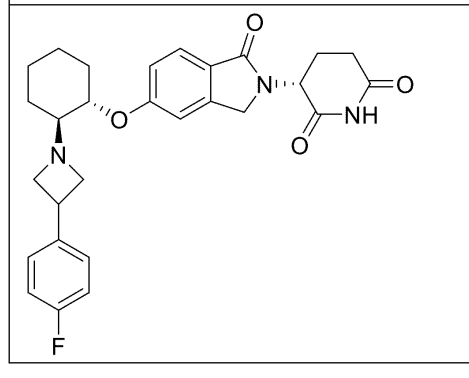
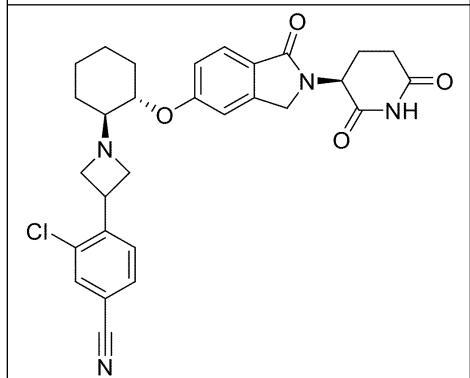
10



20

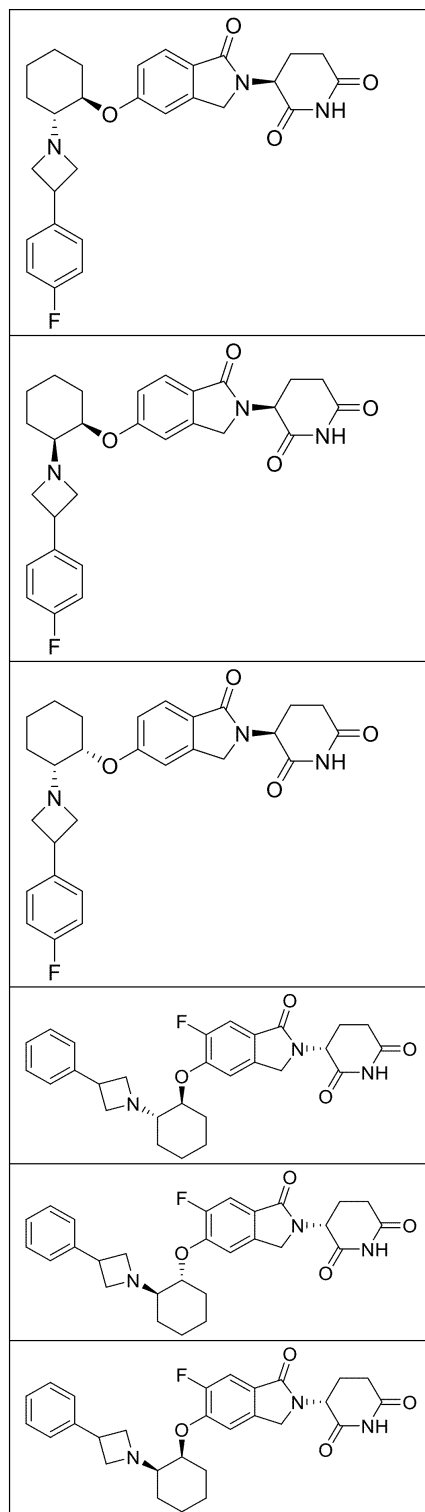
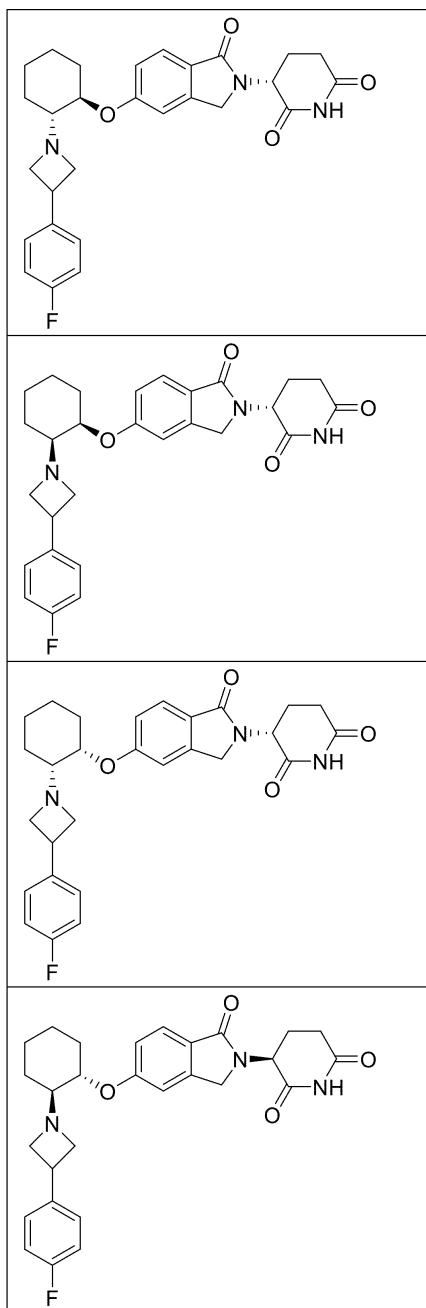


30



40

50



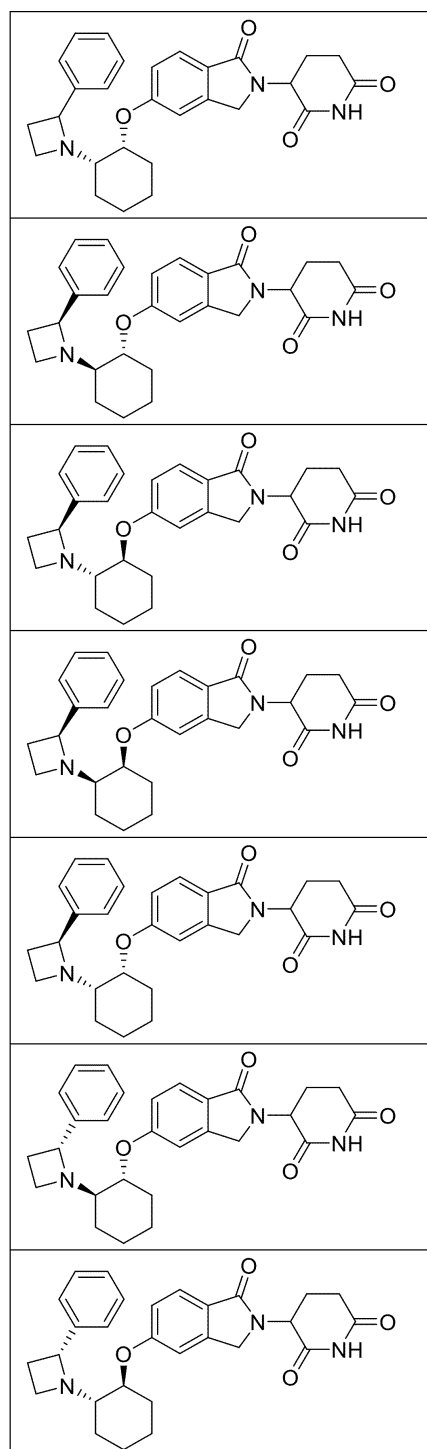
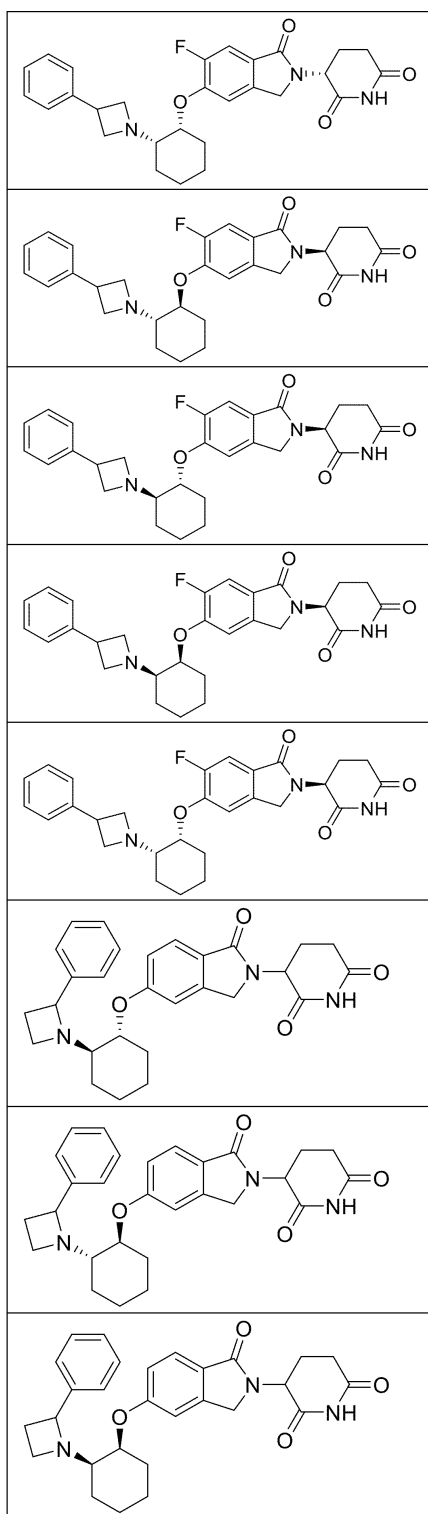
10

20

30

40

50



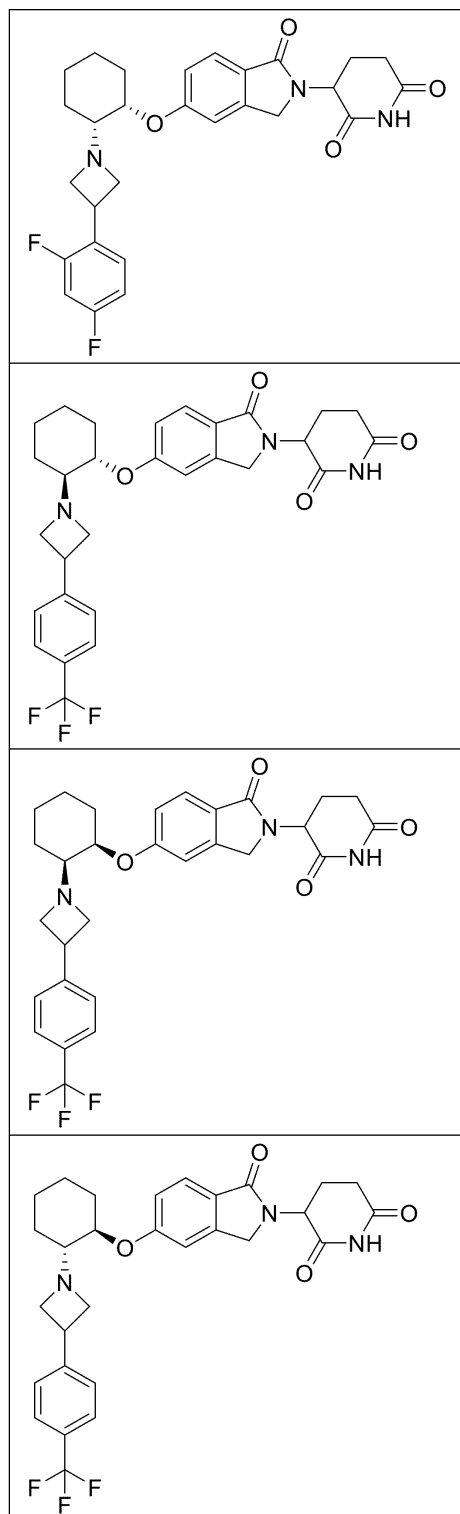
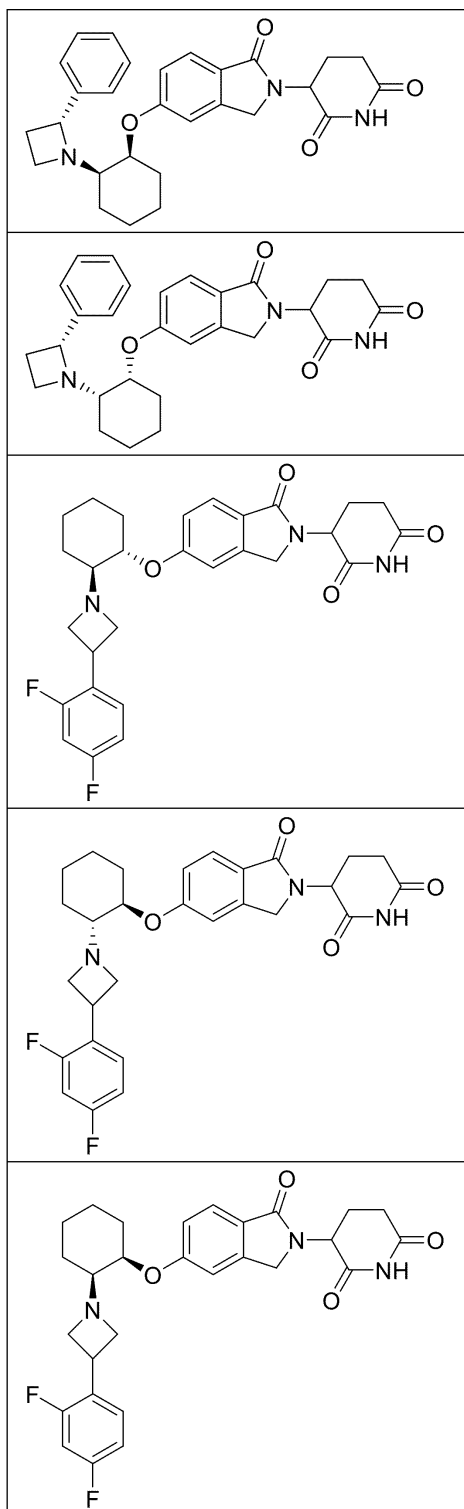
10

20

30

40

50



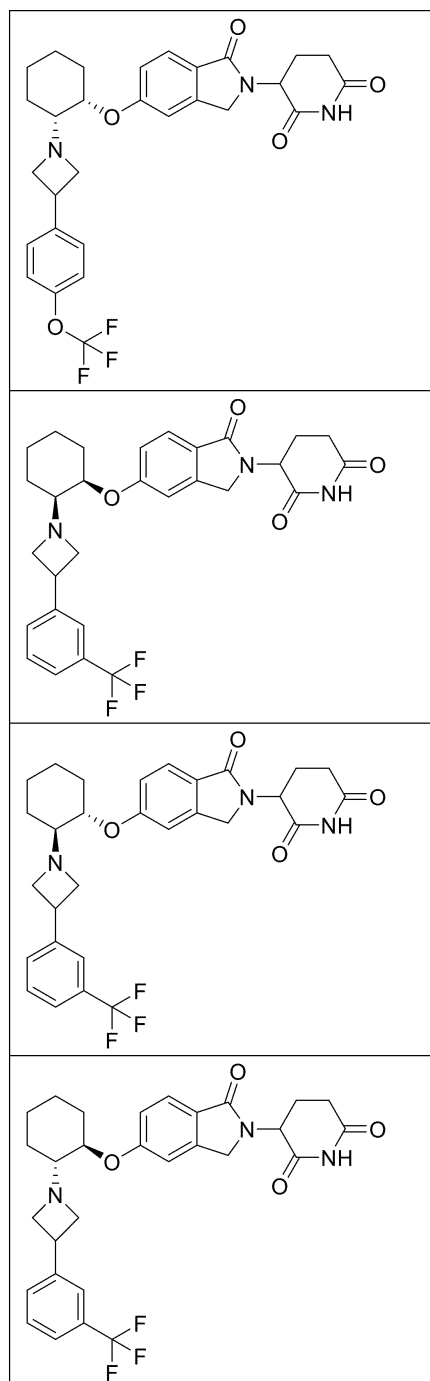
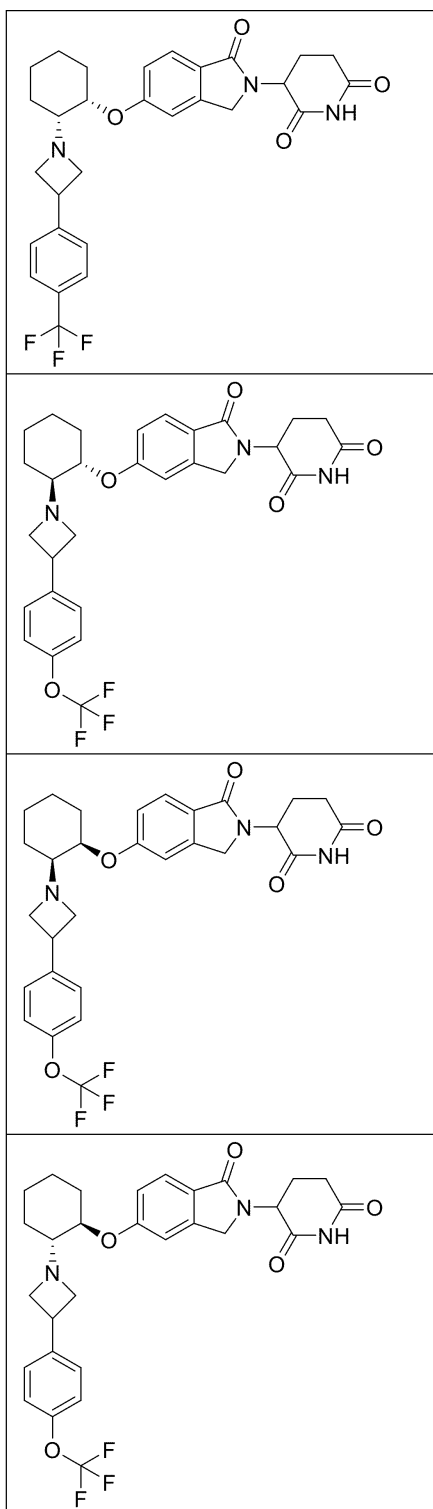
10

20

30

40

50



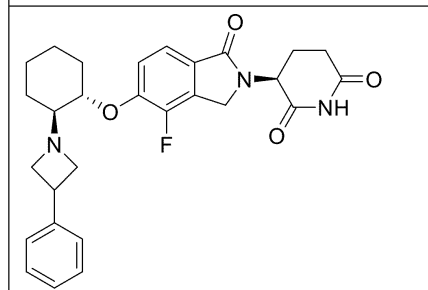
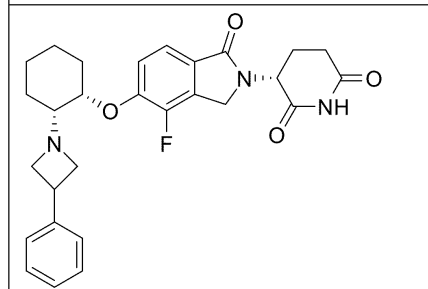
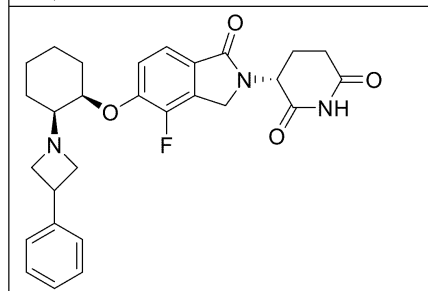
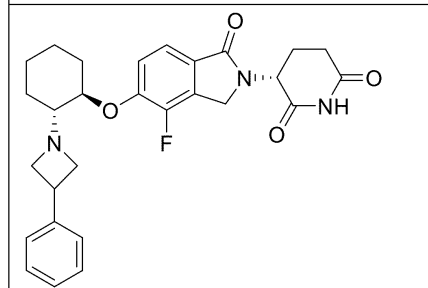
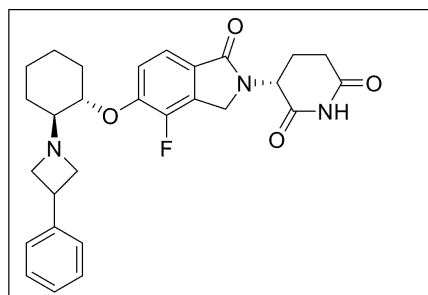
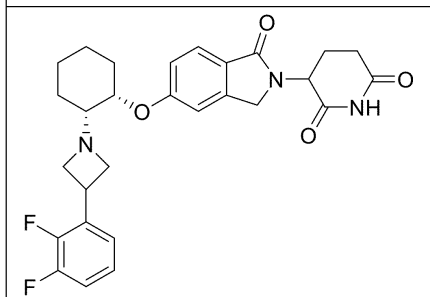
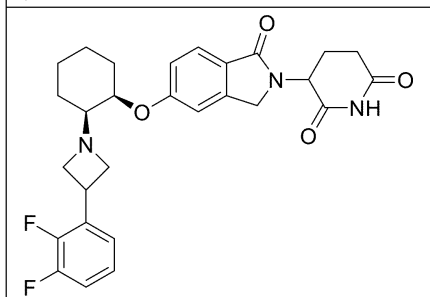
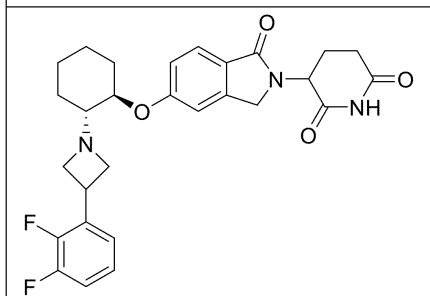
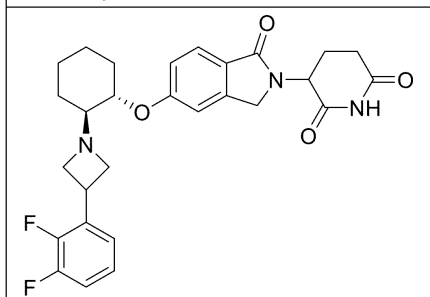
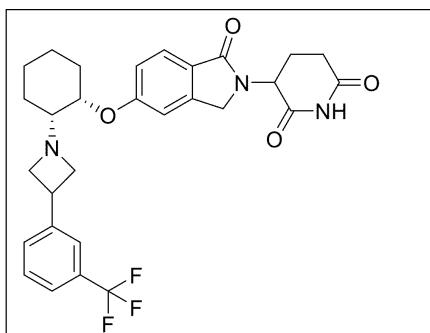
10

20

30

40

50



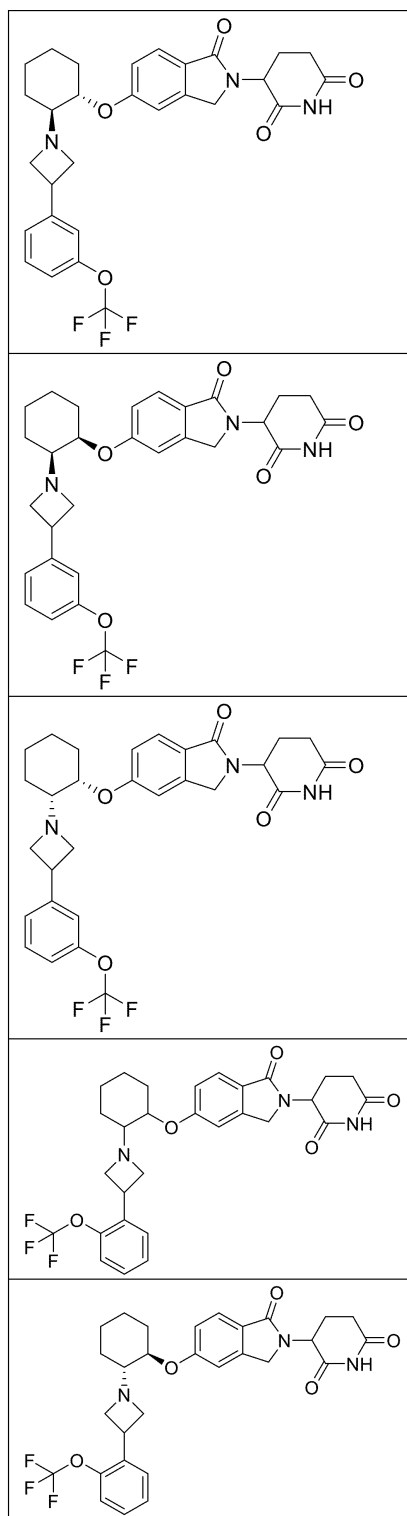
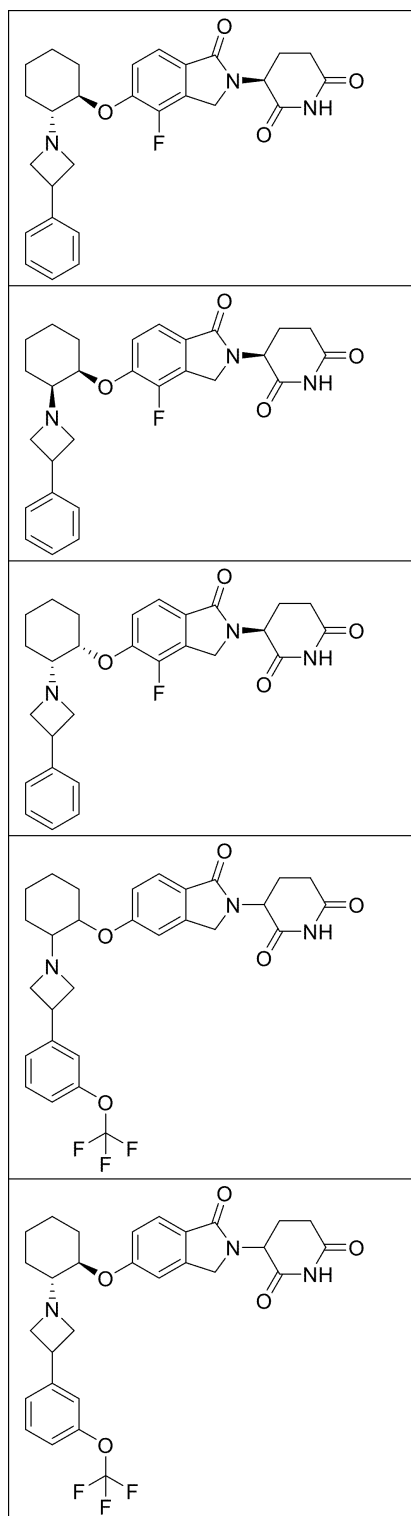
10

20

30

40

50



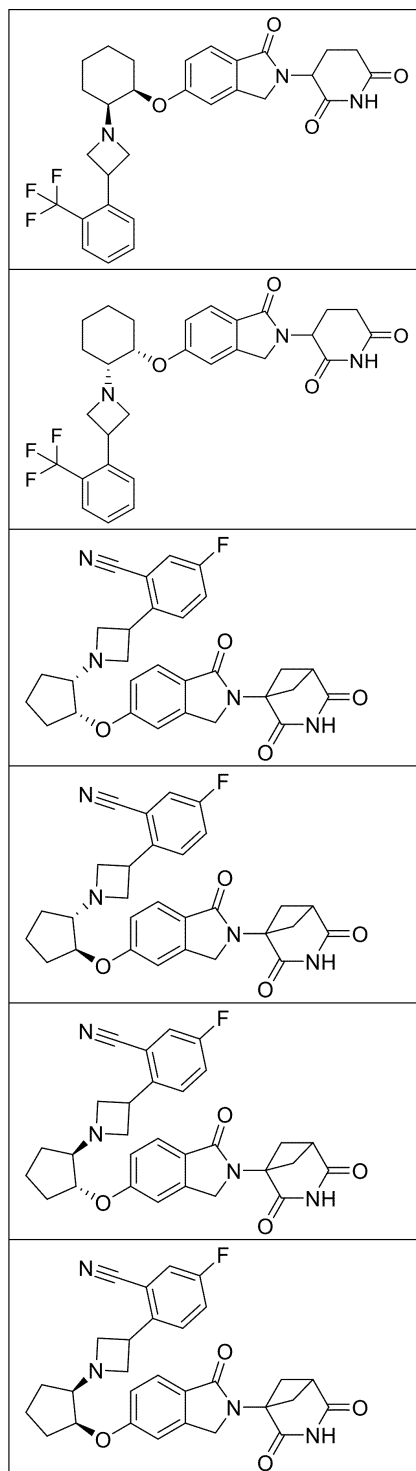
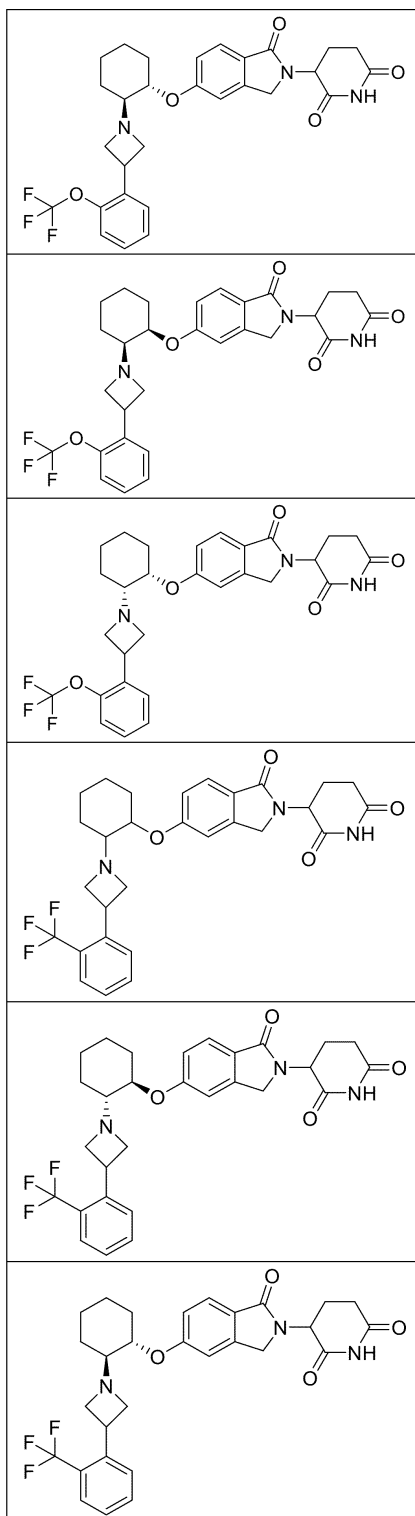
10

20

30

40

50



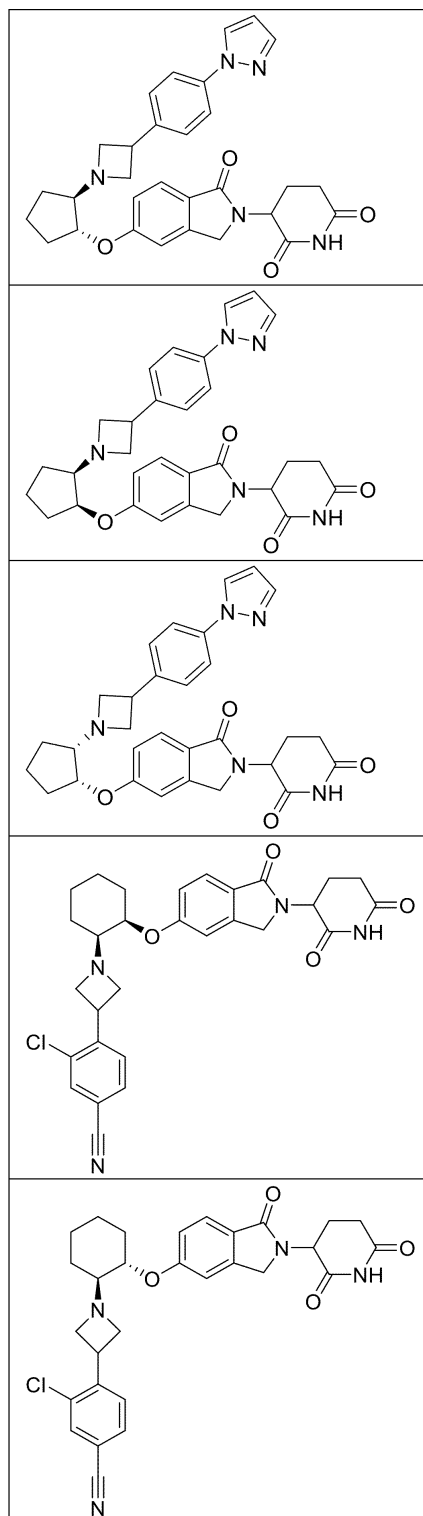
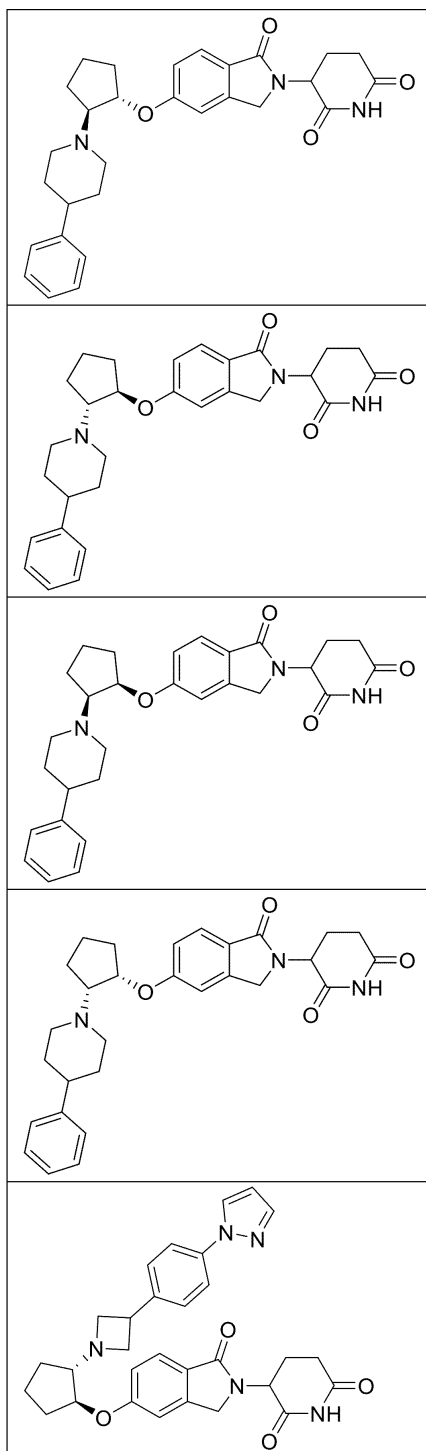
10

20

30

40

50



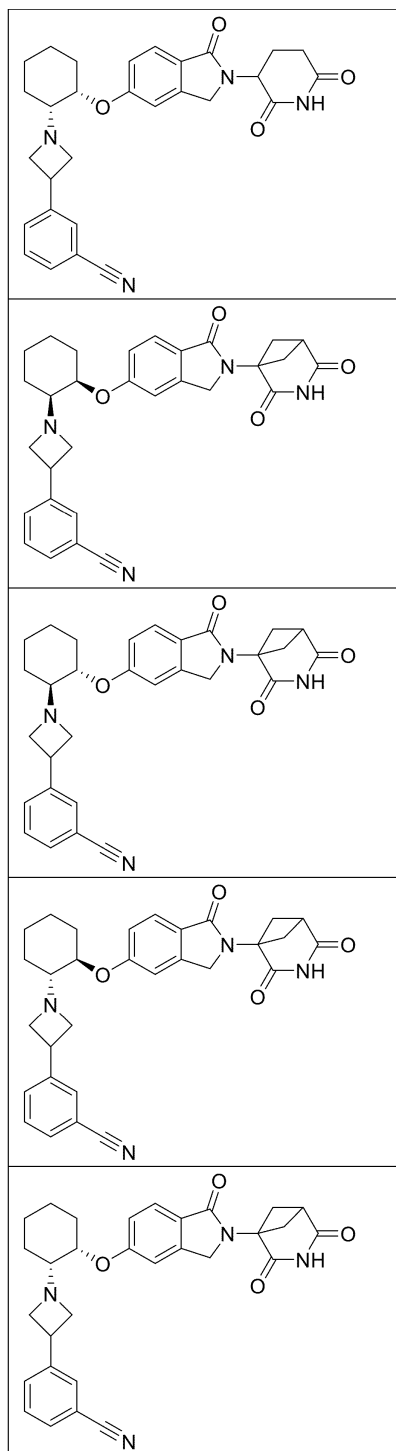
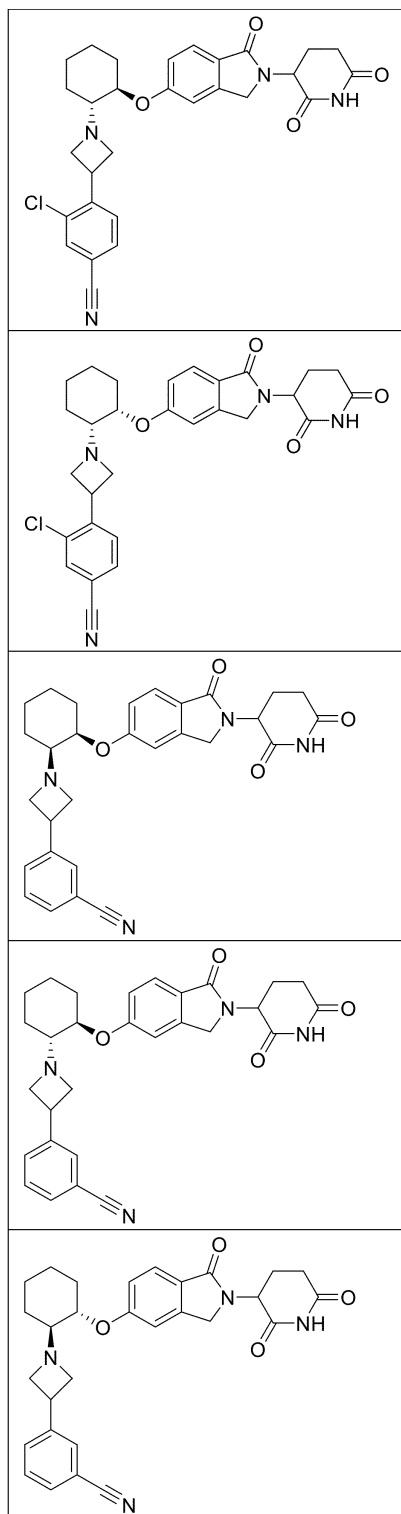
10

20

30

40

50



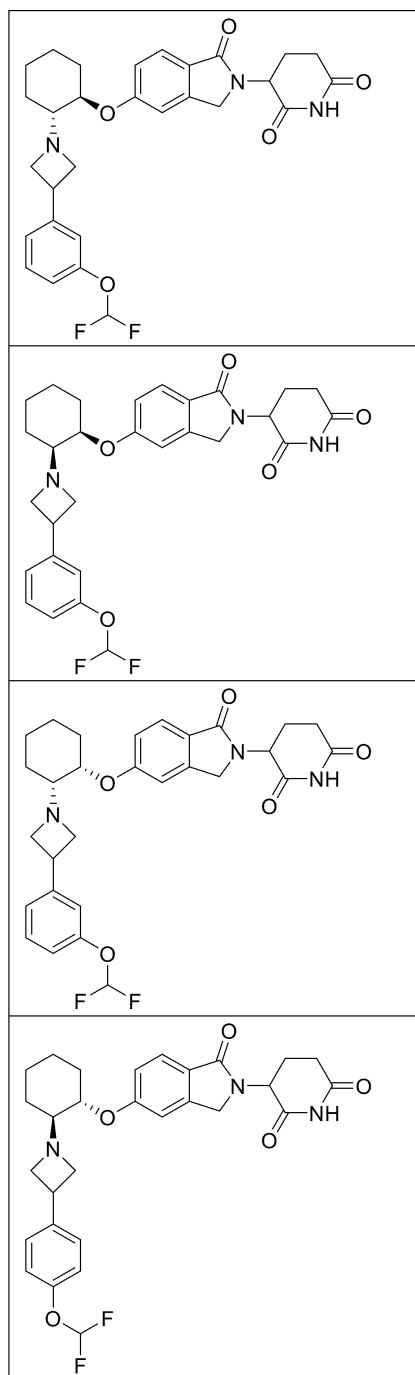
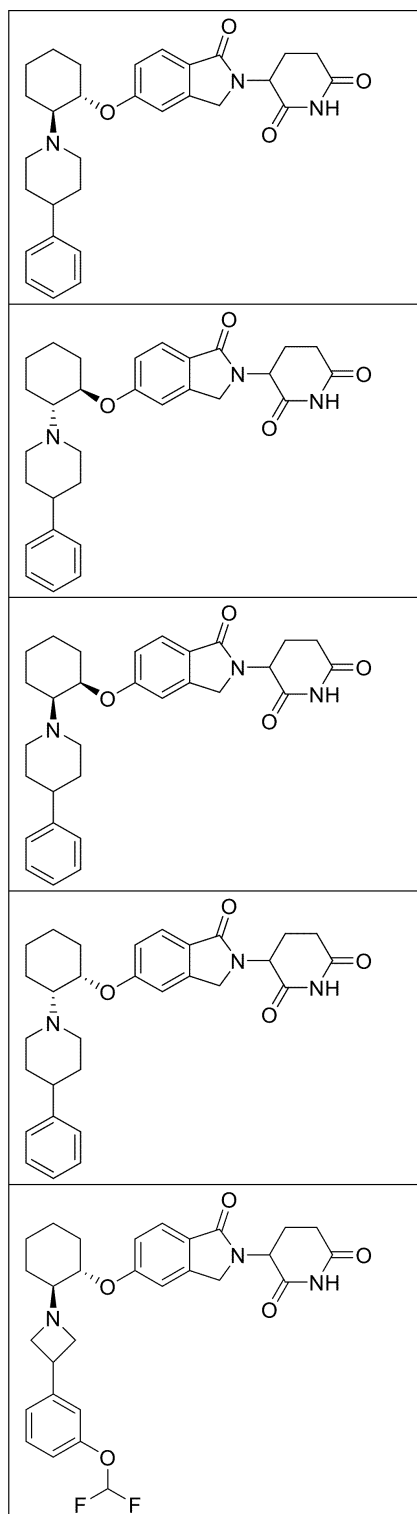
10

20

30

40

50



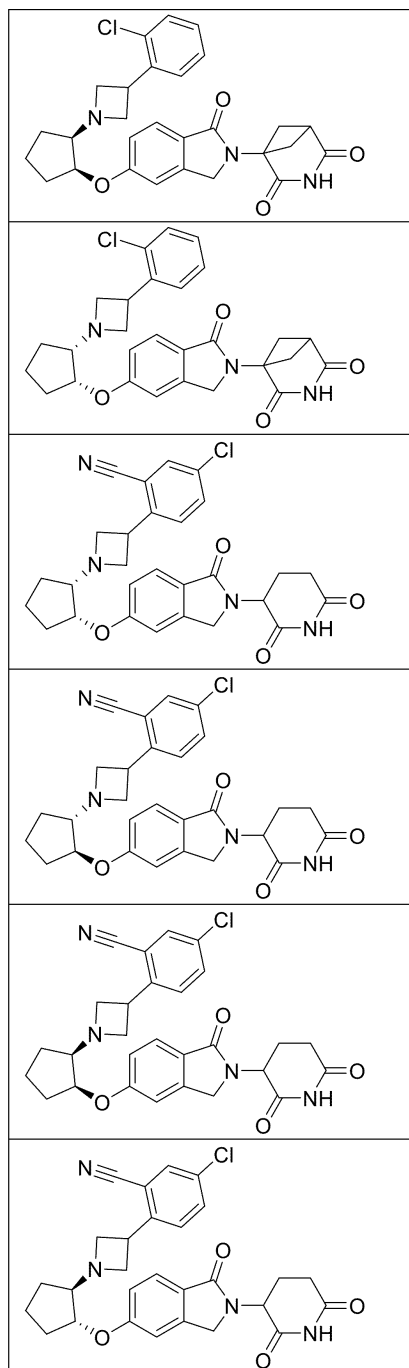
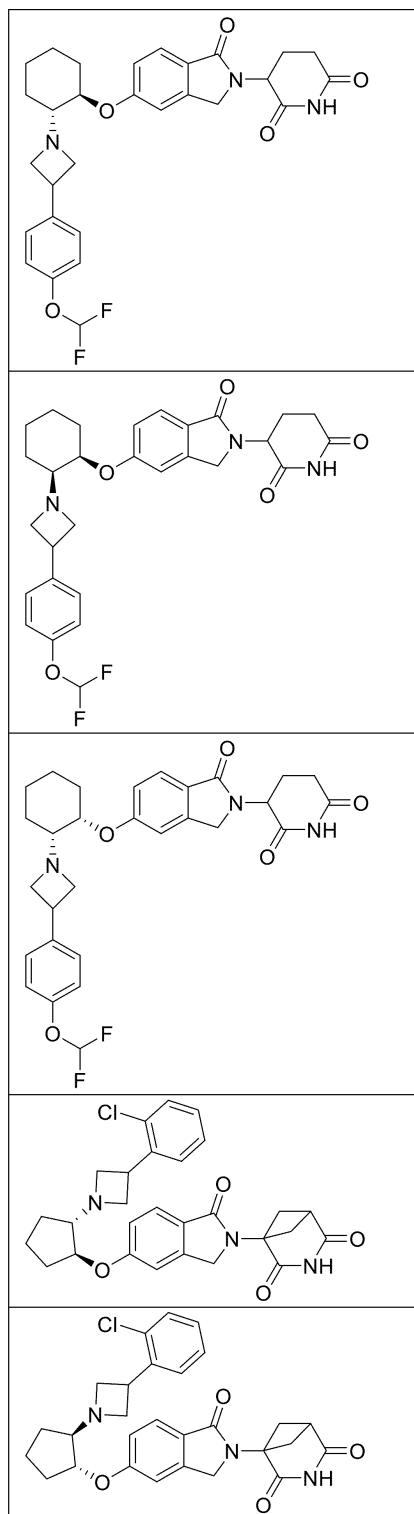
10

20

30

40

50



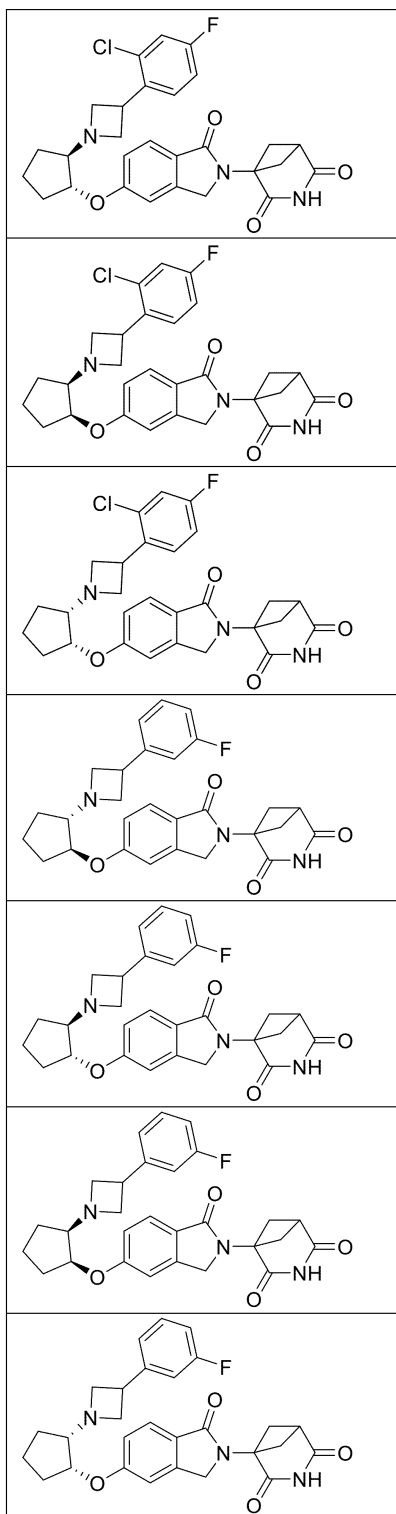
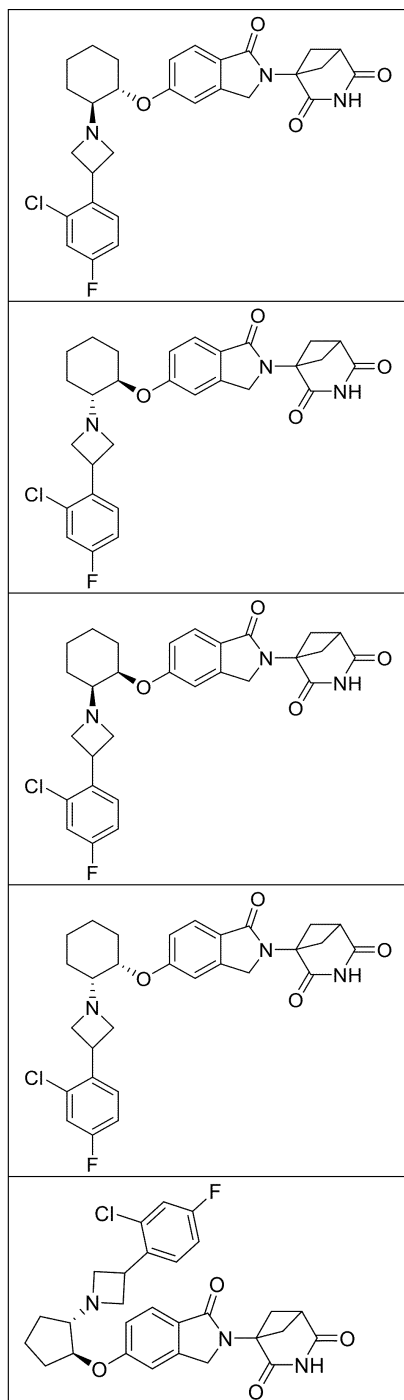
10

20

30

40

50



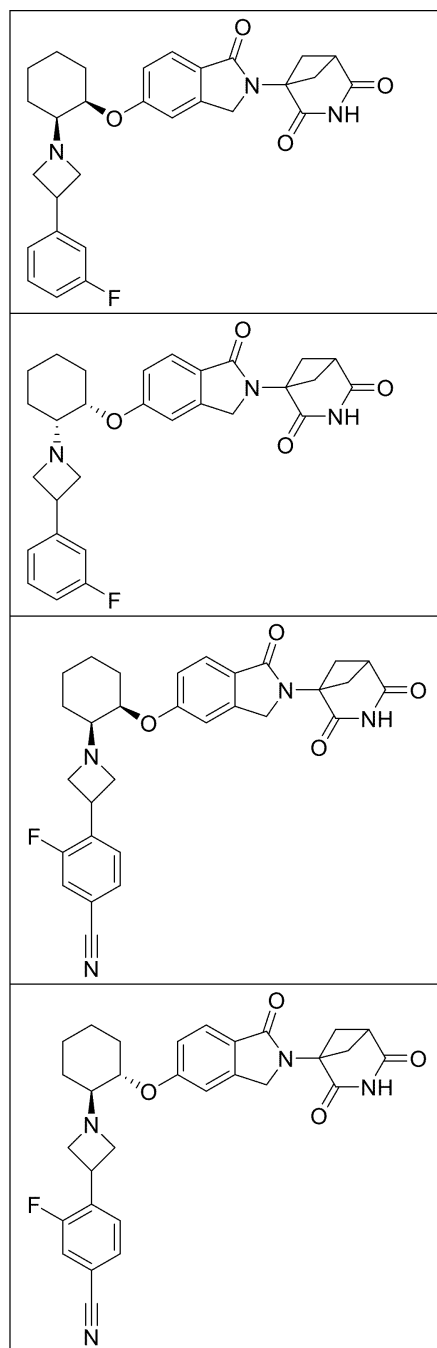
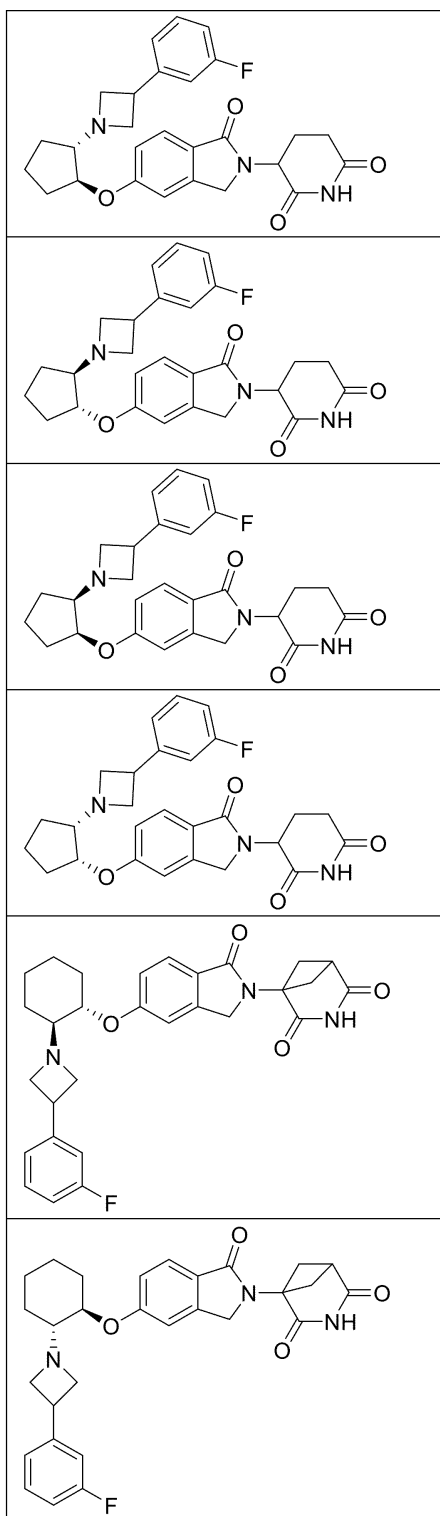
10

20

30

40

50



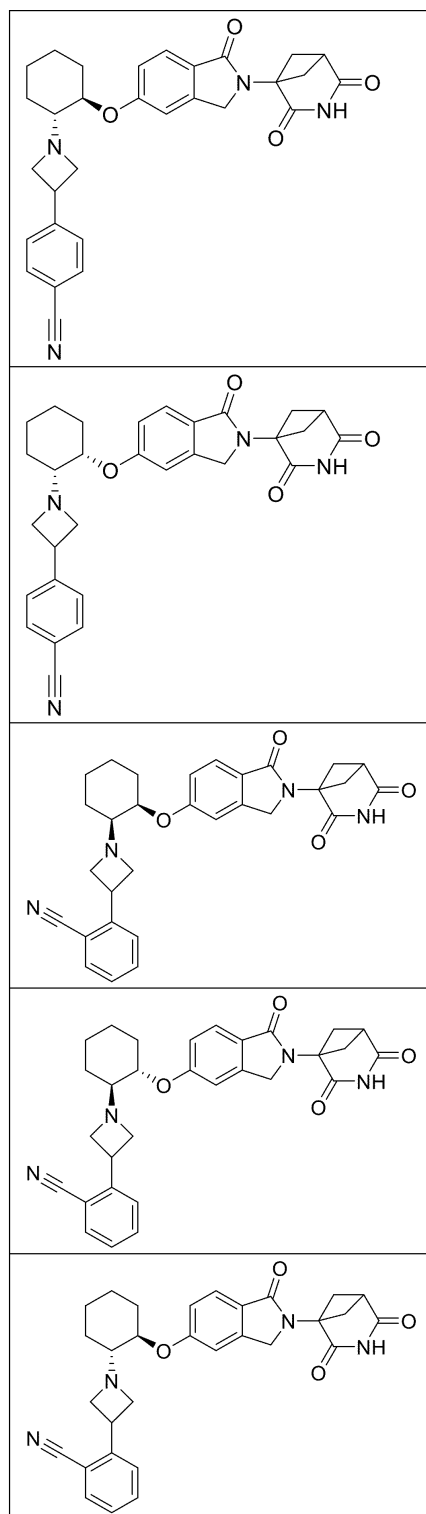
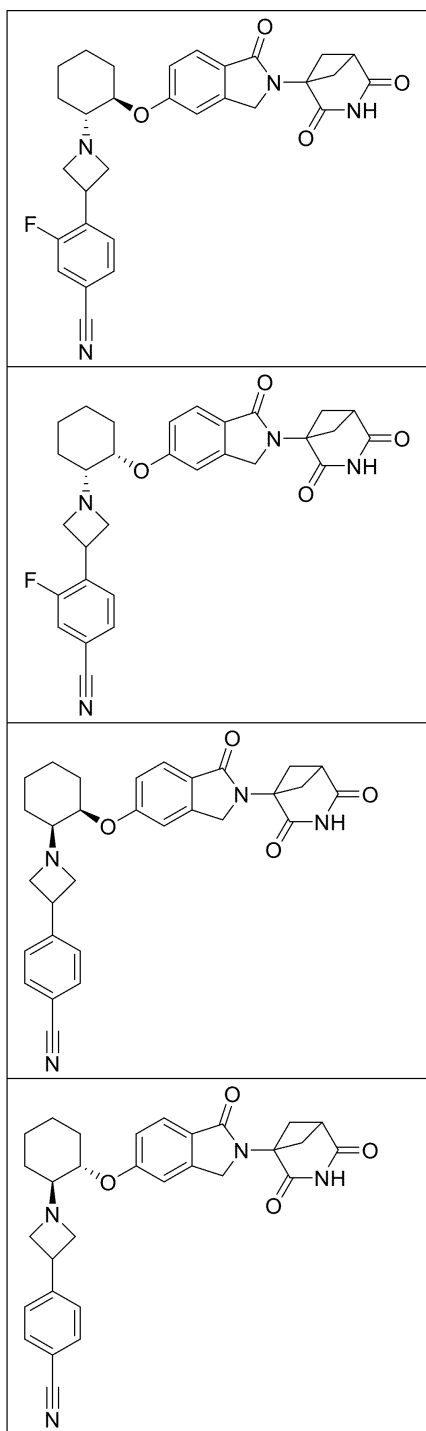
10

20

30

40

50



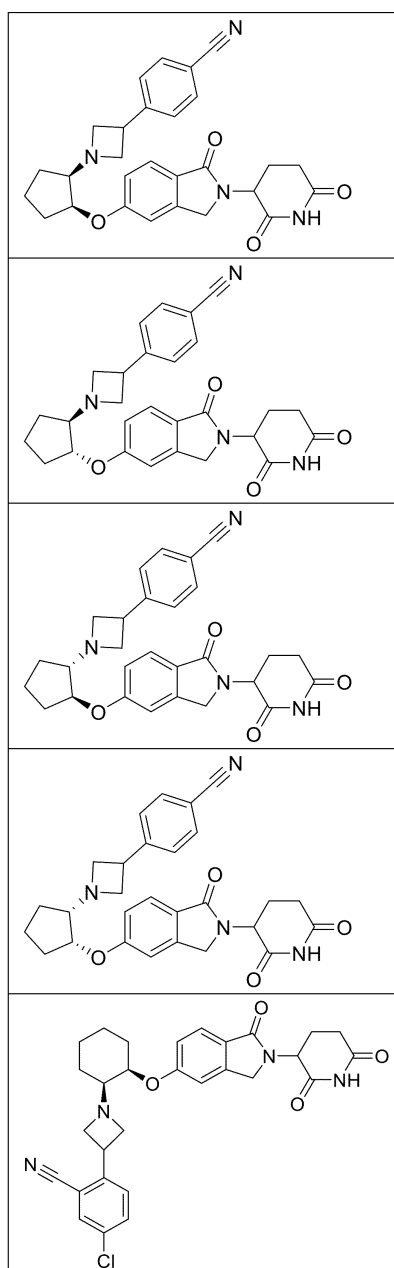
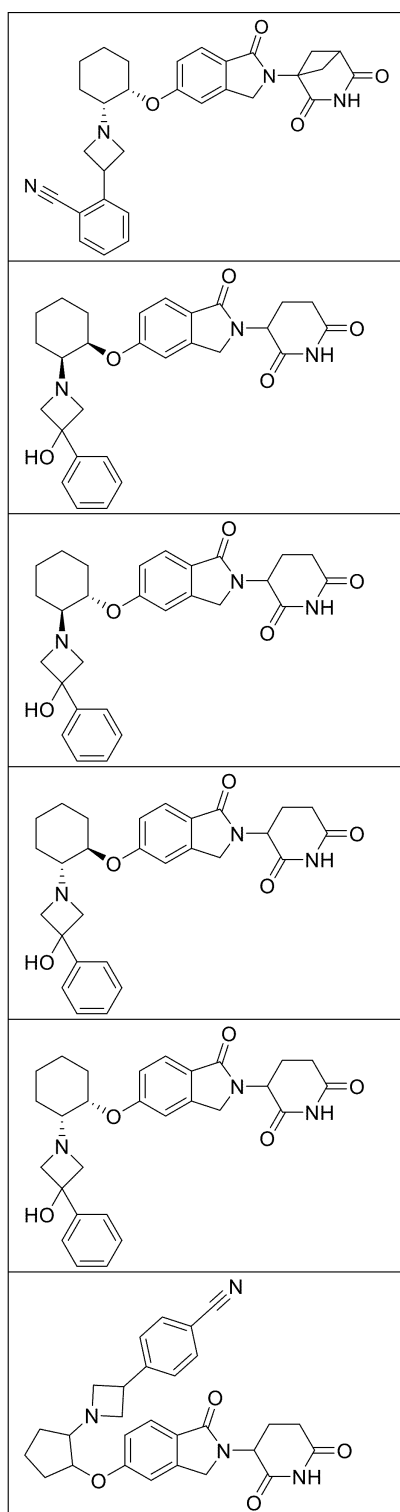
10

20

30

40

50



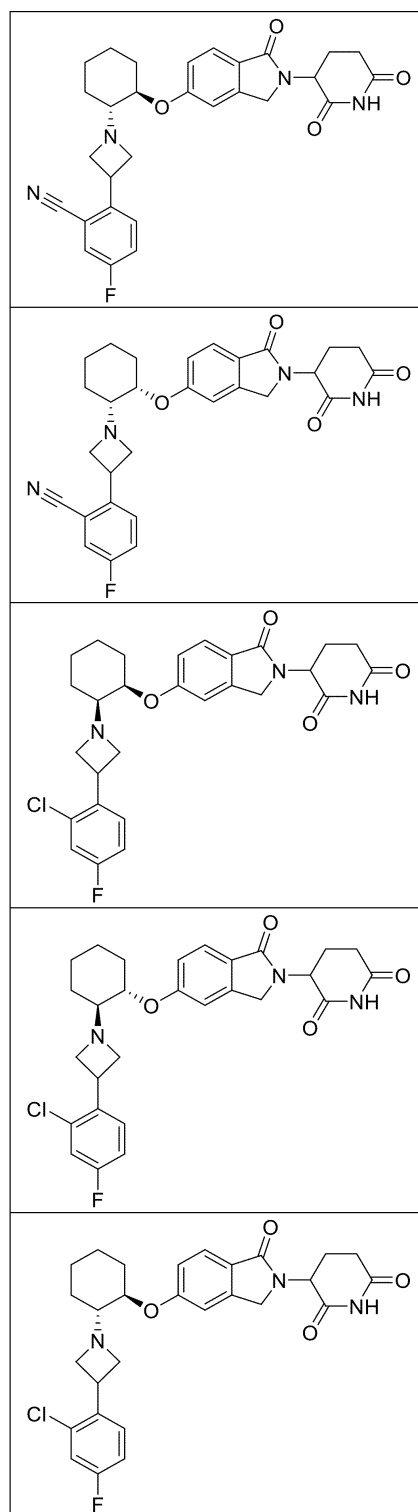
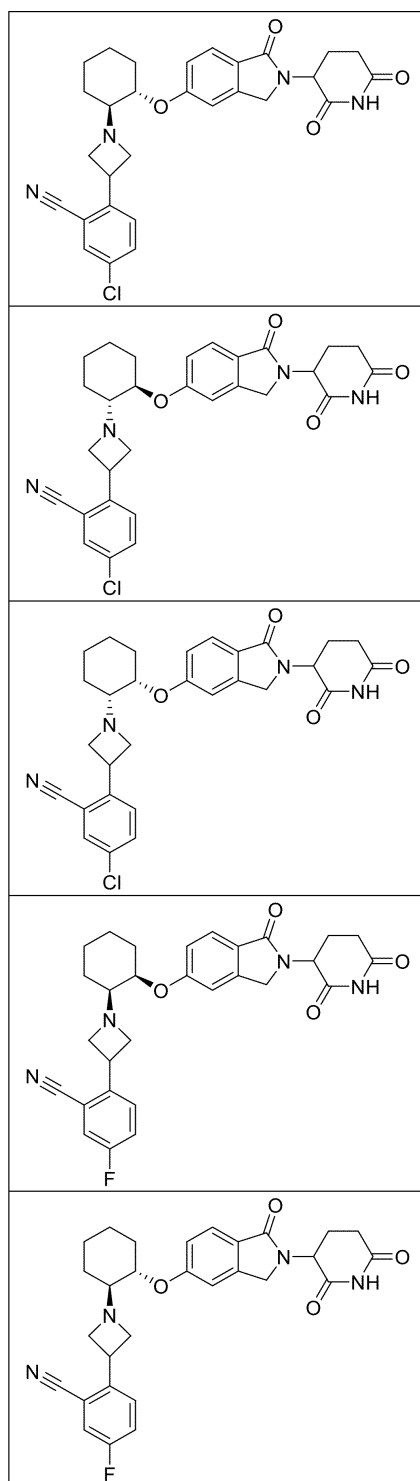
10

20

30

40

50



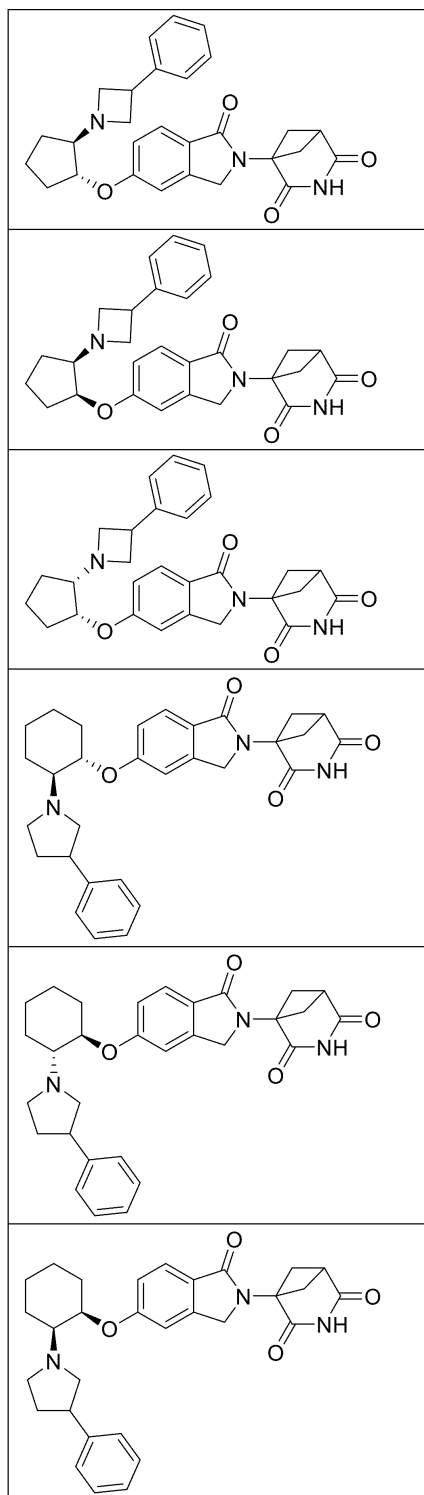
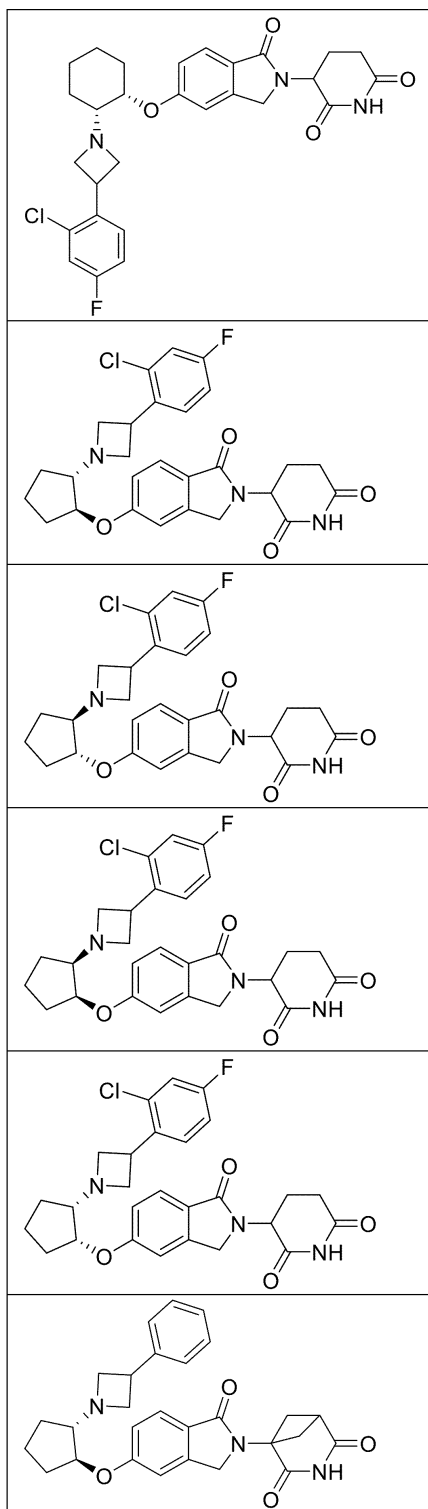
10

20

30

40

50



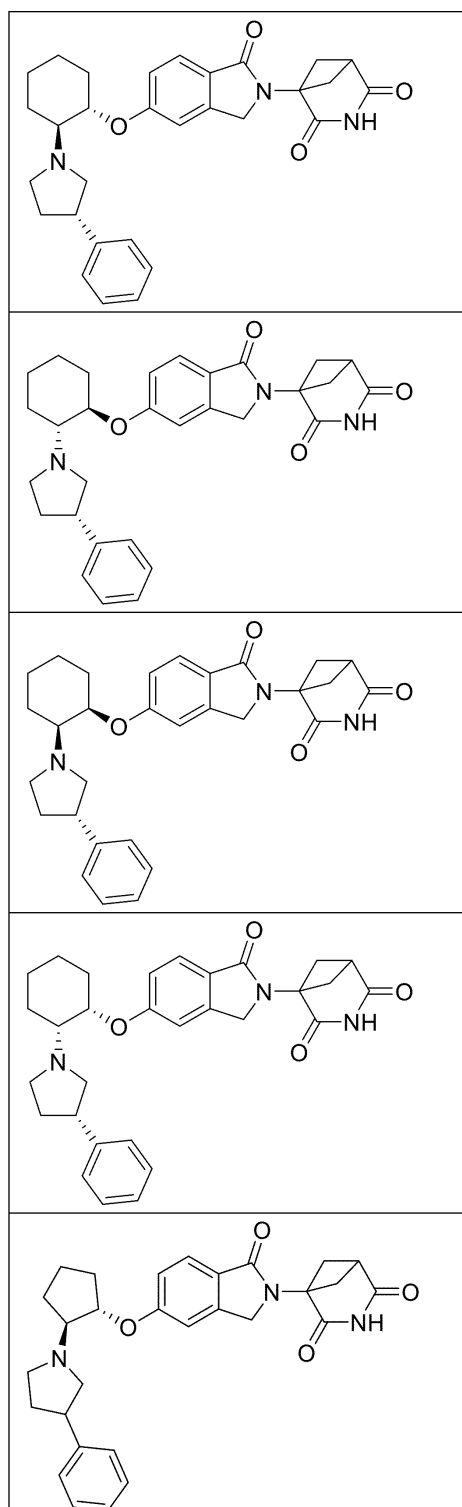
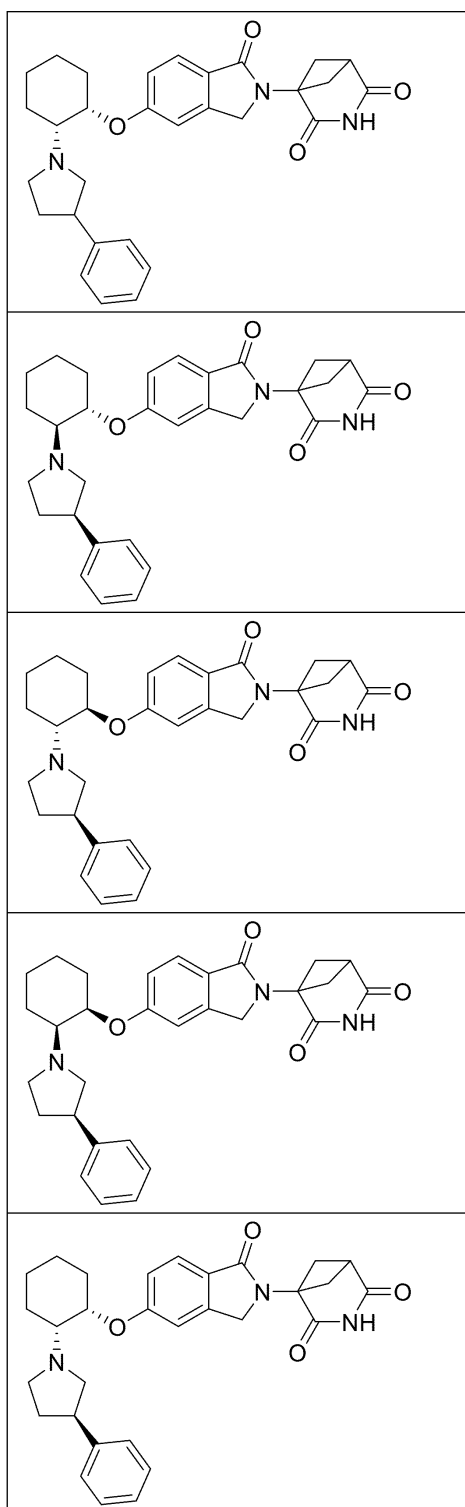
10

20

30

40

50



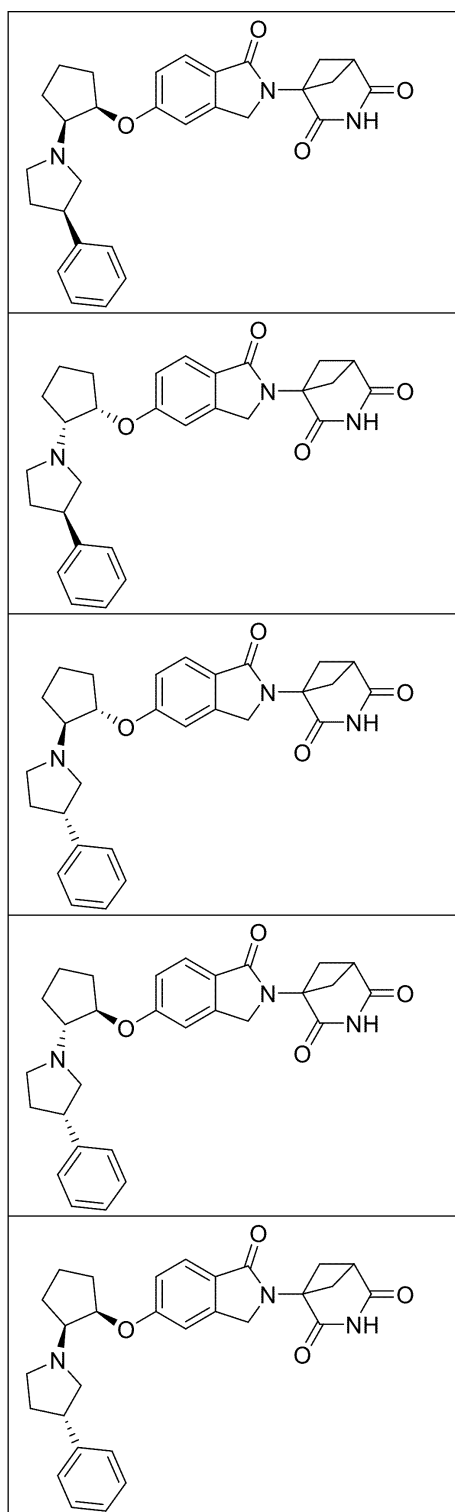
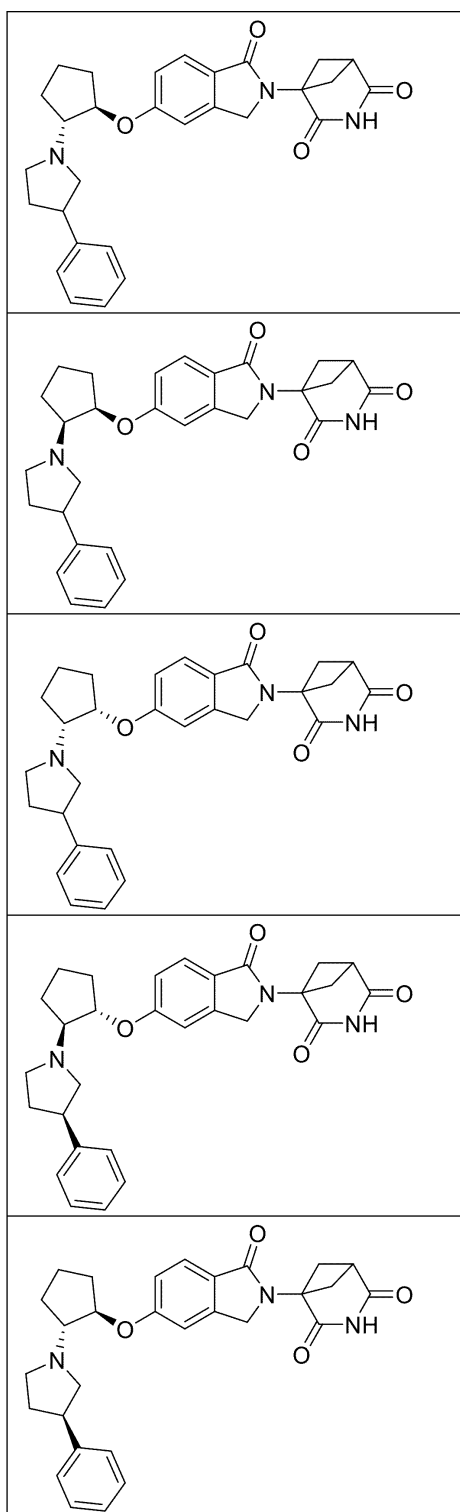
10

20

30

40

50



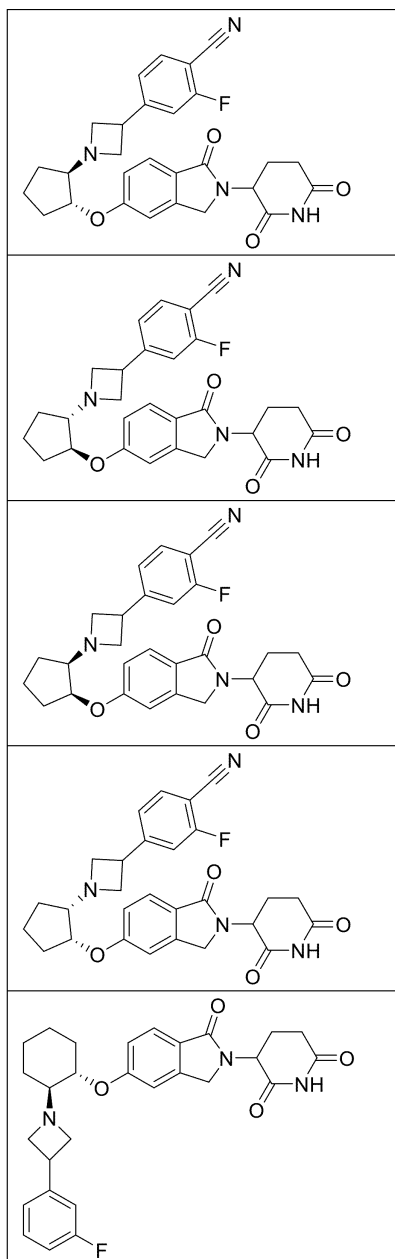
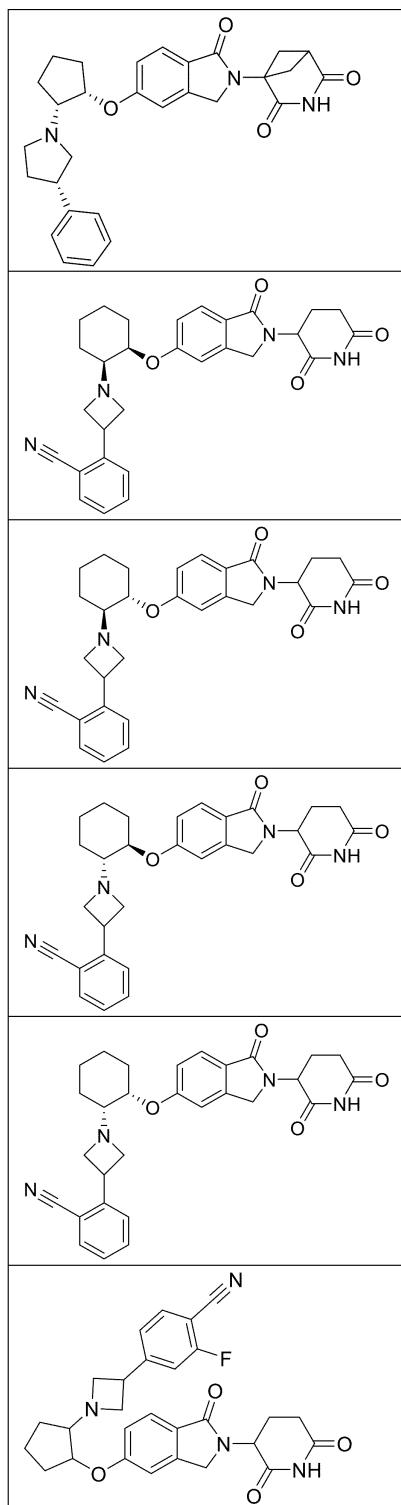
10

20

30

40

50



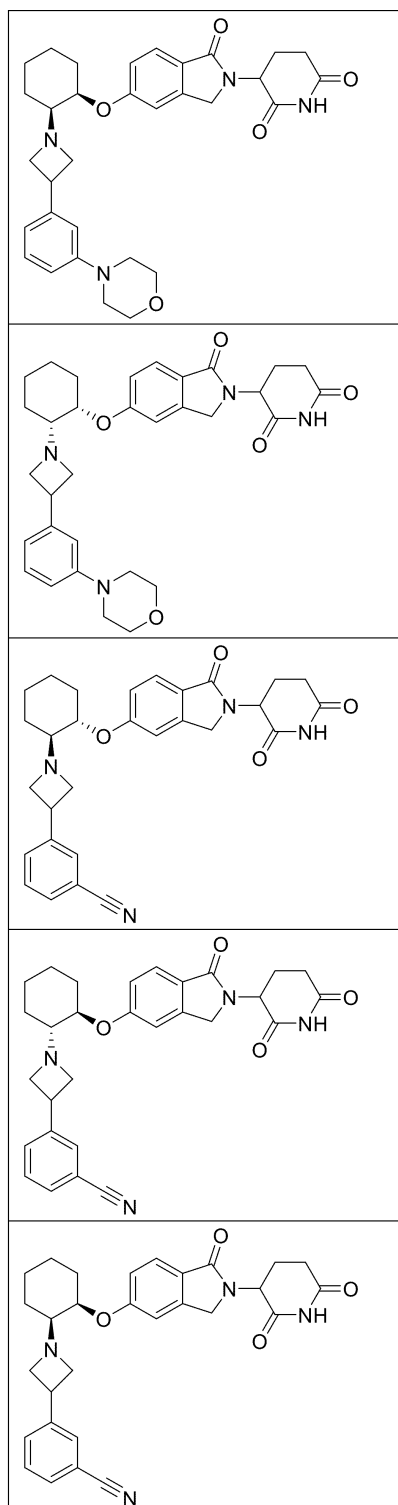
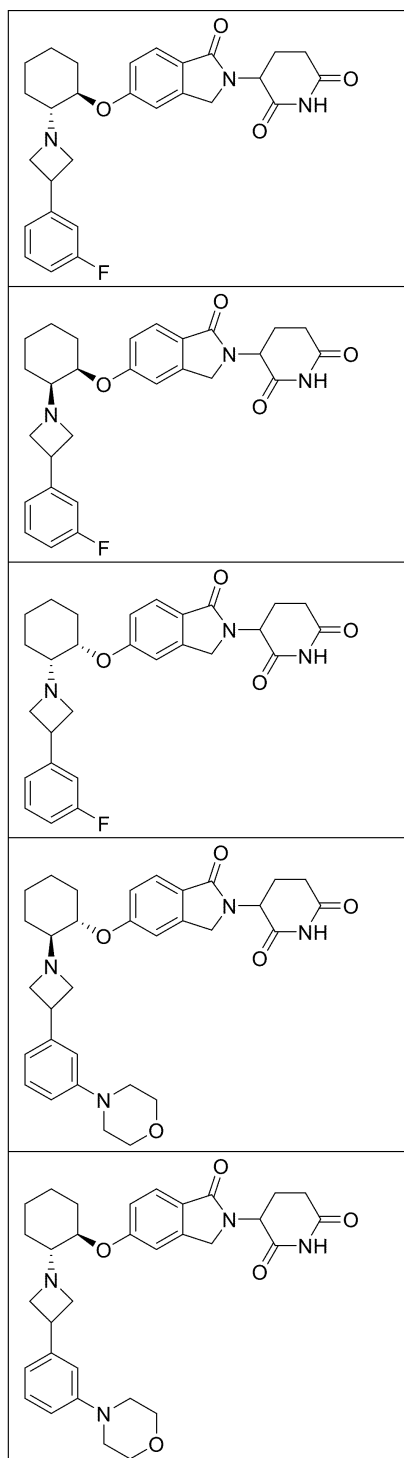
10

20

30

40

50



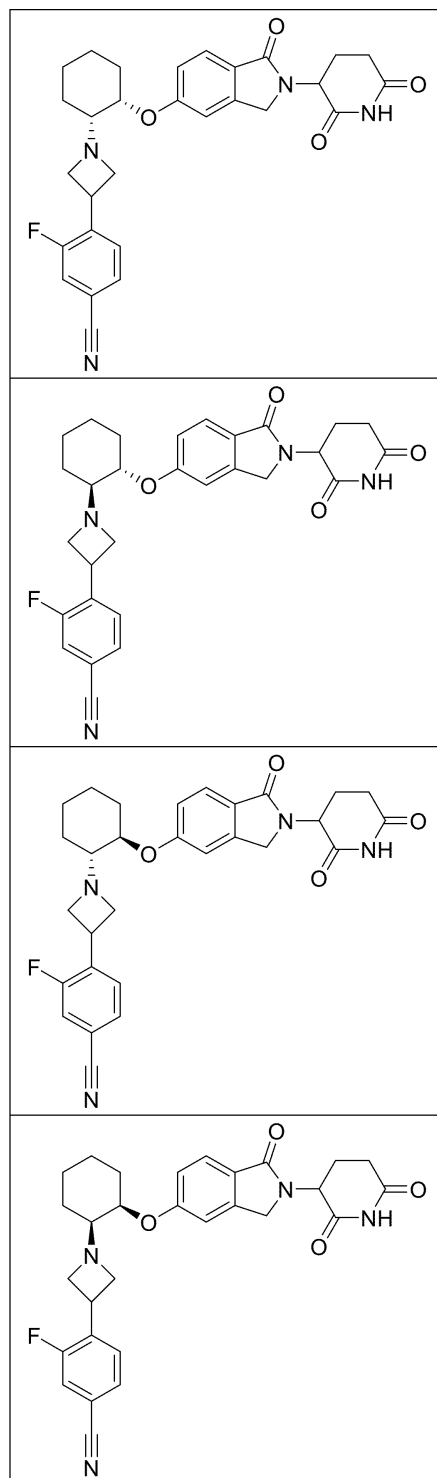
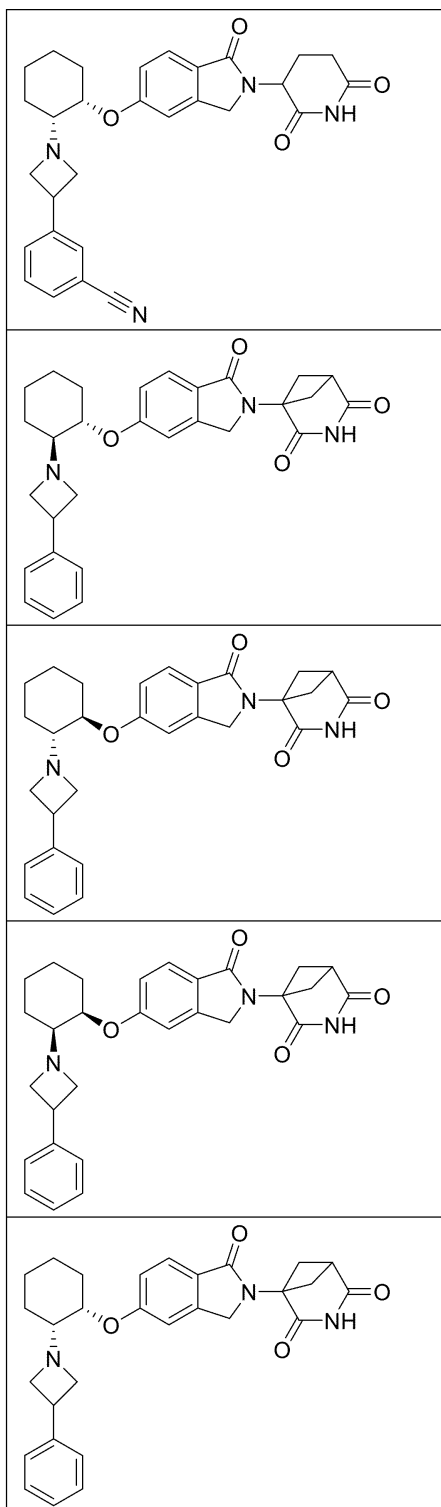
10

20

30

40

50



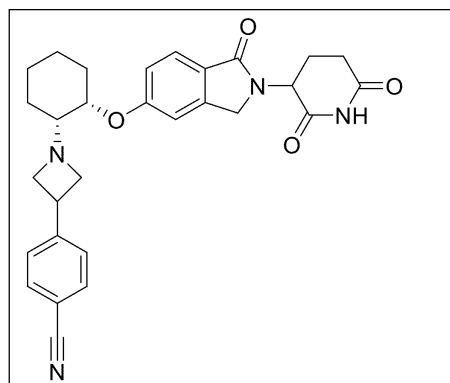
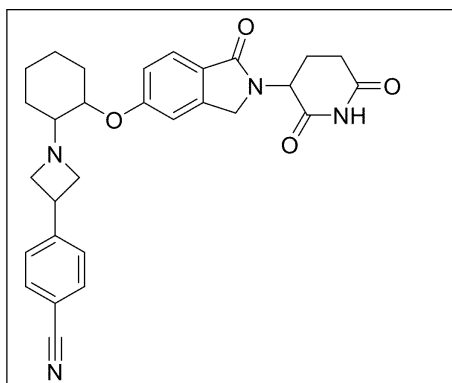
10

20

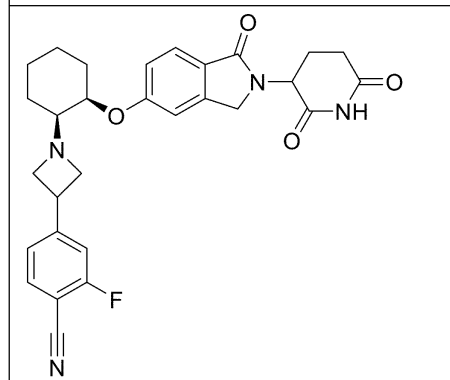
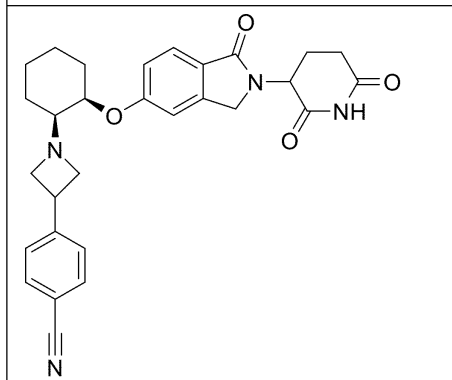
30

40

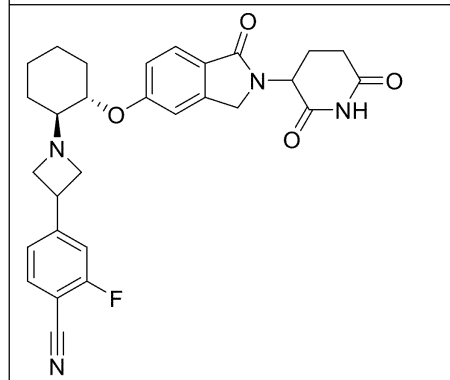
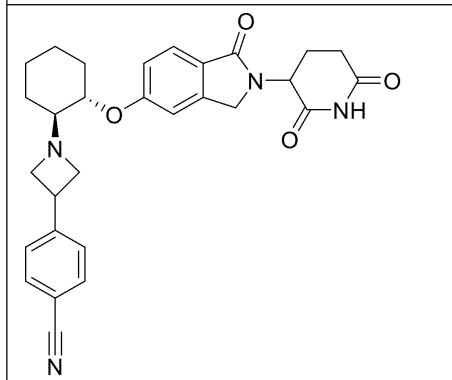
50



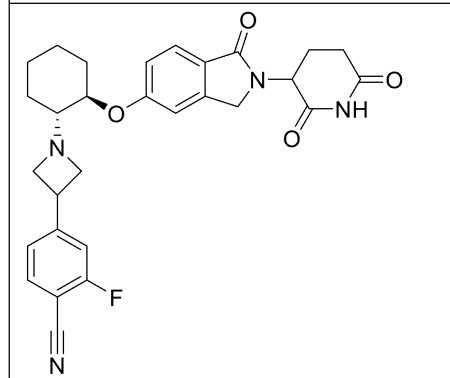
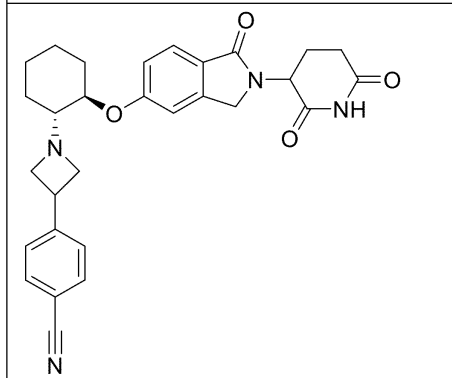
10



20

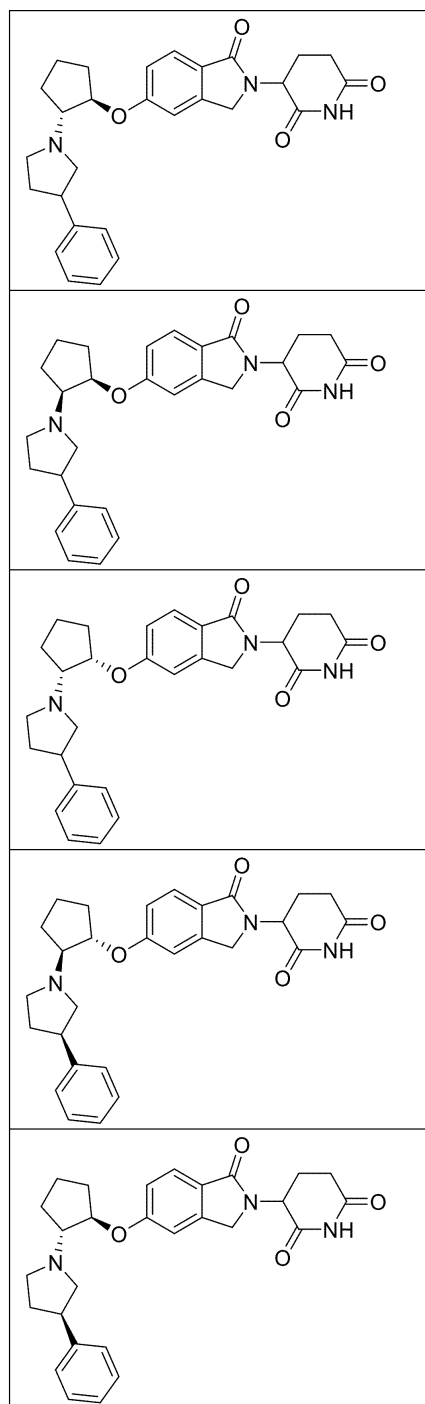
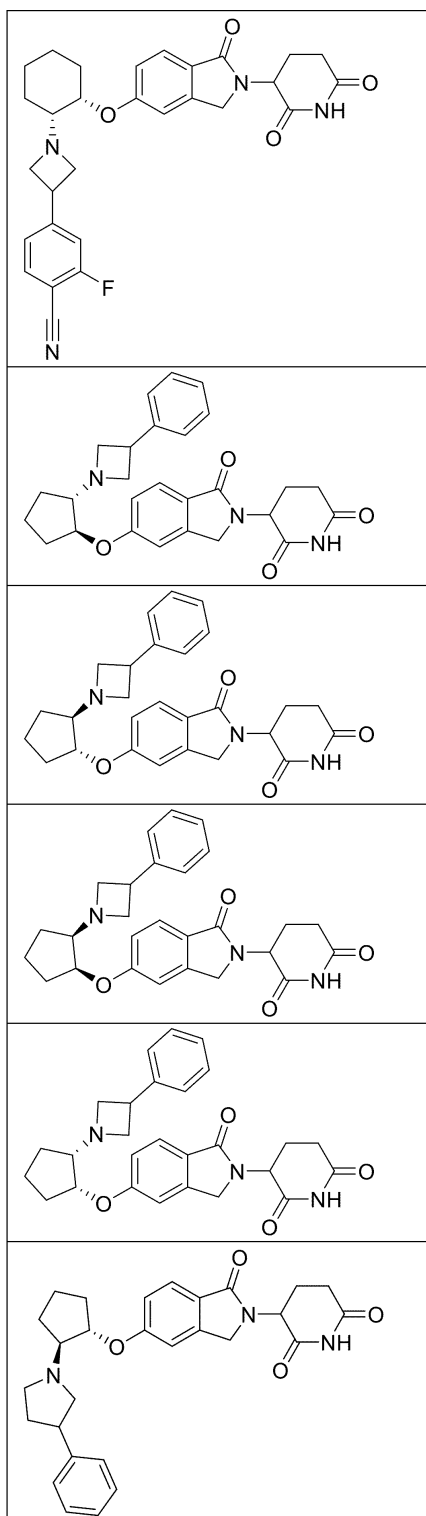


30



40

50



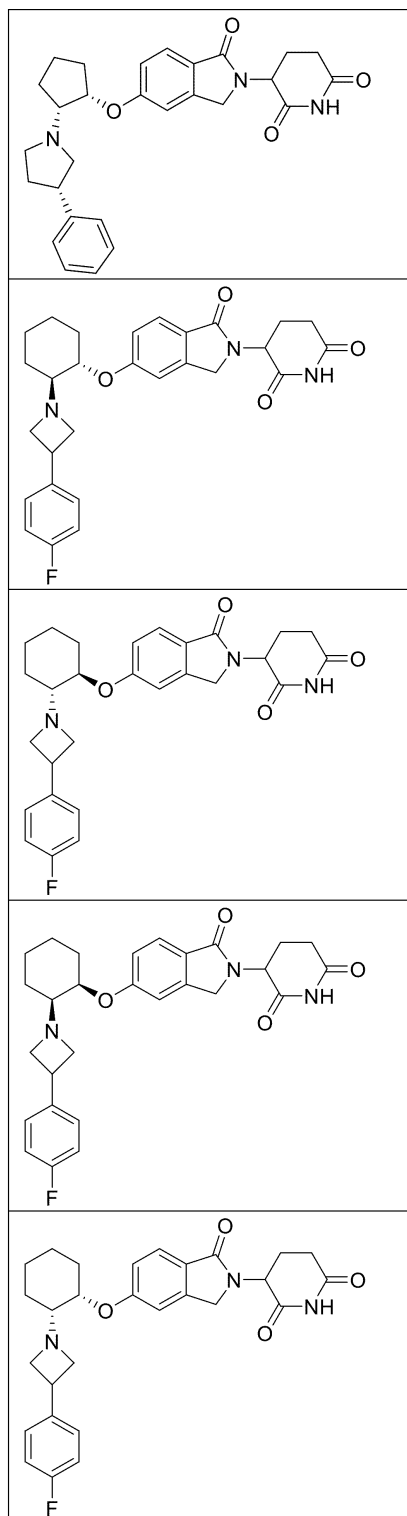
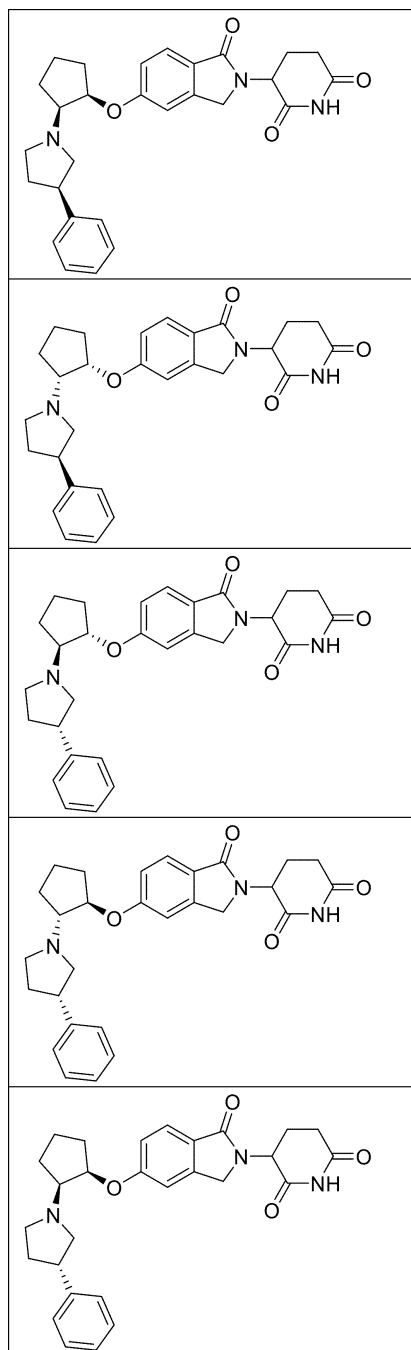
10

20

30

40

50



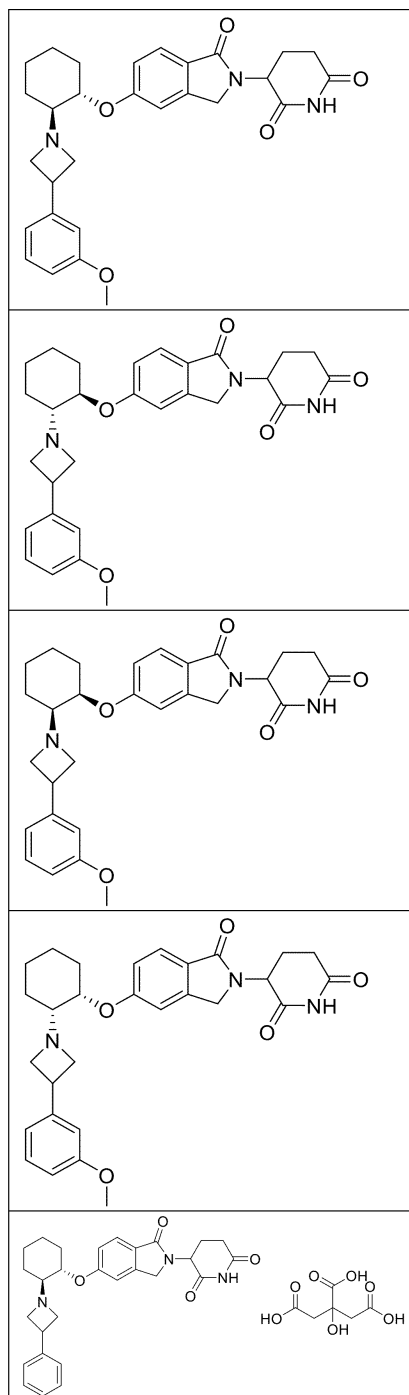
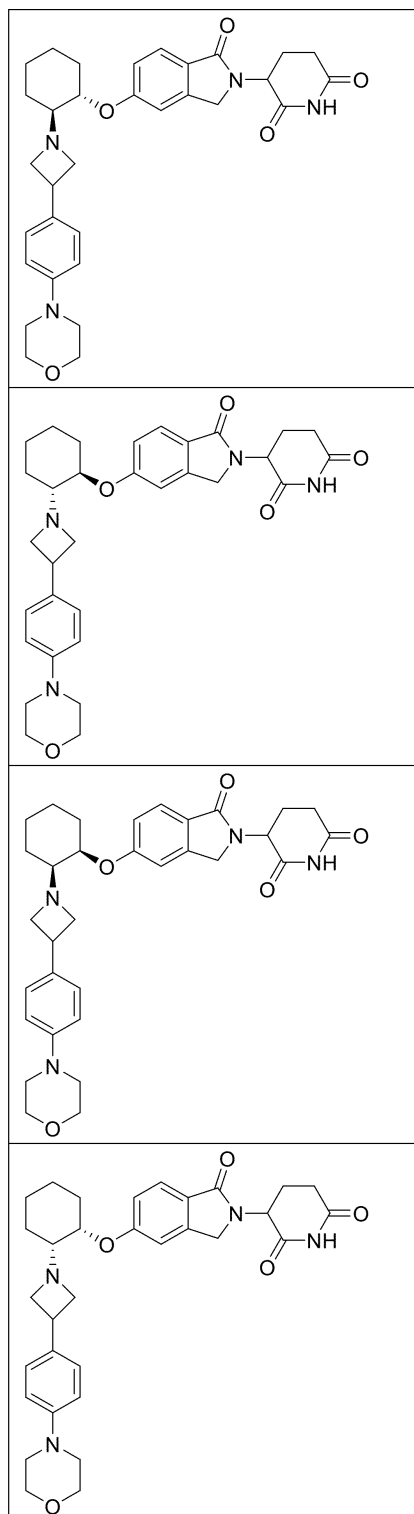
10

20

30

40

50



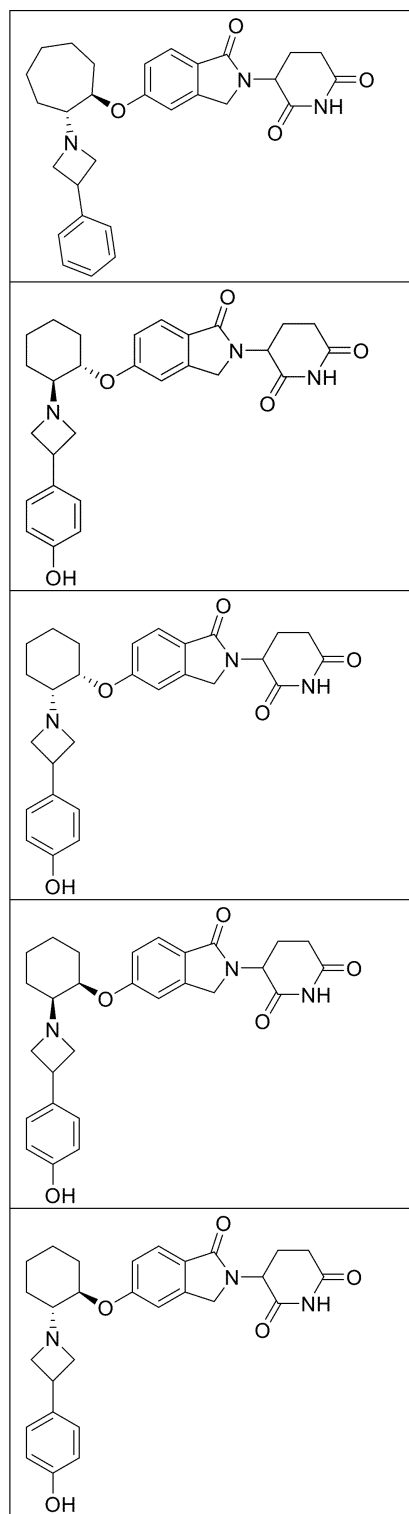
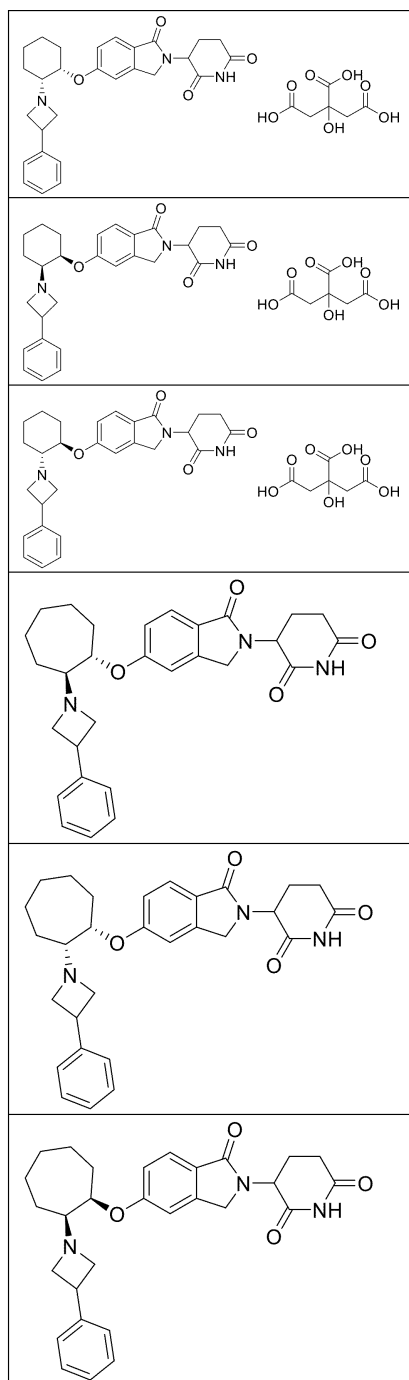
10

20

30

40

50



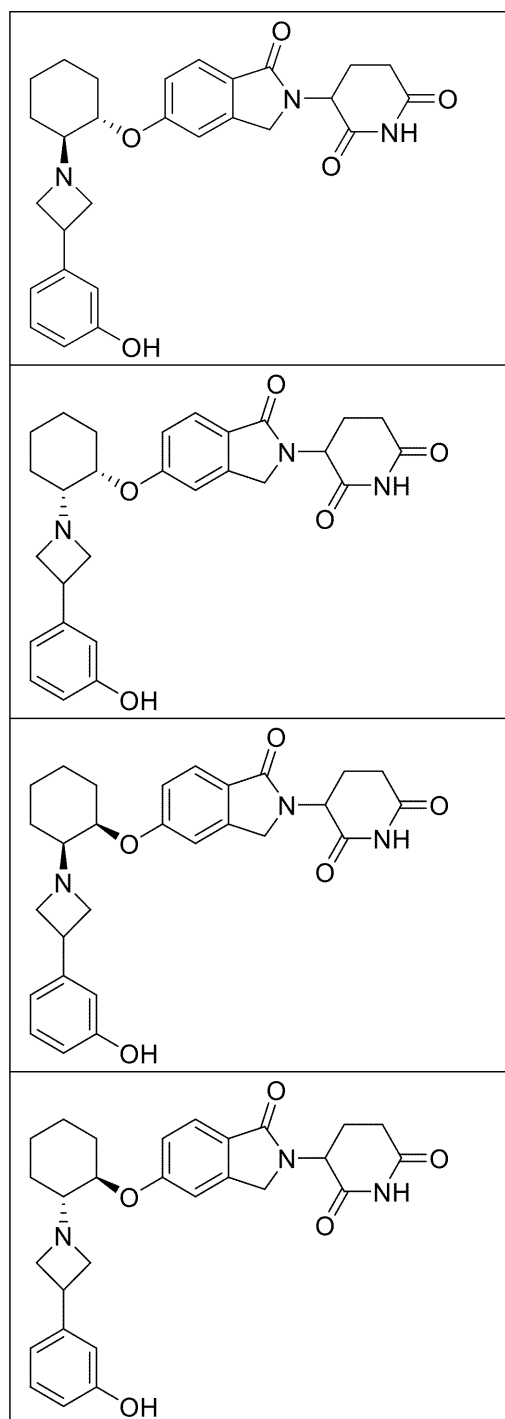
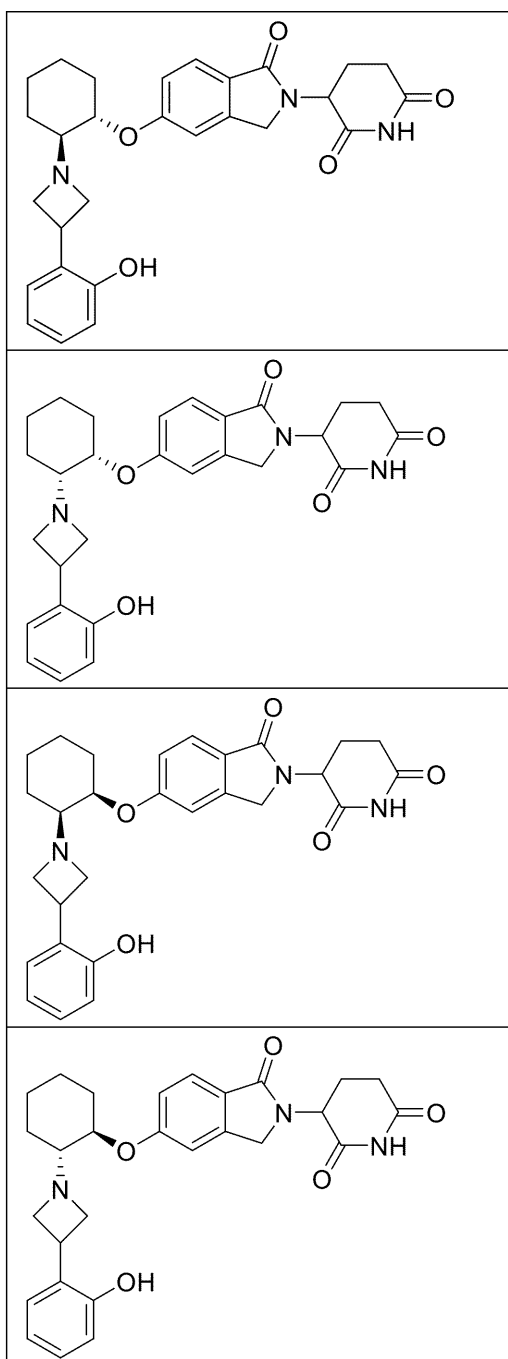
10

20

30

40

50



10

20

30

40

50

【0115】

幾つかの実施形態において、本明細書では、表1Bから選択されるIKZF2を分解する化合物、又はそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体が提供される。

【0116】

【表 3】

表 1 B

#	構造
1	
10	
15	
19	
23	

27	
31	
35	
36	
38	
ジアステレオマー 2	

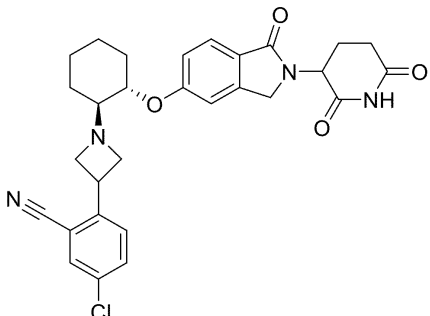
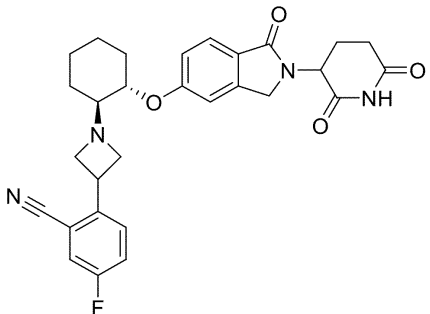
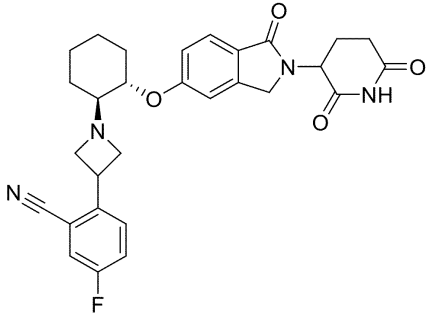
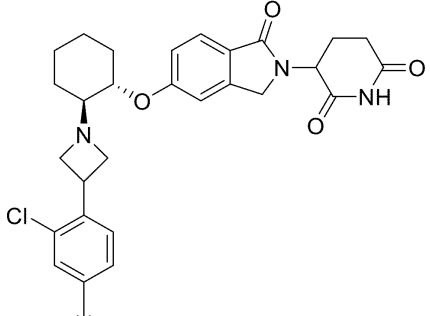
10

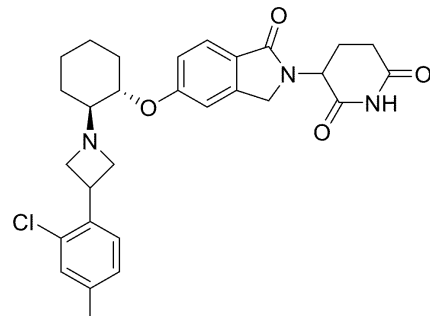
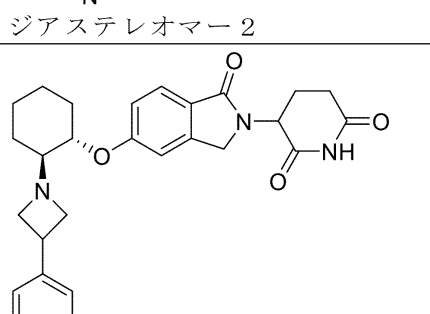
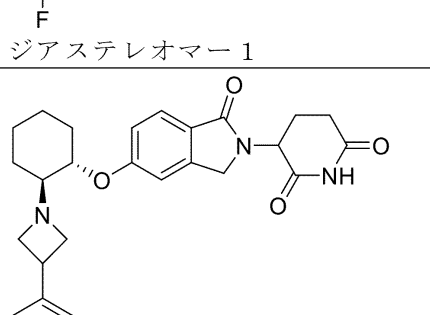
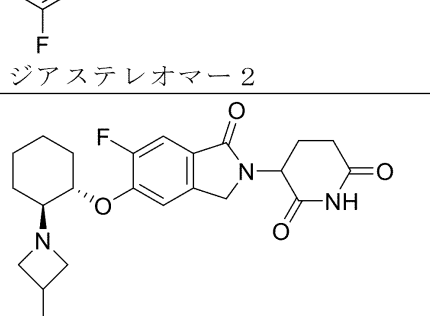
20

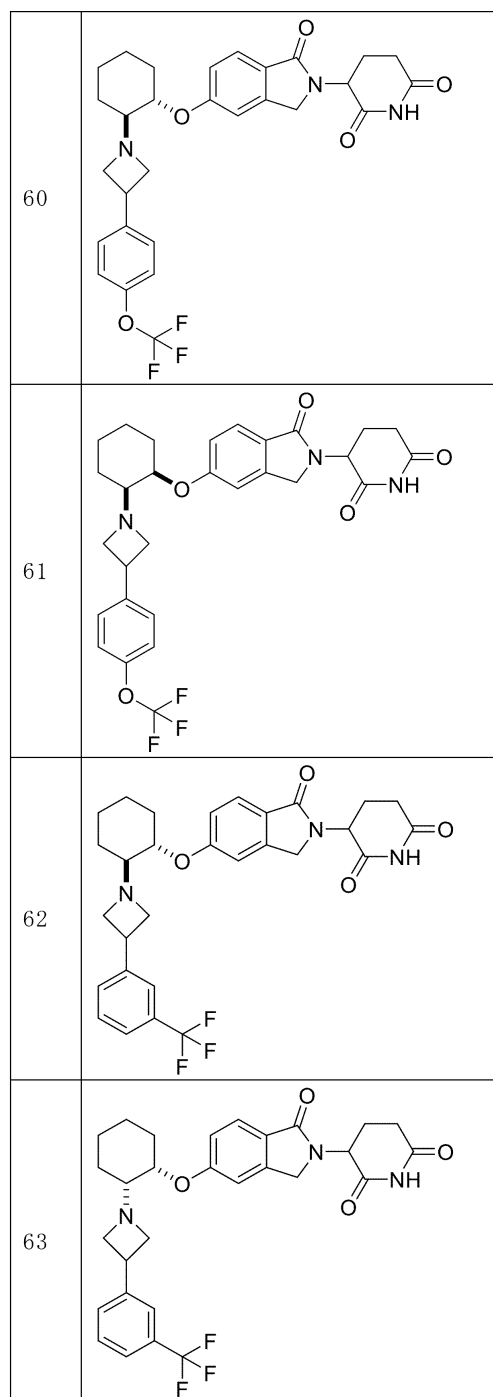
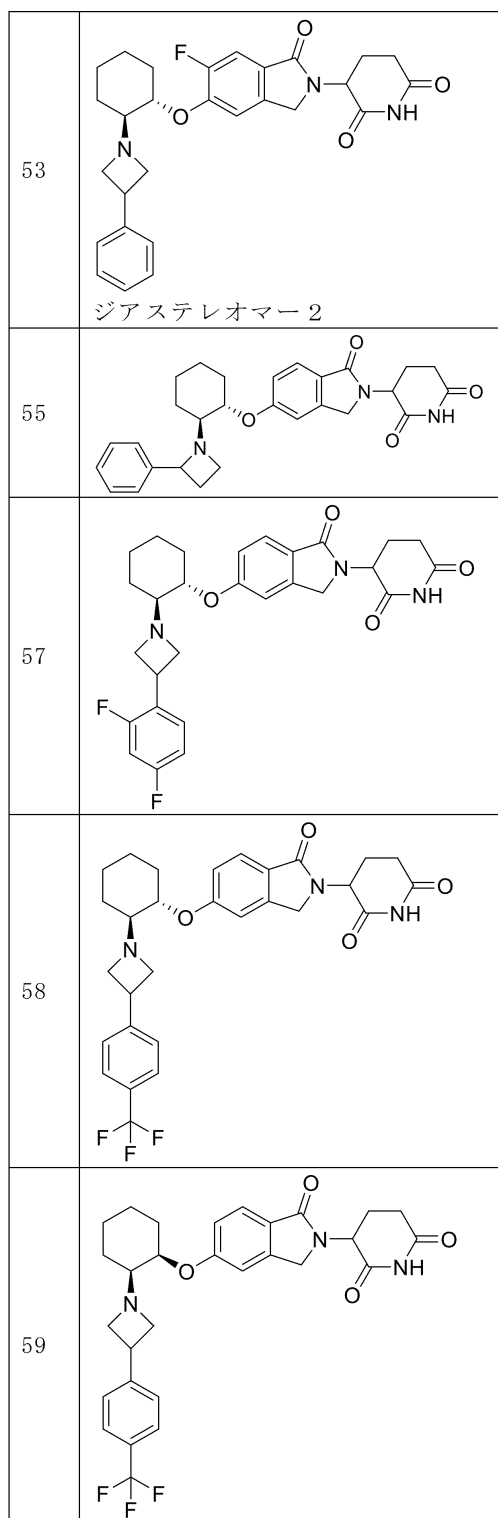
30

40

50

39	 ジアステレオマー 3
44	 ジアステレオマー 2
45	 ジアステレオマー 3
47	 ジアステレオマー 1

48	 ジアステレオマー 2	10
50	 ジアステレオマー 1	20
51	 ジアステレオマー 2	30
52	 ジアステレオマー 1	40



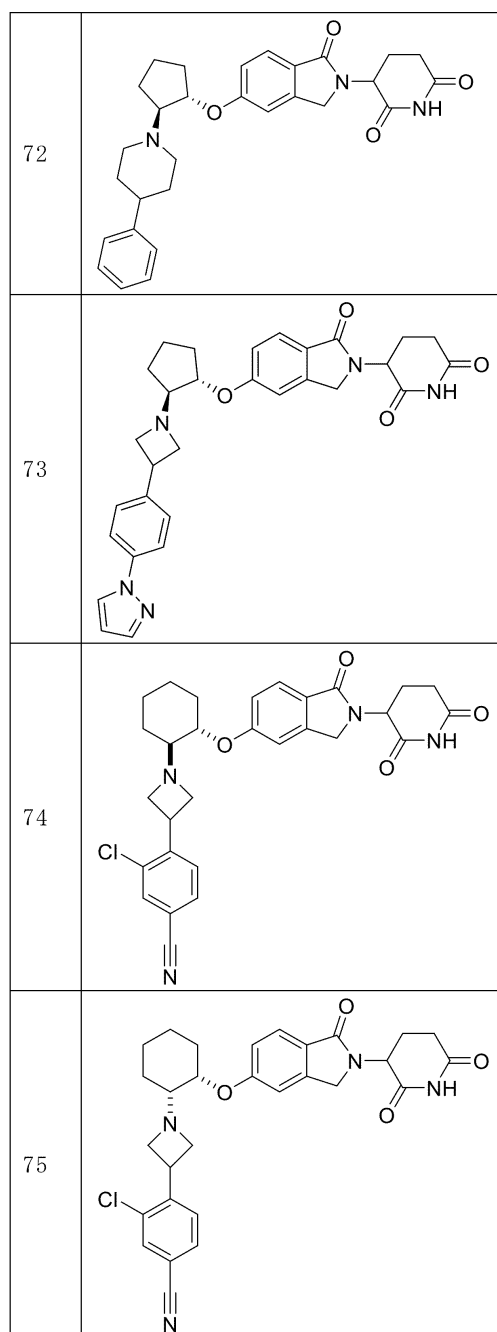
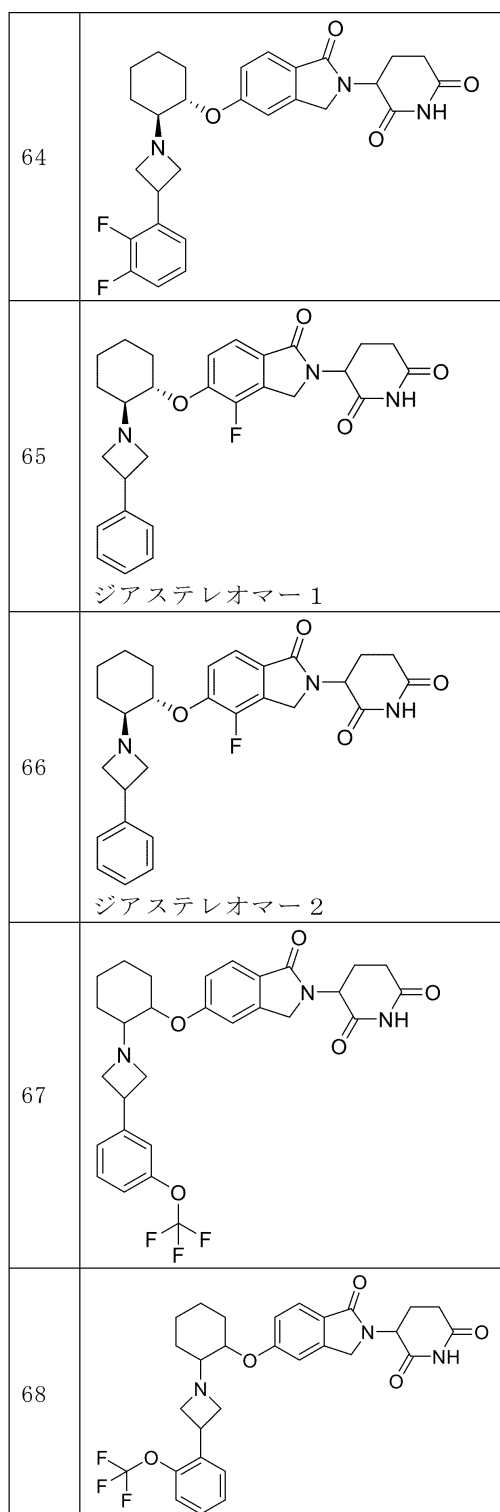
10

20

30

40

50



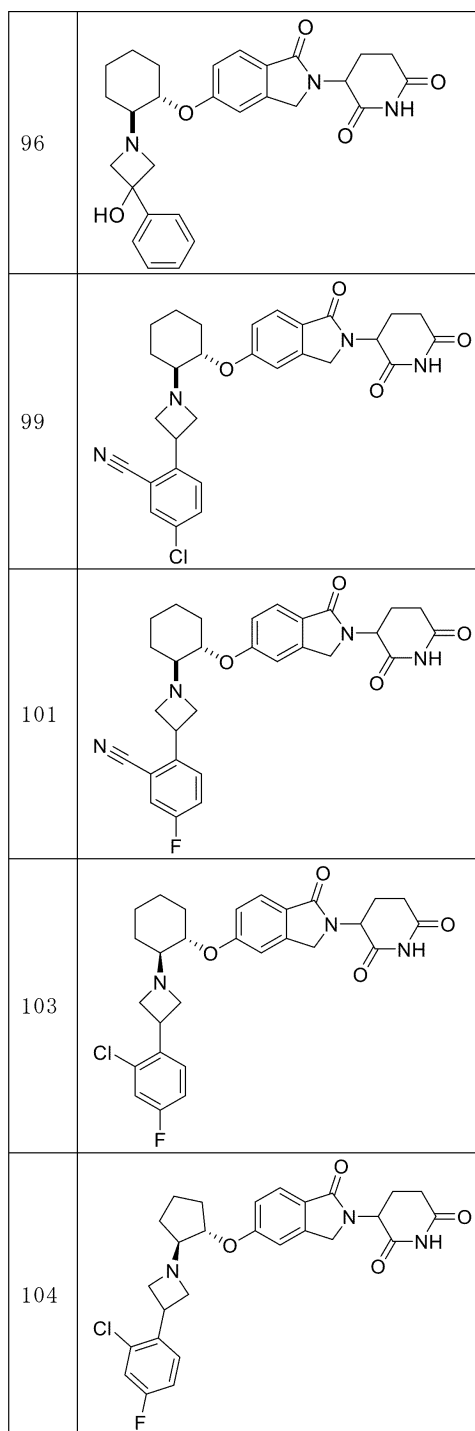
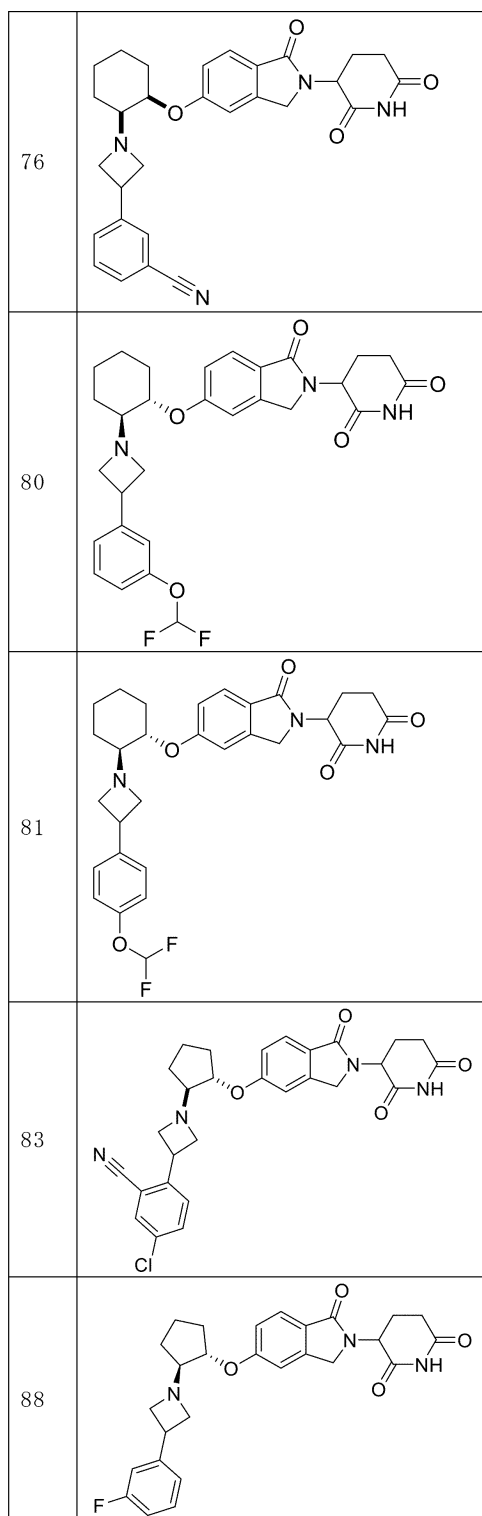
10

20

30

40

50



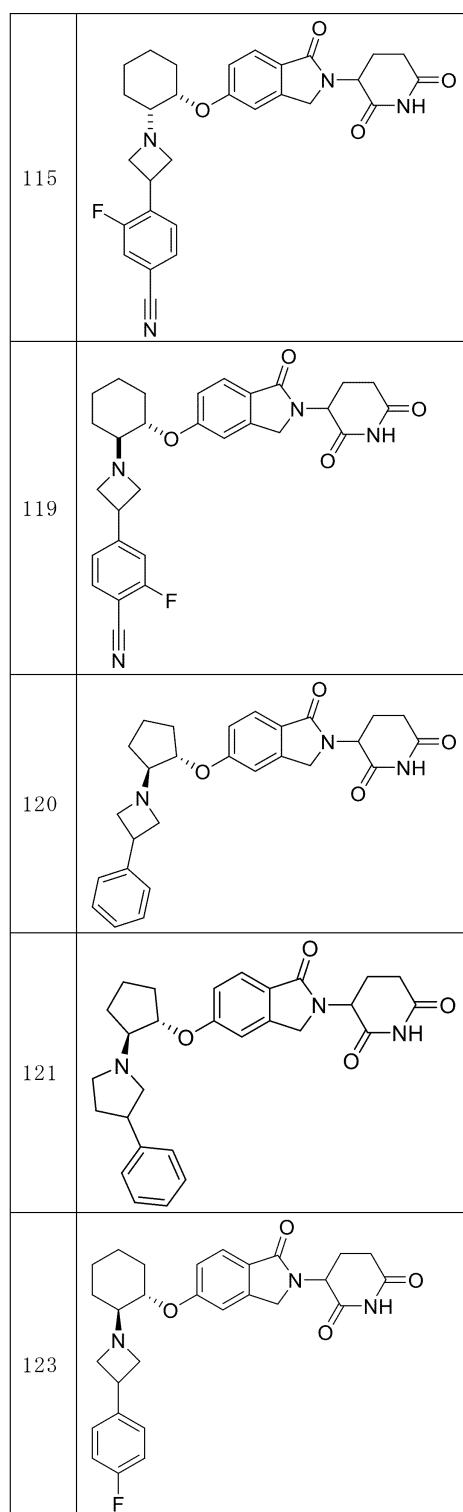
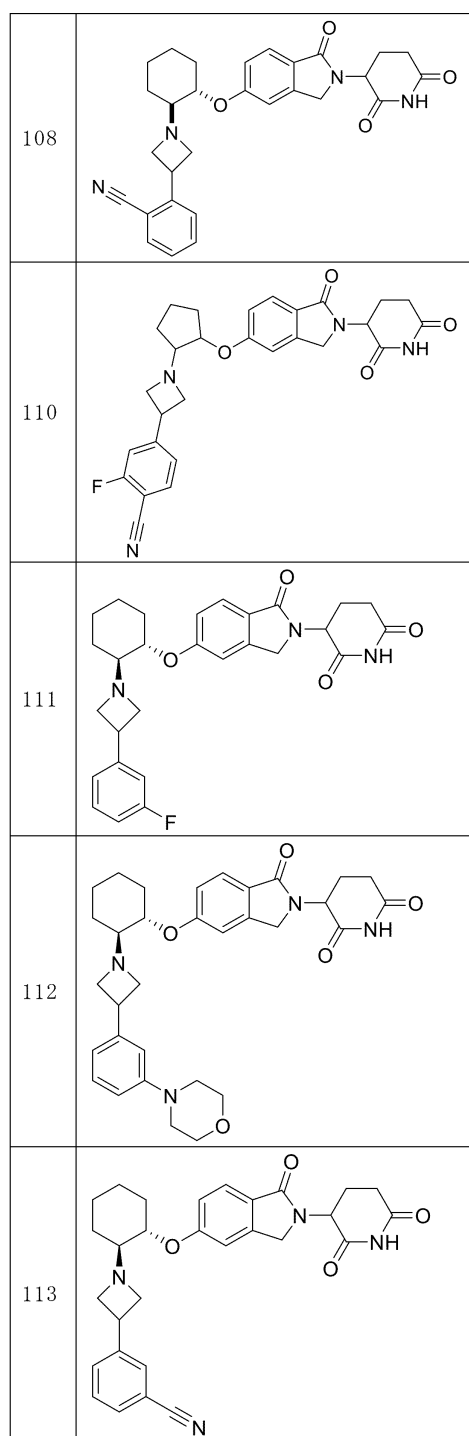
10

20

30

40

50



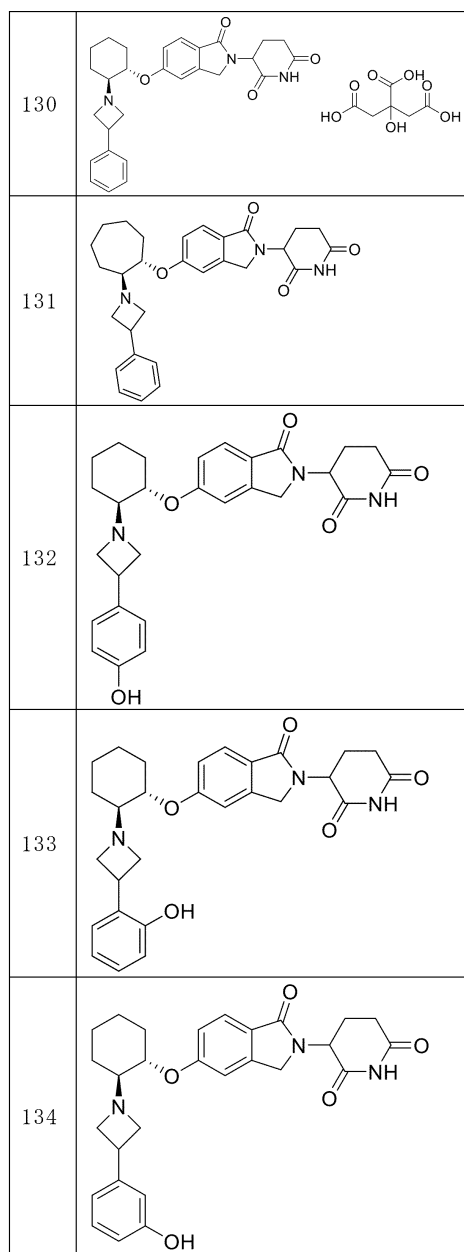
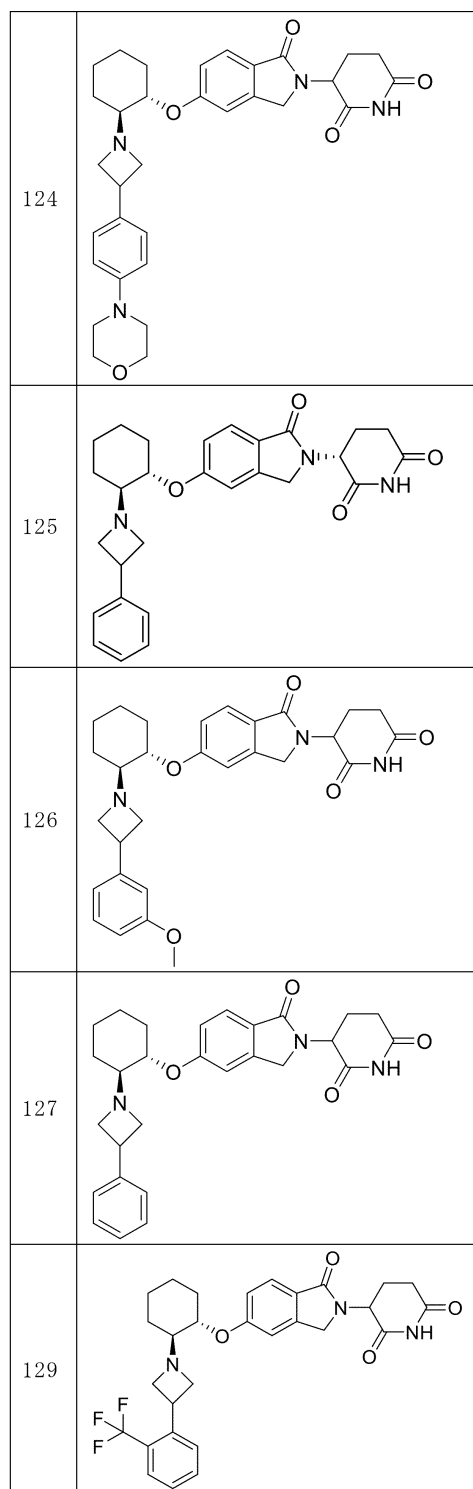
10

20

30

40

50



10

20

30

40

【0117】

一般的な合成方法

本明細書に記載される式Ⅰ、式Ⅱ、式Ⅲ、式Ⅳ、式Ⅴ、及び式Ⅵの化合物を、以下の一般的な方法及び手順を使用して、容易に入手可能な出発物質から調製することができる。典型的なプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物のモル比、溶媒、圧力等）が示される場合、別段の指定がない限り、他のプロセス条件を使用することもできると理解されるであろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物又は溶媒により変動し得るが、当業者であれば、そのような条件を定型的な最適化手順によって決定することができる。

50

【0118】

さらに、当業者には明らかなように、或る特定の官能基が不所望な反応を受けることを防ぐのに、慣例的な保護基が必要となる場合がある。様々な官能基に適した保護基だけでなく、特定の官能基を保護及び脱保護するのに適切な条件も当該技術分野においてよく知られている。例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley, New York, 1999、及びそこで引用される参考文献に、数多くの保護基が記載されている。

【0119】

さらに、当業者には明らかなように、エナンチオマー混合物として得られる中間体及び最終化合物を、キラル選択性を示すキラル固定相を使用した液体クロマトグラフィーによってそれらの別個のエナンチオマーへと分離することができる。適切なキラル固定相だけでなく、キラル分離に適した条件も当該技術分野においてよく知られている。例えば、F. Toda, *Enantiomeric Separation: Fundamentals and Practical Methods*, First Edition, Springer, Dordrecht, 2004、及びそこで引用される参考文献に、数多くの方法が記載されている。

10

【0120】

以下の反应用の出発物質は、一般に知られた化合物であるか、又は既知の手順若しくはそれらの明白な改良処理によって調製することができる。例えば、出発物質の多くは、Sigma Aldrich（米国ミズーリ州セントルイス）、Bachem（米国カリフォルニア州トーランス）、Emka-Chemce（米国ミズーリ州セントルイス）等の商業供給業者から入手可能である。Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, Volumes 1-15 (John Wiley, and Sons, 2016)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, Volumes 1-5, and *Supplementals* (Elsevier Science Publishers, 2001)、*Organic Reactions*, Volumes 1-40 (John Wiley, and Sons, 2019)、*March's Advanced Organic Chemistry*, (John Wiley, and Sons, 8th Edition, 2019)、及びLarock's *Comprehensive Organic Transformations* (VCH Publishers Inc., 1989)等の標準的な参考書に記載される手順又はそれらの明白な改良処理によって、その他のものを調製することができる。

20

【0121】

代表的な化合物の合成

30

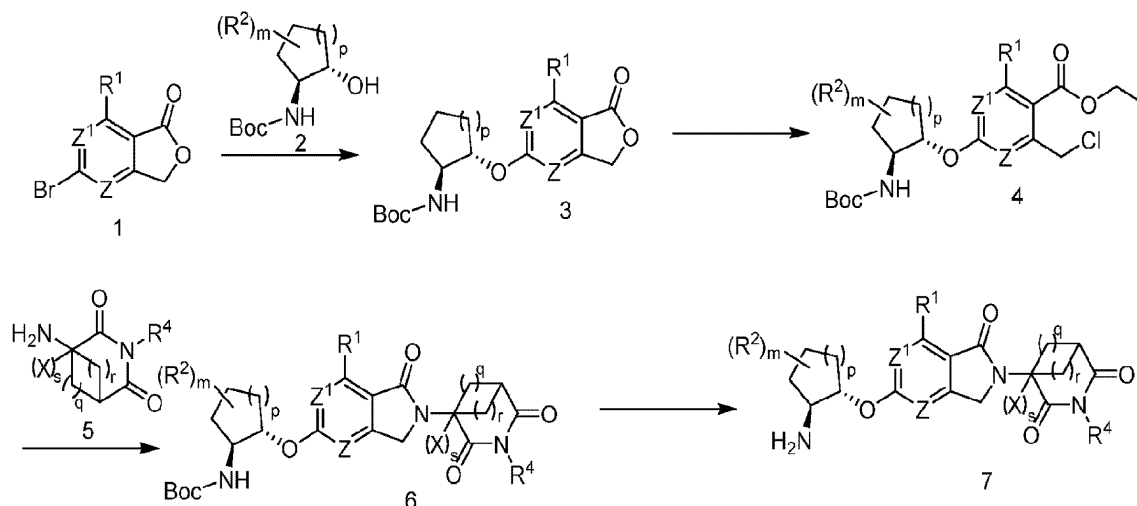
本明細書に記載される化合物の一般的な合成を以下の反応スキームに示す。以下のスキームにおいて、置換基 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{11} 、X、Y、Z、 Z^1 、m、n、p、q、r、s、及びtは、明細書全体にわたって定義される通りである。Qは、脱離基（限定されるものではないが、Br、Cl、I、トリフレート等を含む）である。

【0122】

40

50

【化 3 6】



スキーム1

【0123】

スキーム1に関して、最初の工程において、THF、MeCN、トルエン等のような不活性希釈剤中で、典型的にはIr、Cu(OAc)₂、SmI₂等のような適切な触媒の存在下にて、少なくとも化学量論量の保護されたアミノアルコール（化合物2）と化合物1（CAS番号64169-34-2）（式中、R¹=Hであり、Z及びZ¹はそれぞれCHである）とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、20℃～50℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物3を得ることができる。

【0124】

次の工程において、メタノール、エタノール等のような希釈剤中で、少なくとも化学量論当量の塩化チオニルと化合物3とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、50℃～80℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物6を得ることができる。

【0125】

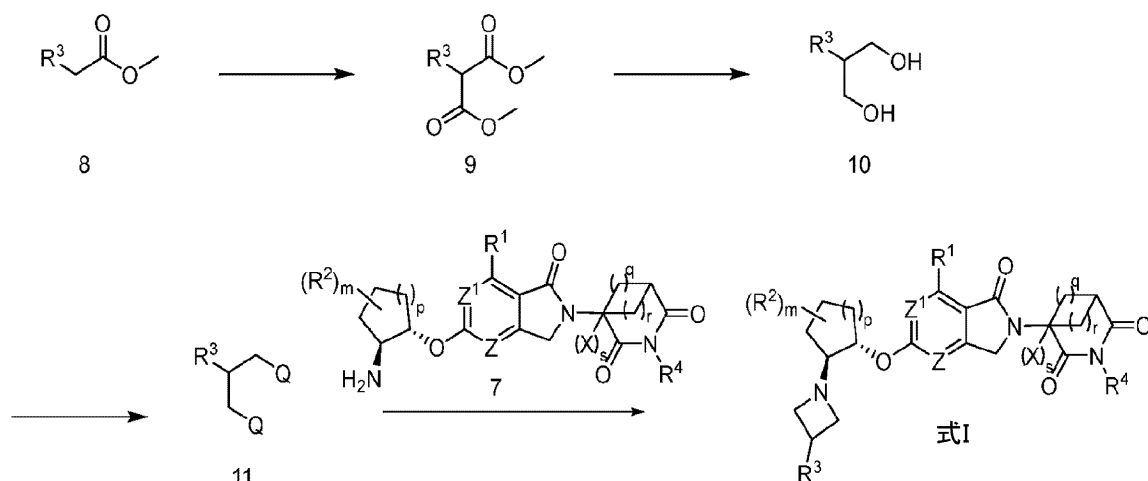
次の工程において、ジクロロメタン、テトラクロロメタン等のような不活性希釈剤中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のような適切な塩基の存在下にて、少なくとも化学量論量の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン・塩酸塩（CAS番号24666-56-6）（式中、R⁴=Hであり、X=Hであり、q=1であり、r=0であり、s=1である）（化合物5）と化合物4とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0℃～30℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物6を得ることができる。

【0126】

最後の工程において、tert-ブトキシカルボニル（BOC）保護基を慣例的な条件によって除去する。BOC基は例示に過ぎず、ベンジル、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、ベンジルオキシカルボニル（Cbz）、p-ニトロベンジルオキシカルボニル等のような他の慣例的なアミノブロッキング基を使用することが可能である。反応が完了したら、反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物7を得ることができ、これを中間体として用いて式Iの化合物を合成する。

【0127】

【化 3 7】



スキーム2

【 0 1 2 8 】

スキーム 2 に関して、最初の工程は慣例的なアセチル化反応であり、ここでは、THF、MeCN 等のような不活性希釈剤中で、水素化ナトリウム、LDA、*n*-BuLi 等のような適切な塩基の存在下にて、少なくとも化学量論当量のアセチル化試薬と酢酸アリール（化合物 8）とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0℃～70℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物 9 を得ることができる。

【 0 1 2 9 】

次の工程において、少なくとも化学量論量の化合物 9 は、THF、MeCN、トルエン等のような不活性希釈剤中で、水素化アルミニウムリチウム、ボラン等のような適切な還元試薬の存在下にある。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0℃～30℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物 10 を得ることができる。

【 0 1 3 0 】

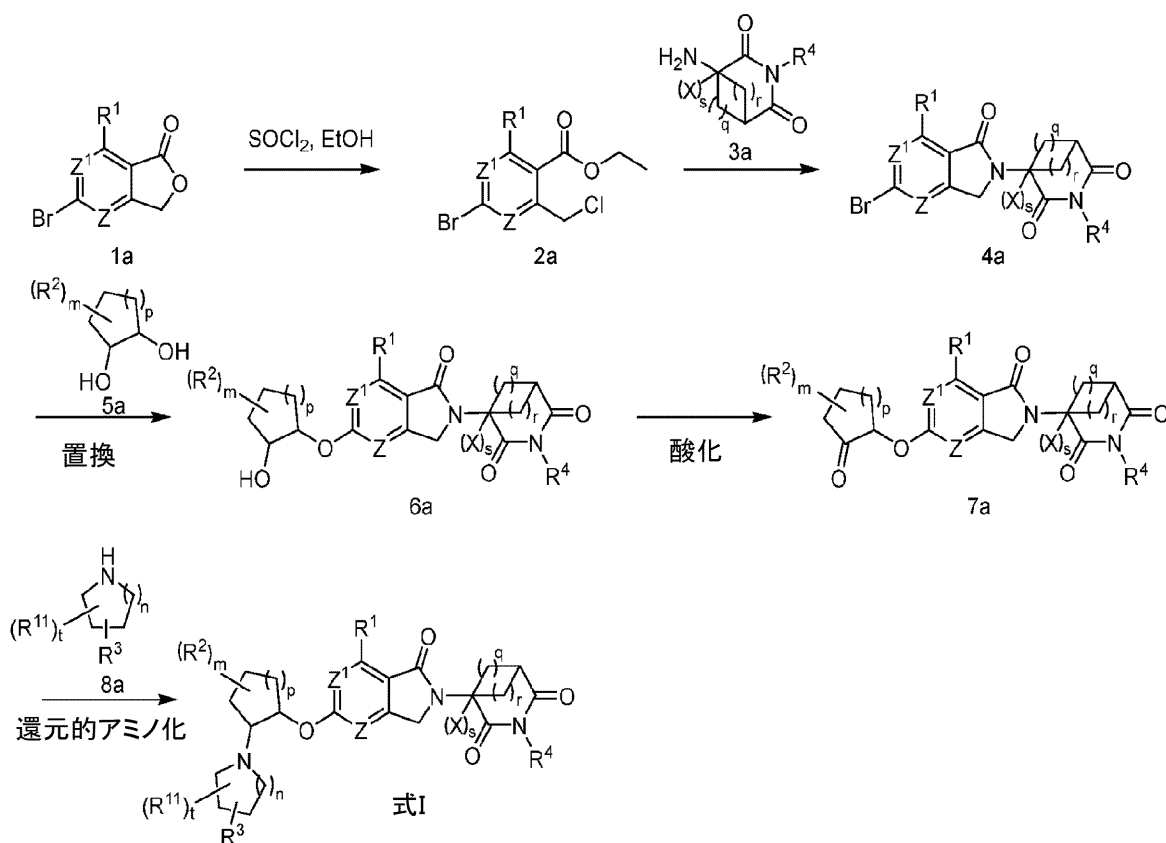
次の工程において、ジオールを適切な脱離基に転化し、T H F、M e C N、トルエン等のような不活性希釈剤中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のような適切な塩基の存在下にて、少なくとも化学量論量の塩化トシルを化合物 1 0 に加える。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0 °C ~ 3 0 °C で反応を維持する。T s 基は例示に過ぎず、ヨード、ブromo、トリフレート、メシレート等のような他の慣例的な脱離基を使用することが可能である。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（H P L C）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物 1 1 を得ることができる。

【 0 1 3 1 】

最後の工程において、THF、MeCN、トルエン等のような不活性希釈剤中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のような適切な塩基の存在下に、少なくとも化学量論量の化合物11を化合物7に加える。典型的には、反応が実質的に完了するまで、80℃～120℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、式Iの化合物を得ることができる。

【 0 1 3 2 】

【化 3 8】



スキーム3

【0133】

幾つかの実施形態において、式I及びその下位式の化合物はスキーム3に示されるように調製される。スキーム3において、最初の工程は慣例的なエステル化反応及び塩素化反応であり、ここでは、メタノール、エタノール等のような希釈剤中で、少なくとも化学量論当量の塩化チオニルと5-ブロモイソベンゾ-1(3H)-オン(CAS番号64169-34-2)(式中、 $R^1 = H$ であり、Z及びZ¹はそれぞれCHである)(化合物1a)とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、50℃～80℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等のような単離／精製プロセスを行って、化合物2aを得ることができる。

【0134】

次の工程において、THF、DMF、MeCN、トルエン等のような不活性希釈剤中で、典型的にはトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、DIEA、ピリジン等のような適切な塩基の存在下にて、少なくとも化学量論量の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン・塩酸塩(CAS番号24666-56-6)(式中、 $R^4 = H$ であり、X=Hであり、 $q = 1$ であり、 $r = 0$ であり、 $s = 1$ である)(化合物3)と化合物2とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、80℃～100℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等のような単離／精製プロセスを行って、化合物4を得ることができる。

【0135】

次の工程において、THF、MeCN、トルエン等のような不活性希釈剤中で、典型的にはIr、Cu(OAc)₂、SmI₂等のような適切な触媒の存在下にて、少なくとも化学量論量の化合物5aと化合物4aとを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、60℃～80℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)等のような単離／精製

プロセスを行って、化合物 6 a を得ることができる。

【0136】

次の工程において、ジョーンズ試薬、mCPBA、デスーマーチンペルヨージナンの使用を含む当該技術分野においてよく知られる慣例的な酸化反応条件下で、少なくとも化学量論量の酸化試薬と化合物 6 a とを合わせる。反応は、典型的には、MeCN、THF、塩化メチレン、トルエン等のような不活性溶媒中で行われる。反応は、典型的には、約 0℃～約 30℃で、例えば薄層クロマトグラフィーによって証明される反応の実質的な完了に十分な時間にわたって行われる。反応が完了したら、反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物 7 a を得ることができる。

10

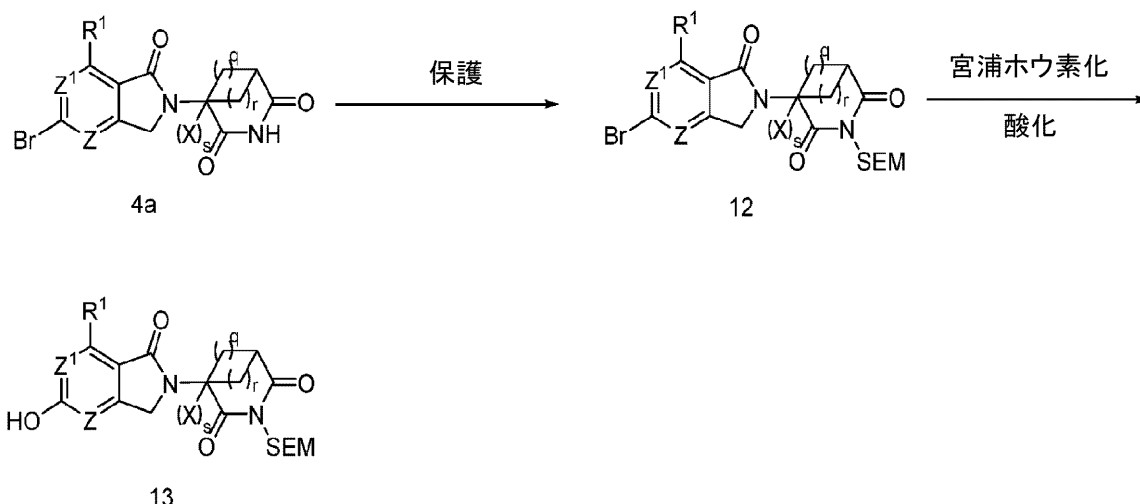
【0137】

最後の工程において、NaCNBH₃、NaBH(OAc)₃、NaBH₄等の使用を含む当該技術分野においてよく知られる慣例的な還元的アミノ化反応条件下で、少なくとも化学量論量の適切なアミン（化合物 8 a）と化合物 7 a とを合わせる。反応は、典型的には、MeCN、MeOH、THF等のような不活性溶媒中で行われる。反応は、典型的には、約 0℃～約 30℃で、例えば薄層クロマトグラフィーによって証明される反応の実質的な完了に十分な時間にわたって行われる。反応が完了したら、反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを任意に使用して、式 I の化合物を得ることができる。

20

【0138】

【化39】



30

スキーム4

【0139】

スキーム 4 に関して、最初の工程は慣例的な保護反応であり、ここでは、DMF、THF、1,4-ジオキサン等のような希釈剤中で、典型的にはトリエチルアミン、DBU、DIEA、ピリジン等のような適切な塩基の存在下にて、少なくとも化学量論当量の 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドと化合物 4 a（CAS 番号 1010100-26-1）（式中、R¹ 及び X = H であり、Z 及び Z¹ はそれぞれ CH であり、q 及び s はそれぞれ 1 であり、かつ r は 0 である）とを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0℃～30℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物 12 を得ることができる。

40

【0140】

次の工程、つまり宮浦ホウ素化反応（J. Org. Chem., 1995, 60, 7508）において、DMSO、1,4-ジオキサン等のような不活性希釈剤中で、PdCl₂(dppf)

50

2、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 等のような適切な触媒の存在下にて、少なくとも化学量論量の化合物 12 とビス（ピナコラト）ジボロンとを合わせる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、 $80^\circ\text{C} \sim 110^\circ\text{C}$ で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行うことができる。

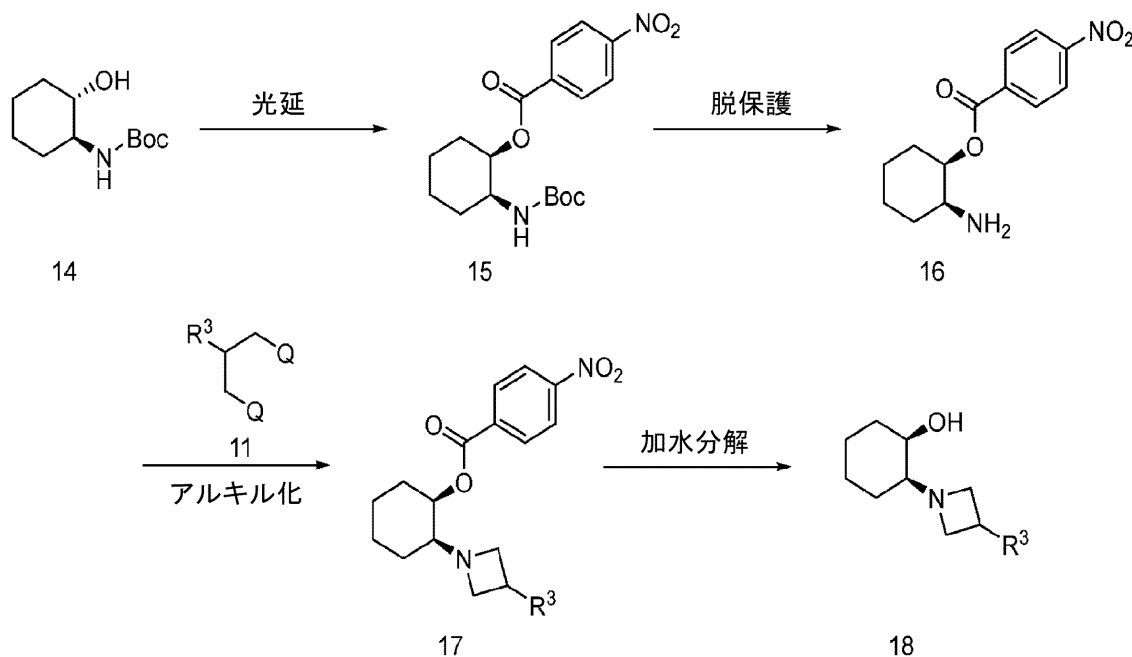
【0141】

過ホウ酸ナトリウム四水和物、過酸化二水素等の存在下で、中間体のボロン酸ピナコールエステルを、アセトン： H_2O 、THF： H_2O 、アセトニトリル： H_2O 等のような水性希釈剤に加える。典型的には、反応が実質的に完了するまで、 $20^\circ\text{C} \sim 40^\circ\text{C}$ で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物 13

10

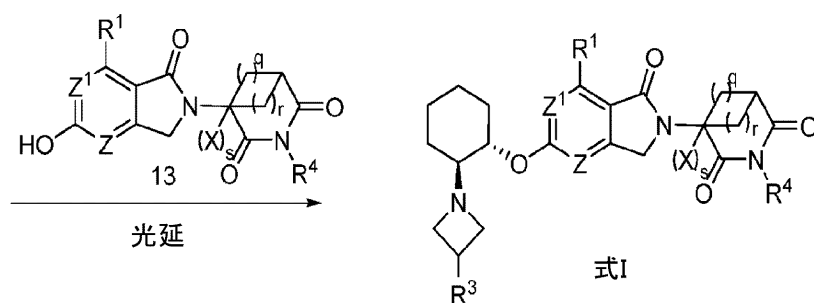
【0142】

【化40】



20

30



40

スキーム5

【0143】

幾つかの実施形態において、式 I 及びその下位式の化合物はスキーム 5 に示されるように調製される。スキーム 5 において、最初の工程は慣例的な光延反応であり、ここでは、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの使用を含む当該技術分野においてよく知られる慣例的な反応条件 (Hughes, D.L. (2004). The Mitsunobu Reaction, Organic Reactions, (Ed.)) 下で、少なくとも化学量論当量の 4-ニトロ安息香酸と tert-ブチル ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメート (化合物 14) (CAS 番号 145166-06-9) とを合わせる。この反応

50

は、典型的には、アセトニトリル、THF、トルエン等のような不活性溶媒中で行われる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0℃～30℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物15を得ることができる。

【0144】

次の工程において、*t*-ブトキシカルボニル（BOC）保護基を慣例的な条件によって除去する。BOC基は例示に過ぎず、ベンジル、9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）、ベンジロキシカルボニル（Cbz）、*p*-ニトロベンジロキシカルボニル等のような他の慣例的なアミノブロッキング基を使用することが可能である。反応が完了したら、反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体

10

【0145】

次の工程において、THF、MeCN、トルエン等のような不活性希釈剤中で、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のような適切な塩基の存在下にて、少なくとも化学量論量の化合物11を化合物16に加える。典型的には、反応が実質的に完了するまで、80℃～120℃で反応を維持する。反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物17を得ることができる。

【0146】

次の工程において、4-ニトロフェニルエステル保護基を塩基性加水分解条件下で除去して、化合物18を得る。4-ニトロフェニルエステル基は例示に過ぎず、ベンジル、エチル、*tert*-ブチル等のような他の慣例的なカルボン酸保護基を使用することができる。反応が完了したら、反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、化合物18を得ることができる。

20

【0147】

最後の工程において、ジエチルアゾジカルボキシレート及びトリフェニルホスフィンの使用を含む当該技術分野においてよく知られる慣例的な光延反応条件（Hughes, D.L. (2004). *The Mitsunobu Reaction, Organic Reactions*, (Ed.).）下で、少なくとも化学量論量の化合物18と化合物13とを合わせる。反応は、典型的には、アセトニトリル、THF、トルエン等のような不活性溶媒中で行われる。典型的には、反応が実質的に完了するまで、0℃～30℃で反応を維持する。反応が完了したら、反応溶液の慣例的な後処理に続いて、結晶化、クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）等のような単離／精製プロセスを行って、式Iの化合物を得ることができる。

30

【0148】

本明細書において使用される他の出発物質は、当該技術分野においてよく知られているか、市販されているか、又は慣例的な合成方法によって調製することができる。

【0149】

方法

40

一実施形態において、本明細書に記載される式I、式II、式III、式IV、式V、及び／又は式VIの化合物及び組成物は、セレブロン活性を調節する方法において有用である。この方法は、有効量の本明細書に記載される化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体、又は上記化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を含む医薬組成物を被験体に投与することを含む。

【0150】

一実施形態において、本明細書に記載される式I、式II、式III、式IV、式V、及び／又は式VIの化合物及び組成物は、IKZF2依存性の疾患若しくは障害、又は少なくとも部分的にIKZF2によって媒介される疾患若しくは障害を治療する方法におい

50

て有用である。この方法は、有効量の本明細書に記載される化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体、又は上記化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を含む医薬組成物を、IKZF2依存性の疾患又は障害に罹患している被験体に投与することを含む。

【0151】

一実施形態において、本明細書に記載される式I、式II、式III、式IV、式V、及び／又は式VIの化合物及び組成物は、（例えば、翻訳終結因子GSTP1に比べて）IKZFを選択的に調節する。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される式I、式II、式III、式IV、式V、及び／又は式VIの化合物及び組成物は、GSTP1に比べてIKZF2を選択的に調節する。

10

【0152】

一実施形態において、IKZF2依存性の疾患又は障害の治療において使用される、本明細書に記載される化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体、又は上記化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を含む医薬組成物が提供される。

【0153】

一実施形態において、上記方法は、低下させることにより疾患又は障害が治療又は改善されるIKZF2タンパク質レベルを低下させる医薬の製造において使用される、本明細書に記載される化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体、又は上記化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を含む医薬組成物に関する。

20

【0154】

一実施形態において、本明細書に記載される方法は、本明細書に記載される化合物のプロドラッグの使用を含む。

【0155】

一実施形態において、上記方法は、セレブロン標的結合用量応答（cereblon target engagement dose response）に必要とされる化合物の濃度IC₅₀が約0.003 μM～約0.06 μMの範囲内である、本明細書に記載されるように使用される、本明細書に記載される化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体、又は上記化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を含む医薬組成物に関する。セレブロン標的結合用量応答IC₅₀は、生物学的実施例に記載されるアッセイによって測定される。幾つかの実施形態において、セレブロン結合濃度は、約0.003 μM～約0.006 μM、約0.005 μM～約0.008 μM、約0.007 μM～約0.01 μM、約0.009 μM～約0.012 μM、約0.012 μM～約0.015 μM、約0.015 μM～約0.018 μM、約0.018 μM～約0.021 μM、約0.021 μM～約0.024 μM、約0.024 μM～約0.027 μM、又は約0.027 μM～約0.030 μMである。幾つかの実施形態において、セレブロン結合濃度は0.015 μM未満である。幾つかの実施形態において、セレブロン結合濃度は0.010 μM未満である。幾つかの実施形態において、セレブロン結合濃度は0.005 μM未満である。

30

40

【0156】

一実施形態において、上記方法は、本明細書に記載される化合物の1 μMの濃度でのIKZF2分解が約25%～99%の範囲内である、本明細書に記載されるように使用される、本明細書に記載される化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体、又は上記化合物、若しくはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を含む医薬組成物に関する。IKZF2分解は、生物学的実施例に記載されるアッセイによって測定される。幾つかの実施形態において、IKZF2分解は、約25%～約50%、約45%～約70%、約65%～約90%、又は約75%～約99%である。幾つかの実施形態において、IKZF2分解は、約

50

25%～約35%、約35%～約45%、約45%～約55%、約55%～約65%、約65%～約75%、約75%～約85%、約85%～約99%である。幾つかの実施形態において、IKZF2分解は60%超である。幾つかの実施形態において、IKZF2分解は70%超である。幾つかの実施形態において、IKZF2分解は80%超である。幾つかの実施形態において、IKZF2分解は90%超である。

【0157】

IKZF2依存性の疾患又は障害の非限定的な例としては、非癌性又は癌性であり得る増殖性疾患又は増殖性障害が挙げられる。

【0158】

非癌状態又は障害の例としては、関節リウマチ；炎症；自己免疫疾患；リンパ増殖性病態；先端巨大症；リウマチ性脊椎炎；骨関節炎；痛風、他の関節炎病態；敗血症；敗血症性ショック；内毒素ショック；グラム陰性敗血症；毒素性ショック症候群；喘息；成人呼吸窮迫症候群；慢性閉塞性肺疾患；慢性肺炎；炎症性腸疾患；クローン病；乾癬；湿疹；潰瘍性大腸炎；脾線維症；肝線維症；急性及び慢性腎疾患；過敏性腸症候群；発熱（pyrexia）；再狭窄；脳性マラリア；脳卒中及び虚血性傷害；神経外傷；アルツハイマー病；ハンチントン病；パーキンソン病；急性及び慢性疼痛；アレルギー性鼻炎；アレルギー性結膜炎；慢性心不全；急性冠症候群；悪液質；マラリア；らい病；リーシュマニア症；ライム病；ライター症候群；急性滑膜炎；筋変性、滑液包炎；腱炎；腱滑膜炎；ヘルニア性、破裂性、又は脱出性椎間板症候群；大理石骨病；血栓症；再狭窄；ケイ肺症；肺類肉腫症；骨粗鬆症等の骨吸収疾患；移植片対宿主反応；多発性硬化症；狼瘡；線維筋痛症；AIDS、並びに帯状疱疹、I型又はII型単純ヘルペス、インフルエンザウイルス及びサイトメガロウイルス等の他のウイルス疾患；並びに真性糖尿病が挙げられるが、これらに限定されない。

【0159】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物は、限定されるものではないが、乳癌、子宮頸癌、結腸及び直腸癌、白血病、肺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、並びに胃部癌を含む癌及びその他の増殖性障害の治療において有用である。或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物は固形腫瘍に対して有効である。

【0160】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物又は組成物は、癌（限定されるものではないが、神経膠芽腫、網膜芽細胞腫、乳癌、子宮頸癌、結腸及び直腸癌、白血病、リンパ腫、肺癌（限定されるものではないが、小細胞肺癌を含む）、黒色腫及び／又は皮膚癌、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌及び胃部癌、膀胱癌、子宮癌、腎臓癌、精巣癌、胃癌、脳癌、肝臓癌、又は食道癌を含む）の治療に有用である。

【0161】

幾つかの実施形態において、癌の例としては、副腎皮質癌、AIDS関連癌、AIDS関連リンパ腫、肛門癌、肛門直腸癌、肛門管の癌、虫垂癌、小児小脳星状細胞腫、小児大脳星状細胞腫、基底細胞癌、皮膚癌（非黒色腫）、胆管癌、肝外胆管癌、肝内胆管癌、膀胱癌、尿膀胱癌、骨関節癌、骨肉腫及び悪性線維性組織球腫、脳癌、脳腫瘍、脳幹神経膠腫、小脳星状細胞腫、大脳星状細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視経路及び視床下部神経膠腫、乳癌、気管支腺腫／カルチノイド、カルチノイド腫瘍、胃腸神経系癌、神経系リンパ腫、中枢神経系癌、中枢神経系リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性骨髄増殖性障害、結腸癌、結腸直腸癌、皮膚T細胞リンパ腫、リンパ系新生物、菌状息肉腫、セザリー症候群、子宮内膜癌、食道癌、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、肝外胆管癌、眼癌、眼内黒色腫、網膜芽細胞腫、胆嚢癌、胃の（胃）癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍神経膠腫、頭頸部癌、肝細胞（肝臓）癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、眼の癌、膵島細胞腫瘍（内分泌

10

20

30

40

50

性脾臓)、カボジ肉腫、腎臓癌、腎臓の癌、腎臓癌、喉頭癌、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性白血病、有毛細胞白血病、口唇癌、肝臓癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、A I D S 関連リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、髄芽腫、黒色腫、眼内(眼)黒色腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、中皮腫、転移性頸部扁平上皮がん、口癌、舌の癌、多発性内分泌腺腫症候群、菌状息肉腫、骨髄異形性症候群、骨髄異形成性／骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病、急性骨髄白血病、多発性骨髄腫、慢性骨髄増殖性障害、鼻咽頭癌、神経芽細胞腫、口の癌、口腔癌、口咽頭癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣低悪性度腫瘍、脾臓癌、脾臓細胞脾臓癌、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、褐色細胞腫、松果体芽腫及びテント上原始神経外胚葉腫瘍、下垂体腫瘍、形質細胞新生物／多発性骨髄腫、胸膜胚芽腫、前立腺癌、直腸癌、腎盂及び尿管の移行上皮癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、ユーイング肉腫ファミリー腫瘍、カボジ肉腫、軟組織肉腫、子宮癌、子宮肉腫、皮膚癌(非黒色腫)、皮膚癌(黒色腫)、メルケル細胞皮膚癌、小腸癌、軟組織肉腫、扁平上皮癌、胃(胃の)癌、テント上原始神経外胚葉腫瘍、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管及び他の泌尿器官の移行上皮癌、妊娠性絨毛腫瘍、尿道癌、子宮内膜子宮癌、子宮肉腫、子宮体癌、陰癌、外陰癌、並びにウィルムス腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0162】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、癌(限定されるものではないが、神経膠芽腫、網膜芽細胞腫、乳癌、子宮頸癌、結腸及び直腸癌、白血病、リンパ腫、肺癌(限定されるものではないが、小細胞肺癌を含む)、黒色腫及び／又は皮膚癌、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌及び胃部癌、膀胱癌、子宮癌、腎臓癌、精巣癌、胃癌、脳癌、肝臓癌、又は食道癌を含む)及び／又は本明細書に記載されるあらゆる他の癌の治療に有用である。

20

【0163】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は、限定されるものではないが、乳癌、子宮頸癌、結腸及び直腸癌、白血病、肺癌、黒色腫、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、並びに胃部癌を含む癌及びその他の増殖性障害の治療において有用である。或る特定の実施形態において、この化合物は固形腫瘍に対して有効である。

30

【0164】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物及び組成物は、脂肪肉腫、神経膠芽腫、膀胱癌、副腎皮質癌、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、非小細胞肺癌、ヒトパピローマウイルス関連子宮頸癌、中咽頭癌、陰茎癌、肛門癌、甲状腺癌、又は陰癌、又はエプスタインバーウイルス関連上咽頭癌、胃部癌、直腸癌、甲状腺癌、ホジキンリンパ腫、又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫等のI K Z F 2依存性の疾患又は障害の治療において有用である。癌は、前立腺癌、乳癌、リンパ腫、白血病、骨髄腫、膀胱癌、結腸癌、皮膚黒色腫、肝細胞癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮頸癌、肺癌、腎癌、多形神経膠芽腫、神経膠腫、甲状腺癌、副甲状腺腫瘍、上咽頭癌、舌癌、脾臓癌、食道癌、胆管癌、胃部癌、軟部組織肉腫、横紋筋肉腫(R M S)、滑膜肉腫、骨肉腫、ラブドイド癌、免疫応答に欠陥がある癌、免疫原性癌、及びユーイング肉腫から選択され得る。一実施形態において、I K Z F 2依存性の疾患又は障害は、非小細胞肺癌(N S C L C)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(T N B C)、上咽頭癌(N P C)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(m s s C R C)、胸腺腫、カルチノイド、及び消化管間質腫瘍(G I S T)から選択される疾患又は障害である。別の実施形態において、癌は、非小細胞肺癌(N S C L C)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(T N B C)、上咽頭癌(N P C)、マイクロサテライト安定性結腸直腸癌(m s s C R C)、胸腺腫、カルチノイド、急性骨髄性白血病、及び消化管間質腫瘍(G I S T)から選択される。別の実施形態において、I K Z F 2依存性の疾患又は障害は、非小細胞肺癌(N S C L C)、黒色腫、トリプルネガティブ乳癌(T N B C)、上咽頭癌(N P C)、及びマイクロサテライト安定性結腸直腸癌(m s s C

40

50

R C) から選択される疾患又は障害である。

【0165】

本開示の化合物を有効量で投与して、被験体における障害を治療又は予防し、及び／又はその発症を予防することができる。

【0166】

概して、本願の化合物を使用する方法は、それを必要とする被験体に治療有効量の本明細書に記載される化合物を投与することを含む。

【0167】

或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物は増殖性疾患（例えば癌、良性新生物、炎症性疾患及び自己免疫疾患）の治療に有用である。或る特定の実施形態においては、本願の治療方法に従って、本明細書に記載されるように上記細胞と化合物又は組成物とを接触させることによって対象の細胞タンパク質、例えば病原性及び発癌性タンパク質のレベルを調節するか、又はそれらの成長を阻害するか、又はタンパク質を分解する。他の実施形態においては、化合物は癌の治療に有用である。

10

【0168】

このため、本願の別の態様においては、本明細書に記載されるような治療有効量の化合物又は組成物を、それを必要とする被験体に投与することを含む、癌を治療する方法が提供される。或る特定の実施形態においては、本明細書に記載されるような治療有効量の化合物又は化合物を含む医薬組成物を、それを必要とする被験体に所望の結果を達成するために必要とされるような量及び時間で投与することを含む、癌を治療する方法が提供される。幾つかの実施形態において、本願の化合物は経口投与又は静脈内投与される。本願の或る特定の実施形態において、化合物又は医薬組成物の「治療有効量」は、腫瘍細胞を死滅させるか又はその成長を阻害するのに効果的な量である。本願の方法による化合物及び組成物は、腫瘍細胞を死滅させるか又はその成長を阻害するのに効果的な任意の量及び任意の投与経路を用いて投与することができる。このため、「腫瘍細胞を死滅させるか又はその成長を阻害するのに効果的な量」という表現は本明細書で 사용되는場合、腫瘍細胞を死滅させるか又はその成長を阻害するのに十分な作用物質の量を指す。必要とされる正確な量は被験体の種、年齢及び全身状態、疾患の重症度、特定の抗癌剤、その投与方法等に応じて被験体によって異なる。本願の或る特定の実施形態において、本明細書に記載される化合物又は医薬組成物の「治療有効量」は標的タンパク質のレベルを低減するのに効果的な量である。本願の或る特定の実施形態において、化合物又は医薬組成物の「治療有効量」は、皮膚細胞を死滅させるか又はその成長を阻害するのに効果的な量である。

20

30

【0169】

或る特定の実施形態において、本方法は治療有効量の化合物又はその薬学的に許容可能な誘導体を、それを必要とする被験体（ヒト又は他の哺乳動物を含むが、これらに限定されない）に投与することを含む。

【0170】

付加的に、本願は化合物の薬学的に許容可能な誘導体、及びこれらの化合物、その医薬組成物又は1つ以上の付加的な治療剤と組み合わせたこれらのいずれかを用いて被験体を治療する方法を提供する。

40

【0171】

本願の別の態様は、患者において増殖障害と関連する疾患又は病態を治療する又はその重症度を軽減する方法であって、上記患者に式Iの化合物又は該化合物を含む組成物を投与する工程を含む、方法に関する。

【0172】

本願の方法による化合物及び組成物を、細胞過剰増殖と関連する癌及び／又は障害の治療に効果的な任意の量及び任意の投与経路を用いて投与することができることが認識される。例えば、化合物を癌の治療に用いる場合、「有効量」という表現は本明細書で 사용되는場合、細胞増殖を阻害するのに十分な作用物質の量を指すか、又は癌の影響を低減するのに十分な量を指す。必要とされる正確な量は被験体の種、年齢及び全身状態、疾患の

50

重症度、特定の抗癌剤、その投与方法等に応じて被験体によって異なる。

【0173】

また、本願は、かかる治療を必要とする被験体に治療有効量の本願の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を投与することによって、それを必要とする被験体における増殖性障害を治療する方法を提供する。増殖性障害は癌又は前癌状態であり得る。本願は、増殖性障害の治療に有用な薬剤の調製のための本願の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体の使用を更に提供する。

【0174】

本願は、かかる治療を必要とする被験体に治療有効量の本願の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体を投与することによって、それを必要とする被験体において増殖性障害を防ぐ方法を提供する。増殖性障害は癌又は前癌状態であり得る。本願は、増殖性障害の予防に有用な薬剤の調製のための本願の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体、及び／又は互変異性体の使用も提供する。

10

【0175】

本明細書で使用される場合、「増殖性障害」という用語は、細胞の無秩序若しくは異常な成長又はその両方が、癌性であっても又は癌性でなくてもよい望ましくない病態又は疾患の発症を引き起こし得る病態を指す。本願の例示的な増殖性障害は、細胞分裂が脱調節されている様々な病態を包含する。増殖性障害の例としては、新生物、良性腫瘍、悪性腫瘍、前癌状態、上皮内腫瘍、被包（encapsulated）腫瘍、転移性腫瘍、液性腫瘍、固形腫瘍、免疫腫瘍、血液腫瘍、癌、癌腫、白血病、リンパ腫、肉腫、及び急速に分裂する細胞が挙げられるが、これらに限定されない。「急速に分裂する細胞」という用語は本明細書で使用される場合、同じ組織内の隣接又は並列細胞間で予想又は観察される速度を超える又は上回る速度で分裂する任意の細胞として規定される。増殖性障害は前癌又は前癌状態を含む。増殖性障害は癌を含む。本明細書で提供される方法は癌を治療するか又はその症状を軽減するのに用いられるのが好ましい。「癌」という用語は固形腫瘍、並びに血液学的腫瘍及び／又は悪性血液疾患を含む。「前癌細胞」又は「前癌性細胞」は前癌又は前癌状態である増殖性障害を呈する細胞である。「癌細胞」又は「癌性細胞」は癌である増殖性障害を呈する細胞である。任意の再現可能な測定手段を用いて癌細胞又は前癌性細胞を同定することができる。癌細胞又は前癌性細胞は、組織サンプル（例えば生検サンプル）の組織学的分類又はグレーディングによって同定することができる。癌細胞又は前癌性細胞は適切な分子マーカーを使用することで同定することができる。

20

30

【0176】

「血液系の増殖性障害」は血液系の細胞を侵す増殖性障害である。血液系の増殖性障害としては、リンパ腫、白血病、骨髓系新生物（myeloid neoplasms）、肥満細胞新生物、骨髓異形成、良性単クローン性免疫グロブリン血症、リンパ腫様肉芽腫症、リンパ腫様丘疹症、真性赤血球増加症、慢性骨髓球性白血病、原発性骨髓化生及び本態性血小板血症を挙げることができる。血液系の増殖性障害には血液系の細胞の過形成、異形成及び化生が含まれ得る。好ましくは、本願の組成物を本願の血液癌又は本願の血液学的増殖性障害からなる群から選択される癌を治療するために使用することができる。本願の血液癌には、多発性骨髓腫、リンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、小児リンパ腫、並びにリンパ球及び皮膚起源のリンパ腫を含む）、白血病（小児白血病、有毛細胞白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髓球性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髓球性白血病、慢性骨髓性白血病、及び肥満細胞白血病を含む）、骨髓系新生物及び肥満細胞新生物が含まれ得る。

40

【0177】

「肺の増殖性障害」は肺の細胞を侵す増殖性障害である。肺の増殖性障害には、肺細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。肺の増殖性障害には、肺癌、肺の前癌又は前癌状態、肺の良性成長又は病変、及び肺の悪性成長又は病変、並びに肺以外の

50

体内の組織及び器官の転移性病変が含まれ得る。好ましくは、本願の組成物を肺癌又は肺の増殖性障害を治療するために使用することができる。肺癌には全ての形態の肺の癌が含まれ得る。肺癌には、悪性肺新生物、上皮内癌、定型カルチノイド腫瘍、及び非定型カルチノイド腫瘍が含まれ得る。肺癌には、小細胞肺癌（「SCLC」）、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、腺扁平上皮癌、及び中皮腫が含まれ得る。肺癌には、「瘢痕癌」、気管支肺胞上皮癌、巨細胞癌、紡錘細胞癌、及び大細胞神経内分泌癌が含まれ得る。肺癌には、組織学的かつ超微細構造の異種性を備える肺新生物（例えば、混合細胞型）が含まれ得る。

【0178】

肺の増殖性障害には、肺細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。肺の増殖性障害には肺癌、肺の前癌状態が含まれ得る。肺の増殖性障害には肺の過形成、化生及び異形成が含まれ得る。肺の増殖性障害としては、アスベスト誘導過形成、扁平上皮化生及び良性反応性中皮化生を挙げることができる。肺の増殖性障害には、重層扁平上皮による円柱上皮の置換え及び粘膜異形成が含まれ得る。タバコの煙及びアスベスト等の吸入性の有害な環境作用物質に曝露された個体は、肺の増殖性障害を発症するリスクが増大している可能性がある。個体が肺の増殖性障害を発症する素因となり得る先行肺疾患としては、慢性間質性肺疾患、壊死性肺疾患、強皮症、リウマチ性疾患、サルコイドーシス、間質性肺炎、結核、反復性肺炎、特発性肺線維症、肉芽腫、石綿症、線維化性肺胞炎及びホジキン病が挙げられる。

【0179】

「結腸の増殖性障害」は結腸の細胞を侵す増殖性障害である。結腸の増殖性障害は結腸癌であるのが好ましい。好ましくは、本願の組成物を結腸癌又は結腸の増殖性障害を治療するために使用することができる。結腸癌には全ての形態の結腸の癌が含まれ得る。結腸癌には散発性結腸癌及び遺伝性結腸癌が含まれ得る。結腸癌には悪性結腸新生物、上皮内癌、定型カルチノイド腫瘍、及び非定型カルチノイド腫瘍が含まれ得る。結腸癌には腺癌、扁平上皮癌、及び腺扁平上皮癌が含まれ得る。結腸癌は遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツーージェガス症候群、ターコット症候群及び若年性ポリポーシスからなる群から選択される遺伝症候群に関連するものとして挙げることができる。結腸癌は遺伝性非ポリポーシス結腸直腸癌、家族性腺腫性ポリポーシス、ガードナー症候群、ポイツーージェガス症候群、ターコット症候群及び若年性ポリポーシスからなる群から選択される遺伝症候群により引き起こされるものとして挙げることができる。

【0180】

結腸の増殖性障害には結腸細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。結腸の増殖性障害としては、結腸癌、結腸の前癌状態、結腸の腺腫性ポリープ及び結腸の異時性病変を挙げることができる。結腸の増殖性障害には腺腫が含まれ得る。結腸の増殖性障害は結腸の過形成、化生及び異形成によって特性化することができる。個体が結腸の増殖性障害を発症する素因となり得る先行結腸疾患には先行結腸癌が含まれ得る。個体が結腸の増殖性障害を発症する素因となり得る現行疾患としては、クローン病及び潰瘍性大腸炎を挙げることができる。結腸の増殖性障害はp53、ras、FAP及びDCCからなる群から選択される遺伝子の突然変異と関連し得る。個体はp53、ras、FAP及びDCCからなる群から選択される遺伝子の突然変異の存在のために結腸の増殖性障害を発症するリスクが上昇している可能性がある。

【0181】

「膵臓の増殖性障害」は膵臓の細胞を侵す増殖性障害である。膵臓の増殖性障害には、膵臓細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。膵臓の増殖性障害には膵臓癌、膵臓の前癌又は前癌状態、膵臓の過形成及び膵臓の異形成、膵臓の良性成長又は病変、及び膵臓の悪性成長又は病変、並びに膵臓以外の体内の組織及び器官の転移性病変が含まれ得る。膵臓癌には全ての形態の膵臓の癌が含まれる。膵臓癌には、管状腺癌、腺扁平上皮癌、多形性巨細胞癌、粘液腺癌、破骨細胞様巨細胞癌、粘液性嚢腺癌、腺房癌、分

類不能型大細胞癌、小細胞癌、臍芽腫、乳頭新生物、粘液性嚢胞腺腫、乳頭嚢胞新生物、及び漿液性嚢胞腺腫が含まれ得る。臍臓癌には、組織学的かつ超微細構造の異種性を備える臍臓新生物（例えば、混合細胞型）も含まれ得る。

【0182】

「前立腺の増殖性障害」は前立腺の細胞を侵す増殖性障害である。前立腺の増殖性障害には、前立腺細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。前立腺の増殖性障害には前立腺癌、前立腺の前癌又は前癌状態、前立腺の良性成長又は病変、及び前立腺の悪性成長又は病変、並びに前立腺以外の体内の組織及び器官の転移性病変が含まれ得る。前立腺の増殖性障害には前立腺の過形成、化生及び異形成が含まれ得る。

【0183】

「皮膚の増殖性障害」は皮膚の細胞を侵す増殖性障害である。皮膚の増殖性障害は、皮膚細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。皮膚の増殖性障害には皮膚の前癌又は前癌状態、皮膚の良性成長又は病変、黒色腫、悪性黒色腫、及び他の皮膚の悪性成長又は病変、並びに皮膚以外の体内の組織及び器官の転移性病変が含まれ得る。皮膚の増殖性障害には皮膚の過形成、化生及び異形成が含まれ得る。

【0184】

「卵巣の増殖性障害」は卵巣の細胞を侵す増殖性障害である。卵巣の増殖性障害には、卵巣の細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。卵巣の増殖性障害には卵巣の前癌又は前癌状態、卵巣の良性成長又は病変、卵巣癌、卵巣の悪性成長又は病変、並びに卵巣以外の体内の組織及び器官の転移性病変が含まれ得る。皮膚の増殖性障害には卵巣の細胞の過形成、化生及び異形成が含まれ得る。

【0185】

「乳房の増殖性障害」は乳房の細胞を侵す増殖性障害である。乳房の増殖性障害には、乳房細胞に影響を与える全ての形態の増殖性障害が含まれ得る。乳房の増殖性障害には乳房癌、乳房の前癌又は前癌状態、乳房の良性成長又は病変、及び乳房の悪性成長又は病変、並びに乳房以外の体内の組織及び器官の転移性病変が含まれ得る。乳房の増殖性障害には乳房の過形成、化生及び異形成が含まれ得る。

【0186】

治療対象の癌は対癌米国合同委員会（AJCC）のTNM分類体系に従ってステージングすることができ、ここで腫瘍（T）ではTX、T1、T1mic、T1a、T1b、T1c、T2、T3、T4、T4a、T4b、T4c又はT4dのステージが割り当てられ、所属リンパ節（N）ではNX、N0、N1、N2、N2a、N2b、N3、N3a、N3b又はN3cのステージが割り当てられ、遠隔転移（M）ではMX、M0又はM1のステージを割り当てることができる。治療対象の癌は、対癌米国合同委員会（AJCC）分類に従ってステージI、ステージIIA、ステージIIB、ステージIIIA、ステージIIIB、ステージIIIC又はステージIVとしてステージングすることができる。治療対象の癌には、AJCC分類に従って悪性度GX（例えば、悪性度を判断することができない）、悪性度1、悪性度2、悪性度3又は悪性度4として悪性度を割り当てることができる。治療対象の癌はpNX、pN0、pN0（I-）、pN0（I+）、pN0（mol-）、pN0（mol+）、pN1、pN1（mi）、pN1a、pN1b、pN1c、pN2、pN2a、pN2b、pN3、pN3a、pN3b又はpN3cというAJCCの病理学的分類（pN）に従ってステージングすることができる。

【0187】

治療対象の癌は直径が約2センチメートル以下であると決定された腫瘍を含み得る。治療対象の癌は直径が約2センチメートル～約5センチメートルであると決定された腫瘍を含み得る。治療対象の癌は直径が約3センチメートル以上であると決定された腫瘍を含み得る。治療対象の癌は直径が5センチメートル超であると決定された腫瘍を含み得る。治療対象の癌は顕微鏡像によって高分化、中分化、低分化又は未分化として分類することができる。治療対象の癌は、顕微鏡像によって有糸分裂数（例えば細胞分裂の量）又は核多形性（例えば細胞の変化）に関して分類することができる。治療対象の癌は、顕微鏡像に

10

20

30

40

50

よって壊死領域（例えば、瀕死又は変性細胞の領域）を伴うとして分類することができる。治療対象の癌は異常な核型を有する、異常な染色体数を有する又は外観が異常な1つ以上の染色体を有するとして分類することができる。治療対象の癌は異数体、3倍体、4倍体であるとして又は倍数性変化を有するとして分類することができる。治療対象の癌は染色体転座、又は染色体全体の欠失若しくは重複、又は染色体の一部の欠失、重複若しくは増幅の領域を有するとして分類することができる。

【0188】

治療対象の癌はDNAサイトメトリー、フローサイトメトリー又はイメージサイトメトリーによって評価することができる。治療対象の癌は細胞の10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%が細胞分裂の合成段階（例えば細胞分裂のS期）にあるとしてタイピングすることができる。治療対象の癌は低S期画分又は高S期画分を有するとしてタイピングすることができる。

10

【0189】

本明細書で使用される場合、「正常細胞」は「増殖性障害」の一部として分類することができない細胞である。正常細胞には、望ましくない病態又は疾患の発症を引き起こす可能性がある無秩序若しくは異常な成長又はその両方が見られない。好ましくは、正常細胞は通常は機能的な細胞周期チェックポイント制御機構を有する。

【0190】

当業者は本明細書で論考される既知の技法又は同等の技法の詳細な説明について一般参照文書を参照することができる。これらの文書としては、Ausubel et al., *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley and Sons, Inc. (2005)、Sambrook et al., *Molecular Cloning, A Laboratory Manual* (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, N.Y. (2000)、Coligan et al., *Current Protocols in Immunology*, John Wiley & Sons, N.Y., Erma et al., *Current Protocols in Pharmacology*, John Wiley & Sons, N.Y., Fingl et al., *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (1975)、Remington's *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 18th edition (1990)が挙げられる。これらの文書は、当然ながら本願の態様を行う又は用いるためにも参照することができる。

20

【0191】

或る特定の実施形態において、本願の化合物は増殖性疾患（例えば癌、良性新生物、炎症性疾患及び自己免疫疾患）の治療に有用である。或る特定の実施形態において、本願の治療方法に従って、本明細書に記載されるように上記細胞と化合物又は組成物とを接触させることによって対象の細胞タンパク質、例えば病原性及び発癌性タンパク質のレベルを調節するか、又はそれらの成長を阻害する。他の実施形態においては、化合物は癌の治療に有用である。

30

【0192】

或る特定の実施形態において、本方法は治療有効量の化合物又はその薬学的に許容可能な誘導体を、それを必要とする被験体（ヒト又は動物を含むが、これらに限定されない）に投与することを含む。

40

【0193】

付加的に、本願は化合物の薬学的に許容可能な誘導体、及びこれらの化合物、その医薬組成物又は1つ以上の付加的な治療剤と組み合わせたこれらのいずれかを用いて被験体を治療する方法を提供する。

【0194】

例えば、本明細書に開示される化合物と併用することができる他の療法又は抗癌剤としては、数例挙げると外科手術、放射線療法、内分泌療法、生体応答調節剤（数例挙げると、インターフェロン、インターロイキン、及び腫瘍壊死因子（TNF））、温熱療法及び寒冷療法、任意の有害作用を減弱する作用物質（例えば、制吐剤）、並びにアルキル化薬（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミ

50

ド)、代謝拮抗薬(メトトレキサート)、プリン拮抗薬及びピリミジン拮抗薬(6-メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、シタラビン、ゲムシタビン)が挙げられるが、これらに限定されない他の認可済み化学療法薬、紡錘体毒(ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンORELビン、パクリタキセル)、ポドフィロトキシン(エトポシド、イリノテカン、トポテカン)、抗生物質(ドキシソルピシン、ブレオマイシン、マイトマイシン)、ニトロソウレア(カルムスチン、ロムスチン)、無機イオン(シスプラチン、カルボプラチン)、酵素(アスパラギナーゼ)、並びにホルモン(タモキシフェン、ロイプロリド、フルタミド、及びメゲストロール)が挙げられる。癌療法の概要のより包括的な論考については、The Merck Manual, Twentieth Ed. 2020(その内容全体が引用することにより本明細書の一部をなす)を参照されたい。国立癌研究所(NCI)のウェブサイト(www.nci.nih.gov)、及びFDAの承認済みの抗腫瘍薬(oncology drugs)のリストについてはアメリカ食品医薬品局(FDA)のウェブサイト(www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe)も参照されたい。

10

【0195】

或る特定の実施形態において、本明細書に開示される化合物を含む医薬組成物は1つ以上の付加的な治療活性成分(例えば、化学療法薬及び/又は苦痛緩和剤)を更に含む。本願の目的上、「苦痛緩和剤」という用語は疾患の症状及び/又は治療計画の副作用の緩和に重点を置くが、治療的でない治療を指す。例えば、苦痛緩和治療は鎮痛剤、制嘔吐剤及び吐き気止め薬(anti-sickness drugs)を包含する。加えて、化学療法、放射線療法及び外科手術は全て姑息的に(palliatively)(すなわち治療することなく症状を低減するために、例えば腫瘍を縮小し、苦痛(pressure)、出血、疼痛及び癌の他の症状を低減するために)用いることができる。

20

【0196】

投与、医薬組成物

開示された化合物及び医薬組成物の投与を、療法剤についてのあらゆる投与方式を介して達成することができる。これらの方式としては、経口投与方式、鼻内投与方式、非経口投与方式、経皮投与方式、皮下投与方式、腔内投与方式、口腔投与方式、直腸内投与方式、又は局所投与方式等の全身投与又は局所投与が挙げられる。

【0197】

意図される投与方式に応じて、開示された組成物は、場合によっては単位投薬量で、慣例的な薬務と一貫して、例えば、注射剤、錠剤、坐剤、丸剤、徐放性カプセル剤、エリキシル剤、チンキ剤、乳液剤、シロップ剤、粉剤、液剤、懸濁液剤等のような固体剤形、半固体剤形、又は液体剤形であり得る。同様に、これらを、静脈内(ボラス及び注入の両方で)、腹腔内、皮下、又は筋肉内の形態で、製薬分野における当業者によく知られる形態を全て使用して投与することもできる。

30

【0198】

例示的な医薬組成物は、本開示の化合物と、薬学的に許容可能な担体、例えばa)希釈剤、例えば精製水、トリグリセリド油、例えば水素化植物油若しくは部分水素化植物油、又はそれらの混合物、トウモロコシ油、オリーブ油、ヒマワリ油、ベニバナ油、魚油、例えばEPA若しくはDHA、又はそれらのエステル若しくはトリグリセリド若しくはそれらの混合物、オメガ-3脂肪酸又はその誘導体、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、ナトリウム、サッカリン、グルコース及び/又はグリシン、b)滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩又はカルシウム塩、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、及び/又はポリエチレングリコール、錠剤の場合にまた所望であれば、c)結合剤、例えばケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、炭酸マグネシウム、天然糖、例えばグルコース又はβ-ラクトース、トウモロコシ甘味料、天然ゴム及び合成ゴム、例えばアカシア、トラガカント又はアルギン酸ナトリウム、ワックス、及び/又はポリビニルピロリドン、d

40

50

崩壊剤、例えばデンプン、寒天、メチルセルロース、ベントナイト、キサンタンガム、アルギン酸若しくはそのナトリウム塩、又は発泡性混合物、e) 吸収剤、着色剤、フレーバー剤及び甘味料、f) 乳化剤又は分散剤、例えば Tween 80、Labrasol、HPMC、DOSS、caproyl 909、labrafac、labrafil、peceol、transcutol、capmul MCM、capmul PG-12、captex 355、gelucire、ビタミンE TGPS、又は他の許容可能な乳化剤、及び／又はg) 化合物の吸収を増強する作用物質、例えばシクロデキストリン、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、PEG 400、PEG 200とを含む錠剤及びゼラチンカプセル剤である。

【0199】

液体の、特に注射可能な組成物を、例えば、溶解、分散等によって調製することができる。例えば、開示された化合物を、例えば、水、生理食塩水、デキストロース水溶液、グリセロール、エタノール等のような薬学的に許容可能な溶媒中に溶解するか、又はそれと混合することにより、注射可能な等張溶液又は等張懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン粒子、又は血清タンパク質等のタンパク質を使用して、開示された化合物を可溶化することができる。

【0200】

開示された化合物を、担体としてプロピレングリコール等のポリアルキレングリコールを使用して、脂肪エマルジョン又は脂肪懸濁液から調製され得る坐剤として製剤化することもできる。

【0201】

開示された化合物を、小型単層小胞、大型単層小胞、及び多層小胞等のリポソーム送達系の形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリルアミン、又はホスファチジルコリンを含有する様々なリン脂質から形成され得る。

【0202】

幾つかの実施形態において、米国特許第5,262,564号（引用することによりその全体が本明細書の一部をなす）に記載されるように、脂質成分の被膜を薬剤の水溶液で水和して、薬剤を封入する脂質層を形成する。

【0203】

開示された化合物を、開示された化合物がカップリングされた個々の担体としてモノクローナル抗体を使用することによって送達することもできる。開示された化合物を、標的化可能な薬剤担体としての可溶性ポリマーとカップリングさせることもできる。このようなポリマーとしては、ポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアspanアミドフェノール（polyhydroxyethylspanamidephenol）、又はパルミトイル残基で置換されたポリエチレンオキシドポリリジンが挙げられる。さらに、開示された化合物を、薬剤の制御放出を達成するのに有用な部類の生分解性ポリマー、例えば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、及びヒドロゲルの架橋ブロックコポリマー又は両親媒性ブロックコポリマーにカップリングさせることができる。一実施形態において、開示された化合物は、ポリマー、例えば、ポリカルボン酸ポリマー又はポリアクリレートに共有結合されていない。

【0204】

非経口の注射可能な投与は一般に、皮下、筋肉内、又は静脈内の注射及び注入に使用される。注射剤は、液体の溶液若しくは懸濁液、又は注射前に液体中に溶解するのに適した固体形態のいずれかとして、慣例的な形態で調製され得る。

【0205】

本開示の別の態様は、式(I)の化合物と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。薬学的に許容可能な担体としては、添加剤、希釈剤、又は界面活性剤を更に挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0206】

それぞれ慣例的な混合方法、造粒方法、又はコーティング方法に従って組成物を調製することができ、本医薬組成物は、重量基準又は体積基準で、約0.1%～約99%、約5%～約90%、又は約1%～約20%の開示された化合物を含有し得る。

【0207】

一実施形態において、本開示は、2つ以上の別個の医薬組成物を含み、そのうちの少なくとも1つが本開示の化合物を含有するキットを提供する。一実施形態において、キットは、容器、分割ボトル、又は分割ホイルパケット (divided foil packet) 等の上記組成物を個別に保持する手段を含む。このようなキットの一例は、錠剤、カプセル剤等の包装に典型的に使用されるプリスターパックである。

10

【0208】

本開示のキットを使用して、異なる剤形、例えば経口剤形及び非経口剤形を投与し、様々な投薬間隔で別個の組成物を投与し、又は別個の組成物を相互に滴定投与することができる。コンプライアンスを支援するのに、本開示のキットは、典型的には、投与の説明書を含む。

【0209】

本開示の化合物の医薬剤形を、例えば慣例的な混合プロセス、篩別プロセス、溶解プロセス、溶融プロセス、造粒プロセス、糖衣錠製造プロセス、打錠プロセス、懸濁プロセス、押出プロセス、噴霧乾燥プロセス、湿式粉碎プロセス、乳化プロセス、(ナノ/マイクロ)カプセル化プロセス、閉じ込めプロセス、又は凍結乾燥プロセス等の当該技術分野においてよく知られる方法のいずれかによって製造することができる。上述のように、本開示の組成物は、活性分子の医薬用途の調製物への加工を容易にする1種以上の生理学的に許容可能な不活性成分を含み得る。

20

【0210】

上述のように、上記組成物は、一般に、本開示の化合物と、少なくとも1種の薬学的に許容可能な添加剤との組合せから構成される。許容可能な添加剤は非毒性であり、投与を補助し、特許請求の範囲の化合物の治療的有用性に悪影響を及ぼさない。このような添加剤は、当業者が一般に入手可能なあらゆる固体の添加剤、液体の添加剤、半固体の添加剤、又はエアロゾル組成物の場合には気体状の添加剤であってよい。

【0211】

固体の医薬添加剤としては、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、乾燥脱脂乳等が挙げられる。液体の添加剤及び半固体の添加剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、及び石油起源、動物起源、植物起源、又は合成起源の油、例えば落花生油、大豆油、鉱油、ゴマ油等を含む様々な油から選択され得る。幾つかの実施形態において、特に注射溶液用の液体担体としては、水、生理食塩水、デキストロス水溶液、及びグリコールが挙げられる。

30

【0212】

圧縮ガスを使用して、本開示の化合物をエアロゾル形態で散布することができる。この目的に適した不活性ガスは窒素、二酸化炭素等である。他の適切な医薬添加剤及びそれらの製剤は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E. W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990)に記載されている。

40

【0213】

本開示の組成物は、所望であれば、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を収容するパック又はディスペンサー装置内で提供されてもよい。このようなパック又は装置は、例えばプリスターパックのように金属箔若しくはプラスチック箔を含んでもよく、又はバイアルの場合のようにガラス及びゴム栓を含んでもよい。パック又はディスペンサー装置には、投与についての使用説明書が付属している場合がある。適合可能な医薬担体中で製剤化することができる本開示の化合物を含む組成物を調製し、適切な容器に入れ、指示され

50

た病態の治療用にラベルを付けてもよい。

【0214】

製剤中の化合物の量は、当業者によって使用される全範囲内で変動し得る。典型的には、製剤は、重量パーセント（重量％）基準で、製剤全体に対して約0.01重量％～99.99重量％の本開示の化合物を含有することになり、残部は1種以上の適切な医薬添加剤である。一実施形態において、化合物は約1重量％～80重量％のレベルで存在する。代表的な医薬製剤を以下に記載する。

【0215】

製剤例

以下は、本開示の化合物を含有する代表的な医薬製剤である。

10

【0216】

製剤例1ー錠剤製剤

以下の成分を緊密に混合し、単一割線入り錠剤へと圧縮する。

【0217】

【表4】

成分	錠剤当たりの量（mg）
本開示の化合物	400
トウモロコシデンプン	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

20

【0218】

製剤例2ーカプセル剤製剤

以下の成分を緊密に混合し、ハードシェルゼラチンカプセル中に充填する。

【0219】

【表5】

成分	カプセル剤当たりの量（mg）
本開示の化合物	200
噴霧乾燥されたラクトース	148
ステアリン酸マグネシウム	2

30

【0220】

製剤例3ー懸濁液剤製剤

以下の成分を混合して、経口投与用の懸濁液剤を形成する。

【0221】

【表6】

成分	量
本開示の化合物	1.0 g
フマル酸	0.5 g
塩化ナトリウム	2.0 g
メチルパラベン	0.15 g
プロピルパラベン	0.05 g
グラニュー糖	25.0 g
ソルビトール（70％溶液）	13.00 g
V e e g u m K（Vanderbilt Co.）	1.0 g
フレーバリング剤	0.035 mL
着色料	0.5 mg
蒸留水	十分な量を加えて100 mLにする

40

50

【0222】

製剤例4――注射剤製剤

以下の成分を混合して、注射剤製剤を形成する。

【0223】

【表7】

成分	量
本開示の化合物	0.2 mg-20 mg
酢酸ナトリウム緩衝溶液 (0.4 M)	2.0 mL
HCl (1 N) 又は NaOH (1 N)	十分な量を加えて適切な pH にする
水 (蒸留、滅菌)	十分な量を加えて 20 mL にする

10

【0224】

製剤例5――坐剤製剤

本開示の化合物と Witepsol (商標) H-15 (飽和植物脂肪酸のトリグリセリド、Riches-Nelson, Inc.、ニューヨーク) とを混合することによって、総重量 2.5 g の坐剤を調製し、この坐剤は以下の組成を有する：

【表8】

成分	量
本開示の化合物	500 mg
Witepsol (商標) H-15	残部

20

【0225】

投薬

開示された化合物を利用する投薬計画は、患者の種類、種、年齢、体重、性別、及び病状、治療される病態の重症度、投与経路、患者の腎機能又は肝機能、並びに使用される特定の開示された化合物を含む様々な要因に従って選択される。当該技術分野における通常の技能を有する医師又は獣医師は、病態の進行を予防し、進行に対抗し、又は進行を阻止するのに必要とされる薬剤の有効量を容易に決定して処方することができる。

【0226】

開示された化合物の有効投薬量は、示された効果に使用される場合、病態を治療するのに必要とされる開示された化合物の約 0.5 mg ～ 約 5000 mg の範囲である。in vivo 又は in vitro で使用される組成物は、約 0.5 mg、5 mg、20 mg、50 mg、75 mg、100 mg、150 mg、250 mg、500 mg、750 mg、1000 mg、1250 mg、2500 mg、3500 mg、若しくは 5000 mg の開示された化合物を含有し得るか、又は用量のリスト内の1つの量からもう1つの量までの範囲内で含有し得る。一実施形態において、上記組成物は、割線が入っている場合がある錠剤の形態である。

30

【0227】

以下の合成例及び生物学的実施例は、本開示を例示するのに提供されるものであって、本開示の範囲を限定するものとして決して解釈されるべきではない。別段の指定がない限り、全ての温度は摂氏度である。

40

【実施例】

【0228】

本開示は、純粋に本開示の例示を目的とする以下の実施例を参照することによって更に理解される。本開示は、例示された実施形態によって範囲が限定されるものではなく、これらの実施形態は、本開示の単一の態様の例示として意図されているに過ぎない。機能的に等価なあらゆる方法も本開示の範囲内である。当業者には、本明細書に記載されたものに加えて本開示の様々な変更が、上述の説明及び添付の図面から明らかとなるであろう。このような変更は、添付の特許請求の範囲内に含まれる。

【0229】

50

本明細書及び以下の実施例において、全ての温度は摂氏度である。さらに、以下の略語は次の意味を有する。定義されていない場合、これらの略語は、それらの当該技術分野で認識される意味を有する。

【0230】

【表9】

略語	意味	
δ	化学シフト (ppm)	
ACN又はMeCN	アセトニトリル	
Boc	tert-ブトキシカルボニル	
BPD	ビス (ピナコラト) ジボロン	
BRET	生物発光共鳴エネルギー移動	10
Cbz	ベンジルオキシカルボニル	
CDCl ₃	重水素化クロロホルム	
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
DC ₅₀	50%の標的化タンパク質の分解が生じた濃度	
DCM	ジクロロメタン	
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル	
DHA	ドコサヘキサエン酸	
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル	
DIEA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMP	デス-マーチンベルヨージナン	20
DMSO	ジメチルスルホキシド	
d ₆ -DMSO	重水素化ジメチルスルホキシド	
dtbbpy	4, 4'-ジ-tert-ブチル-2, 2'-ジピリジル	
EPA	エイコサペンタエン酸	
eq.	当量	
ESI	エレクトロスプレーイオン化	
EtOAc	酢酸エチル	
EtOH	エタノール	
FBS	ウシ胎児血清	
FITC	フルオレセインイソチオシアネート	
Fmoc	フルオレニルメチルオキシカルボニル	
g	グラム	
¹ H NMR	プロトン核磁気共鳴分光法	
h	時間	30
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
Ir[(dF(CF ₃)ppy) ₂ dtbbpy]	[4, 4'-ビス (1, 1-ジメチルエチル) -2, 2'-	
PF ₆	ビピリジン-N1, N1']ビス [3, 5-ジフルオロ-2-	
	-[5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジニル-N]フ	
	ェニル-C]イリジウム (III)ヘキサフルオロホスフェ	
	ート	
L	リットル	
LAH	水素化アルミニウムリチウム	
LC	液体クロマトグラフィー	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LDA	リチウムジイソプロピルアミド	
M	モル濃度	
mCPBA	メタ-クロロペルオキシ安息香酸	40
MeOD	重水素化メタノール	
MeOH	メタノール	
mg	ミリグラム	
mmol	ミリモル	
mL	ミリリットル	
μL	マイクロリットル	

umol又はmmol	マイクロモル	
mM	マイクロモル濃度	
μm	ミクロン	
m/z	質量電荷比	
MsOH	メタンスルホン酸	
min	分	
N	規定	
n-BuLi	n-ブチルリチウム	
nm	ナノメートル	10
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
Pd ₂ (dba) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
pM	ピコモル濃度	
q. s.	十分な量	
rt	室温	
t-Bu	t e r t-ブチル	
TBME	t e r t-ブチルメチルエーテル	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
TfOH	トリフルオロメタンスルホン酸	
TFP	トリ (2-フリル) ホスフィン	20
THF	テトラヒドロフラン	
TMP	2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン	
TRITC	テトラメチルローダミン	
TsCl	4-トルエンスルホニルクロリド	
UV	紫外線	
v/v	容量／容量比	
wt %	重量パーセント	
NMRの略語	b r = 幅広	
	d = 二重線	
	d d = 二重線の二重線	
	d d d = 二重線の二重線の二重線	30
	d t = 三重線の二重線	
	m = 多重線	
	q = 四重線	
	s = 一重線	
	t = 三重線	

【0231】

LC-MS法 (一般的な方法)

方法A: PhenomenexのLuna C₁₈ (150mm×30mm×5 μm) を20 mL／分の流速で使用し、かつイオン化源としてESIを使用する質量分析計を使用して実験を実施した。溶媒Aは4 Lの水中の4.0 mLのTFAであり、溶媒Bは4 Lのアセトニトリル中の4.0 mLのTFAであった。勾配は8分間にわたる10%→45%の溶媒Bからなり、LCカラム温度は40℃であった。UV吸光度を220 nm及び254 nmで収集した。 40

【0232】

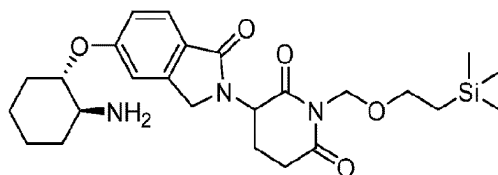
方法B: WatersのXbridge C₁₈ (150mm×50mm×10 μm) を20 mL／分の流速で使用し、かつイオン化源としてESIを使用する質量分析計を使用して実験を実施した。溶媒Aは4 Lの水中の4.0 mLのTFAであり、溶媒Bは4 Lのアセトニトリル中の4.0 mLのTFAであった。勾配は10分間にわたる40%→60%の溶媒Bからなり、LCカラム温度は40℃であった。UV吸光度を220 nm及び25 50

4 nmで収集した。

【0233】

実施例 A：3-（5-（（（1S，2S）-2-アミノシクロヘキシル）オキシ）-1-オキソイソインドリン-2-イル）-1-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）ピペリジン-2，6-ジオン：

【化41】



10

【0234】

この中間体を、報告された文献手順（ADCOCK, Claire et al., 米国特許出願公開第2020/17461号、2020年）に従って調製した。

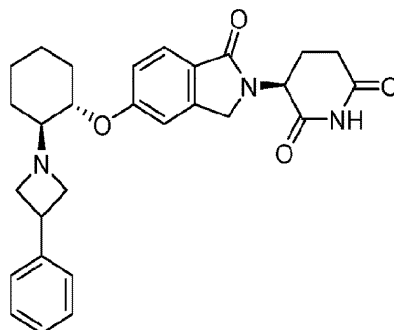
【0235】

実施例 1

（S）-3-（1-オキソ-5-（（（1S，2S）-2-（3-フェニルアゼチジン-1-イル）シクロヘキシル）オキシ）イソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン（化合物10）

20

【化42】

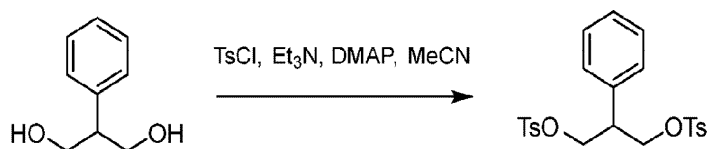


30

【0236】

工程 1：

【化43】



40

【0237】

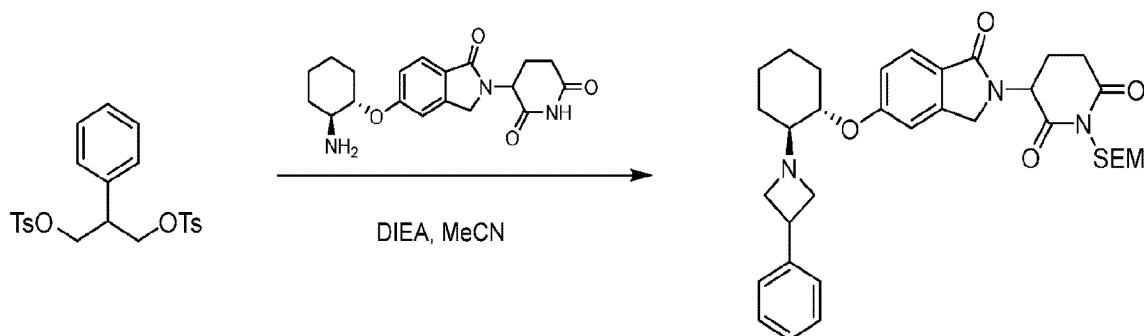
DCM（100 mL）中の2-フェニルプロパン-1，3-ジオール（5 g、32.85 mmol、1当量）の溶液に、TsCl（21.92 g、114.99 mmol、3.5当量）、DMAP（401.37 mg、3.29 mmol、0.1当量）、及びEt₃N（13.30 g、131.41 mmol、18.29 mL、4当量）を加え、混合物を20℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（1：100→1：50の酢酸エチル中の石油エーテル）により精製して、2-フェニルプロパン-1，3-ジイルビス（4-メチルベンゼンスルホネート）を得た。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）δ 2.45（s，6 H），3.27（m，1 H），4.21（d，J=6.02 Hz，4 H），7.01 - 7.07（m，2 H），7.21 - 7.27（m，3 H），7.30（d，J=8.03 Hz，4 H），7.67（d，J=8.53 Hz，4 H）。

50

【0238】

工程2:

【化44】



10

【0239】

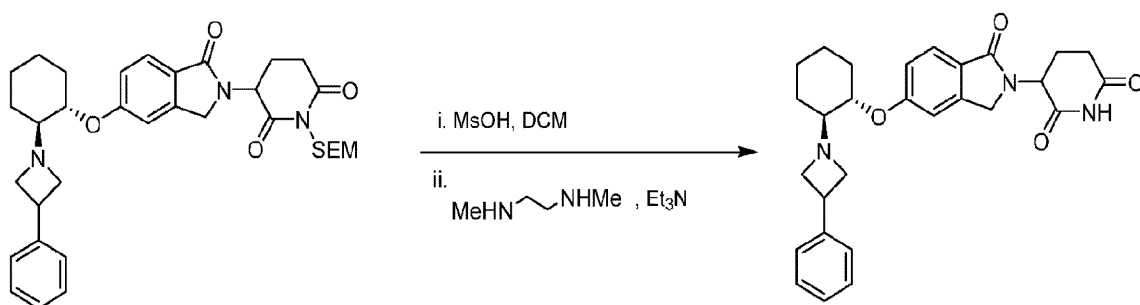
3-(5-((1*S*, 2*S*)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(500mg、1.03mmol、1当量)、2-フェニルプロパン-1,3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート)(708.32mg、1.54mmol、1.5当量)、及びDIEA(530.04mg、4.10mmol、714.34 μ L、4当量)をマイクロ波チューブ内でACN(10mL)中に溶解する。密閉したチューブを120℃で16時間加熱した。追加の3つのバイアルを上記と同様に準備した。4つの全ての反応混合物を合わせて後処理した。反応混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(方法B)により精製して、3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。MS(ESI⁺): m/z 604.5 ($M+H$)⁺.

20

【0240】

工程3:

【化45】



30

【0241】

DCM(50mL)中の3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン(0.7g、1.16mmol、1当量)の溶液に、MsOH(445.67mg、4.64mmol、330.13 μ L、4当量)を20℃で加え、混合物を20℃で2時間攪拌した後に、N¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(122.63mg、1.39mmol、149.73 μ L、1.2当量)及びTEA(938.46mg、9.27mmol、1.29mL、8当量)を混合物に加えた。混合物を20℃で2時間攪拌した。LCMSにより、出発物質が完全に消費されたことが示された。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取HPLC(方法A)により精製して、3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル

40

50

シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.07 - 1.19 (m, 1 H), 1.20 - 1.32 (m, 1 H), 1.34 - 1.44 (m, 2 H), 1.65 (br s, 2 H), 1.78 - 1.89 (m, 1 H), 1.92 - 2.05 (m, 2 H), 2.35 - 2.45 (m, 2 H), 2.55 - 2.63 (m, 1 H), 2.84 - 2.96 (m, 1 H), 3.12 (br s, 1 H), 3.26 (br d, J=7.15 Hz, 1 H), 3.45 - 3.55 (m, 1 H), 3.62 (m, 2 H), 4.20 - 4.32 (m, 2 H), 4.33 - 4.42 (m, 1 H), 5.06 (m, 1 H), 7.04 (br d, J=8.58 Hz, 1 H), 7.16 - 7.21 (m, 2 H), 7.26 - 7.34 (m, 4 H), 7.60 (d, J=8.58 Hz, 1 H), 10.97 (s, 1 H).

【0242】

Xが水素である場合、ピペリジン-2, 6-ジオンの3位の立体中心は*in vivo*でエピマー化する可能性があると考えられる。ピペリジン-2, 6-ジオン生成物の3位の立体中心のエピマーを、キラルHPLC (カラム: (S, S)-WHEELK-O1、(250mm×30mm×10μm)、移動相: (IPA中0.1%のIPAm)) によって分離することができる。

10

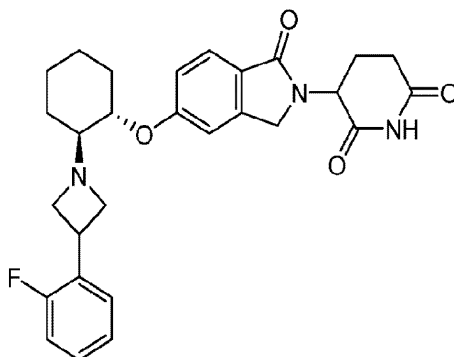
【0243】

実施例2

3-(5-((2-(3-(6-メトキシピリジン-3-イル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン (化合物27)

【化46】

20

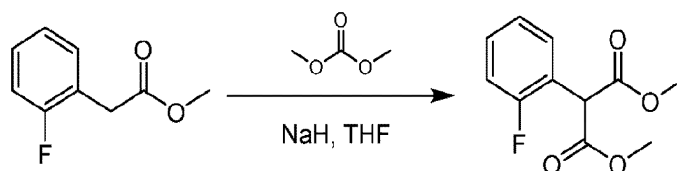


30

【0244】

工程1:

【化47】



40

【0245】

THF (150mL) 中のメチル2-(2-フルオロフェニル)アセテート (5g、28.54mmol、1当量) の溶液に、炭酸ジメチル (7.71g、85.62mmol、7.21mL、3当量) を20℃にてN₂雰囲気下で加えた。NaH (2.85g、71.35mmol、60%、2.5当量) を0℃で加えた。混合物を70℃で3時間攪拌した。0℃に冷却した後、反応混合物を水 (100mL) でクエンチした。反応混合物を酢酸エチル (150mL) と水 (50mL) との間で分けた。合わせた有機層を飽和ブライン (100mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄を介して乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中10%→20%の酢酸エチル) により精製して、ジメチル2-(2-フルオロフェニル)マロネート

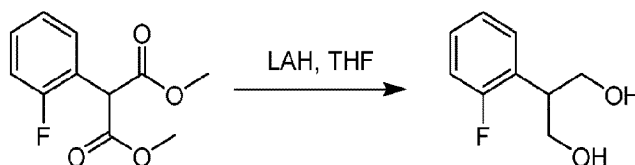
50

を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 3.70 (s, 6 H), 5.16 (s, 1 H), 7.19 - 7.28 (m, 2 H), 7.37 - 7.46 (m, 2 H).

【0246】

工程2：

【化48】



10

【0247】

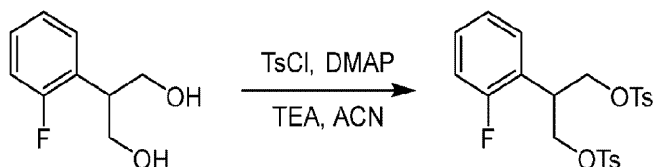
THF (80 mL) 中のジメチル 2-(2-フルオロフェニル) マロネート (3.5 g、15.47 mmol、1 当量) の溶液に、0℃にて N_2 雰囲気下で LiAlH_4 (1.17 g、30.95 mmol、2 当量) を加えた。混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物の添加により反応物を 0℃でクエンチし、濾過した。濾過ケーキを THF (3×100 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 25%→50%の酢酸エチル) により精製して、2-(2-フルオロフェニル) プロパン-1,3-ジオールを得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 3.35 (s, 1 H), 3.55 - 3.78 (m, 4 H), 4.62 (t, $J=5.37$ Hz, 2 H), 7.05 - 7.16 (m, 2 H), 7.19 - 7.26 (m, 1 H), 7.34 (td, $J=7.73, 1.86$ Hz, 1 H).

20

【0248】

工程3：

【化49】



30

【0249】

ACN (3 mL) 中の 2-(2-フルオロフェニル) プロパン-1,3-ジオール (300 mg、1.76 mmol、1 当量)、TsCl (533.91 mg、6.17 mmol、3.5 当量)、及び DMAP (21.54 mg、176.28 μmol 、0.1 当量) の溶液に、TEA (713.52 mg、7.05 mmol、981.46 μL 、4 当量) を 0℃で加えた。混合物を 20℃で 12 時間攪拌した。反応物を濾過し、濾過ケーキを ACN (3×50 mL) で洗浄し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中 25%→50%の酢酸エチル) により精製して、2-(2-フルオロフェニル) プロパン-1,3-ジイルビス (4-メチルベンゼンスルホネート) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ ppm 2.41 (s, 6 H), 4.15 - 4.28 (m, 4 H), 7.03 - 7.24 (m, 4 H), 7.31 (ddd, $J=15.38, 5.44, 1.69$ Hz, 1 H), 7.41 (d, $J=8.00$ Hz, 4 H), 7.62 (d, $J=8.38$ Hz, 4 H).

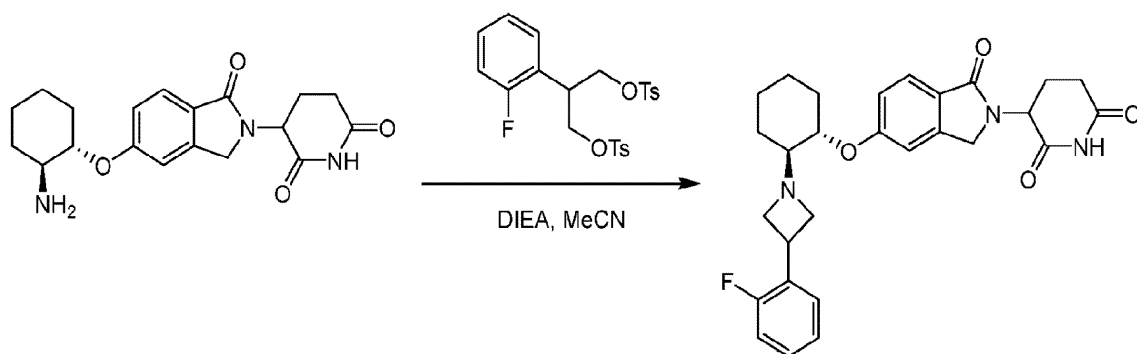
40

【0250】

工程4：

50

【化 5 0】



10

【0251】

ACN (3 mL) 中の 3-((5-((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン (100 mg、279.80 μ mol、1 当量) 及び 2-(2-フルオロフェニル)プロパン-1, 3-ジイルビス(4-メチルベンゼンスルホネート) (174.07 mg、363.74 μ mol、1.3 当量) の溶液に、DIEA (144.65 mg、1.12 mmol、194.94 μ L、4 当量) を 20°C で加えた。混合物を密閉したチューブ内で 120°C にて 12 時間撹拌した。反応物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC (方法 B) により精製して、3-((5-((1S, 2S)-2-((3-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン)を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.17 - 1.51 (m, 5 H), 1.69 - 1.82 (m, 2 H), 1.98 (br dd, J=11.13, 4.75 Hz, 1 H), 2.09 - 2.26 (m, 3 H), 2.86 - 2.95 (m, 1 H), 3.64 - 3.77 (m, 1 H), 4.07 - 4.46 (m, 6 H), 4.48 - 4.56 (m, 2 H), 5.04 - 5.13 (m, 1 H), 7.15 - 7.33 (m, 4 H), 7.36 - 7.44 (m, 1 H), 7.56 (br t, J=7.25 Hz, 1 H), 7.67 (br d, J=7.88 Hz, 1 H), 10.41 - 10.55 (m, 1 H), 10.98 (s, 1 H). MS (ESI⁺): m/z 492.2 (M+H)⁺.

20

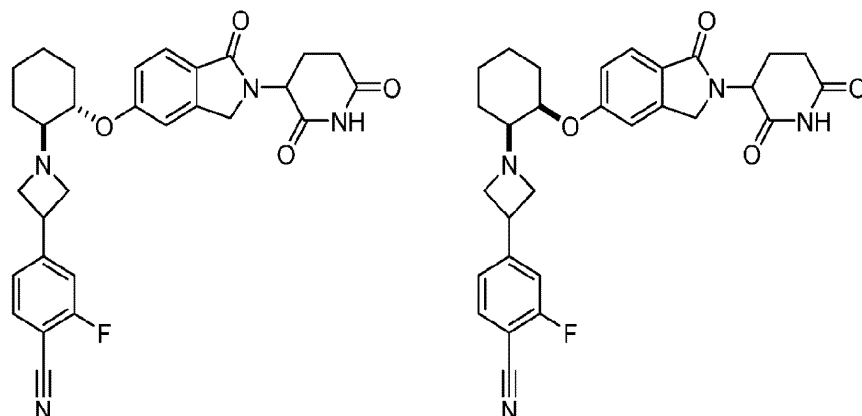
【0252】

実施例 3

ラセミ体 4-((1-((trans)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (化合物 119) 及びラセミ体 4-((1-((cis)-2-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (化合物 122)

30

【化 5 1】



40

【0253】

50

)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.59 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 5.25 - 5.14 (m, 2H), 5.09 - 4.97 (m, 2H), 4.38 (dd, J = 5.0, 17.0 Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 3.72 - 3.42 (m, 2H), 3.16 - 3.00 (m, 1H), 2.87 - 2.73 (m, 1H), 2.71 - 2.58 (m, 1H), 2.40 - 2.28 (m, 3H), 2.10 - 1.99 (m, 2H), 1.93 - 1.74 (m, 3H), 1.66 - 1.51 (m, 1H), 0.88 - 0.79 (m, 2H), 0.02 (d, J = 1.4 Hz, 9H).

【0257】

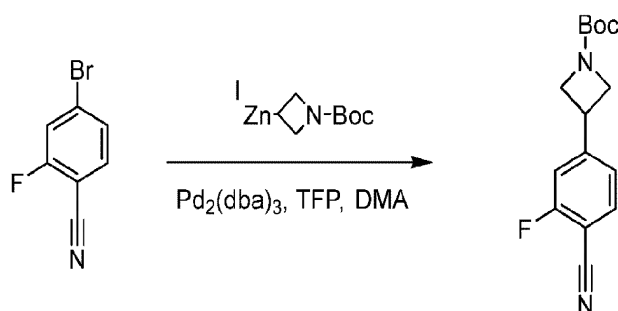
当業者であれば、報告された3-(1-オキソ-5-(2-オキソシクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)-1-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン生成物の個々の立体異性体を、当該技術分野において知られる技術を使用して分離し、単離することができるであろう。

10

【0258】

工程3：

【化54】



20

【0259】

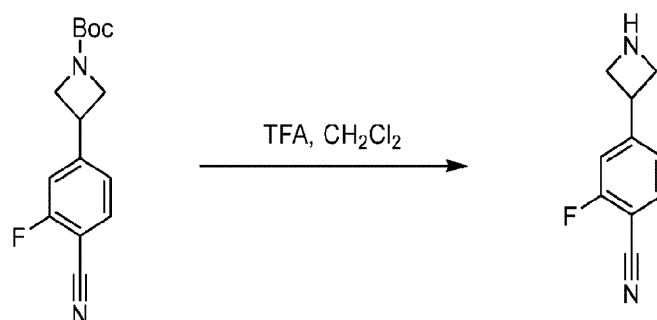
DMA (20 mL) 中の4-ブromo-2-フルオロベンゾニトリル (1.59 g、7.94 mmol、1.00 当量) 及び (1-tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-イル)-ヨード亜鉛 (4.15 g、11.91 mmol、1.50 当量) の溶液に、Pd₂(dba)₃ (145.40 mg、158.80 μmol、0.02 当量) 及び TFP (184.32 mg、794.00 μmol、0.10 当量) を N₂ 下で加えた。反応混合物を 25 °C で 12 時間攪拌した。水 (50 mL) を加えた後に、水性残留物を酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出し、合わせた有機層を、Na₂SO₄ を用いて乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させて、粗生成物を得た。残留物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、石油エーテル中 0 % → 50 % の酢酸エチル) により精製して、tert-ブチル 3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレートを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 7.90 (dd, J = 7.2, 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 1.3, 10.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 1.5, 8.1 Hz, 1H), 4.24 (br t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.97 - 3.82 (m, 3H), 1.39 (s, 9H).

30

【0260】

工程4：

【化55】



40

50

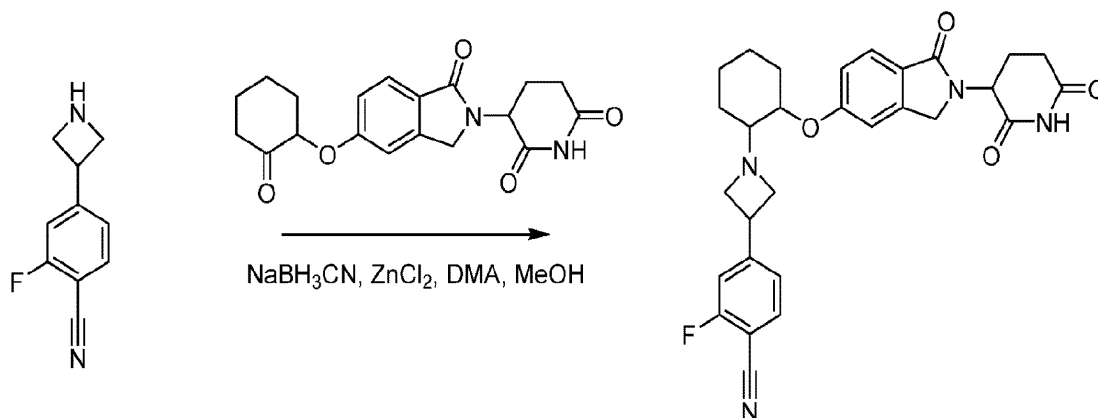
【0261】

DCM (10 mL) 中の *tert*-ブチル 3-(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-カルボキシレート (1.00 g、3.62 mmol、1.00 当量) の溶液に、TFA (4.62 g、40.52 mmol、3 mL、11.20 当量) を加えた。反応混合物を 25℃ で 12 時間攪拌した。水 (50 mL) を加え、水性残留物を DCM (3 × 10 mL) で洗浄した。水相を凍結乾燥して、4-(アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 8.02 - 7.92 (m, 1H), 7.67 (dd, J = 1.3, 10.9 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.4, 8.1 Hz, 1H), 4.26 - 4.19 (m, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 3H).

【0262】

工程 5 :

【化 5 6】



【0263】

DMA (1 mL) 及び MeOH (1 mL) 中の 3-[1-オキソ-5-(2-オキソシクロヘキソキシ)イソインドリン-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン (50 mg、140.30 μmol、1.00 当量) 及び 4-(アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (49.44 mg、280.60 μmol、2.00 当量) の溶液に、ZnCl₂ (76.49 mg、561.20 μmol、26.29 μL、4.00 当量) を加えた。反応混合物を 25℃ で 10 時間攪拌した。NaBH₃CN (26.45 mg、420.90 μmol、3.00 当量) を加えた。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮して、粗生成物を得た。残留物を分取 HPLC (方法 A) により精製して、ラセミ体 4-(1-((*trans*)-2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (化合物 122) 及びラセミ体 4-(1-((*cis*)-2-(2-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル (化合物 119) を得た。

【0264】

実施例 4

3-(1-オキソ-5-((1*S*, 2*S*)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (化合物 127)

10

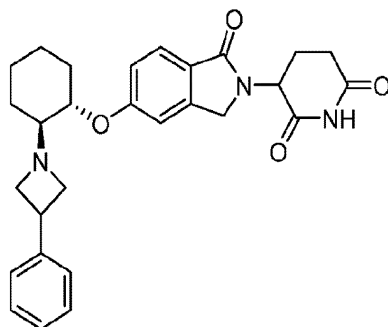
20

30

40

50

【化 5 7】

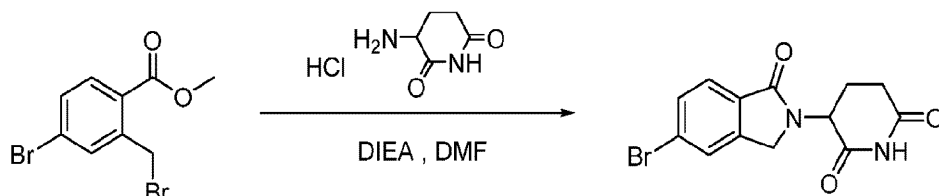


10

【0265】

工程 1 :

【化 5 8】



20

【0266】

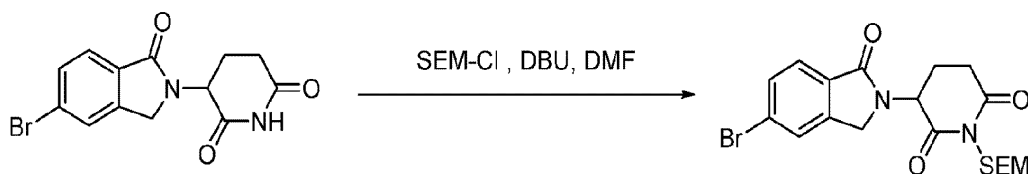
DMF (0.3 M) 中のメチル 4-ブromo-2-(ブromoメチル) ベンゾエート (1 当量) の溶液に、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン (1.2 当量) 及び DIEA (4 当量) を 20℃ で少しずつ加えた。混合物を 120℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、20 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、得られた物質を乾燥させて、3-(5-ブromo-1-オキソ-イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.94 - 2.07 (m, 1 H), 2.32 - 2.45 (m, 1 H), 2.56 - 2.65 (m, 1 H), 2.89 - 2.96 (m, 1 H), 2.90 - 2.97 (m, 1 H), 3.82 (s, 1 H), 4.29 - 4.52 (m, 2 H), 5.11 (dd, J=13.26, 5.13 Hz, 1 H), 7.62 - 7.77 (m, 2 H), 7.89 (s, 1 H), 7.87 - 7.91 (m, 1 H), 11.00 (s, 1 H).

30

【0267】

工程 2 :

【化 5 9】



【0268】

DMF (0.2 M) 中の 3-(5-ブromo-1-オキソ-イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2,6-ジオン (1 当量) の溶液に、DBU (2 当量) を加えた。2-(クロロメトキシ) エチルトリメチルシラン (1.6 当量) を 0℃ で 30 分間かけて滴加した。混合物を 20℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水中に注ぎ、20 分間攪拌した。沈殿した固体を濾過し、乾燥させて、3-(5-ブromo-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 0.02 (s, 9 H), 0.75 - 0.88 (m, 2 H), 2.00 - 2.11 (m, 1 H), 2.38 (qd, J=13.30, 4.50 Hz, 1 H), 2.74 - 2.85 (m, 1 H), 2.98 - 3.13 (m, 1 H), 3.47 - 3.57 (m, 2 H), 4.27 - 4.35 (m, 1 H), 4.45 - 4.54 (m, 1 H), 5.05 (q, J=9.76 Hz, 2 H), 5.23 (dd, J=13.45, 5.

40

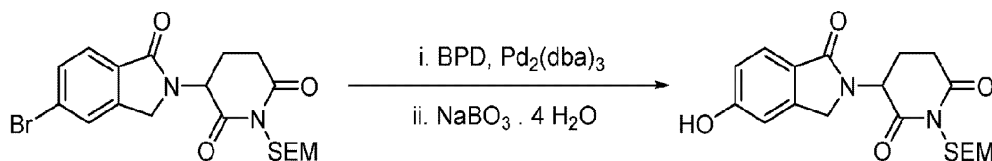
50

0.7 Hz, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 2 H), 7.90 (s, 1 H).

【0269】

工程 3 :

【化60】



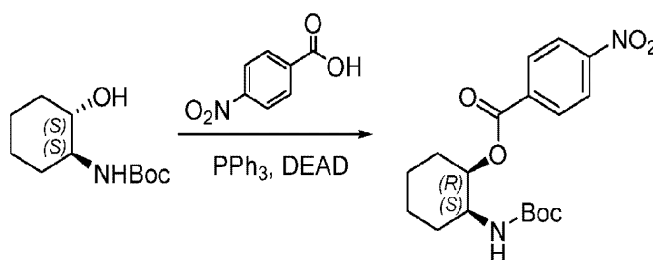
【0270】

ジオキサン (0.4 M) 中の 3-(5-ブromo-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピペリジン-2,6-ジオン (1 当量) の溶液に、BPD (2 当量) 及び KOAc (5 当量) を加えた。Pd₂(dba)₃ (0.03 当量) を 20℃ にて N₂ 下で少しずつ加えた。混合物を 100℃ にて N₂ 下で 12 時間攪拌した。混合物を 20℃ に冷却した。THF (0.36 M の溶液を作る)、水 (0.36 M の溶液を作る)、及びナトリウム 3-オキシジオキサボリラン四水和物 (2 当量) を加え、混合物を 25℃ で 4 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ を介して乾燥させ、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% → 20% の酢酸エチル) により精製して、3-(5-ヒドロキシ-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル) ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 0.02 (s, 9 H), 0.77 - 0.89 (m, 2 H), 1.95 - 2.06 (m, 1 H), 2.34 (qd, J=13.24, 4.32 Hz, 1 H), 2.70 - 2.87 (m, 1 H), 2.95 - 3.17 (m, 1 H), 3.43 - 3.60 (m, 2 H), 4.12 - 4.21 (m, 1 H), 4.36 (d, J=16.88 Hz, 1 H), 5.04 (q, J=9.67 Hz, 2 H), 5.17 (dd, J=13.45, 5.07 Hz, 1 H), 6.83 - 7.00 (m, 2 H), 7.54 (d, J=8.25 Hz, 1 H), 10.19 (s, 1 H).

【0271】

工程 4 :

【化61】



【0272】

THF (0.3 M) 中の tert-ブチル ((1S, 2S)-2-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメート (1 当量)、4-ニトロ安息香酸 (1.1 当量)、及び PPh₃ (1.7 当量) の溶液に、DEAD (1.5 当量) を 0℃ にて N₂ 下で滴加した。混合物を 25℃ にて N₂ 下で 12 時間攪拌した。反応物を水中に注ぎ、酢酸エチル (3 回) で抽出した。合わせた有機相を飽和ブラインで洗浄し、無水 Na₂SO₄ を介して乾燥させ、真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチルでトリチュレーションし、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、(1R, 2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル 4-ニトロベンゾエートを得て、これを後の工程で直接使用した。

【0273】

工程 5 :

10

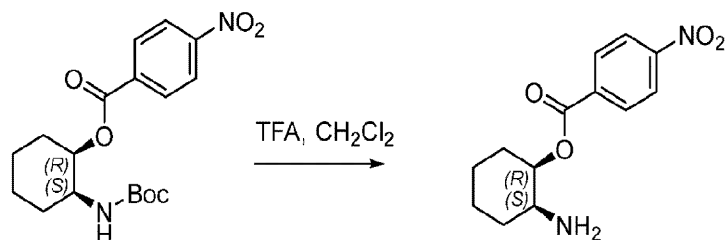
20

30

40

50

【化 6 2】



【0274】

10

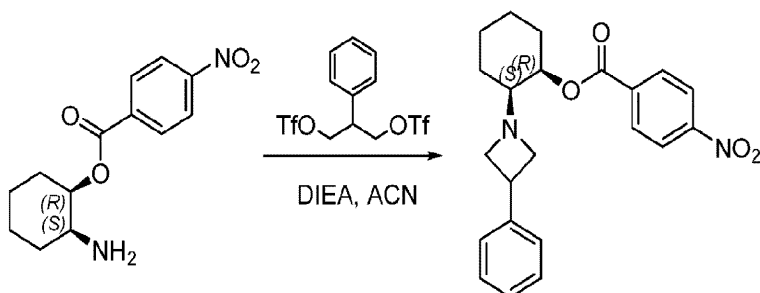
DCM (0.3 M) 中の (1R, 2S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエート (1 当量) の溶液に、TFA (9.23 当量) を 20℃ で加えた。反応物を 20℃ で 12 時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を酢酸エチルで 12 時間トリチュレーションした。濾過後、母液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を 1 : 2 (容量 / 容量) の酢酸エチル : TBM E でトリチュレーションし、沈殿した固体を濾過により収集した後に、CH₂Cl₂ によりトリチュレーションした。固体を濾過により収集し、減圧下で乾燥させて、[(1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル] 4 - ニトロベンゾエート・TFA を得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ ppm 1.34 - 1.54 (m, 3 H), 1.61 - 1.91 (m, 4 H), 1.96 - 2.09 (m, 1 H), 3.48 (br t, J=6.19 Hz, 1 H), 5.25 - 5.38 (m, 1 H), 5.75 (s, 3 H), 8.29 - 8.40 (m, 4 H).

20

【0275】

工程 6 :

【化 6 3】



30

【0276】

MeCN (0.35 M) 中の 2 - フェニルプロパン - 1, 3 - ジオール (1 当量) の溶液に、Tf₂O (2.1 当量) を -20℃ で 20 分間かけてゆっくり加えた。DIEA (2.5 当量) を 20 分間かけて滴加した。混合物を 30 分間攪拌した。MeCN (1.0 M) 中の [(1R, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル] 4 - ニトロベンゾエート・TFA (1 当量) 及び DIEA (3.5 当量) の溶液を滴加した。反応物を 70℃ で 12 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物を EtOAc でトリチュレーションし、濾過した。濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% → 50% の酢酸エチル) により精製して、[(1R, 2S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル] 4 - ニトロベンゾエートを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.29-1.38 (m, 1 H), 1.47-1.65 (m, 5 H), 1.66-1.77 (m, 1 H), 1.92-1.98 (m, 1 H), 2.46 (br d, J=7.50 Hz, 1 H), 3.01-3.19 (m, 2 H), 3.43-3.71 (m, 3 H), 5.20-5.30 (m, 1 H), 7.10-7.34 (m, 5 H), 8.15-8.42 (m, 4 H).

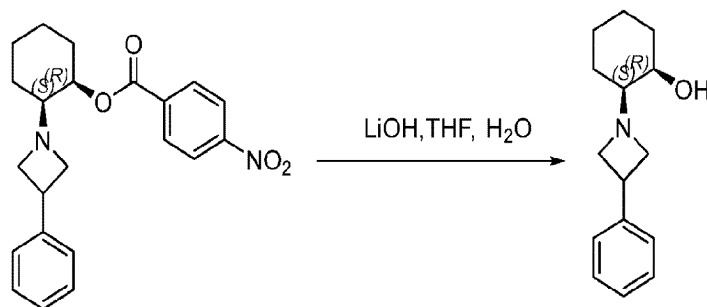
40

【0277】

工程 7 :

50

【化 6 4】



10

【0278】

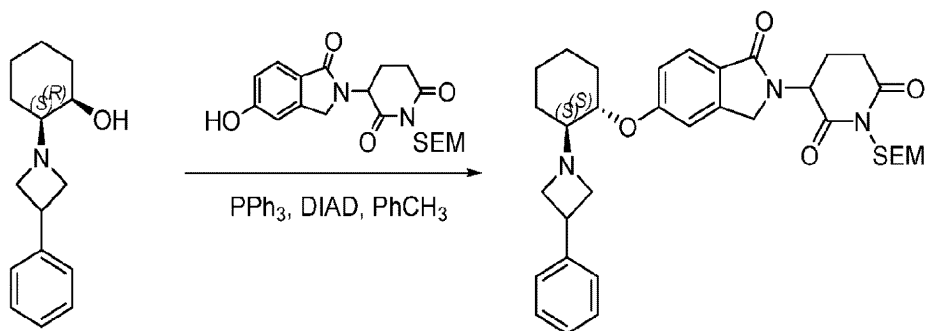
THF (0.35 M) 中の [(1R, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル] 4-ニトロベンゾエート (1 当量) の溶液に、水酸化リチウム-水和物の水溶液 (2.0 M、6.04 当量) を加えた。混合物を 20℃ で 12 時間攪拌した。有機相を分離し、水層を THF / TBME (1 L、1 : 1、容量 / 容量) で抽出した。合わせた有機相を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% → 50% の酢酸エチル) により精製して、(1R, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキサノールを得た。

【0279】

20

工程 8 :

【化 6 5】



30

【0280】

無水トルエン (0.2 M) 中の (1R, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキサノール (1 当量)、PPh₃ (1.59 当量)、3-(5-ヒドロキシー-1-オキソ-イソインドリン-2-イル)-1-(2-トリメチルシリルエトキシメチル)ピペリジン-2,6-ジオン (0.66 当量) の溶液に、DIAD (1.49 当量) を 0℃ で滴加した。混合物を 20℃ に温め、12 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (石油エーテル中 10% → 50% の酢酸エチル) により精製して、3-(1-オキソ-5-((1S, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。

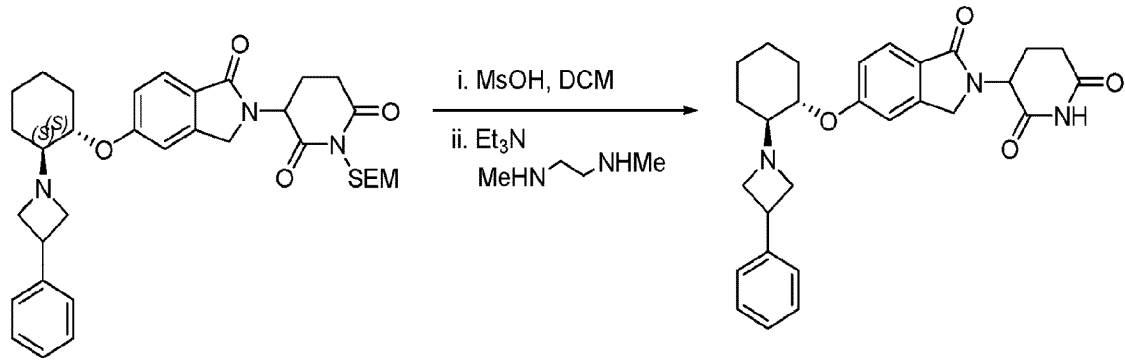
40

【0281】

工程 9 :

50

【化 6 6】



10

【0282】

DCM (0.2 M) 中の 3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)ピペリジン-2,6-ジオン (1 当量) の溶液に、MsOH (4 当量) を加えた。混合物を 20 °C で 2 時間攪拌した。N¹, N²-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (1.2 当量) 及び TEA (8 当量) を加えた。混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を真空中で濃縮して、残留物を得た。残留物を分取 HPLC により精製して、3-(1-オキソ-5-((1S,2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオンを得た。¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.17 (m, 3H), 3.82 - 3.46 (m, 3H), 3.30 - 3.14 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.66 (br s, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.07 (m, 2H).

20

【0283】

表 2 に示される追加の化合物を、上記実施例におけるアミンを最終生成物に示されるアミンと置き換えたことを除いて、上記に示した手順に従って調製した。

30

【0284】

40

50

【表 10】

表 2

#	命名法	¹ H NMR/MS
1	3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-フェニルピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₄ -MeOD) δ 1.22-1.28 (m, 1 H), 1.37-1.58 (m, 3H), 1.66-1.80 (m, 1H), 1.84 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 2.06-2.25 (m, 2H), 2.36 (br s, 2H), 2.42-2.55 (m, 2H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.85-3.03 (m, 1H), 3.33-3.40 (m, 1H), 3.43-3.65 (m, 2H), 3.70-3.87 (m, 2 H), 4.39-4.54 (m, 2H), 4.69-4.80 (m, 1H), 5.13 (br dd, J=13.29, 5.19 Hz, 1 H), 7.19-7.53 (m, 7H), 7.74-7.79 (m, 1H)
10	(S)-3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.07 -1.19 (m, 1 H) 1.20 -1.32 (m, 1 H) 1.34 -1.44 (m, 2 H) 1.65 (br s, 2 H) 1.78 -1.89 (m, 1 H) 1.92 -2.05 (m, 2 H) 2.35 -2.45 (m, 2 H) 2.55 -2.63 (m, 1 H) 2.84 -2.96 (m, 1 H) 3.12 (br s, 1 H) 3.26 (br d, J=7.15 Hz, 1 H) 3.45 -3.55 (m, 1 H) 3.62 (m, 2 H) 4.20 -4.32 (m, 2 H) 4.33 -4.42 (m, 1 H) 5.06 (m, 1 H) 7.04 (br d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.16 -7.21 (m, 2 H) 7.26 -7.34 (m, 4 H) 7.60 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 10.97 (s, 1 H).
11	3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.07 -1.19 (m, 1 H) 1.20 -1.32 (m, 1 H) 1.34 -1.44 (m, 2 H) 1.65 (br s, 2 H) 1.78 -1.89 (m, 1 H) 1.92 -2.05 (m, 2 H) 2.35 -2.45 (m, 2 H) 2.55 -2.63 (m, 1 H) 2.84 -2.96 (m, 1 H) 3.12 (br s, 1 H) 3.26 (br d, J=7.15 Hz, 1 H) 3.45 -3.55 (m, 1 H) 3.62 (m, 2 H) 4.20 -4.32 (m, 2 H) 4.33 -4.42 (m, 1 H) 5.06 (m, 1 H) 7.04 (br d, J=8.58 Hz, 1 H) 7.16 -7.21 (m, 2 H) 7.26 -7.34 (m, 4 H) 7.60 (d, J=8.58 Hz, 1 H) 10.97 (s, 1 H)
14	(S)-3-(1-オキソ-5-(((1R, 2R)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺
15	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(2-クロロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₄ -メタノール) δ 1.31-1.57 (m, 4H), 1.81-1.98 (m, 2H), 2.14-2.57 (m, 4H), 2.74-2.99 (m, 2H), 3.62 (br s, 1H), 4.19-4.72 (m, 8H), 5.09-5.19 (m, 1H), 7.14-7.28 (m, 2H), 7.31-7.51 (m, 4H), 7.74-7.81 (m, 1H)
19	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(2-メトキシフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.14-1.50 (m, 4 H), 1.66-1.85 (m, 2H), 1.93-2.04 (m, 1H), 2.13 (br s, 1H), 2.19 (br s, 1H), 2.31-2.46 (m, 2H), 2.53-2.70 (m, 2H)

10

20

30

40

50

	2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	, 2.85-2.98 (m, 1H), 3.57-3.72 (m, 2H), 3.73-3.85 (m, 3H), 4.02-4.14 (m, 1H), 4.19-4.57 (m, 5H), 5.08 (dd, J=13.26, 5.00 Hz, 1H), 6.96-7.07 (m, 2H), 7.12-7.21 (m, 1H), 7.22-7.43 (m, 3H), 7.65-7.72 (m, 1H), 10.40 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H)
23	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(3, 4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₄ -メタノール) δ 1.20-1.52 (m, 4H), 1.68-1.85 (m, 2H), 1.94-1.98 (m, 1H), 1.99-2.03 (m, 1H), 2.06-2.16 (m, 1H), 2.22 (br s, 1H), 2.31-2.47 (m, 2H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.85-2.97 (m, 1H), 3.77 (br d, J=7.67 Hz, 1H), 4.22-4.56 (m, 1H), 4.22-4.56 (m, 5H), 5.08 (dd, J=13.37, 4.82 Hz, 1H), 7.11-7.20 (m, 1H), 7.29 (br d, J=7.23 Hz, 2H), 7.40-7.51 (m, 1H), 7.56-7.75 (m, 2H), 10.43 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H)
27	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(2-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.17 - 1.51 (m, 5H) 1.69 - 1.82 (m, 2H) 1.98 (br d, J=11.13, 4.75 Hz, 1H) 2.09 - 2.26 (m, 3H) 2.86 - 2.95 (m, 1H) 3.64 - 3.77 (m, 1H) 4.07 - 4.46 (m, 6H) 4.48 - 4.56 (m, 2H) 5.04 - 5.13 (m, 1H) 7.15 - 7.33 (m, 4H) 7.36 - 7.44 (m, 1H) 7.56 (br t, J=7.25 Hz, 1H) 7.67 (br d, J=7.88 Hz, 1H) 10.41 - 10.55 (m, 1H) 10.98 (s, 1H)
31	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.98 (br s, 1H), 10.56 -10.19 (m, 1H), 8.92 -8.42 (m, 1H), 7.95 -7.46 (m, 5H), 7.36 -6.93 (m, 2H), 6.64 -6.47 (m, 1H), 5.11 -5.02 (m, 1H), 4.63 -4.17 (m, 5H), 4.12 -3.96 (m, 1H), 3.83 -3.70 (m, 1H), 3.01 -2.81 (m, 1H), 2.69 -2.53 (m, 3H), 2.46 -2.11 (m, 4H), 2.03 -1.91 (m, 1H), 1.87 -1.68 (m, 2H), 1.56 -1.13 (m, 4H)
35	3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.15 (br t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.04 (m, 2H).
36	3-(1-オキソ-5-(((1S, 2	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.97 (s, 1H),

10

20

30

40

50

	S) - 2 - (3 - (2 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	8.19 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.79 - 3.61 (m, 3H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.41 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.84 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.66 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.26 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 1H).
37	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 R, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 1	m/z (ESI ⁺) 533.1 (M+H) ⁺
38	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 2	m/z (ESI ⁺) 533.1 (M+H) ⁺
39	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 S, 2 S) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 3	m/z (ESI ⁺) 533.1 (M+H) ⁺
40	5 - クロロ - 2 - (1 - ((1 S, 2 R) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 4	m/z (ESI ⁺) 533.1 (M+H) ⁺
41	3 - (4 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ジアステレオマー 1	m/z (ESI ⁺) 508.1 (M+H) ⁺
42	3 - (4 - クロロ - 1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン ジアステレオマー 2	m/z (ESI ⁺) 508.1 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

43	2- (1- ((1 R, 2 R) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル ジアステレオマー 1	m/z (ESI ⁺) 517.1 (M+H) ⁺
44	2- (1- ((1 S, 2 S) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル ジアステレオマー 2	m/z (ESI ⁺) 517.1 (M+H) ⁺
45	2- (1- ((1 S, 2 S) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル ジアステレオマー 3	m/z (ESI ⁺) 517.1 (M+H) ⁺
46	2- (1- ((1 S, 2 R) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル ジアステレオマー 4	m/z (ESI ⁺) 517.1 (M+H) ⁺
47	3-クロロ-4- (1- ((1 S, 2 S) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 1	m/z (ESI ⁺) 533.3 (M+H) ⁺
48	3-クロロ-4- (1- ((1 S, 2 S) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 2	m/z (ESI ⁺) 533.3 (M+H) ⁺
49	3-クロロ-4- (1- ((1 S, 2 R) - 2- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン-3-イル) ベンゾニトリル ジアステレオマー 3	m/z (ESI ⁺) 533.3 (M+H) ⁺
50	3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (4-フルオロフェニル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソイソインドリン-	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 2.2

10

20

30

40

50

	2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン ジアステレオマー 1	, 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.1, 13.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 1H), 4.31 - 4.21 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.53 - 3.48 (m, 1H), 3.24 - 3.20 (m, 1H), 3.10 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 2.9 Hz, 2H), 2.43 (br d, J = 2.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (br dd, J = 2.5, 9.4 Hz, 1H), 1.65 (br d, J = 4.1 Hz, 2H), 1.43 - 1.35 (m, 2H), 1.23 (br s, 1H), 1.15 - 1.09 (m, 1H).
51	3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (4-フルオロフェニル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1-オキソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン ジアステレオマー 2	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 11.06 - 10.85 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.10 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 2H), 2.60 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.99 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.83 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 1H).
52	3- (6-フルオロ-1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) - 2- (3-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン ジアステレオマー 1	m/z (ESI ⁺) 492.3 (M+H) ⁺
53	3- (6-フルオロ-1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) - 2- (3-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン ジアステレオマー 2	m/z (ESI ⁺) 492.3 (M+H) ⁺
54	3- (1-オキソ-5- (((1 R, 2 R) - 2- (2-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺
55	3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) - 2- (2-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺
56	3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 R) - 2- (2-フェニルアゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリ	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

	ジン-2, 6-ジオン	
57	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(2,4-ジフルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.52 - 7.44 (m, 1H), 7.23 - 6.97 (m, 4H), 5.06 (br dd, J = 4.6, 13.2 Hz, 1H), 4.43 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.64 (td, J = 3.8, 7.6 Hz, 3H), 3.27 (br s, 1H), 3.13 (br s, 1H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.40 (br s, 1H), 1.98 (br d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.82 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 1.64 (br s, 2H), 1.37 (br s, 2H), 1.25 (br d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.17 - 1.01 (m, 1H).
58	3-(1-オキソ-5-(((1S, 2S)-2-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 542.1 (M+H) ⁺
59	3-(1-オキソ-5-(((1R, 2S)-2-(3-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 542.1 (M+H) ⁺
60	ラセミ体3-(1-オキソ-5-(((trans)-2-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 558.1 (M+H) ⁺
61	ラセミ体3-(1-オキソ-5-(((cis)-2-(3-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 558.1 (M+H) ⁺
62	ラセミ体3-(1-オキソ-5-(((trans)-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d ₄ -メタノール) 1.12-1.48 (m, 4H), 1.80 (br d, J=9.88 Hz, 1H), 2.05 (br d, J=13.26 Hz, 1H), 2.10-2.23 (m, 2H), 2.47 (qd, J=13.17, 4.63 Hz, 1H), 2.68-2.80 (m, 2H), 2.83-2.95 (m, 1H), 3.46-3.54 (m, 1H), 3.64-3.73 (m, 1H), 3.81 (quin, J=7.85 Hz, 1H), 3.93 (br s, 2H), 4.31-4.52 (m, 3H), 4.57-4.59 (m, 1H), 5.07-5.17 (m, 1H), 7.09 (dd, J=8.50, 2.13 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.49-7.56 (m, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.71 (d, J=8.38 Hz, 1H).
63	ラセミ体3-(1-オキソ-5-(((cis)-2-(3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)アゼチジン	(400 MHz, d ₄ -メタノール) 1.26-1.60 (m, 4H), 1.72-1.85 (m, 2H), 2.08-2.24 (m, 2H), 2.48 (qd, J=13.03, 4.57 Hz, 1

10

20

30

40

50

	－１－イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２， ６－ジオン	H), 2.68 (s, 1H), 2.73-2.82 (m, 1H), 2.86-3.06 (m, 1H), 3.39-3.42 (m, 1H), 3.80-3.90 (m, 2H), 4.38-4.51 (m, 2H), 4.58 (s, 3H), 4.79-4.80 (m, 1H), 5.13 (br d, J=5.25 Hz, 1H), 7.16 (dd, J=8.44, 1.94 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.55-7.61 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.50 Hz, 1H).
64	３－（５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（３－（２，３－ジフルオロフェニル) アゼチジン－１－イル) シクロヘキシル) オキシ) －１－オキソイソインドリン－２－イル) ピペリジン－２， ６－ジオン	m/z (ESI ⁺) 510.1 (M+H) ⁺
65	３－（４－フルオロ－１－オキソ－５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（３－フェニルアゼチジン－１－イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２， ６－ジオン ジアステレオマー１	m/z (ESI ⁺) 492.1 (M+H) ⁺
66	３－（４－フルオロ－１－オキソ－５－（（（１Ｓ，２Ｓ）－２－（３－フェニルアゼチジン－１－イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２， ６－ジオン ジアステレオマー２	m/z (ESI ⁺) 492.1 (M+H) ⁺
67	３－（１－オキソ－５－（（２－（３－（３－（トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン－１－イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２， ６－ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.3 Hz, 1H), 4.41 - 4.20 (m, 3H), 3.68 - 3.55 (m, 3H), 3.15 (br t, J = 6.3 Hz, 3H), 2.97 - 2.84 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 17.4 Hz, 1H), 2.37 (br d, J = 13.5 Hz, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.83 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.29 - 1.04 (m, 2H).
68	３－（１－オキソ－５－（（２－（３－（２－（トリフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン－１－イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン－２－イル) ピペリジン－２， ６－ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.26 (m, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.04 (br d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.07 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.44 - 4.34 (m, 1H), 4.34 - 4.22 (m, 2H), 3.79 - 3.61 (m, 3H), 2.99 - 2.81 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.55 - 2.52 (m, 3H), 2.41 (br d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.84 (br d, J = 11.1 Hz, 1H), 1.66 (br d, J = 8.1 Hz, 2H), 1.44 - 1.32 (m, 2H), 1.26 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.19 - 1.05 (m, 1H).

10

20

30

40

50

69	3- (1-オキソ-5- ((2- (3- (2- (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン-1-イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.85 - 10.54 (m, 1H), 7.92 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 3H), 4.45 - 4.18 (m, 5H), 3.75 (br s, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.45 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 3H).
70	ラセミ体 2- (1- ((c i s) -2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン-3-イル) -5-フルオロベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 515.1 (M+H) ⁺
71	ラセミ体 2- (1- ((t r a n s) -2- ((2- (2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン-1-イル) -1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン-3-イル) -5-フルオロベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 515.1 (M+H) ⁺
72	3- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) -2- (4-フェニルピペリジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.85 - 10.54 (m, 1H), 7.92 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 - 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 - 7.12 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.70 - 4.46 (m, 3H), 4.45 - 4.18 (m, 5H), 3.75 (br s, 1H), 2.99 - 2.82 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.28 - 2.08 (m, 2H), 2.04 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.45 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.38 - 1.20 (m, 3H).
73	3- (5- (((1 S, 2 S) -2- (3- (4- (1 H-ピラゾール-1-イル) フェニル) アゼチジン-1-イル) シクロペンチル) オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン	(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 10.53 - 10.18 (m, 1H), 9.27 - 8.92 (m, 1H), 8.68 - 8.37 (m, 1H), 7.87 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.72 - 7.49 (m, 3H), 7.29 - 7.04 (m, 2H), 6.63 - 6.52 (m, 1H), 5.82 (s, 1H), 5.57 - 5.53 (m, 1H), 5.13 - 4.84 (m, 2H), 4.63 - 3.82 (m, 7H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.56 (m, 2H), 2.41 - 2.38 (m, 1H), 2.27 - 2.11 (m, 2H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.88 - 1.56 (m, 4H).
74	ラセミ体 3-クロロ-4- (1- ((	(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 11.00 - 10.92 (

10

20

30

40

50

	t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m, 1H), 10.57 - 10.17 (m, 1H), 8.80 - 8.71 (m, 1H), 8.33 - 8.17 (m, 1H), 7.82 - 7.73 (m, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 1H), 5.15 - 4.69 (m, 2H), 4.64 - 3.97 (m, 7H), 3.84 - 3.61 (m, 1H), 2.96 - 2.86 (m, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.29 - 2.04 (m, 2H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.88 - 1.68 (m, 2H), 1.54 - 1.17 (m, 4H).
75	ラセミ体 3 - クロロ - 4 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 10.19 - 9.94 (m, 1H), 8.79 - 8.71 (m, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 1H), 7.82 - 7.74 (m, 1H), 7.72 - 7.66 (m, 1H), 7.31 - 7.27 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 5.13 - 5.04 (m, 1H), 5.03 - 4.90 (m, 1H), 4.60 - 4.07 (m, 7H), 3.84 - 3.70 (m, 1H), 2.96 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.92 - 1.76 (m, 2H), 1.70 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.25 (m, 4H).
76	ラセミ体 3 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 499.1 (M+H) ⁺
77	ラセミ体 3 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 4 - ジオキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 511.1 (M+H) ⁺
78	ラセミ体 3 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 4 - ジオキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 511.1 (M+H) ⁺
79	3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (4 - フェニルピペリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 8.97 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (br s, 1H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 7.29 - 7.15 (m, 4H), 5.15 - 5.05 (m, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.51 - 4.23 (m, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 3H), 3.23 - 3.13 (m, 1H), 2.99 - 2.73 (m, 2H), 2.61 (br d, J = 17.5 Hz, 1H), 2.45 - 2.35 (m, 2H), 2.29 - 2.09 (m, 3H), 2.03 - 1.81 (m, 5H), 1.77 - 1.59 (m, 2H), 1.51 - 1.28 (m,

10

20

30

40

50

		3H).
80	3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (br dd, J = 4.0, 5.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H).
81	3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - (ジフルオロメトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 540.1 (M+H) ⁺
82	1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 506.1 (M+H) ⁺
83	ラセミ体 5 - クロロ - 2 - (1 - ((trans) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 519.1 (M+H) ⁺
84	ラセミ体 5 - クロロ - 2 - (1 - ((cis) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 519.1 (M+H) ⁺
85	1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 538.1 (M+H) ⁺
86	1 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2,	m/z (ESI ⁺) 538.1 (M+H) ⁺

10

20

30

40

50

	4-ジオン	
87	1-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2, 4-ジオン	m/z (ESI ⁺) 492.1 (M+H) ⁺
88	3-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 492.1 (M+H) ⁺
89	1-(5-(((1S, 2S)-2-(3-(3-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-2, 4-ジオン	m/z (ESI ⁺) 492.1 (M+H) ⁺
90	ラセミ体4-(1-((c i s)-2-((2-(2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-3-フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.39 (m, 1H), 7.38 - 7.31 (m, 1H), 7.24 - 7.16 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 5.06 (dd, J = 5.3, 12.8 Hz, 1H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.21 (m, 2H), 3.67 - 3.57 (m, 2H), 3.56 - 3.48 (m, 1H), 3.26 - 3.23 (m, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 2.96 - 2.84 (m, 1H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.40 - 2.34 (m, 1H), 2.05 - 1.93 (m, 2H), 1.87 - 1.79 (m, 1H), 1.66 (br dd, J = 4.0, 5.5 Hz, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.18 - 1.07 (m, 1H).
91	ラセミ体4-(1-((t r a n s)-2-((2-(2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-3-フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.28 - 1.48 (m, 4 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.77 - 1.92 (m, 2 H) 2.06 (br d, J=10.01 Hz, 1 H) 2.80 - 2.85 (m, 4 H) 3.07 (br s, 1 H) 3.70 (br t, J=8.76 Hz, 1 H) 4.23 - 4.36 (m, 4 H) 4.48 (br t, J=7.75 Hz, 2 H) 4.51 - 4.57 (m, 1 H) 4.92 - 5.06 (m, 1 H) 7.20 (m, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 7.61 - 7.73 (m, 2 H) 7.83 (m, 1 H) 7.91 (m, 1 H) 10.16 (br s, 1 H) 10.94 (d, J=2.00 Hz, 1 H).
92	ラセミ体4-(1-((c i s)-2-((2-(2, 4-ジオキソ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-1-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)ベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.22 - 1.35 (m, 3 H) 1.39 - 1.50 (m, 1 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 2.07 - 2.16 (m, 1 H) 2.16 - 2.26 (m, 1 H) 2.82 (br s, 4 H) 3.07 (br s, 1 H) 3.70 - 3.81 (m, 1 H) 4.09 - 4.18 (m, 1 H) 4.29 - 4.37 (m, 4 H) 4.44 - 4.54 (m, 2 H) 7.17 (m, 1 H) 7.23 - 7.28 (m, 1 H) 7.61 (d, J=8.50

10

20

30

40

50

		Hz, 1 H) 7.68 (d, J=8.00 Hz, 2 H) 7.88 - 7.93 (m, 2 H) 10.41 - 10.53 (m, 1 H) 10.93 (d, J=2.50 Hz, 1 H).
93	ラセミ体 4 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 4 - ジオキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.29 - 1.50 (m, 4 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 2.79 - 2.86 (m, 4 H) 3.07 (br s, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 1 H) 4.25 - 4.35 (m, 3 H) 4.37 - 4.48 (m, 3 H) 4.95 (br s, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.64 (m, 3 H) 7.90 (d, J=8.50 Hz, 2 H) 10.12 (br s, 1 H) 10.94 (d, J=2.00 Hz, 1 H).
94	ラセミ体 2 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 4 - ジオキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 511.1 (M+H) ⁺
95	ラセミ体 2 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 4 - ジオキソ - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 1 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 511.1 (M+H) ⁺
96	ラセミ体 3 - (5 - (((t r a n s) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.29 - 1.50 (m, 4 H) 1.59 - 1.70 (m, 1 H) 1.78 - 1.93 (m, 2 H) 2.03 - 2.12 (m, 1 H) 2.79 - 2.86 (m, 4 H) 3.07 (br s, 1 H) 3.71 - 3.81 (m, 1 H) 4.10 - 4.21 (m, 1 H) 4.25 - 4.35 (m, 3 H) 4.37 - 4.48 (m, 3 H) 4.95 (br s, 1 H) 7.19 (m, 1 H) 7.26 (s, 1 H) 7.64 (m, 3 H) 7.90 (d, J=8.50 Hz, 2 H) 10.12 (br s, 1 H) 10.94 (d, J=2.00 Hz, 1 H).
97	ラセミ体 3 - (5 - (((c i s) - 2 - (3 - ヒドロキシ - 3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.66 - 10.47 (m, 1H), 9.89 - 9.71 (m, 1H), 7.74 - 7.66 (m, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.48 - 7.33 (m, 3H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 6.72 - 6.62 (m, 1H), 5.09 (br dd, J = 4.2, 12.6 Hz, 1H), 4.99 (br s, 1H), 4.75 - 4.53 (m, 2H), 4.46 - 4.16 (m, 3H), 4.01 - 3.91 (m, 1H), 3.72 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 2.99 - 2.84 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 16.8 Hz, 2H), 2.40 (dt, J = 4.6, 13.4 Hz, 1H), 2.15 - 2.03 (m, 1H), 1.98 (br dd, J = 6.9, 9.9 Hz, 1H), 1.90 - 1.72 (m, 2H), 1.54 - 1.25 (m, 4H).
98	4 - (1 - (2 - ((2 - (2, 6 -	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10

10

20

30

40

50

	ジオキソピペリジン-3-イル)-1- -オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン -3-イル) ベンゾニトリル	.20 - 9.88 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1 H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1 .93 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1 H), 1.55 - 1.31 (m, 4H).
99	ラセミ体5-クロロ-2- (1- ((t r a n s) - 2 - ((2- (2, 6- -ジオキソピペリジン-3-イル) - 1-オキソイソインドリン-5-イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジ ン-3-イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 533.1 (M+H) ⁺
100	ラセミ体5-クロロ-2- (1- ((c i s) - 2 - ((2- (2, 6-ジ オキソピペリジン-3-イル) -1- オキソイソインドリン-5-イル) オ キシ) シクロヘキシル) アゼチジン- 3-イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 533.1 (M+H) ⁺
101	ラセミ体2- (1- ((t r a n s) - 2 - ((2- (2, 6-ジオキソピ ペリジン-3-イル) -1-オキソイ ソインドリン-5-イル) オキシ) シ クロヘキシル) アゼチジン-3-イル) -5-フルオロベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 517.1 (M+H) ⁺
102	ラセミ体2- (1- ((c i s) - 2 - ((2- (2, 6-ジオキソピペリ ジン-3-イル) -1-オキソイソイ ンドリン-5-イル) オキシ) シクロ ヘキシル) アゼチジン-3-イル) - 5-フルオロベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 517.1 (M+H) ⁺
103	3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (2-クロロ-4-フルオロフェ ニル) アゼチジン-1-イル) シクロ ヘキシル) オキシ) -1-オキソイ ソインドリン-2-イル) ピペリジン- 2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 538.1 (M+H) ⁺
104	3- (5- (((1 S, 2 S) - 2- (3- (2-クロロ-4-フルオロフェ ニル) アゼチジン-1-イル) シクロ ペンチル) オキシ) -1-オキソイ ソインドリン-2-イル) ピペリジン- 2, 6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 538.1 (M+H) ⁺
105	1- (1-オキソ-5- (((1 S, 2 S) - 2- (3-フェニルアゼチジン -1-イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン-2-イル) -3- アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン -2, 4-ジオン	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10 .20 - 9.88 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2 H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1 H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.07

10

20

30

40

50

		(m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.31 (m, 4H).
106	1 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 500.1 (M+H) ⁺
107	1 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルピロリジン - 1 - イル) シクロペンチル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) - 3 - アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン - 2, 4 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 500.1 (M+H) ⁺
108	ラセミ体 2 - (1 - ((t r a n s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 499.1 (M+H) ⁺
109	ラセミ体 2 - (1 - ((c i s) - 2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン - 3 - イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 499.1 (M+H) ⁺
110	4 - (1 - (2 - ((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) シクロペンチル) アゼチジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 - 9.88 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.31 (m, 4H).
111	3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - フルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 492.2 (M+H) ⁺
112	3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - モルホリノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 - 9.88 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.02 -

10

20

30

40

50

		2.86 (m, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.55 – 1.31 (m, 4H).
113	3 – (1 – ((1 S, 2 S) – 2 – ((2 – (2, 6 – ジオキソピペリジン – 3 – イル) – 1 – オキソイソインドリン – 5 – イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン – 3 – イル) ベンゾニトリル	m/z (ESI ⁺) 499.1 (M+H) ⁺
114	1 – (1 – オキソ – 5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – フェニルアゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン – 2 – イル) – 3 – アザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタン – 2, 4 – ジオン	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 – 9.88 (m, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 4H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.55 – 1.31 (m, 4H).
115	ラセミ体 4 – (1 – ((c i s) – 2 – ((2 – (2, 6 – ジオキソピペリジン – 3 – イル) – 1 – オキソイソインドリン – 5 – イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン – 3 – イル) – 3 – フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 – 9.88 (m, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 4H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.55 – 1.31 (m, 4H).
116	ラセミ体 4 – (1 – ((t r a n s) – 2 – ((2 – (2, 6 – ジオキソピペリジン – 3 – イル) – 1 – オキソイソインドリン – 5 – イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン – 3 – イル) – 3 – フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 11.00 (s, 1H), 10.21 – 9.91 (m, 1H), 7.96 – 7.88 (m, 1H), 7.87 – 7.78 (m, 1H), 7.76 – 7.66 (m, 2H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.04 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.61 – 4.43 (m, 3H), 4.40 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.37 – 4.19 (m, 3H), 3.71 (br t, J = 9.4 Hz, 1H), 3.01 – 2.85 (m, 1H), 2.13 – 1.95 (m, 3H), 1.92 – 1.75 (m, 2H), 1.73 – 1.58 (m, 1H), 1.53 – 1.21 (m, 5H).
117	4 – (1 – (2 – ((2 – (2, 6 – ジオキソピペリジン – 3 – イル) – 1 – オキソイソインドリン – 5 – イル) オキシ) シクロヘキシル) アゼチジン – 3 – イル) ベンゾニトリル	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 – 9.88 (m, 1H), 7.98 – 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 – 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 – 4.37 (m, 4H), 4.36 – 4.23 (m, 2H), 4.20 – 4.07 (m, 1H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 3.02 – 2.86 (m, 1H), 2.18 – 1.94 (m, 3H), 1.93 – 1.78 (m, 2H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.55 – 1.31 (m, 4H).

10

20

30

40

50

118	3-(1-オキソ-5-((2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺
119	ラセミ体4-(1-((trans)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 - 9.88 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.31 (m, 4H).
120	3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(3-フェニルアゼチジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	m/z (ESI ⁺) 460.1 (M+H) ⁺
121	3-(1-オキソ-5-(((1S,2S)-2-(3-フェニルピロリジン-1-イル)シクロペンチル)オキシ)イソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	(400 MHz, CDCl ₃) δ 11.00 (s, 1H), 10.20 - 9.88 (m, 1H), 7.98 - 7.85 (m, 2H), 7.71 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.68 - 7.62 (m, 2H), 7.30 (s, 1H), 7.20 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.18 - 5.03 (m, 1H), 4.97 (br s, 1H), 4.54 - 4.37 (m, 4H), 4.36 - 4.23 (m, 2H), 4.20 - 4.07 (m, 1H), 3.88 - 3.71 (m, 1H), 3.02 - 2.86 (m, 1H), 2.18 - 1.94 (m, 3H), 1.93 - 1.78 (m, 2H), 1.73 - 1.59 (m, 1H), 1.55 - 1.31 (m, 4H).
122	ラセミ体4-(1-((cis)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)シクロヘキシル)アゼチジン-3-イル)-2-フルオロベンゾニトリル	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.97 (s, 1H), 10.14 - 9.91 (m, 1H), 7.99 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.77 - 7.65 (m, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.22 - 7.14 (m, 1H), 5.12 - 5.04 (m, 1H), 4.98 - 4.89 (m, 1H), 4.57 - 4.01 (m, 7H), 3.85 - 3.70 (m, 1H), 2.98 - 2.85 (m, 1H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.41 - 2.36 (m, 1H), 2.13 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.75 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 1H), 1.51 - 1.23 (m, 4H).
123	3-(5-(((1S,2S)-2-(3-(4-フルオロフェニル)アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 11.06 - 10.85 (m, 1H), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.17 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.14 - 7.08 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 2.0, 8.5 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 5.0, 13.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.31 (m, 1H), 4.30 - 4.22 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.61 - 3.56 (m, 1H), 3.23 - 3.20 (m, 1H), 3.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 3.10 (br t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.96 -

10

20

30

40

50

		2.84 (m, 2H), 2.60 (br d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.43 - 2.37 (m, 1H), 1.99 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.83 (br d, J = 1.5 Hz, 1H), 1.65 (br s, 2H), 1.42 - 1.34 (m, 2H), 1.28 - 1.22 (m, 2H), 1.17 - 1.09 (m, 1H).
124	3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (4 - モルホリノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.15 - 1.49 (m, 4 H) 1.69 - 1.84 (m, 2 H) 1.93 - 2.02 (m, 1 H) 2.09 - 2.27 (m, 2 H) 2.36 - 2.45 (m, 1 H) 2.60 (br d, J=16.69 Hz, 2 H) 2.86 - 2.95 (m, 1 H) 3.04 - 3.12 (m, 4 H) 3.69 - 3.75 (m, 5 H) 3.83 - 3.94 (m, 1 H) 4.22 - 4.43 (m, 5 H) 4.46 - 4.56 (m, 1 H) 5.08 (m, 1 H) 6.95 (d, J=9.06 Hz, 2 H) 7.12 - 7.19 (m, 1 H) 7.25 - 7.30 (m, 1 H) 7.33 (d, J=8.11 Hz, 1 H) 7.66 (m, 1 H) 10.05 - 10.43 (m, 1 H) 10.97 (s, 1 H).
125	(R) - 3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺
126	3 - (5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - (3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) - 1 - オキソイソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 1.13 - 1.50 (m, 4H), 1.67 - 1.86 (m, 2H), 1.94 - 2.03 (m, 1H), 2.08 - 2.28 (m, 2H), 2.31 - 2.47 (m, 2H), 2.52 - 2.70 (m, 2H), 2.85 - 2.97 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.91 - 4.05 (m, 1H), 4.23 - 4.46 (m, 5H), 4.54 (br d, J = 9.01 Hz, 1H), 5.08 (br dd, J = 13.32, 4.94 Hz, 1H), 6.85 - 6.93 (m, 1H), 6.99 - 7.07 (m, 2H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.66 (dd, J = 8.44, 1.56 Hz, 1 H), 10.63 (br s, 1H), 10.96 (s, 1H), 10.91 - 11.00 (m, 1H).
127	3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 S) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.96 (s, 1H), 7.60 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.38 - 7.25 (m, 4H), 7.23 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (br d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.06 (dd, J = 4.9, 13.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.17 (m, 3H), 3.82 - 3.46 (m, 3H), 3.30 - 3.04 (m, 2H), 2.96 - 2.82 (m, 1H), 2.59 (br d, J = 17.0 Hz, 1H), 2.48 - 2.27 (m, 2H), 2.09 - 1.92 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.66 (br s, 2H), 1.45 - 1.33 (m, 2H), 1.32 - 1.21 (m, 1H), 1.20 - 1.07 (m, 1H).
128	3 - (1 - オキソ - 5 - (((1 S, 2 R) - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン - 2 - イル) ピペリジン - 2, 6 - ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.03 (br dd, J = 3.2, 4.3 Hz, 1H), 7.78 - 7.62 (m, 1H), 7.48 - 7.25 (m, 6 H), 7.20 (dd, J = 1.7, 8.2 Hz, 1H), 5.09 (br dd, J = 4.9, 12.9 Hz, 1H), 4.

10

20

30

40

		98 (br s, 1H), 4.47 – 4.21 (m, 5H), 4.15 – 3.90 (m, 1H), 3.78 (br d, J = 10.3 Hz, 1H), 3.01 – 2.80 (m, 1H), 2.60 (br d, J = 17.8 Hz, 2H), 2.39 (br d, J = 4.3, 12.9 Hz, 1H), 2.15 – 1.63 (m, 3H), 1.73 – 1.58 (m, 1H), 1.66 – 1.57 (m, 1H), 1.53 – 1.24 (m, 4H).
129	3 – (1 – オキソ – 5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – (2 – (トリフルオロメチル) フェニル) アゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン	(400 MHz, d ₆ -DMSO) δ 10.98 (s, 1H), 10.85 – 10.54 (m, 1H), 7.92 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.84 – 7.73 (m, 2H), 7.67 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.58 (br t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (br s, 1H), 7.21 – 7.12 (m, 1H), 5.09 (dd, J = 5.0, 13.2 Hz, 1H), 4.70 – 4.46 (m, 3H), 4.45 – 4.18 (m, 5H), 3.75 (br s, 1H), 2.99 – 2.82 (m, 1H), 2.53 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 2.28 – 2.08 (m, 2H), 2.04 – 1.93 (m, 1H), 1.88 – 1.67 (m, 2H), 1.45 (br d, J = 12.0 Hz, 1H), 1.38 – 1.20 (m, 3H).
130	3 – (1 – オキソ – 5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – フェニルアゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン 2 – ヒドロキシプロパン – 1, 2, 3 – トリカルボキシレート	m/z (ESI ⁺) 474.1 (M+H) ⁺
131	3 – (1 – オキソ – 5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – フェニルアゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) イソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン	m/z (ESI ⁺) 488.1 (M+H) ⁺
132	3 – (5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – (4 – ヒドロキシフェニル) アゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) – 1 – オキソイソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン	m/z (ESI ⁺) 490.3 (M+H) ⁺
133	3 – (5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – (2 – ヒドロキシフェニル) アゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) – 1 – オキソイソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン	m/z (ESI ⁺) 490.2 (M+H) ⁺
134	3 – (5 – (((1 S, 2 S) – 2 – (3 – (3 – ヒドロキシフェニル) アゼチジン – 1 – イル) シクロヘキシル) オキシ) – 1 – オキソイソインドリン – 2 – イル) ピペリジン – 2, 6 – ジオン	m/z (ESI ⁺) 490.2 (M+H) ⁺

10

20

30

40

【0285】

生物学の実施例

セレブロン (CRBN) 標的結合

HEK293T細胞を、約75%のコンフルエントでトリプシンを用いて採取し、6ウェル組織培養プレートにおいて2mLのダルベッコ改変イーグル培地 (DMEM) + 10%のウシ胎児血清 (FBS) 中でプレーティングし (1ウェル当たり500000個の細胞)、37℃で一晩インキュベートした。

【0286】

NanoLuc-CRBN融合ベクター (NLuc-CRBN、Promega) は、Na

50

n o L u c ルシフェラーゼコーディング領域のC末端に融合されたヒトE3リガーゼ構成要素セレブロン (CRBN) のコーディング領域を含んでいる。10 ngのN l u c - C R B N及び990 ngのD D B 1発現ベクター (Promega) の混合物を、1.5 mLのエッペンドルフチューブにおいて2 µLのP3000試薬 (Thermo Fisher) とともに125 µLのO p t i - 最小必須培地 (Minimum Essential Medium) (O p t i - M E M (商標)、Thermo Fisher) に加えた。この溶液をO p t i - M E M (125 µL) 中のリポフェクタミン3000トランスフェクション試薬 (5 µL、Thermo Fisher) に加え、よく混合し、室温で15分間インキュベートした。トランスフェクション混合物を細胞に滴加し、37℃、5%のCO₂で一晩インキュベートした。トランスフェクション後、細胞をPBSで1回洗浄し、トリプシン (250 µL) を加えて30秒~45秒インキュベートして、細胞を取り除いた。完全培地 (2 mL) を加えて細胞を再懸濁し、単一細胞懸濁液を形成した。細胞を室温にて320×gで5分間遠心分離し、上清を除去し、細胞ペレットをO p t i - M E M (3 mL、洗浄工程を2回繰り返した) 中に再懸濁した。5 mLのO p t i - M E M中に最終的に再懸濁した後、細胞を計数し、1 mL当たり200000個の細胞でO p t i - M E M中に再懸濁した。

10

【0287】

セレブロン標的結合を、N a n o B R E T T E細胞内E3リガーゼアッセイ (Promega) を使用して、トランスフェクションされたH E K - 293 T細胞における生物発光共鳴エネルギー移動 (BRET) によってモニタリングした。簡潔に言えば、384ウェルプレート (白色の不透明プレート、C o r n i n g 3574、低結合表面) に、トランスフェクションしたH E K - 293 T細胞を播種した (1ウェル当たり38 µL)。2 µLの10 µMのC R B Nトレーサー (トレーサー希釈バッファー中で1:5に希釈) を各ウェルに加えた。プレートを320×gで室温にて1分間遠心分離した。試験化合物を、T E C A N D300eデジタルディスペンサーを使用して11点希釈系列 (典型的には10 µM~100 pM) で加えた。プレートをマイクロプレートシェーカー上で2分間振盪して化合物を混合した。プレートを320×gで室温にて1分間遠心分離し、引き続き37℃で2時間インキュベートした。

20

【0288】

インキュベーション後、プレートを15分間室温まで放冷した。20 µLの3 X C o m p l e t e N a n o B R E T (商標) N a n o - G l o (商標) 基質+阻害剤溶液 (Promega、1:166の基質及び細胞外N a n o L u c (商標) 阻害剤をO p t i - M E M中で希釈した1:500希釈物) を各ウェルに加えた。プレートを、室温で3分間振盪しながらホイルで覆ってインキュベートした。プレートを、C L A R I O s t a r マイクロプレートリーダー (B M G L a b T e c h) において450 nm (ドナー発光) 及び610 nm (アクセプター発光) で測定して読み取った。I C₅₀値を、G r a p h P a d P r i s mを使用して最適な4係数ロジスティック曲線への回帰によって求めた。

30

【0289】

I K Z F 2 分解アッセイ

安定した細胞システムの作製

ポリシストロン性プラスミドを、ヒト転写因子I K Z F 1 (I k a r o s)、I K Z F 2 (H e l i o s)、及びI K Z F 3 (A i o l o s) の蛍光レポーター融合物の哺乳動物発現用に構築した。それぞれのタンパク質配列は、3回反復したG G G G S リンカーに続いてm N e o n G r e e n、P 2 A 配列、及びm S c a r l e t が接合されたC末端を有していた。オープンリーディングフレームのDNA配列は以下の通りである：

40

【0290】

I K Z F 1 - m N e o n G r e e n - P 2 A - m S c a r l e t コーディング配列：

ATGGATGCTGATGAGGGTCAAGACATGTCCCAAGTTTCAGGGAAGGAAAGCCCCC
TGTAAGCGATACTCCAGATGAGGGCGATGAGCCCATGCCGATCCCCGAGGACCTCT
CCACCACCTCGGGAGGACAGCAAAGCTCCAAGAGTGACAGAGTCGTGGCCAGTAAT
GTTAAAGTAGAGACTCAGAGTGATGAAGAGAATGGGCGTGCCTGTGAAATGAATGG

50

GGAAGAATGTGCGGAGGATTTACGAATGCTTGATGCCTCGGGAGAGAAAATGAATG
GCTCCCACAGGGACCAAGGCAGCTCGGCTTTGTCGGGAGTTGGAGGCATTGCACTT
CCTAACGGAAAACTAAAGTGTGATATCTGTGGGATCATTGTCATCGGGCCCAATGT
GCTCATGGTTCACAAAAGAAGCCACACTGGAGAACGGCCCTTCCAGTGCAATCAGT
GCGGGGCGCTCATTACCCAGAAGGGCAACCTGCTCCGGCACATCAAGCTGCATTCC
GGGGAGAAGCCCTTCAAATGCCACCTCTGCAACTACGCCTGCCGCCGGAGGGACGC
CCTCACTGGCCACCTGAGGACGCACTCCGTTGGTAAACCTCACAAATGTGGATATT
GTGGCCGAAGCTATAAACAGCGAAGCTCTTTAGAGGAACATAAAGAGCGCTGCCAC
AACTACTTGGAAGCATGGGCCTTCCGGGCACACTGTACCCAGTCATTAAAGAAGA
AACTAATCACAGTGAAATGGCAGAAGACCTGTGCAAGATAGGATCAGAGAGATCTC
TCGTGCTGGACAGACTAGCAAGTAACGTGCCAAACGTAAGAGCTCTATGCCTCAG
AAATTTCTTGGGGACAAGGGCCTGTCCGACACGCCCTACGACAGCAGCGCCAGCTA
CGAGAAGGAGAACGAAATGATGAAGTCCCACGTGATGGACCAAGCCATCAACAACG
CCATCAACTACCTGGGGGCGGAGTCCCTGCGCCCGCTGGTGCAGACGCCCCCGGGC
GGTTCCGAGGTGGTCCCGGTCATCAGCCCGATGTACCAGCTGCACAAGCCGCTCGC
GGAGGGCACCCCGCGCTCCAACCACTCGGCCAGGACAGCGCCGTGGAGAACCTGC
TGCTGCTCTCCAAGGCCAAGTTGGTGCCCTCGGAGCGCGAGGGCGTCCCCGAGCAAC
AGCTGCCAAGACTCCACGGACACCGAGAGCAACAACGAGGAGCAGCGCAGCGGTCT
CATCTACCTGACCAACCACATCGCCCCGCACGCGCGCAACGGGCTGTGCTCAAGG
AGGAGCACCGCGCCTACGACCTGCTGCGCGCCGCTCCGAGAACTCGCAGGACGCG
CTCCGCGTGGTCAGCACCAGCGGGGAGCAGATGAAGGTGTACAAGTGCGAACACTG
CCGGGTGCTCTTCCTGGATCACGTCATGTACACCATCCACATGGGCTGCCACGGCT
TCCGTGATCCTTTTGAGTGCAACATGTGCGGCTACCACAGCCAGGACCGGTACGAG
TTCTCGTCGCACATAACGCGAGGGGAGCACCGCTTCCACATGAGCGGTGGAGGCGG
TTCAGGTGGCGGAGGAAGCGGGGGAGGTGGAAGTATGGTGTCTAAAGGAGAAGAAG
ATAATATGGCTTCTCTGCCTGCTACACACGAACTGCATATTTTCGGATCTATTAATG
GCGTGGATTTTCGATATGGTGGGACAGGGAACAGGAAACCCTAACGATGGATACGAA
GAACTGAATCTGAAGTCTACCAAAGGAGATCTGCAATTCTCTCCTTGGATCCTGGT
CCCTCACATTGGATATGGATTCCATCAATATCTGCCTTACCCTGACGGAATGTCTCC
TTTCCAAGCTGCTATGGTCGATGGCTCTGGATATCAGGTCCACAGAACAATGCAAT
TTGAAGATGGCGCCTCTCTGACAGTGAATTACAGATATACATACGAAGGCTCTCAT
ATTAAAGGCGAAGCCCAAGTGAAAGGCACAGGCTTTCTGCCGACGGCCCTGTGAT
GACCAACTCTCTGACCGCTGCCGATTGGTGCAGATCTAAGAAGACCTACCCTAATG
ATAAAACCATTATCTCTACCTTCAAATGGTCTTACACAACAGGCAATGGCAAGAGA
TACAGATCTACCGCCAGAACCACCTATACTTTGCTAAGCCTATGGCTGCCAATTA
CCTGAAAAATCAGCCTATGTATGTGTTTCAGAAAAACCGAACTGAAACACTCTAAAA
CCGAACTGAATTTCAAAGAATGGCAAAAGGCTTTACAGATGTGATGGGAATGGAT
GAACTGTACAAGGGAAGCGGAGCTACAAATTTTAGTCTTCTTAAACAAGCCGGTGA
CGTGGAGGAAAATCCCGGCCCAATGGTGAGCAAGGGCGAGGCCGTGATCAAGGAGT
TCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAGGGCAGCATGAACGGCCACGAGTTCGAGATC
GAGGGCGAGGGCGAGGGCGCCCTACGAGGGCACCCAGACCGCCAAGCTGAAGGT
GACCAAGGGCGGGCCCCCTGCCCTTCTCTTGGGACATCCTGAGCCCCCAGTTCATGT
ACGGCAGCCGCGCCTTACCAAGCACCCCGCCGACATCCCCGACTACTACAAGCAG
AGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGCGCGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGGCGC
CGTGACCGTGACCCAGGACACCAGCCTGGAGGACGGCACCTGATCTACAAGGTGA
AGCTGCGCGGCACCAACTTCCCCCGACGGCCCCGTGATGCAGAAGAAGACCATG
GGCTGGGAGGCCAGCACCGAGCGCCTGTACCCCGAGGACGGCGTGCTGAAGGGCGA
CATCAAGATGGCCCTGCGCCTGAAGGACGGCGGCAGATACCTGGCCGACTTCAAGA
CCACCTACAAGGCCAAGAAGCCCGTGACAGATGCCCGGCGCCTACAACGTGGACCGC
AAGCTGGACATCACCAGCCACAACGAGGACTACACCGTGGTGGAGCAGTACGAGCG

10

20

30

40

50

CAGCGAGGGCCGCCACAGCACCGGCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTGA

【0291】

IKZF2-mNeonGreen-P2A-mScarletコーディング配列：

ATGGAAACAGAGGCTATTGATGGCTATATAACGTGTGACAATGAGCTTTACCCGA
AAGGGAGCACTCCAATATGGCAATTGACCTCACCTCAAGCACACCCAATGGACAGC
ATGCCTCACCAAGTCACATGACAAGCACAAATTCAGTAAAGCTAGAAATGCAGAGT
GATGAAGAGTGTGACAGGAAACCCCTGAGCCGTGAAGATGAGATCAGGGGCCATGA
TGAGGGTAGCAGCCTAGAAGAACCCCTAATTGAGAGCAGCGAGGTGGCTGACAACA
GGAAAGTCCAGGAGCTTCAAGGCGAGGGAGGAATCCGGCTTCCGAATGGTAAACTG
AAATGTGACGTCTGTGGCATGGTTTGCATTGGGCCCAATGTGCTTATGGTACATAA
AAGGAGTCACACTGGTGAACGCCCTTCCACTGTAACCAAGTGTGGAGCTTCTTTTA
CTCAGAAGGGCAACCTTCTGAGACACATAAAGTTACACTCTGGAGAGAAGCCGTTC
AAATGTCCTTTCTGTAGCTACGCCTGTAGAAGAAGGGACGCCCTCACAGGACACCT
CAGGACCCATTCTGTGGGTAAACCTCACAAGTGCACTACTGTGGACGAAGCTACA
AGCAGCGCAGTTCACTGGAGGAGCACAAAGGAACGCTGCCACAACCTATCTCCAGAAT
GTCAGCATGGAGGCTGCTGGGCAGGTCATGAGTCACCATGTACCTCCTATGGAAGA
TTGTAAGGAACAAGAGCCTATTATGGACAACAATATTTCTCTGGTGCCTTTTGAGA
GACCTGCTGTCATAGAGAAGCTCACGGGGAATATGGGAAAACGTAAAAGCTCCACT
CCACAAAAGTTTGTGGGGGAAAAGCTCATGCGATTCACTACCCAGATATTTCACTT
TGATATGAACTTAACATATGAGAAGGAGGCTGAGCTGATGCAGTCTCATATGATGG
ACCAAGCCATCAACAATGCAATCACCTACCTTGGAGCTGAGGCCCTTCACCCTCTG
ATGCAGCACCCGCCAAGCACAAATCGCTGAAGTGGCCCCAGTTATAAGCTCAGCTTA
TTCTCAGGTCTATCATCCAAATAGGATAGAAAGACCCATTAGCAGGGAAACTGCTG
ATAGTCATGAAAACAACATGGATGGCCCCATCTCTCTCATCAGACCAAAGAGTCGA
CCCCAGGAAAGAGAGGCCTCTCCAGCAATAGCTGCCTGGATTCCACTGACTCAGA
AAGCAGCCATGATGACCACCAGTCCTACCAAGGACACCCTGCCTTAAATCCCAAGA
GGAAACAAGCCCAGCTTACATGAAGGAGGATGTCAAAGCTTTGGATACTACCAAG
GCTCCTAAGGGCTCTCTGAAGGACATCTACAAGGTCTTCAATGGAGAAGGAGAACA
GATTAGGGCCTTCAAGTGTGAGCACTGCCGAGTCCTTTTCCTAGACCATGTCATGT
ACACCATTACATGGGTTGCCATGGCTACCGGGACCCACTGGAATGCAACATCTGT
GGCTACAGAAGCCAGGACCGTTATGAGTTTTTCATCACACATTGTTTCGAGGGGAGCA
CACATTCCACCTCGACGGTGGAGGCGGTTCAAGTGGCGGAGGAAGCGGGGGAGGTG
GAAGTATGGTGTCTAAAGGAGAAGAAGATAATATGGCTTCTCTGCCTGCTACACAC
GAACTGCATATTTTTCGGATCTATTAATGGCGTGGATTTTCGATATGGTGGGACAGGG
AACAGGAAACCCCTAACGATGGATACGAAGAACTGAATCTGAAGTCTACCAAAGGAG
ATCTGCAATTCTCTCCTTGGATCCTGGTCCCTCACATTGGATATGGATTCCATCAAT
ATCTGCCTTACCCTGACGGAATGTCTCCTTTCCAAGCTGCTATGGTCGATGGCTCTG
GATATCAGGTCCACAGAACAAATGCAATTTGAAGATGGCGCCTCTCTGACAGTGAAT
TACAGATATACATACGAAGGCTCTCATATTAAGGCGAAGCCCAAGTGAAAGGCAC
AGGCTTTTCCTGCCGACGGCCCTGTGATGACCAACTCTCTGACCGCTGCCGATTGGT
GCAGATCTAAGAAGACCTACCCTAATGATAAAAACCATTTATCTCTACCTTCAAATGG
TCTTACACAACAGGCAATGGCAAGAGATACAGATCTACCGCCAGAACCACCTATAC
CTTTGCTAAGCCTATGGCTGCCAATTACCTGAAAAATCAGCCTATGTATGTGTTCA
GAAAAACCGAACTGAAACACTCTAAAACCGAACTGAATTTCAAAGAATGGCAAAAG
GCTTTACAGATGTGATGGGAATGGATGAACTGTACAAGGGAAGCGGAGCTACAAA
TTTTAGTCTTCTTAAACAAGCCGGTGACGTGGAGGAAAATCCCGGCCCAATGGTGA
GCAAGGGCGAGGCCGTGATCAAGGAGTTCATGCGCTTCAAGGTGCACATGGAGGGC
AGCATGAACGGCCACGAGTTCGAGATCGAGGGCGAGGGCGAGGGCCGCCCTACGA
GGGCACCCAGACCGCCAAGCTGAAGGTGACCAAGGGCGGCCCTTCTCTTCTCTT
GGGACATCCTGAGCCCCCAGTTCATGTACGGCAGCCGCGCCTTCACCAAGCACCCC

10

20

30

40

50

GCCGACATCCCCGACTACTACAAGCAGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTGGGAGCG
CGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGGCGCCGTGACCGTGACCCAGGACACCAGCCTGG
AGGACGGCACCTTGATCTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCCCCCCGAC
GGCCCCGTGATGCAGAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGCCAGCACCGAGCGCCTGTA
CCCCGAGGACGGCGTGCTGAAGGGCGACATCAAGATGGCCCTGCGCCTGAAGGACG
GCGGCAGATACCTGGCCGACTTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAAGCCCGTGACG
ATGCCCGGCGCCTACAACGTGGACCGCAAGCTGGACATCACCAGCCACAACGAGGA
CTACACCGTGGTGGAGCAGTACGAGCGCAGCGAGGGCCGCCACAGCACCGGCGGCA
TGGACGAGCTGTACAAGTGA

【0292】

10

IKZF3-mNeonGreen-P2A-mScarletコーディング配列：

ATGGAAGATATACAAACAAATGCGGAACTGAAAAGCACTCAGGAGCAGTCTGTGCC
CGCAGAAAGTGACGCGGTTTTGAATGACTACAGTTTAACCAAATCTCATGAAATGG
AAAATGTGGACAGTGGAGAAGGCCAGCCAATGAAGATGAAGACATAGGAGATGAT
TCAATGAAAGTGAAAGATGAATACAGTGAAAGAGATGAGAATGTTTTAAAGTCAGA
ACCCATGGGAAATGCAGAAGAGCCTGAAATCCCTTACAGCTATTCAAGAGAATATA
ATGAATATGAAAACATTAAGTTGGAGAGACATGTTGTCTCATTTCGATAGTAGCAGG
CCAACCAGTGGAAAGATGAACTGCGATGTGTGTGGATTATCCTGCATCAGCTTCAA
TGTCTTAATGGTTCATAAGCGAAGCCATACTGGTGAACGCCCATTCAGTGTAATC
AGTGTGGGGCATCTTTTACTCAGAAAGGTAACCTCCTCCGCCACATTAAACTGCAC
ACAGGGGAAAAACCTTTTAAAGTGTACCTCTGCAACTATGCATGCCAAAGAAGAGA
TGCGCTCACGGGGCATCTTAGGACACATTCTGTGGAGAAACCCTACAAATGTGAGT
TTTGTGGAAGGAGTTACAAGCAGAGAAGTTCCCTTGAGGAGCACAAAGGAGCGCTGC
CGTACATTTCTTCAGAGCACTGACCCAGGGGACACTGCAAGTGCGGAGGGCAAGACA
CATCAAAGCAGAGATGGGAAGTGAAAGAGCTCTCGTACTGGACAGATTAGCAAGCA
ATGTGGCAAAACGAAAAAGCTCAATGCCTCAGAAATTCATTGGTGAGAAGCGCCAC
TGCTTTGATGTCAACTATAATTCAAGTTACATGTATGAGAAAGAGAGTGAGCTCAT
ACAGACCCGCATGATGGACCAAGCCATCAATAACGCCATCAGCTATCTTGGCGCCG
AAGCCCTGCGCCCCCTTGGTCCAGACACCGCCTGCTCCCACCTCGGAGATGGTTCCA
GTTATCAGCAGCATGTATCCCATAGCCCTCACCCGGGCTGAGATGTCAAACGGTG
CCCTCAAGAGCTGGAAAAGAAAAGCATCCACCTTCCAGAGAAGAGCGTGCCTTCTG
AGAGAGGCCTCTCTCCCAACAATAGTGGCCACGACTCCACGGACACTGACAGCAAC
CATGAAGAACGCCAGAATCACATCTATCAGCAAAATCACATGGTCCTGTCTCGGGC
CCGCAATGGGATGCCACTTCTGAAGGAGGTTCCCCGCTCTTACGAACTCCTCAAGC
CCCCGCCCATCTGCCCAAGAGACTCCGTCAAAGTGATCAACAAGGAAGGGGAGGTG
ATGGATGTGTATCGGTGTGACCACTGCCGCGTCCTCTTCCTGGACTATGTGATGTT
CACGATTCACATGGGCTGCCACGGCTTCCGTGACCCTTTTCGAGTGTAACATGTGTG
GATATCGAAGCCATGATCGGTATGAGTTCTCGTCTCACATAGCCAGAGGAGAACAC
AGAGCCCTGCTGAAGCTCGACGGTGGAGGCGGTTTCAGGTGGCGGAGGAAGCGGGGG
AGGTGGAAGTATGGTGTCTAAAGGAGAAGAAGATAATATGGCTTCTCTGCCTGCTA
CACACGAACTGCATATTTTCGGATCTATTAATGGCGTGGATTTTCGATATGGTGGGA
CAGGGAACAGGAAACCCTAACGATGGATACGAAGAACTGAATCTGAAGTCTACCAA
AGGAGATCTGCAATTCTCTCCTTGGATCCTGGTCCCTCACATTGGATATGGATTCC
ATCAATATCTGCCTTACCCTGACGGAATGTCTCCTTTCCAAGCTGCTATGGTCGATG
GCTCTGGATATCAGGTCCACAGAACAATGCAATTTGAAGATGGCGCCTCTCTGACA
GTGAATTACAGATATACATACGAAGGCTCTCATATTAAGGCGAAGCCCAAGTGAA
AGGCACAGGCTTTCCTGCCGACGGCCCTGTGATGACCAACTCTCTGACCGCTGCCG
ATTGGTGCAGATCTAAGAAGACCTACCCTAATGATAAAACCATTATCTCTACCTTC
AAATGGTCTTACACAACAGGCAATGGCAAGAGATACAGATCTACCGCCAGAACCAC
CTATACCTTTGCTAAGCCTATGGCTGCCAATTACCTGAAAAATCAGCCTATGTATG

20

30

40

50

TGTTTCAGAAAAACCGAACTGAAACACTCTAAAACCGAACTGAATTTCAAAGAATGG
CAAAAGGCTTTTACAGATGTGATGGGAATGGATGAACTGTACAAGGGAAGCGGAGC
TACAAATTTTAGTCTTCTTAAACAAGCCGGTGACGTGGAGGAAAATCCCGGCCCAA
TGGTGAGCAAGGGCGAGGCCGTGATCAAGGAGTTCATGCGCTTCAAGGTGCACATG
GAGGGCAGCATGAACGGCCACGAGTTCGAGATCGAGGGCGAGGGCGAGGGCCGCC
CTACGAGGGCAGCCAGACCGCCAAGCTGAAGGTGACCAAGGGCGGCCCTGCCCCT
TCTCTTGGGACATCCTGAGCCCCCAGTTTCATGTACGGCAGCCGCGCCTTCAACCAAG
CACCCCGCCGACATCCCCGACTACTACAAGCAGAGCTTCCCCGAGGGCTTCAAGTG
GGAGCGCGTGATGAACTTCGAGGACGGCGGGCGCCGTGACCGTGACCCAGGACACCA
GCCTGGAGGACGGCACCCTGATCTACAAGGTGAAGCTGCGCGGCACCAACTTCCCC
CCCGACGGCCCCGTGATGCAGAAGAAGACCATGGGCTGGGAGGGCCAGCACCGAGCG
CCTGTACCCCGAGGACGGCGTGCTGAAGGGCGACATCAAGATGGCCCTGCGCCTGA
AGGACGGCGGCAGATACCTGGCCGACTTCAAGACCACCTACAAGGCCAAGAAGCCC
GTGCAGATGCCCGGCGCCTACAACGTGGACCGCAAGCTGGACATCACCAGCCACAA
CGAGGACTACACCGTGTTGGAGCAGTACGAGCGCAGCGAGGGCCGCCACAGCACCG
GCGGCATGGACGAGCTGTACAAGTGA

10

【0293】

IKZF1コンストラクト、IKZF2コンストラクト、及びIKZF3コンストラクトをUCOEハイグロマイシン発現ベクター（Millipore Sigma）にクローニングした。カチオン性脂質試薬を使用してレポーターコンストラクトを接着性HEK293T細胞へとトランスフェクションし、200 µg/mLのハイグロマイシンBでの処理により安定した組み込み体を選択した。限界希釈又は蛍光活性化セルソーティングのいずれかによって、安定した組み込み体の集団からクローン集団を得た。

20

【0294】

安定したクローン細胞系統を、分解アッセイにおける使用のための継代中に一定の200 µg/mLのハイグロマイシンB選択下で維持した。BD Accuri C6でのフロー分析により、HEK293T CMV-IKZF1クローン7細胞系統が23000の平均フルオレセインイソチオシアネート平均蛍光強度（FITC MFI）及び33000のフィコエリトリン平均蛍光強度（PE MFI）を有することが示された。HEK293T EF1a-IKZF2クローン9は、150000の平均FITC MFI及び26000のPE MFIを有していた。HEK293T EF1a-IKZF3クローン9は、400000の平均FITC MFI及び60000のPE MFIを有していた。IKZF1/2/3-mNeonGreen（FITCチャンネル）レポーター及びmScarlet（PEチャンネル）レポーターの蛍光強度をフローサイトメトリーによって定型的に分析して、実験間で一貫した発現レベルを確認した。

30

【0295】

IKZF1/2/3レポーター分解アッセイ

HEK293Tレポーター細胞系統を採取し、バックグラウンド蛍光を低減するように配合された培地（FluoroBrite、Thermo Fisher）中に細胞を再懸濁することによって、IKZF1/IKZF2/IKZF3分解アッセイを実施した。それぞれの細胞系統を、黒色の壁の384ウェル光学グレードアッセイ組織培養プレートへと1ウェル当たり4000個の細胞の密度で播種した。細胞を37℃で一晩インキュベートして、アッセイプレートに付着させた。化合物の希釈液を、DMSO中で10mMの化合物ストックから調製した。0.5%の最終DMSOを上限として4連のウェル中にDMSO希釈液を分注することによって、アッセイプレートを適切な濃度の化合物で処理した。

40

【0296】

化合物とともに24時間インキュベートした後、アッセイプレートをImageExpress Pico顕微鏡検査システムにおいてイメージング（イメージング中に細胞を37℃で維持した）して、蛍光読み取り値を取得した。アッセイプレートをFITCチャンネル及びテトラメチルローダミン（TRITC）チャンネルにおいてイメージングして、mN

50

e on Green 蛍光強度（レポーター分解データ）及び mScarlet 蛍光強度（細胞セグメンテーション用）を取得した。293T-IKZF1 レポーター細胞系統及び 293T-IKZF3 レポーター細胞系統を、FITC チャンネル及び TRITC チャンネルの両方について 500 ミリ秒（ms）の露光でイメージングしたのに対し、293T-IKZF2 レポーター細胞系統を、FITC については 1000 ms の露光で、そして TRITC については 1250 ms の露光でイメージングした。得られたデータを、Cell Reporter Xpress ソフトウェアを用いて「陽性のパーセント」の読み取り値による 2 チャンネル細胞スコアリング解析を使用して解析した。「核」セグメンテーションには 20 の閾値で TRITC チャンネルを選択したのに対し、「マーカー 1」セグメンテーションには FITC チャンネルを選択し、IKZF1 レポーター系統及び IKZF3 レポーター系統について 100 の閾値を選択した。IKZF2 レポーター系統は、FITC チャンネルについて設定された 120 の閾値を有し、TRITC については 20 の閾値を有していた。全ての細胞系統について、最小セグメンテーション幅を 6 マイクロメートルに設定し、最大セグメンテーション幅を 15 マイクロメートルに設定した。DC₅₀ の計算を、GraphPad Prism を使用して最適な 4 係数ロジスティック曲線への回帰によって求めた。

10

【0297】

表 3 は、上記のアッセイからの結果を示している。

【0298】

【表 11】

20

表 3

#	IKZF1 DC ₅₀ (μ M)	IKZF2 DC ₅₀ (μ M)	IKZF3 DC ₅₀ (μ M)	1 μ M での IKZF 2 分解の%
1	>30.0	0.024	>30.0	79.9
10	>30.0	0.006	>30.0	78.7
11	>30.0	>30.0	>30.0	—
13	>30.0	>30.0	>30.0	—
14	>30.0	0.292	>30.0	33.5
15	>30.0	0.004	>30.0	78.9
19	>30.0	0.004	>30.0	84.5
23	>30.0	0.005	>30.0	79.2
27	>30.0	0.005	>30.0	82.1
31	>30.0	0.0005	>30.0	83.3

30

【0299】

表 4 は更に、上記のアッセイからの結果を示している。

【0300】

40

50

【表 1 2】

表 4

#	C R B N 結合の E C ₅₀ (μ M)	1 μ Mでの I K Z F 2 分解の%
35	0.017	84.6
36	0.031	82.3
37	0.025	<15
38	0.052	84.9
39	0.008	84.6
40	0.011	<15
41	0.061	<15
42	0.043	<15
43	0.042	<15
44	0.065	85.6
45	0.022	88
46	0.022	<15
47	0.005	86.7
48	0.045	78.9
49	0.011	<15
50	0.004	73.6
51	0.018	74.2
52	0.011	90.5
53	0.029	86.9
54	0.089	<15
55	0.158	38.1
56	0.239	<15
57	0.006	85.8
58	0.071	85.8
59	0.011	32.7
60	0.015	84.9
61	0.014	36.3
62	0.046	87.5
63	0.015	44.9
64	0.011	76.3
65	0.052	75.1
66	0.024	74.8
67	0.017	37.8
68	0.026	42.5
69	0.025	<15
70	> 10.0	-
71	0.037	<15
72	0.007	38.2
73	0.005	63.6
74	0.02	63
75	0.012	36.8
76	0.022	73.7
77	> 10.0	-
78	> 10.0	-
79	0.012	<15
80	0.008	76.7
81	0.009	77.6
82	0.921	-

10

20

30

40

50

83	0.036	48.8
84	0.014	<15
85	> 10.0	—
86	> 10.0	—
87	> 10.0	—
88	0.0302	71.4
89	6.81	—
90	> 10.0	—
91	> 10.0	—
92	> 10.0	—
93	> 10.0	—
94	> 10.0	—
95	> 10.0	—
96	0.042	78.9
97	0.031	<15
98	0.032	<15
99	0.044	80.2
100	0.025	<15
101	0.033	79.2
102	0.024	—
103	0.015	73.4
104	0.018	71.2
105	> 10.0	—
106	> 10.0	—
107	> 10.0	—
108	0.058	71.3
109	0.037	<15
110	0.019	48.8
111	0.006	76.5
112	0.025	72.6
113	0.013	73.7
115	0.012	63.6
116	0.024	<15
117	0.031	<15
118	0.036	<15
119	0.008	63.8
120	0.011	78.8
121	0.006	75.9
122	0.02	<15
123	0.011	74.4
124	0.002	70.2
125	0.006	83.2
126	0.005	84.3
127	0.004	77.9
128	0.018	<15
129	0.017	83.8
130	0.004	84.8
131	0.011	92.3
132	0.011	77.2
133	0.014	56.4
134	0.012	75

10

20

30

40

【0301】

GSPT1分解アッセイ

安定した細胞系統の作製

CRISPR-Cas12a技術を使用して、HEK293_hGSPT1_HiBiTタグ付き細胞を作製した。簡潔に言えば、約400000個のHEK293細胞に、80 pmolのcrRNA (IDT)、62 pmolのCas12aタンパク質 (IDT)、3 μgのssODNドナー (IDT、AltR (商標) 修飾)、78 pmolのエレクトロポレーションエンハンサー (IDT)、及び200 ngのpMaxGFP (Lonza) からなる事前に複合体形成されたりボ核タンパク質 (RNP) を一過的に同時トランスフェクシ

50

ョンした。(20 μ L) キュベット中で溶液 P 3 及び program CM-130 を使用したヌクレオフェクション (Lonza、4D-Nucleofector X-ユニット) を介してトランスフェクションを実施した。ヌクレオフェクション5日後に、細胞を96ウェルプレートにおいてFACSによってGFP+ (トランスフェクションされた) 細胞について単一細胞ソーティングし、クローン選択した。クローンをスクリーニングし、上記のように部分的なイルミナアダプターオーバーハングを有する遺伝子特異的プライマーを使用した標的化ディープシーケンシングを介して、所望の修飾について検証した。簡潔に言えば、クローン細胞ペレットを採取し、溶解し、使用して、1回目のPCRにおいて部分的なイルミナアダプターを有する遺伝子特異的アンプリコンを作製した。2回目のPCRにおいてアンプリコンをインデックス化し、他の遺伝子座についての他の標的化アンプリコンとともにプールして配列の多様性を与えた。さらに、10%のPhiXシーケンシングコントロールV3 (Illumina) をプールされたアンプリコンライブラリーに加えた後に、試料をMiseqシーケンサーシステム (Illumina) で実行して、対となる2x250bpのリードを作製した。試料を、インデックス配列を使用してデマルチプレックスし、fastqファイルを作成し、CRIS.pyを使用してNGS解析を行った。最終クローンを、PowerPlex融合システム (Promega) を使用して確認し、MycAlert (商標) Plusマイコプラズマ検出キット (Lonza) によってマイコプラズマについて陰性の検査結果が出た。

10

【0302】

編集コンストラクト配列及びスクリーニングプライマーの概要を以下に示す(5'→3'の配列)。

20

hGSPT1Cas12acrRNA, CAGE635.GSPT1.g1: TTTCTCTGGAACCAGTTTCAGAACT; CAGE635.g1.anti.ssODN: ttcttcacagtattgtgcaggggtcatcaagaaaatgcttaGCTAATCTTCTTGAACAGCCGC CAGCCGCTCACgtcCttctctggaaccagtttcagaacttttccaattgcaatgggtcttacctagaaatgaaatttttaa (組込み後のCas12aの再切断を防ぐHiBiTタグ及びサイレントブロッキング修飾は大文字である); CAGE635.hGSPT1.DS.F: GGTTTGGCAGTAAAGCTAGTTAAT; CAGE635.hGSPT1.DS.R: GTGAA GTAGGCTTCTGCAGTC.

【0303】

GSPT1レポーター分解アッセイ

30

HEK293Tレポーター細胞系統を採取し、バックグラウンド蛍光を低減するように配合された培地 (FluoroBrite、Thermo Fisher) 中に細胞を再懸濁することによって、GSPT1分解アッセイを実施した。それぞれの細胞系統を、白色不透明の384ウェル光学グレードアッセイ組織培養プレート (Greiner 781080-20) へと1ウェル当たり8000個の細胞の密度で播種した。細胞を37°Cで一晩インキュベートして、アッセイプレートに付着させた。化合物の希釈液を、DMSO中で10mMの化合物ストックから調製した。試験化合物を、TECAN D300eデジタルディスプレイを使用して0.5%の最終DMSOを上限として10点希釈系列 (典型的には10 μ M~100 pM) で加えた。プレートを320xgで室温にて2分間遠心分離し、引き続き37°Cでインキュベートした。

40

【0304】

化合物とともに24時間インキュベーションした後に、プレートを10分間室温まで冷却した。30 μ LのHiBiT溶解緩衝液+1:50のHiBiT基質溶液を各ウェルに加えた。プレートを室温にて320xgで2分間遠心分離した後に、室温で10分間振盪しながらホイルで覆ってインキュベートした。プレートを、CLARIOstarマイクロプレートリーダー (BMG LabTech) において450nm (ドナー発光) 及び610nm又は630nm (アクセプター発光) で測定して読み取った。DC50値を、GraphPad Prismを使用して最適な4係数ロジスティック曲線への回帰によって求めた。

【0305】

50

表 5 は、本明細書に記載される或る特定の化合物についての上記のアッセイからの結果を示し、こうして選択性が実証される。

【0306】

【表 13】

表 5

#	G S P T 1 分解の D C ₅₀ (μM)	1 μM (%) での G S P T 1 分解の%
1	> 30.0	—
10	> 30.0	—
23	> 30.0	—
35	> 30.0	—
36	> 30.0	—
50	> 30.0	—
52	> 30.0	—
64	> 30.0	—
65	> 30.0	—
66	> 30.0	—
100	> 30.0	—
111	> 30.0	—
124	> 30.0	—
125	> 30.0	—
127	> 30.0	—
129	> 30.0	—
130	> 30.0	—
131	> 30.0	—
132	> 30.0	—
133	> 30.0	—
134	> 30.0	—

10

20

【0307】

本明細書に記載される式 I の或る特定の化合物は、当該技術分野に記載される酸素連結フェニルを有する化合物と比較した場合、G S P T 1 に比べて I K Z F タンパク質を選択的に調節すると考えられる。さらに、本明細書に記載される式 I の或る特定の化合物は、G S P T 1 に比べて I K Z F 2 を選択的に調節すると考えられる。

30

【0308】

このデータは、以下に記載されるイムノブロット分析によって更に裏付けられる。

【0309】

イムノブロット分析 (K G - 1 細胞)

細胞を 6 ウェルプレートに播種した (1 ウェル当たり 5×10^5 個の細胞)。一晩インキュベートした後、細胞を指定の濃度で 24 時間処理した。採取した細胞を遠沈させ、P B S で洗浄し、製造業者の使用説明書に従って R I P A 溶解バッファー及び抽出バッファー (Thermo Scientific のカタログ番号 89900) で溶解させた。タンパク質の定量化を、Pierce Rapid Gold B C A タンパク質アッセイキット (カタログ番号 A53225) を使用し、製造業者の使用説明書によるマイクロプレート手順を使用して実施した。細胞溶解物を、WES/Jess のシンプルウェスタンシステム (Simple Western System) を用いて製造業者の使用説明書に従って分析した。使用した一次抗体は、抗 I K Z F 2 (Abcam、a b 1 2 9 4 3 4、1 : 25)、抗 G S P T 1 (Abcam、a b 4 9 8 7 8) であった。

40

【0310】

上記のアッセイで試験した本開示の化合物は、24 時間の処理後に K G - 1 細胞において I K Z F 2 の大幅な分解を誘導したが、G S P T 1 に対する活性を検出することはでき

50

なかった。結果は、I K Z F 2 G F P レポーター細胞及び G S P T 1 H i B i T タグ
付き細胞における分解データと一致した。

【配列表】

2024529298000001.xml

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/036511

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D401/14 A61K31/4523 A61K31/454 A61K31/506 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020/012334 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 16 January 2020 (2020-01-16) cited in the application page 127; claims 1,19 -----	1-31
X	WO 2020/012337 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 16 January 2020 (2020-01-16) claims 1,20; compounds I-83 -----	1-31

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 October 2022

Date of mailing of the international search report

20/10/2022

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gettins, Marc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2022/036511

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing:
- a. ☐ forming part of the international application as filed.
- b. ☒ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search (Rule 13ter.1(a)).
- ☒ accompanied by a statement to the effect that the sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed.
2. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, this report has been established to the extent that a meaningful search could be carried out without a WIPO Standard ST.26 compliant sequence listing.
3. Additional comments:

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2022/036511

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020012334 A1	16-01-2020	AU 2019301944 A1	24-12-2020
		BR 112020026947 A2	30-03-2021
		CA 3103385 A1	16-01-2020
		CL 2021000038 A1	30-07-2021
		CN 112261970 A	22-01-2021
		CO 2021000078 A2	18-01-2021
		CR 20210001 A	19-04-2021
		CU 20210002 A7	06-08-2021
		EC SP21000990 A	31-03-2021
		EP 3820573 A1	19-05-2021
		IL 278951 A	31-01-2021
		JP 2021524484 A	13-09-2021
		KR 20210031680 A	22-03-2021
		MA 53138 A	19-05-2021
		PE 20210405 A1	02-03-2021
		PH 12021550045 A1	20-09-2021
		SG 11202011872Q A	28-01-2021
		TW 202012387 A	01-04-2020
		US 2020017461 A1	16-01-2020
		UY 38297 A	28-02-2020
		WO 2020012334 A1	16-01-2020
WO 2020012337 A1	16-01-2020	AR 116109 A1	31-03-2021
		AU 2019301947 A1	24-12-2020
		BR 112021000049 A2	06-04-2021
		CA 3103674 A1	16-01-2020
		CN 112334194 A	05-02-2021
		EP 3820574 A1	19-05-2021
		JP 2021529812 A	04-11-2021
		KR 20210031923 A	23-03-2021
		TW 202012386 A	01-04-2020
		US 2020016143 A1	16-01-2020
		UY 38296 A	28-02-2020
		WO 2020012337 A1	16-01-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,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,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,
LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,
QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,W
S,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. L A B R A S O L

ド 9 3 3 0 スイート 5 0 0 シー／オー プレキシウム インコーポレイテッド

(72)発明者 ベイリー サイモン

アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア サン ディエゴ スクラントン ロード 9 3 3 0 ス
イート 5 0 0 シー／オー プレキシウム インコーポレイテッドF ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 BC36 BC73 GA07 GA12 GA16 MA01
MA04 NA14 ZB26