

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-519337

(P2021-519337A)

(43) 公表日 令和3年8月10日 (2021.8.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 401/14 C S P	4 C O 5 O
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C O 6 3
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	4 C O 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 37/02 (2006.01)	A 6 1 P 37/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 429 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-552829 (P2020-552829)	(71) 出願人	520370278
(86) (22) 出願日	平成31年3月26日 (2019.3.26)		シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年11月19日 (2020.11.19)		アメリカ合衆国 02472 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル
(86) 国際出願番号	PCT/US2019/024094		ストリート 490 스위트 200
(87) 国際公開番号	W02019/191112	(74) 代理人	110000796
(87) 国際公開日	令和1年10月3日 (2019.10.3)		特許業務法人三枝国際特許事務所
(31) 優先権主張番号	62/648,238	(72) 発明者	ヴィーツ ゲジネ ケルスティン
(32) 優先日	平成30年3月26日 (2018.3.26)		アメリカ合衆国 02472 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		ストリート 490 스위트 200
			シー/オー シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 I k a r o s の分解のためのセレブロン結合剤

(57) 【要約】

本発明は、ユビキチンプロテアソーム経路による I k a r o s 又は A i o l o s の分解のためのセレブロン結合剤とともに、本明細書に記載される治療用途に対するそれらの使用を提供する。

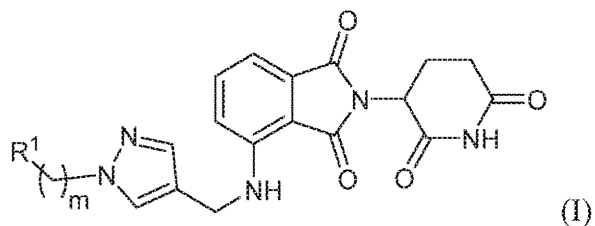
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



10

(式中、
R¹ は、

a. ハロアルキル及びアルキル（いずれもアリール、シクロアルキル、ヘテロアリー
ル、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 及び $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$
から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換され、ハロアル
キル基又はアルキル基が 2 つ以上の炭素を有する場合、付加的に $-\text{OC}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 及び $-\text{OR}^4$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任
意に置換されてもよく、これらの付加的な置換基は、ピラゾールへの α 炭素上にない）、

b. シクロアルキル及びアリール（いずれもアルキル、アルケニル、アルキニル、ハ
ロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、
 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 及び $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ から
独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換される）、

c. アルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロ
アルキル、 $-\text{NR}^4\text{R}^4$ 、 $-\text{OR}^4$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$
及び $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意
に置換されたヘテロアリール（ヘテロアリール基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成され
ない場合に限り置換される）、

d. アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリ
ール、シクロアルキル、複素環、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 及び R^5 か
ら独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で置換された複素環（複素環基
は、N-O 結合又は N-N 結合が形成されない場合に限り置換される）、

e. アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリ
ール、シクロアルキル、複素環、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 及び R^5 か
ら独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換された $(\text{CR}^4\text{R}^2)-(\text{CR}^2\text{R}^2)$ 。複素環（複素環基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成されな
い場合に限り置換され、例えば、ピペリジンは、その窒素原子は OR^2 で置換されない）
、並びに、

f. アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリ
ール、シクロアルキル、複素環、 $-\text{NR}^2\text{R}^2$ 、 $-\text{OR}^2$ 、 $-\text{NR}^2-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、
 $-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^5$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{R}^5$ 及び R^5 か
ら独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換された二環式複素
環又は多環式複素環（二環式複素環基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成されない場合
に限り置換され、例えば、ピペリジンは、その窒素原子は OR^2 で置換されない）

から選択され、

R² は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール
、複素環、ヘテロアリール及びシクロアルキルから選択され、

R³ は水素、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、アリ

50

ール、複素環、ヘテロアリール、 $-NR^2R^2$ 及び $-OR^4$ から選択され、
 R^4 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール及びアルキニルから選択され、
 R^5 は水素、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、ヘテロアリール、複素環、アリール、 $-O$ -シクロアルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O$ -複素環、 $-O$ -アルキル、 $-NR^2$ -シクロアルキル、 $-NR^2$ -アリール、 $-NR^2$ -ヘテロアリール、 $-NR^2$ -複素環、 $-NR^2$ -アルキル、 $-CH_2$ -シクロアルキル、 $-CH_2$ -アリール、 $-CH_2$ -ヘテロアリール、 $-CH_2$ -複素環、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から選択され、水素を除くその各々がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換され、
 m 及び o は、独立して0、1、2、3、4及び5から選択される)
 の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

10

【請求項2】

m が0である、請求項1に記載の化合物。

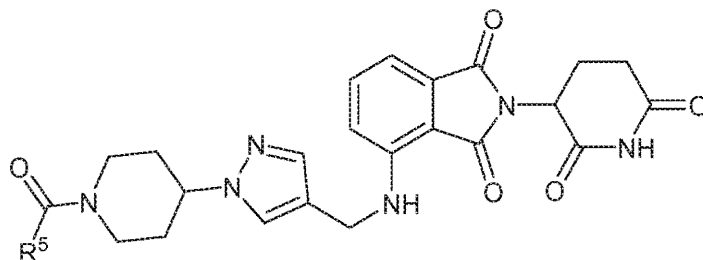
【請求項3】

R^1 がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 及び R^5 から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換された複素環であり、複素環基は、 $N-O$ 結合又は $N-N$ 結合が形成されない場合に限り置換される、請求項1又は2に記載の化合物。

20

【請求項4】

【化2】

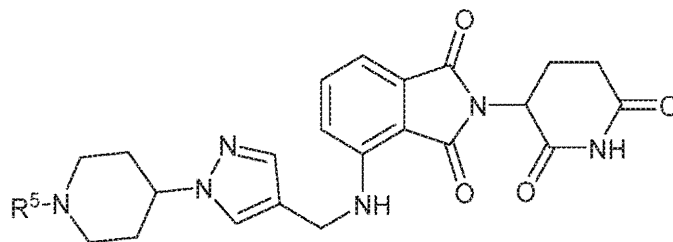


30

である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項5】

【化3】



40

である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項6】

R^5 がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換されたアルキルである、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

50

【請求項 7】

R⁵ がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換されたシクロアルキルである、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R⁵ がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換された $-CH_2-$ シクロアルキルである、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

10

【請求項 9】

R⁵ がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換された複素環である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R⁵ がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換された $-CH_2-$ 複素環である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

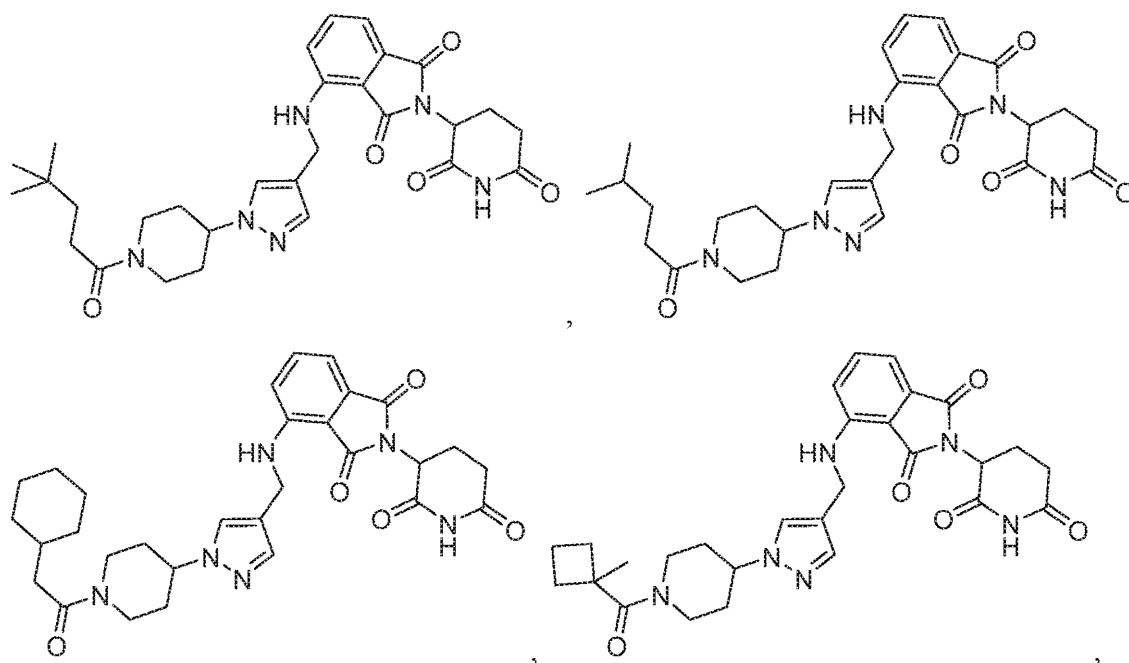
20

【請求項 11】

R⁵ が $-OR^2$ である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物。

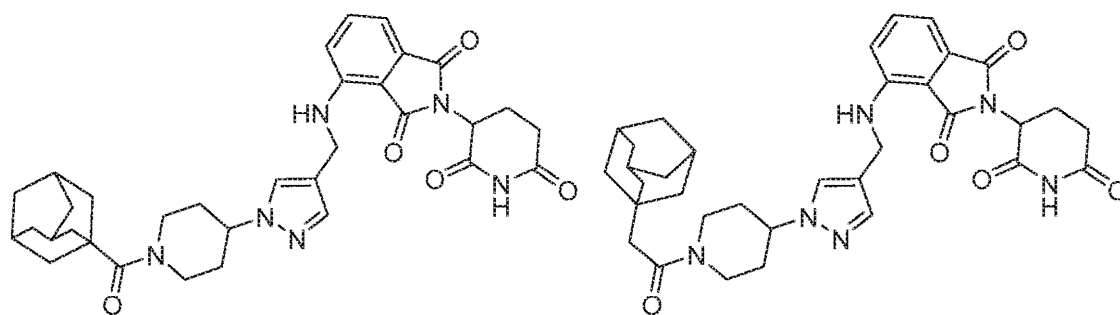
【請求項 12】

【化 4】

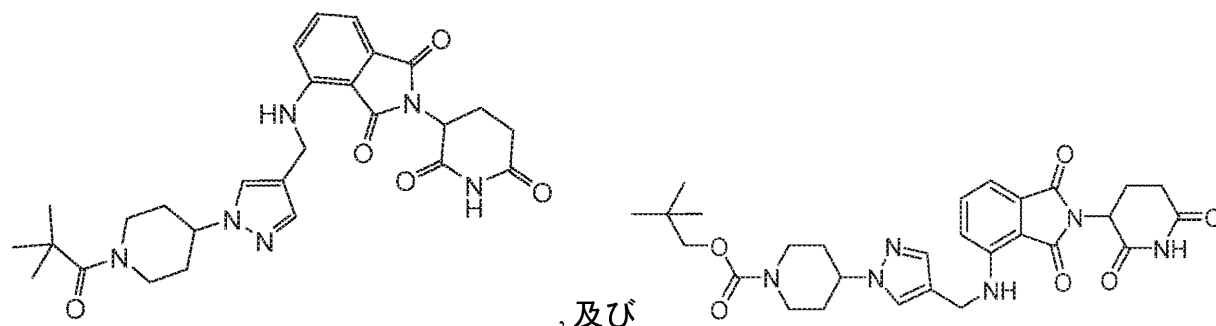


30

40



10



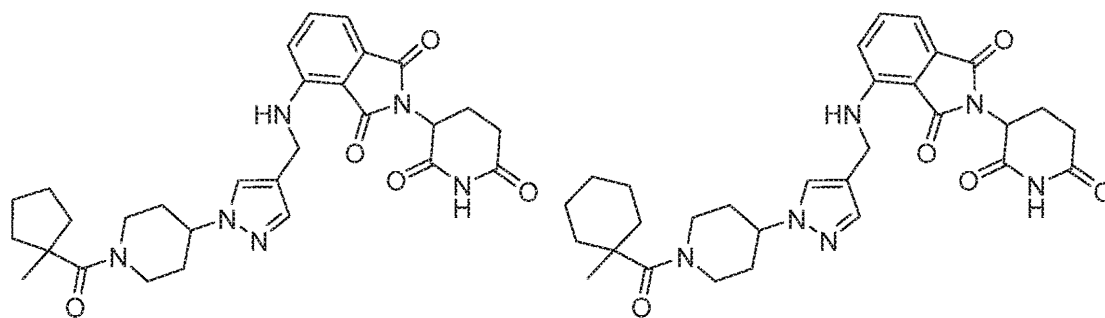
及び

から選択される、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。

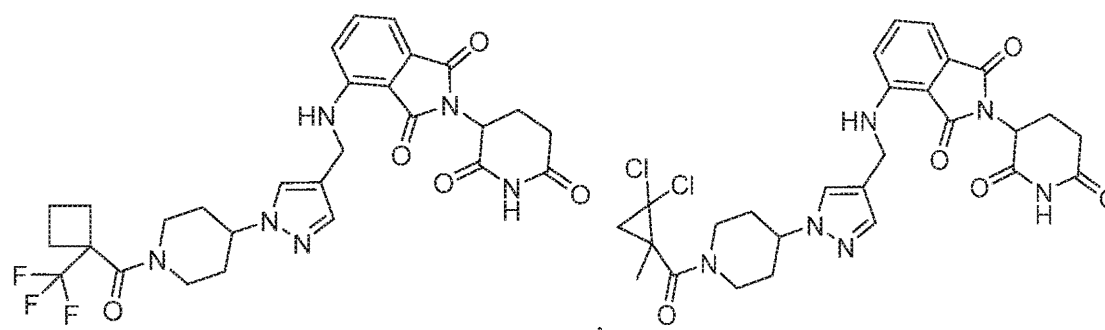
20

【請求項 1 3】

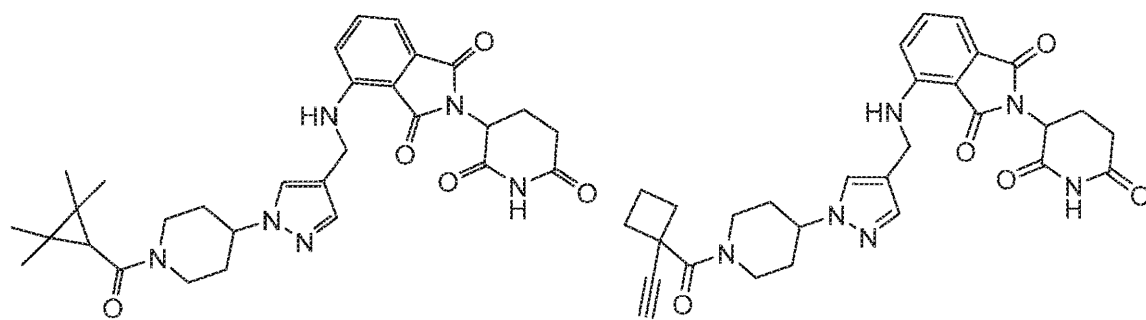
【化 5】



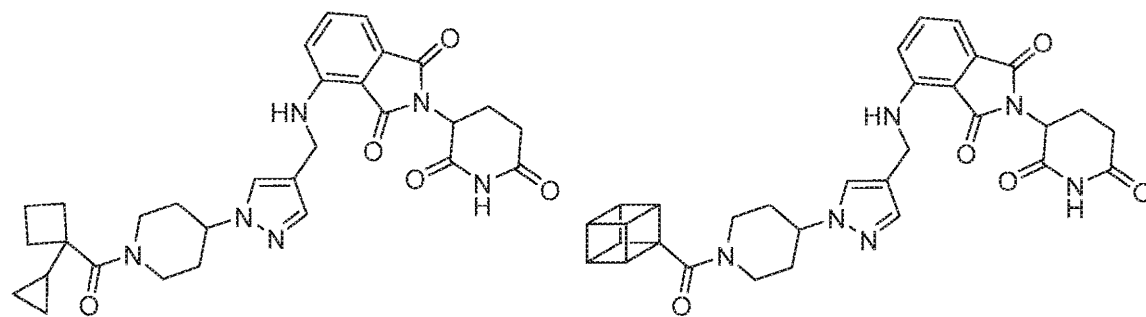
30



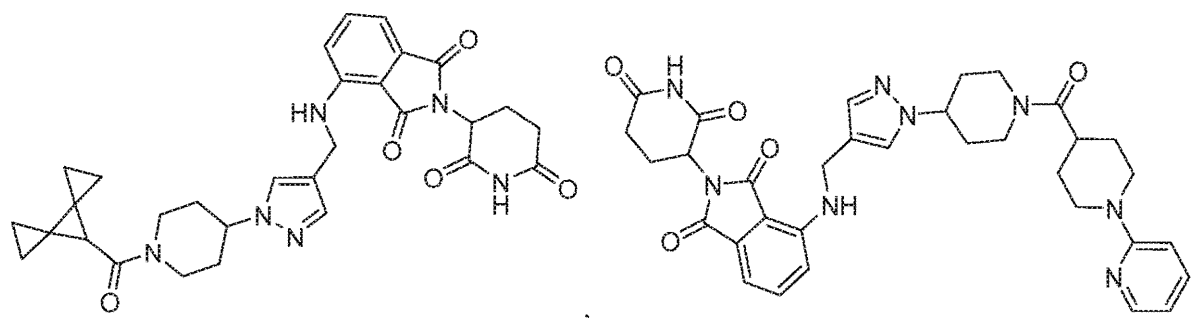
40



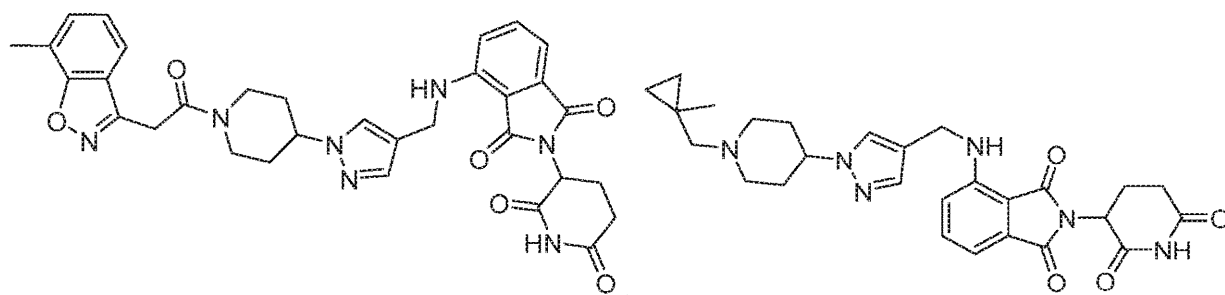
10



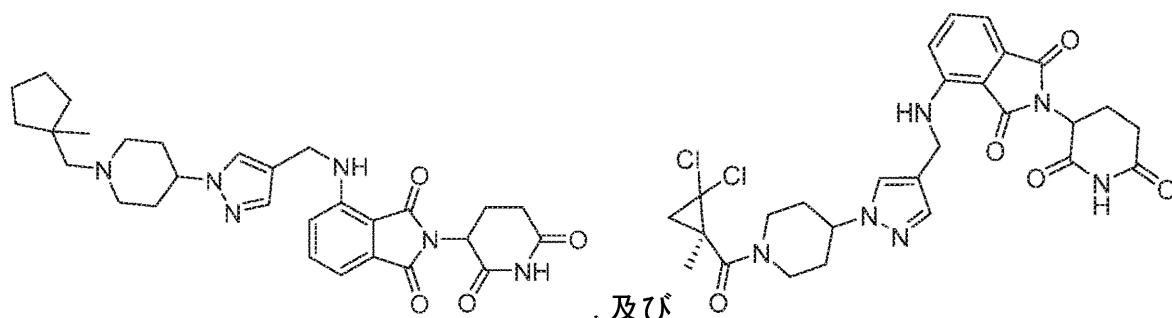
20



30



40



, 及び

;

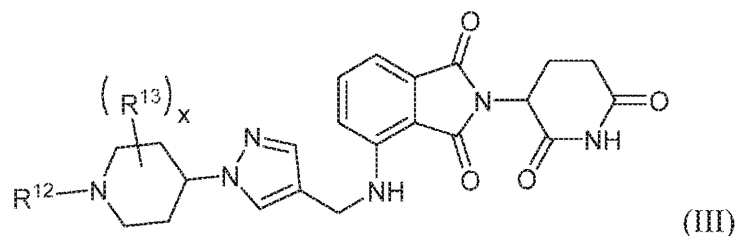
及び

から選択される、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。

【請求項 1 4】

式 I I I I :

【化 6】



(式中、

x は 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

R^{12} はアルキル、ハロアルキル、アルケニル、アルキニル、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 及び $-C(O)-R^5$ から選択され、

R^{13} は、いずれの場合にも独立してアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 及び R^5 から選択されるか、又は 2 つの R^{13} が、それらが付着する炭素（複数の場合もある）と共にスピロ若しくは融合複素環若しくは炭素環で置き換えられてもよく、又は 2 つの R^{13} が、それらが付着する炭素と共にアリール環で置き換えられてもよく、

R^2 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、複素環、ヘテロアリール及びシクロアルキルから選択され、

R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール、 $-NR^2R^2$ 及び $-OR^4$ から選択され、

R^4 は、いずれの場合にも独立してアルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、アリール、複素環、ヘテロアリール及びアルキニルから選択され、

R^5 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、アリール、 $-O$ -シクロアルキル、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O$ -複素環、 $-O$ -アルキル、 $-NR^2$ -シクロアルキル、 $-NR^2$ -アリール、 $-NR^2$ -ヘテロアリール、 $-NR^2$ -複素環、 $-NR^2$ -アルキル、 $-CH_2$ -シクロアルキル、 $-CH_2$ -アリール、 $-CH_2$ -ヘテロアリール、 $-CH_2$ -複素環、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から選択され、その各々がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、複素環、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換される)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

x が 0、1 又は 2 である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^{13} がアルキルである、請求項 14 又は 15 に記載の化合物。

【請求項 17】

R^{13} がメチルである、請求項 14～16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R^{12} が $-C(O)R^5$ である、請求項 14～17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

式：

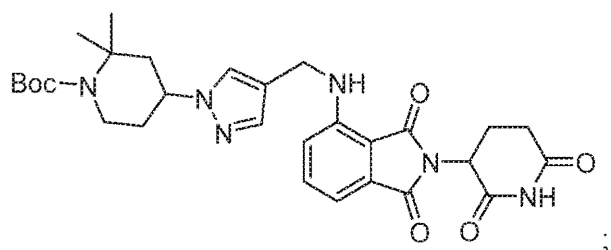
10

20

30

40

【化 7】



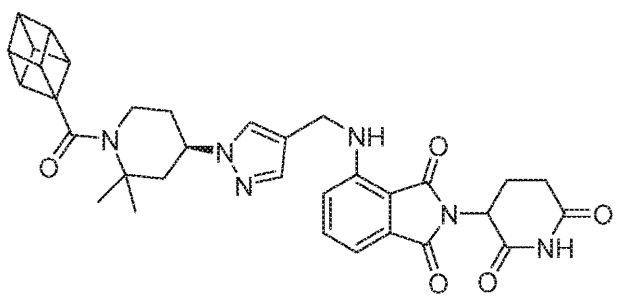
である、請求項 14～18 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩

10

【請求項 20】

式：

【化 8】



20

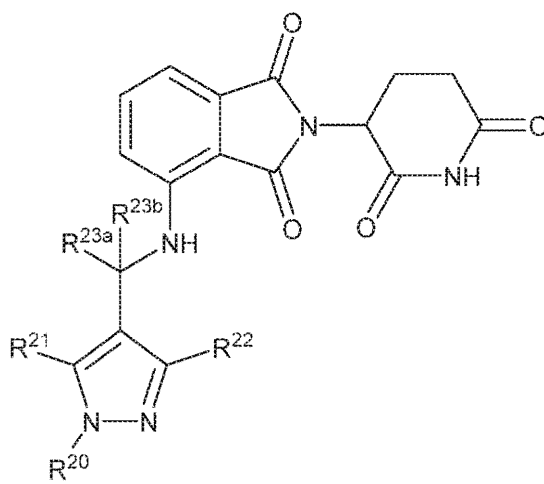
である、請求項 14～18 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩

。

【請求項 21】

式 V：

【化 9】



30

(V);

40

(式中、

R^2 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、複素環、ヘテロアリール及びシクロアルキルから選択され、

R^{20} はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^{24}$ 、 $-O-C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 及び R^{24} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で置換された複素環であり、複素環基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成されない場合に限り置換され、

R^{21} 及び R^{22} は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})$ -シクロアルキル、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルキニレン})$ -

50

シクロアルキル、ハロゲン及びシアノから選択され、
 $R^{2\ 3\ a}$ 及び $R^{2\ 3\ b}$ は、独立して水素、アルキル、シクロアルキル及び $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-NR^2 R^2$ から選択されるか、
 又は $R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 3\ a}$ が、それらが付着する炭素と接合して 5 員若しくは 6 員の炭素環

を形成するか、
 又は $R^{2\ 2}$ 及び $R^{2\ 3\ a}$ が、それらが付着する炭素と接合して 5 員若しくは 6 員の炭素環

を形成し、
 $R^{2\ 4}$ は、いずれの場合にもアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、ヘテロアリール、複素環、アリール、 $-O-$ シクロアルキル、 $-O-$ アリール、 $-O-$ ヘテロアリール、 $-O-$ 複素環、 $-O-$ アルキル、 $-NR^2$ -シクロアルキル、 $-NR^2$ -アリール、 $-NR^2$ -ヘテロアリール、 $-NR^2$ -複素環、 $-NR^2$ -アルキル、 $-CH_2$ -シクロアルキル、 $-CH_2$ -アリール、 $-CH_2$ -ヘテロアリール、 $-CH_2$ -複素環、 $-OR^2$ 及び $-NR^2 R^2$ から選択され、各 $R^{2\ 4}$ は、 $R^{2\ 5}$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの基で任意に置換され、

$R^{2\ 5}$ は、いずれの場合にもアルキル；アルケニル；アルキニル；ハロアルキル；シクロアルキル；複素環；アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 4 つの基で任意に置換されたアリール；アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換されたヘテロアリール； $-CH_2$ -シクロアルキル；アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-CH_2$ -アリール；アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-CH_2$ -ヘテロアリール； $-CH_2$ -複素環； $-CH_2-NH-C(O)CH_3$ ； $-C(O)-$ シクロアルキル；アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-C(O)-$ アリール；アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-C(O)-$ ヘテロアリール； $-C(O)-$ 複素環； $-C(O)-$ アルキル； $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ アリール； $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルキニレン})-$ アリール； $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})-$ シクロアルキル； $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルキニレン})-$ シクロアルキル； $-C(O)-$ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-O-$ アルキル； $-C(O)-$ $(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})-$ アリール；シアノ；ハロゲン； $-OR^2$ ；及び $-NR^2 R^2$ から選択されるか、又は、
 2 つの $R^{2\ 5}$ 基が、それらが付着する原子と接合して 3 員～7 員の炭素環を形成してもよい)

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

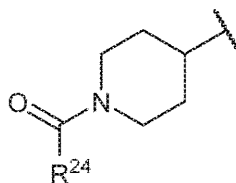
【請求項 2 2】

$R^{2\ 1}$ 及び $R^{2\ 2}$ が独立して水素及びハロゲンから選択される、請求項 2 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

$R^{2\ 0}$ が、

【化 1 0】



である、請求項 2 1 又は 2 2 に記載の化合物。

【請求項 2 4】

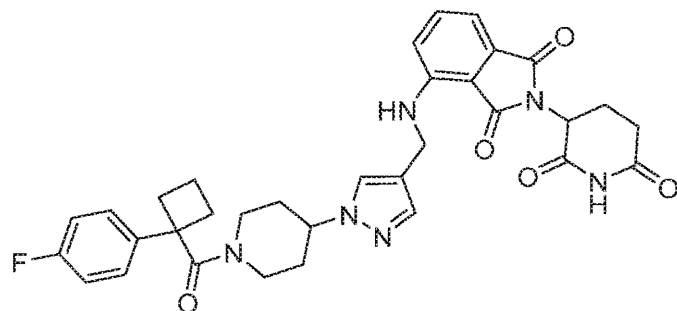
$R^{2\ 4}$ が $R^{2\ 5}$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換されたシクロアルキルである、請求項 2 1～2 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

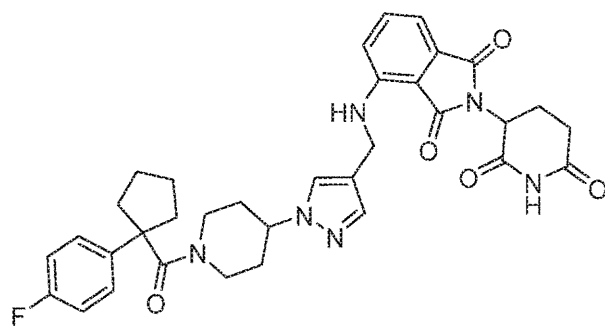
R^{24} が R^{25} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換された複素環である、請求項 21～23 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 26】

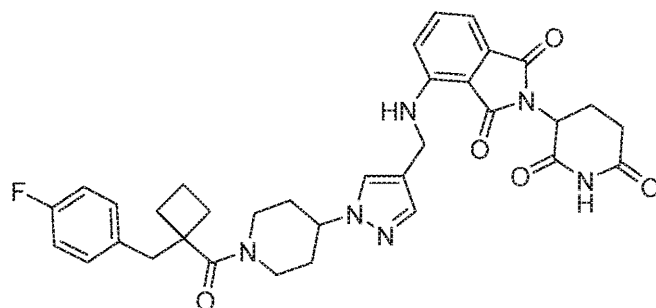
【化 11】



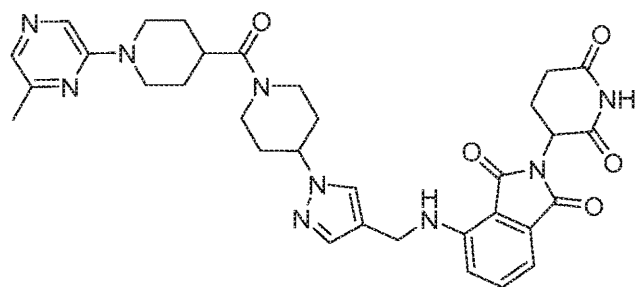
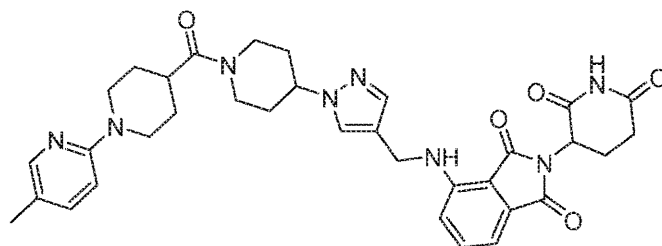
10



20

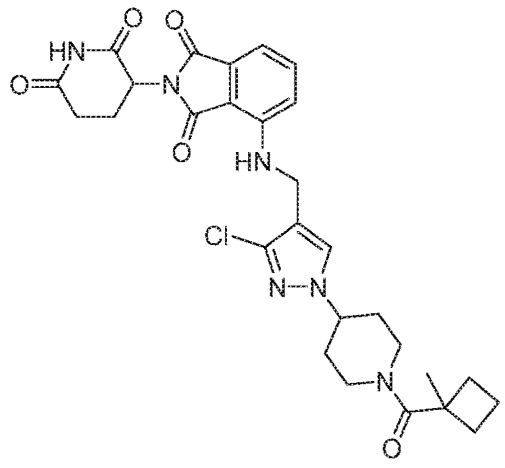


30



40

、及び



10

から選択される、請求項 2 1 ～ 2 3 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。

【請求項 2 7】

請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物を薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と共に含む医薬組成物。

【請求項 2 8】

ヒトにおける I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される医学的障害を治療する方法であって、有効量の請求項 1 ～ 2 6 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を投与することを含む、方法。

20

【請求項 2 9】

前記医学的障害が癌である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記医学的障害が腫瘍である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記医学的障害が免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害である、請求項 2 8 に記載の方法。

【請求項 3 2】

前記医学的障害が血液悪性疾患である、請求項 2 8 に記載の方法。

30

【請求項 3 3】

前記血液悪性疾患が多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される医学的障害を有するヒトの治療における有効量の請求項 1 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 3 5】

前記医学的障害が癌である、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

前記医学的障害が腫瘍である、請求項 3 4 に記載の使用。

40

【請求項 3 7】

前記医学的障害が免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害である、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 8】

前記医学的障害が血液悪性疾患である、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 9】

前記血液悪性疾患が多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

50

I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される医学的障害を有するヒトの治療のための薬剤の製造における請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物の使用。

【請求項 41】

前記医学的障害が癌である、請求項 40 に記載の使用。

【請求項 42】

前記医学的障害が腫瘍である、請求項 40 に記載の使用。

【請求項 43】

前記医学的障害が免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害である、請求項 40 に記載の使用。

【請求項 44】

前記医学的障害が血液悪性疾患である、請求項 40 に記載の使用。

【請求項 45】

前記血液悪性疾患が多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 44 に記載の使用。

【請求項 46】

ヒトにおける I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される医学的障害の治療のための薬剤を製造する方法であって、請求項 1～26 のいずれか一項に記載の化合物を製造に使用することを特徴とする、方法。

【請求項 47】

前記医学的障害が癌である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 48】

前記医学的障害が腫瘍である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 49】

前記医学的障害が免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 50】

前記医学的障害が血液悪性疾患である、請求項 46 に記載の方法。

【請求項 51】

前記血液悪性疾患が多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項 50 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

〔関連出願の相互参照〕

本出願は、2018年3月26日付で出願された米国仮特許出願第62／648，238号の利益を主張する。この出願の全体が全ての目的で引用することにより本明細書の一部をなす。

【0002】

本発明は、本明細書に更に記載される治療用途に対するユビキチンプロテアソーム経路による I k a r o s 又は A i o l o s の分解のためのセレブロン結合剤を提供する。

【背景技術】

【0003】

タンパク質分解は、細胞恒常性を維持する、高度に調節された不可欠なプロセスである。損傷した、ミスフォールドした又は過剰なタンパク質の選択的な特定及び除去は、ユビキチンプロテアソーム経路（UPP）によって達成される。UPPは、抗原プロセッシング、アポトーシス、オルガネラの生合成、細胞周期、DNAの転写及び修復、分化及び発生、免疫応答及び炎症、神経変性及び筋変性、神経回路網の形態形成、細胞表面受容体の調節、イオンチャネル及び分泌経路、ストレス及び細胞外調節因子に対する応答、リボソーム生合成、並びにウイルス感染を含む、ほぼ全ての細胞プロセスの調節の中心をなす。

【0004】

10

20

30

40

50

E3ユビキチンリガーゼによる末端リシン残基への複数のユビキチン分子の共有結合は、プロテアソーム分解のためにタンパク質を標識し、タンパク質は小さなペプチド、最終的には新たなタンパク質の構成要素となる、その構成アミノ酸へと消化される。プロテアソーム分解の欠陥は、特にアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋ジストロフィー、心血管疾患及び癌を含む様々な臨床障害と関連付けられている。

【0005】

Ikarosファミリーは、或る特定の生理的プロセス、特にリンパ球分化に重要な一連の亜鉛フィンガータンパク質転写因子である（非特許文献1を参照されたい）。Ikarosは、1992年に初めて発見され（非特許文献2を参照されたい）、その後の20年でHelios、Aiolos、Eos及びPegasusの4つの付加的なホモログが特定された（非特許文献3を参照されたい）。各ホモログ遺伝子は、選択的スプライシングにより幾つかのタンパク質アイソフォームを生じることができ、理論上は様々なホモログの異なる組合せによる多数のタンパク質複合体の生成が可能である。このタンパク質ファミリーの様々な成員間のタンパク質相互作用を媒介する、C末端の2つのCys₂His₂亜鉛フィンガーモチーフのセットが、このファミリーの成員で高度に保存されている。N末端の最大4つの亜鉛フィンガーモチーフがDNA配列の認識のために存在し、これらのN末端亜鉛フィンガーの数は、選択的スプライシングによって変化する。これらのN末端亜鉛フィンガーを有しないアイソフォームは、転写活性化に対してドミナントネガティブ効果を示す（非特許文献4を参照されたい）。体内でのIkarosタンパク質ファミリーの様々な成員の分布は、大きく異なる。Ikaros、Helios及びAiolosは、主にリンパ系細胞及びそれらの対応する前駆細胞に存在し、Ikarosが付加的に脳で検出され、Ikaros及びHeliosが赤血球系細胞で検出される。Eos及びPegasusは、より広範囲に広がり、骨格筋、肝臓、脳及び心臓に見られる（非特許文献5、非特許文献6、非特許文献7を参照されたい）。

【0006】

Ikarosは、適切なリンパ球分化に重要である。最初の3つのN末端亜鉛フィンガーをコードするエクソンの欠失は、T細胞、B細胞、ナチュラルキラー（NK）細胞及びそれらの前駆細胞を欠くマウスをもたらす。Ikarosの遺伝子変化は、急性リンパ芽球性白血病（ALL）の治療における不良転帰と関連する。Ikaros及びAiolosは、多発性骨髄腫細胞の増殖に関与し、悪性腫瘍における潜在的役割が示唆される。

【0007】

薬物サリドマイド、並びにその類似体であるレナリドミド及びボマリドミドは、特に多発性骨髄腫における免疫調節剤及び抗新生物薬として関心を集めている（非特許文献8及び非特許文献9を参照されたい）。サリドマイド、レナリドミド及びボマリドミドの正確な治療的作用機構は不明であるが、これらの化合物は、多発性骨髄腫を含む幾つかの癌の治療に使用される。腎細胞癌、膠芽腫、前立腺癌、黒色腫、大腸癌、クローン病、関節リウマチ、ベーチェット症候群、乳癌、頭頸部癌、卵巣癌、慢性心不全、移植片対宿主病及び結核性髄膜炎の治療に関する臨床研究及び前臨床研究も行われている。

【0008】

サリドマイド及びその類似体は、ユビキチンリガーゼであるセレブロンに結合し、そのユビキチン化活性の方向を変えることが見出されている（非特許文献10を参照されたい）。セレブロンは、E3ユビキチンリガーゼ複合体の一部をなすが、損傷DNA結合タンパク質1と相互作用して、カリン4及びE2結合タンパク質ROC1（RBX1として知られる）と共にE3ユビキチンリガーゼ複合体を形成し、ユビキチン化のためにタンパク質を選択する基質受容体として機能する。セレブロンへのレナリドミドの結合は、その後のIkaros及びAiolosへのセレブロンの結合を促進し、それらのユビキチン化及びプロテアソームによる分解をもたらす（非特許文献11、非特許文献12を参照されたい）。

【0009】

サリドマイドがセレブロンE3ユビキチンリガーゼに結合することの開示は、サリドマ

イド及び或る特定の誘導体をタンパク質の標的化破壊のための化合物に組み込むことを調査する研究につながった。Celgeneは、特許文献1、特許文献2、特許文献3、特許文献4、特許文献5、特許文献6、特許文献7、特許文献8、特許文献9、特許文献10、特許文献11、特許文献12、特許文献13、特許文献14、特許文献15、特許文献16、特許文献17、特許文献18、特許文献19、特許文献20、特許文献21、特許文献22、特許文献23及び特許文献24のものを含む、同様の用途のimidを開示している。

【0010】

ミシガン大学理事会 (Regents of the University of Michigan) も、タンパク質分解のための小分子薬物コンジュゲートを調製するための免疫調節剤又は単官能性合成中間体として機能する化合物を記載する、「リガンド依存的標的タンパク質分解のための単官能性中間体 (Monofunctional Intermediates for Ligand-Dependent Target Protein Degradation)」と題する特許文献25を含む、疾患の治療のためのimidを開示する特許出願を申請している。同様にミシガン大学理事会に譲渡される特許文献26及び特許文献27は、特定のタンパク質分解誘導薬を記載している。

10

【0011】

この分野の特許出願には、セレブロンリガンド及びタンパク質標的化リガンドを共有結合リンカーによって付着させることにより標的化タンパク質の分解を誘導するセレブロンの能力を用いるものが含まれる。「二官能性分子により標的化タンパク質分解を誘導する方法 (Methods to Induce Targeted Protein Degradation Through Bifunctional Molecules)」と題する特許文献28及び特許文献29は、ダナーファーバー癌研究所 (Dana-Farber Cancer Institute) に譲渡され、E3ユビキチンリガーゼ及び分解の標的タンパク質に結合することが可能な化合物を記載している。

20

【0012】

E3ユビキチンリガーゼ及び分解の標的タンパク質に結合することが可能な化合物を記載する、C4 Therapeutics, Inc.によって申請された特許出願には、「標的タンパク質分解のためのアミン結合C3-グルタルイミドデグロニマー (Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation)」と題する特許文献30、「標的タンパク質分解のための複素環式デグロニマー (Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation)」と題する特許文献31、「標的タンパク質分解のためのスピロ環状デグロニマー (Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation)」と題する特許文献32、「標的タンパク質分解のためのC3-炭素結合グルタルイミドデグロニマー (C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation)」と題する特許文献33及び「標的タンパク質分解のためのブロモドメイン標的化デグロニマー (Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation)」と題する特許文献34が含まれる。

30

【0013】

Arvinas, Inc.は、リンカー及び標的化リガンドに共有結合したタンパク質分解部分を含む幾つかの化合物を記載する特許出願である、Arvinas, Inc.に譲渡され、「イミド系タンパク質分解モジュレーター及び関連する使用方法 (Imide-Based Modulators of Proteolysis and Associated Methods of Use)」と題する特許文献35を申請している。特に、特許文献35は、E3ユビキチンリガーゼに結合することができる或る特定のタンパク質分解化合物を開示している。タンパク質分解化合物を記載する、Arvinasによって申請された他の特許出願には、特許文献36、特許文献37、特許文献38、特許文献39、特許文献40、特許文献41及び特許文献42が含まれる。

40

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】米国特許第6,045,501号

【特許文献2】米国特許第6,315,720号

50

- 【特許文献 3】米国特許第 6, 395, 754 号
- 【特許文献 4】米国特許第 6, 561, 976 号
- 【特許文献 5】米国特許第 6, 561, 977 号
- 【特許文献 6】米国特許第 6, 755, 784 号
- 【特許文献 7】米国特許第 6, 869, 399 号
- 【特許文献 8】米国特許第 6, 908, 432 号
- 【特許文献 9】米国特許第 7, 141, 018 号
- 【特許文献 10】米国特許第 7, 230, 012 号
- 【特許文献 11】米国特許第 7, 820, 697 号
- 【特許文献 12】米国特許第 7, 874, 984 号 10
- 【特許文献 13】米国特許第 7, 959, 566 号
- 【特許文献 14】米国特許第 8, 204, 763 号
- 【特許文献 15】米国特許第 8, 315, 886 号
- 【特許文献 16】米国特許第 8, 589, 188 号
- 【特許文献 17】米国特許第 8, 626, 531 号
- 【特許文献 18】米国特許第 8, 673, 939 号
- 【特許文献 19】米国特許第 8, 735, 428 号
- 【特許文献 20】米国特許第 8, 741, 929 号
- 【特許文献 21】米国特許第 8, 828, 427 号
- 【特許文献 22】米国特許第 9, 056, 120 号 20
- 【特許文献 23】米国特許第 9, 101, 621 号
- 【特許文献 24】米国特許第 9, 101, 622 号
- 【特許文献 25】国際公開第 2017/176958 号
- 【特許文献 26】国際公開第 2017/176957 号
- 【特許文献 27】国際公開第 2017/180417 号
- 【特許文献 28】国際公開第 2016/105518 号
- 【特許文献 29】国際公開第 2017/007612 号
- 【特許文献 30】国際公開第 2017/197051 号
- 【特許文献 31】国際公開第 2017/197055 号
- 【特許文献 32】国際公開第 2017/197036 号 30
- 【特許文献 33】国際公開第 2017/197046 号
- 【特許文献 34】国際公開第 2017/197056 号
- 【特許文献 35】米国特許出願公開第 2015/029156 号
- 【特許文献 36】国際公開第 2015/160845 号
- 【特許文献 37】国際公開第 2016/118666 号
- 【特許文献 38】国際公開第 2016/149668 号
- 【特許文献 39】国際公開第 2016/197032 号
- 【特許文献 40】国際公開第 2016/197114 号
- 【特許文献 41】国際公開第 2017/030814 号
- 【特許文献 42】国際公開第 2017/176708 号 40
- 【非特許文献】
- 【0015】
- 【非特許文献 1】Fan, Y. and Lu, D. "The Ikaros family of zinc-finger proteins" *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2016, 6:513-521
- 【非特許文献 2】Georgopoulos, K. et al. "Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment" *Science*, 1992, 258:802-812
- 【非特許文献 3】John, L. B., and Ward, A.C. The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity" *Mol Immunol*, 2011, 48:1272-1278
- 【非特許文献 4】Winandy, S. et al. "A dominant mutation in the Ikaros gene leads 50

to rapid development of leukemia and lymphoma" Cell, 1995, 83:289-299

【非特許文献 5】Perdomo, J. et al. "Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities: J Biol Chem, 2000, 275:38347-38354

【非特許文献 6】Schmitt, C. et al. "Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation" Apoptosis, 2002, 7:277-284

【非特許文献 7】Yoshida, T. and Georgopoulos, K. "Ikaros fingers on lymphocyte differentiation" Int J Hematol, 2014, 100:220-229

【非特許文献 8】Martiniani, R. et al. "Biological activity of lenalidomide and its underlying therapeutic effects in multiple myeloma" Adv Hematol, 2012, 2012:842945

【非特許文献 9】Terpos, E. et al. "Pomalidomide: a novel drug to treat relapsed and refractory multiple myeloma" Oncotargets and Therapy, 2013, 6:531

【非特許文献 10】Ito, T. et al. "Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity" Science, 2010, 327:1345

【非特許文献 11】Lu, G. et al. "The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblon-dependent destruction of Ikaros proteins" Science, 2014, 343:305-309

【非特許文献 12】Kroenke, J. et al. "Lenalidomide causes selective degradation of IKZF1 and IKZF3 in multiple myeloma cells" Science, 2014, 343:301-305

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0016】

本発明の目的は、Ikarosによって媒介される医学的障害の治療に有用な新たな化合物、方法及び組成物を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0017】

セレブロンに結合する新たな化合物を、それらの使用及び製造と共に提供する。セレブロンへの開示の化合物の結合がセレブロンとIkaros又はAiolosとの相互作用を増大させ、それらのその後のユビキチン化及びプロテアソームでの分解をもたらすと考えられる。Ikaros又はAiolosのレベルの低下は、それらの下流のタンパク質の転写調節の変化をもたらす。選択化合物は、セレブロンの強力な結合剤であるだけでなく、ポマリドミドと比較して多発性骨髄腫細胞の増殖の強力な阻害を示すことが分かる。

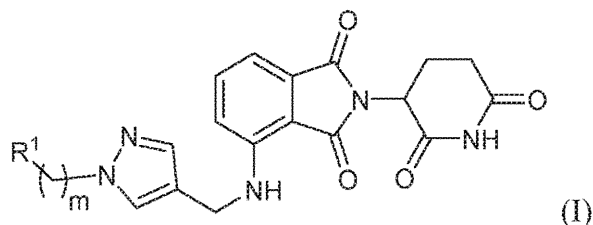
【0018】

本明細書に開示の選択化合物、その薬学的に許容可能な塩又はその薬学的に許容可能な組成物は、Ikaros又はAiolosによって媒介される障害、例えば多発性骨髄腫、白血病、急性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ芽球性白血病、骨髄異形成症候群等の造血器悪性腫瘍、又は他の標的適応症の治療に使用することができる。したがって、幾つかの実施の形態では、有効量の本明細書に記載される開示の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、任意に薬学的に許容可能な組成物として宿主に投与することを含む、Ikaros又はAiolosによって媒介される障害を有する宿主（通例、ヒト）を治療する方法が提供される。化合物は、免疫修飾を達成するか又は血管新生を低減するために使用することもできる。

【0019】

一態様では、本発明の化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の式 I :

【化 1】



(式中、
R¹ は、

10

a. ハロアルキル (通例、C₁～C₆ ハロアルキル) 及びアルキル (通例、C₁～C₆ アルキル) (いずれもアリール、シクロアルキル (通例、C₁～C₆ シクロアルキル、又は C₅～C₉ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、ヘテロアリール、
SO₂R⁵、-NR²-C(O)-R³、-C(O)OR⁴ 及び -C(O)-R³ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換され、ハロアルキル基
又はアルキル基が 2 つ以上の炭素を有する場合、付加的に -OC(O)-R³、-NR⁴
R⁴ 及び -OR⁴ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置
換されてもよく、これらの付加的な置換基は、ピラゾールの α 炭素上にない)、

20

b. シクロアルキル (通例、C₃～C₆ 単環式シクロアルキル、又は C₅～C₉ 多環
式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル) 及びアリール (いずれもアルキル (通例、
C₁～C₆ アルキル)、アルケニル (通例、C₂～C₆ アルケニル)、アルキニル (通例、
C₂～C₆ アルキニル)、ハロゲン (例えば、F、Cl、Br 又は I)、シアノ、ヘテ
ロアリール、アリール、シクロアルキル (通例、C₃～C₆ 単環式シクロアルキル、又は
C₅～C₉ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、複素環、-NR²R²、
-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³ 及び -C(O)-R³ から
独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に置換される)、

30

c. アルキル (通例、C₁～C₆ アルキル)、アルケニル (通例、C₂～C₆ アルケ
ニル)、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル (通例、C₃～
C₆ 単環式シクロアルキル、又は C₅～C₉ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアル
キル)、-NR⁴R⁴、-OR⁴、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³ 及
び -C(O)-R³ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で任意に
置換されたヘテロアリール (ヘテロアリール基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成され
ない場合に限り置換され、例えば、ピラゾールの窒素原子上を OR⁴ で置換することはで
きない)、

40

d. アルキル (通例、C₁～C₆ アルキル)、アルケニル (通例、C₂～C₆ アルケ
ニル)、アルキニル (通例、C₂～C₆ アルキニル)、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリー
ル、アリール、シクロアルキル (通例、C₃～C₆ 単環式シクロアルキル、又は C₅～C₉
多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、複素環 (通例、N、O 又は S から
選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する C₃～C₇ 単環式複素環又は C₇
～C₁₁ 多環式複素環)、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-
C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵ 及び R⁵ から独立
して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で置換された複素環 (通例、N、O 又
は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する C₃～C₇ 単環式複素環
又は C₇～C₁₁ 多環式複素環) (複素環基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成されな
い場合に限り置換され、例えば、ピペリジンの窒素原子上を OR² で置換することはでき
ない)、

e. アルキル (通例、C₁～C₆ アルキル)、アルケニル (通例、C₂～C₆ アルケ
ニル)、アルキニル (通例、C₂～C₆ アルキニル)、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリー
ル、アリール、シクロアルキル (通例、C₃～C₆ 単環式シクロアルキル、又は C₅～C₉
多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、複素環 (通例、N、O 又は S から

50

選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 及び R^5 から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換された(CR^4R^2) $-(CR^2R^2)$ 。複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)(複素環基は、N-O結合又はN-N結合が形成されない場合に限り置換され、例えば、ピペリジンの窒素原子上を OR^2 で置換することはできない)、並びに、

f. アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、アルケニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)、アルキニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル)、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 及び R^5 から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換された、通例、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個、14個、15個又は16個の炭素原子とN、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子とを有する二環式複素環又は多環式複素環(二環式複素環基は、N-O結合又はN-N結合が形成されない場合に限り置換され、例えば、ピペリジンの窒素原子上を OR^2 で置換することはできない)から選択され、

R^2 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、アルケニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)、アルキニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル)、アリール、複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、ヘテロアリール及びシクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)から選択され、

R^3 は水素、アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、アルケニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)、アルキニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル)、ハロアルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、アリール、複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、ヘテロアリール、 $-NR^2R^2$ 及び $-OR^4$ から選択され、

R^4 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、アルケニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)、シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、ハロアルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、アリール、複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、ヘテロアリール及びアルキニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル)から選択され、

R^5 は水素、アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、アルケニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)、アルキニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル)、ハロアルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル)、シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、ヘテロアリール、複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、アリール、 $-O$ -シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O$ -複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複

10

20

30

40

50

素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、 $-O-$ アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-NR^2-$ シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、 $-NR^2-$ アリール、 $-NR^2-$ ヘテロアリール、 $-NR^2-$ 複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、 $-NR^2-$ アルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-CH_2-$ シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、 $-CH_2-$ アリール、 $-CH_2-$ ヘテロアリール、 $-CH_2-$ 複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から選択され、水素を除くその各々がアルキル(通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、アルケニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル)、アルキニル(通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル)、ハロアルキル、シクロアルキル(通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル)、複素環(通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環)、アリール、ヘテロアリール、シアノ、ハロゲン、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換され、
m及びoは、独立して0、1、2、3、4及び5から選択される)、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

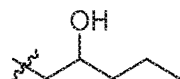
10

【0020】

20

別の実施の形態では、 R^1 は $-アルキル-OH$ (例えば、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-OH$)であり、OHは末端炭素原子上にない。例えば、この実施の形態では、 R^1 を、

【化2】



とすることができるが、

【化3】



30

とすることはできない。別の実施の形態では、 R^1 は $-アルキル-OH$ (例えば、 $-(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})-OH$)であり、アルキル基はアリール、シクロアルキル、複素環、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 及び $-C(O)-R^3$ から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換される。

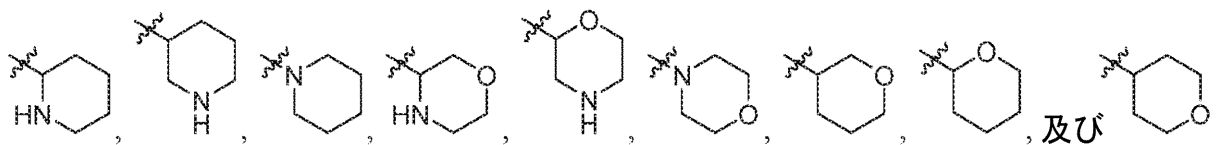
【0021】

別の実施の形態では、 R^1 は $-C_2 \sim C_6$ ハロアルキル $-OH$ である。

【0022】

別の実施の形態では、 R^1 は、

【化4】



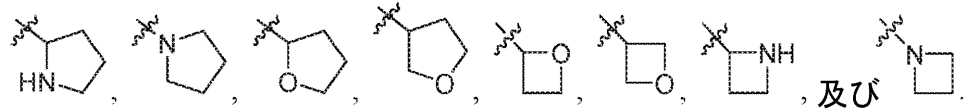
40

から選択される。

【0023】

別の実施の形態では、 R^1 は、

【化 5】

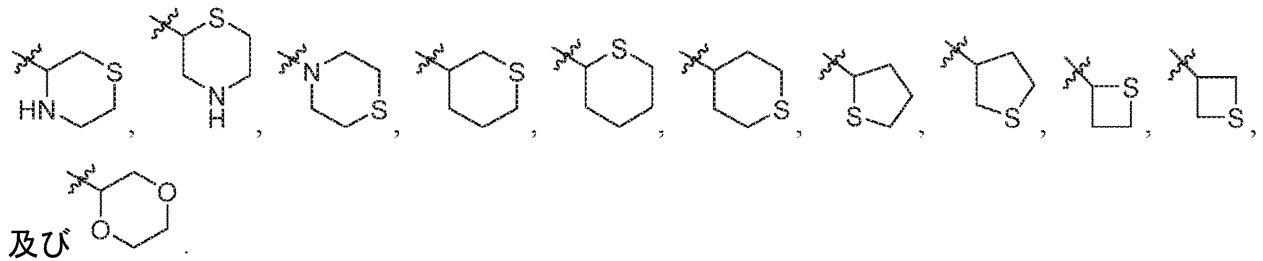


から選択される。

【0024】

別の実施の形態では、 R^1 は、

【化 6】



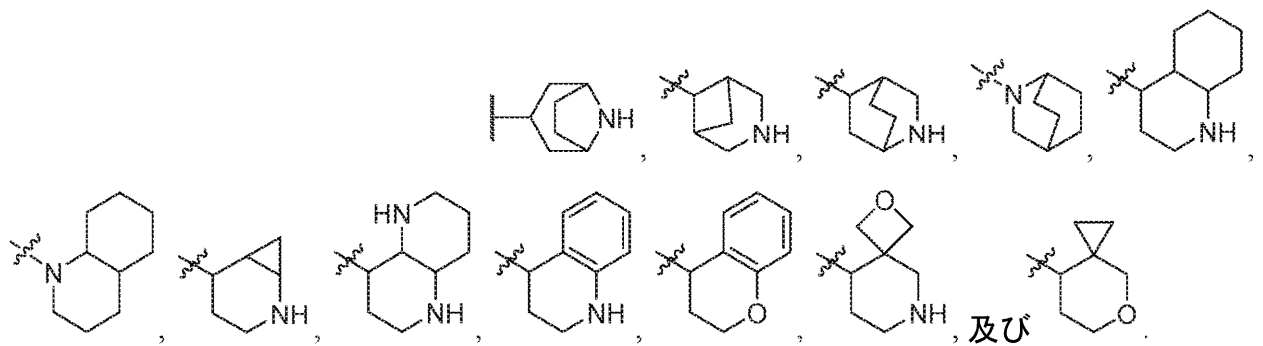
10

から選択される。

【0025】

別の実施の形態では、 R^1 は、

【化 7】



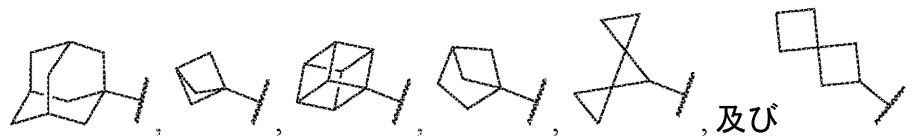
30

である。

【0026】

別の実施の形態では、 R^1 は、

【化 8】



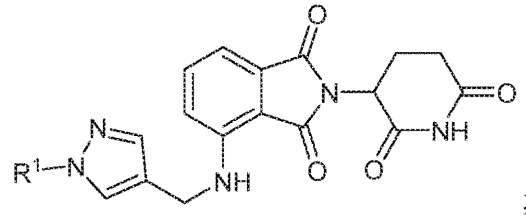
40

から選択される。

【0027】

一実施の形態では、式 I は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化 9】



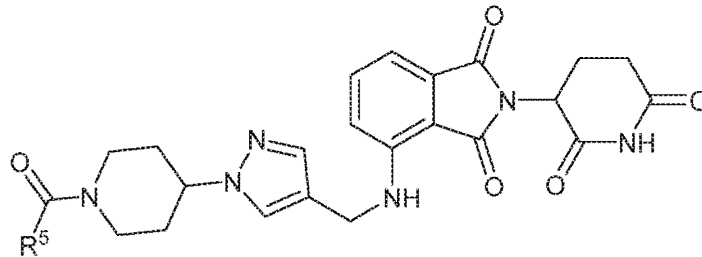
又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである。

10

【0028】

一実施の形態では、式 I の化合物は、

【化 10】



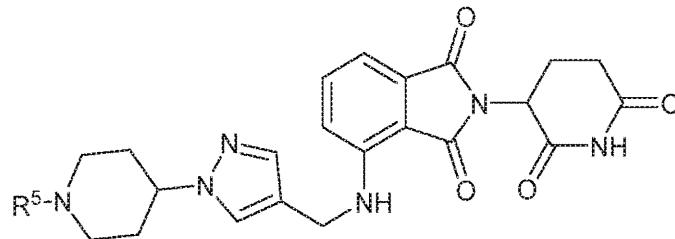
20

である。

【0029】

一実施の形態では、式 I の化合物は、

【化 11】



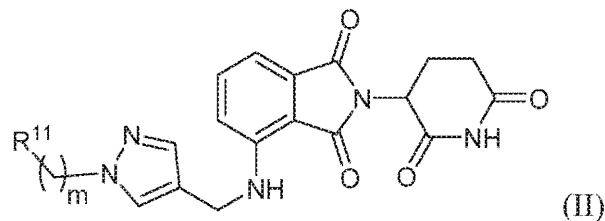
30

である。

【0030】

別の態様では、化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の式 I I :

【化 12】



40

(式中、
R¹¹ は、

a. ハロアルキル (通例、C₁ ~ C₆ ハロアルキル) 及びアルキル (通例、C₁ ~ C₆ アルキル) (その各々が -NR² - C(O) - R³、-O - C(O) - R³ 及び -C(O) - R³ から独立して選択される 1つ、2つ、3つ又は 4つの置換基で任意に置換され、ハロアルキル基又はアルキル基が 2つ以上の炭素を有する場合、付加的に -OC(O)

50

—R³、—NR⁴R⁴及び—OR⁴から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換されてもよく、これらの付加的な置換基は、ピラゾールのα炭素上にない）、

b. シクロアルキル（通例、C₃～C₆単環式シクロアルキル、又はC₅～C₉多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、ヘテロアリール及びアリール（その各々がアルキル（通例、C₁～C₆アルキル）、アルケニル（通例、C₂～C₆アルケニル）、ハロゲン（例えば、F、Cl、Br又はI）、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、—NR⁴R⁴、—OR⁴、—NR²—C(O)—R³、—O—C(O)—R³及び—C(O)—R³から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換される）、

c. アルキル（通例、C₁～C₆アルキル）、アルケニル（通例、C₂～C₆アルケニル）、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル（通例、C₃～C₆単環式シクロアルキル、又はC₅～C₉多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、—NR⁴R⁴、—OR⁴、—NR²—C(O)—R³、—O—C(O)—R³、—C(O)—R³及び—SO₂R⁵から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換された—(CR²R²)_n—複素環（通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有するC₃～C₇単環式複素環又はC₇～C₁₁多環式複素環）（複素環基は、N—O結合又はN—N結合が形成されない場合に限り置換され、例えば、ピペリジンの窒素原子上をOR⁴で置換することはできない）、並びに、

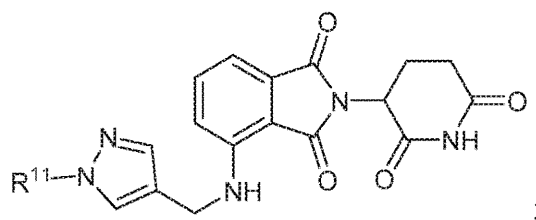
d. アルキル（通例、C₁～C₆アルキル）、アルケニル（通例、C₂～C₆アルケニル）、アルキニル（通例、C₂～C₆アルキニル）、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル（通例、C₃～C₆単環式シクロアルキル、又はC₅～C₉多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、複素環（通例、N、O又はSから選択される1個、2個又は3個のヘテロ原子を含有するC₃～C₇単環式複素環又はC₇～C₁₁多環式複素環）、—NR²R²、—OR²、—NR²—C(O)—R³、—O—C(O)—R³、—C(O)—R³、—SO₂R⁵、—C(O)—R⁵及びR⁵から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換された二環式複素環（二環式複素環基は、N—O結合又はN—N結合が形成されない場合に限り置換され、例えば、ピペリジンの窒素原子上をOR⁴で置換することはできない）から選択され、

nは0、1、2、3又は4であり、
残りの可変部分は、本明細書で規定される通りである）、又はその薬学的に許容可能な塩、N—オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

【0031】

一実施の形態では、式IIは、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化13】



又はその薬学的に許容可能な塩、N—オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグである。

【0032】

別の態様では、化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の式III：

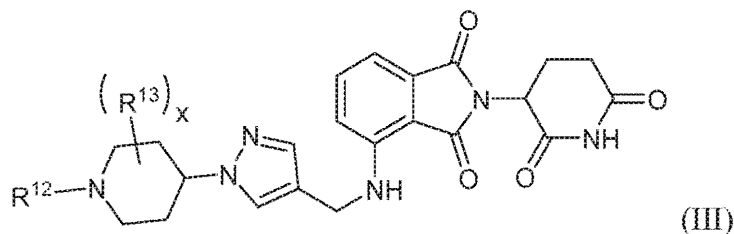
10

20

30

40

【化 1 4】



(式中、

10

x は 0、1、2、3、4、5 又は 6 であり、

R^{1 2} はアルキル（通例、C₁～C₆ アルキル）、ハロアルキル（通例、C₁～C₆ ハロアルキル）、アルケニル（通例、C₂～C₆ アルケニル）、アルキニル（通例、C₂～C₆ アルキニル）、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル（通例、C₃～C₆ 単環式シクロアルキル、又は C₅～C₉ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する C₃～C₇ 単環式複素環又は C₇～C₁₁ 多環式複素環）、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 及び $-C(O)-R^5$ から選択され、

20

R^{1 3} は、いずれの場合にも独立してアルキル（通例、C₁～C₆ アルキル）、アルケニル（通例、C₂～C₆ アルケニル）、アルキニル（通例、C₂～C₆ アルキニル）、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル（通例、C₃～C₆ 単環式シクロアルキル、又は C₅～C₉ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する C₃～C₇ 単環式複素環又は C₇～C₁₁ 多環式複素環）、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-C(O)-R^5$ 及び R⁵ から選択され、2 つの R^{1 3} が、それらが付着する炭素（複数の場合もある）と共にスピロ若しくは融合複素環若しくは炭素環で置き換えられてもよく、又は 2 つの R^{1 3} が、それらが付着する炭素と共にアリール環で置き換えられてもよく、残りの可変部分は、本明細書で規定される通りである）、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

30

【0033】

一実施の形態では、R^{1 2} はアルキル、アルケニル、ハロアルキル、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、 $-C(O)-R^3$ 及び $-SO_2R^5$ から選択される。

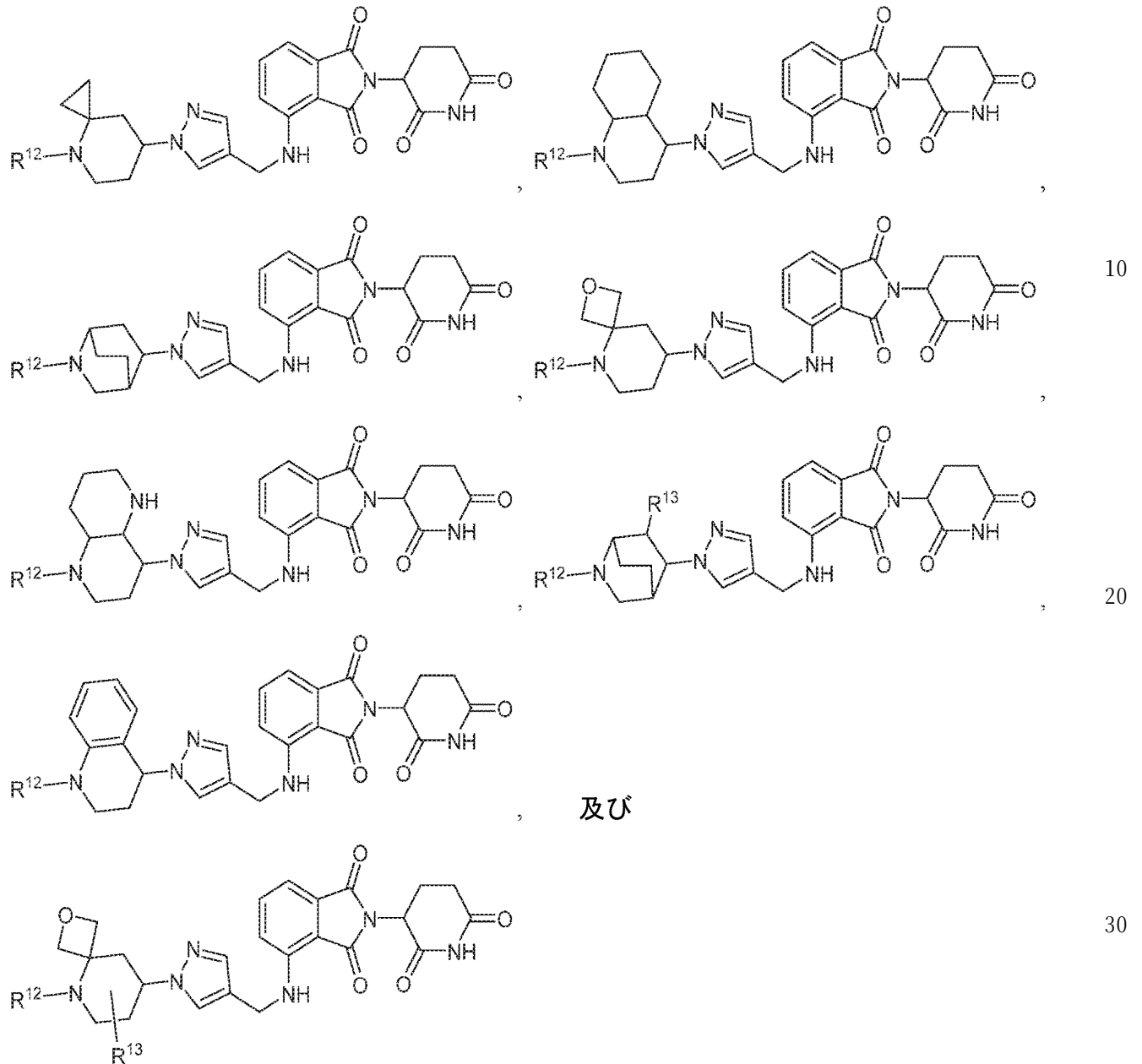
【0034】

一実施の形態では、R^{1 3} は、いずれの場合にも独立してアルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 、 $-C(O)-R^3$ 及び $-SO_2R^5$ から選択される。

【0035】

式 III の化合物の非限定的な例としては、

【化 1 5】



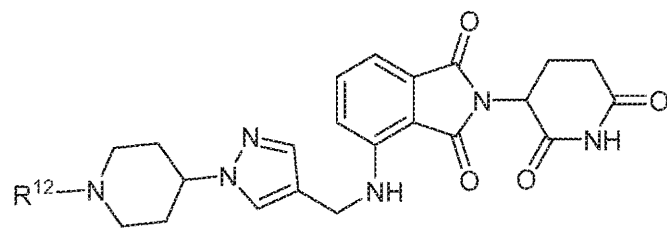
及び

が挙げられる。

【0036】

一実施の形態では、式 I I I の化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化 1 6】

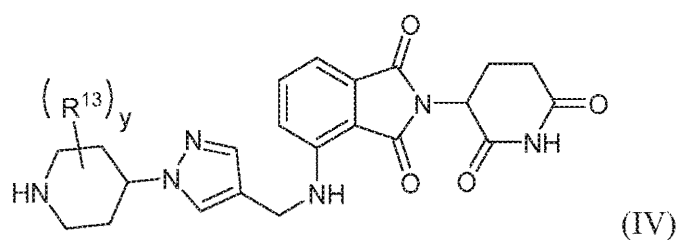


又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

【0037】

別の態様では、化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の

式 I V :
【化 1 7】



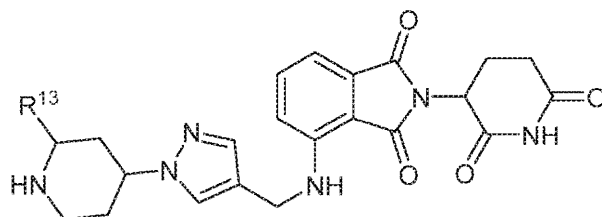
(式中、y は 1、2、3、4、5 又は 6 であり、
残りの可変部分は、本明細書で規定される通りである)、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

10

【0038】

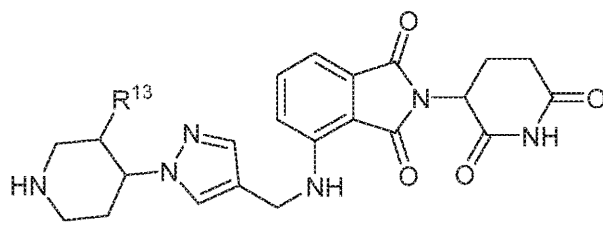
一実施の形態では、式 I V の化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化 1 8】



20

及び



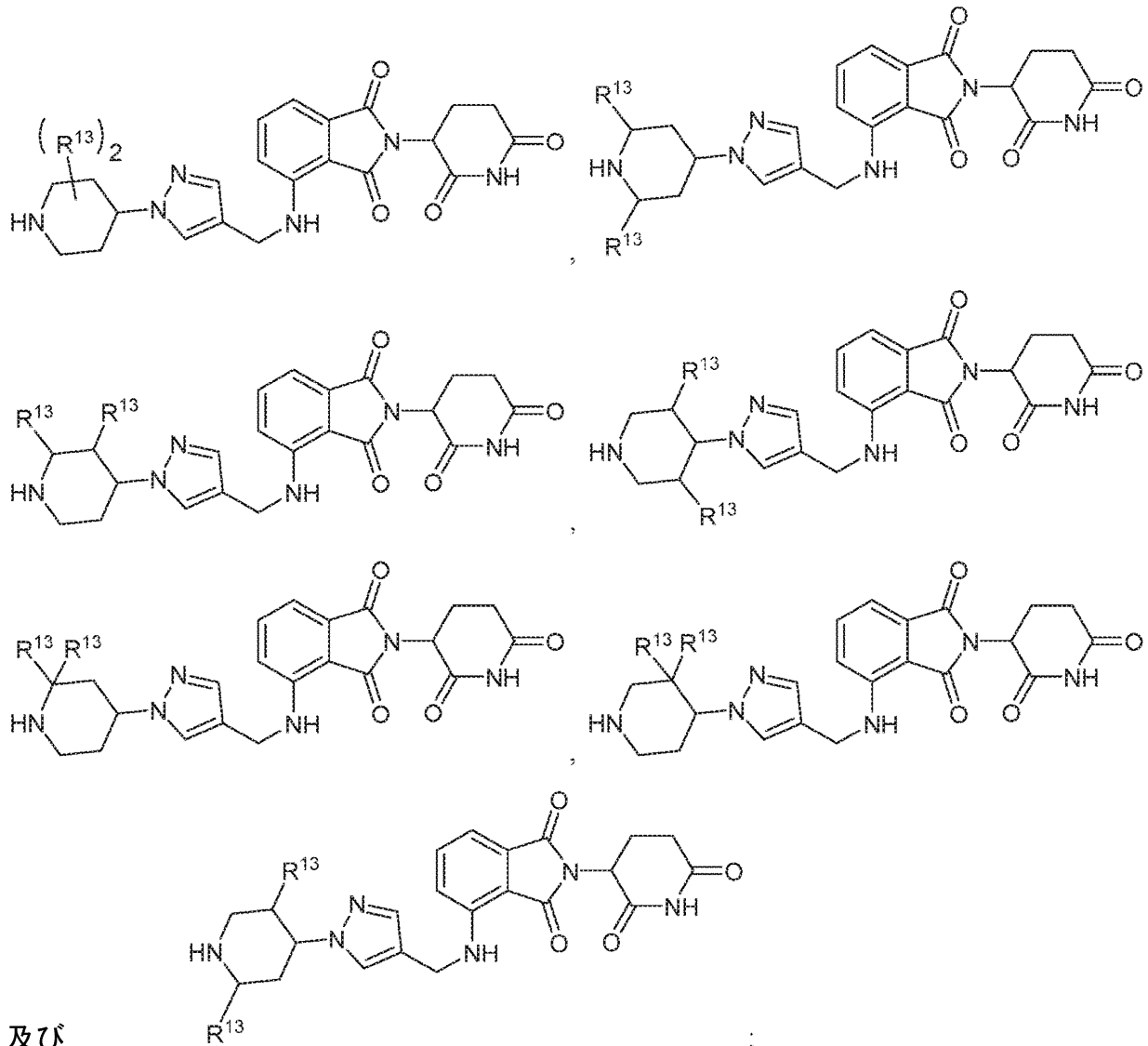
又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから
選択される。

30

【0039】

一実施の形態では、式 I V の化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化 1 9】



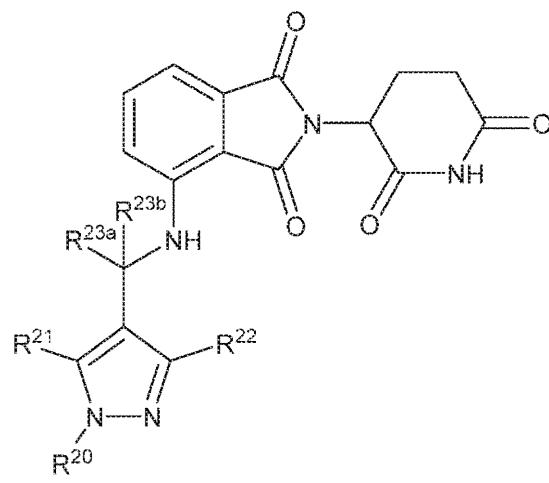
及び

又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

【0040】

代替的な態様では、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の式V：

【化 2 0】



(V);

(式中、

R^{20} はアルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、アルケニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）、アルキニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環）、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^{24}$ 、 $-O-C(O)-R^{24}$ 、 $-C(O)-R^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 及び R^{24} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で置換された複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環）であり、複素環基は、N-O 結合又は N-N 結合が形成されない場合に限り置換され、例えばピペリジンの窒素原子上を OR^2 で置換することはできず、 R^{21} 及び R^{22} は、独立して水素、アルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、アルケニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）、アルキニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルケニレン})$ -シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、 $-(C_2 \sim C_6 \text{ アルキニレン})$ -シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、ハロゲン及びシアノから選択され、

10

R^{23a} 及び R^{23b} は、独立して水素、アルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）及び $-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキレン})$ - NR^2R^2 から選択されるか、

20

又は R^{21} 及び R^{23a} が、それらが付着する炭素と接合して 5 員若しくは 6 員の炭素環を形成するか、

又は R^{22} 及び R^{23a} が、それらが付着する炭素と接合して 5 員若しくは 6 員の炭素環を形成し、

R^{24} は、いずれの場合にもアルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、アルケニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）、アルキニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）、ハロアルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル）、シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、ヘテロアリール、複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環）、アリール、 $-O$ -シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、 $-O$ -アリール、 $-O$ -ヘテロアリール、 $-O$ -複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環）、 $-O$ -アルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $-NR^2$ -シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、 $-NR^2$ -アリール、 $-NR^2$ -ヘテロアリール、 $-NR^2$ -複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環）、 $-NR^2$ -アルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）、 $-CH_2$ -シクロアルキル（通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル）、 $-CH_2$ -アリール、 $-CH_2$ -ヘテロアリール、 $-CH_2$ -複素環（通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環）、 $-OR^2$ 及び $-NR^2R^2$ から選択され、各 R^{24} は、 R^{25} から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの基で任意に置換され、

30

40

R^{25} は、いずれの場合にもアルキル（通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）；アルケニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル）；アルキニル（通例、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル）；ハロアルキル

50

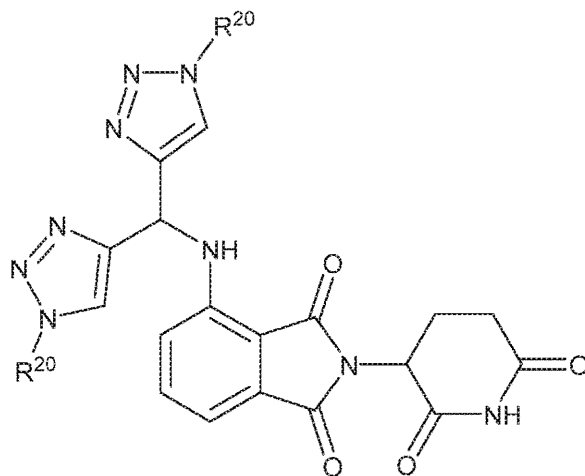
(通例、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル) ; シクロアルキル (通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル) ; 複素環 (通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環) ; アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 4 つの基で任意に置換されたアリール ; アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換されたヘテロアリール ; $-CH_2-$ シクロアルキル (通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル) ; アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-CH_2-$ アリール ; アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-CH_2-$ ヘテロアリール ; $-CH_2-$ 複素環 (通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環) ; $-CH_2-NH-C(O)CH_3$; $-C(O)-$ シクロアルキル (通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル) ; アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-C(O)-$ アリール ; アルキル、アルコキシ又はハロゲンから独立して選択される 1 つ、2 つ又は 3 つの基で任意に置換された $-C(O)-$ ヘテロアリール ; $-C(O)-$ 複素環 (通例、N、O 又は S から選択される 1 個、2 個又は 3 個のヘテロ原子を含有する $C_3 \sim C_7$ 単環式複素環又は $C_7 \sim C_{11}$ 多環式複素環) ; $-C(O)-$ アルキル (通例、 $C_1 \sim C_6$ アルキル) ; $-(C_2 \sim C_6$ アルケニレン) -アリール ; $-(C_2 \sim C_6$ アルキニレン) -アリール ; $-(C_2 \sim C_6$ アルケニレン) -シクロアルキル (通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル) ; $-(C_2 \sim C_6$ アルキニレン) -シクロアルキル (通例、 $C_3 \sim C_6$ 単環式シクロアルキル、又は $C_5 \sim C_9$ 多環式融合、架橋若しくはスピロシクロアルキル) ; $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) -O-アルキル ; $-C(O)-(C_1 \sim C_6$ アルキレン) -アリール ; シアノ ; ハロゲン ; $-OR^2$; 及び $-NR^2R^2$ から選択されるか、又は、2 つの R^2 基が、それらが付着する原子と接合して 3 員～7 員の炭素環を形成してもよく、

他の全ての可変部分は、本明細書で規定される通りである) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグが提供される。

【0041】

代替的な態様では、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の式 V I :

【化 2 1】



(式中、全ての可変部分が本明細書のように規定される) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグが提供される。

【0042】

一実施の形態では、本明細書に記載の化合物は、セレブロンに結合し、セレブロンと I k a r o s 又は A i o l o s との相互作用を増大させ、その後のタンパク質のユビキチン化及びプロテアソームにおける分解をもたらす。

【0043】

したがって、一実施の形態では、この発見に基づいて、I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される障害を有する患者の治療のための化合物及び方法が提示される。I k a r o s 又は A i o l o s は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の有効量の明細書に記載される選択化合物を、単独又は組合せて、それを必要とする患者（通例、ヒト）に投与することを含む選択的分解の標的となる。一実施の形態では、障
害はリンパ障害である。一実施の形態では、障害は白血病である。一実施の形態では、障
害はリンパ性白血病である。一実施の形態では、障害はリンパ芽球性白血病である。一実
施の形態では、障害は血液悪性疾患、例えば多発性骨髄腫、5 q - 症候群等の骨髄異形成
症候群、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキン
リンパ腫又は慢性リンパ性白血病である。

10

【0044】

別の実施の形態では、本発明の選択化合物は、免疫修飾を達成するか又は血管新生を低減するために投与される。

【0045】

他の実施の形態では、サリドマイド、ボマリドミド又はレナリドミドによって治療され
得る障害の治療のための化合物及び方法が提示される。サリドマイド、ボマリドミド又は
レナリドミドによって治療され得る障害の非限定的な例としては、良性腫瘍、新生物、腫
瘍、癌、異常細胞増殖、免疫障害、炎症性障害、移植片対宿主拒絶反応、ウイルス感染、
細菌感染、アミロイド系タンパク質症（amyloid-based proteinopathy）、タンパク質症
又は線維性障害が挙げられるが、これらに限定されない。さらに、有効量の明細書に記
載の化合物を用いて治療することができる他の障害を下に記載する。

20

【0046】

或る特定の実施の形態では、明細書に記載の任意の化合物が、同位体の天然存在度を
超える量での、すなわち濃縮された少なくとも1つの所望の原子の同位体置換を有する。
一実施の形態では、化合物は、1つの重水素又は複数の重水素原子を含む。

30

【0047】

本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかである。

【0048】

このため、本発明は、少なくとも以下の特徴を含む：

（a）明細書に記載される選択化合物又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグ、

（b）I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される障害の治療のための明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグ、

40

（c）I k a r o s 又は A i o l o s によって媒介される障害を含む明細書に記載の障害のいずれかを有する患者、通例、ヒトの治療における有効量の明細書に記載される化合物の使用、

（d）明細書に更に記載されるように化合物に対して感受性がある医学的障害の治療のための薬剤の製造における明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグの使用、

（e）明細書に記載される化合物を製造に使用することを特徴とする、宿主における障害の治療のための薬剤を製造する方法、

（f）明細書に記載の任意の癌を含む宿主における癌の治療に有用な明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）

50

若しくはプロドラッグ、

(g) 本明細書に記載の任意の癌を含む癌の治療のための薬剤の製造における本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグの使用、

(h) 本明細書に記載される化合物を製造に使用することを特徴とする、本明細書に記載の任意の癌を含む癌を治療する治療的使用に対する薬剤を製造する方法、

(i) 本明細書に記載の任意の腫瘍を含む宿主における腫瘍の治療に有用な本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグ、

(j) 本明細書に記載の任意の癌を含む腫瘍の治療のための薬剤の製造における本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグの使用、

(k) 本明細書に記載される化合物を製造に使用することを特徴とする、本明細書に記載の任意の腫瘍を含む腫瘍を治療する治療的使用に対する薬剤を製造する方法、

(l) 宿主における免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害の治療に有用な本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグ、

(m) 免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害の治療のための薬剤の製造における本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグの使用、

(n) 本明細書に記載される化合物を製造に使用することを特徴とする、免疫障害、自己免疫障害又は炎症性障害を治療する治療的使用に対する薬剤を製造する方法、

(o) 多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫又は慢性リンパ性白血病等の血液悪性疾患の治療に有用な本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグ、

(p) 多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫又は慢性リンパ性白血病等の血液悪性疾患の治療のための薬剤の製造における本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体（重水素化誘導体を含む）若しくはプロドラッグの使用、

(q) 本明細書に記載される化合物を製造に使用することを特徴とする、多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫又は慢性リンパ性白血病等の血液悪性疾患を治療する治療的使用に対する薬剤を製造する方法、

(r) 効果的な宿主治療量の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグを薬学的に許容可能な担体又は希釈剤と共に含む医薬組成物、

(s) ラセミ体を含む鏡像異性体又はジアステレオマー（適切な場合）の混合物としての本明細書に記載される化合物、

(t) 単離された鏡像異性体又はジアステレオマー（すなわち、85%、90%、95%、97%又は99%超純粋）を含む鏡像異性体として又はジアステレオマーとして（適切な場合）濃縮された形態の本明細書に記載される化合物、並びに、

(u) 有効量の本明細書に記載される化合物を含有する治療製品を調製するプロセス。

【発明を実施するための形態】

【0049】

I. 定義

他に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本願が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書において、文脈上明らかに他の指示がない限り単数形は複数形も含む。本明細書に記載されるものと同様又は同等の方法及び材料を本願の実施及び試験に用いることができるが、好適

10

20

30

40

50

な方法及び材料を下記に説明する。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許及び他の参照文献は引用することにより本明細書の一部をなす。本明細書で引用される参照文献は本願に対する従来技術であると認められるものではない。抵触の場合は、定義を含む本明細書が優先される。加えて、材料、方法及び例は一例にすぎず、限定を意図するものではない。

【0050】

化合物は正式名称を用いて記載される。他に規定のない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者により一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0051】

本明細書に記載の各化合物の一実施形態では、化合物は、文脈により明確に除外されない限り、それぞれが具体的に記載されるかのように、ラセミ体、鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、ジアステレオマー、ジアステレオマーの混合物、互変異性体、N-オキシド、又は回転異性体等の異性体の形態であり得る。

【0052】

数量を特定しない用語（The terms "a" and "an"）は量の限定を表すのではなく、言及される項目の少なくとも1つの存在を表す。「又は」という用語は「及び／又は」を意味する。値の範囲の列挙は本明細書に他に指定されない限り、単にその範囲に含まれる各々の別個の値に個別に言及する簡単な方法としての役割を果たすことを意図するものであり、各々の別個の値は、それらが本明細書に個別に列挙されたかのように引用することにより本明細書の一部をなす。全ての範囲の端点はその範囲内に含まれ、独立して組み合わせることができる。本明細書に記載の全ての方法は、本明細書に他に指定されない又は文脈により明らかに否定されない限り、好適な順序で行うことができる。例又は例示的な言葉（例えば、「等（such as）」）の使用は単に本発明をよりよく説明することを意図するものであり、他に主張のない限り本発明の範囲の限定を示すものではない。

【0053】

本発明は、同位体の天然存在度を超える量での、すなわち濃縮された少なくとも1つの所望の原子の同位体置換を有する本明細書に記載の化合物を含む。同位体は同じ原子番号を有するが質量数が異なる、すなわち同じ陽子数を有するが、中性子数が異なる原子である。同位体置換が用いられる場合、少なくとも1つの重水素による水素の置換えが一般的である。

【0054】

より一般的には、本発明の化合物に組み込むことができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、フッ素及び塩素の同位体、例えば²H、³H、¹¹C、¹³C、¹⁴C、¹⁵N、¹⁷O、¹⁸O、¹⁸F、³⁵S、及び³⁶Clのそれぞれが挙げられる。非限定的な一実施形態では、同位体標識された化合物を代謝研究（例えば、¹⁴Cを用いる）、反応動態研究（例えば²H又は³Hを用いる）、薬物若しくは基質組織分布アッセイ又は患者の放射線治療を含む検出又は画像化技法、例えば陽電子放射断層撮影（PET）又は単一光子放射断層撮影（SPECT）に使用することができる。付加的に、本発明の化合物に存在する任意の水素原子を¹⁸F原子で置換してもよく、この置換は、PET又はSPECT研究に特に望ましい場合がある。同位体標識した本発明の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利用可能な同位体標識試薬に置き換えることで、スキーム又は下記の実施例及び調製に開示される手順を行うことによって調製することができる。

【0055】

一般的な例として、限定されるものではないが、水素の同位体、例えば重水素（²H）及び三重水素（³H）を所望の結果が達成される記載の構造のいずれの部位にも使用することができる。代替的又は付加的に、炭素の同位体、例えば¹³C及び¹⁴Cを使用することができる。

【0056】

同位体置換、例えば重水素置換は部分的又は完全であり得る。部分的重水素置換は、少なくとも1つの水素が重水素で置換されることを意味する。或る特定の実施形態では、同位体は対象の任意の位置の同位体が90%、95%若しくは99%又はそれ以上濃縮される。非限定的な一実施形態では重水素は所望の位置で90%、95%又は99%濃縮される。

【0057】

非限定的な一実施形態では、重水素原子による水素原子の置換は本明細書に記載されるいずれかの化合物において生じさせることができる。例えば、基のいずれかがメチル、エチル若しくはメトキシであるか、又は例えば置換によってこれらを含む場合、アルキル残基を重水素化してもよい（非限定的な実施形態では、 CDH_2 、 CD_2H 、 CD_3 、 CH_2CD_3 、 CD_2CD_3 、 CHDCH_2D 、 CH_2CD_3 、 CHDCHD_2 、 OCDH_2 、 OCD_2H 又は OCD_3 等）。或る特定の他の実施形態では、2つの置換基が合わされて環を形成する場合、非置換の炭素を重水素化してもよい。

10

【0058】

本発明の化合物は溶媒（水を含む）とともに溶媒和物を形成し得る。したがって、非限定的な一実施形態では、本発明は本明細書に記載の溶媒和形態の化合物を含む。「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物（その塩を含む）と1つ以上の溶媒分子との分子複合体を指す。溶媒の非限定的な例は水、エタノール、イソプロパノール、ジメチルスルホキシド、アセトン及び他の通常の有機溶媒である。「水和物」という用語は、本発明の化合物及び水を含む分子複合体を指す。本発明による薬学的に許容可能な溶媒和物には、溶媒が同位体置換され得るもの、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOが含まれる。溶媒和物は液体形態又は固体形態であり得る。

20

【0059】

2つの文字又は記号間にないダッシュ記号（「-」）は、置換基の付着点を示すために用いられる。例えば、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NH}_2$ はケト（ $\text{C}=\text{O}$ ）基の炭素を介して付着する。

【0060】

「アルキル」は、分岐鎖又は直鎖の飽和脂肪族炭化水素基である。非限定的な一実施形態では、アルキル基は、1個～約12個の炭素原子、より一般的には1個～約6個の炭素原子、又は1個～約4個の炭素原子を含む。非限定的な一実施形態では、アルキルは1個～約8個の炭素原子を含む。或る特定の実施形態では、アルキルは $\text{C}_1\sim\text{C}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_5$ 、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ である。本明細書で使用される指定範囲は、独立した種として記載される範囲の各成員を有するアルキル基を示す。例えば、本明細書で使用される $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキルの用語は、1個、2個、3個、4個、5個、又は6個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、これらがそれぞれ独立した種として記載されることを意味することを意図する。例えば、本明細書で使用される $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキルの用語は、1個、2個、3個、又は4個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖のアルキル基を示し、これらがそれぞれ独立した種として記載されることを意味することを意図する。アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*tert*-ペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、及び2,3-ジメチルブタンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

40

【0061】

「アルケニル」は、鎖に沿って安定した点で生じ得る1つ以上の炭素-炭素二重結合を有する線状又は分岐脂肪族炭化水素基である。本明細書で使用される指定範囲は、アルキル部分について上記されるように独立した種として記載される範囲の各成員を有するアルケニル基を示す。非限定的な一実施形態では、アルケニルは、2個～約12個の炭素原子、より一般には2個～約6個の炭素原子又は2個～約4個の炭素原子を含む。或る特定の実施形態では、アルケニルは C_2 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_3$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_4$ 、 $\text{C}_2\sim\text{C}_5$ 又は $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ である。アルケニルラジカルの例としては、エテニル、プロペニル、アリル、プロペ

50

ニル、ブテニル及び4-メチルブテニルが挙げられるが、これらに限定されない。「アルケニル」という用語は、「シス」及び「トランス」アルケニル配置、又は代替的には「E」及び「Z」アルケニル配置も含む。「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和点を有するシクロアルキル又は炭素環基も包含する。

【0062】

「アルキニル」は、鎖に沿って任意の安定した点で生じ得る1つ以上の炭素-炭素三重結合を有する分岐又は直鎖脂肪族炭化水素基である。本明細書で使用される指定範囲は、アルキル部分について上記されるように独立した種として記載される範囲の各成員を有するアルキニル基を示す。非限定的な一実施形態では、アルキニルは、2個～約12個の炭素原子、より一般には2個～約6個の炭素原子又は2個～約4個の炭素原子を含有する。或る特定の実施形態では、アルキニルは C_2 、 $C_2 \sim C_3$ 、 $C_2 \sim C_4$ 、 $C_2 \sim C_5$ 又は $C_2 \sim C_6$ である。アルキニルの例としては、エチニル、プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル及び5-ヘキシニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0063】

「ハロ」及び「ハロゲン」は独立してフッ素、塩素、臭素又はヨウ素である。

【0064】

「ハロアルキル」は、ハロゲン原子の最大許容数までの1つ以上の上記のハロ原子で置換される分岐又は直鎖アルキル基である。ハロアルキル基の例としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、ジフルオロクロロメチル、ジクロロフルオロメチル、ジフルオロエチル、ジフルオロプロピル、ジクロロエチル及びジクロロプロピルが挙げられるが、これらに限定されない。「パーハロアルキル (Perhaloalkyl)」は、全ての水素原子がハロゲン原子に置き換えられたアルキル基を意味する。例としては、トリフルオロメチル及びペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0065】

本明細書で使用される「アリール」は、芳香環系内に6個～14個の環炭素原子及び0個のヘテロ原子を有する単環式又は多環式（例えば二環式又は三環式）の $4n+2$ 芳香環系（例えば6個、10個又は14個の π 電子が環状配置で共有される）のラジカル（「 $C_{6 \sim 14}$ アリール」）を指す。幾つかの実施形態では、アリール基は6個の環炭素原子を有する（「 C_6 アリール」、例えばフェニル）。幾つかの実施形態では、アリール基は10個の環炭素原子を有する（「 C_{10} アリール」、例えば、1-ナフチル及び2-ナフチル等のナフチル）。幾つかの実施形態では、アリール基は14個の環炭素原子を有する（「 C_{14} アリール」、例えばアントラシル (anthracyl)）。「アリール」は、上に規定のアリール環が1つ以上のシクロアルキル又は複素環基と融合し、ラジカル又は結合点がアリール環上にある環系も含み、このような場合に炭素原子の数はアリール環系中の炭素原子の数を指定し続ける。1つ以上の融合シクロアルキル又は複素環基は4員～7員の飽和した又は部分的に不飽和のシクロアルキル又は複素環基であってもよい。

【0066】

「複素環」という用語は、窒素、硫黄、ホウ素、ケイ素及び酸素から独立して選択される1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子が存在する、部分的に飽和したヘテロ原子含有環ラジカルを表す。複素環は単環式の3員～10員の環、及び5員～16員の二環式の環系（架橋した融合及びスピロ融合した二環式の環系を含み得る）を含み得る。複素環は-O-O-、-O-S-又は-S-S-部分を含有する環を含まない。飽和複素環基の例としては、1個～4個の窒素原子を含有する飽和した3員～6員の複素単環 (heteromonocyclic) 基（例えばピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピペラジニル）、1個又は2個の酸素原子及び1個～3個の窒素原子を含有する飽和した3員～6員の複素単環基（例えば、モルホリニル）、1個又は2個の硫黄原子及び1個～3個の

窒素原子を含有する飽和した3員～6員の複素単環基（例えば、チアゾリジニル）が挙げられる。部分的に飽和した複素環ラジカルの例としては、ジヒドロチエニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。部分的に飽和した及び飽和した複素環基の例としては、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、ピラゾリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリジニル、ジヒドロチエニル、2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキサニル、インドリニル、イソインドリニル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾフリル、イソクロマニル、クロマニル、1, 2-ジヒドロキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、2, 3, 4, 4a, 9, 9a-ヘキサヒドロ-1H-3-アザフルオレニル、5, 6, 7-トリヒドロ-1, 2, 4-トリアゾロ[3, 4-a]イソキノリル、3, 4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[1, 4]オキサジニル、ベンゾ[1, 4]ジオキサニル、2, 3-ジヒドロ-1H-1λ'-ベンゾ[d]イソチアゾール-6-イル、ジヒドロピラニル、ジヒドロフリル及びジヒドロチアゾリルが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0067】

「複素環」は、複素環ラジカルがアリール又は炭素環ラジカルと融合／縮合し、付着点が複素環系である基も含む。「複素環」は、複素環ラジカルがオキシ基（すなわち、

【化22】



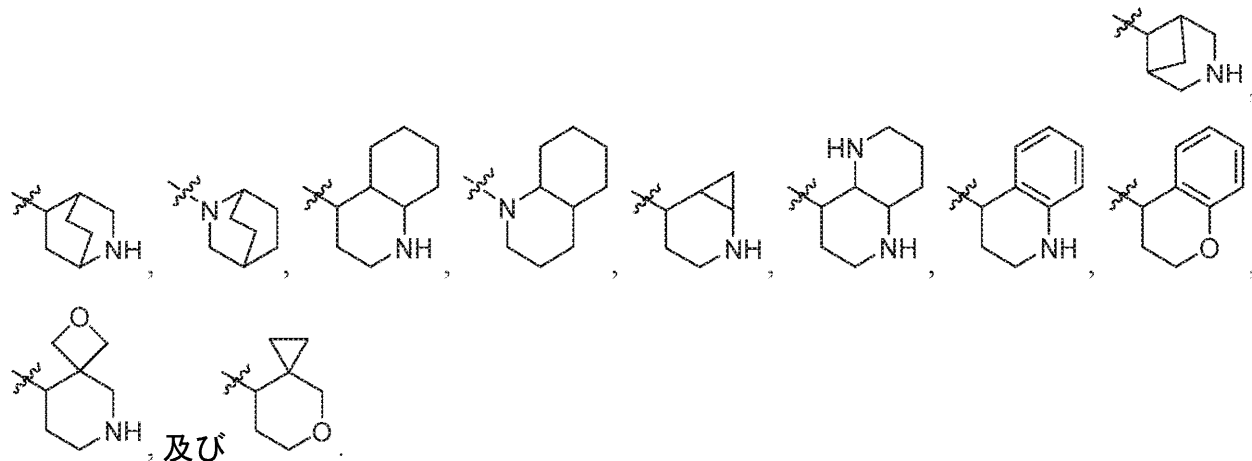
20

）で置換された基、例えば1個～5個の窒素原子を含有する部分的に不飽和の縮合複素環基、例えばインドリン又はイソインドリン；1個又は2個の酸素原子及び1個～3個の窒素原子を含有する部分的に不飽和の縮合複素環基；1又は2個の硫黄原子及び1個～3個の窒素原子を含有する部分的に不飽和の縮合複素環基；並びに1個又は2個の酸素又は硫黄原子を含有する飽和した縮合複素環基も含む。

【0068】

「二環式複素環」という用語は、複素環の架橋、融合又はスピロ環状部分が1つある、本明細書で規定される複素環を表す。複素環の架橋、融合又はスピロ環状部分は、安定した分子が生じる限りにおいて炭素環、複素環又はアリール基とすることができる。文脈により除外されない限り、「複素環」という用語は、二環式複素環を含む。二環式複素環は、融合複素環がオキシ基で置換された基を含む。二環式複素環の非限定的な例としては、

30



40

が挙げられる。

【0069】

「ヘテロアリール」という用語は、O、N及びSから独立して選択される1つ、2つ、3つ、又は4つのヘテロ原子を含有し、環窒素及び硫黄原子（複数の場合もある）が任意

50

に酸化され、窒素原子（複数の場合もある）が任意に第四級化された（quaternized）安定な芳香環系を表す。例としては、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、ピリミジル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル（例えば、4H-1, 2, 4-トリアゾリル、1H-1, 2, 3-トリアゾリル、2H-1, 2, 3-トリアゾリル）等の1個～4個の窒素原子を含有する不飽和の5員又は6員のヘテロモノシクリル（heteromonocyclyl）基；酸素原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えばピラニル、2-フリル、3-フリル等；硫黄原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えば2-チエニル、3-チエニル等；1個又は2個の酸素原子及び1個～3個の窒素原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えばオキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル（例えば、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル）；1個又は2個の硫黄原子及び1個～3個の窒素原子を含有する不飽和の5員又は6員の複素単環基、例えばチアゾリル、チアジアゾリル（例えば、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 5-チアジアゾリル）が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、「ヘテロアリール」基は、8員、9員又は10員の二環式の環系である。8員、9員又は10員の二環式のヘテロアリール基の例としては、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾフラニル、インドリル、インダゾリル及びベンゾトリアゾリルが挙げられる。

10

20

30

40

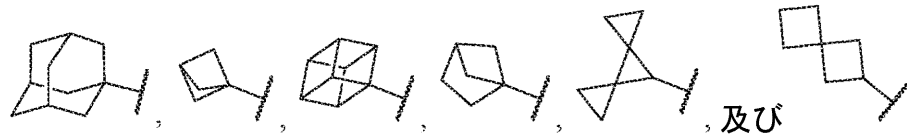
50

【0070】

本明細書で使用される場合、「炭素環式」、「炭素環」又は「シクロアルキル」は、非芳香環系中に全ての炭素環原子及び3個～14個の環炭素原子（「C₃～₁₄シクロアルキル」）及び0個のヘテロ原子を含有する飽和した又は部分的に不飽和の（すなわち、芳香族でない）基を含む。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3個～10個の環炭素原子を有する（「C₃～₁₀シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3個～9個の環炭素原子を有する（「C₃～₉シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3個～8個の環炭素原子を有する（「C₃～₈シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3個～7個の環炭素原子を有する（「C₃～₇シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、3個～6個の環炭素原子を有する（「C₃～₆シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、4個～6個の環炭素原子を有する（「C₄～₆シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、5個又は6個の環炭素原子を有する（「C₅～₆シクロアルキル」）。幾つかの実施形態では、シクロアルキル基は、5個～10個の環炭素原子を有する（「C₅～₁₀シクロアルキル」）。例示的なC₃～₆シクロアルキル基としては、限定されるものではないが、シクロプロピル（C₃）、シクロプロペニル（C₃）、シクロブチル（C₄）、シクロブテニル（C₄）、シクロペンチル（C₅）、シクロペンテニル（C₅）、シクロヘキシル（C₆）、シクロヘキセニル（C₆）、シクロヘキサジエニル（C₆）等が挙げられる。例示的なC₃～₈シクロアルキル基としては、限定されるものではないが、上述のC₃～₆シクロアルキル基、及びシクロヘプチル（C₇）、シクロヘプテニル（C₇）、シクロヘプタジエニル（C₇）、シクロヘプタトリエニル（C₇）、シクロオクチル（C₈）、シクロオクテニル（C₈）等が挙げられる。例示的なC₃～₁₀シクロアルキル基としては、限定されるものではないが、上述のC₃～₈シクロアルキル基、及びシクロノニル（C₉）、シクロノネニル（C₉）、シクロデシル（C₁₀）、シクロデセニル（C₁₀）等が挙げられる。上述の例に示されるように、或る特定の実施形態では、シクロアルキル基は飽和していても、又は1つ以上の炭素間二重結合を含有していてもよい。「シクロアルキル」という用語は、上記に規定されるシクロアルキル環が1つの複素環、アリール又はヘテロアリール環と融合し、付着点がシクロアルキル環上にある環系も含み、このような場合に炭素数は炭素環系中の炭素数を表し続ける。「シクロアルキル」という用語は、上記に規定されるシクロアルキル環がスピロ環状複素環、アリール又はヘテロアリール環を有し、付着点がシクロアルキル

ル環上にある環系も含み、このような場合に炭素数は炭素環系中の炭素数を表し続ける。
「シクロアルキル」という用語は、非芳香環系中に5個～14個の炭素原子及び0個のヘテロ原子を含有する二環式又は多環式の融合、架橋又はスピロ環系も含む。「シクロアルキル」の代表的な例としては、

【化24】



が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0071】

「投薬形態」は活性剤の投与単位を意味する。投薬形態の例としては、錠剤、カプセル、注射剤、懸濁液、液体、エマルション、インプラント、粒子、スフェア、クリーム、軟膏、坐剤、吸入可能形態、経皮形態、口腔投薬形態、舌下投薬形態、局所投薬形態、ゲル、粘膜投薬形態等が挙げられる。「投薬形態」はインプラント、例えば視覚インプラント(optical implant)も含み得る。

【0072】

「有効量」は、本明細書で使用される場合、治療効果又は予防効果をもたらす量を意味する。

【0073】

20

本明細書で使用される場合、「内因性」は、生物、細胞、組織又は系の内部からの又は内部で産生された任意の物質を指す。

【0074】

本明細書で使用される場合、「外因性」という用語は、生物、細胞、組織又は系の外部から導入された又は外部で産生された任意の物質を指す。

【0075】

「変調する」という用語は、本明細書で使用される場合、治療又は化合物の非存在下での被験体における応答のレベルと比較した、及び／又は他の点では同一であるが、未治療の被験体における応答のレベルと比較した、被験体における応答のレベルの検出可能な上昇又は低下を媒介することを意味する。この用語は、固有のシグナル又は応答を乱し、及び／又はそれに影響を及ぼすことで被験体、好ましくはヒトにおける有益な治療応答を媒介することを包含する。

30

【0076】

化合物の「非経口」投与は、例えば皮下(s. c.)、静脈内(i. v.)、筋肉内(i. m.)若しくは胸骨内注射、又は注入法を含む。

【0077】

本明細書で使用される場合、「ペプチド」、「ポリペプチド」及び「タンパク質」という用語は、区別なく使用され、ペプチド結合によって共有結合したアミノ酸残基で構成される化合物を指す。タンパク質又はペプチドは、少なくとも2つのアミノ酸を含有する必要がある、タンパク質又はペプチドの配列内に存在するアミノ酸の最大数は通例、天然に見られるものと同程度である。ポリペプチドは、ペプチド結合によって互いに接合した2つ以上のアミノ酸を含む任意のペプチド又はタンパク質を含む。本明細書で使用される場合、この用語は、当該技術分野で一般に、例えばペプチド、オリゴペプチド及びオリゴマーとも称される短い鎖、並びに当該技術分野で概してタンパク質と称され、多くの種類が存在する、より長い鎖の両方を指す。「ポリペプチド」は特に、例えば生物活性フラグメント、実質的に相同なポリペプチド、オリゴペプチド、ホモ二量体、ヘテロ二量体、ポリペプチドの変異体、修飾ポリペプチド、誘導體、類似体、融合タンパク質を含む。ポリペプチドは、天然ペプチド、組み換えペプチド、合成ペプチド又はそれらの組合せを含む。

40

【0078】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」は、本明細書に記載される選択性化合物

50

等の少なくとも1つの活性剤と、担体等の少なくとも1つの他の物質とを含む組成物である。「医薬合剤 (Pharmaceutical combinations)」は、単一の投薬形態に組み合わせるか、又は別個の投薬形態でともに与えることができる少なくとも2つの活性剤の組合せであり、本明細書に記載の任意の障害を治療するために活性剤が併用されることが指示される。

【0079】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容可能な塩」は、親化合物が、生物学的に許容可能な毒性の喪失を伴って、その無機塩及び有機塩、酸付加塩又は塩基付加塩を作製することによって修飾された開示の化合物の誘導体である。本化合物の塩は、従来の化学的方法によって塩基性又は酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。概して、かかる塩は、遊離酸形態のこれらの化合物と化学量論量の適切な塩基 (Na、Ca、Mg 又はKの水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩等) とを反応させるか、又は遊離塩基形態のこれらの化合物と化学量論量の適切な酸とを反応させることによって調製することができる。かかる反応は典型的には水若しくは有機溶媒又はそれら2つの混合物中で行われる。概して、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール又はアセトニトリルのような非水媒体が実用可能な場合に典型的である。本化合物の塩は、化合物及び化合物の塩の溶媒和物を更に含む。

【0080】

薬学的に許容可能な塩の例としては、アミン等の塩基性残基の鉍酸塩又は有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩又は有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容可能な塩としては、例えば非毒性無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩及び第四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、従来の非毒性酸の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等の無機酸に由来するもの、及び酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモ酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、 $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_n-\text{COOH}$ (式中、 n は0~4である) 等の有機酸から、又は同じ対イオンを生成する異なる酸を用いて調製される塩が挙げられる。更なる好適な塩の一覧は、例えばRemington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)に見ることができる。

【0081】

「担体」という用語は、活性剤がその中で使用又は送達される希釈剤、賦形剤又はビヒクルを意味する。

【0082】

「薬学的に許容可能な賦形剤」は、概して安全であり、生物学的にも他の形でも宿主 (通常はヒト) への投与に不適切ではない、医薬組成物/合剤の調製に有用な賦形剤を意味する。一実施形態では、獣医学的使用に許容可能な賦形剤が使用される。

【0083】

「患者」又は「宿主」又は「被験体」は、例えば本発明に従って分解し、治療効果をもたらすことができる天然 (野生型) 又は修飾 (非野生型) タンパク質によって変調される、本明細書に具体的に記載される障害のいずれかの治療、代替的な実施形態では予防を必要とするヒト又は非ヒト動物である。通例、宿主はヒトである。「宿主」は、代替的には、例えば哺乳動物、霊長類 (例えば、ヒト)、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、マウス、魚類、鳥類等を指す場合もある。

【0084】

本発明の医薬組成物/合剤の「治療有効量」は、宿主に投与した場合に症状の改善又は疾患自体の軽減若しくは縮減等の治療効果をもたらすのに効果的な量を意味する。

【0085】

本開示全体を通して、本発明の様々な態様は、範囲形式で提示され得る。範囲形式での記載は、便宜上のものにすぎず、本発明の範囲の限定と解釈すべきでないことを理解されたい。範囲の記載は、考え得る全ての部分範囲及びその範囲内の個々の数値を具体的に開示していると考えらるべきである。例えば、1～6等の範囲の記載は、1～3、1～4、1～5、2～4、2～6、3～6等の部分範囲、並びにその範囲内の個々の数、例えば1、2、2.7、3、4、5、5.3及び6を具体的に開示していると考えらるべきである。このことは、範囲の広さに関わらず当てはまる。

【0086】

I I. 化合物

「アルキル」の実施形態

10

一実施形態では、「アルキル」は $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $C_1 \sim C_9$ アルキル、 $C_1 \sim C_8$ アルキル、 $C_1 \sim C_7$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_5$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は C_1 若しくは C_2 アルキルである。

【0087】

一実施形態では、「アルキル」は、1個の炭素を含む。

【0088】

一実施形態では、「アルキル」は、2個の炭素を含む。

【0089】

一実施形態では、「アルキル」は、3個の炭素を含む。

【0090】

20

一実施形態では、「アルキル」は、4個の炭素を含む。

【0091】

一実施形態では、「アルキル」は、5個の炭素を含む。

【0092】

一実施形態では、「アルキル」は、6個の炭素を含む。

【0093】

「アルキル」の非限定的な例としては、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル及びヘキシルが挙げられる。

【0094】

「アルキル」の付加的な非限定的な例としては、イソプロピル、イソブチル、イソペンチル及びイソヘキシルが挙げられる。

30

【0095】

「アルキル」の付加的な非限定的な例としては、sec-ブチル、sec-ペンチル及びsec-ヘキシルが挙げられる。

【0096】

「アルキル」の付加的な非限定的な例としては、tert-ブチル、tert-ペンチル及びtert-ヘキシルが挙げられる。

【0097】

「アルキル」の付加的な非限定的な例としては、ネオペンチル、3-ペンチル及び活性ペンチル(active pentyl)が挙げられる。

40

【0098】

「ハロアルキル」の実施形態

一実施形態では、「ハロアルキル」は $C_1 \sim C_{10}$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_9$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_8$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_7$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_5$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_4$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル及び C_1 若しくは C_2 ハロアルキルである。

【0099】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1個の炭素有する。

【0100】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1個の炭素及び1個のハロゲンを有する。

50

【0101】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1個の炭素及び2個のハロゲンを有する。

【0102】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、1個の炭素及び3個のハロゲンを有する。

【0103】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、2個の炭素を有する。

【0104】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、3個の炭素を有する。

【0105】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、4個の炭素を有する。

10

【0106】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、5個の炭素を有する。

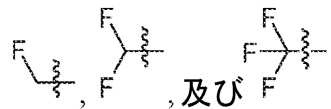
【0107】

一実施形態では、「ハロアルキル」は、6個の炭素を有する。

【0108】

「ハロアルキル」の非限定的な例としては、

【化25】



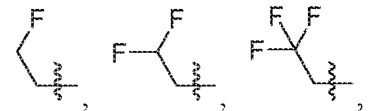
20

が挙げられる。

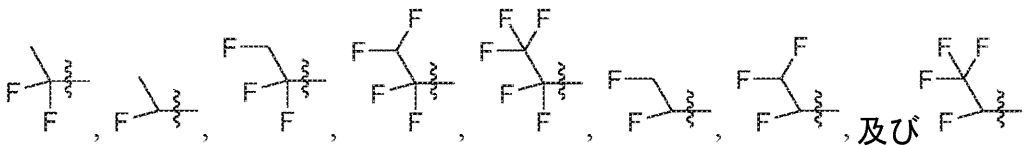
【0109】

「ハロアルキル」の付加的な非限定的な例としては、

【化26】



30

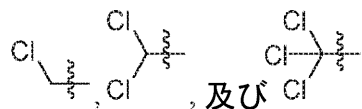


が挙げられる。

【0110】

「ハロアルキル」の付加的な非限定的な例としては、

【化27】



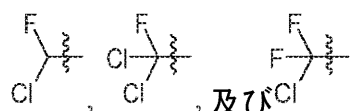
40

が挙げられる。

【0111】

「ハロアルキル」の付加的な非限定的な例としては、

【化28】



が挙げられる。

50

【0112】

「アリール」の実施形態

一実施形態では、「アリール」は、6炭素の芳香族基（フェニル）である。

【0113】

一実施形態では、「アリール」は、10炭素の芳香族基（ナフチル）である。

【0114】

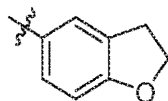
一実施形態では、「アリール」は、結合点がアリール環である、複素環に縮合した6炭素芳香族基である。「アリール」の非限定的な例としては、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン及びジヒドロベンゾフランが挙げられ、ここで、各基の結合点は芳香環上にある。

10

【0115】

例えば、

【化29】



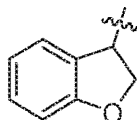
は、「アリール」基である。

【0116】

しかしながら、

20

【化30】



は、「複素環」基である。

【0117】

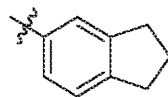
一実施形態では、「アリール」は、結合点がアリール環である、シクロアルキルに縮合した6炭素の芳香族基である。「アリール」の非限定的な例としては、ジヒドロインデン及びテトラヒドロナフタレンが挙げられ、ここで、各基の結合点は芳香環上にある。

30

【0118】

例えば、

【化31】



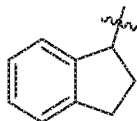
は、「アリール」基である。

【0119】

しかしながら、

40

【化32】



は、「シクロアルキル」基である。

【0120】

「ヘテロアリール」の実施形態

一実施形態では、「ヘテロアリール」は、1個、2個、3個又は4個の窒素原子を含有する5員の芳香族基である。

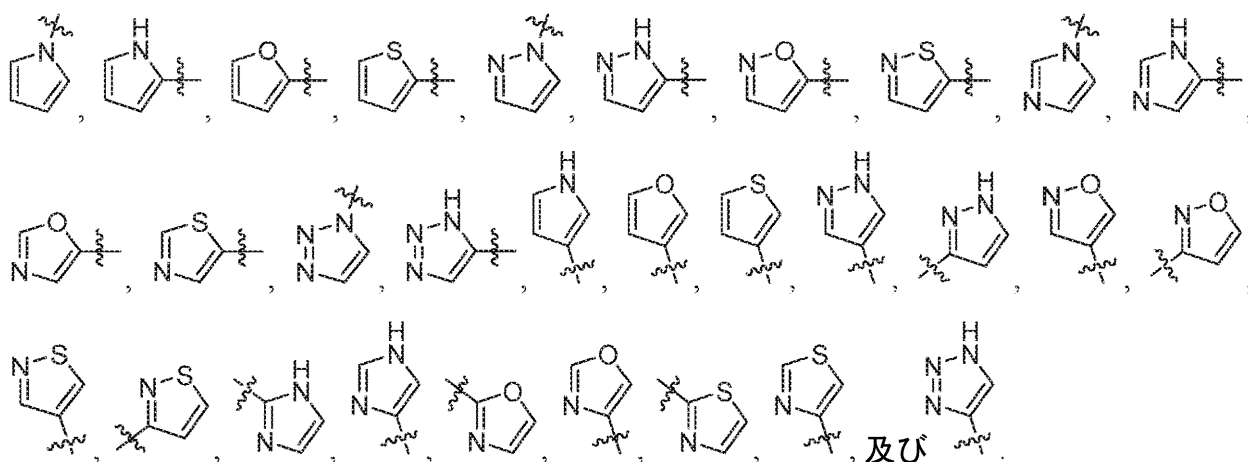
【0121】

50

5員の「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、ピロール、フラン、チオフェン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、イソオキサゾール、オキサゾール、オキサジアゾール、オキサトリアゾール、イソチアゾール、チアゾール、チアジアゾール及びチアトリアゾールが挙げられる。

【0122】

5員の「ヘテロアリール」基の付加的な非限定的な例としては、
【化33】



10

20

が挙げられる。

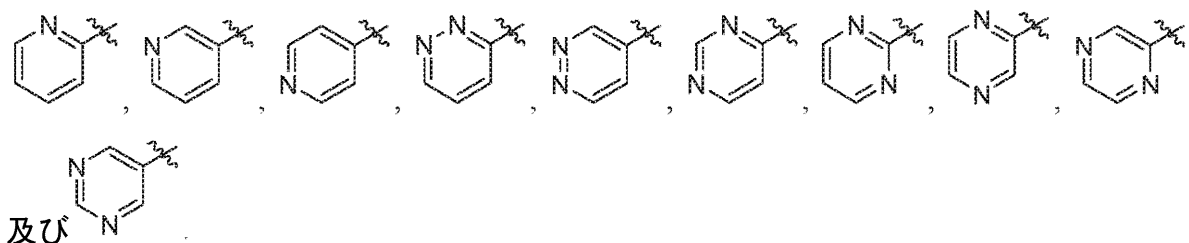
【0123】

一実施形態では、「ヘテロアリール」は、1個、2個又は3個の窒素原子を含有する6員の芳香族基（すなわち、ピリジニル、ピリダジニル、トリアジニル、ピリミジニル及びピラジニル）である。

【0124】

1個又は2個の窒素原子を有する6員の「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、

【化34】



30

が挙げられる。

【0125】

一実施形態では、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される1個又は2個の原子を含有する9員の二環式の芳香族基である。

40

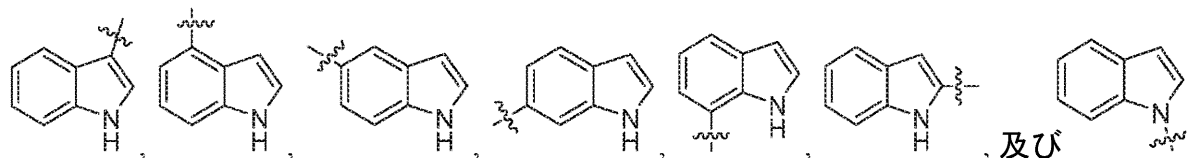
【0126】

二環式の「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、インドール、ベンゾフラン、イソインドール、インダゾール、ベンズイミダゾール、アザインドール、アザインダゾール、プリン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾオキサゾール及びベンゾチアゾールが挙げられる。

【0127】

二環式の「ヘテロアリール」基の付加的な非限定的な例としては、

【化 3 5】

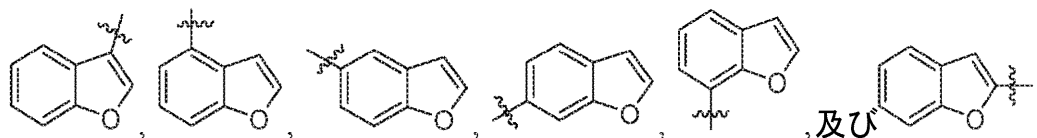


が挙げられる。

【0128】

二環式の「ヘテロアリール」基の付加的な非限定的な例としては、

【化 3 6】

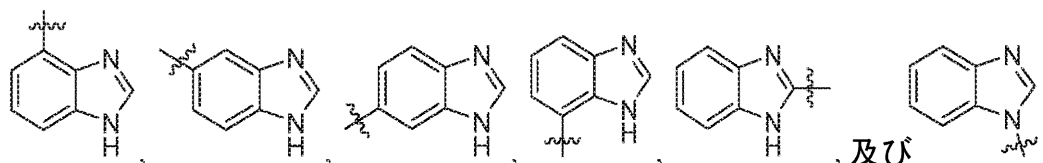


が挙げられる。

【0129】

二環式の「ヘテロアリール」基の付加的な非限定的な例としては、

【化 3 7】



が挙げられる。

【0130】

一実施形態では、「ヘテロアリール」は、窒素、酸素及び硫黄から選択される 1 個又は 2 個の原子を含有する 10 員の二環式の芳香族基である。

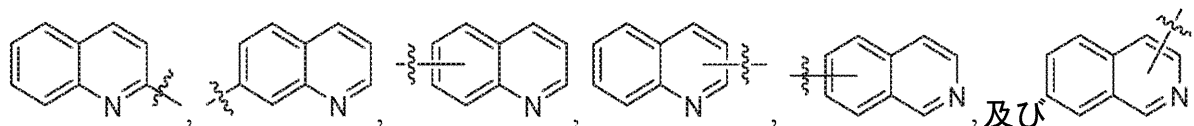
【0131】

二環式の「ヘテロアリール」基の非限定的な例としては、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン及びナフチリジンが挙げられる。

【0132】

二環式の「ヘテロアリール」基の付加的な非限定的な例としては、

【化 3 8】



が挙げられる。

【0133】

「シクロアルキル」の実施形態

一実施形態では、「シクロアルキル」は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_5$ シクロアルキル、 C_3 若しくは C_4 シクロアルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_5 \sim C_8$ シクロアルキル又は $C_6 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0134】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、3 個の炭素を有する。

【0135】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、4 個の炭素を有する。

【0136】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、5 個の炭素を有する。

【0137】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、6個の炭素を有する。

【0138】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、7個の炭素を有する。

【0139】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、8個の炭素を有する。

【0140】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、9個の炭素を有する。

【0141】

一実施形態では、「シクロアルキル」は、10個の炭素を有する。

10

【0142】

「シクロアルキル」の非限定的な例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル及びシクロデシルが挙げられる。

【0143】

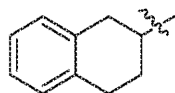
「シクロアルキル」の付加的な非限定的な例としては、ジヒドロインデン及びテトラヒドロナフタレンが挙げられ、ここで、各基の結合点はシクロアルキル環上にある。

【0144】

例えば、

【化39】

20

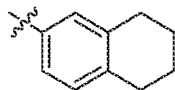


は、「シクロアルキル」基である。

【0145】

しかしながら、

【化40】



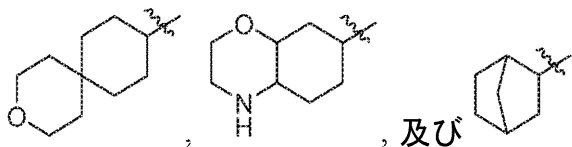
30

は、「アリール」基である。

【0146】

「シクロアルキル」基の付加的な例としては、

【化41】



が挙げられる。

40

【0147】

「複素環」の実施形態

一実施形態では、「複素環」は、1個の窒素と3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素原子とを有する環式環 (cyclic ring) を指す。

【0148】

一実施形態では、「複素環」は、1個の窒素と、1個の酸素と、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素原子とを有する環式環を指す。

【0149】

一実施形態では、「複素環」は、2個の窒素と、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素原子とを有する環式環を指す。

50

【0150】

一実施形態では、「複素環」は、1個の酸素と、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素原子とを有する環式環を指す。

【0151】

一実施形態では、「複素環」は、1個の硫黄と、3個、4個、5個、6個、7個又は8個の炭素原子とを有する環式環を指す。

【0152】

「複素環」の非限定的な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、1, 3-ジアゼチジン、オキセタン及びチエタンが挙げられる。

【0153】

「複素環」の付加的な非限定的な例としては、ピロリジン、3-ピロリン、2-ピロリン、ピラゾリジン及びイミダゾリジンが挙げられる。

【0154】

「複素環」の付加的な非限定的な例としては、テトラヒドロフラン、1, 3-ジオキソラン、テトラヒドロチオフエン、1, 2-オキサチオラン及び1, 3-オキサチオランが挙げられる。

【0155】

「複素環」の付加的な非限定的な例としては、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、1, 4-ジオキサン、チアン、1, 3-ジチアン、1, 4-ジチアン、モルホリン及びチオモルホリンが挙げられる。

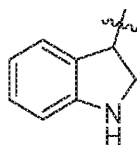
【0156】

「複素環」の付加的な非限定的な例としては、インドリン、テトラヒドロキノリン、テトラヒドロイソキノリン及びジヒドロベンゾフランが挙げられ、ここで、各基の結合点は複素環上にある。

【0157】

例えば、

【化42】

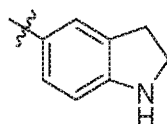


は、「複素環」基である。

【0158】

しかしながら、

【化43】

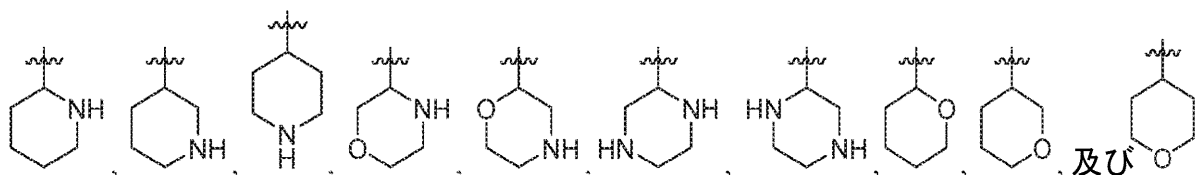


は、「アリール」基である。

【0159】

「複素環」の非限定的な例としては、

【化44】



も挙げられる。

【0160】

10

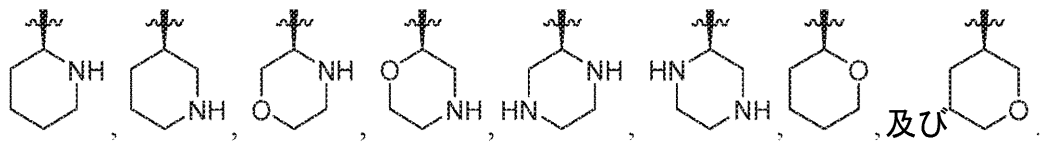
20

30

40

50

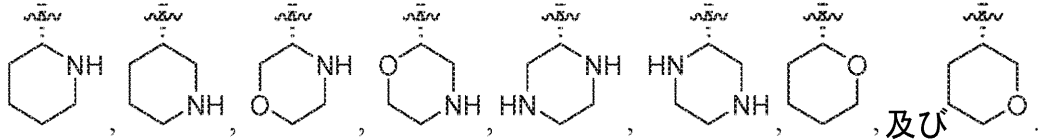
「複素環」の付加的な非限定的な例としては、
【化 4 5】



が挙げられる。

【0161】

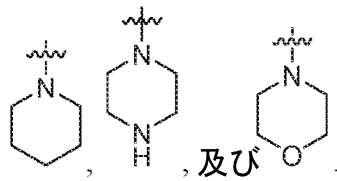
「複素環」の付加的な非限定的な例としては、
【化 4 6】



が挙げられる。

【0162】

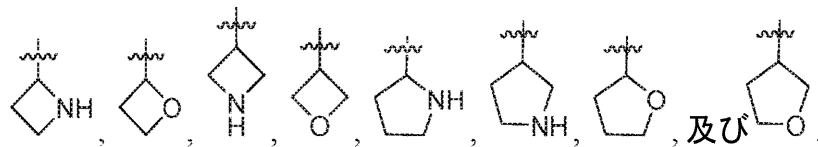
「複素環」の非限定的な例としては、
【化 4 7】



も挙げられる。

【0163】

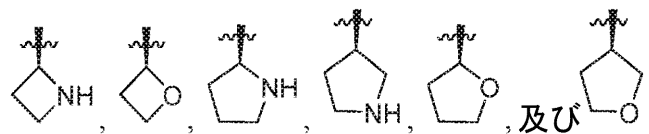
「複素環」の非限定的な例としては、
【化 4 8】



も挙げられる。

【0164】

「複素環」の付加的な非限定的な例としては、
【化 4 9】



が挙げられる。

【0165】

「複素環」の付加的な非限定的な例としては、

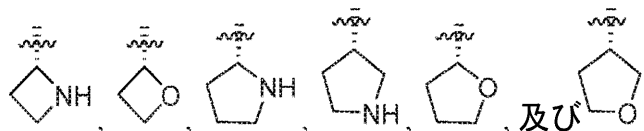
10

20

30

40

【化 50】



が挙げられる。

【0166】

任意の置換基

一実施形態では、1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換され得る本明細書に記載の基は、1つの置換基で置換される。

10

【0167】

一実施形態では、1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換され得る本明細書に記載の基は、2つの置換基で置換される。

【0168】

一実施形態では、1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換され得る本明細書に記載の基は、3つの置換基で置換される。

【0169】

一実施形態では、1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換され得る本明細書に記載の基は、4つの置換基で置換される。

【0170】

R¹の実施形態

一実施形態では、R¹は、ハロアルキル及びアルキルから選択され、その各々がアリール、シクロアルキル、複素環、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³及び-C(O)-R³から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換される。

20

【0171】

一実施形態では、R¹は、シクロアルキル及びアリールから選択され、その各々がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³及び-C(O)-R³から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換される。

30

【0172】

一実施形態では、R¹はアルキル、アルケニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、-NR⁴R⁴、-OR⁴、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³及び-C(O)-R³から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換されたヘテロアリールから選択される。

【0173】

一実施形態では、R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³及び-C(O)-R³から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で任意に置換されたアルケニルから選択される。

40

【0174】

一実施形態では、R¹はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、-NR²R²、-OR²、-NR²-C(O)-R³、-O-C(O)-R³、-C(O)-R³、-SO₂R⁵、-C(O)-R⁵及びR⁵から独立して選択される1つ、2つ、3つ又は4つの置換基で置換された複素環である。

【0175】

一実施形態では、R¹は二環式複素環である。

【0176】

50

一実施形態では、 R^1 はアルキルである。

【0177】

一実施形態では、 R^1 はハロアルキルである。

【0178】

一実施形態では、 R^1 はシクロアルキルである。

【0179】

一実施形態では、 R^1 はアリールである。

【0180】

一実施形態では、 R^1 はフェニルである。

【0181】

一実施形態では、 R^1 はヘテロアリールである。

【0182】

一実施形態では、 R^1 はアルケニルである。

【0183】

一実施形態では、 R^1 は、1つのアルキル置換基で置換された複素環である。

【0184】

一実施形態では、 R^1 は、2つのアルキル置換基で置換された複素環である。

【0185】

一実施形態では、 R^1 は $-C(O)-R^3$ 、 $-SO_2R^5$ 及び $-C(O)-R^5$ から選択される1つの置換基で置換された複素環である。

【0186】

一実施形態では、 R^1 は $-C(O)-R^3$ から選択される1つの置換基で置換された複素環である。

【0187】

一実施形態では、 R^1 は $-SO_2R^5$ から選択される1つの置換基で置換された複素環である。

【0188】

一実施形態では、 R^1 は $-C(O)-R^5$ から選択される1つの置換基で置換された複素環である。

【0189】

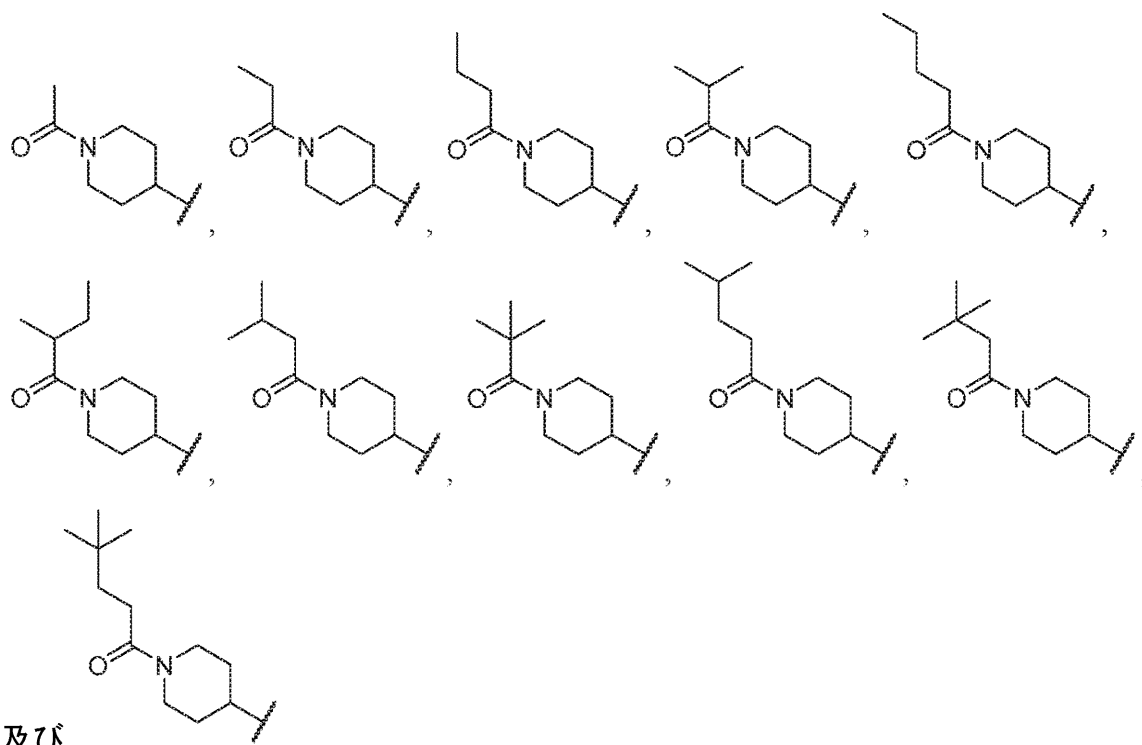
一実施形態では、 R^1 は、

10

20

30

【化 5 1】



10

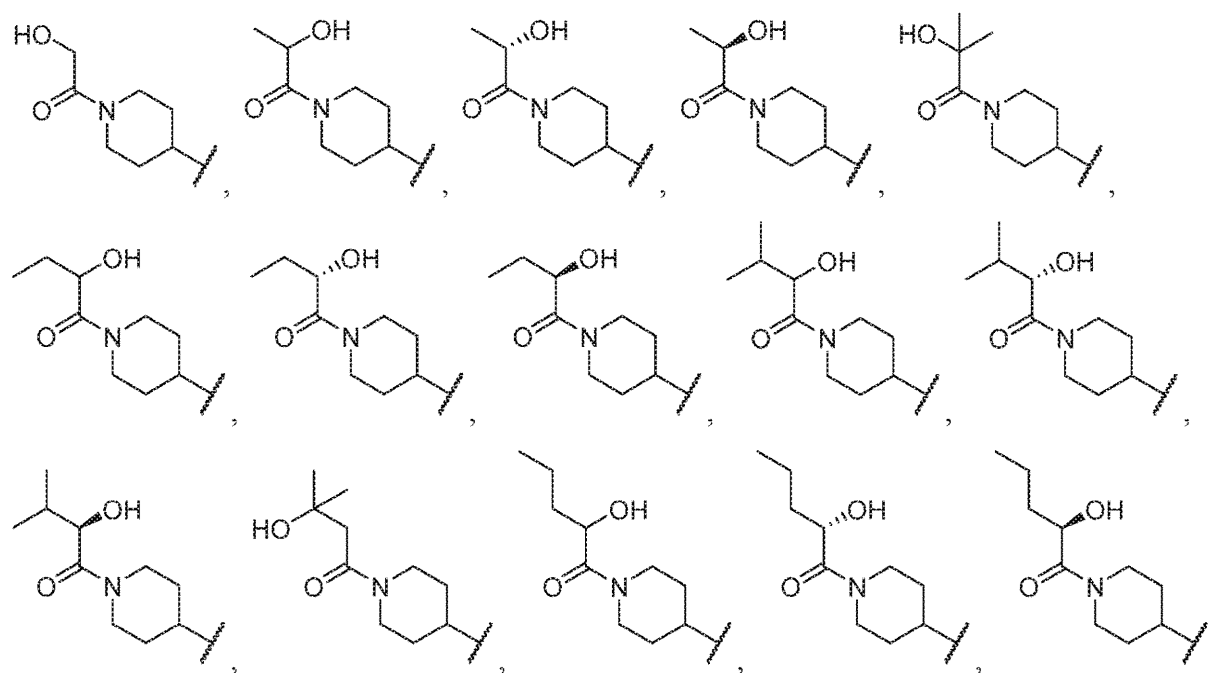
20

から選択される。

【0190】

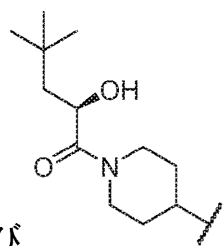
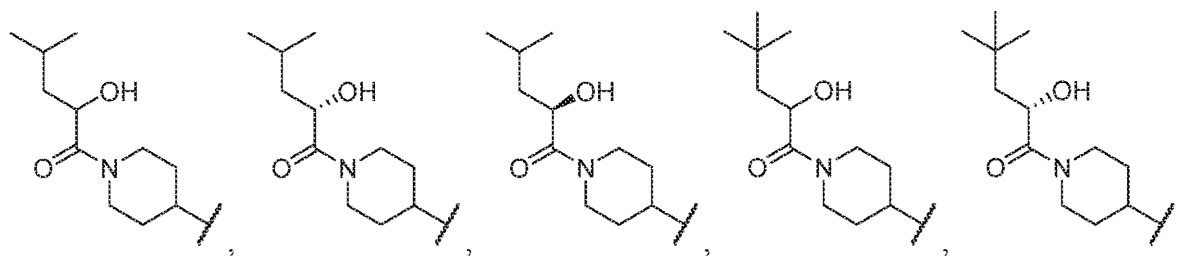
一実施形態では、 R^1 は、

【化 5 2】



30

40



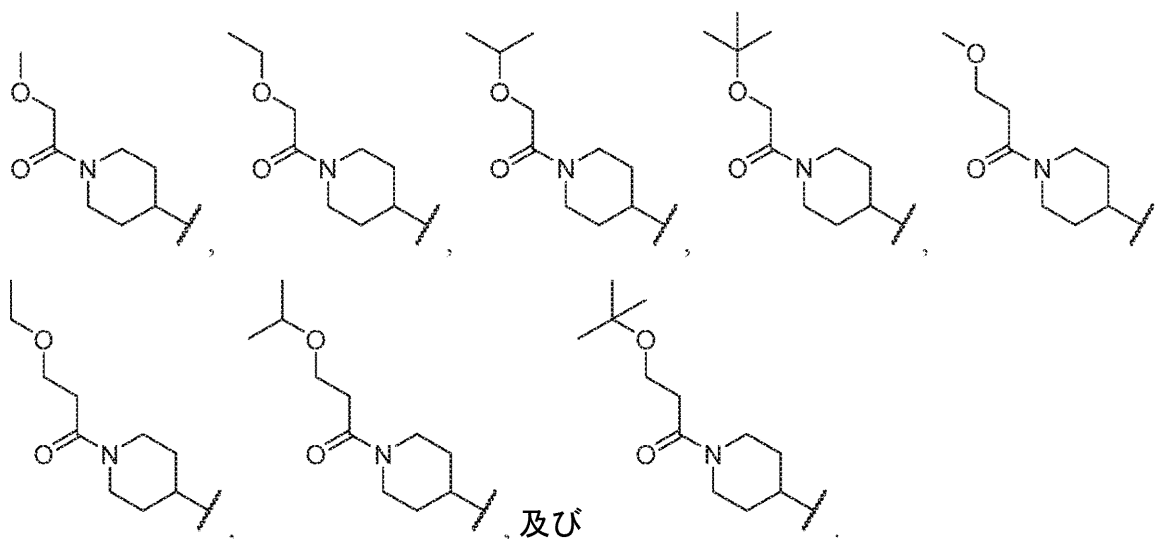
及び

から選択される。

【0191】

一実施形態では、 R^1 は、

【化53】



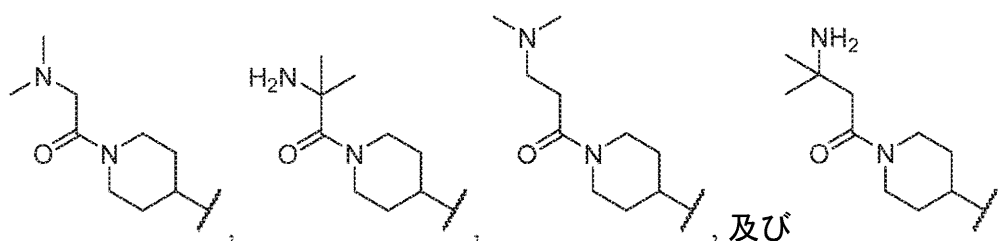
及び

から選択される。

【0192】

一実施形態では、 R^1 は、

【化54】



及び

から選択される。

【0193】

一実施形態では、 R^1 は、

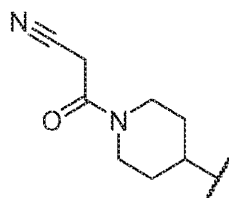
10

20

30

40

【化 5 5】



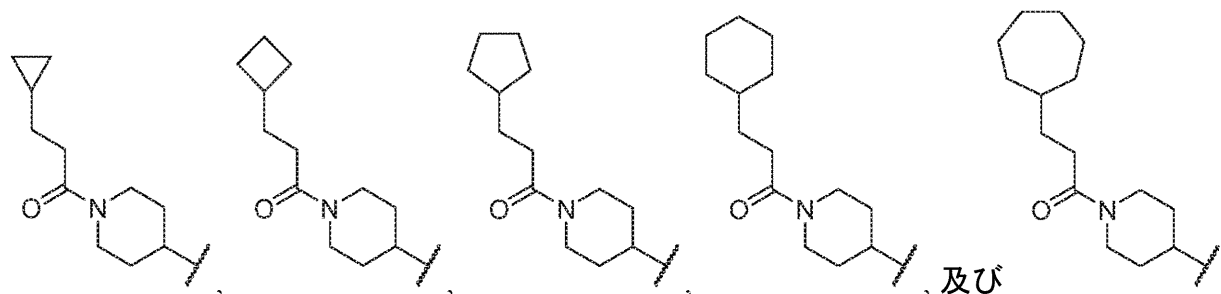
である。

【0194】

一実施形態では、 R^1 は、

10

【化 5 6】



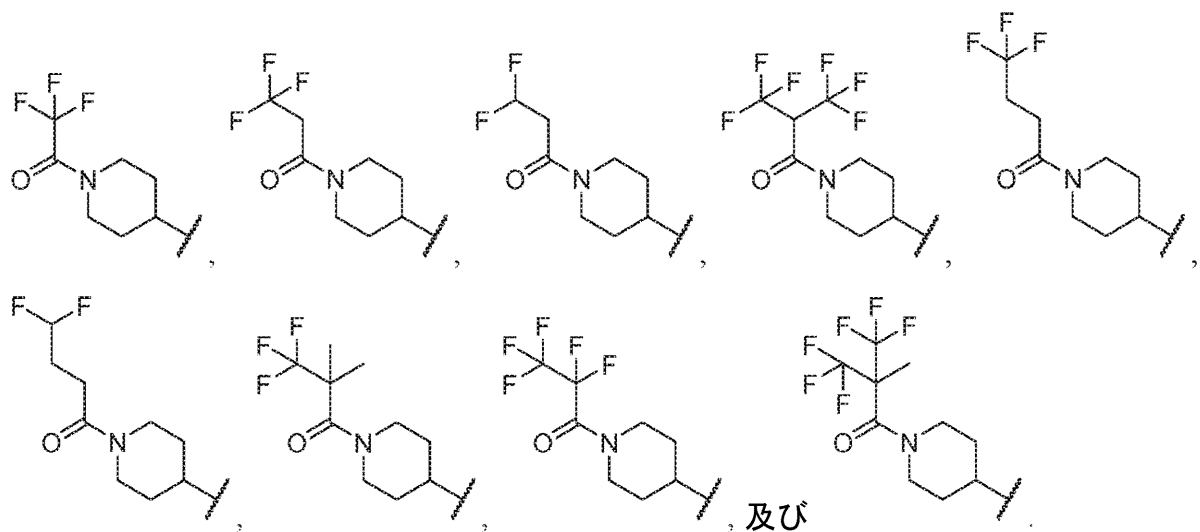
から選択される。

20

【0195】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 5 7】



30

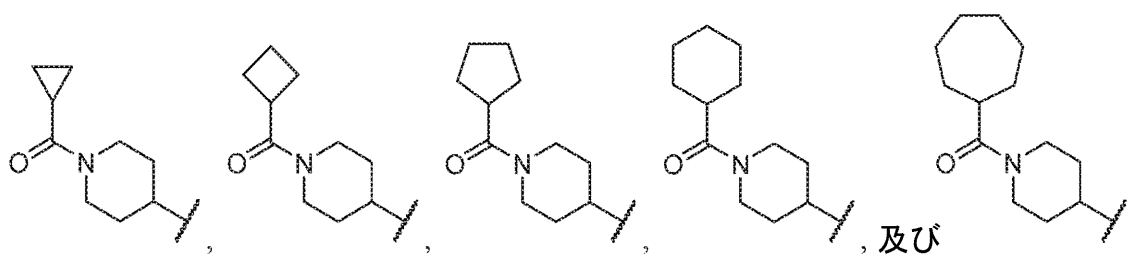
から選択される。

40

【0196】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 5 8】



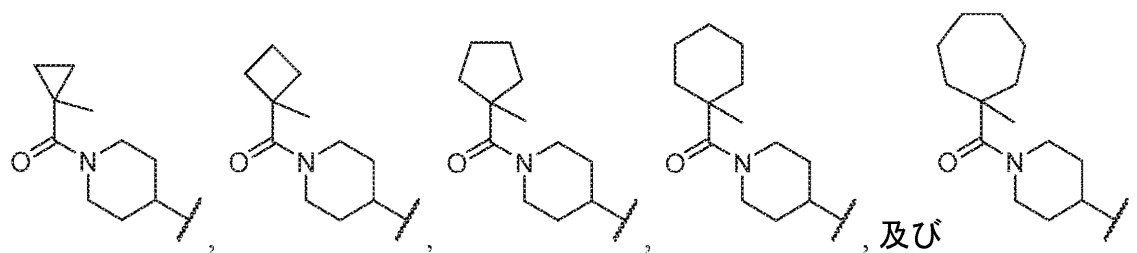
から選択される。

50

【0197】

一実施形態では、 R^1 は、

【化59】



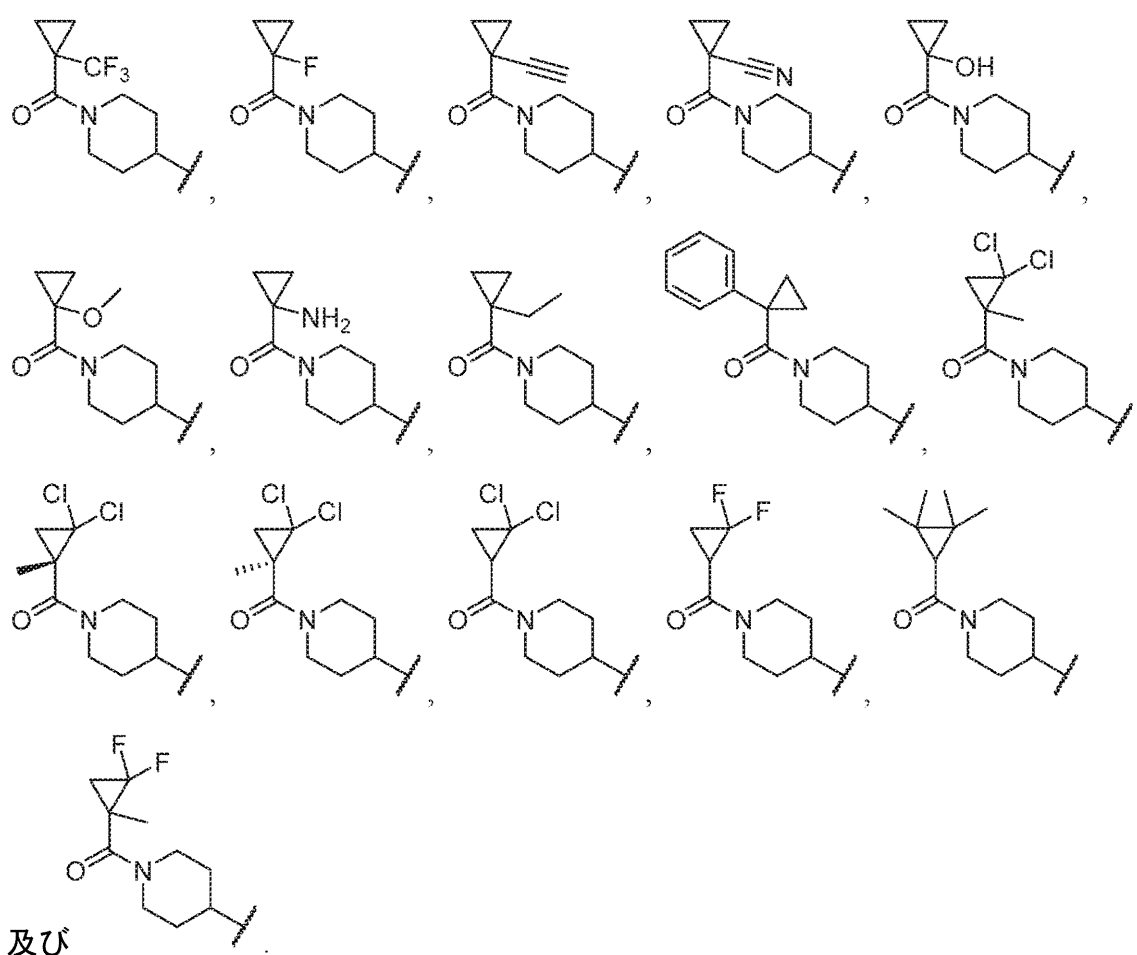
10

から選択される。

【0198】

一実施形態では、 R^1 は、

【化60】



20

30

及び

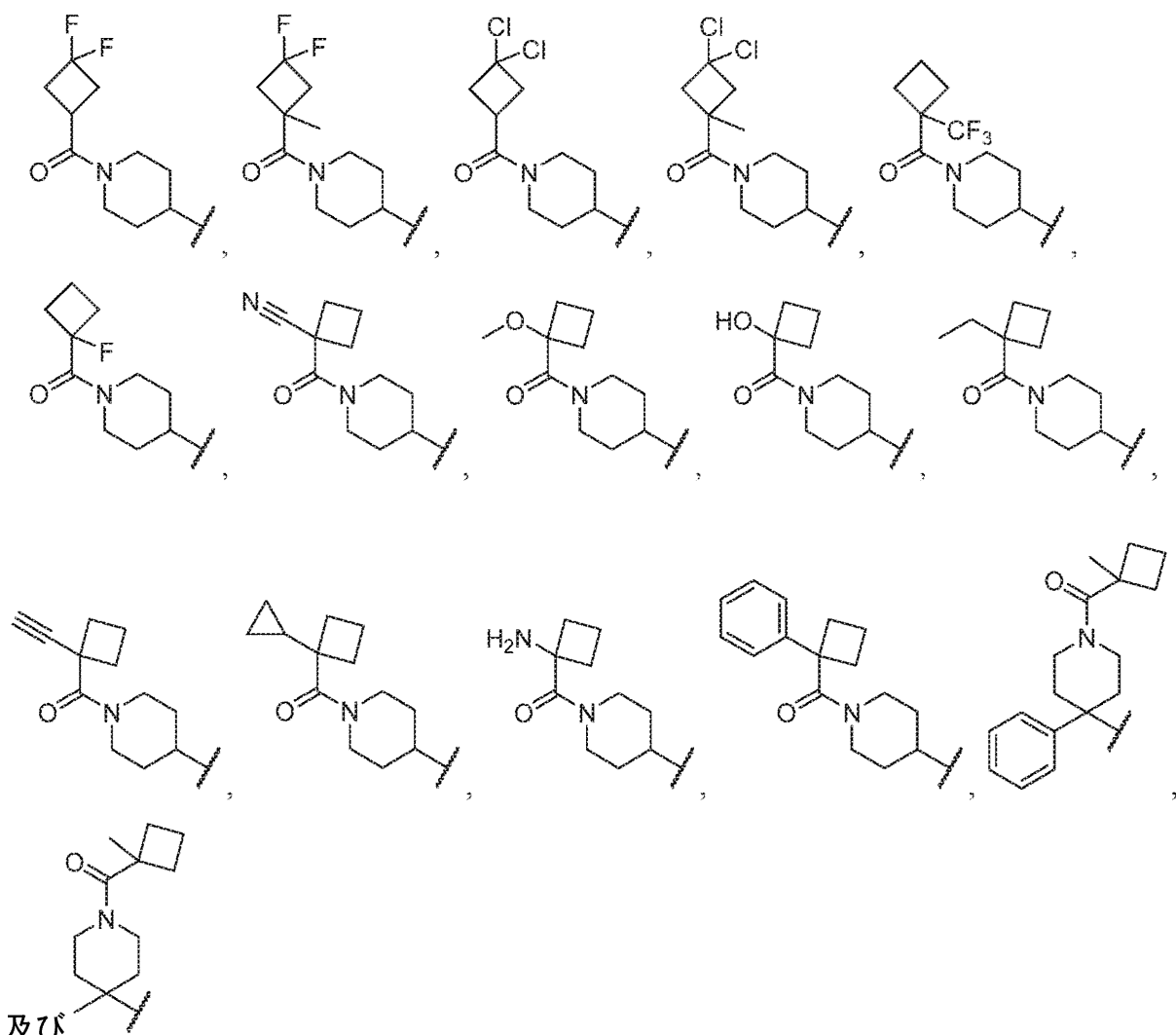
から選択される。

40

【0199】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 6 1】



10

20

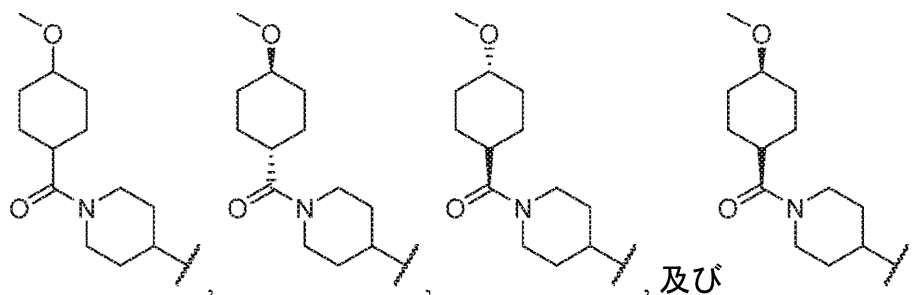
30

から選択される。

【0200】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 6 2】



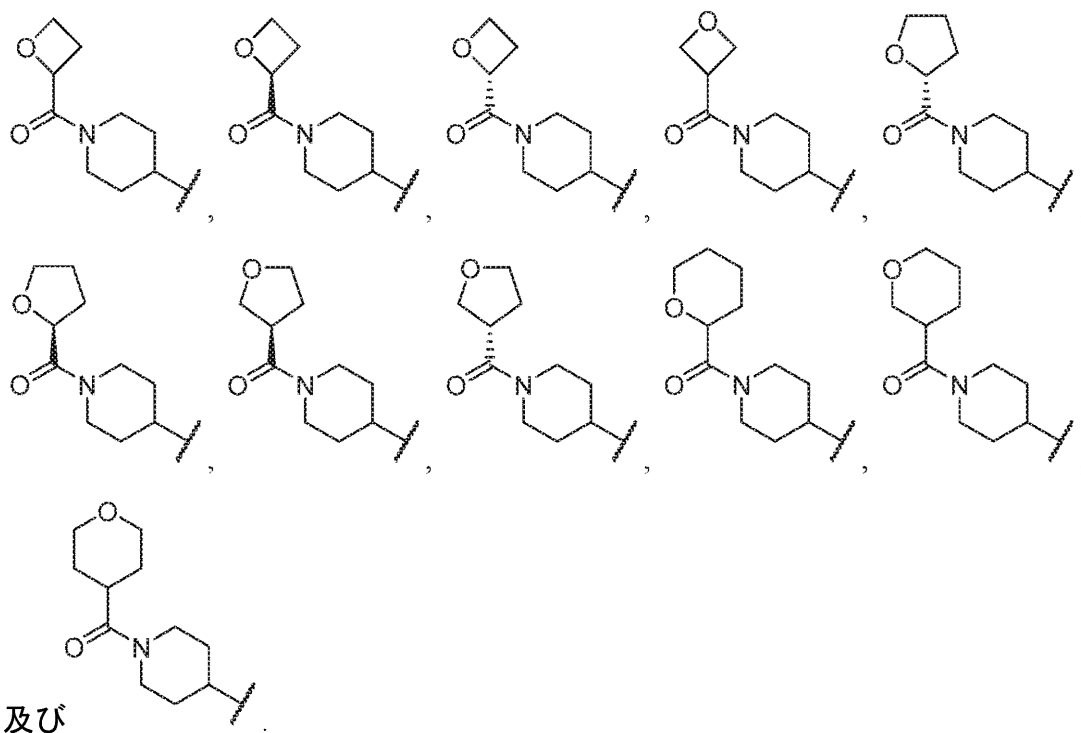
40

から選択される。

【0201】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 6 3】



10

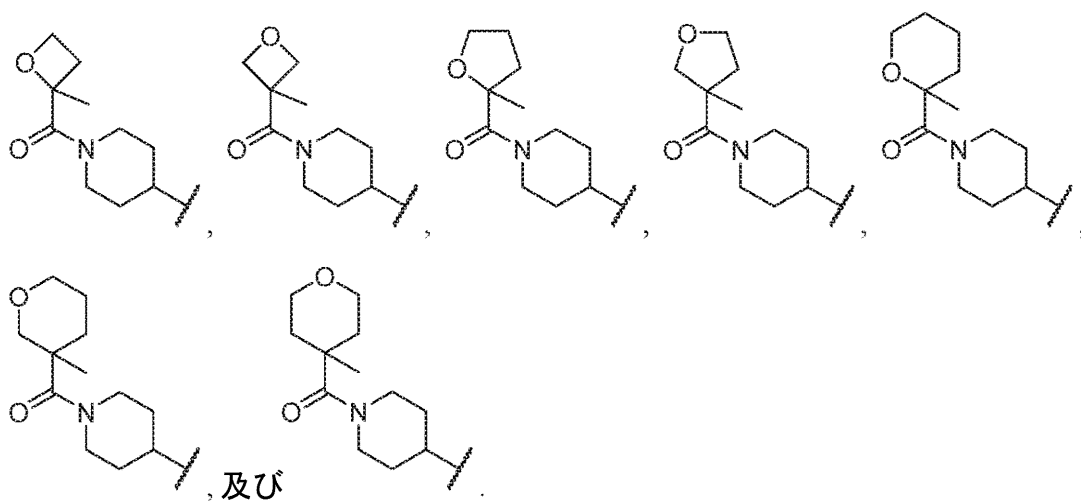
20

から選択される。

【0202】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 6 4】



30

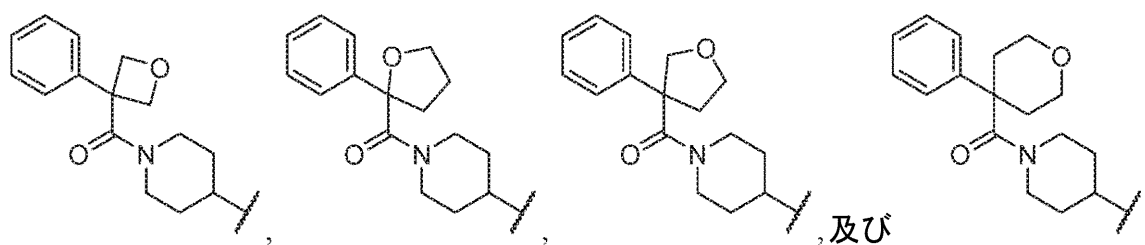
から選択される。

40

【0203】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 6 5】



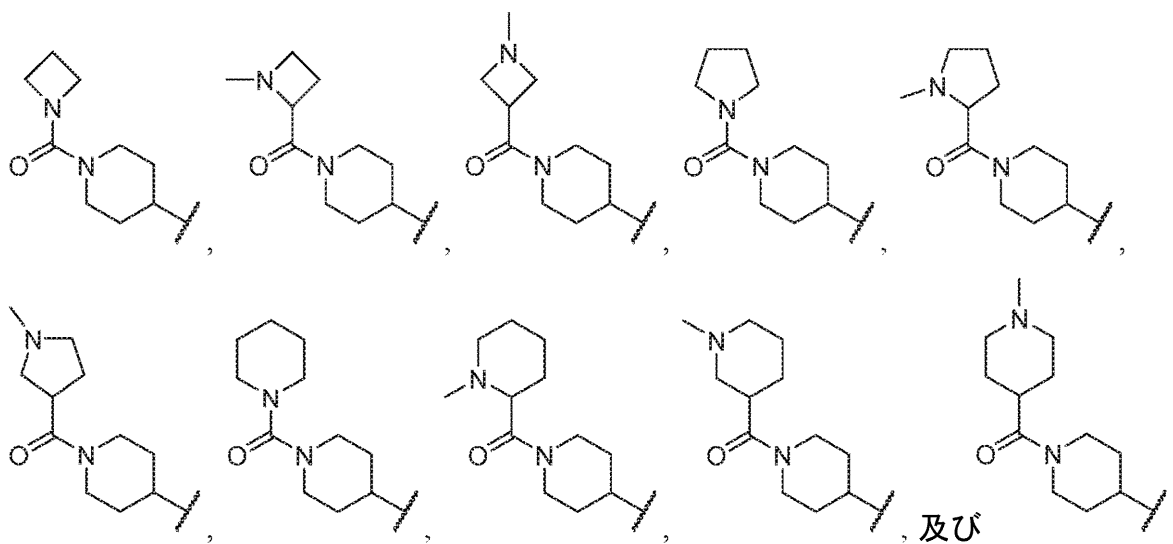
50

から選択される。

【0204】

一実施形態では、 R^1 は、

【化66】



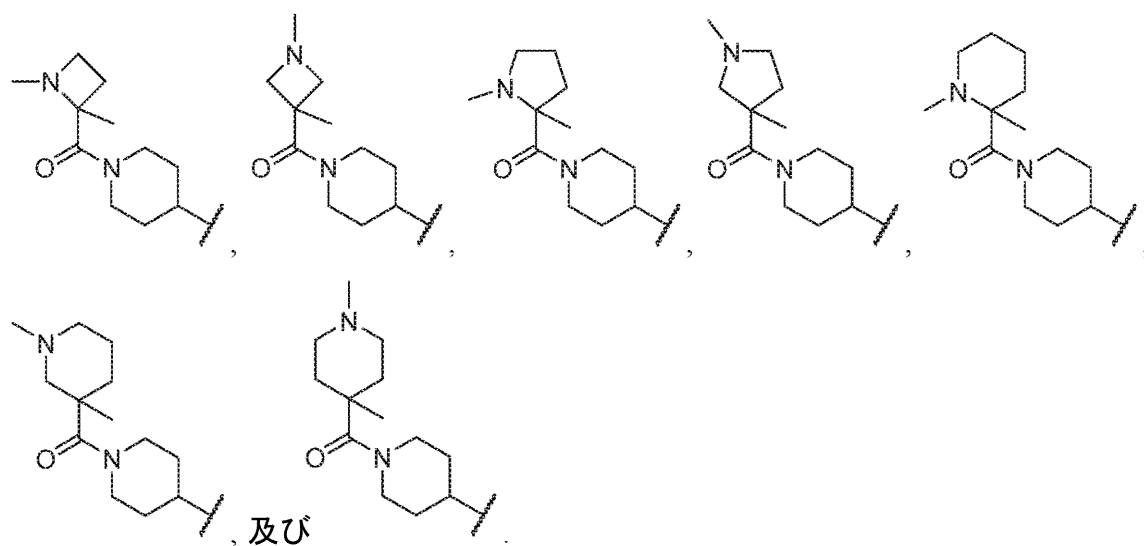
10

から選択される。

【0205】

一実施形態では、 R^1 は、

【化67】



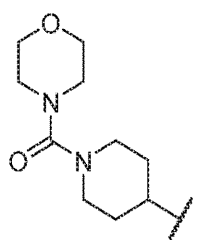
30

から選択される。

【0206】

一実施形態では、 R^1 は、

【化68】



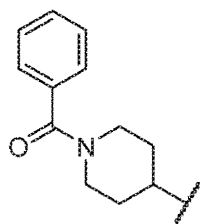
である。

50

【0207】

一実施形態では、 R^1 は、

【化69】



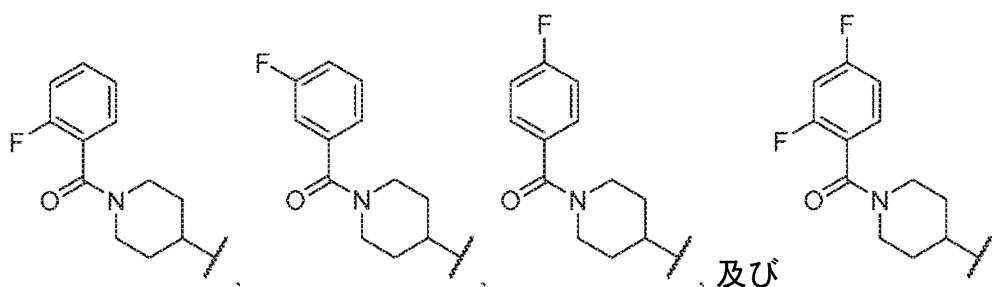
10

である。

【0208】

一実施形態では、 R^1 は、

【化70】



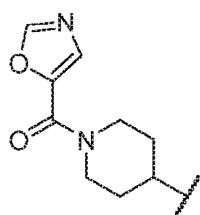
20

から選択される。

【0209】

一実施形態では、 R^1 は、

【化71】



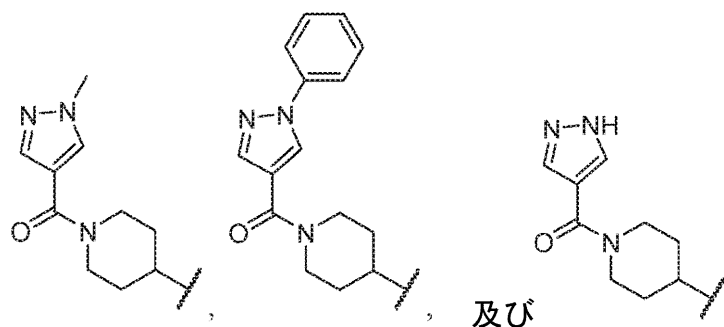
30

である。

【0210】

一実施形態では、 R^1 は、

【化72】



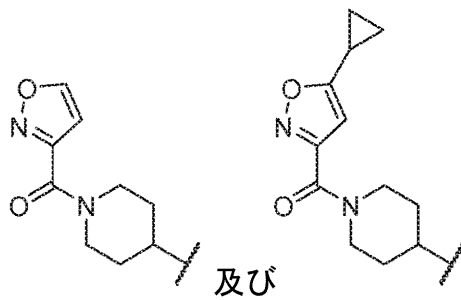
40

から選択される。

【0211】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 3】



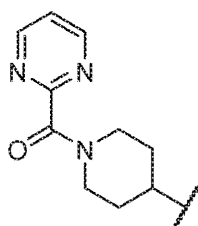
10

から選択される。

【0 2 1 2】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 4】



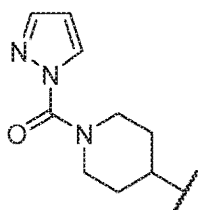
20

である。

【0 2 1 3】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 5】



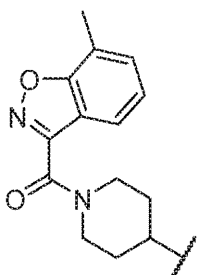
30

である。

【0 2 1 4】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 6】



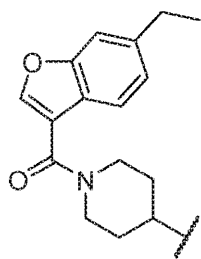
40

である。

【0 2 1 5】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 7】



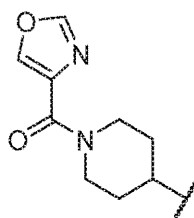
である。

10

【0 2 1 6】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 8】



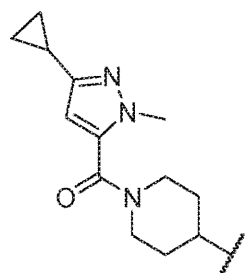
20

である。

【0 2 1 7】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 7 9】



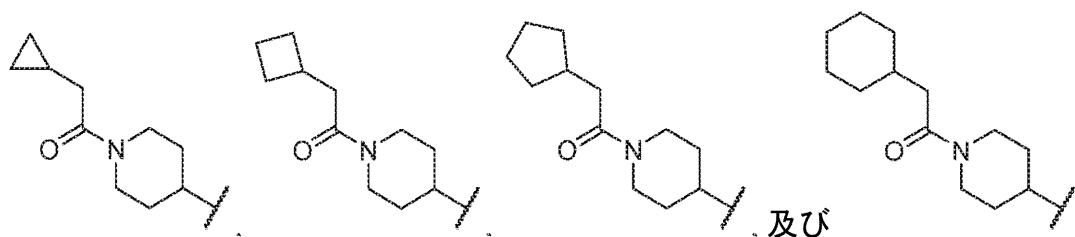
30

である。

【0 2 1 8】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 8 0】



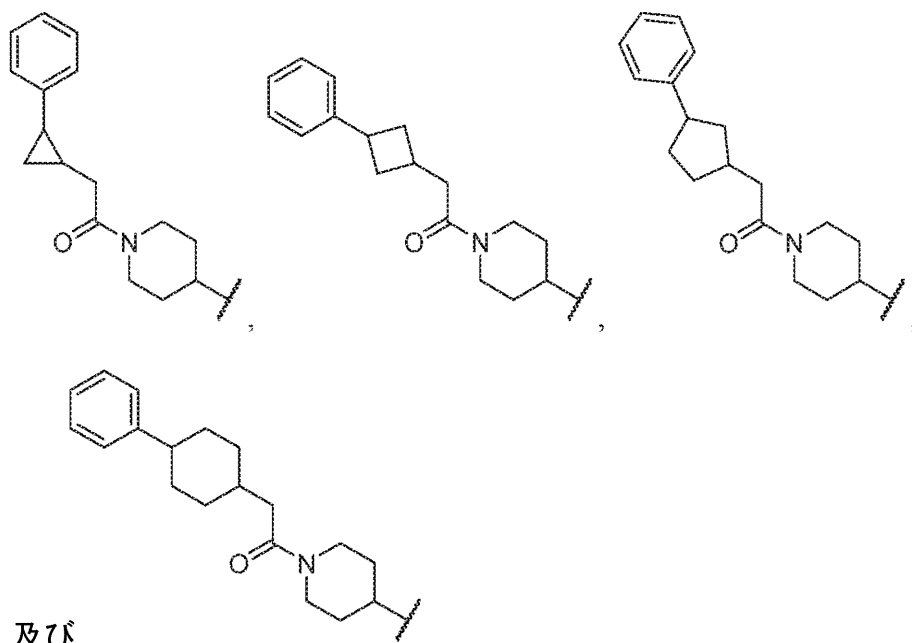
40

から選択される。

【0 2 1 9】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 8 1】



10

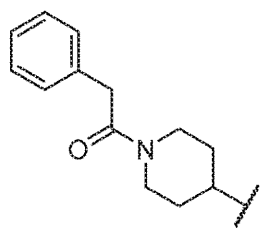
から選択される。

20

【0 2 2 0】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 8 2】



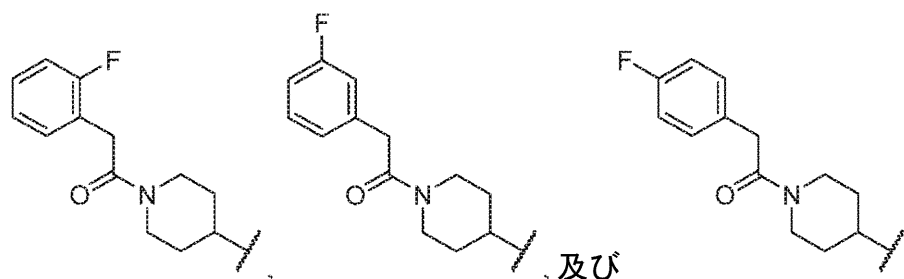
30

である。

【0 2 2 1】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 8 3】



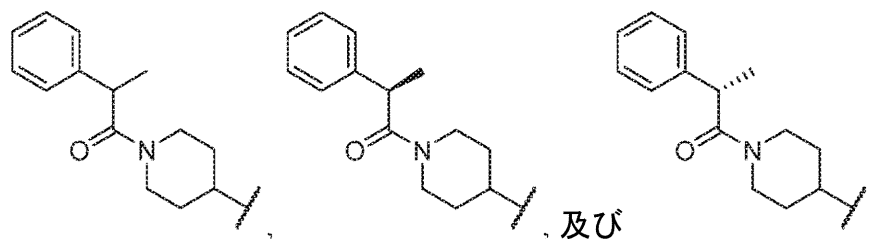
40

から選択される。

【0 2 2 2】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 8 4】



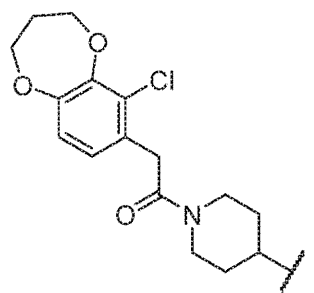
から選択される。

【0 2 2 3】

10

一実施形態では、R¹は、

【化 8 5】



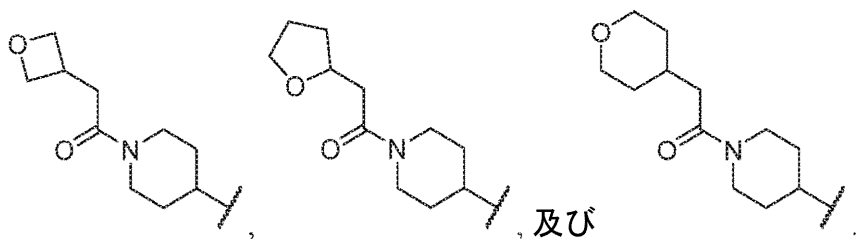
20

である。

【0 2 2 4】

一実施形態では、R¹は、

【化 8 6】



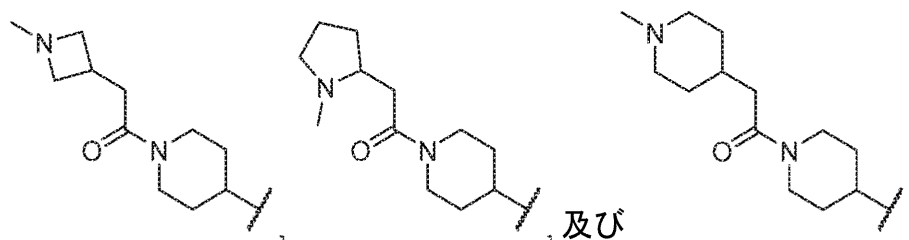
30

から選択される。

【0 2 2 5】

一実施形態では、R¹は、

【化 8 7】



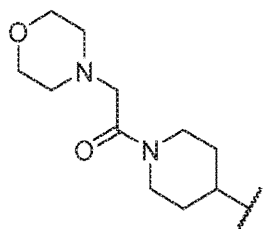
40

から選択される。

【0 2 2 6】

一実施形態では、R¹は、

【化 8 8】



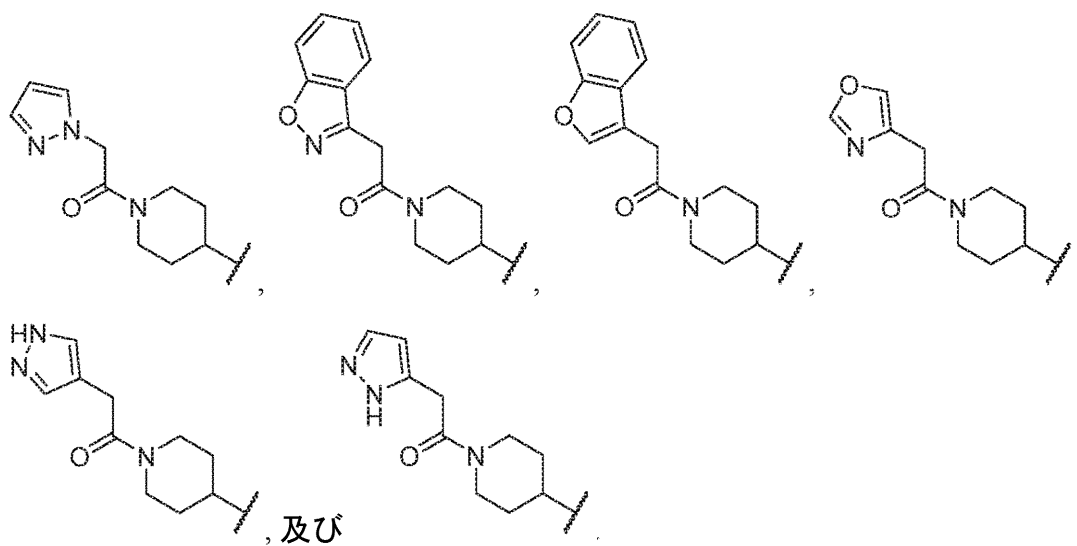
である。

【 0 2 2 7】

10

一実施形態では、 R^1 は、

【化 8 9】



20

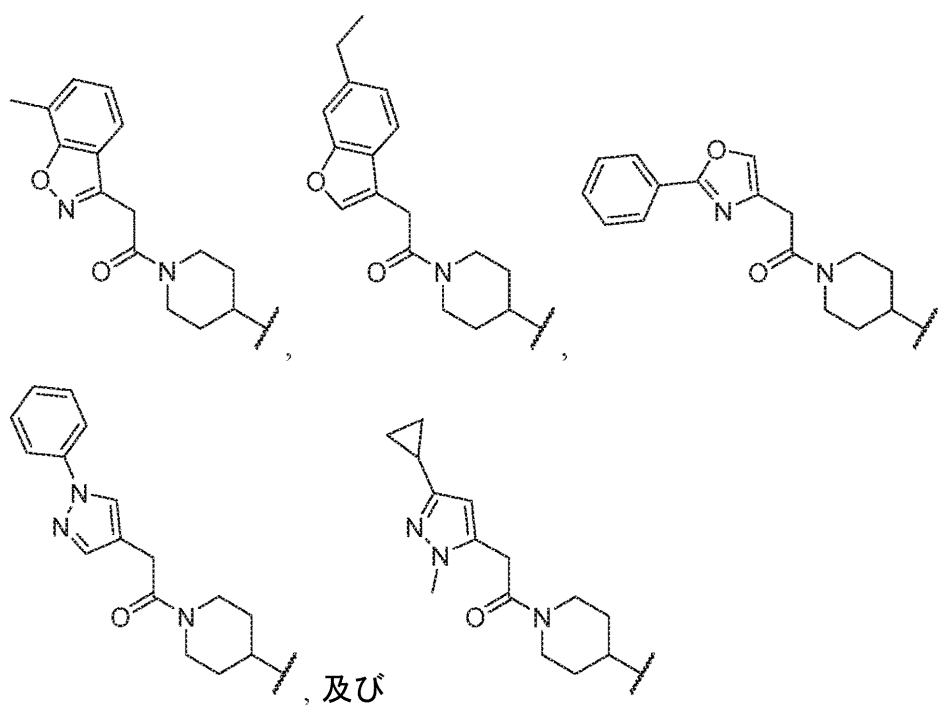
から選択される。

【 0 2 2 8】

30

一実施形態では、 R^1 は、

【化 9 0】



40

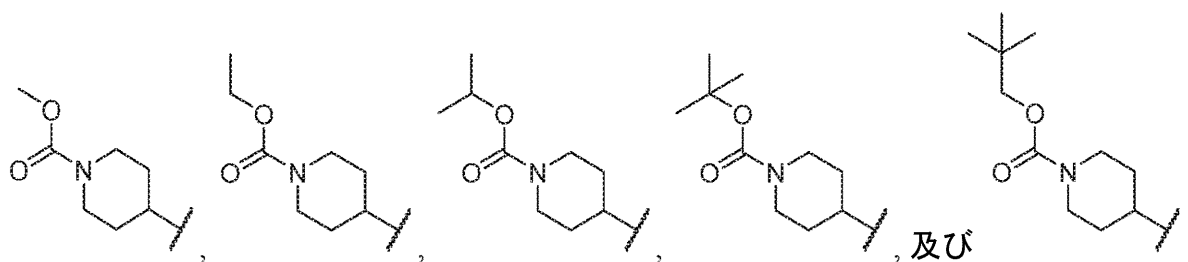
50

から選択される。

【0229】

一実施形態では、 R^1 は、

【化91】

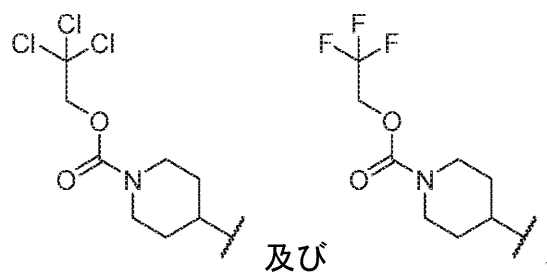


から選択される。

【0230】

一実施形態では、 R^1 は、

【化92】

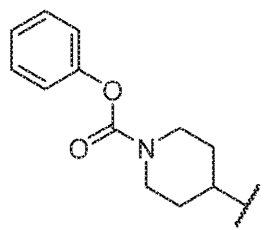


から選択される。

【0231】

一実施形態では、 R^1 は、

【化93】

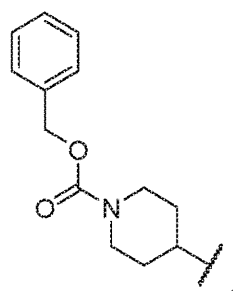


である。

【0232】

一実施形態では、 R^1 は、

【化94】



である。

【0233】

一実施形態では、 R^1 は、

10

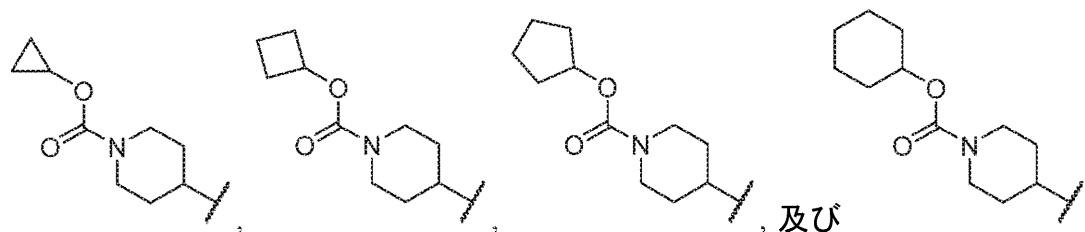
20

30

40

50

【化 9 5】



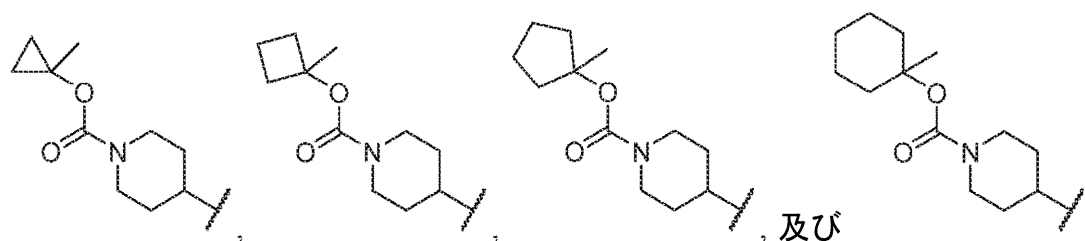
から選択される。

【0 2 3 4】

10

一実施形態では、 R^1 は、

【化 9 6】



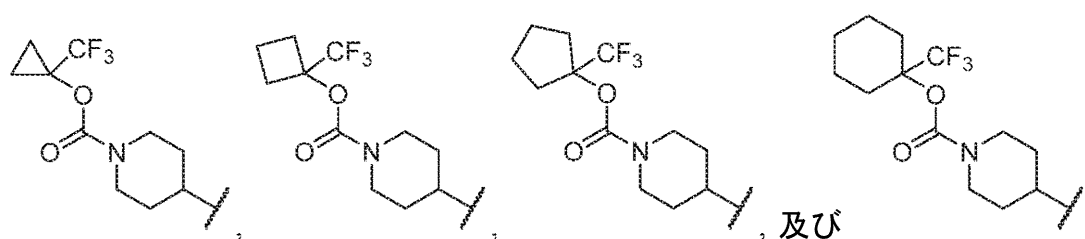
から選択される。

20

【0 2 3 5】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 9 7】



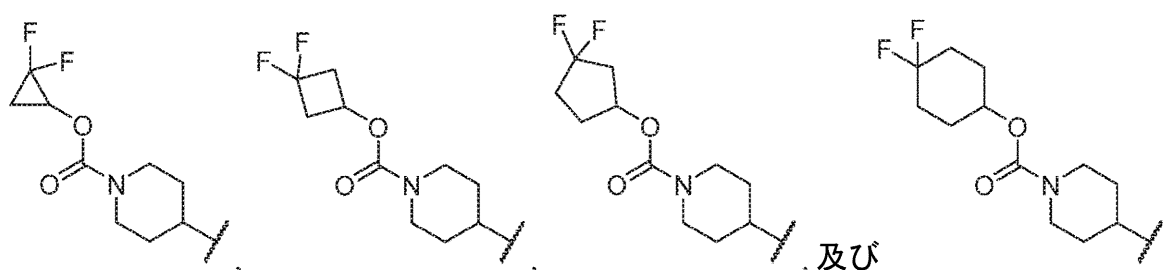
から選択される。

30

【0 2 3 6】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 9 8】



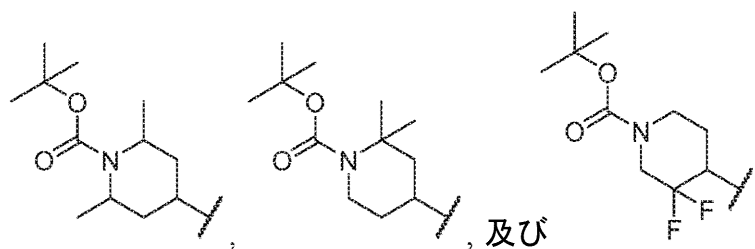
から選択される。

40

【0 2 3 7】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 9 9】

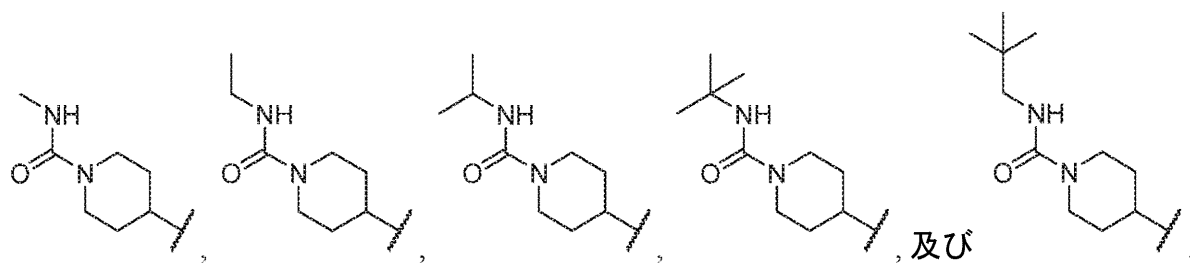


【0 2 3 8】

10

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 0 0】

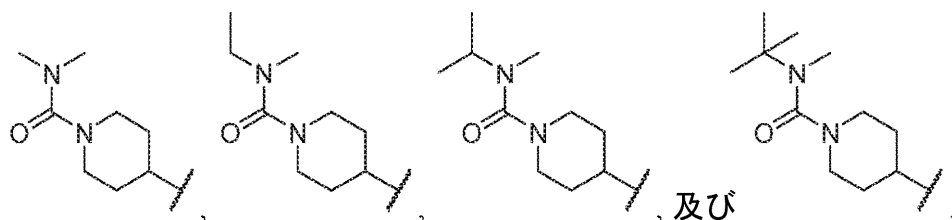


20

【0 2 3 9】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 0 1】

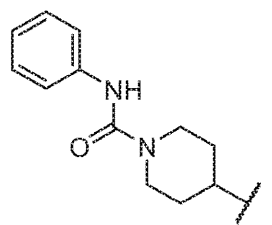


30

【0 2 4 0】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 0 2】

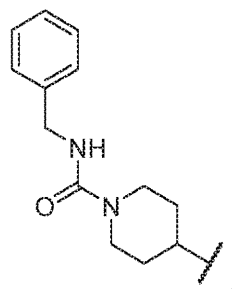


40

【0 2 4 1】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 0 3】



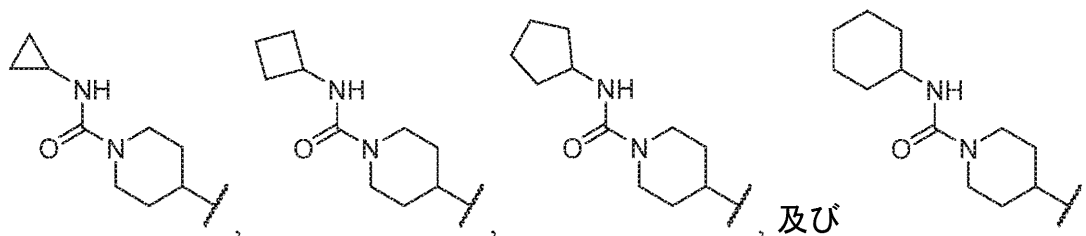
である。

10

【 0 2 4 2】

一実施形態では、R¹は、

【化 1 0 4】



, 及び

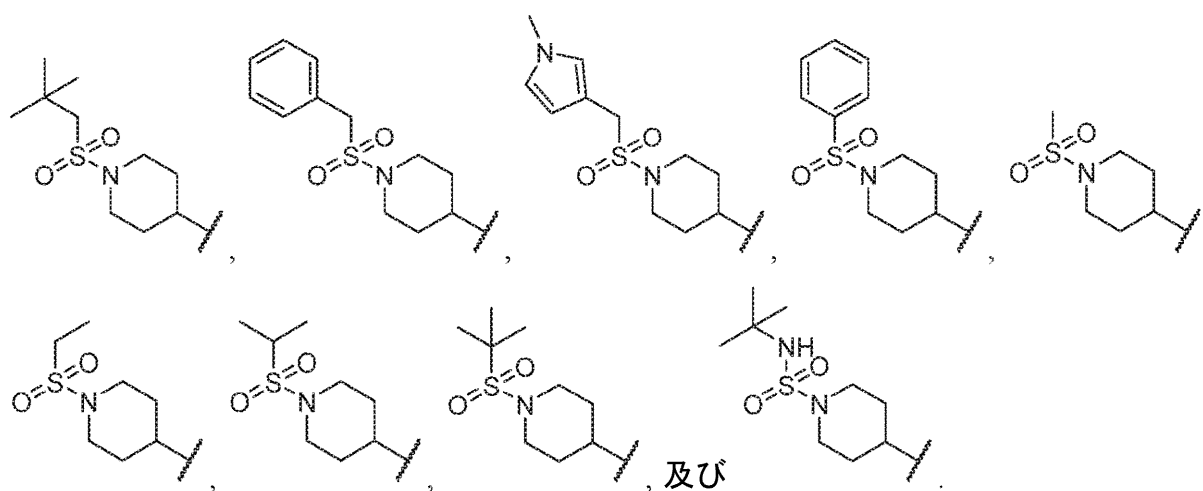
20

から選択される。

【 0 2 4 3】

一実施形態では、R¹は、

【化 1 0 5】



, 及び

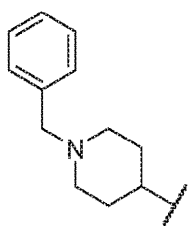
30

から選択される。

【 0 2 4 4】

一実施形態では、R¹は、

【化 1 0 6】

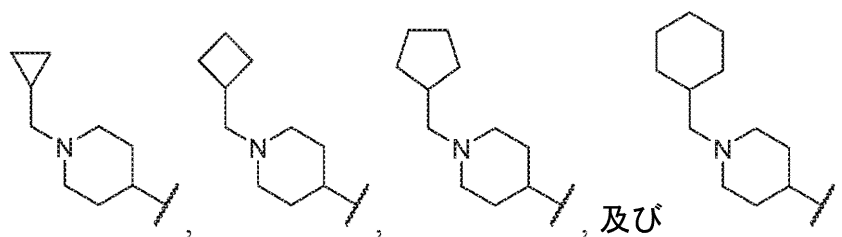


である。

50

【 0 2 4 5】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 107】

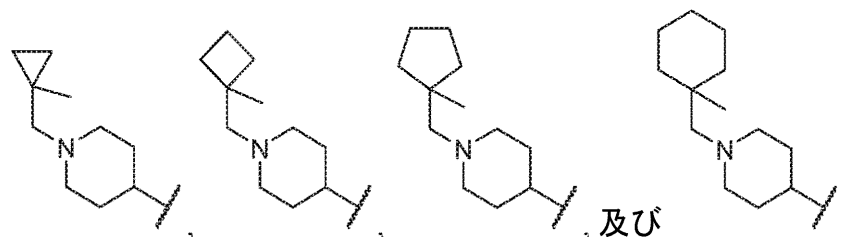


から選択される。

10

【0246】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 108】

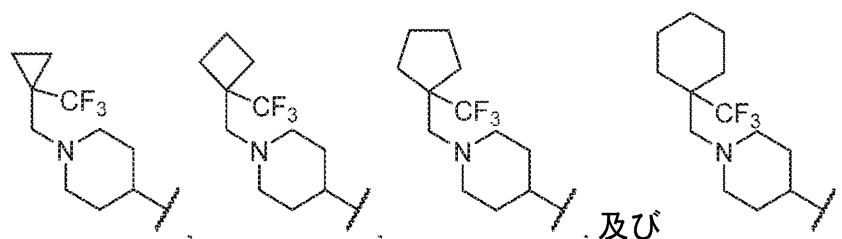


20

から選択される。

【0247】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 109】

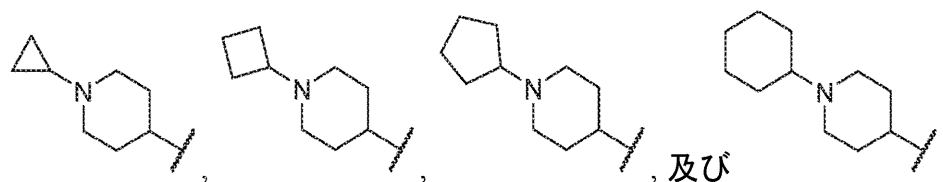


30

から選択される。

【0248】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 110】



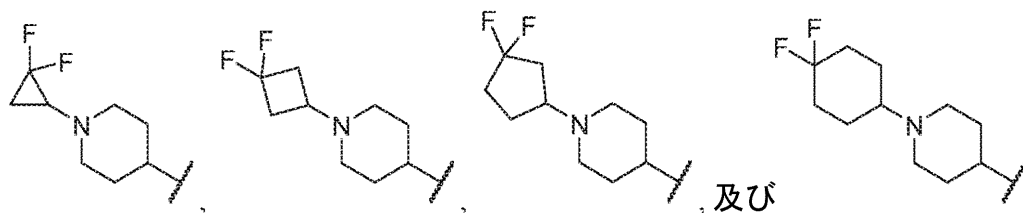
40

から選択される。

【0249】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 1 1】



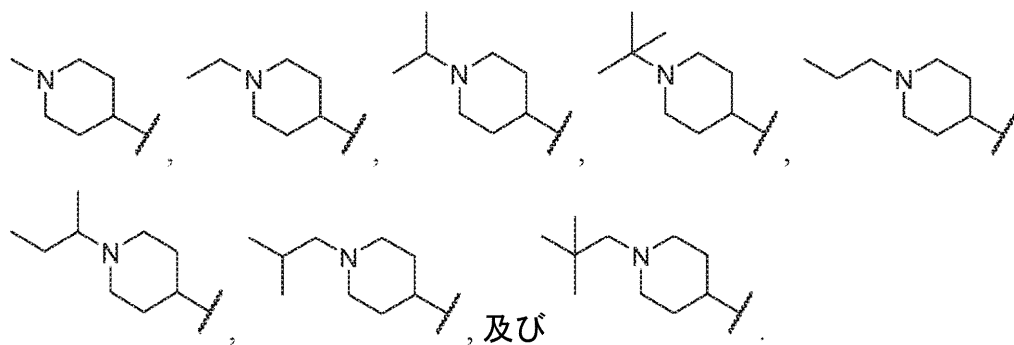
から選択される。

【0 2 5 0】

一実施形態では、 R^1 は、

10

【化 1 1 2】



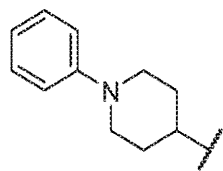
20

から選択される。

【0 2 5 1】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 1 3】



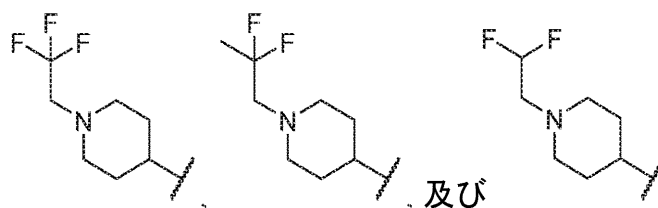
30

である。

【0 2 5 2】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 1 4】



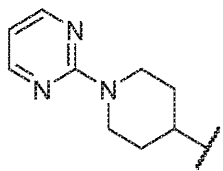
40

から選択される。

【0 2 5 3】

一実施形態では、 R^1 は、

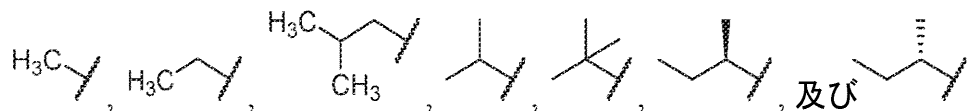
【化 1 1 5】



50

【 0 2 5 4 】

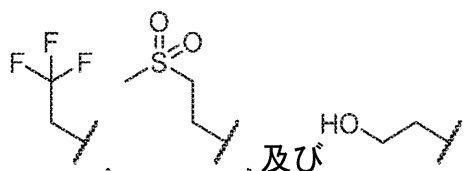
【化 1 1 6】



10

【 0 2 5 5 】

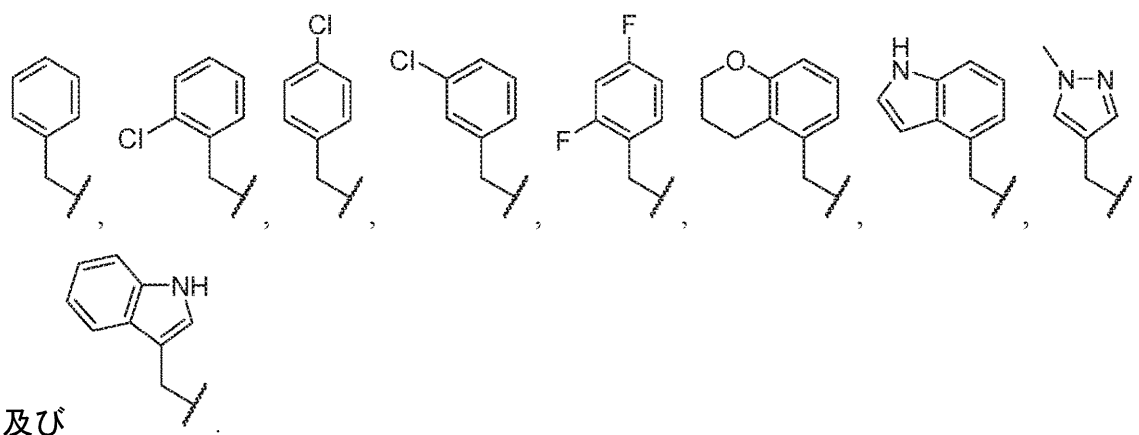
【化 1 1 7】



20

【 0 2 5 6 】

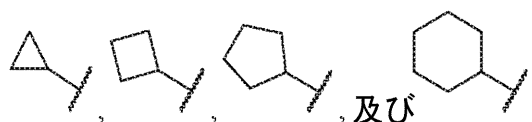
【化 1 1 8】



30

【 0 2 5 7 】

【化 1 1 9】

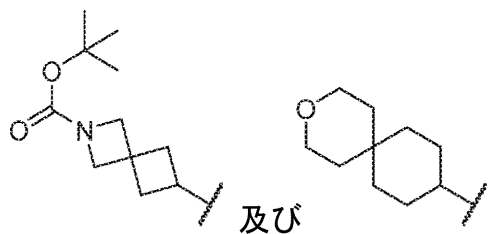


40

【 0 2 5 8 】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 2 0】



及び

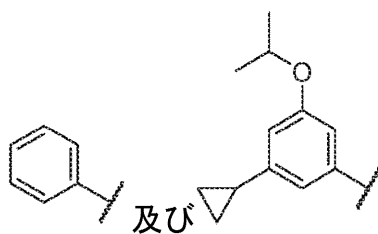
から選択される。

【0 2 5 9】

10

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 2 1】



及び

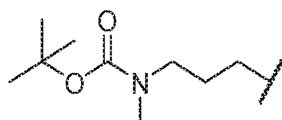
から選択される。

20

【0 2 6 0】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 2 2】



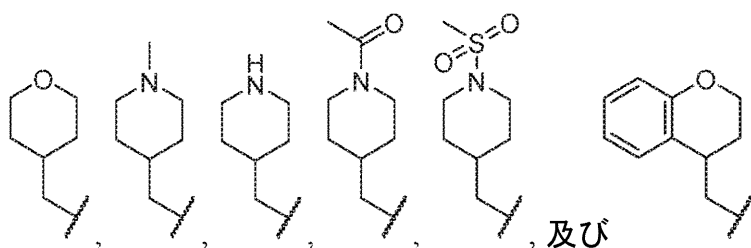
である。

【0 2 6 1】

30

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 2 3】



, 及び

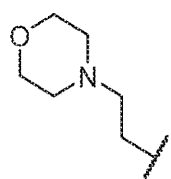
から選択される。

【0 2 6 2】

40

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 2 4】

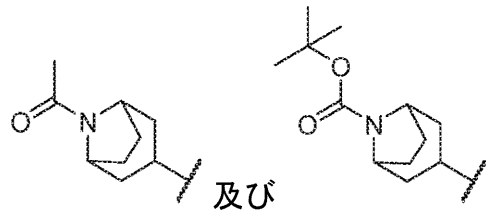


である。

【0 2 6 3】

50

一実施形態では、 R^1 は、
【化 1 2 5】

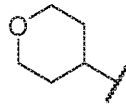


から選択される。

【0 2 6 4】

10

一実施形態では、 R^1 は、
【化 1 2 6】

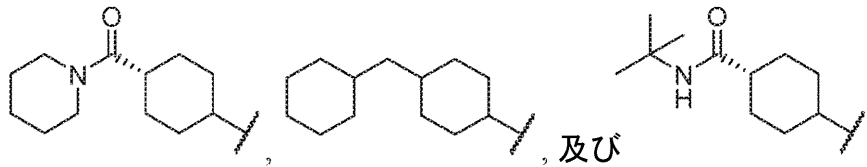


である。

【0 2 6 5】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 1 2 7】

20

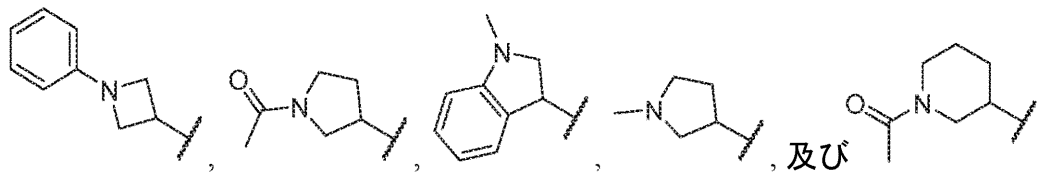


から選択される。

【0 2 6 6】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 1 2 8】

30

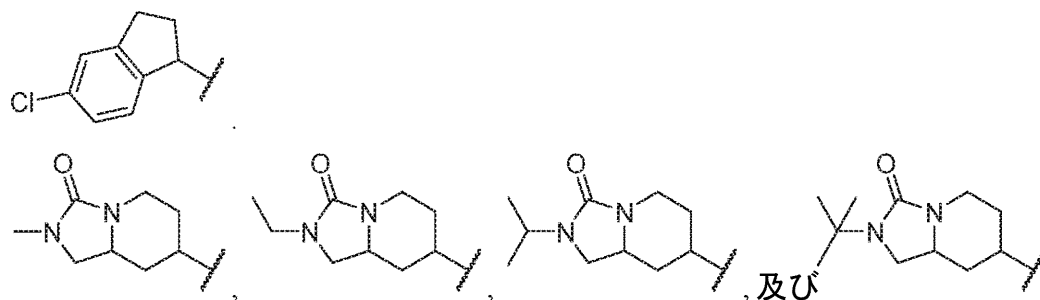


から選択される。

【0 2 6 7】

一実施形態では、 R^1 は、
【化 1 2 9】

40

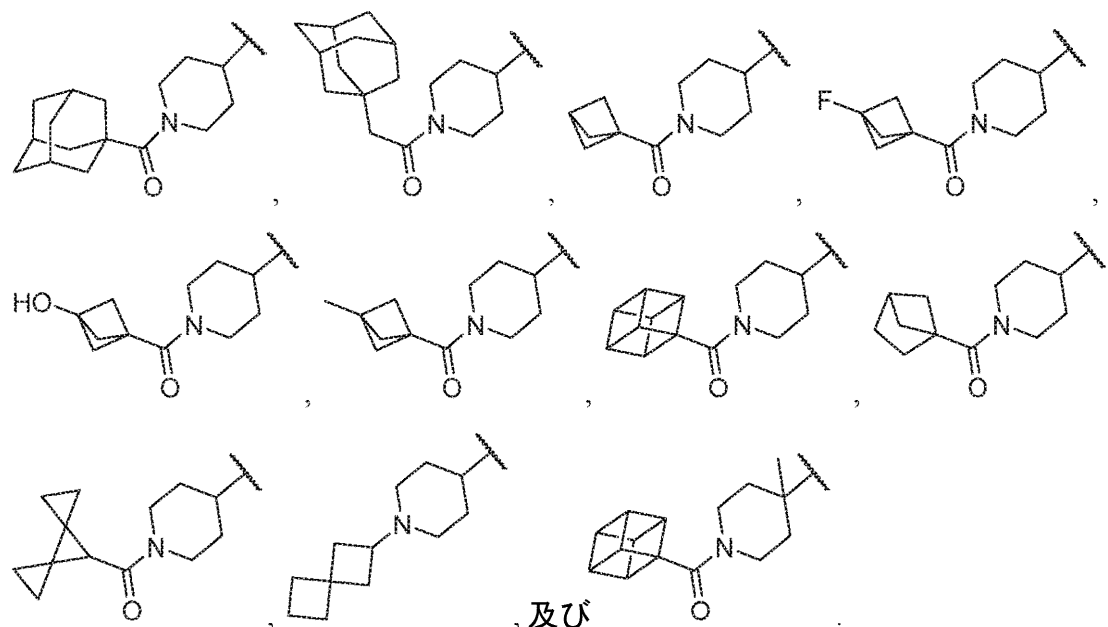


から選択される。

【0 2 6 8】

一実施形態では、 R^1 は、

【化 1 3 0】



10

から選択される。

【0 2 6 9】

20

y 及び x の実施形態：

一実施形態では、y は 1 である。一実施形態では、y は 2 である。一実施形態では、y は 3 である。一実施形態では、y は 4 である。一実施形態では、y は 5 である。一実施形態では、y は 6 である。一実施形態では、y は 2、3、4、5 又は 6 である。一実施形態では、y は 2、3、4 又は 5 である。

【0 2 7 0】

一実施形態では、x は 0 である。一実施形態では、x は 1 である。一実施形態では、x は 2 である。一実施形態では、x は 3 である。一実施形態では、x は 4 である。一実施形態では、x は 5 である。一実施形態では、x は 6 である。一実施形態では、x は 0、1、2、3 又は 4 である。一実施形態では、x は 1、2、3、4、5 又は 6 である。

30

【0 2 7 1】

付加的な実施形態：

一実施形態では、 R^2 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びシクロアルキルから選択され、 R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-NR^2R^2$ 及び $-OR^4$ から選択され、 R^4 は、いずれの場合にも独立してアルキル、アルケニル、ハロアルキル及びアルキニルから選択される。

【0 2 7 2】

一実施形態では、 R^2 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びシクロアルキルから選択される。

40

【0 2 7 3】

一実施形態では、 R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-NR^2R^2$ 及び $-OR^4$ から選択される。

【0 2 7 4】

一実施形態では、 R^4 は、いずれの場合にも独立してアルキル、アルケニル、ハロアルキル及びアルキニルから選択される。

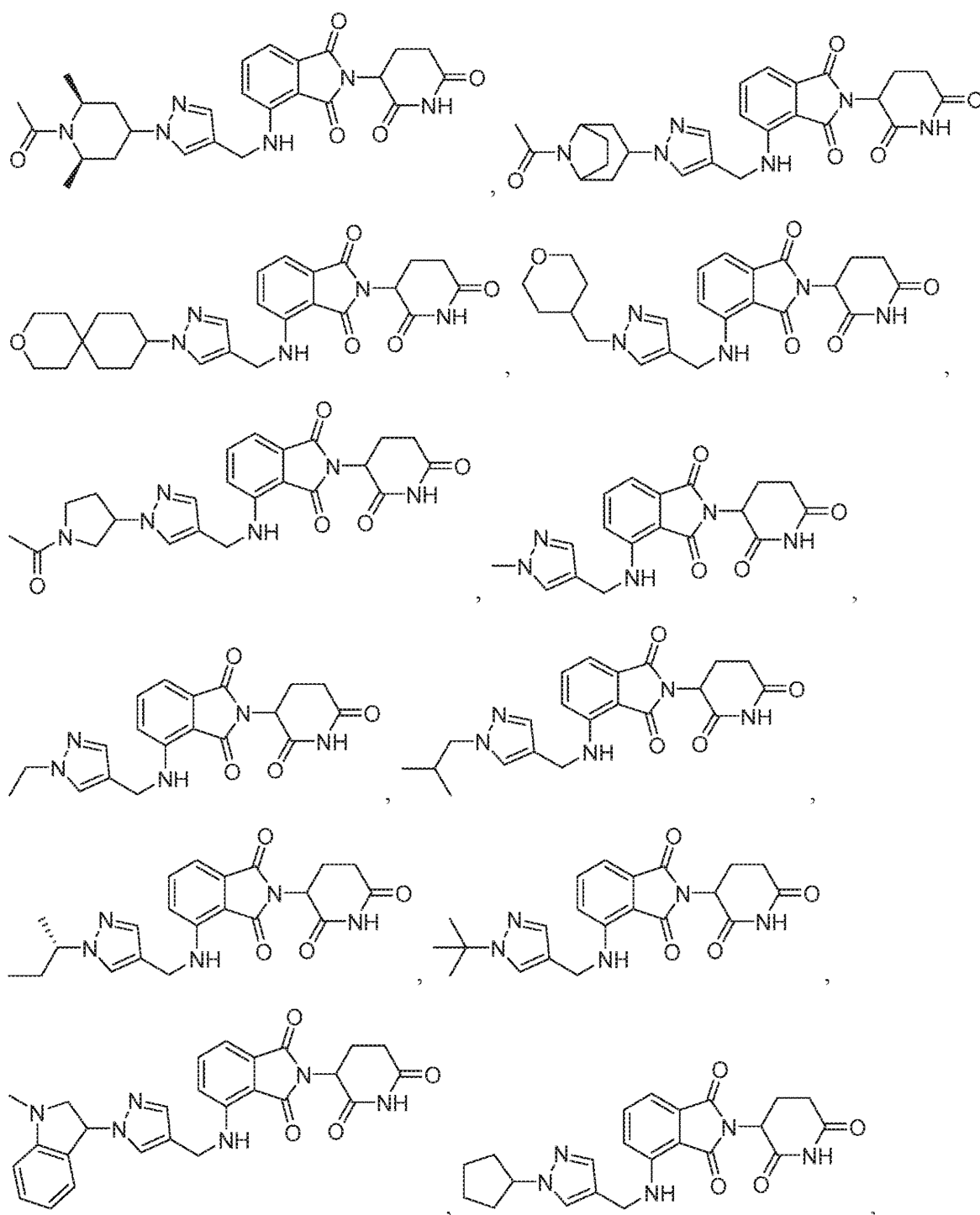
【0 2 7 5】

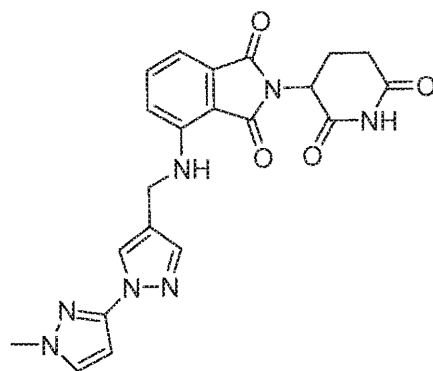
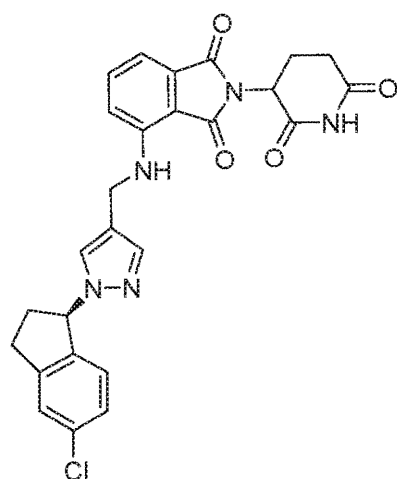
式 I の化合物の非限定的な例：

一実施形態では、式 I の化合物は、

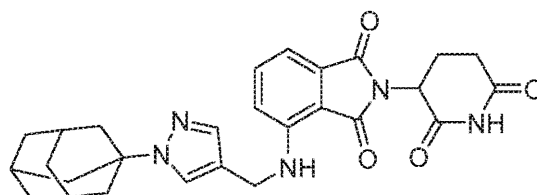
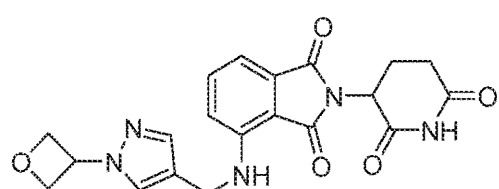
Chemical structures of various compounds are shown, including:

- 1. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2,2,2-trifluoroethyl)-1H-imidazol-5-yl group.
- 2. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 3. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 4. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(cyclopropyl)-1H-imidazol-5-yl group.
- 5. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 6. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 7. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 8. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 9. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.
- 10. A compound with a 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2(1H)-one core, substituted with a 4-(2-methyl-1H-imidazol-5-yl) group.

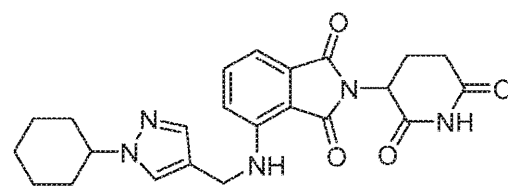
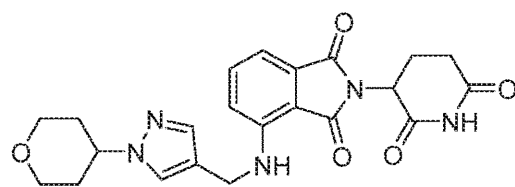




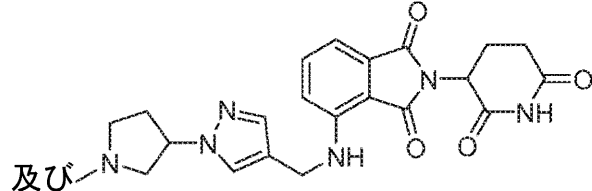
10



20



及び



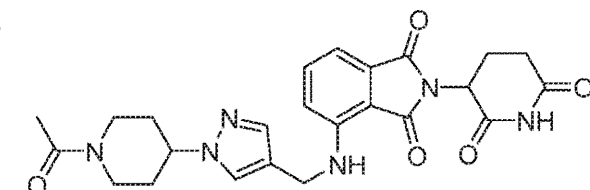
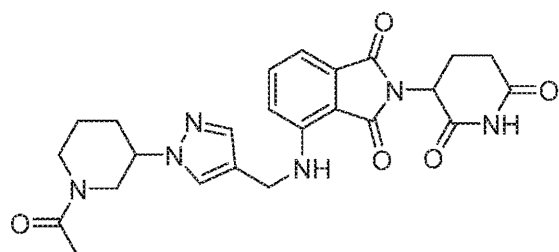
30

から選択される。

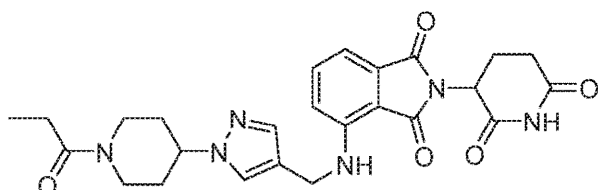
【0276】

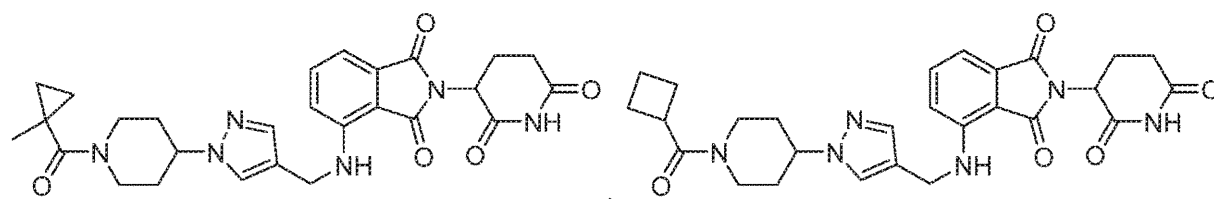
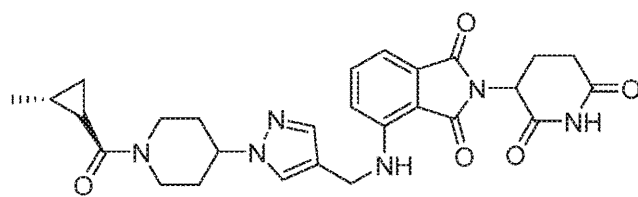
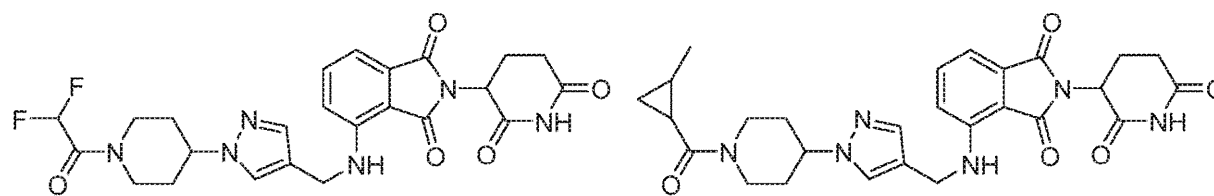
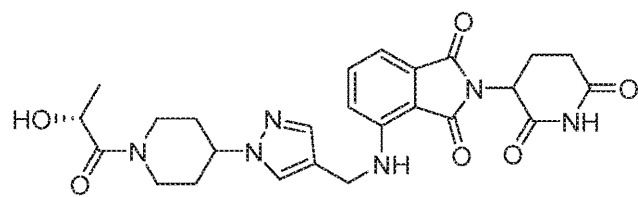
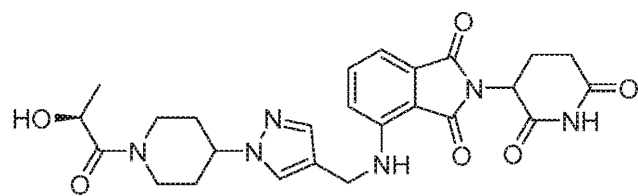
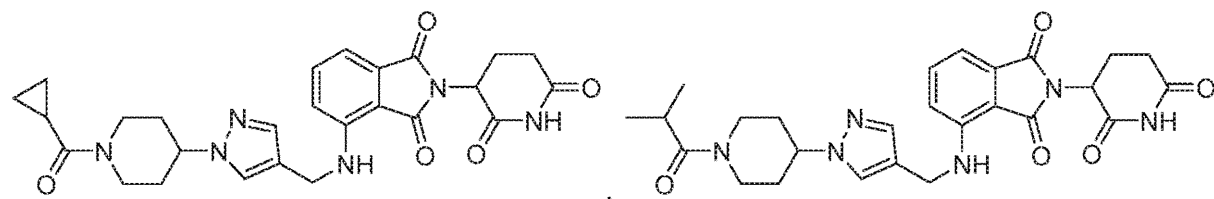
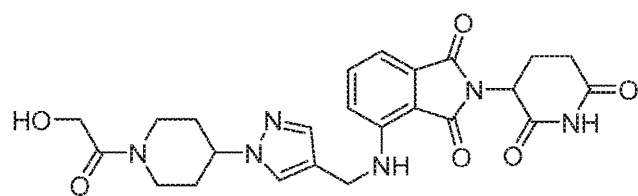
一実施形態では、式 I の化合物は、

【化132】



40



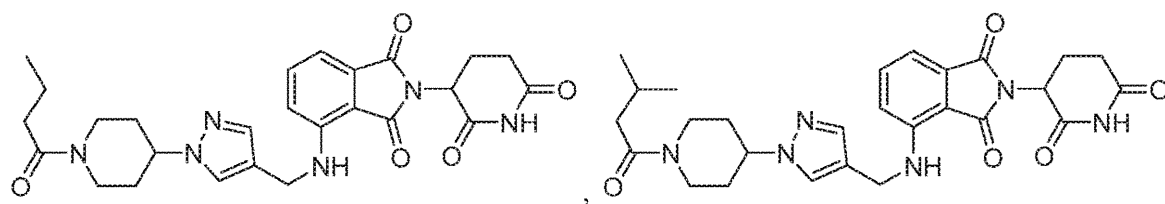
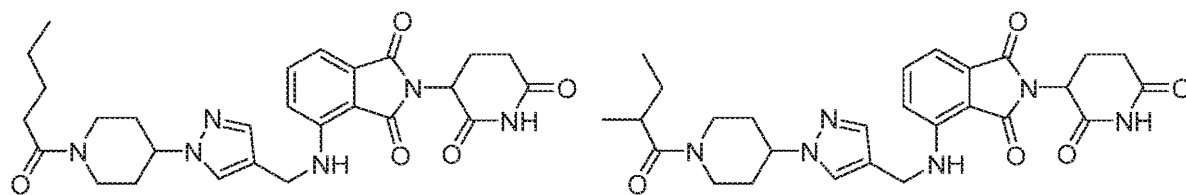


10

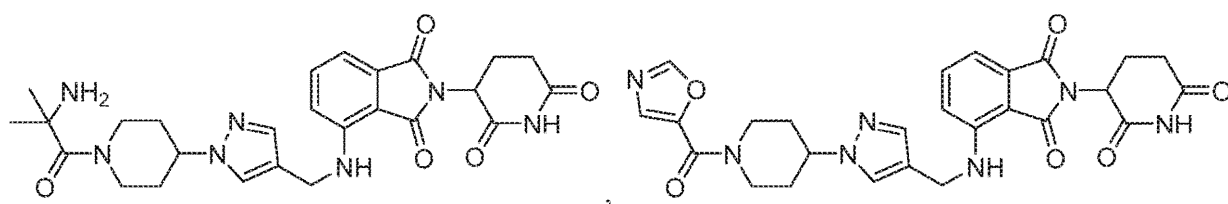
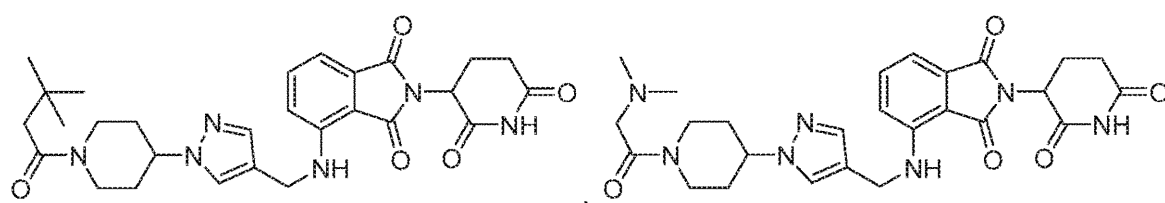
20

30

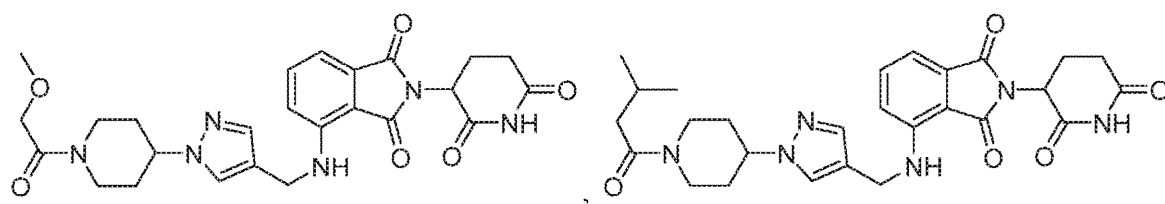
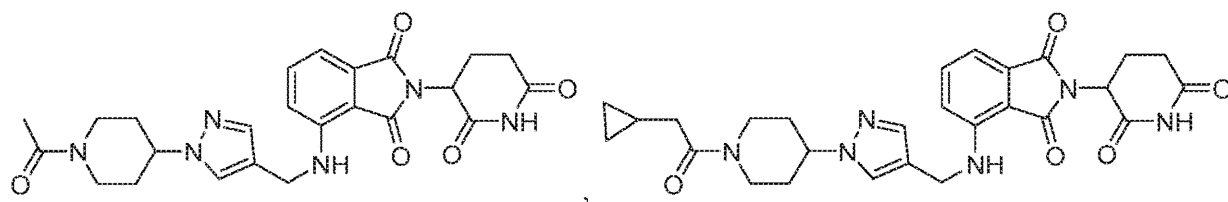
40



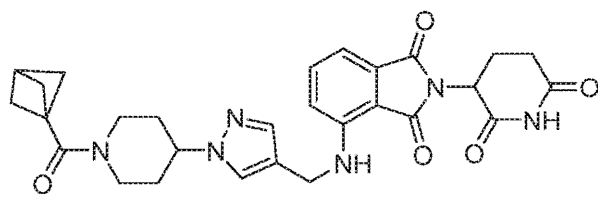
10



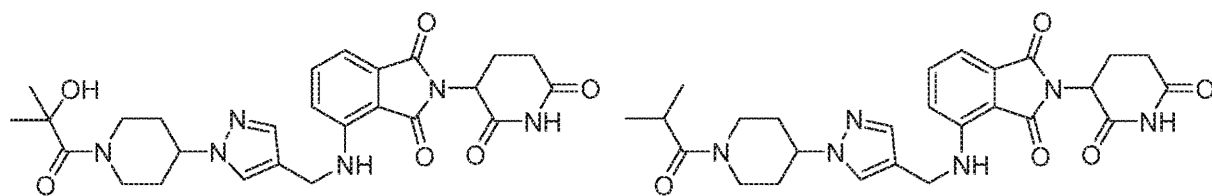
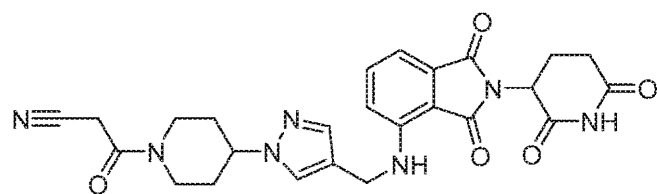
20



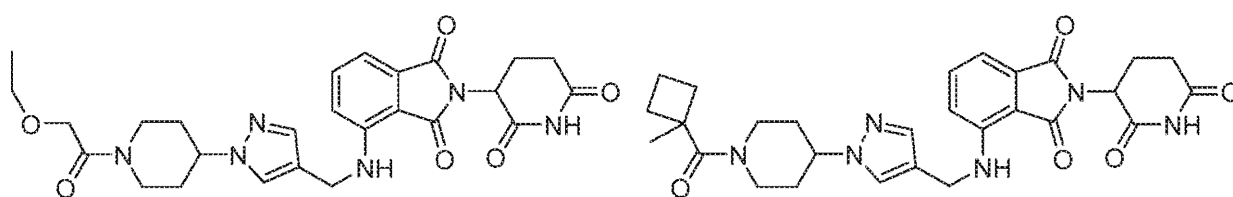
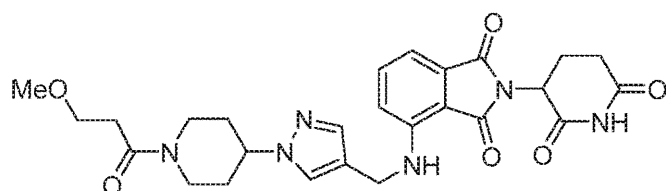
30



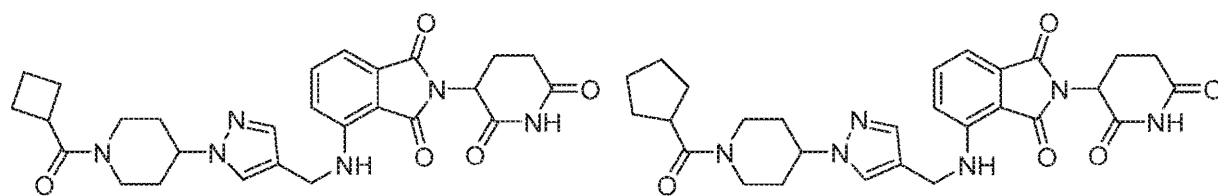
40



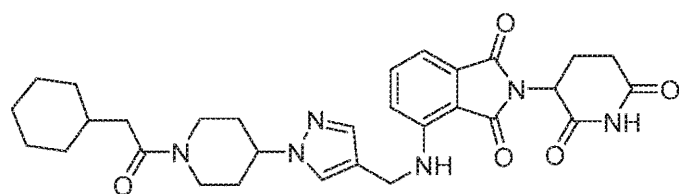
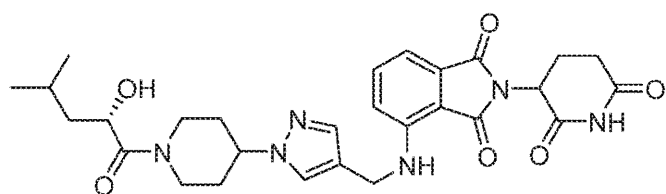
10



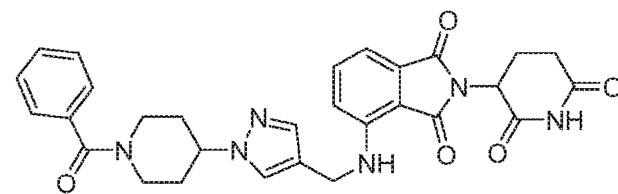
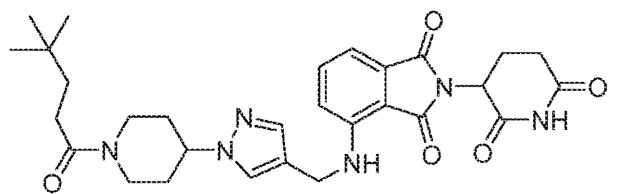
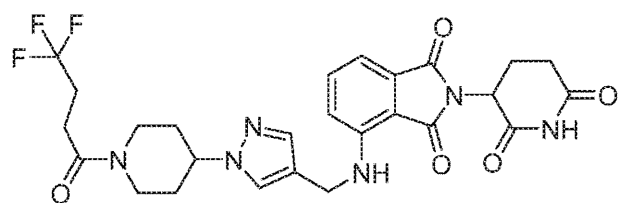
20



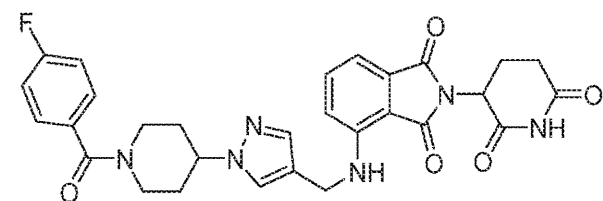
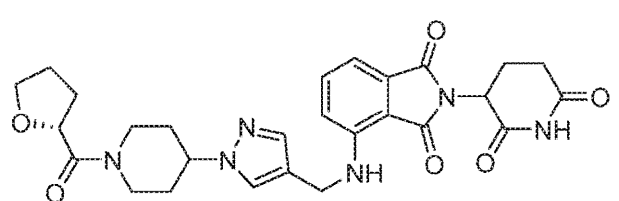
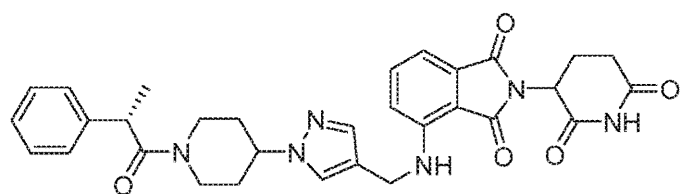
30



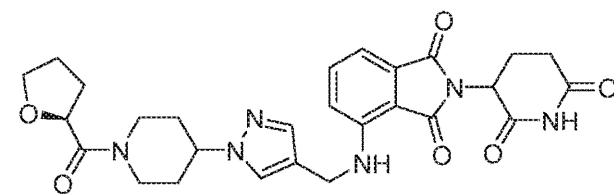
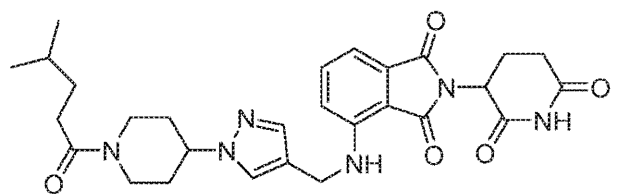
40



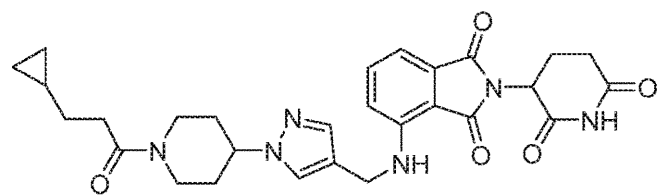
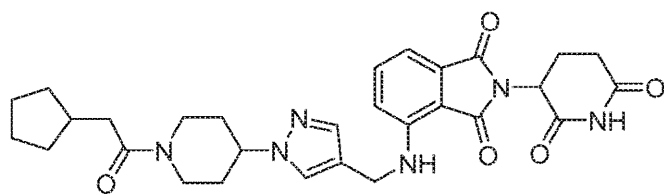
10



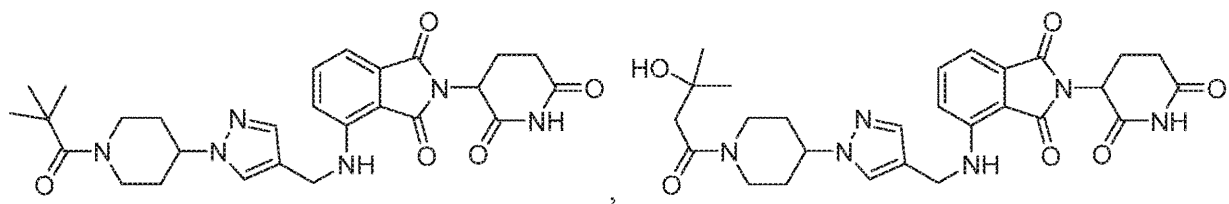
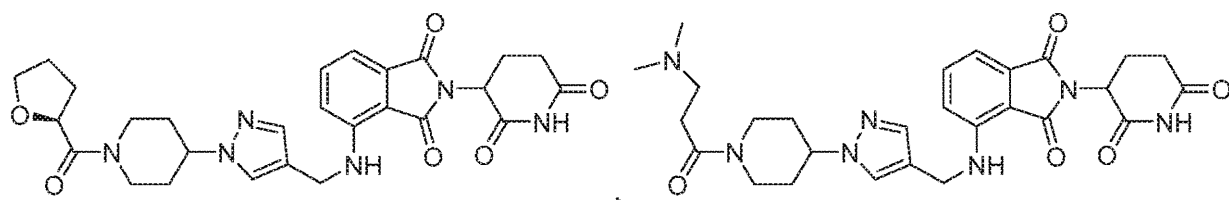
20



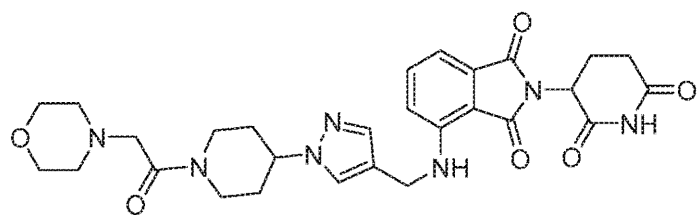
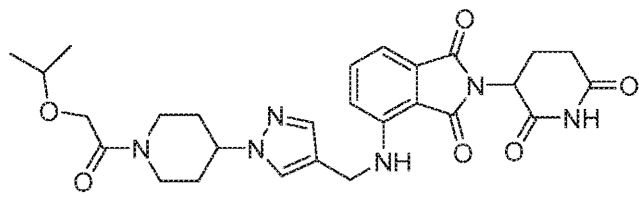
30



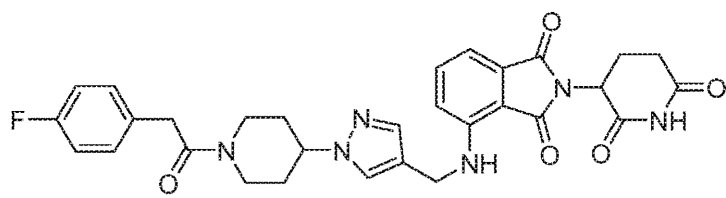
40



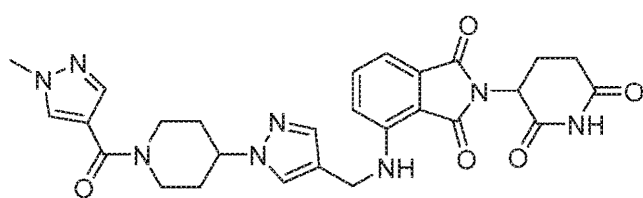
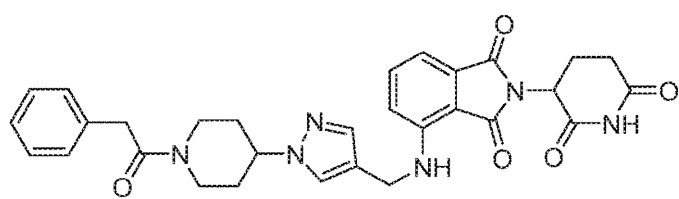
10



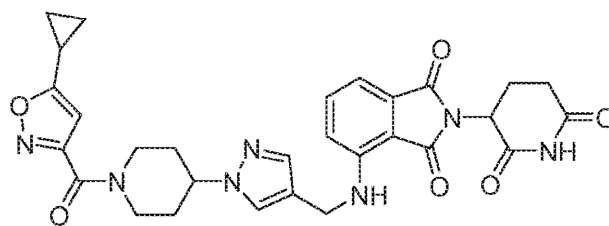
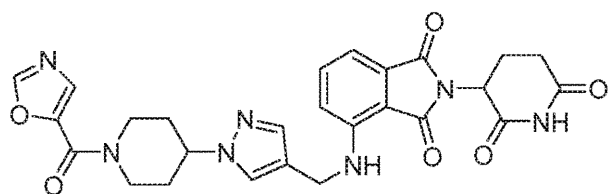
20



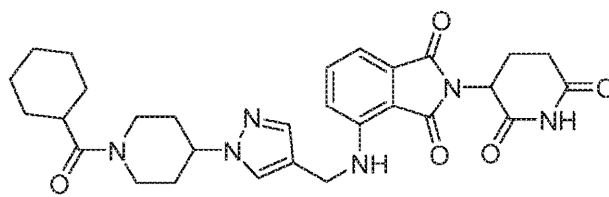
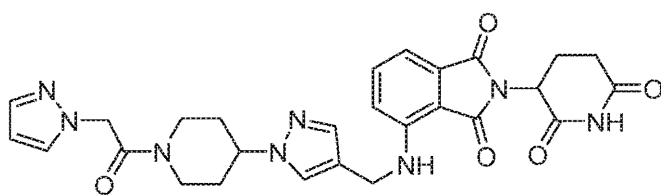
30



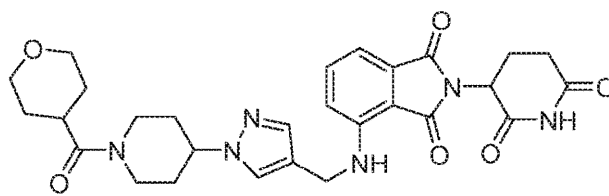
40



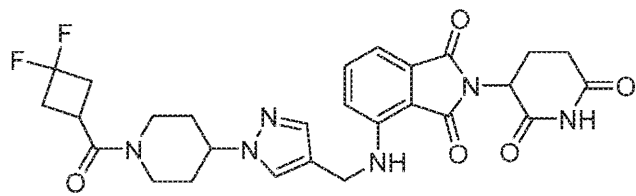
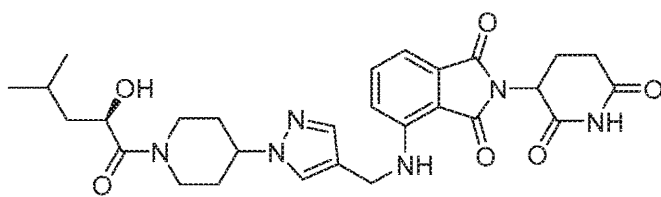
10



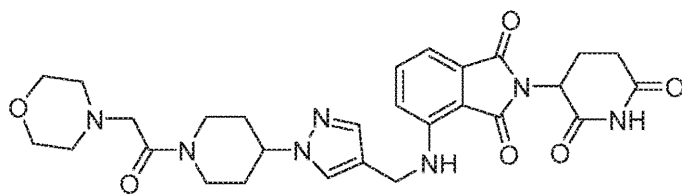
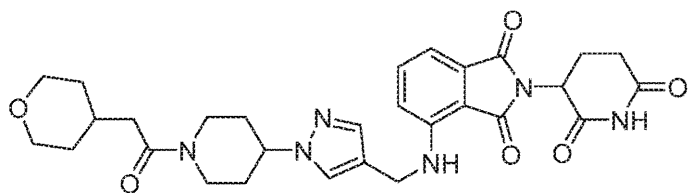
20



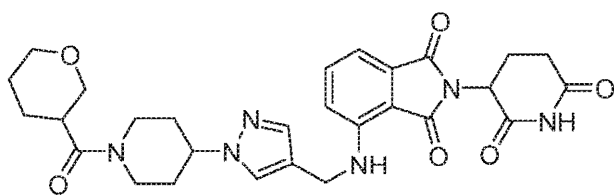
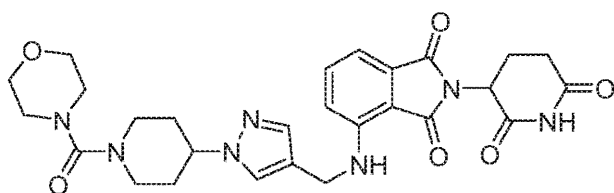
30



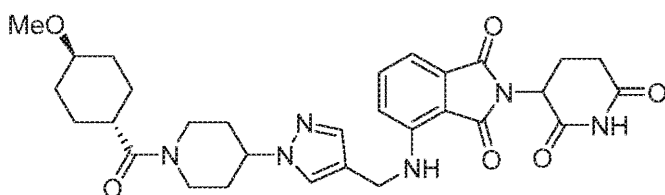
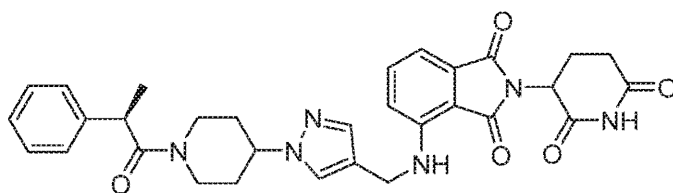
40



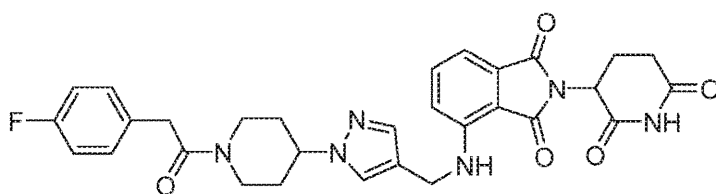
10



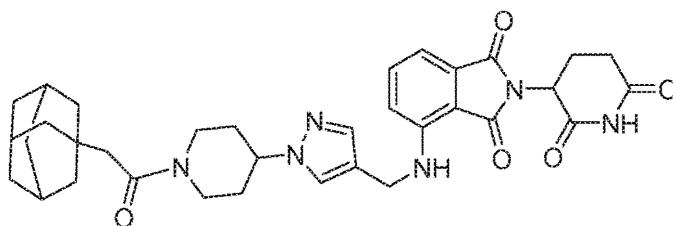
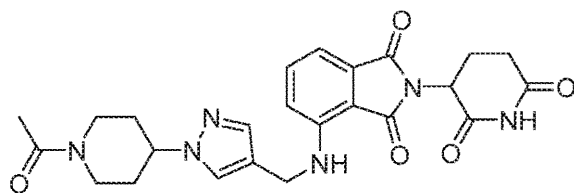
20



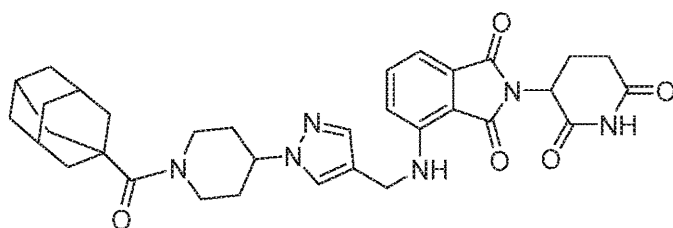
30



40



, 及び

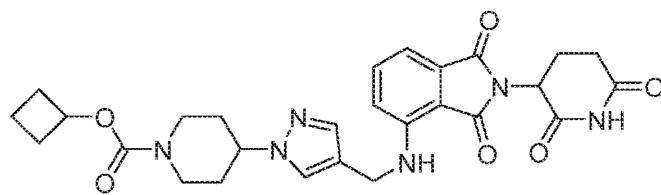
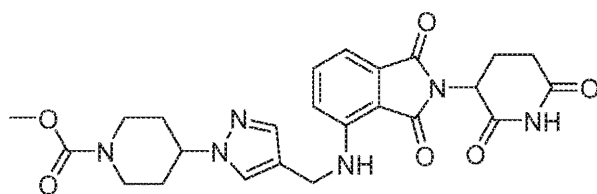
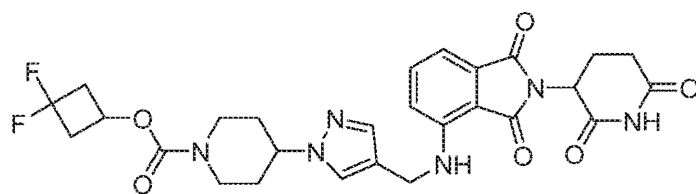
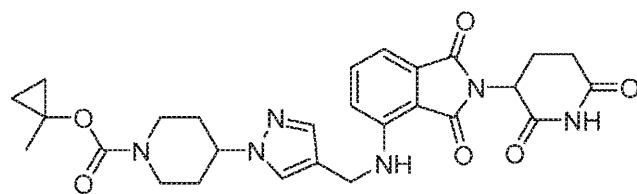


から選択される。

【0277】

別の実施形態では、式 I の化合物は、

【化133】

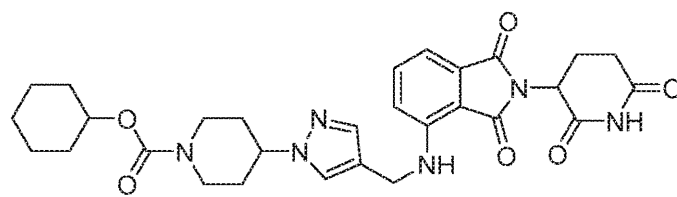
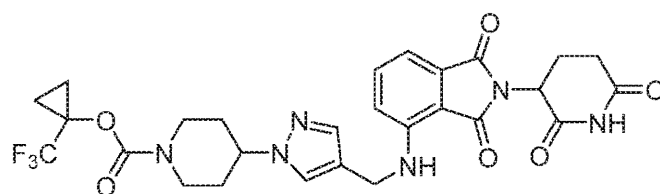


10

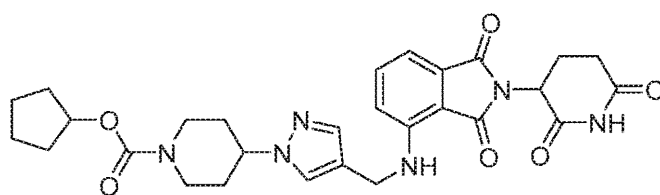
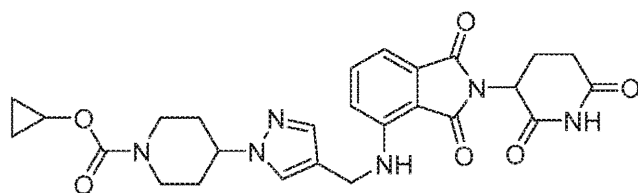
20

30

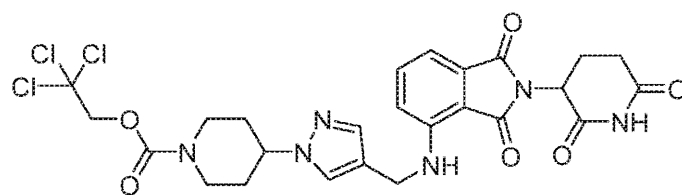
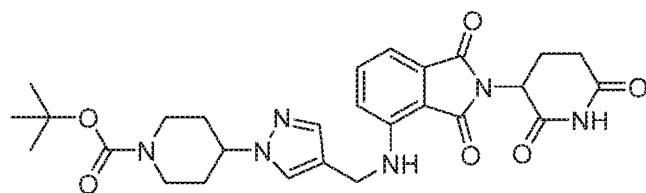
40



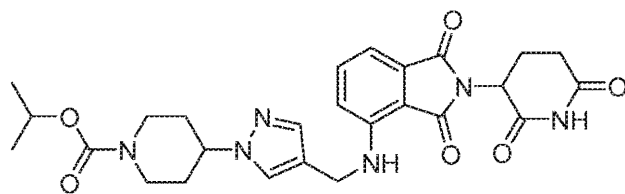
10



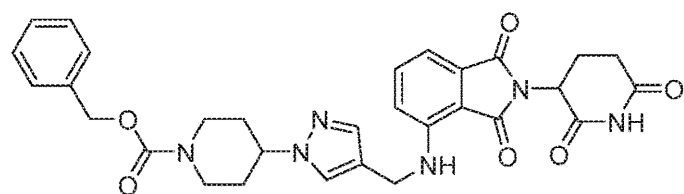
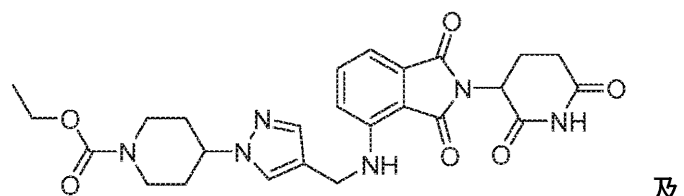
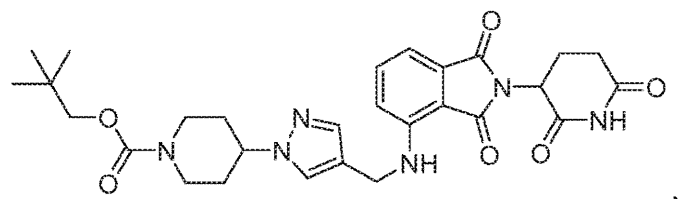
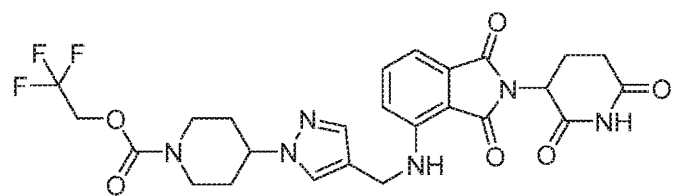
20



30



40



10

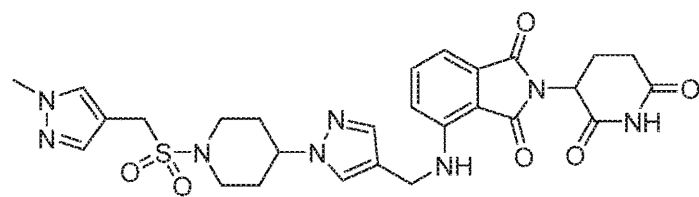
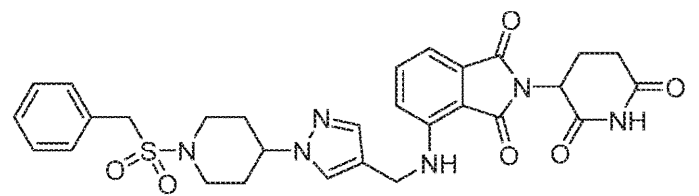
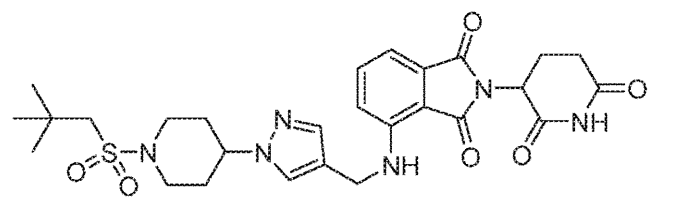
20

から選択される。

【0278】

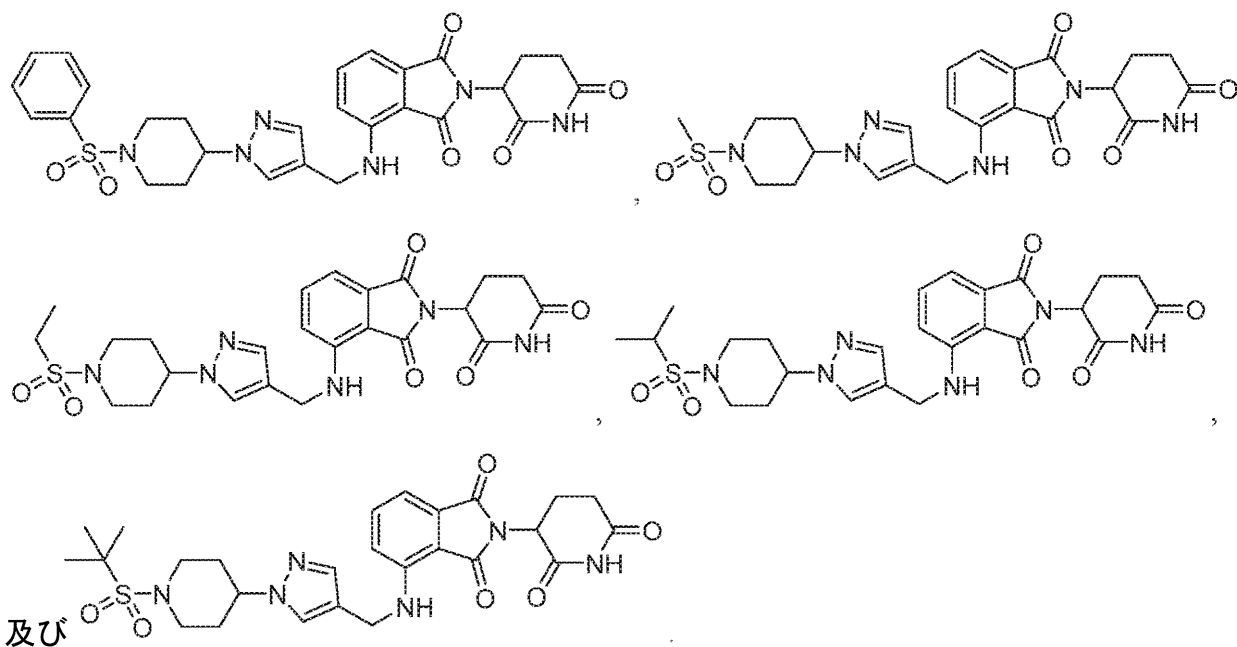
別の実施形態では、式 I の化合物は、

【化134】



30

40



10

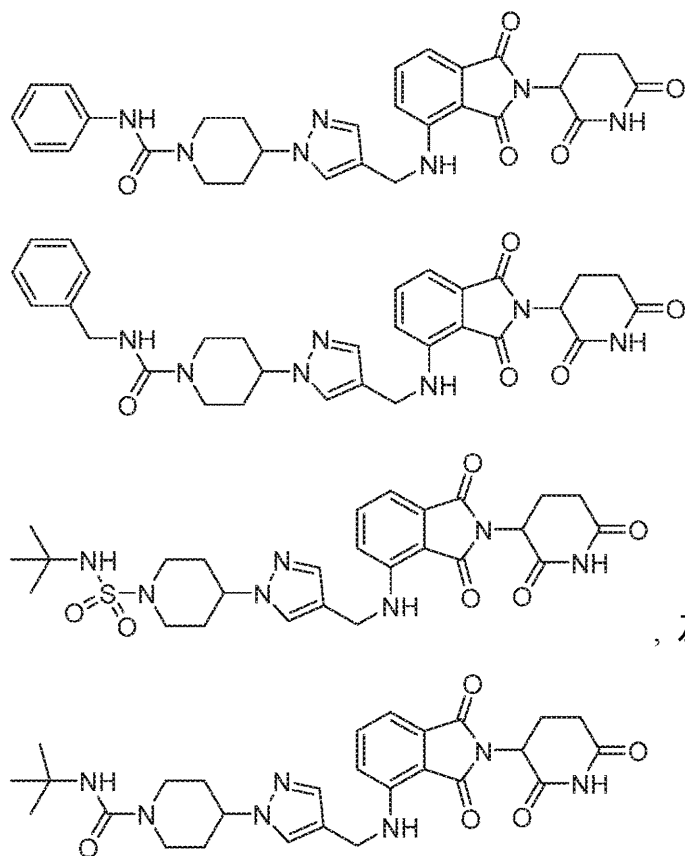
から選択される。

20

【0279】

別の実施形態では、式 I の化合物は、

【化135】



30

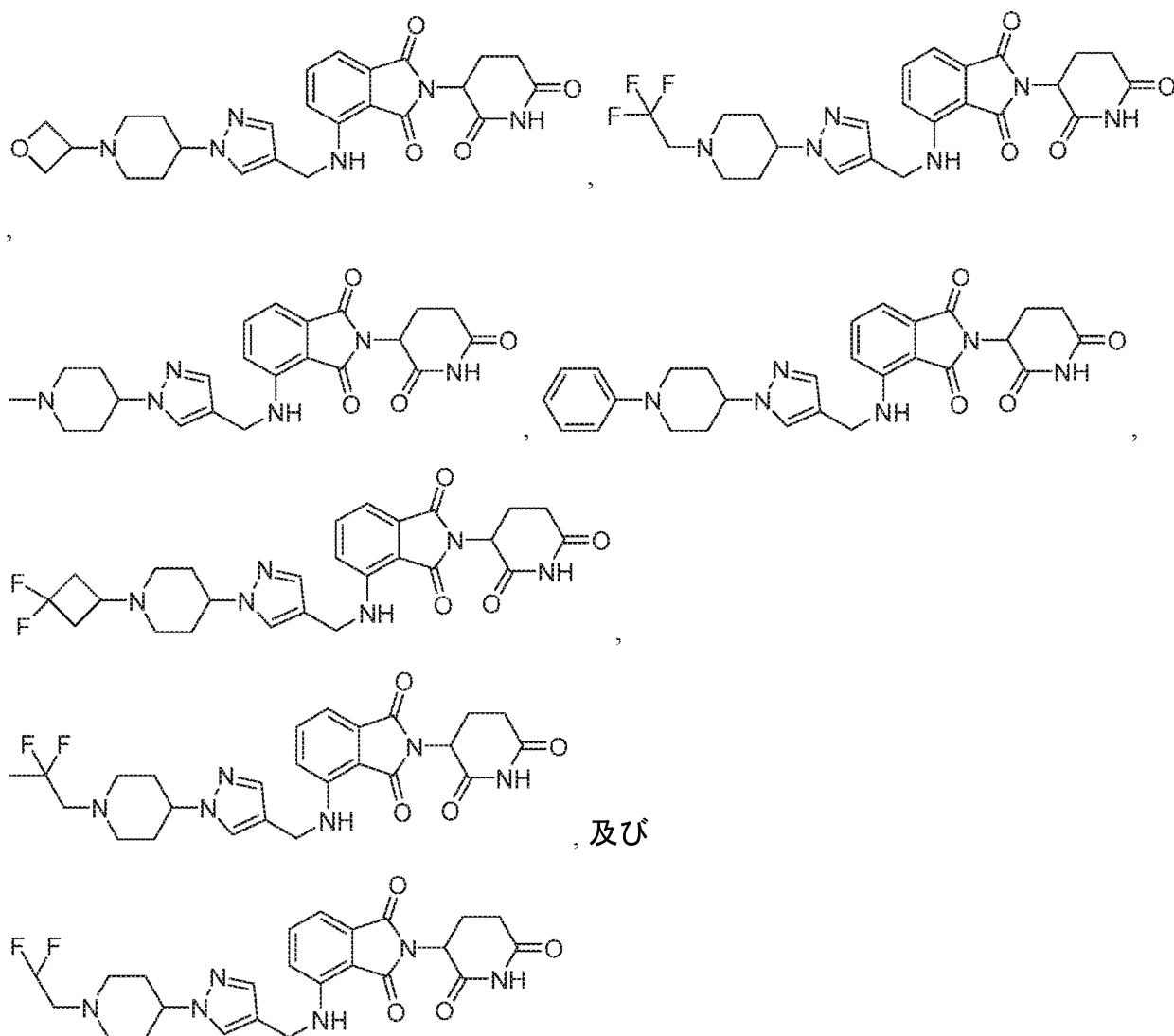
40

から選択される。

【0280】

別の実施形態では、式 I の化合物は、

【化 1 3 6】



10

20

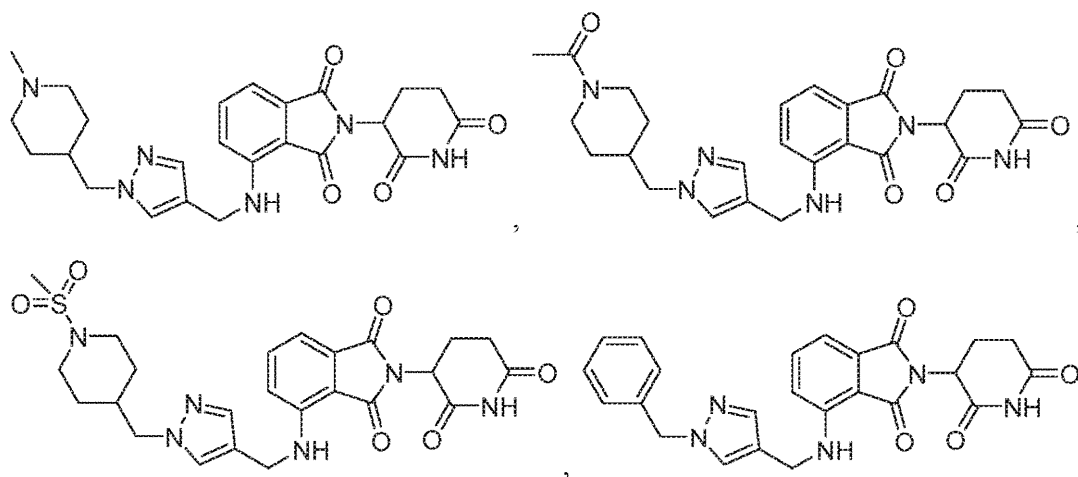
30

から選択される。

【0 2 8 1】

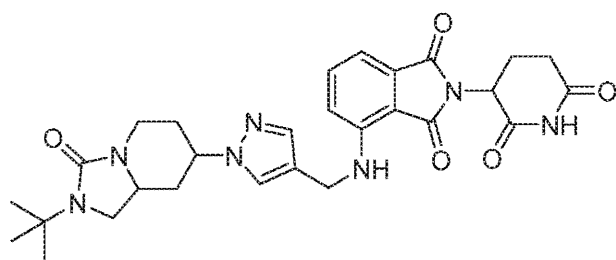
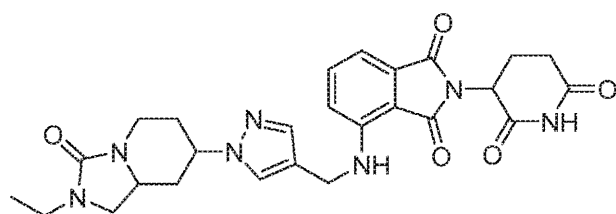
別の実施形態では、式 I の化合物は、

【化 1 3 7】

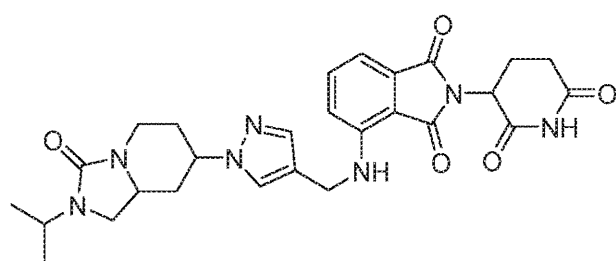


40





, 及び

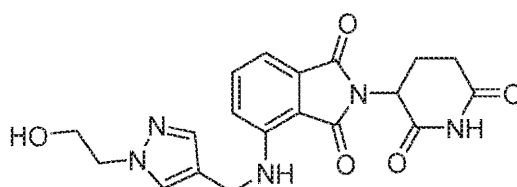
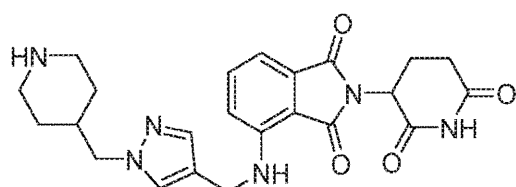


から選択される。

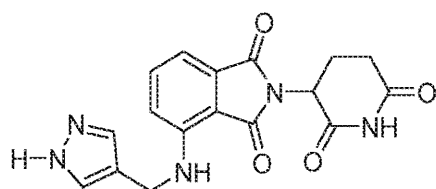
【0282】

代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

【化138】



, 及び

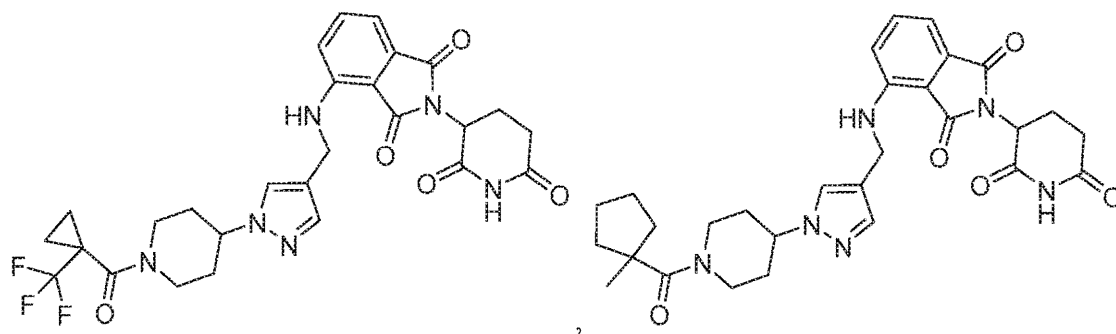


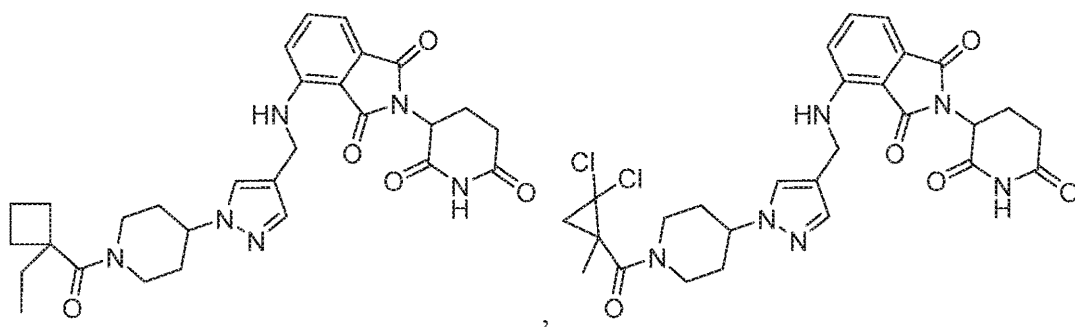
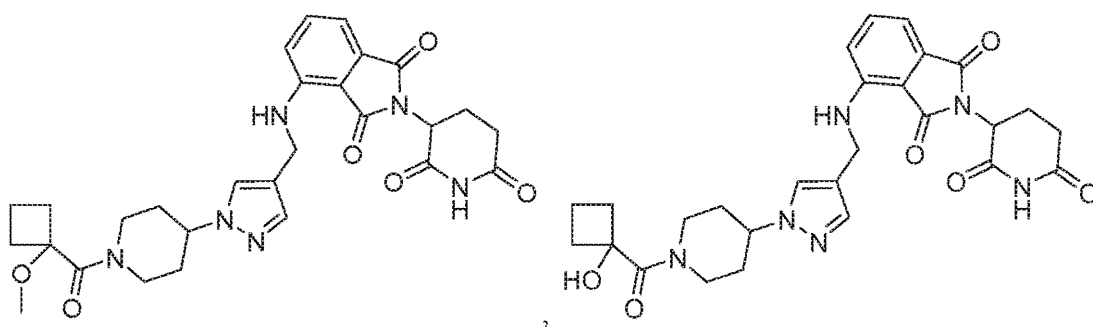
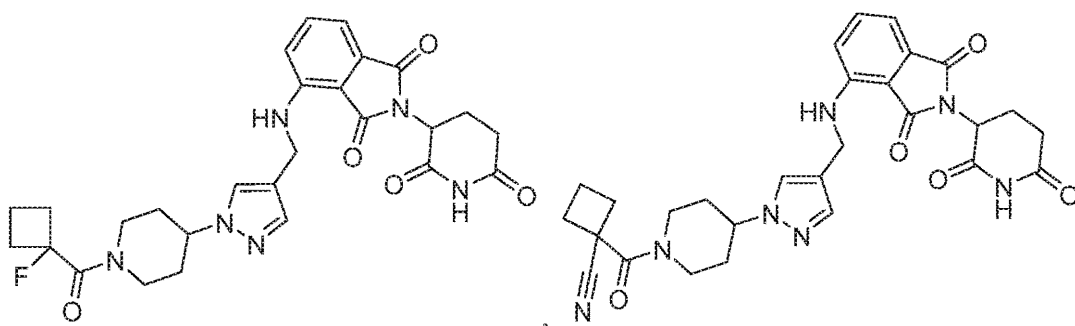
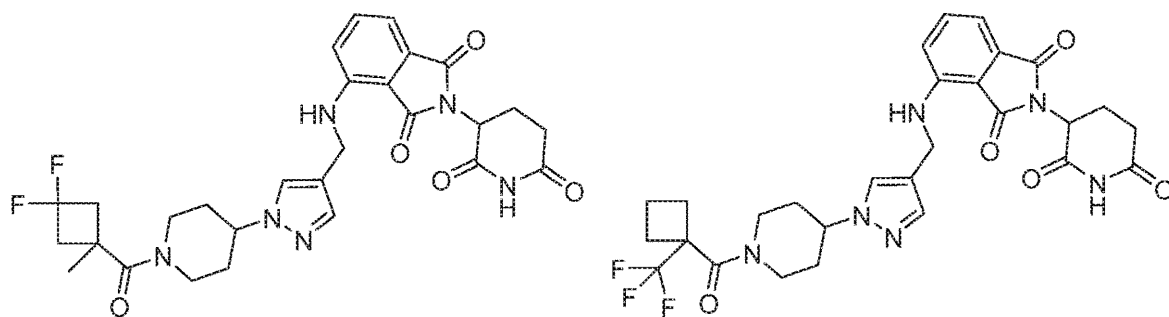
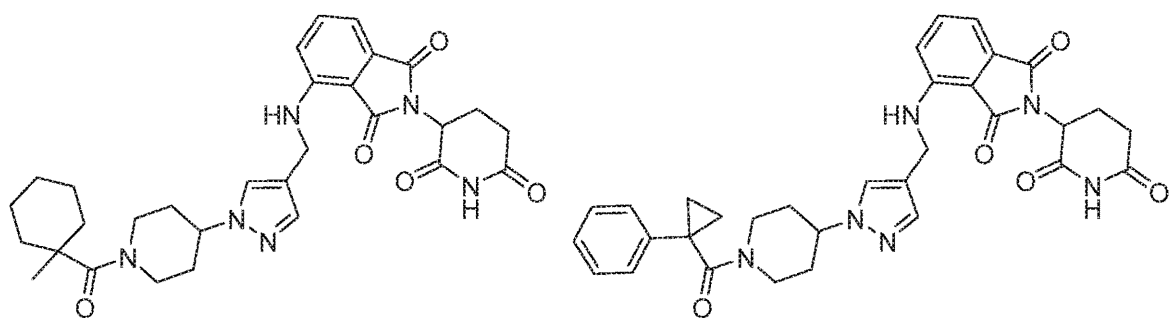
から選択される。

【0283】

代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

【化 1 3 9】



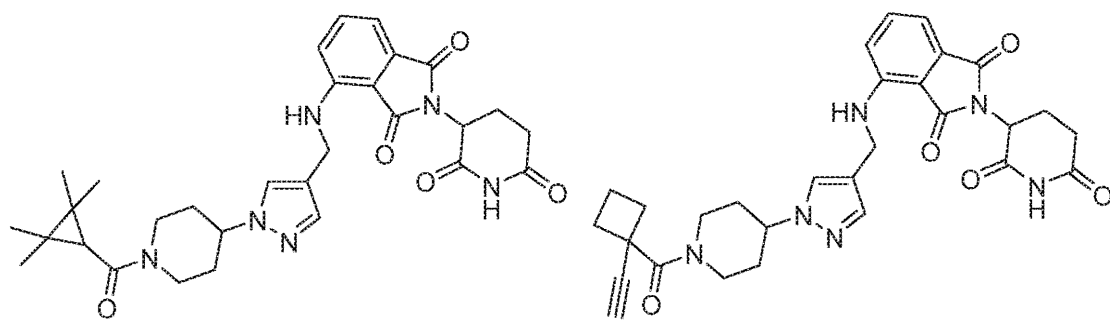


10

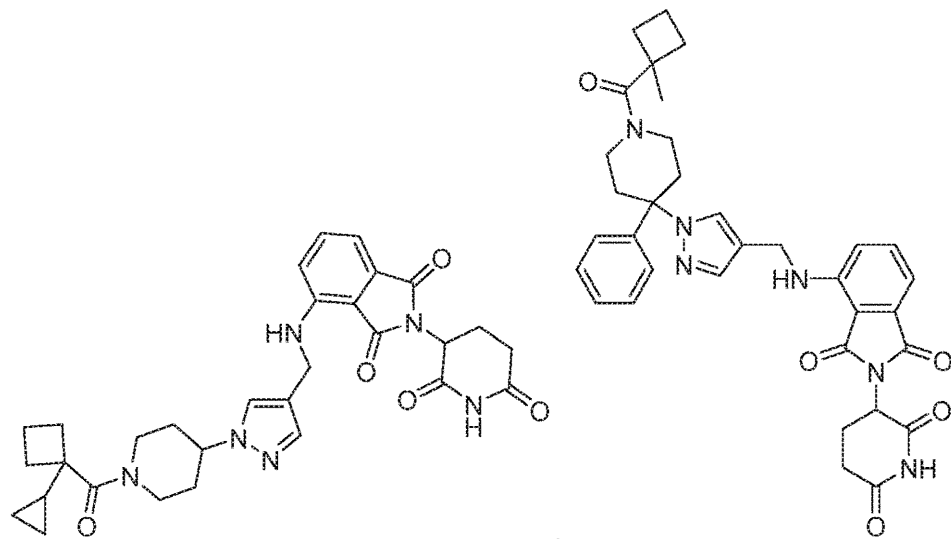
20

30

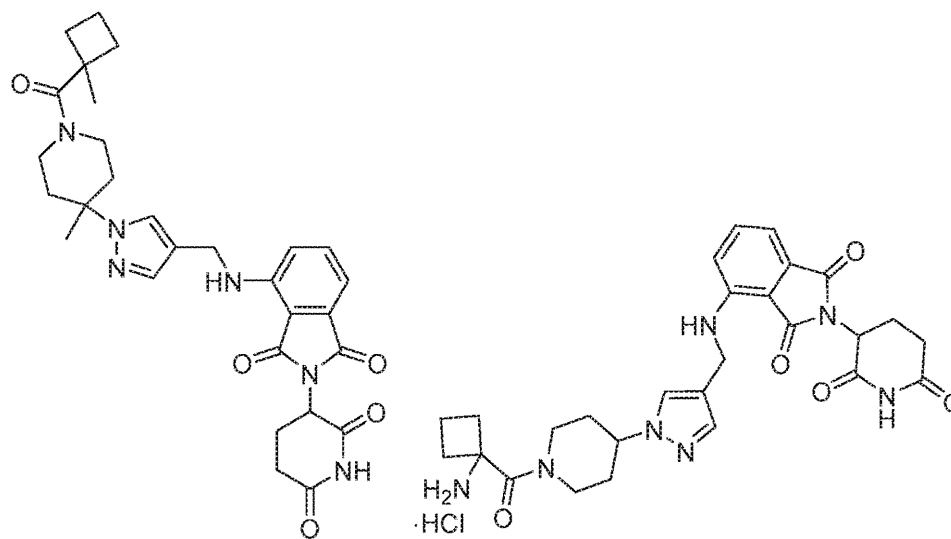
40



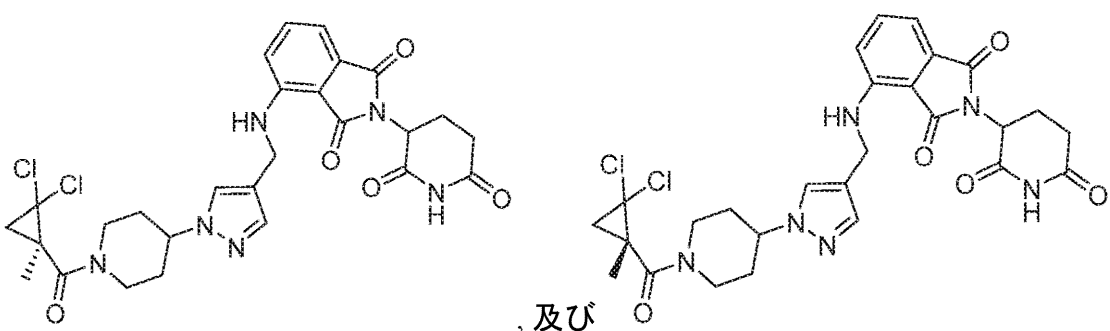
10



20



30



40

, 及び

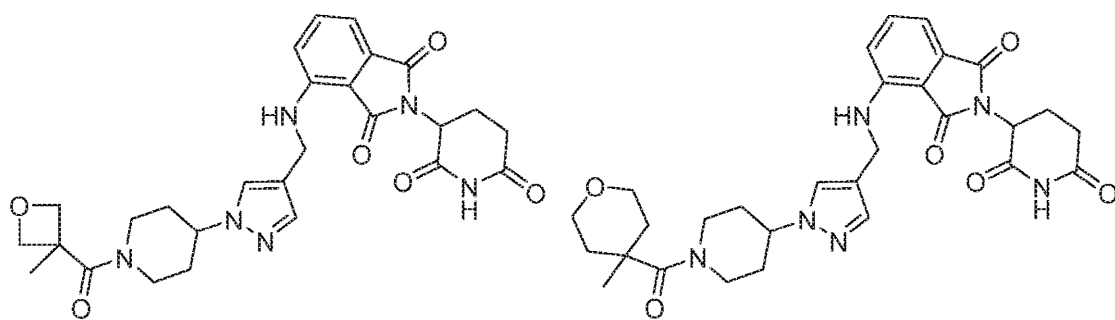
から選択される。

【0284】

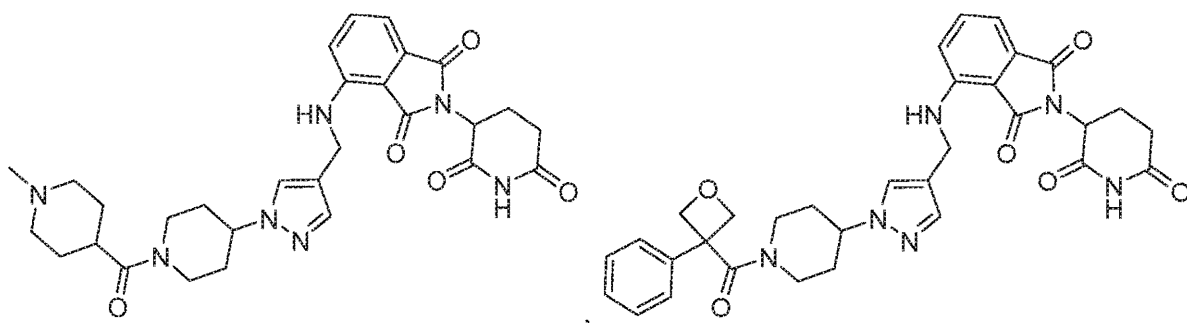
代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

50

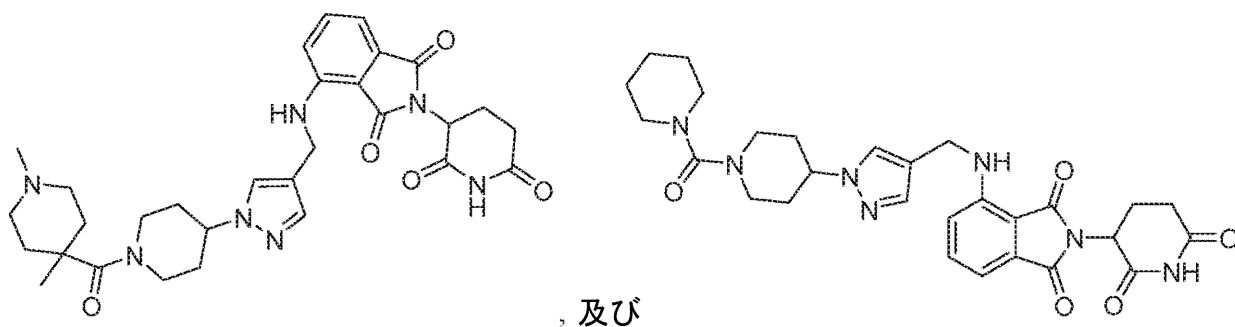
【化 1 4 0】



10



20



, 及び

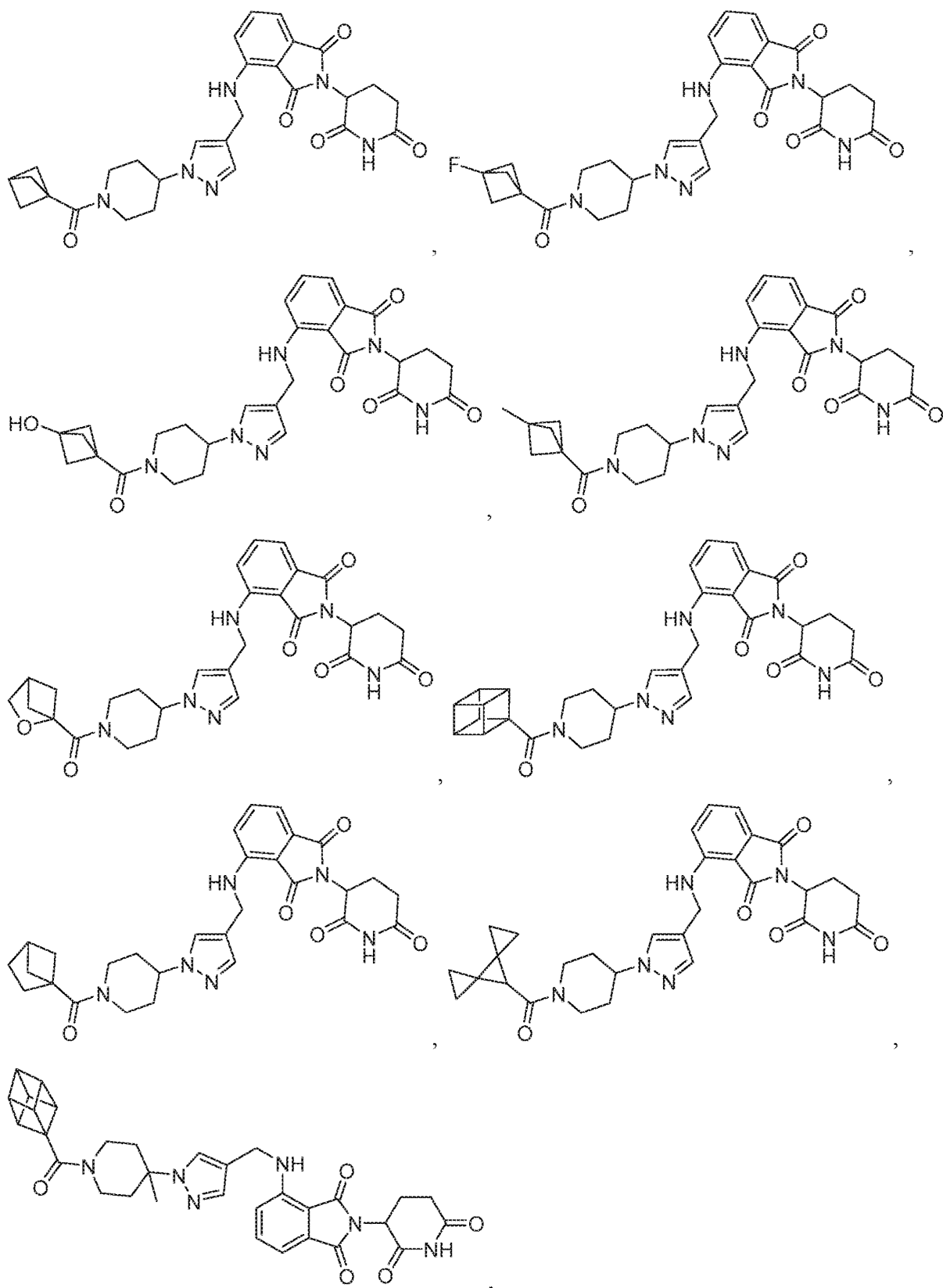
から選択される。

30

【 0 2 8 5】

代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

【化 1 4 1】

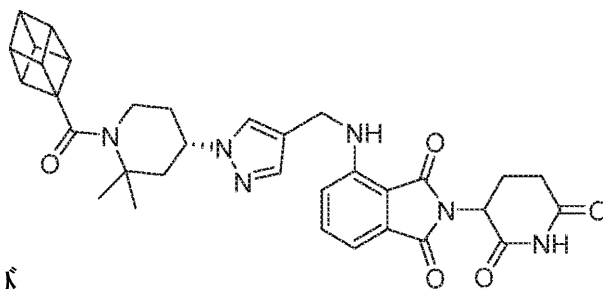


10

20

30

40



及び

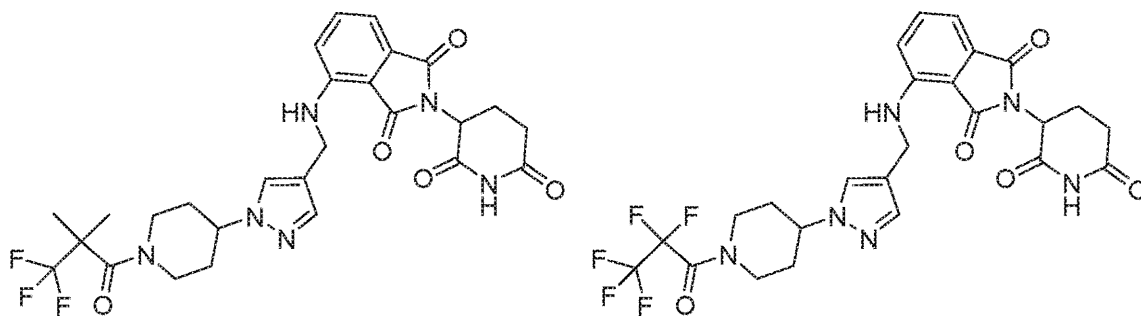
から選択される。

【0286】

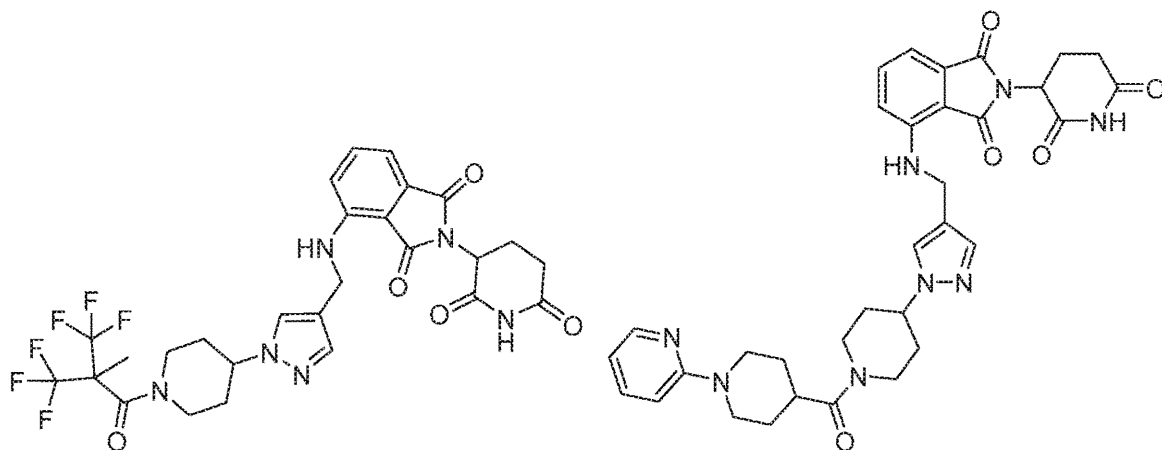
10

代替的な実施形態では、化合物 I は、

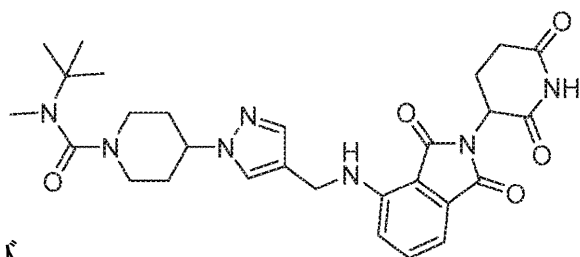
【化142】



20



30



及び

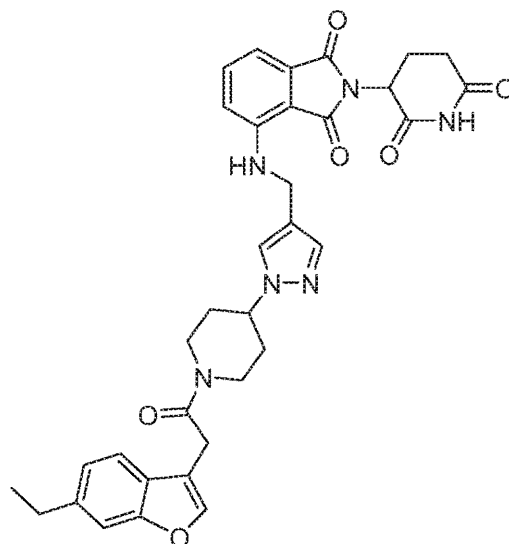
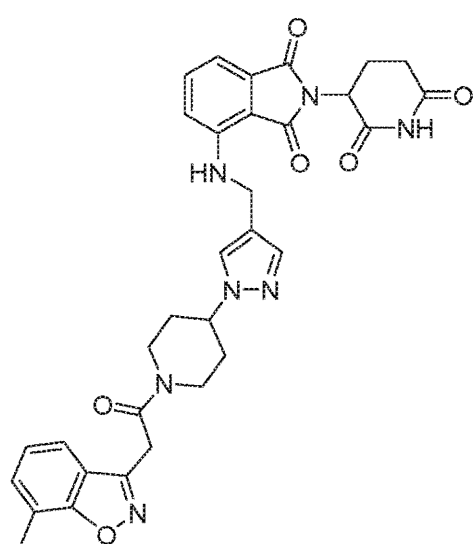
40

から選択される。

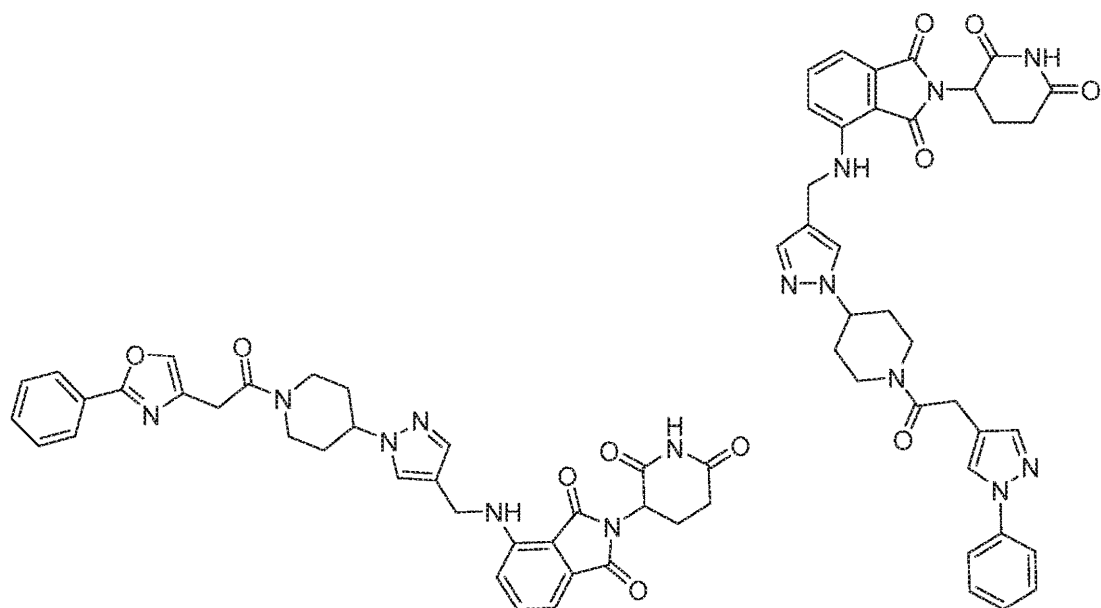
【0287】

代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

【化 1 4 3】



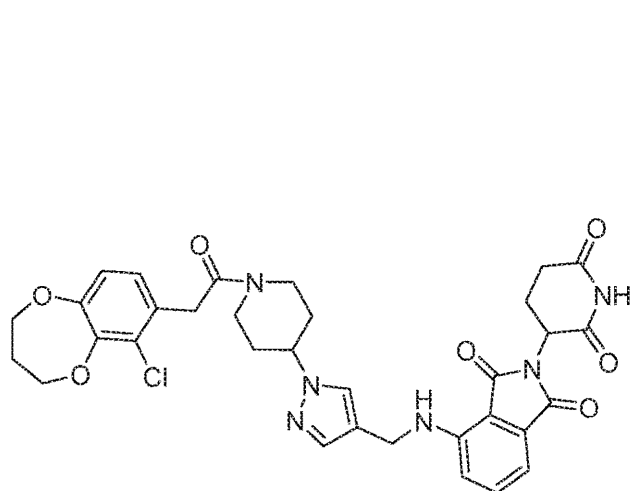
10



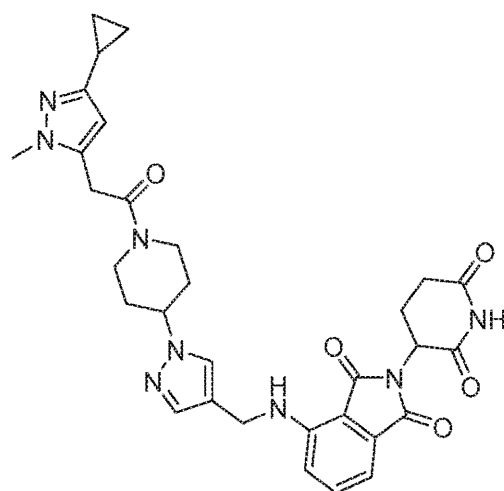
20

30

, 及び



40



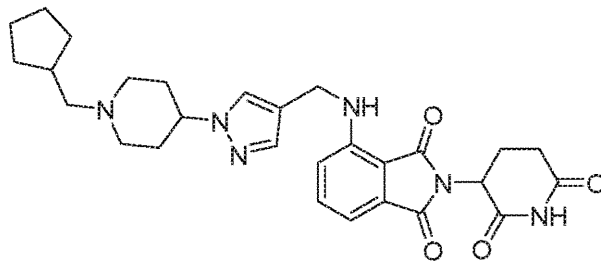
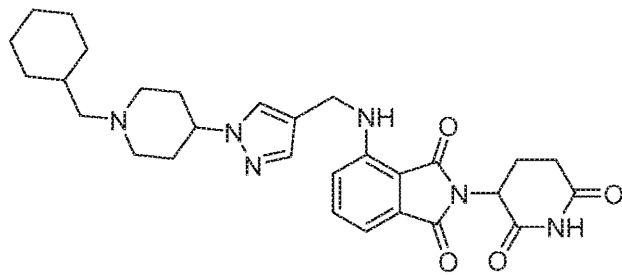
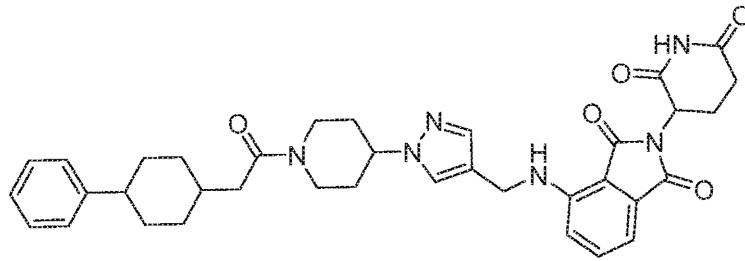
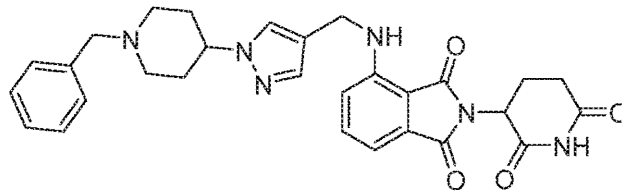
から選択される。

【0288】

代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

50

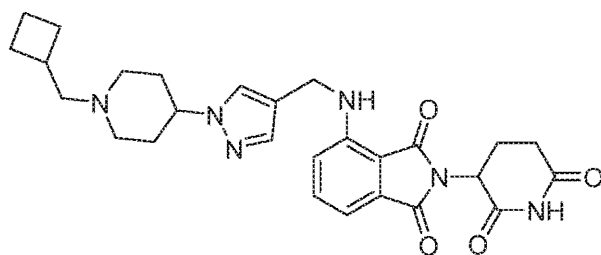
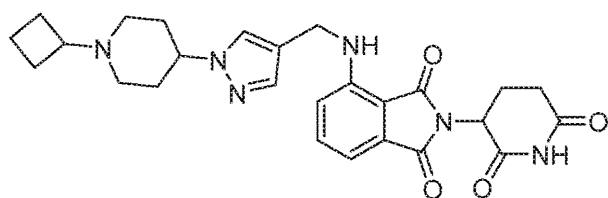
【化 1 4 4】



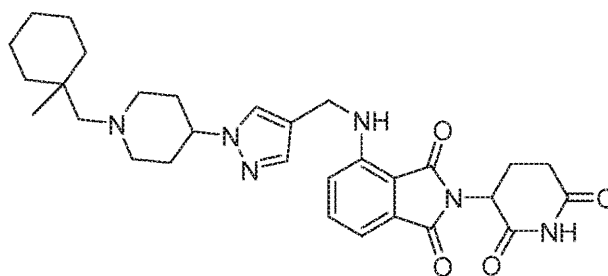
10

20

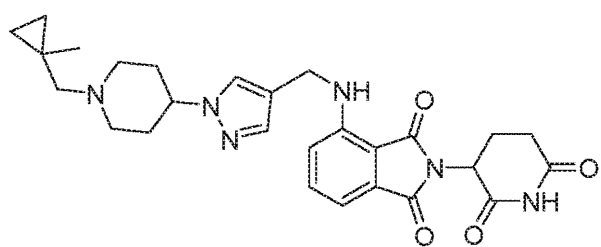
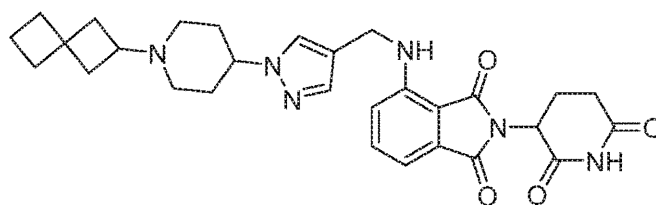
30



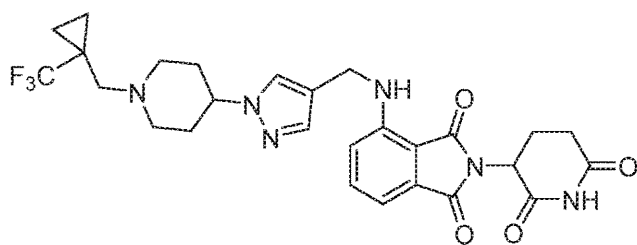
10



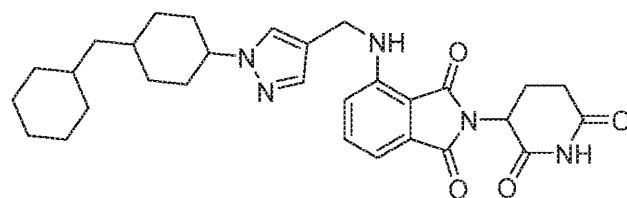
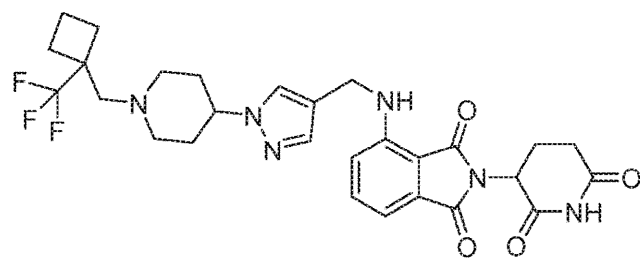
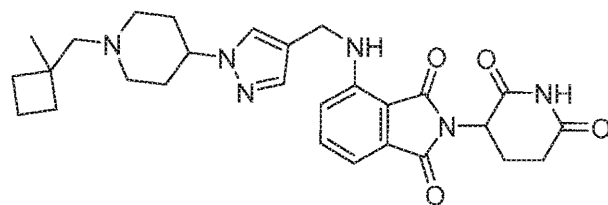
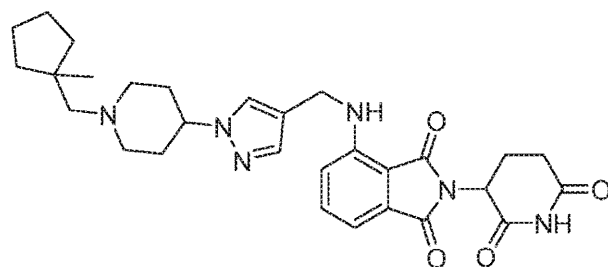
20



30



40



10

20

, 及び

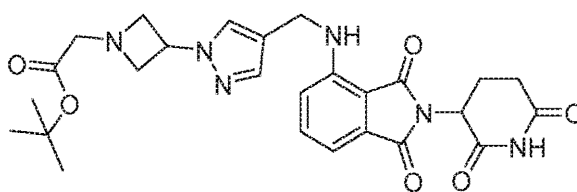
から選択される。

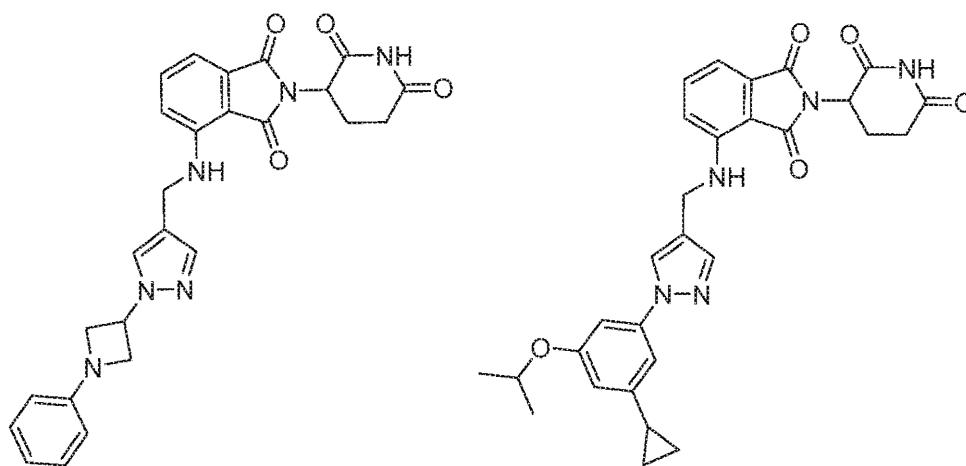
【0289】

代替的な実施形態では、式 I の化合物は、

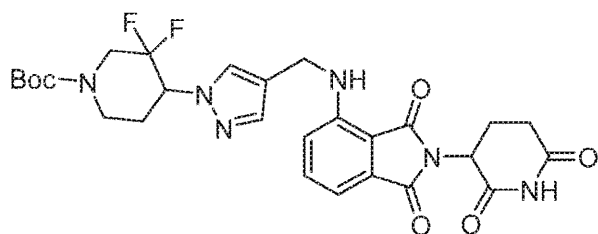
30

【化145】

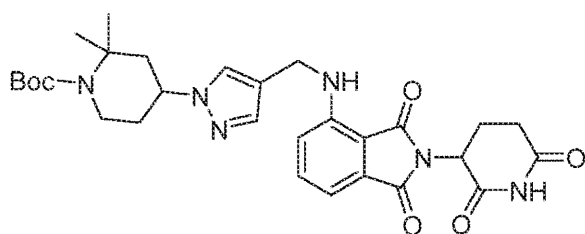




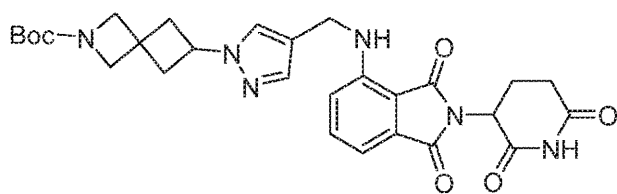
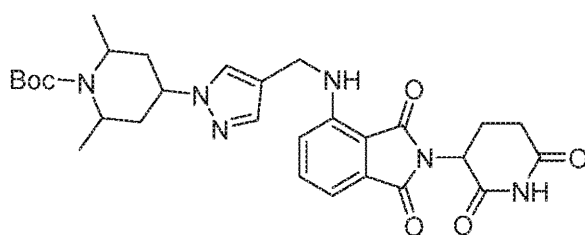
10



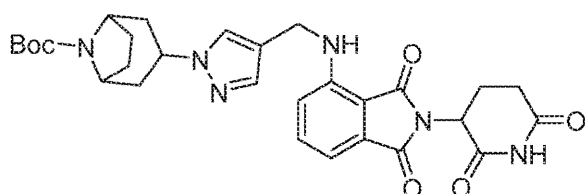
20



30



, 及び



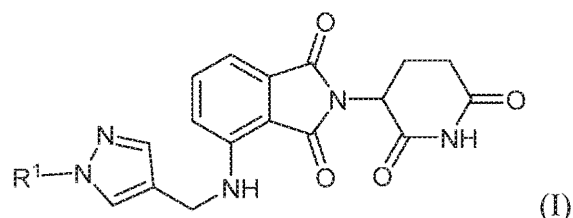
40

から選択される。

【0290】

別の実施形態では、式 I の化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化 1 4 6】



(式中、

R^1 は、アルケニル及びアルキニルから選択され、その各々がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 及び $-C(O)-R^3$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で置換され、アルケニル基は非置換であってもよく、

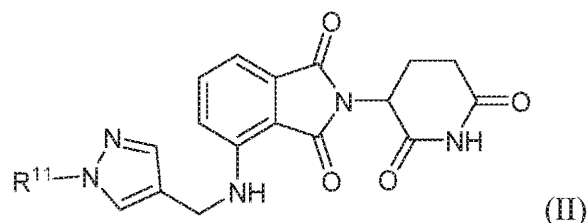
R^2 は、いずれの場合にも独立して水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール及びシクロアルキルから選択され、

R^3 はアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、シクロアルキル、 $-NR^2R^2$ 及び $-OR^4$ から選択される)、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

【0291】

別の実施形態では、式 I I の化合物は、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の、

【化 1 4 7】



(式中、

R^{11} は、アルケニル及びアルキニルから選択され、その各々がアルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヘテロアリール、アリール、シクロアルキル、複素環、 $-NR^2R^2$ 、 $-OR^2$ 、 $-NR^2-C(O)-R^3$ 、 $-O-C(O)-R^3$ 及び $-C(O)-R^3$ から独立して選択される 1 つ、2 つ、3 つ又は 4 つの置換基で置換され、アルケニル基は非置換であってもよく、

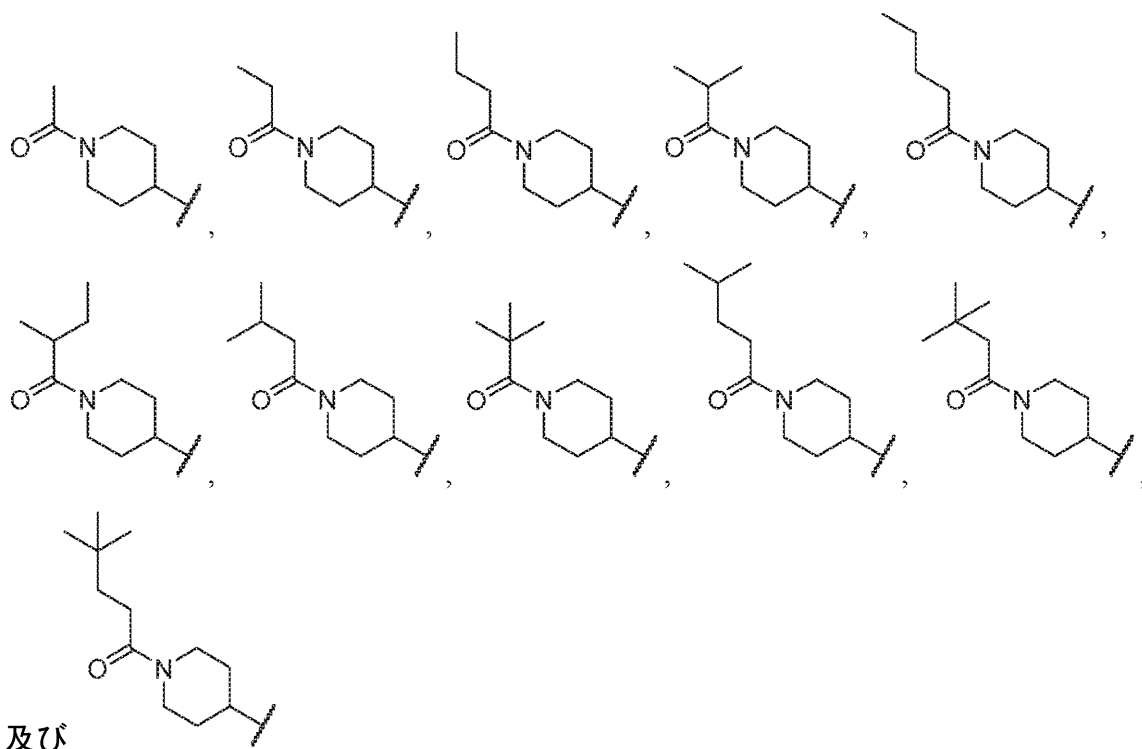
残りの可変部分は、本明細書で規定される通りである)、又はその薬学的に許容可能な塩、N-オキシド、同位体誘導体若しくはプロドラッグから選択される。

【0292】

R^{20} の実施形態

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 4 8】



10

20

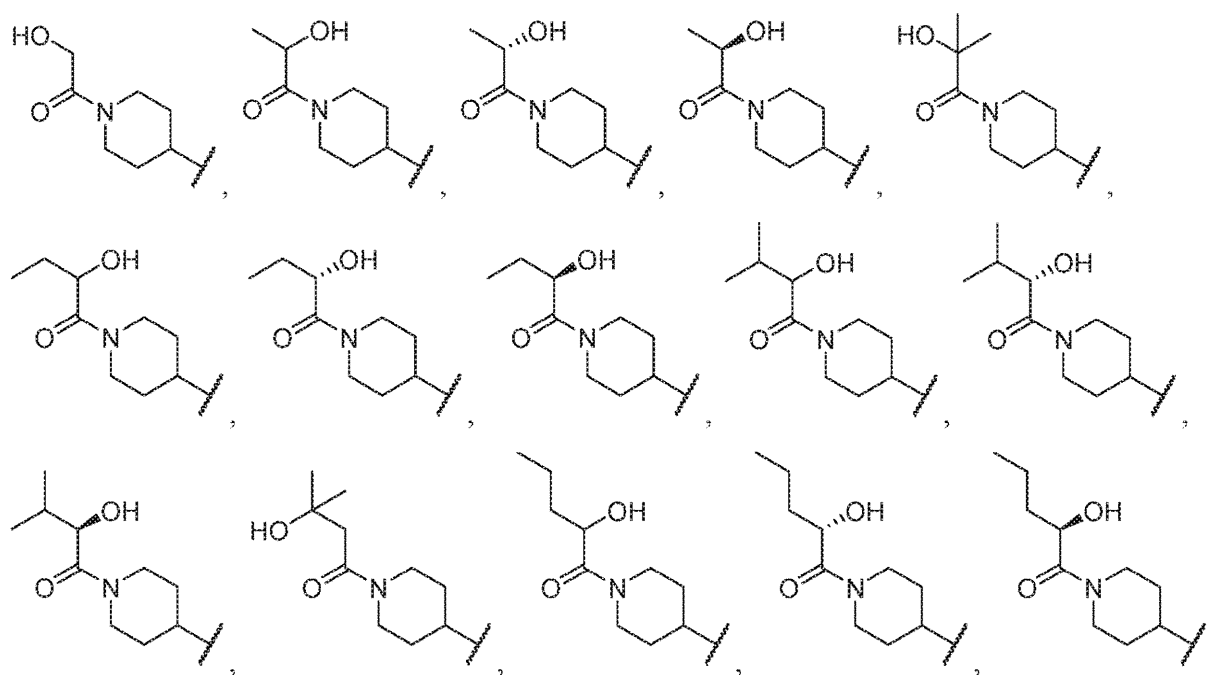
及び

から選択される。

【0 2 9 3】

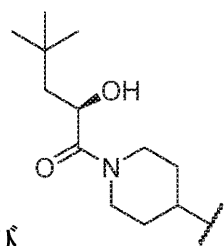
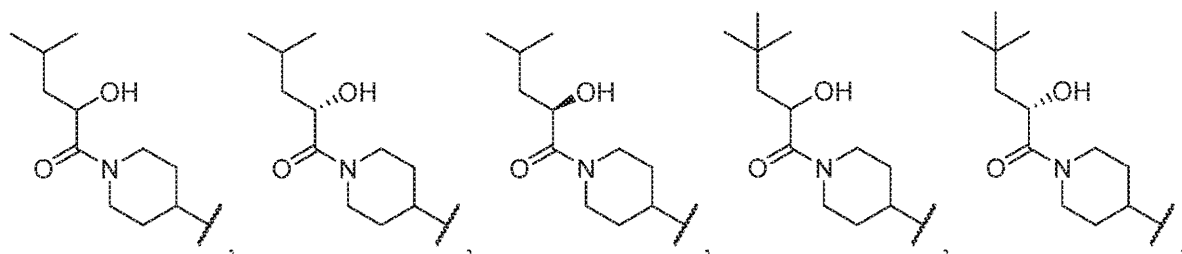
一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 4 9】



30

40



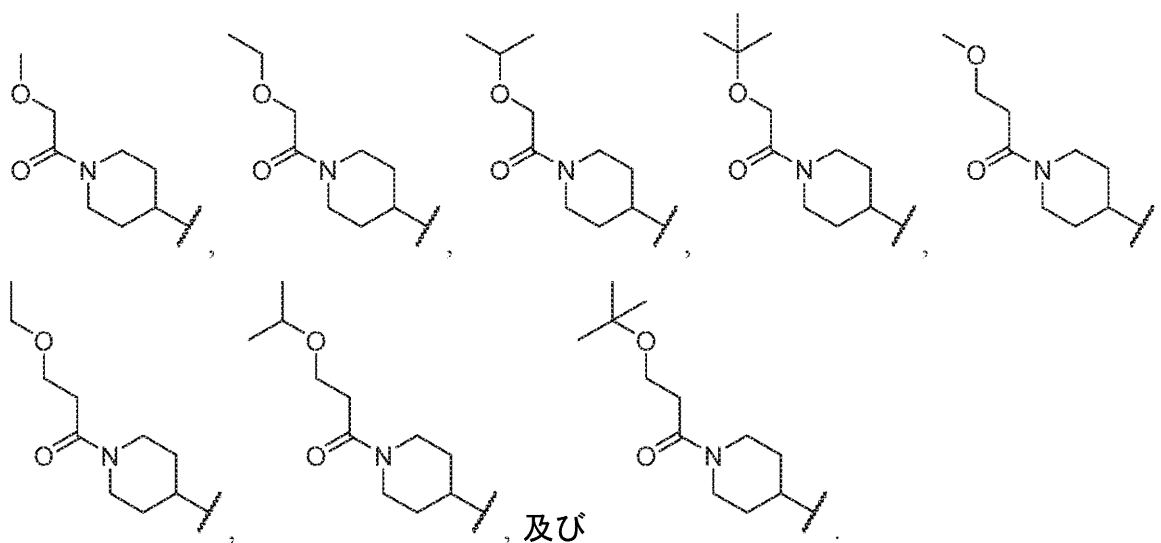
及び

から選択される。

【0294】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化150】



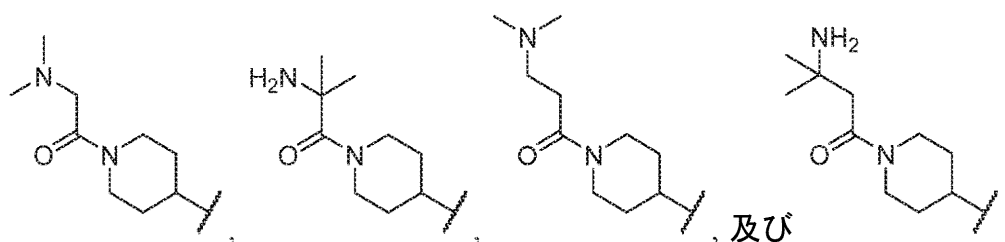
、及び

から選択される。

【0295】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化151】



、及び

から選択される。

【0296】

一実施形態では、 R^{20} は、

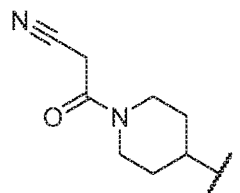
10

20

30

40

【化 1 5 2】



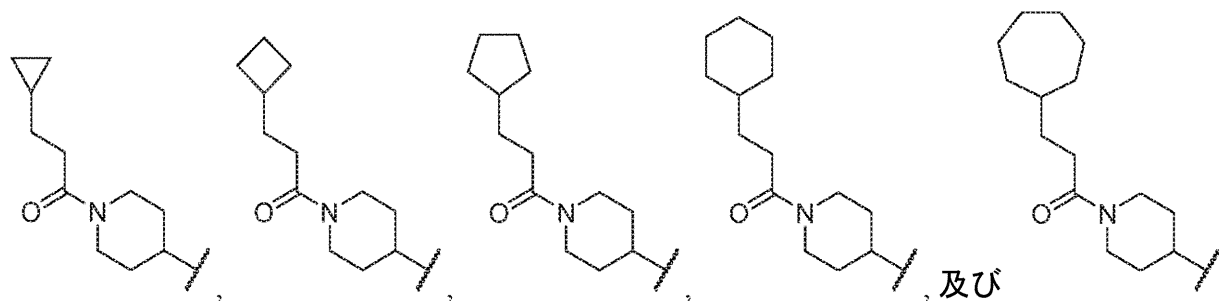
である。

【0 2 9 7】

一実施形態では、 R^{20} は、

10

【化 1 5 3】



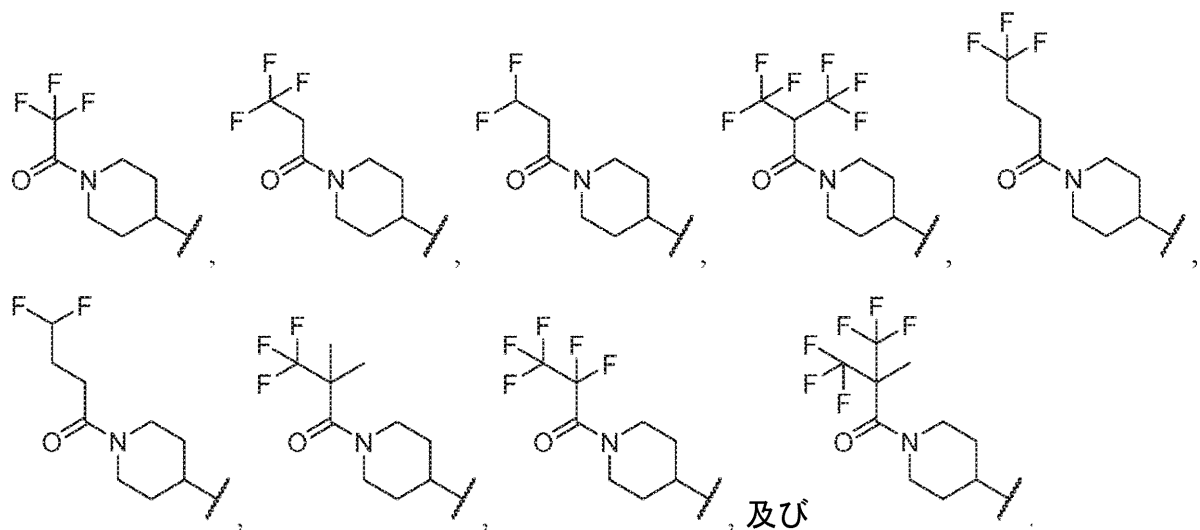
から選択される。

20

【0 2 9 8】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 5 4】



30

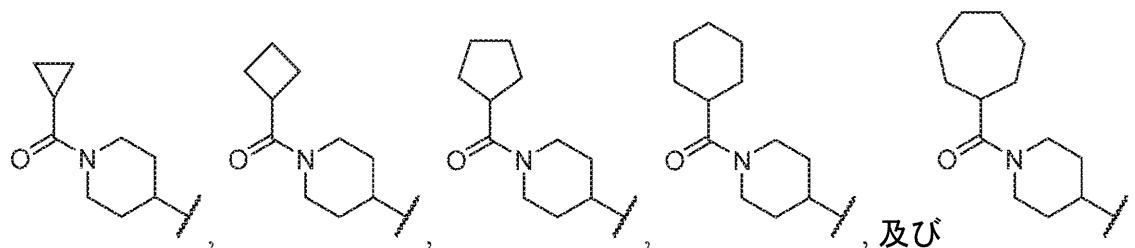
から選択される。

【0 2 9 9】

一実施形態では、 R^{20} は、

40

【化 1 5 5】



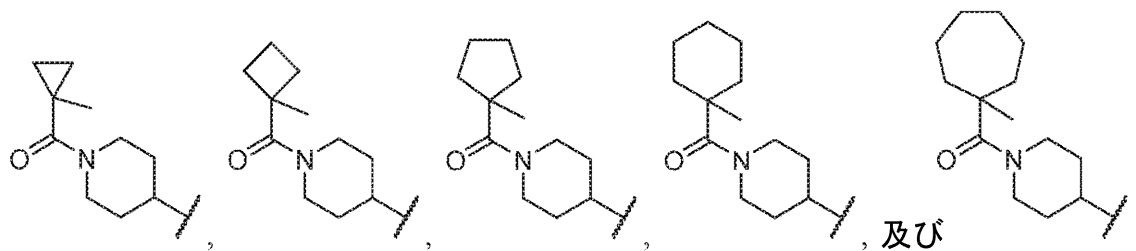
から選択される。

50

【0300】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化156】

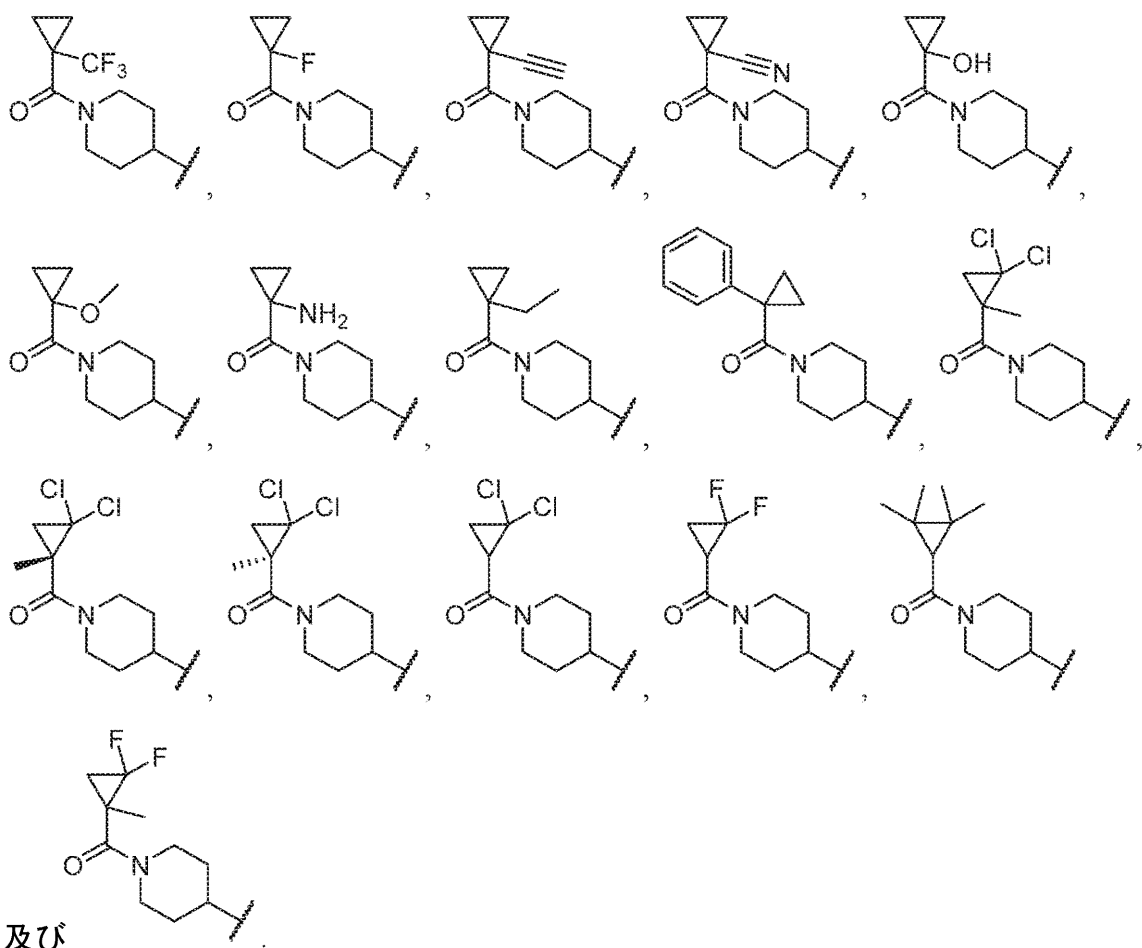


から選択される。

【0301】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化157】

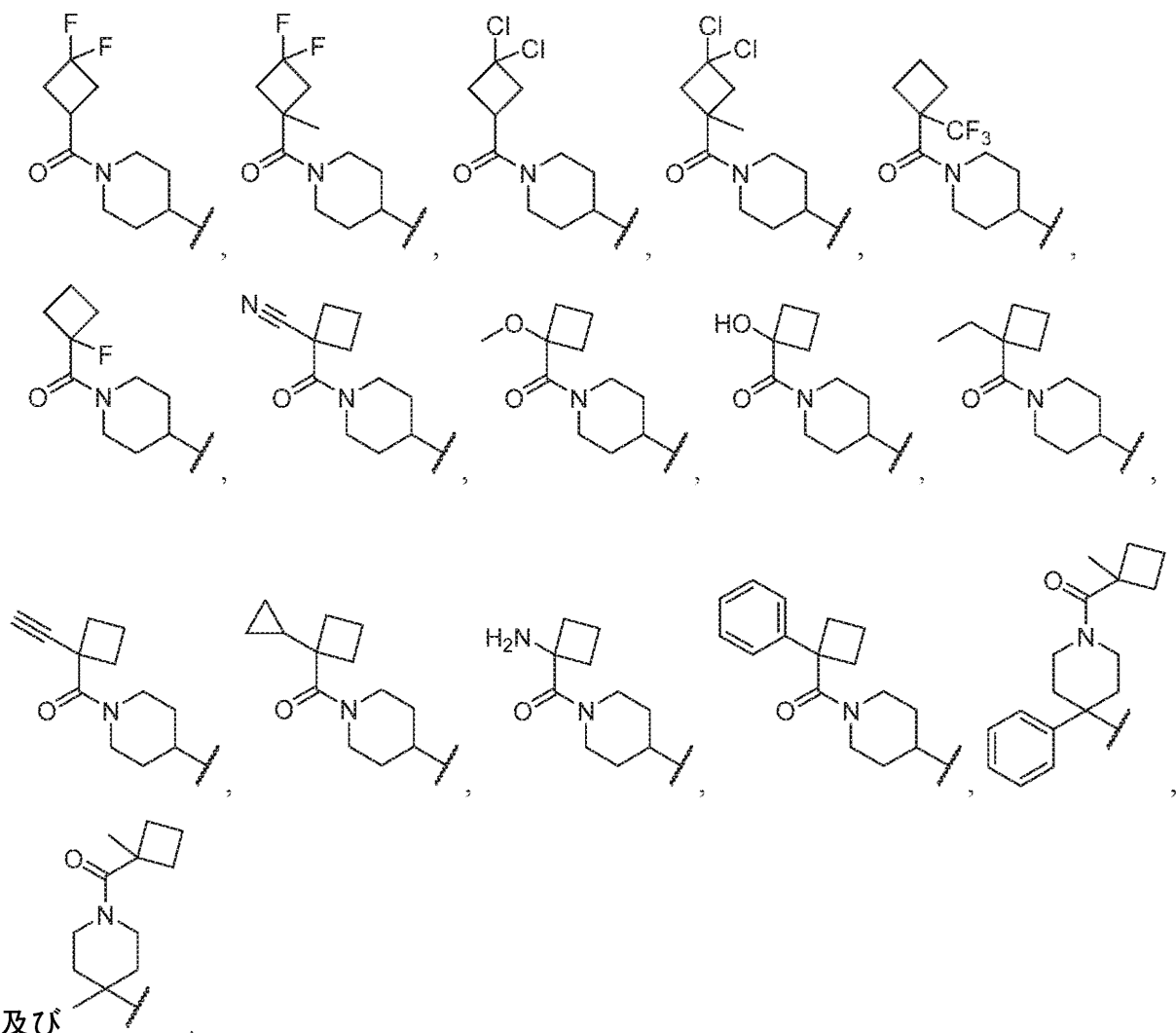


から選択される。

【0302】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 5 8】



10

20

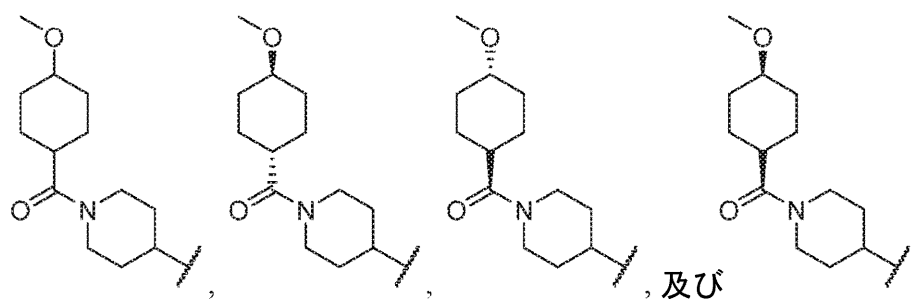
30

から選択される。

【0303】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 5 9】



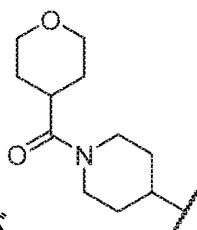
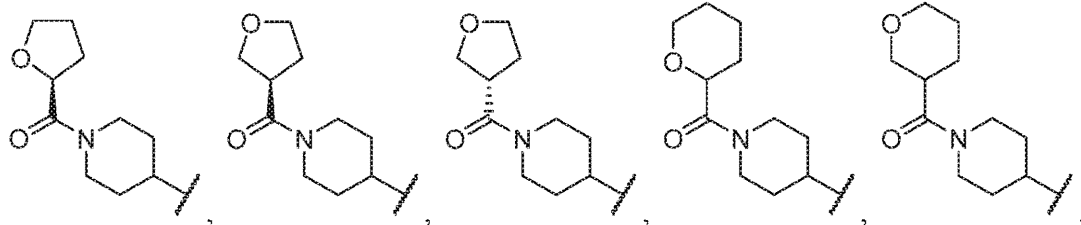
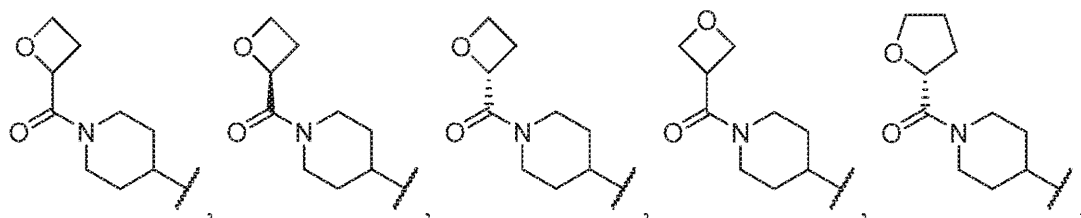
40

から選択される。

【0304】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 6 0】



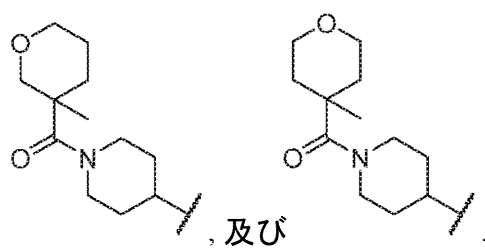
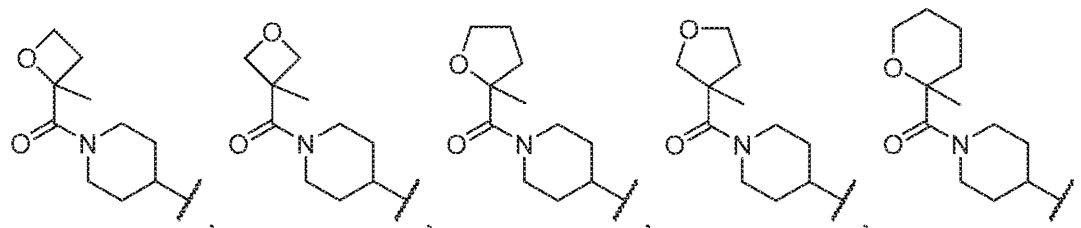
及び

から選択される。

【0 3 0 5】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 6 1】



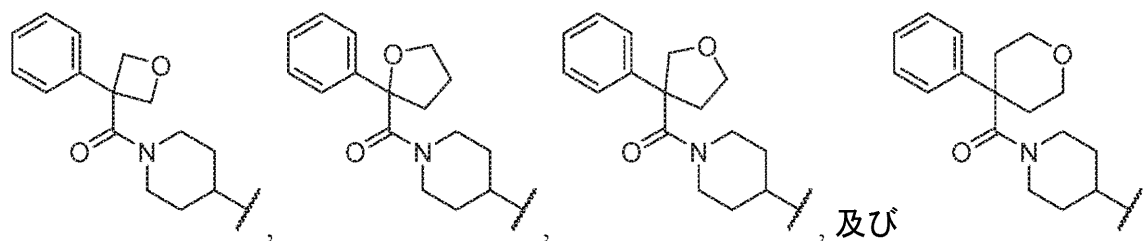
, 及び

から選択される。

【0 3 0 6】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 6 2】



, 及び

10

20

30

40

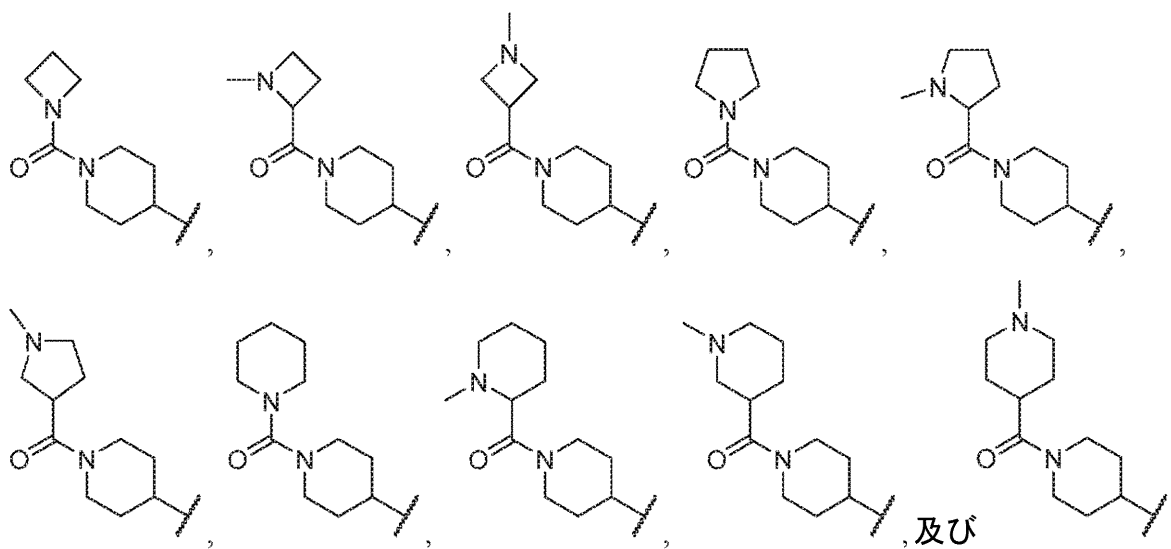
50

から選択される。

【0307】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化163】



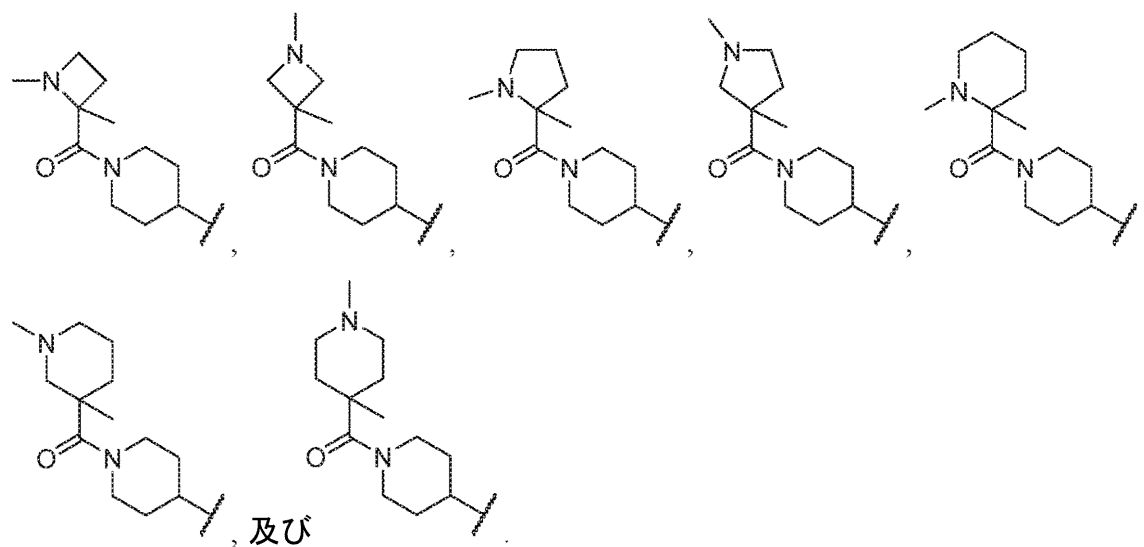
10

から選択される。

【0308】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化164】



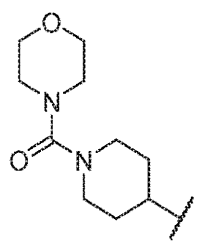
30

から選択される。

【0309】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化165】



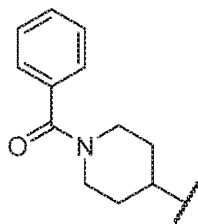
である。

50

【0310】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化166】



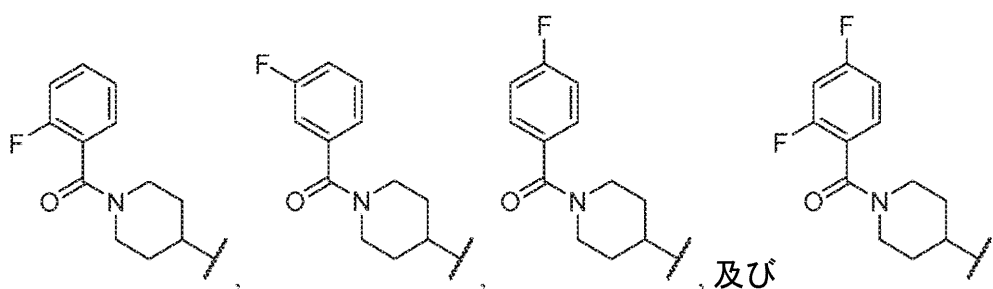
10

である。

【0311】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化167】



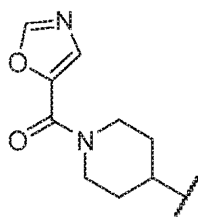
20

から選択される。

【0312】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化168】



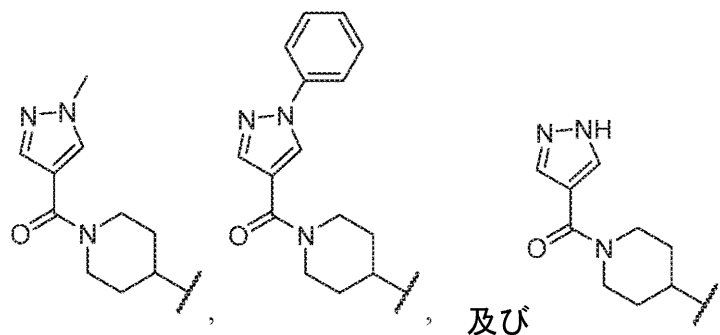
30

である。

【0313】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化169】



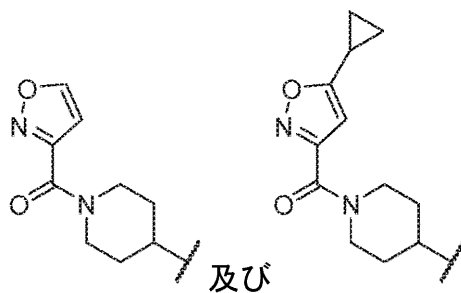
40

から選択される。

【0314】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 0】



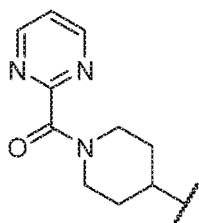
から選択される。

10

【0 3 1 5】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 1】



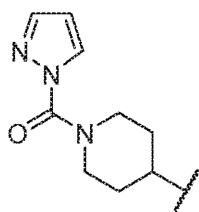
20

である。

【0 3 1 6】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 2】



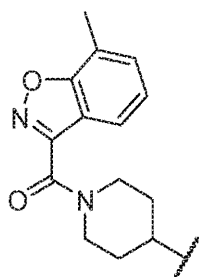
30

である。

【0 3 1 7】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 3】



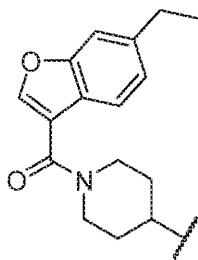
40

である。

【0 3 1 8】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 4】



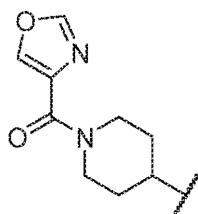
である。

10

【0 3 1 9】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 5】



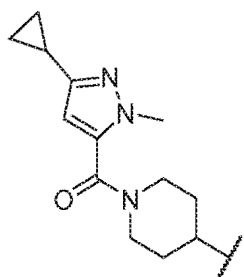
20

である。

【0 3 2 0】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 6】



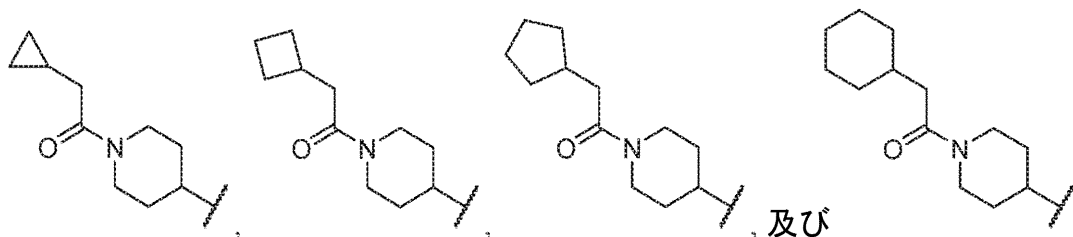
30

である。

【0 3 2 1】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 7】



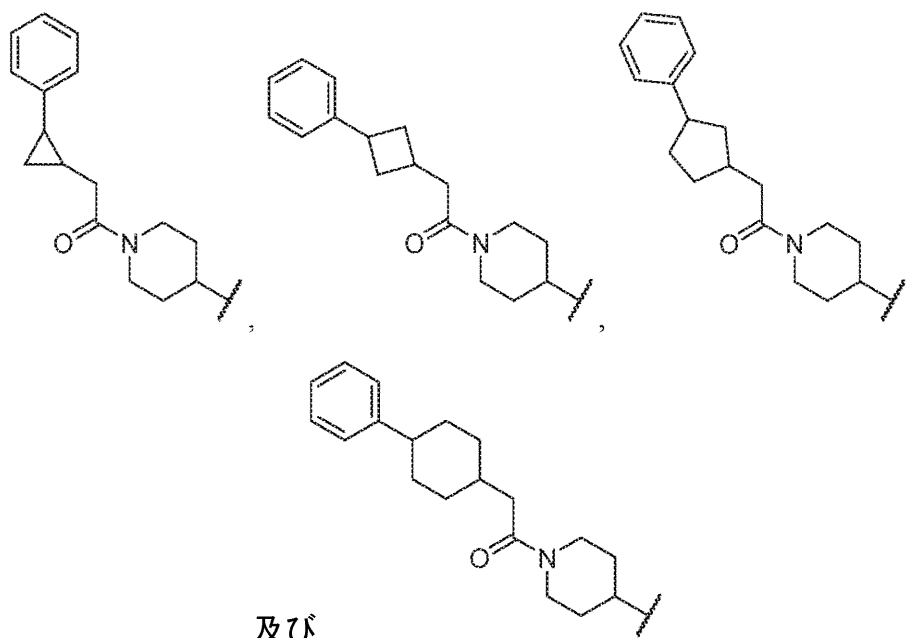
40

から選択される。

【0 3 2 2】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 8】



10

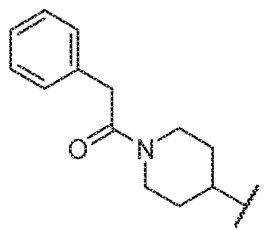
から選択される。

20

【0 3 2 3】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 7 9】



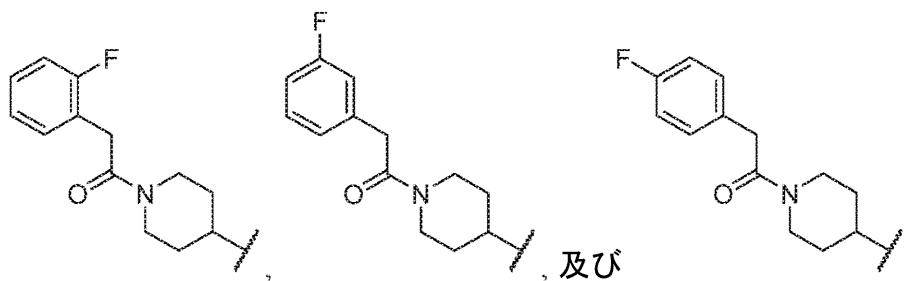
30

である。

【0 3 2 4】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 0】



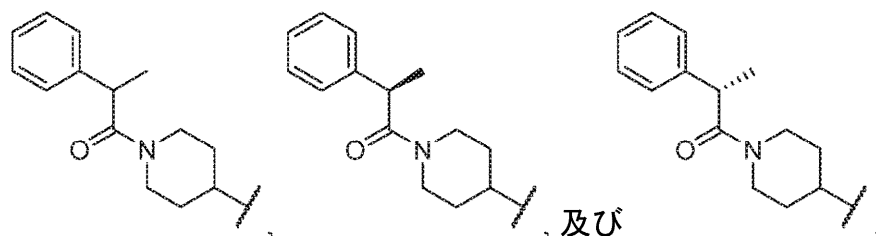
40

から選択される。

【0 3 2 5】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 1】



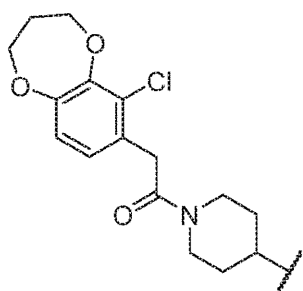
から選択される。

【0 3 2 6】

10

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 2】



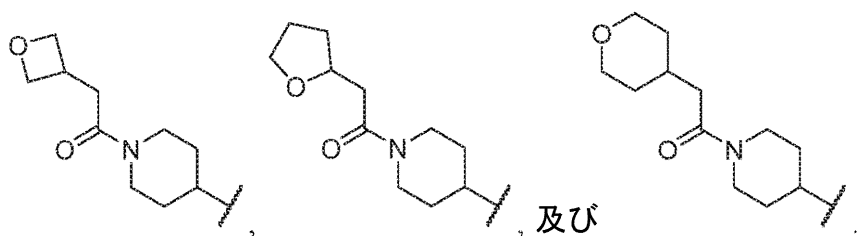
20

である。

【0 3 2 7】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 3】



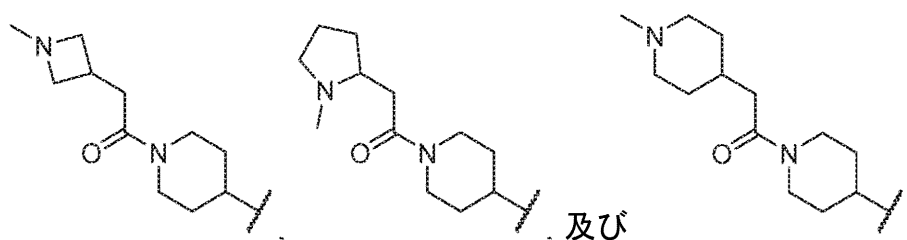
30

から選択される。

【0 3 2 8】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 4】



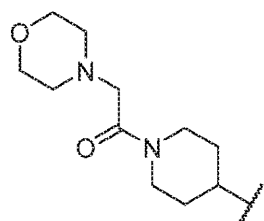
40

から選択される。

【0 3 2 9】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 5】



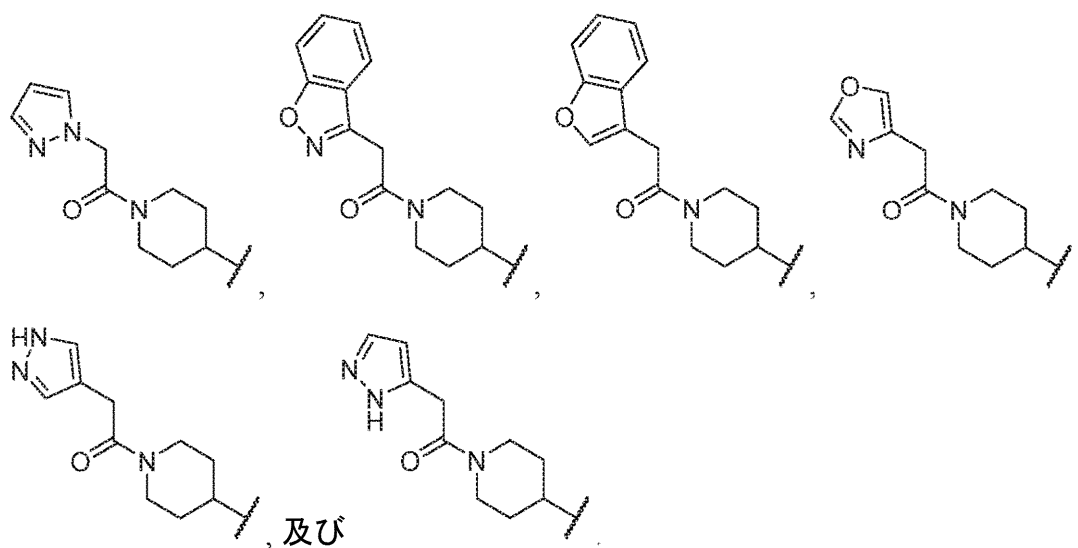
である。

【0 3 3 0】

10

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 6】



20

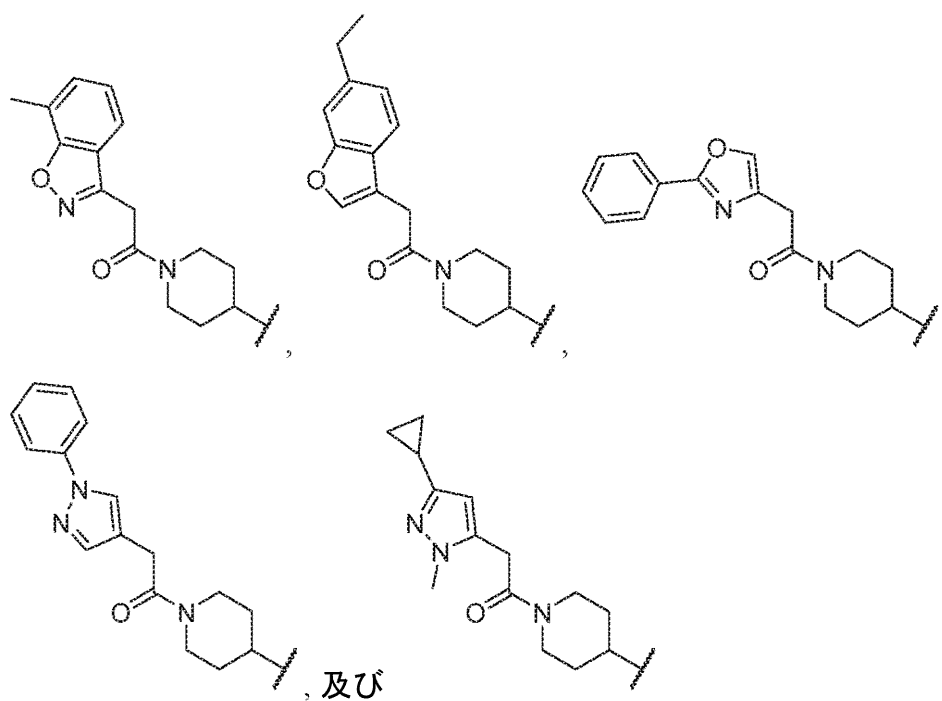
から選択される。

【0 3 3 1】

30

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 8 7】



40

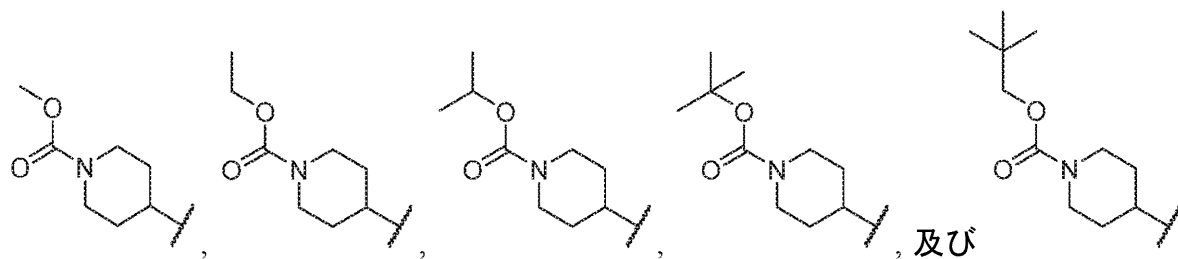
50

から選択される。

【0332】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化188】



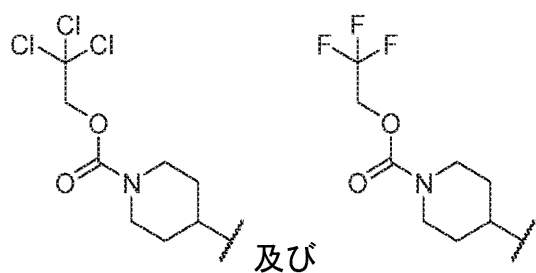
10

から選択される。

【0333】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化189】



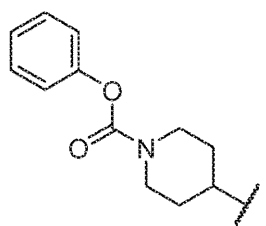
20

から選択される。

【0334】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化190】



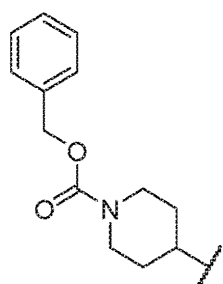
30

である。

【0335】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化191】



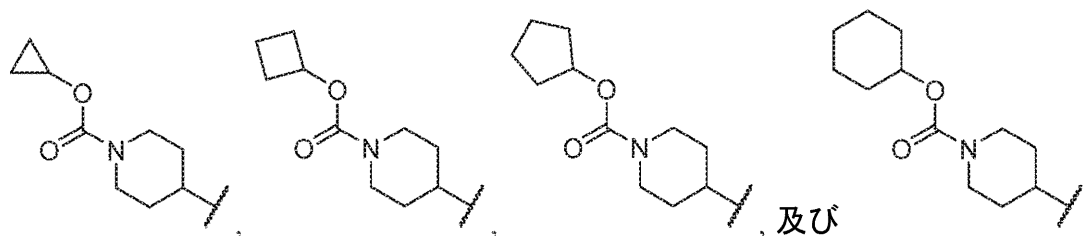
40

である。

【0336】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 2】



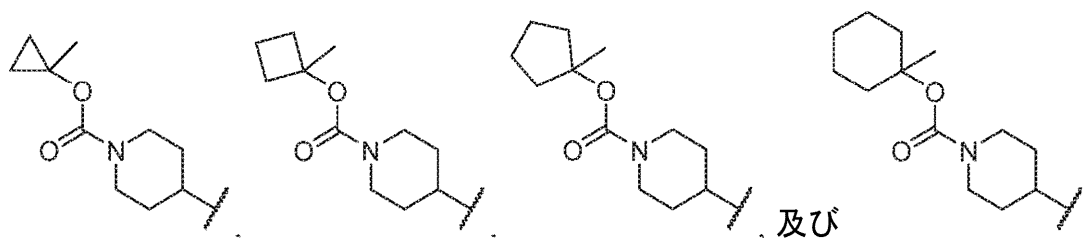
から選択される。

【 0 3 3 7】

10

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 3】



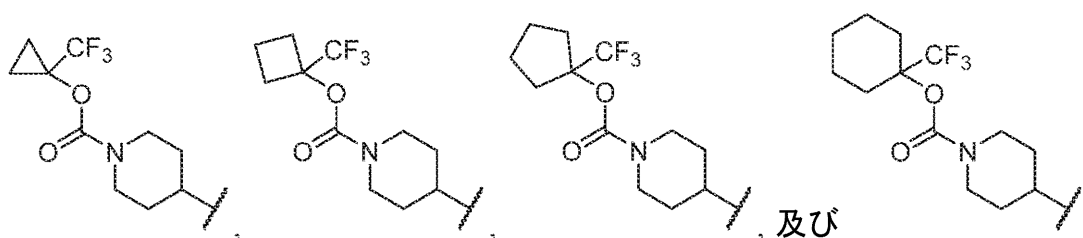
から選択される。

20

【 0 3 3 8】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 4】



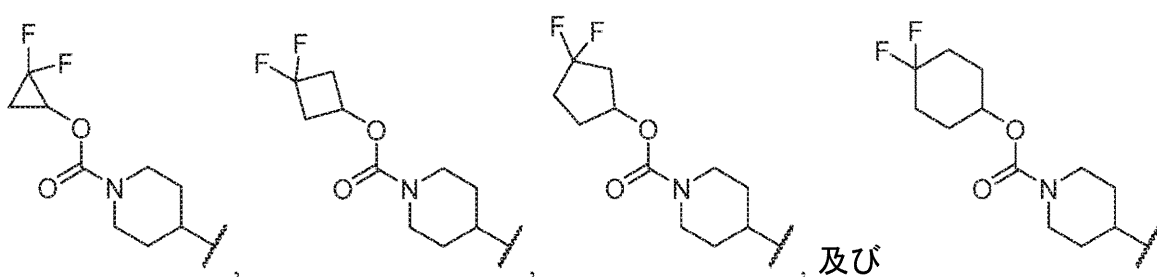
30

から選択される。

【 0 3 3 9】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 5】



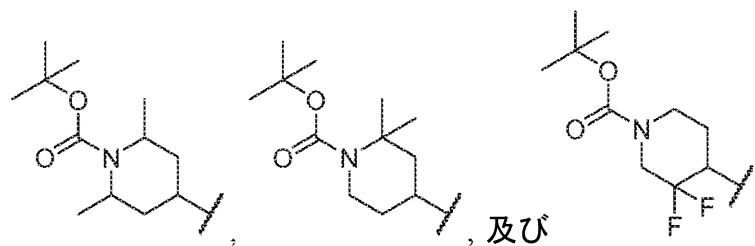
40

から選択される。

【 0 3 4 0】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 6】

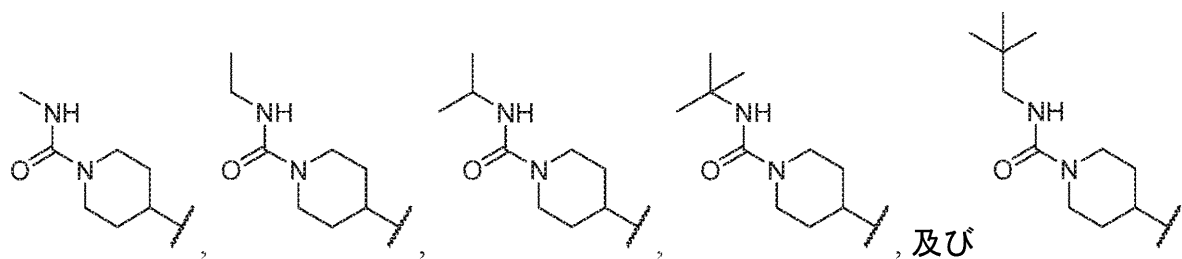


10

【 0 3 4 1】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 7】

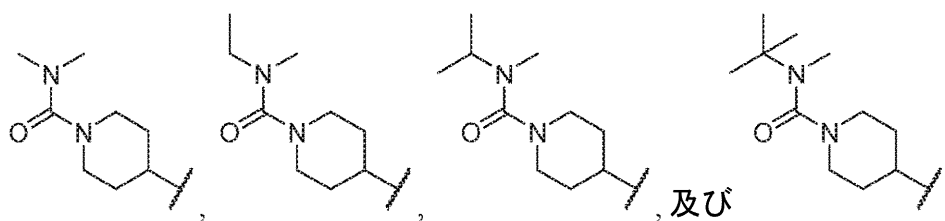


20

【 0 3 4 2】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 8】

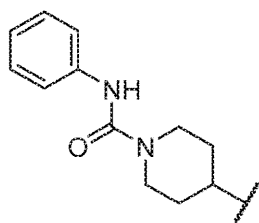


30

【 0 3 4 3】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 1 9 9】

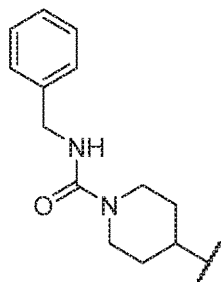


40

【 0 3 4 4】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 0 0】



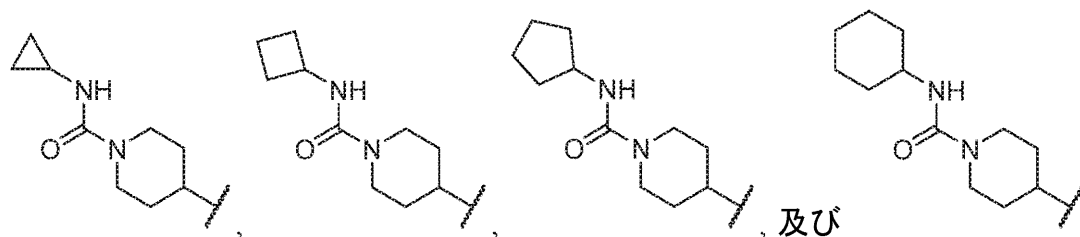
である。

10

【0 3 4 5】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 0 1】



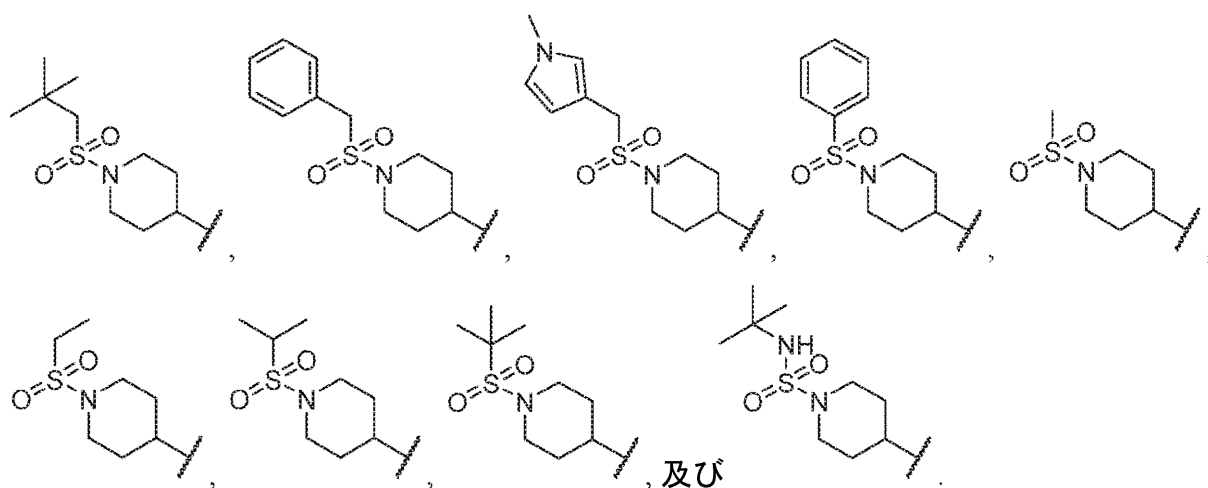
20

から選択される。

【0 3 4 6】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 0 2】



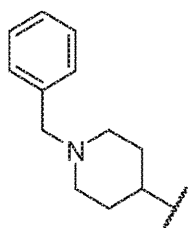
30

から選択される。

【0 3 4 7】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 0 3】

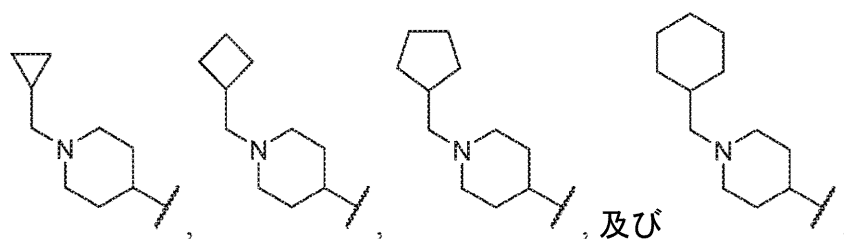


である。

50

【0 3 4 8】

一実施形態では、 R^{20} は、
【化204】

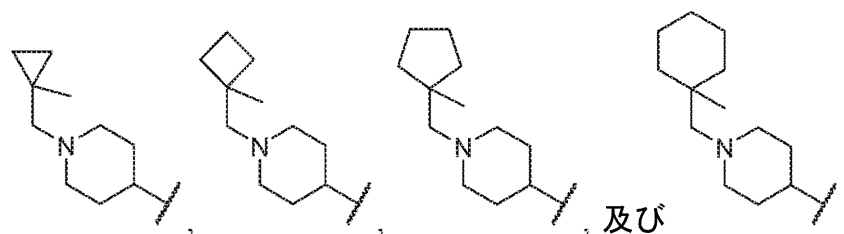


から選択される。

10

【0349】

一実施形態では、 R^{20} は、
【化205】

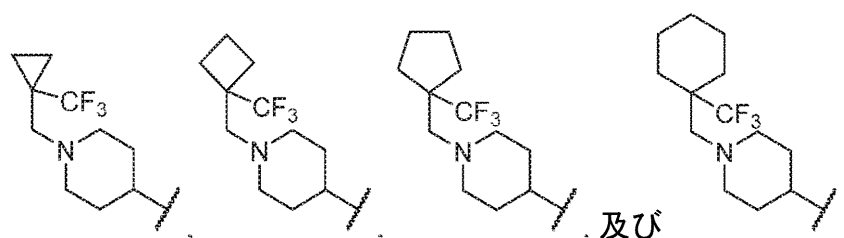


20

から選択される。

【0350】

一実施形態では、 R^{20} は、
【化206】

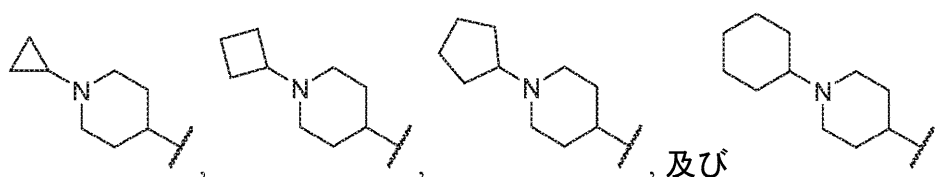


30

から選択される。

【0351】

一実施形態では、 R^{20} は、
【化207】

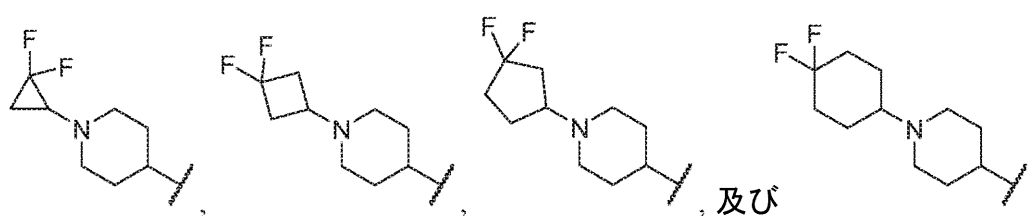


40

から選択される。

【0352】

一実施形態では、 R^{20} は、
【化208】



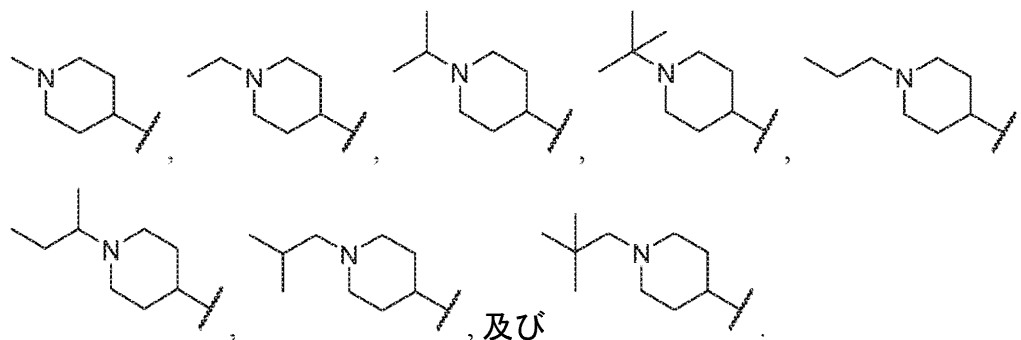
50

から選択される。

【0353】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化209】



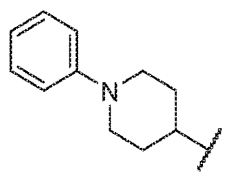
10

から選択される。

【0354】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化210】



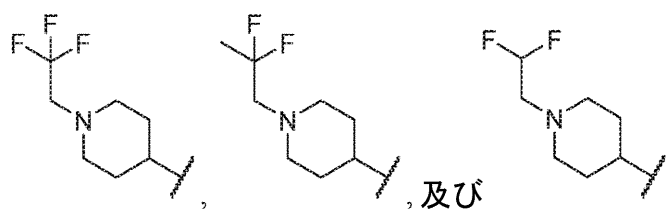
20

である。

【0355】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化211】



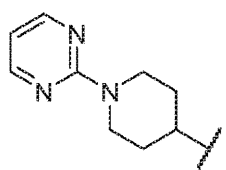
30

から選択される。

【0356】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化212】



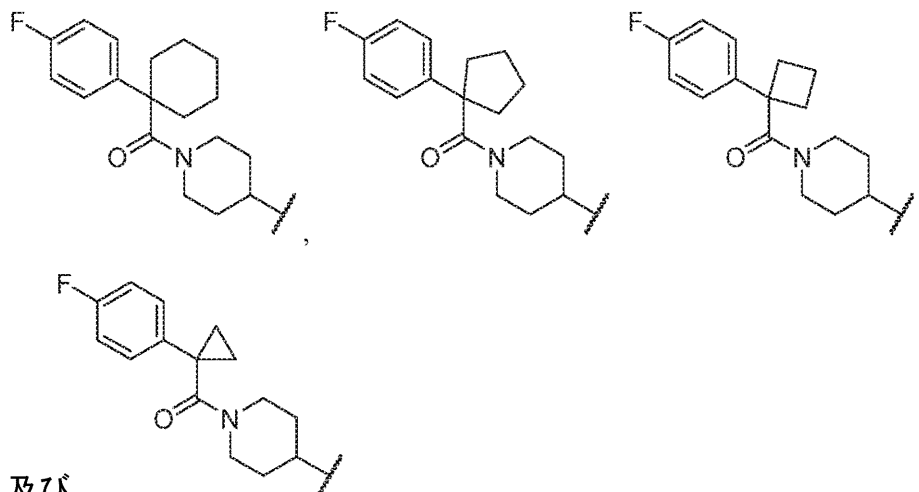
40

である。

【0357】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 1 3】



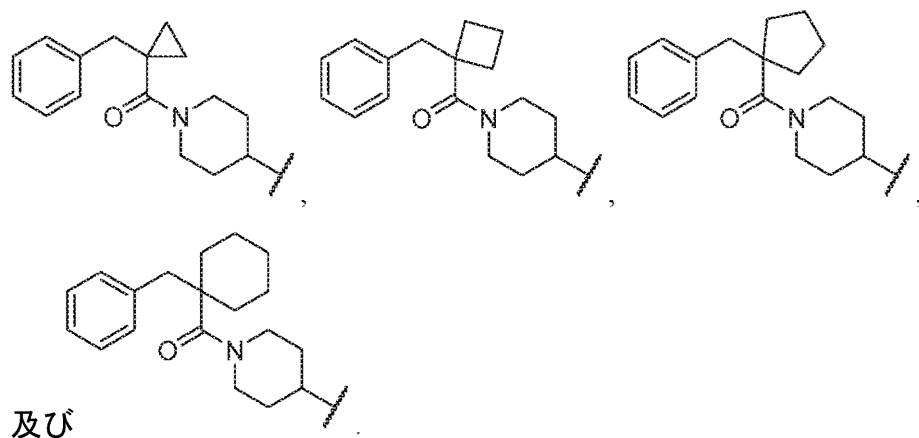
10

から選択される。

【0 3 5 8】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 1 4】



20

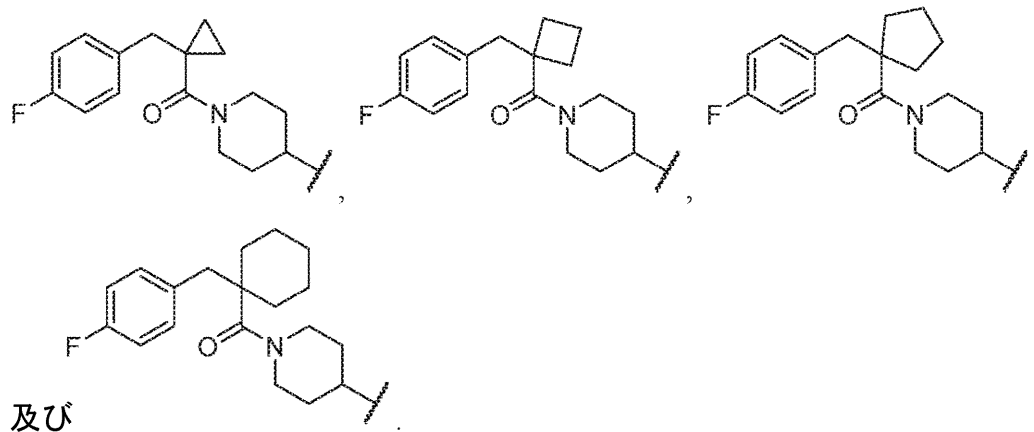
30

から選択される。

【0 3 5 9】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 1 5】



40

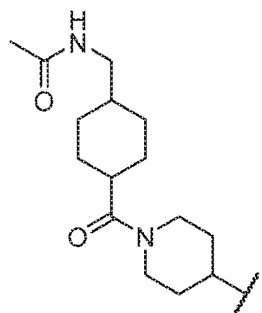
から選択される。

【0 3 6 0】

一実施形態では、 R^{20} は、

50

【化 2 1 6】



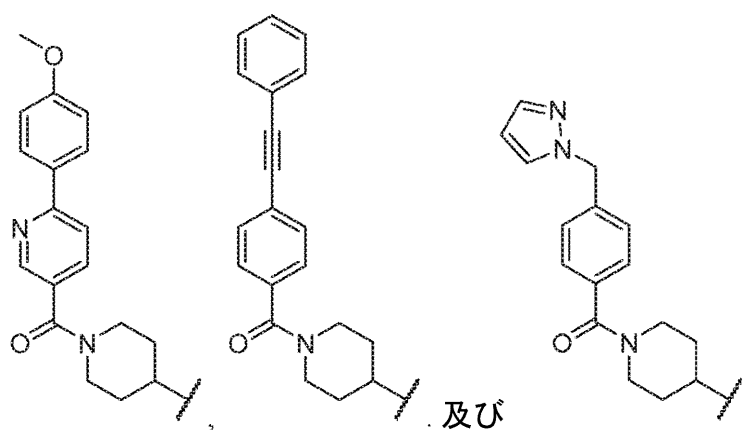
10

である。

【0 3 6 1】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 1 7】



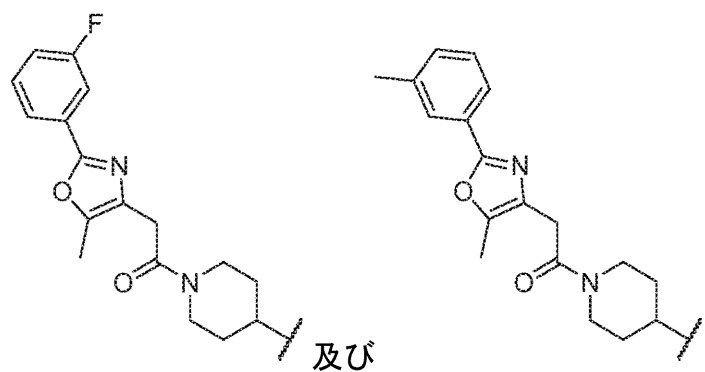
20

から選択される。

【0 3 6 2】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 1 8】



30

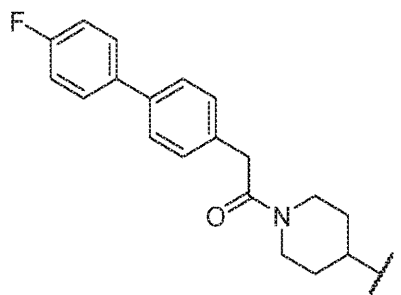
から選択される。

【0 3 6 3】

一実施形態では、 R^{20} は、

40

【化 2 1 9】



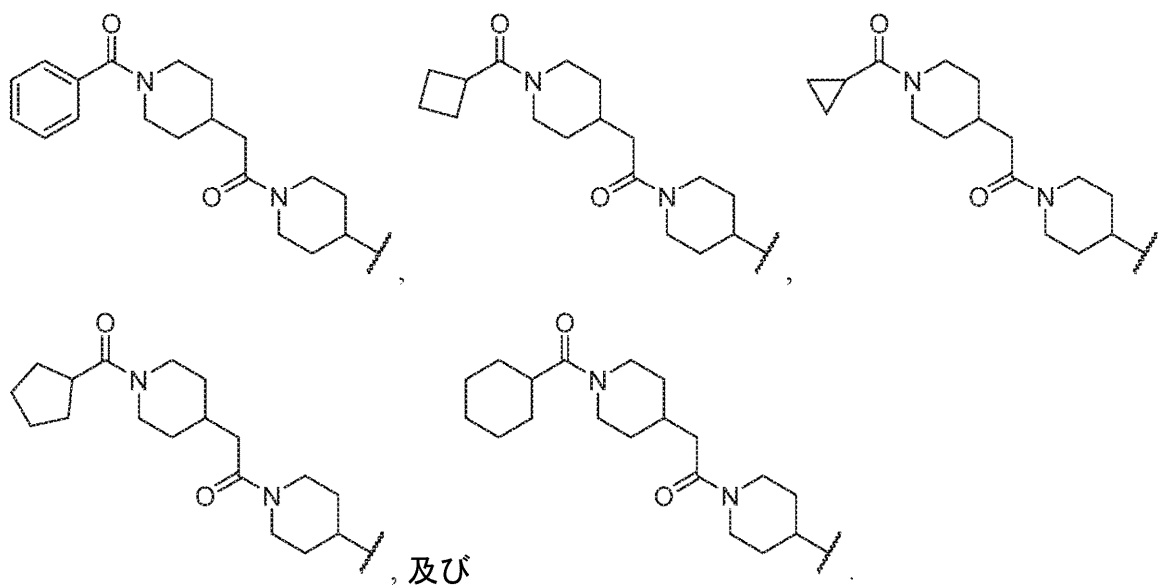
10

である。

【0 3 6 4】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 2 0】



20

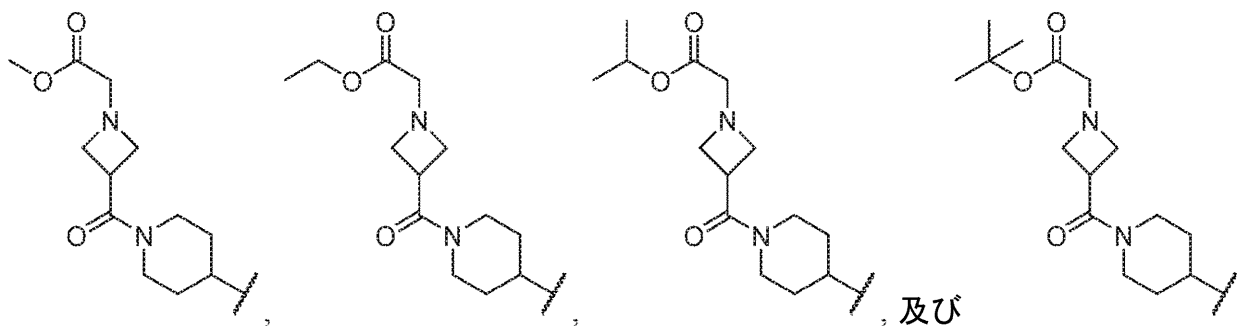
30

から選択される。

【0 3 6 5】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 2 1】



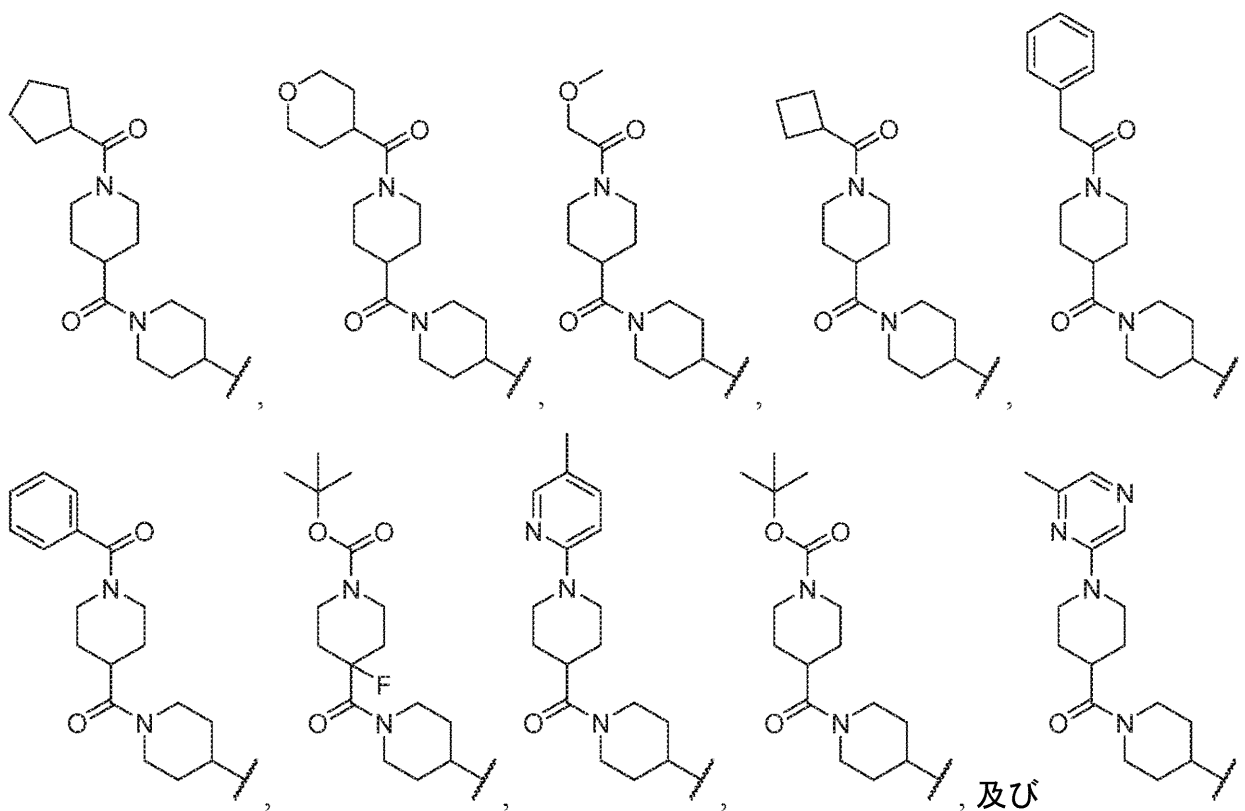
40

から選択される。

【0 3 6 6】

一実施形態では、 R^{20} は、

【化 2 2 2】

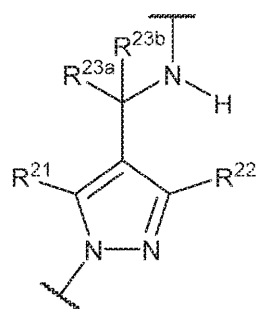


から選択される。

【0 3 6 7】

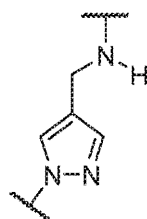
一実施形態では、

【化 2 2 3】



は、

【化 2 2 4】

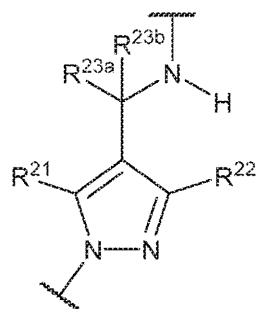


である。

【0 3 6 8】

一実施形態では、

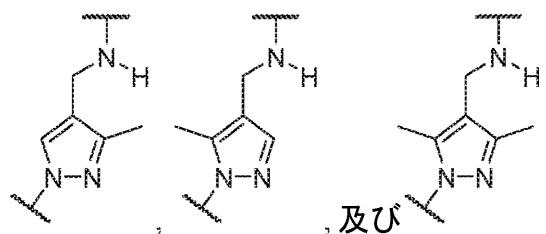
【化 2 2 5】



10

は、

【化 2 2 6】



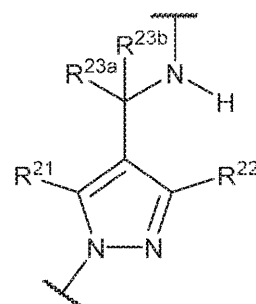
20

から選択される。

【0 3 6 9】

一実施形態では、

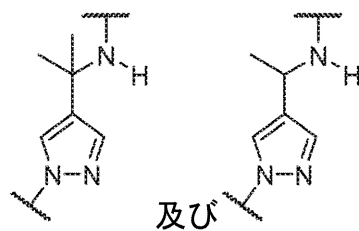
【化 2 2 7】



30

は、

【化 2 2 8】



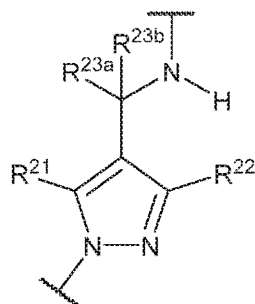
40

から選択される。

【0 3 7 0】

一実施形態では、

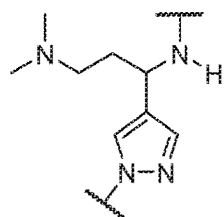
【化 2 2 9】



10

は、

【化 2 3 0】



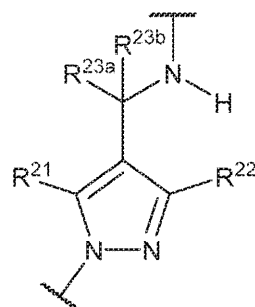
20

である。

【0 3 7 1】

一実施形態では、

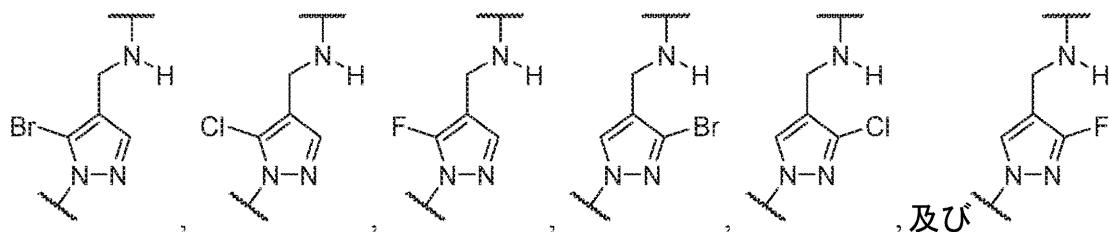
【化 2 3 1】



30

は、

【化 2 3 2】



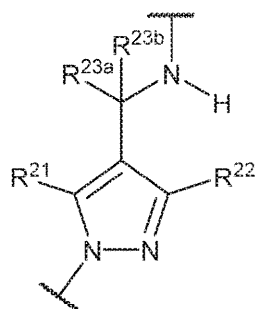
40

から選択される。

【0 3 7 2】

一実施形態では、

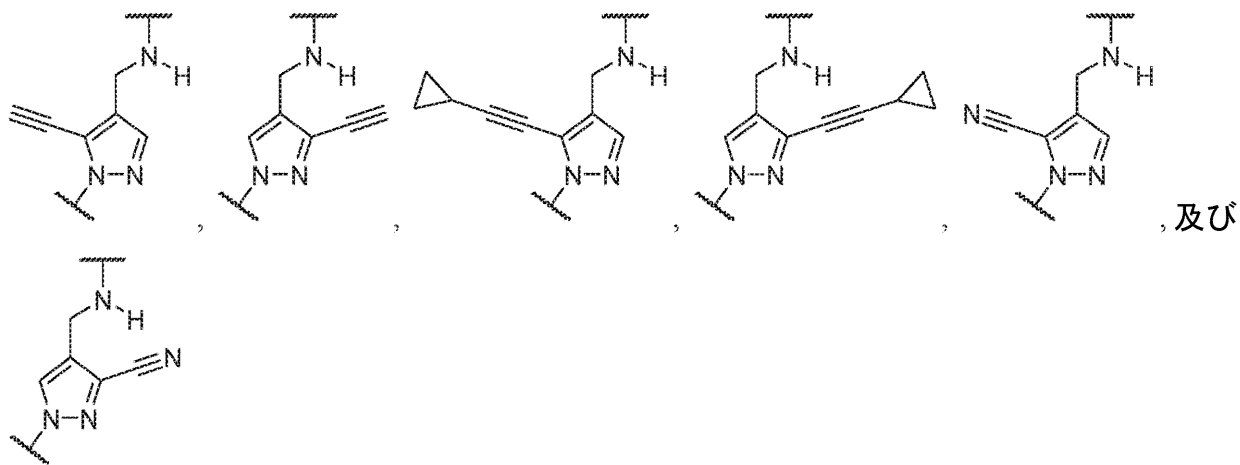
【化 2 3 3】



10

は、

【化 2 3 4】



20

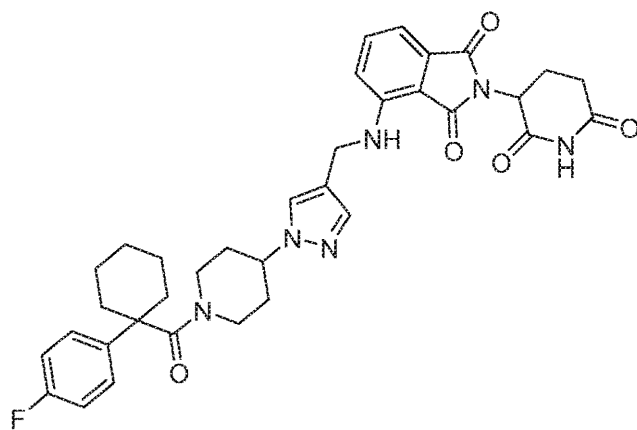
から選択される。

【0 3 7 3】

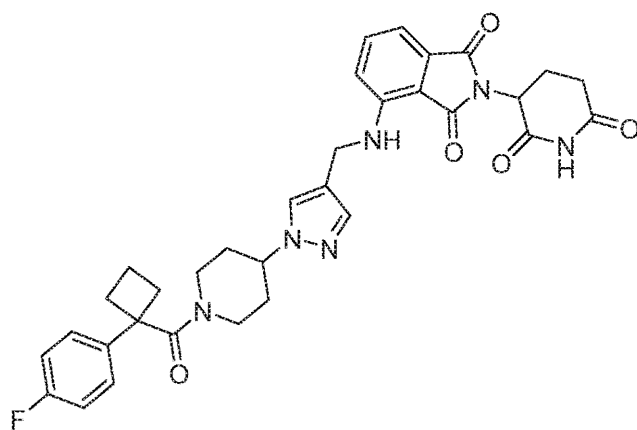
式 V の化合物の非限定的な例

一実施形態では、式 V の化合物は、

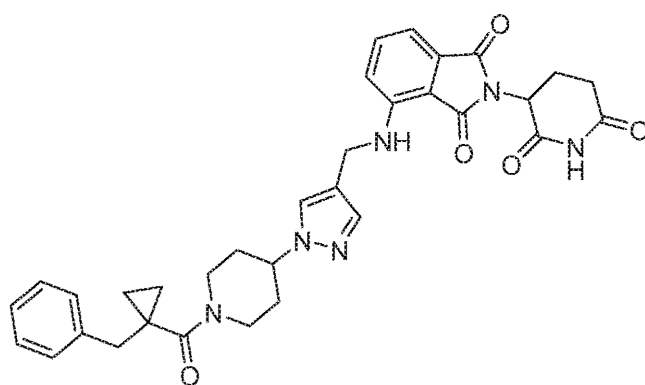
10

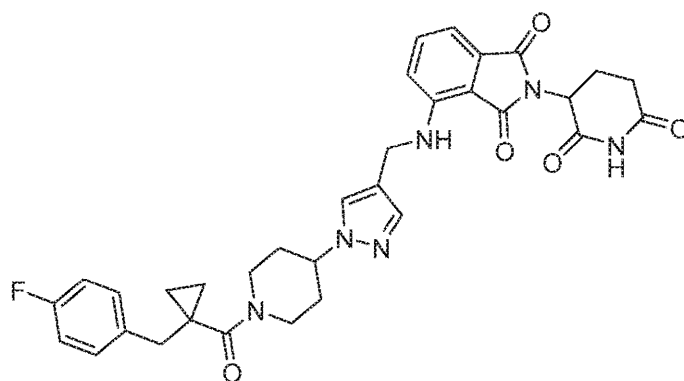


20

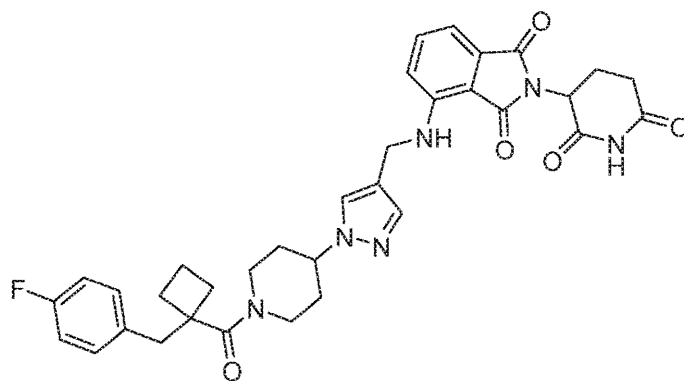


30

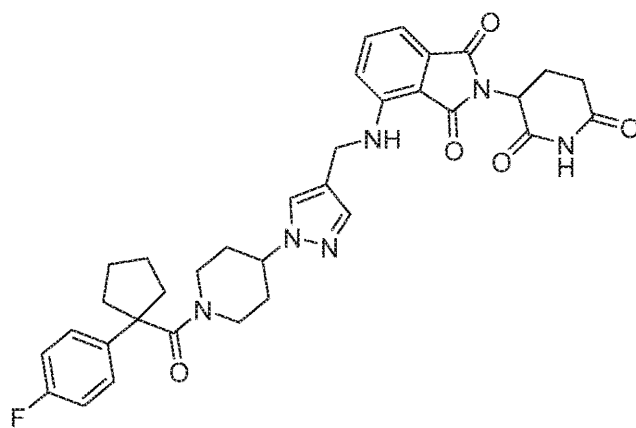




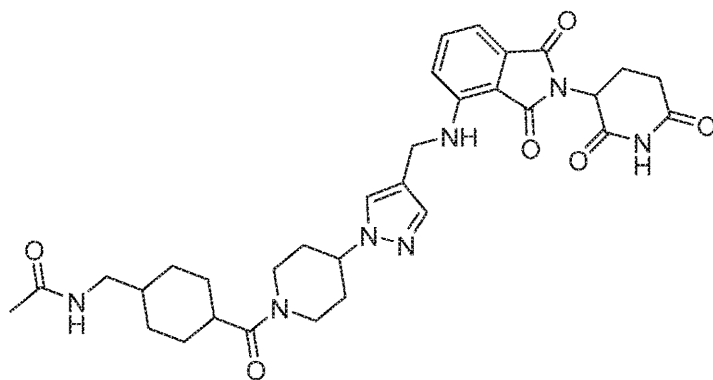
10



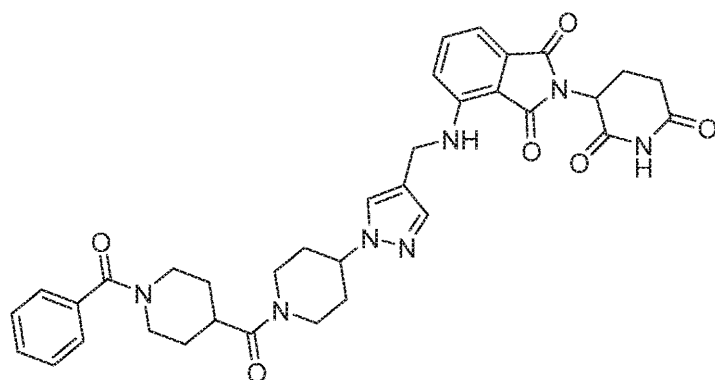
20



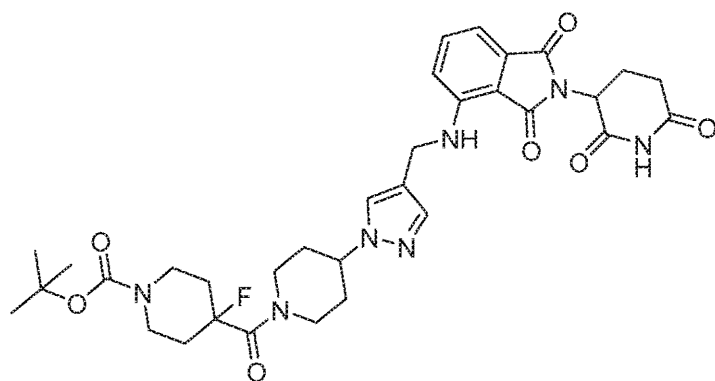
30



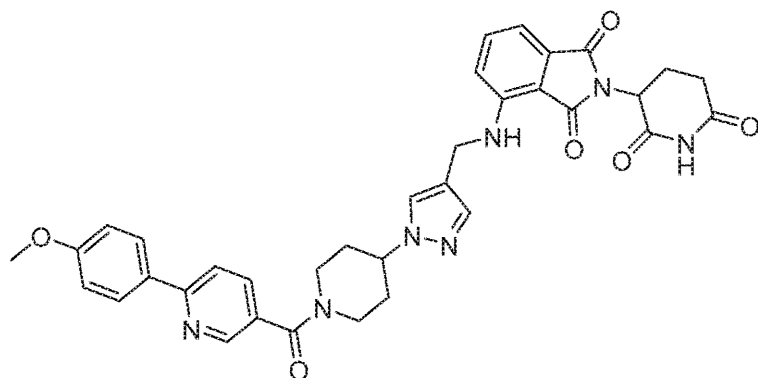
40



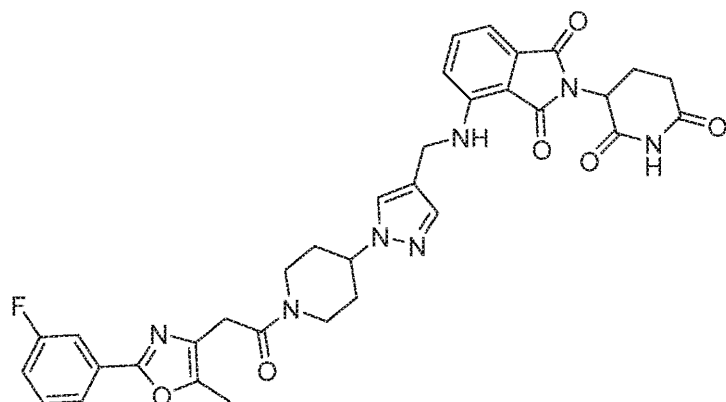
10



20

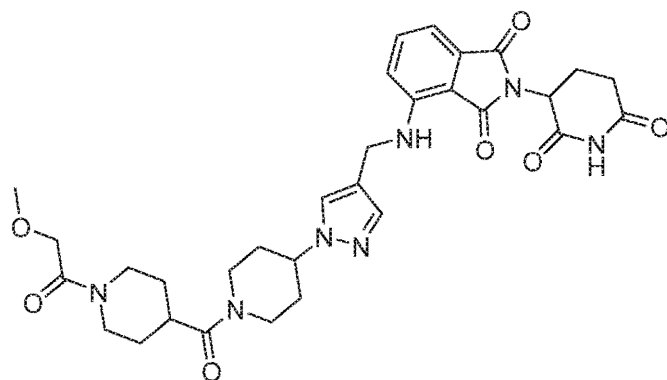


30

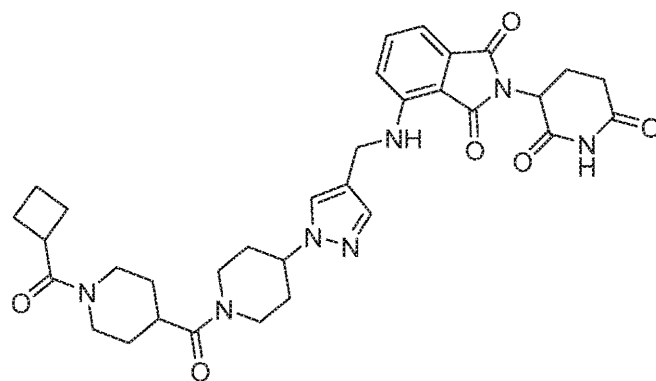


40

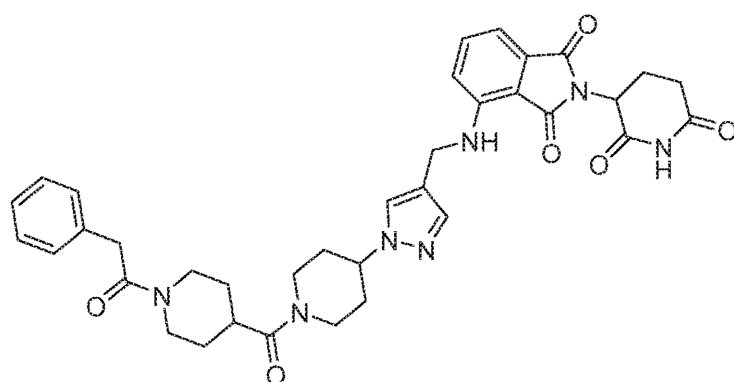




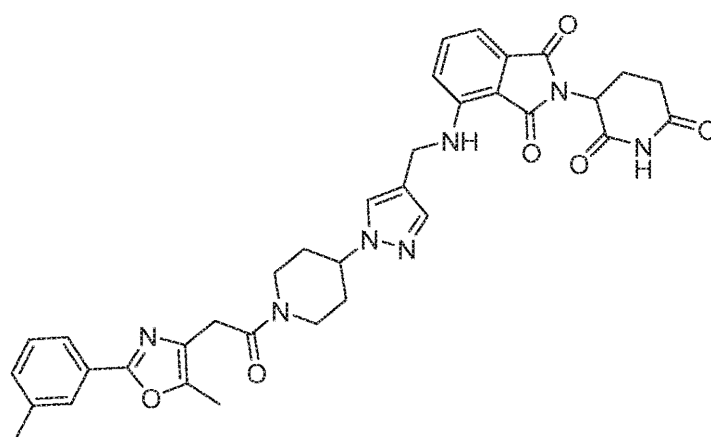
10



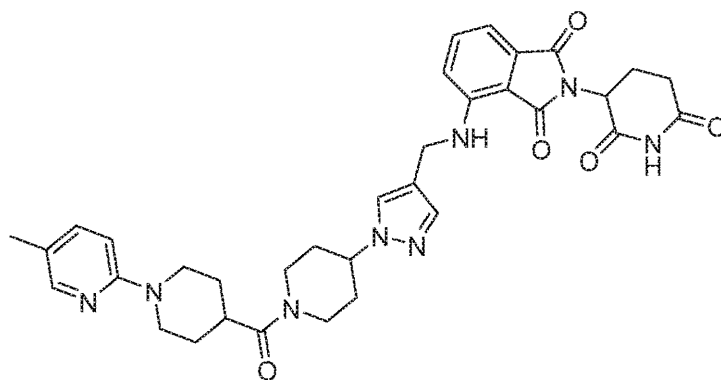
20



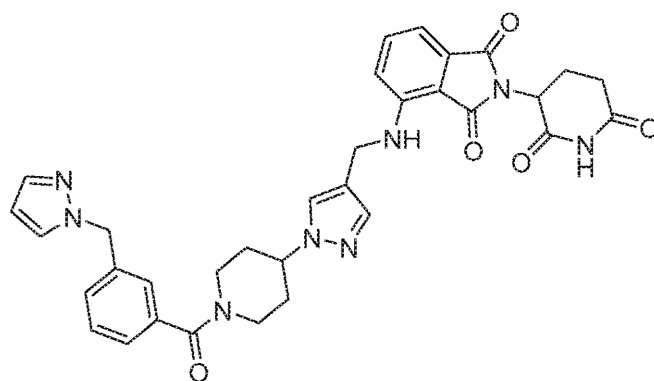
30



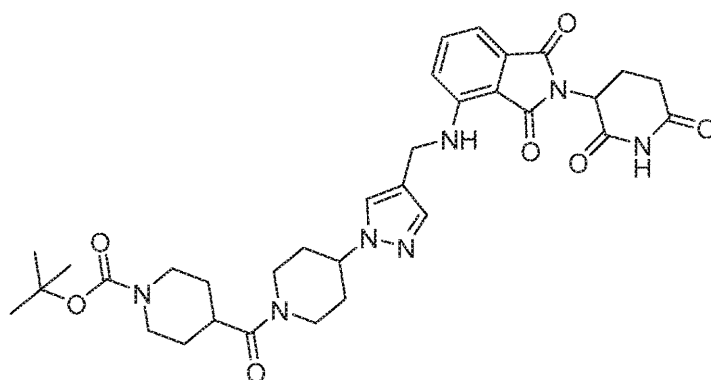
40



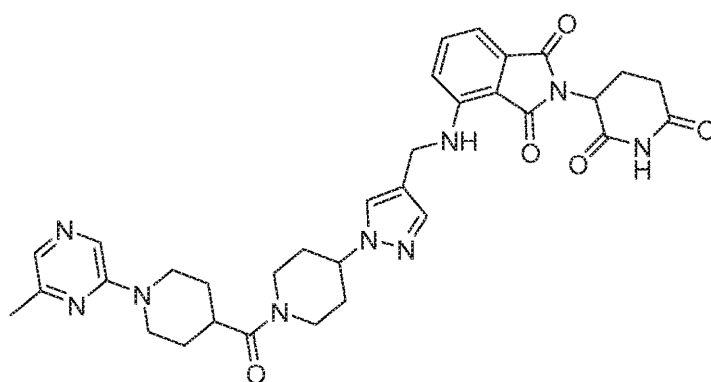
10



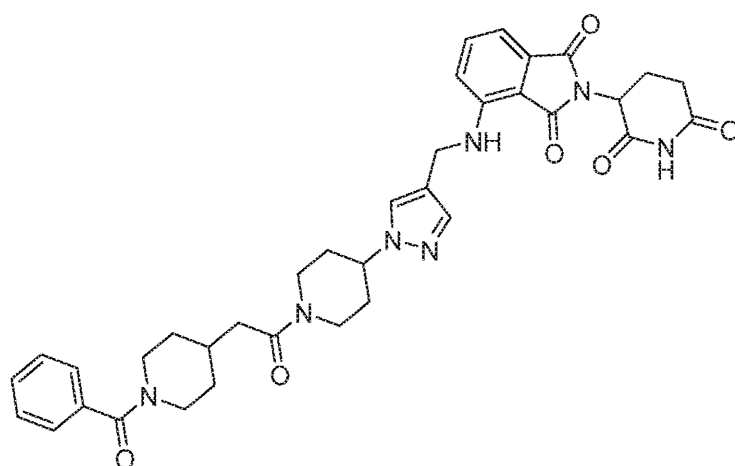
20



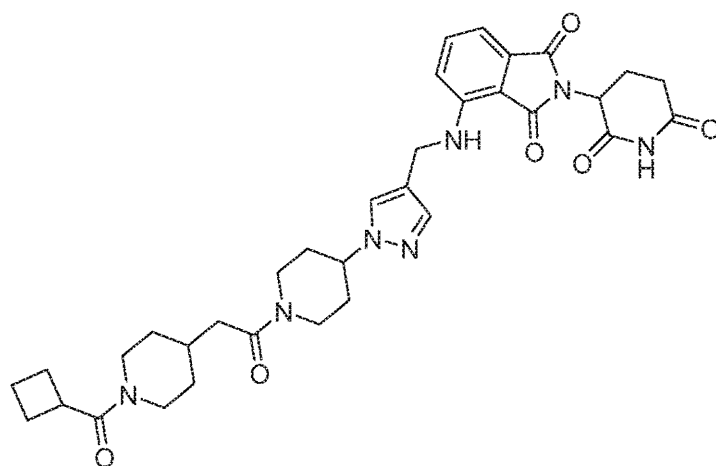
30



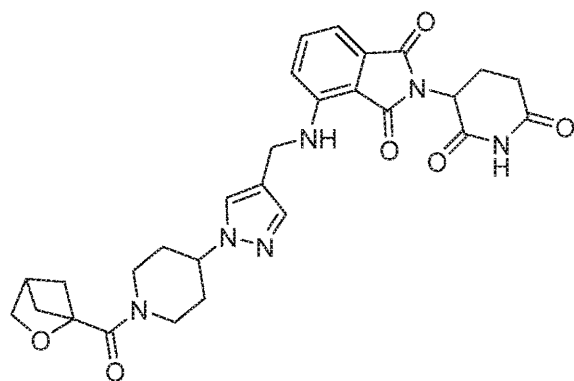
40



10

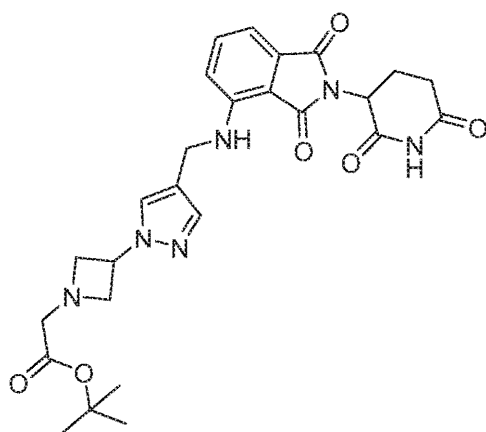


20



30

, 及び



40

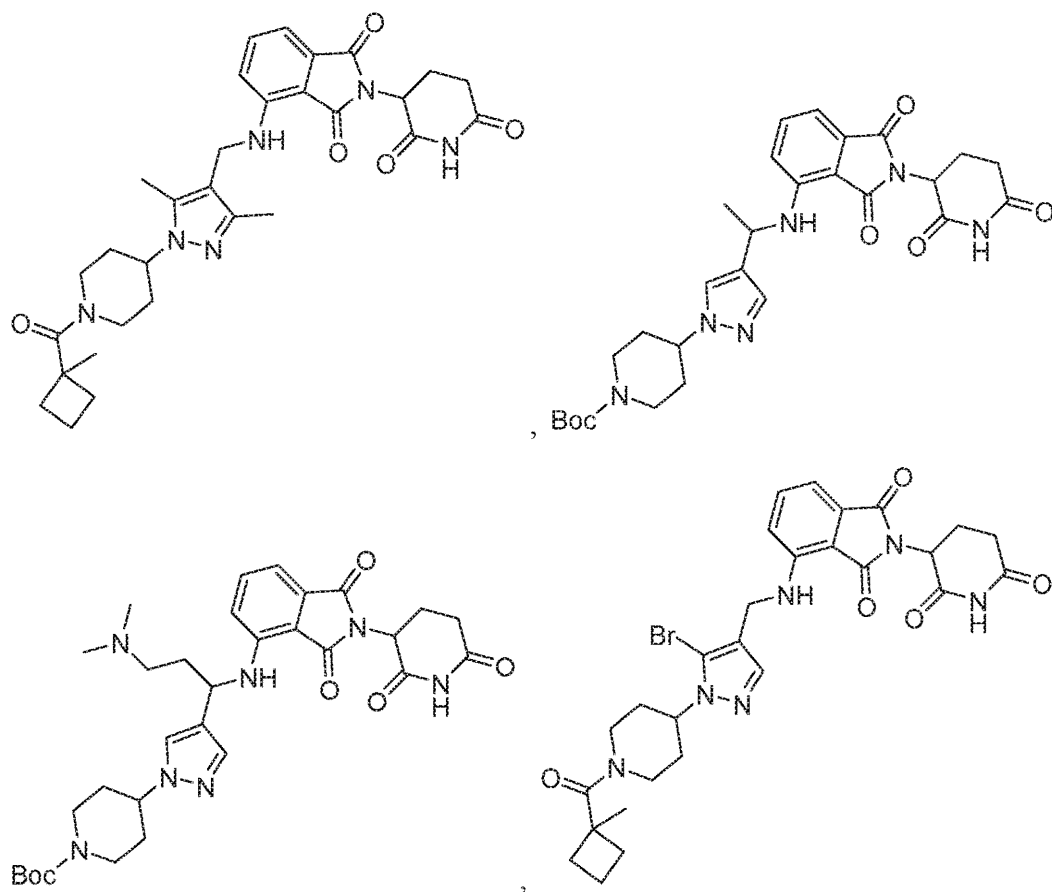
から選択される。

50

【0374】

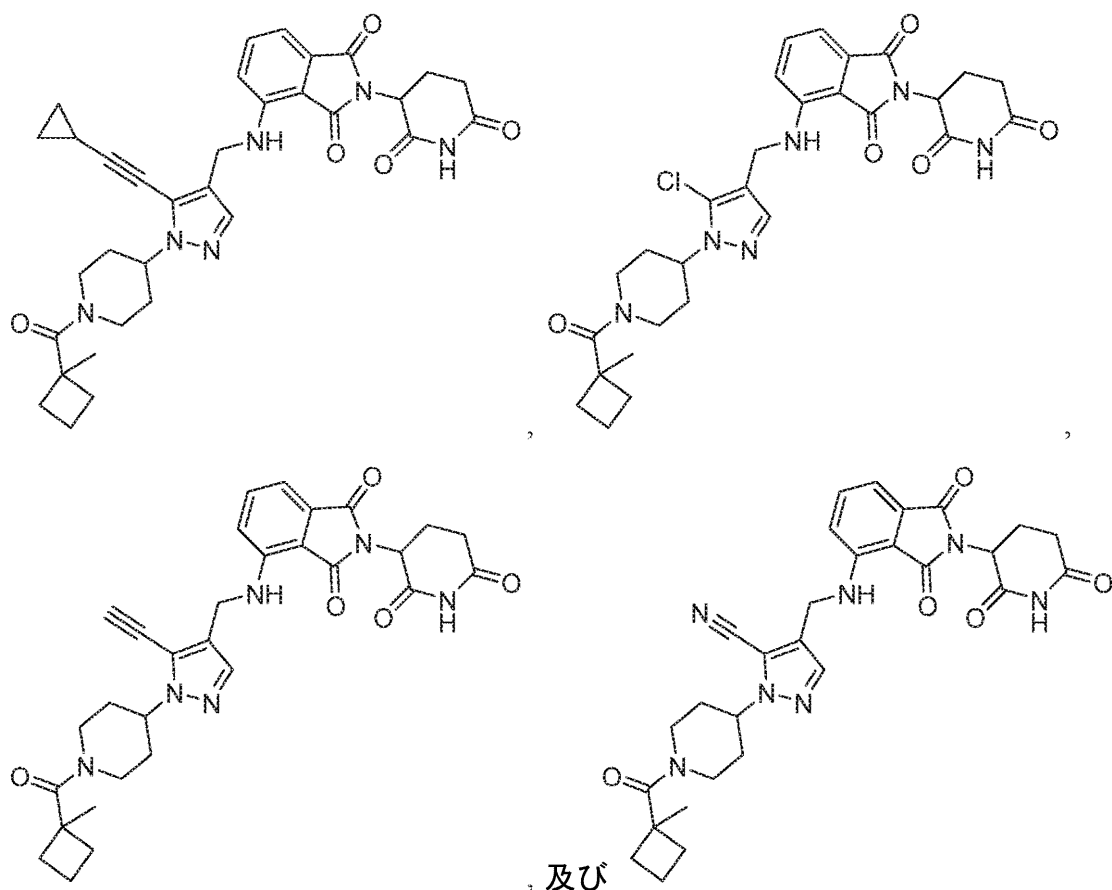
一実施形態では、式Vの化合物は、

【化236】



10

20



から選択される。

【 0 3 7 5 】

III. 治療方法

本明細書に記載の化合物はいずれも、本明細書に記載の任意の障害を治療するために、任意に薬学的に許容可能な担体中で、それを必要とするヒトを含む宿主の治療に有効量で 사용할ことができる。或る特定の実施形態では、方法は、任意に薬学的に許容可能な賦形剤、担体又はアジュバントを含む（すなわち、薬学的に許容可能な組成物）、有効量の本明細書に記載される活性化合物又はその塩を、任意に別の生物活性剤又は生物活性剤の組合せと組み合わせて又は交互に投与することを含む。

【 0 3 7 6 】

一実施形態では、式 I の化合物が本明細書に記載の障害の治療に使用される。

【 0 3 7 7 】

一実施形態では、式 I I の化合物が本明細書に記載の障害の治療に使用される。

【 0 3 7 8 】

一実施形態では、式 I I I の化合物が本明細書に記載の障害の治療に使用される。

【 0 3 7 9 】

一実施形態では、式 I V の化合物が本明細書に記載の障害の治療に使用される。

【 0 3 8 0 】

一実施形態では、式 V の化合物が本明細書に記載の障害の治療に使用される。

【 0 3 8 1 】

一実施形態では、式 V I の化合物が本明細書に記載の障害の治療に使用される。

【 0 3 8 2 】

一実施形態では、本発明の化合物によって治療される障害は、免疫調節障害（immunomodulatory disorder）である。一実施形態では、本発明の化合物によって治療される障害は、血管新生によって媒介される。一実施形態では、本発明の化合物によって治療される障害は、リンパ系に関連する。

【0383】

一実施形態では、任意に本明細書に記載される医薬組成物中の本発明の化合物又はその医薬塩は、ヒト等の患者に影響を及ぼす障害のメディエーターである I k a r o s 又は A i o l o s を分解するために使用される。本発明の化合物のいずれかによって得られるタンパク質レベルの制御は、細胞、例えば患者の細胞内のそのタンパク質のレベルを低下させるか、又は細胞内の下流のタンパク質のレベルを低下させることにより I k a r o s 又は A i o l o s によって変調される疾患状態又は病態の治療をもたらす。或る特定の実施形態では、方法は、任意に薬学的に許容可能な賦形剤、担体、アジュバントを含む（すなわち、薬学的に許容可能な組成物）、有効量の本明細書に記載される化合物を、任意に別の生物活性剤又は生物活性剤の組合せと組み合わせて又は交互に投与することを含む。

10

【0384】

一実施形態では、本発明の化合物は、サリドマイド、ポマリドミド又はレナリドミドによって治療可能な障害の治療に使用される。サリドマイド、ポマリドミド又はレナリドミドによって治療することができる障害の非限定的な例としては、良性腫瘍、新生物、腫瘍、癌、異常細胞増殖、免疫障害、炎症性障害、移植片対宿主拒絶反応、ウイルス感染、細菌感染、アミロイド系タンパク質症、タンパク質症又は線維性障害が挙げられる。

【0385】

「疾患状態」又は「病態」という用語は、任意の化合物に関連して使用される場合、細胞増殖等の I k a r o s 若しくは A i o l o s によって媒介される任意の疾患状態又は病態、又は I k a r o s 若しくは A i o l o s の下流のタンパク質によって媒介される任意の疾患状態又は病態を指すことを意図し、患者におけるかかるタンパク質の分解は、有益な療法又は症状の緩和を、それを必要とする患者にもたらし得る。場合によっては、疾患状態又は病態が治癒し得る。代替的な実施形態では、「疾患状態」又は「病態」は、レナリドミド、ポマリドミド又はサリドマイドが治療に使用される障害を指す。

20

【0386】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、リンパ腫、又はリンパ球性若しくは骨髄性の増殖障害若しくは異常を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で 사용할ことができる。例えば、本明細書に記載される化合物は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫を患う宿主に投与することができる。例えば、宿主は、限定されるものではないが、A I D S 関連リンパ腫；未分化大細胞リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；芽球性 N K 細胞リンパ腫；パーキットリンパ腫；パーキット様リンパ腫（小型非切れ込み核細胞性リンパ腫）；小型切れ込み核細胞性びまん性リンパ腫（D S C C L）；慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫；皮膚 T 細胞リンパ腫；びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫；腸症型 T 細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；肝脾 $\gamma - \delta$ T 細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；マントル細胞リンパ腫；辺縁帯リンパ腫；鼻性 T 細胞リンパ腫；小児リンパ腫；末梢性 T 細胞リンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；T 細胞白血病；形質転換リンパ腫；治療関連 T 細胞リンパ腫；ランゲルハンス細胞組織球症又はワルデンストレームマクログロブリン血症等の非ホジキンリンパ腫を患っていてもよい。

30

【0387】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫（C H L）、混合細胞型 C H L、リンパ球減少型 C H L、リンパ球豊富型 C H L、リンパ球優位型ホジキンリンパ腫又は結節性リンパ球優位型 H L 等のホジキンリンパ腫を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で 사용할ことができる。

40

【0388】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、免疫調節病態（immunomodulatory condition）を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で 사용할ことができる。免疫調

50

節病態の非限定的な例としては、関節炎、ループス、セリアック病、シェーグレン症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性硬化症、強直性脊椎炎、1型糖尿病、円形脱毛症、血管炎及び側頭動脈炎が挙げられる。

【0389】

或る特定の実施形態では、本発明の化合物を用いて治療される病態は、異常細胞増殖と関連する障害である。異常細胞増殖、特に過剰増殖は遺伝子突然変異、感染、毒素への曝露、自己免疫障害、及び良性又は悪性腫瘍の誘導を含む広範な要因の結果として生じる可能性がある。

【0390】

B細胞、T細胞及び／又はNK細胞の異常増殖は癌、増殖性障害及び炎症性／免疫疾患等の広範な疾患を生じる可能性がある。これらの障害のいずれかに苦しむ宿主、例えばヒトを有効量の本明細書に記載される化合物で治療して、症状の減少（緩和剤（palliative agent））又は基礎疾患の減少（疾患修飾剤（disease modifying agent））を達成することができる。

【0391】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、多発性骨髄腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MAL T）；小細胞型リンパ球性リンパ腫；びまん性低分化型リンパ球性リンパ腫；縦隔大細胞型B細胞リンパ腫；節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）；脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；又はリンパ腫様肉芽腫症；B細胞前リンパ球性白血病；有毛細胞白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病；びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫；有毛細胞白血病－亜型；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えばα重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病重鎖；形質細胞性骨髄腫；骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫；T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫；慢性炎症と関連するDLBCL；高齢者のエプスタインバーウイルス（EBV）＋DLBCL；原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫；原発性皮膚DLBCL下肢型；ALK＋大細胞型B細胞リンパ腫；形質芽細胞性リンパ腫；HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫；又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫等の特定のB細胞リンパ腫又は増殖性障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で

【0392】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、未分化リンパ腫キナーゼ（ALK）陽性、ALK陰性未分化大細胞リンパ腫若しくは原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；皮膚T細胞リンパ腫、例えば菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、原発性皮膚CD30＋T細胞リンパ増殖性障害；原発性皮膚進行性表皮向性CD8＋細胞傷害性T細胞リンパ腫；原発性皮膚γ－δT細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中細胞型CD4＋T細胞リンパ腫及びリンパ腫様丘疹症；成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）；芽球性NK細胞リンパ腫；腸管症型T細胞リンパ腫；肝脾γ－δT細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻性NK／T細胞リンパ腫；治療関連T細胞リンパ腫；例えば、固形臓器若しくは骨髄の移植後に生じるリンパ腫；T細胞前リンパ球性白血病；T細胞大顆粒リンパ球性白血病；NK細胞の慢性リンパ増殖性障害；急速進行性NK細胞白血病；小児の全身性EBV＋T細胞リンパ増殖性疾患（慢性活動性EBV感染と関連する）；種痘様水疱症様リンパ腫；成人T細胞白血病／リンパ腫；腸管関連T細胞リンパ腫；肝脾T細胞リンパ腫；又は皮下脂肪織炎様T細胞リンパ腫等のT細胞又はNK細胞リンパ腫を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用することができる。

10

20

30

40

50

【0393】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、白血病を有する宿主、例えばヒトを治療するために使用することができる。例えば、宿主は、限定されるものではないが、急性リンパ芽球性白血病（ALL）；急性骨髄性白血病（AML）；慢性リンパ球性白血病（CLL）；慢性骨髄性白血病（CML）；若年性骨髄単球性白血病（JMML）；有毛細胞白血病（HCL）；急性前骨髄球性白血病（AMLのサブタイプ）；大顆粒リンパ球性白血病；又は成人T細胞慢性白血病等のリンパ球又は骨髄起源の急性又は慢性白血病を患っているもよい。一実施形態では、患者は急性骨髄性白血病、例えば未分化AML（M0）；骨髄芽球性白血病（M1；最小限の細胞成熟を有する／有しない）；骨髄芽球性白血病（M2；細胞成熟を有する）；前骨髄球性白血病（M3又はM3亜型（M3V））；骨髄単球性白血病（M4又は好酸球増多症を伴うM4亜型（M4E））；単球性白血病（M5）；赤白血病（M6）；又は巨核芽球性白血病（M7）を患う。

10

【0394】

細胞過剰増殖と関連する多数の皮膚障害が存在する。例えば、乾癬は、概して肥厚鱗屑によって覆われたプラークを特徴とするヒト皮膚の良性疾患である。この疾患は、原因不明の表皮細胞の増殖増加に起因する。慢性湿疹も表皮の顕著な過剰増殖と関連する。皮膚細胞の過剰増殖に起因する他の疾患としては、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、疣贅、尋常性天疱瘡、日光角化症、基底細胞癌及び扁平上皮癌が挙げられる。

20

【0395】

他の過剰増殖性細胞障害としては、血管増殖障害、線維性障害、自己免疫障害、移植片対宿主拒絶反応、腫瘍及び癌が挙げられる。

【0396】

血管増殖性障害は、血管新生障害及び血管原性障害を含む。血管組織中のプラークの発生の過程での平滑筋細胞の増殖は、例えば再狭窄、網膜症及びアテローム性動脈硬化症を引き起こす。細胞移動及び細胞増殖の両方が動脈硬化病変の形成において役割を果たす。

【0397】

線維性障害は、細胞外基質の異常形成が原因であることが多い。線維性障害の例としては、肝硬変及びメサングウム増殖性細胞障害が挙げられる。肝硬変は、肝臓瘢痕の形成を生じる細胞外基質構成要素の増加を特徴とする。肝硬変は、肝臓の硬変等の疾患を引き起こす可能性がある。肝臓瘢痕を生じる細胞外基質の増加は、肝炎等のウイルス感染に起因する可能性もある。脂質細胞が肝硬変において重要な役割を果たすようである。

30

【0398】

メサングウム障害は、メサングウム細胞の異常増殖によって引き起こされる。メサングウム過剰増殖性細胞障害には、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症症候群、移植片拒絶反応及び糸球体症等の様々なヒト腎疾患が含まれる。

【0399】

増殖性成分による別の疾患は関節リウマチである。関節リウマチは概して、自己反応性T細胞の活性と関連し、コラーゲン及びIgEに対して産生される自己抗体に起因すると考えられる自己免疫疾患とみなされる。

40

【0400】

異常細胞増殖性成分を含み得る他の障害としては、ベーチェット症候群、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、虚血性心疾患、透析後症候群、白血病、後天性免疫不全症候群、血管炎、脂質性組織球増殖症、敗血性ショック及び一般的な炎症が挙げられる。

【0401】

本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、骨髄増殖性障害（MPD）、真性赤血球増加症（PV）、本態性血小板血症（ET）、骨髄線維症を伴う骨髄化生（MMM）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、好酸球増加症候群（HES）、全身性肥満細胞症（SMCD）等の増殖性病態を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用することができる。別の実施形態で

50

は、本明細書で提供される化合物は、原発性骨髓線維症、真性赤血球増加症後骨髓線維症、本態性血小板血症後骨髓線維症及び二次性急性骨髓性白血病の治療に有用である。

【0402】

一実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（RARS）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血－血小板増多症（RARS-t）、多血球系異形成及び環状鉄芽球を伴うRCMD（RCMD-RS）を含む多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（RCMD）、芽球増加を伴う不応性貧血I（RAEB-I）及びII（RAEB-II）、5q-症候群、小児不応性血球減少症等の骨髓異形成症候群（MDS）を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用する事ができる。

10

【0403】

一実施形態では、本発明の化合物は、Ikaros若しくはAiolosの直接分解、又はIkaros若しくはAiolosの下流のタンパク質の転写調節の変化のいずれかによって治療効果をもたらすことができる。

【0404】

「新形成（neoplasia）」又は「癌」という用語は、癌性又は悪性新生物、すなわち、多くの場合、正常よりも急速に細胞増殖によって成長し、新たな成長を開始させた刺激が停止した後も成長し続ける異常組織の形成及び成長をもたらす病理過程を指すために使用される。悪性新生物は、構造的構成及び正常組織との機能的協調の部分的又は完全な欠如を示し、殆どが周辺組織に侵入し、幾つかの部位に転移し、除去を試みた後も再発する可能性があり、適切に治療しなければ患者の死亡を引き起こす。本明細書で使用される場合、新形成という用語は、全ての癌性疾患状態を記載するために使用され、悪性血液原性腫瘍、腹水腫瘍及び固形腫瘍と関連する病理過程を含む又は包含する。単独での又は少なくとも1つの付加的な抗癌剤と組み合わせた本化合物によって治療することができる例示的な癌としては、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、並びに腎細胞癌、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頸部、卵巣、脾臓、前立腺及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髓増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カボジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髓芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経繊維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、脾癌、胃癌、肝癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍及び奇形癌が挙げられる。本発明による化合物を用いて治療することができる付加的な癌としては、例えばT細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-L）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL及びフィラデルフィア染色体陽性CMLが挙げられる。

20

30

【0405】

本発明による開示の化合物を用いて治療することができる付加的な癌としては、例えば急性顆粒球性白血病、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髓性白血病（AML）、腺癌、腺肉腫、副腎癌、副腎皮質癌、肛門癌、未分化星状細胞腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、B細胞リンパ腫、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髓癌、腸癌、脳癌、脳幹グリオーマ、乳癌、トリプル（エストロゲン、プロゲステロン及びHER-2）ネガティブ乳癌、ダブルネガティブ乳癌（エストロゲン、プロゲステロン及びHER-2の2つが陰性である）、シングルネガティブ（エストロゲン、プロゲステロン及びHER-2の1つが陰性である）、エストロゲン受容体陽性、HER2陰性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、転移性乳癌、ルミナルA乳癌、ルミナルB乳癌、Her2陰性乳癌、HER2陽性又は陰性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、プ

40

50

ロゲステロン受容体陽性乳癌、再発乳癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、胆管癌、軟骨肉腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚リンパ腫、皮膚黒色腫、びまん性星状細胞腫、非浸潤性乳管癌（DCIS）、子宮内膜癌、上衣腫、類上皮肉腫、食道癌、ユーイング肉腫、肝外胆管癌、眼癌、ファローピウス管癌、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管癌、消化管カルチノイド癌、消化管間質腫瘍（GIST）、胚細胞腫瘍、多形性膠芽腫（GBM）、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、血管内皮腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、浸潤性乳管癌（IDC）、浸潤性小葉癌（ILC）、炎症性乳癌（IBC）、腸癌、肝内胆管癌、侵襲性／浸潤性乳癌、膵島細胞癌、顎癌、カポジ肉腫、腎癌、喉頭癌、平滑筋肉腫、軟膜転移、白血病、口唇癌、脂肪肉腫、肝癌、非浸潤性小葉癌、低悪性度星状細胞腫、肺癌、リンパ節癌、リンパ腫、男性乳癌、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、間葉性軟骨肉腫、間葉性（mesenchymous）中皮腫、転移性乳癌、転移性黒色腫、転移性扁平上皮頸部癌、混合神経膠腫、単胚葉性奇形腫（monodermal teratoma）、口癌（mouth cancer）、粘液癌、粘膜黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、鼻腔癌、鼻咽腔癌、頸部癌、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍（NET）、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（NSCLC）、燕麦細胞癌、眼癌、眼内黒色腫、乏突起膠腫、口部癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨原性肉腫、骨肉腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣原発性腹膜癌、卵巣性索間質腫瘍、ページェット病、膵癌、乳頭状癌、副鼻腔癌、副甲状腺癌、骨盤癌、陰茎癌、末梢神経癌、腹膜癌、咽頭癌、褐色細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、松果体部腫瘍、松果体芽腫、脳下垂体癌、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、軟部組織肉腫、骨の肉腫（bone sarcoma）、肉腫、副鼻腔癌、皮膚癌、小細胞肺癌（SCLC）、小腸癌、脊椎癌、脊柱癌、脊髄癌、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、T細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫／胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃腺癌、移行上皮癌、卵管癌、管状癌（tubular carcinoma）、診断未確定の癌、尿管癌、尿道癌、子宮腺癌、子宮癌、子宮肉腫、陰癌、外陰癌、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、T細胞性リンパ芽球性リンパ腫（T-L）、末梢性T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病、Pre-B ALL、Pre-Bリンパ腫、大細胞型B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、B細胞ALL、フィラデルフィア染色体陽性ALL、フィラデルフィア染色体陽性CML、若年性骨髄単球性白血病（JMML）、急性前骨髄球性白血病（AMLのサブタイプ）、大顆粒リンパ球性白血病、成人T細胞慢性白血病、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（MALT）、小細胞型リンパ球性リンパ腫、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫（NMZL）；脾辺縁帯リンパ腫（SMZL）；血管内大細胞型B細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；又はリンパ腫様肉芽腫症；B細胞前リンパ球性白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病、びまん性赤脾髄小型B細胞リンパ腫；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えばα重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、T細胞／組織球豊富型大細胞型B細胞リンパ腫、慢性炎症と関連するDLBCL；高齢者のエプスタインバーウイルス（EBV）＋DLBCL；原発性縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、原発性皮膚DLBCL下肢型、ALK＋大細胞型B細胞リンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫；HHV8関連多中心性キャスルマン病に生ずる大細胞型B細胞リンパ腫；びまん性大細胞型B細胞リンパ腫の中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫、又はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間的な特徴を有する分類不能B細胞リンパ腫が挙げられる。一実施形態では、障害は腺様嚢胞癌である。一実施形態では、障害はNUT正中線癌である。

【0406】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体も若しくはプロドラッグは、自己免疫障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用する事ができる。例としては、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）；アジソン病；無ガンマグロブリン血症；円形脱毛症；筋萎縮性側索硬化症（ルーゲーリ

10

20

30

40

50

ック病とも呼ばれる；運動ニューロン疾患）；強直性脊椎炎；抗リン脂質抗体症候群；抗合成酵素症候群；アトピー性アレルギー；アトピー性皮膚炎；自己免疫性再生不良性貧血；自己免疫性関節炎；自己免疫性心筋症；自己免疫性腸症；自己免疫性顆粒球減少症；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性肝炎；自己免疫性副甲状腺機能低下症；自己免疫性内耳疾患；自己免疫性リンパ増殖症候群；自己免疫性心筋炎；自己免疫性脾炎；自己免疫性末梢神経障害；自己免疫性卵巣不全；多腺性自己免疫症候群；自己免疫性プロゲステロン皮膚炎；自己免疫性血小板減少性紫斑病；自己免疫性甲状腺障害；自己免疫性蕁麻疹；自己免疫性ブドウ膜炎；自己免疫性血管炎；バロー病（Balo disease）／バロー同心円性硬化症；ベーチェット病；ベルガー病；ビッカースタッフ脳炎；ブラウ症候群；水疱性類天疱瘡；癌；キャッスルマン病；セリアック病；シャーガス病；慢性炎症性脱髄性多発神経炎；慢性炎症性脱髄性多発神経炎；慢性閉塞性肺疾患；慢性再発性多発性骨髄炎；チャークーストラウス症候群；癩痕性類天疱瘡；コーガン症候群；寒冷凝集素症；補体成分2欠損症；接触皮膚炎；頭蓋動脈炎；CREST症候群；クローン病；クッシング症候群；皮膚白血球破碎性血管炎；デゴス病；ダーカム病；疱疹状皮膚炎；皮膚筋炎；1型糖尿病；びまん性皮膚全身性硬化症；円板状エリテマトーデス；ドレスラー症候群；薬剤誘発性ループス；湿疹；子宮内膜症；付着部炎関連関節炎；好酸球性筋膜炎；好酸球性胃腸炎；好酸球性肺炎；後天性表皮水疱症；結節性紅斑；胎児赤芽球症；本態性混合型クリオグロブリン血症；エヴァンズ症候群；外因性及び内因性反応性気道疾患（喘息）；進行性骨化性線維異形成症；線維化性肺肺炎（又は特発性肺線維症）；胃炎；胃腸類天疱瘡；糸球体腎炎；グッドパスチャー症候群；グレーブス病；ギラン＝バレー症候群（GBS）；橋本脳症；橋本病；溶血性貧血；ヘノッホ＝シェーンライン紫斑病；妊娠性疱疹（妊娠性類天疱瘡）；化膿性汗腺炎；ヒューズ＝ストーヴィン症候群；低ガンマグロブリン血症；特発性炎症性脱髄疾患；特発性肺線維症；特発性血小板減少性紫斑病；IgA腎症；免疫性糸球体腎炎；免疫性腎炎；免疫性肺炎；封入体筋炎；炎症性腸疾患；間質性膀胱炎；若年性特発性関節炎、別名若年性関節リウマチ；川崎病；ランバート＝イートン筋無力症候群；白血球破碎性血管炎；扁平苔癬；硬化性苔癬；線状IgA病（LAD）；ルポイド肝炎、別名自己免疫性肝炎；エリテマトーデス；マジード症候群；顕微鏡的多発性血管炎；ミラー＝フィッシャー症候群；混合性結合組織病；限局性強皮症；ムッハー＝ハーベルマン病、別名急性痘瘡状苔癬状粧糠疹；多発性硬化症；重症筋無力症；筋炎；メニエール病；ナルコレプシー；視神経脊髄炎（デビック病とも呼ばれる）；ニューロミオトニア；眼部癩痕性類天疱瘡；オプソクロノスミオクロノス症候群；オード甲状腺炎（Ord's thyroiditis）；回帰性リウマチ；PANDAS（小児自己免疫性溶連菌関連性神経精神障害）；傍腫瘍性小脳変性症；発作性夜間血色素尿症（PNH）；バリー＝ロンバーク症候群；扁平部炎；パーソナージュ＝ターナー症候群；尋常性天疱瘡；静脈周囲性脳脊髄炎；悪性貧血；POEMS症候群；結節性多発動脈炎；リウマチ性多発筋痛症；多発性筋炎；原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；進行性炎症性ニューロパチー；乾癬；乾癬性関節炎；赤芽球癆；壊疽性膿皮症；ラスムッセン脳炎；レイノー現象；ライター症候群；再発性多発性軟骨炎；むずむず脚症候群；後腹膜線維症；リウマチ熱；関節リウマチ；サルコイドーシス；統合失調症；シュミット症候群；シュニッツラー症候群；強膜炎；強皮症；硬化性胆管炎；血清病；シェーグレン症候群；脊椎関節症；スティッフ＝パーソン症候群；スティール病；亜急性細菌性心内膜炎（SBE）；スザック症候群；スイート症候群；シデナム舞踏病；交感性眼炎；全身性エリテマトーデス；高安動脈炎；側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られる）；血小板減少症；トロサー＝ハント症候群；横断性脊髄炎；潰瘍性大腸炎；未分化結合組織病；未分化脊椎関節症；蕁麻疹様血管炎；血管炎；白斑；エプスタイン＝バーウイルス（EBV）、B型肝炎、C型肝炎、HIV、HTLV-1、水痘帯状疱疹ウイルス（VZV）及びヒトパピローマウイルス（HPV）等のウイルス性疾患；又はウェゲナー肉芽腫症が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態では、自己免疫疾患は、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、慢性疼痛及び鼻炎によるものを含むアレルギー状態である。

皮膚接触過敏症及び喘息は、顕著な罹患率を伴い得る免疫応答のほんの二例である。他にはアトピー性皮膚炎、湿疹、シェーグレン症候群に続発する乾性角結膜炎を含むシェーグレン症候群、円形脱毛症、節足動物刺咬反応によるアレルギー応答、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎及び蕁麻疹が挙げられる。これらの病態は、以下の症状又は兆候のいずれか1つ以上を生じる可能性がある：掻痒、腫脹、発赤、水疱、痂皮形成、潰瘍形成、疼痛、落屑、ひび割れ、脱毛、癬痕化、又は皮膚、眼若しくは粘膜に生じる体液の滲出。

【0408】

アトピー性皮膚炎及び湿疹では、概して皮膚への免疫介在性白血球浸潤（特に単核細胞、リンパ球、好中球及び好酸球の浸潤）がこれらの疾患の発症に重要に寄与する。慢性湿疹も表皮の顕著な過剰増殖と関連する。免疫介在性白血球浸潤は、喘息では気道、乾性角結膜炎では眼の涙腺（tear producing gland）のように皮膚以外の部位にも生じる。

【0409】

本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体変異体若しくはプロドラッグは、乾癬（例えば、尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、皮膚発疹、皮膚刺激、皮膚感作（例えば、接触皮膚炎又はアレルギー性接触皮膚炎）等の皮膚障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用する事ができる。例えば、幾つかの医薬品を含む或る特定の物質は、局所的に適用した場合に皮膚感作を引き起こす可能性がある。幾つかの実施形態では、皮膚障害は、本明細書に開示の化合物と組み合わせた当該技術分野で既知の化合物の局所投与によって治療される。非限定的な一実施形態では、本発明の化合物は接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、湿疹様皮膚炎、乾癬、シェーグレン症候群に続発する乾性角結膜炎を含むシェーグレン症候群、円形脱毛症、節足動物刺咬反応によるアレルギー応答、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、喘息、アレルギー性喘息、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎及び蕁麻疹の治療に外用剤として使用される。この新規の方法は、菌状息肉症等の疾患における悪性白血球による皮膚の浸潤の低減にも有用であり得る。

【0410】

本発明による化合物を用いて治療することができる疾患状態又は病態としては、例えば喘息、多発性硬化症等の自己免疫疾患、様々な癌、繊毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心臓病、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコーマリートウス病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ヘモクロマトーシス、血友病、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎1（PKD1）又は2（PKD2）、プラダーウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイーサックス病、ターナー症候群が挙げられる。

【0411】

本発明による化合物によって治療することができる更なる疾患状態又は病態としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルーゲーリック病）、神経性無食欲症、不安障害、アテローム性動脈硬化症、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠状動脈性心疾患、認知症、鬱病、1型糖尿病、2型糖尿病、癲癇、ギランバレー症候群、過敏性腸症候群、ループス、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓性血管炎、トウレット症候群、血管炎が挙げられる。

【0412】

本発明による化合物によって治療することができる更に付加的な疾患状態又は病態としては、特に無セルロプラスミン血症、軟骨無形成症II型、軟骨形成不全、尖頭症、ゴーシェ病2型、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫性ポリポーシス、ALAデヒドラターゼ欠損症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ALA-Dポルフィリン症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アルカプトン

10

20

30

40

50

尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿性組織褐変症、 $\alpha 1$ -アンチトリプシン欠損症、 $\alpha 1$ -プロテイナーゼ阻害剤欠損症、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、エナメル質形成不全症、ALAデヒドラターゼ欠損症、アンダーソンファブリー病、アンドロゲン不応症、貧血、びまん性体部被角血管腫、網膜血管腫症（フォンヒッペルーリンドウ病）、アペール症候群、クモ指症（マルファン症候群）、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症（エーラスーダンロス症候群#多発性関節弛緩型）、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧、サンドホフ病、神経線維腫症II型、ベーレースティープンソン脳回状頭皮症候群、家族性地中海熱、ベンジャミン症候群、 β -サラセミア、両側性聴神経線維腫症（神経線維腫症II型）、第V因子ライデン栓友病、ブロッホーサルツバーガー症候群（色素失調症）、ブルーム症候群、X連鎖鉄芽球性貧血、ボンネヴィーウリッヒ症候群（ターナー症候群）、ブルヌヴィーユ病（結節性硬化症）、プリオン病、バートーホグーデューベ症候群、骨粗鬆症（骨形成不全症）、幅広母指-母趾症候群（Broad Thumb-Hallux syndrome）（ルビンシュタイン-テイビ症候群）、青銅色糖尿病／青銅色肝硬変（Bronzed Cirrhosis）（ヘモクロマトーシス）、球脊髄型筋萎縮症（ケネディ病）、ビュルガーグリュツツ症候群（リポタンパク質リパーゼ欠損症）、CGD慢性肉芽腫症、屈曲肢異形成症、ピオチニダーゼ欠損症、心筋症（ヌーナン症候群）、猫鳴き症候群、CAVD（先天性精管欠損症）、ケイラー心臓顔症候群（CBAVD）、CEP（先天性赤芽球性ポルフィリン症）、嚢胞性線維症、先天性甲状腺機能低下症、軟骨形成異常症候群（軟骨形成不全）、耳脊椎巨大骨端異形成症、レッシューナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラスーダンロス症候群、致死性異形成症、コフィンローリー症候群、コケイン症候群（家族性腺腫性ポリポーシス）、先天性赤芽球性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症／先天性メトヘモグロビン血症、軟骨形成不全、X連鎖鉄芽球性貧血、結合組織病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血症（ β -サラセミア）、銅蓄積症（ウィルソン病）、銅輸送病（Copper transport disease）（メンケス病）、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン症候群、頭蓋顔面関節異常（クルーゾン症候群）、クロイツフェルトーヤコブ病（プリオン病）、コケイン症候群、カウデン症候群、クルシュマン-バッテン-シュタイン-アート症候群（筋強直性ジストロフィー）、ベーレースティープンソン脳回状頭皮症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成症（ストラドウィック型）、デュシェンヌ及びベッカー型筋ジストロフィー（DBMD）、アッシャー症候群、ドグルーシー症候群及びデジェリン-ソッタス症候群を含む退行性神経疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症V型、アンドロゲン不応症、びまん性グロボイド体硬化症（クラッペ病）、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損症、アンドロゲン不応症、ダウン症候群、小人症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球型5-アミノレブリン酸合成酵素欠損症、赤芽球性ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球産生性ウロポルフィリン症、フリードライヒ運動失調症-家族性発作性多漿膜炎、晩発性皮膚、家族性圧過敏性ニューロパチー、原発性肺高血圧（PPH）、膵臓線維性嚢胞、脆弱X症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞性肝炎（新生児ヘモクロマトーシス）、グレンブラッド-ストランドベリー症候群（弾力繊維性仮性黄色腫）、ギンター病（先天性赤芽球性ポルフィリン症）、ヘモクロマトーシス、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、肝性骨髄性ポルフィリン症（HEP）、ヒッペルーリンドウ病（フォンヒッペルーリンドウ病）、ハンチントン病、ハッチンソン-ギルフォード-プロジェリア症候群（早老症）、高アンドロゲン症、軟骨低形成症、低色素性貧血、X連鎖重症複合免疫不全症を含む免疫系障害、インスレー-アストリー症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、ジュベール症候群、レッシューナイハン症候群、ジャクソン-ワイズ症候群、高シュウ酸尿症を含む腎疾患、クライنفェルター症候群、クニースト異形成症、まだら認知症、ランガー-サルディーノ軟骨無形成症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リシルヒドロキシラーゼ欠損症、マチャド-ジョセフ病、クニースト異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット-ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、ムエンケ症候群、多発性神経線維腫症、ナンスーインスレー症候群、ナンスーウィーニー軟骨異形成症、ニーマン-ピ

ック病、ノアク症候群（ファイファー症候群）、オスラー－ウェーバー－ランジュ病、ポイツ－ジェガース症候群、多発性嚢胞腎、多骨性線維性骨異形成（マッキューン－オールブライト症候群）、ポイツ－ジェガース症候群、プラダー－ラーブハルト－ウィリー症候群、ヘモクロマトーシス、原発性高尿酸血症（レッシュ－ナイハン症候群）、原発性肺高血圧、原発性老年性変性認知症、プリオン病、早老症（ハッチンソンギルフォードプロジェリア症候群）、慢性遺伝性進行性舞蹈病（ハンチントン）（ハンチントン病）、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位型筋強直性ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、P X E（弾力繊維性仮性黄色腫）、R b（網膜芽細胞腫）、レックリングハウゼン病（神経線維腫症Ⅰ型）、再発性多発性漿膜炎、網膜障害、網膜芽細胞腫、レット症候群、3型R F A L S、リッカー症候群、ライリー－デイ症候群、ルシー－レビー症候群、発達遅滞及び黒色表皮腫を伴う重度の軟骨形成不全（S A D D A N）、リー－フラウメニ症候群、肉腫、乳房、白血病及び副腎（sarcoma, breast, leukemia, and adrenal gland）（S B L A）症候群、結節性硬化症（sclerosis tuberosa (tuberous sclerosis)）、S D A T、先天性S E D（先天性脊椎骨端骨異形成症）、ストラドウィック型S E D（ストラドウィック型脊椎骨端骨幹端異形成症）、S E D c（先天性脊椎骨端骨異形成症）、ストラドウィック型S E M D（ストラドウィック型脊椎骨端骨幹端異形成症）、シュプリンツェン症候群、皮膚色素沈着障害、スミス－レムリー－オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症（異型ポルフィリン症）、乳児発症上行性遺伝性痙攣性麻痺、言語及びコミュニケーション障害、スフィンゴリピドーシス、テイスックス病、脊髄小脳失調、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不応症、テトラヒドロビオプテリン欠損症、β－サラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー）、トリーチャー－コリンズ症候群、トリプロX症候群（トリプルX症候群）、トリソミー21（ダウン症候群）、トリソミーX、V H L症候群（フォンヒッペル－リンドウ病）、視力障害及び失明（アルストレーム症候群）、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、ワールブルグ－ショー－フレデリウス症候群、ヴァイセンバッハー－ツヴァイミューラー症候群、ウォルフ－ヒルシュホーン症候群、ウォルフ周期性疾患、ヴァイセンバッハー－ツヴァイミューラー症候群、並びに色素性乾皮症が挙げられる。

【0413】

I V． 併用療法

本明細書に記載のいずれかの化合物を、本明細書に記載される障害を有するヒト等の宿主を治療するために単独で又は組み合わせて有効量で使用する事ができる。

【0414】

「生物活性剤」という用語は、療法の所望の結果を達成するために本発明の化合物と組み合わせて又は交互に使用することができる、本発明による化合物以外の作用物質を記載するために使用される。一実施形態では、本発明の化合物及び生物活性剤は、それらが重複する期間中にin vivoで活性な、例えばCmax、Tmax、AUC又は他の薬物動態パラメーターが重複する期間を有するように投与される。別の実施形態では、重複する薬物動態パラメーターを有しないが、一方が他方の治療効力に対して治療的影響を有する、本発明の化合物及び生物活性剤がそれを必要とする宿主に投与される。

【0415】

本実施形態の一態様では、生物活性剤は、非限定的な例としてPD－1阻害剤、PD－L1阻害剤、PD－L2阻害剤、CTLA－4阻害剤、LAG－3阻害剤、TIM－3阻害剤、T細胞活性化のVドメインIgサブプレッサー（V-domain Ig suppressor of T-cell activation：VISTA）阻害剤を含むチェックポイント阻害剤、小分子、ペプチド、ヌクレオチド又は他の阻害剤を含むが、これらに限定されない免疫調節剤である。或る特定の態様では、免疫調節剤はモノクローナル抗体等の抗体である。

【0416】

PD－1受容体に結合することによってPD－1及びPD－L1の相互作用を遮断し、免疫抑制を阻害するPD－1阻害剤としては例えば、ニボルマブ（Opdivo）、ペム

ブロリズマブ (Keytruda)、ピディリズマブ、AMP-224 (AstraZeneca及びMedImmune)、PF-06801591 (Pfizer)、MED10680 (AstraZeneca)、PDR001 (Novartis)、REGN2810 (Regeneron)、SHR-12-1 (Jiangsu Hengrui Medicine Company及びIncyte Corporation)、TSR-042 (Tesar)及びPD-L1/VISTA阻害剤CA-170 (Curis Inc.)が挙げられる。PD-L1受容体に結合することによってPD-1及びPD-L1の相互作用を遮断し、免疫抑制を阻害するPD-L1阻害剤としては例えば、アテゾリズマブ (Tecentriq)、デュルバルマブ (AstraZeneca及びMedImmune)、KN035 (Alphamab)及びBMS-936559 (Bristol-Myers Squibb)が挙げられる。CTLA-4に結合し、免疫抑制を阻害するCTLA-4チェックポイント阻害剤としては、イピリムマブ、トレメリムマブ (AstraZeneca及びMedImmune)、AGEN1884及びAGEN2041 (Agenus)が挙げられるが、これらに限定されない。LAG-3チェックポイント阻害剤としては、BMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)、GSK2831781 (GlaxoSmithKline)、IMP321 (Prima BioMed)、LAG525 (Novartis)、並びにPD-1及びLAG-3の二重阻害剤MGDO13 (MacroGenics)が挙げられるが、これらに限定されない。TIM-3阻害剤の一例は、TSR-022 (Tesar)である。

10

【0417】

別の実施形態では、本明細書に記載される活性化合物は、前立腺癌又は精巣癌等の男性生殖器系の異常組織の治療のために、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的アンドロゲン受容体分解剤、完全アンドロゲン受容体分解剤、又は別の形態の部分若しくは完全アンドロゲンアンタゴニストを含むが、これらに限定されない有効量のアンドロゲン (テストステロン等) 阻害剤と組み合わせ又は交互に有効量で投与することができる。一実施形態では、前立腺又は精巣癌はアンドロゲン耐性である。抗アンドロゲン化合物の非限定的な例は、国際公開第2011/156518号、並びに米国特許第8,455,534号及び同第8,299,112号に提示されている。抗アンドロゲン化合物の付加的な非限定的な例としては、エンザルタミド、アバルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、酢酸アピラテロン及びシメチジンが挙げられる。

20

【0418】

一実施形態では、生物活性剤はALK阻害剤である。ALK阻害剤の例としては、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、TAE684 (NVP-TAE684)、GSK1838705A、AZD3463、ASP3026、PF-06463922、エントレクチニブ (RXDX-101) 及びAP26113が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0419】

一実施形態では、生物活性剤はEGFR阻害剤である。EGFR阻害剤の例としては、エルロチニブ (Tarceva)、ゲフィチニブ (Iressa)、アファチニブ (Gilotrif)、ロシレチニブ (CO-1686)、オシメルチニブ (Tagrisso)、オルムチニブ (Olitra)、ナコチニブ (ASP8273)、ナザルチニブ (EGF816)、PF-06747775 (Pfizer)、イコチニブ (BPI-2009)、ネラチニブ (HKI-272; PB272); アビチニブ (avitinib) (AC0010)、EAI045、タルロキソチニブ (tarloxotinib) (TH-4000; PR-610)、PF-06459988 (Pfizer)、テセバチニブ (tesevatinib) (XL647; EXEL-7647; KD-019)、トランスチニブ (transtinib)、WZ-3146、WZ8040、CNX-2006及びダコミチニブ (PF-00299804; Pfizer)が挙げられる。

40

【0420】

一実施形態では、生物活性剤はHER-2阻害剤である。HER-2阻害剤の例としては、トラスツズマブ、ラパチニブ、ado-トラスツズマブエムタンシン及びペルツズマブが挙げられる。

50

【0421】

一実施形態では、生物活性剤はCD20阻害剤である。CD20阻害剤の例としては、オビヌツズマブ、リツキシマブ、オフアツムマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ及びオクレリズマブが挙げられる。

【0422】

一実施形態では、生物活性剤はJAK3阻害剤である。JAK3阻害剤の例としては、タソシチニブが挙げられる。

【0423】

一実施形態では、生物活性剤はBCL-2阻害剤である。BCL-2阻害剤の例としては、ベネトクラクス、ABT-199 (4-[4-[[2-(4-クロロフェニル)-4, 4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル] メチル] ピペラジン-1-イル] -N-[[3-ニトロ-4-[[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) メチル] アミノ] フェニル] スルホニル] -2-[(1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-5-イル) オキシ] ベンズアミド)、ABT-737 (4-[4-[[2-(4-クロロフェニル) フェニル] メチル] ピペラジン-1-イル] -N-[4-[[(2R)-4-(ジメチルアミノ)-1-フェニルスルファニルブタン-2-イル] アミノ] -3-ニトロフェニル] スルホニルベンズアミド) (navitoclax)、ABT-263 ((R)-4-(4-(4-(4'-クロロ-4, 4-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-[1, 1'-ビフェニル]-2-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) -N-(4-(4-モルホリノ-1-(フェニルチオ) ブタン-2-イル) アミノ)-3-(トリフルオロメチル) スルホニル) フェニル) スルホニル) ベンズアミド)、GX15-070 (メシル酸オバトクラックス、(2Z)-2-[(5Z)-5-[(3, 5-ジメチル-1H-ピロール-2-イル) メチリデン] -4-メトキシピロール-2-イリデン] インドール; メタンスルホン酸))、2-メトキシ-アンチマイシンA3、YC137 (4-(4, 9-ジオキソ-4, 9-ジヒドロナフト [2, 3-d] チアゾール-2-イルアミノ)-フェニルエステル)、ボゴシン、エチル2-アミノ-6-ブロモ-4-(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチル)-4H-クロメン-3-カルボキシレート、ニロチニブ-d3、TW-37 (N-[4-[[2-(1, 1-ジメチルエチル) フェニル] スルホニル] フェニル] -2, 3, 4-トリヒドロキシ-5-[[2-(1-メチルエチル) フェニル] メチル] ベンズアミド)、アポゴシポロン (Apog2)、HA14-1、AT101、sabutoclax、ガンボギン酸又はG3139 (オブリメルセン) が挙げられる。

【0424】

一実施形態では、生物活性剤はキナーゼ阻害剤である。一実施形態では、キナーゼ阻害剤はホスホイノシチド3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤若しくは脾臓チロシンキナーゼ (Syk) 阻害剤、又はそれらの組合せから選択される。

【0425】

PI3キナーゼ阻害剤の例としては、ワートマニン、デメトキシビリジン、ペリホシン、イデラリシブ、ピクチリシブ、Palomid 529、ZSTK474、PWT33597、CUDC-907及びAEZS-136、デュベリシブ (duvelisib)、GS-9820、BKM120、GDC-0032 (タセリシブ)、(2-[4-[2-(2-イソプロピル-5-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)-5, 6-ジヒドロイミダゾ [1, 2-d] [1, 4] ベンゾオキサゼピン-9-イル] ピラゾール-1-イル]-2-メチルプロパンアミド)、MLN-1117 ((2R)-1-フェノキシ-2-ブタニル水素 (S)-メチルホスホネート; 又はメチル (オキソ) { [(2R)-1-フェノキシ-2-ブタニル] オキシ} ホスホニウム)、BYL-719 ((2S)-N1-[4-メチル-5-[2-(2, 2, 2-トリフルオロ-1, 1-ジメチルエチル)-4-ピリジニル]-2-チアゾリル]-1, 2-ピロリジンジカルボキシアミド)、GSK2126458 (2, 4-ジフルオロ-N-{2-(メチルオキシ)-5-[4-(

10

20

30

40

50

4-ピリダジニル)-6-キノリニル]-3-ピリジニル}ベンゼンスルホンアミド)(
 オミパリシブ)、TGX-221((土)-7-メチル-2-(モルホリン-4-イル)
 -9-(1-フェニルアミノエチル)-ピリド[1,2-a]-ピリミジン-4-オン)
 、GSK2636771(2-メチル-1-(2-メチル-3-(トリフルオロメチル)
 ベンジル)-6-モルホリノ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-4-カルボン酸ジヒド
 ロクロリド)、KIN-193((R)-2-((1-(7-メチル-2-モルホリノ-
 4-オキソ-4H-ピリド[1,2-a]ピリミジン-9-イル)エチル)アミノ)安息
 香酸)、TGR-1202/RP5264、GS-9820((S)-1-(4-((2-
 -(2-アミノピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モヒドロキシプロパン(mohy
 droxypropan)-1-オン)、GS-1101(5-フルオロ-3-フェニル-2-([
 S)]-1-[9H-プリン-6-イルアミノ]-プロピル)-3H-キナゾリン-4-
 オン)、AMG-319、GSK-2269557、SAR245409(N-(4-(
 N-(3-((3,5-ジメトキシフェニル)アミノ)キノキサリン-2-イル)スルファ
 モイル)フェニル)-3-メトキシ-4メチルベンズアミド)、BAY80-6946
 (2-アミノ-N-(7-メトキシ-8-(3-モルホリノプロボキシ)-2,3-ジヒ
 ドロイミダゾ[1,2-c]キナズ(quinaz))、AS252424(5-[1-[5-
 -(4-フルオロ-2-ヒドロキシフェニル)-フラン-2-イル]-メタ-(Z)-
 イリデン]-チアゾリジン-2,4-ジオン)、CZ24832(5-(2-アミノ-
 8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)-N-tert-
 butylピリジン-3-スルホンアミド)、ブパルリシブ(5-[2,6-ジ(4-
 モルホリニル)-4-ピリミジニル]-4-(トリフルオロメチル)-2-ピリジンア
 ミン)、GDC-0941(2-(1H-インダゾール-4-イル)-6-[4-(メ
 チルスルホニル)-1-ピペラジニル]メチル)-4-(4-モルホリニル)チエノ[3,
 2-d]ピリミジン)、GDC-0980((S)-1-(4-((2-(2-アミノ
 ピリミジン-5-イル)-7-メチル-4-モルホリノチエノ[3,2-d]ピリミジン
 -6-イル)メチル)ピペラジン-1-イル)-2-ヒドロキシプロパン-1-オン(R
 G7422としても知られる)、SF1126((8S,14S,17S)-14-(
 カルボキシメチル)-8-(3-グアニジノプロピル)-17-(ヒドロキシメチル)-
 3,6,9,12,15-ペンタオキソ-1-(4-(4-オキソ-8-フェニル-4H
 -クロメン-2-イル)モルホリノ-4-イウム)-2-オキサ-7,10,13,16
 -テトラアザオクタデカン-18-オエート)、PF-05212384(N-[4-[
 4-(ジメチルアミノ)-1-ピペリジニル]カルボニル]フェニル)-N'-[4-
 (4,6-ジ-4-モルホリニル-1,3,5-トリアジン-2-イル)フェニル]尿素
)(ゲダトリシブ)、LY3023414、BEZ235(2-メチル-2-{4-[3-
 メチル-2-オキソ-8-(キノリン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イミダ
 ゴ[4,5-c]キノリン-1-イル]フェニル}プロパンニトリル)(ダクトリシブ(
 dactolisib))、XL-765(N-(3-(N-(3-(3,5-ジメトキシフェニル
 アミノ)キノキサリン-2-イル)スルファモイル)フェニル)-3-メトキシ-4-メ
 チルベンズアミド)及びGSK1059615(5-[4-(4-ピリジニル)-6-
 キノリニル]メチレン)-2,4-チアゾリジンジオン)、PX886([3aR,6
 E,9S,9aR,10R,11aS)-6-[ビス(プロパー-2-エニル)アミノ]
 メチリデン]-5-ヒドロキシ-9-(メトキシメチル)-9a,11a-ジメチル-1
 ,4,7-トリオキソ-2,3,3a,9,10,11-ヘキサヒドロインデノ[4,5
 h]イソクロメン-10-イル]アセテート(ソノリシブ(sonolisib)としても知られ
 る)、LY294002、AZD8186、PF-4989216、ピララリシブ(pi
 laralisib)、GNE-317、PI-3065、PI-103、NU7441(KU-
 57788)、HS173、VS-5584(SB2343)、CZC24832、T
 G100-115、A66、YM201636、CAY10505、PIK-75、PI
 K-93、AS-605240、BGT226(NVP-BGT226)、AZD648
 2、ボクスタリシブ(voxtalisib)、アルベリシブ、IC-87114、TGI1007

13、CH5132799、PKI-402、コパンリシブ (BAY 80-6946)、XL 147、PIK-90、PIK-293、PIK-294、3-MA (3-メチルアデニン)、AS-252424、AS-604850、アピトリシブ (GDC-0980; RG7422)、並びに国際公開第2014/071109号に記載の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

【0426】

BTk阻害剤の例としては、イブルチニブ (PCI-32765としても知られる) (Imbruvica (商標)) (1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロパー-2-エン-1-オン)、ジアニリノピリミジン系阻害剤、例えばAVL-101及びAVL-291/292 (N-(3-((5-フルオロ-2-((4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)フェニル)アクリルアミド) (Avila Therapeutics) (米国特許出願公開第2011/0117073号 (その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)、ダサチニブ (N-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-2-(6-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)-2-メチルピリミジン-4-イルアミノ)チアゾール-5-カルボキサミド)、LFM-A13 (α -シアノ- β -ヒドロキシ- β -メチル-N-(2,5-ジプロモフェニル)プロペンアミド)、GDC-0834 (R-N-(3-(6-(4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、CGI-560 (4-(tert-ブチル)-N-(3-(8-(フェニルアミノ)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)ベンズアミド)、CGI-1746 (4-(tert-ブチル)-N-(2-メチル-3-(4-メチル-6-((4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド)、CNX-774 (4-(4-(4-(3-アクリルアミドフェニル)アミノ)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ-N-メチルピコリンアミド)、CTA056 (7-ベンジル-1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-イミダゾ[4,5-g]キノキサリン-6(5H)-オン)、GDC-0834 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、GDC-0837 ((R)-N-(3-(6-((4-(1,4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニル)アミノ)-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4,5,6,7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド)、HM-71224、ACP-196、ONO-4059 (Ono Pharmaceuticals)、PRT062607 (4-((3-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル)アミノ)-2-(((1R,2S)-2-アミノシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-カルボキサミド塩酸塩)、QL-47 (1-(1-アクリロイルインドリン-6-イル)-9-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ベンゾ[h][1,6]ナフチリジン-2(1H)-オン)及びRN486 (6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシメチル-3-{1-メチル-5-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1,6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-フェニル)-2H-イソキノリン-1-オン)、並びにBTk活性を阻害することが可能な他の分子、例えばAkinleye et al, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59 (その全体が引用することにより本明細書の一部をなす)に開示されるBTk阻害剤が挙げられる。

【0427】

Syk阻害剤は、例えばセルデュラチニブ (Cerdulatinib) (4-(シクロプロピルア

ミノ) - 2 - ((4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) ア
 ミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド)、エントスプレチニブ (entospletinib) (6
 - (1 H - インダゾール - 6 - イル) - N - (4 - モルホリノフェニル) イミダゾ [1,
 2 - a] ピラジン - 8 - アミン)、フォスタマチニブ ([6 - ({ 5 - フルオロ - 2 - [
 (3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アミノ] - 4 - ピリミジニル} アミノ) - 2, 2
 - ジメチル - 3 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オ
 キサジン - 4 - イル] メチル二水素ホスフェート)、フォスタマチニブ二ナトリウム塩 (
 10
 ナトリウム (6 - ((5 - フルオロ - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アミ
 ノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) - 2, 2 - ジメチル - 3 - オキソ - 2 H - ピリド [
 3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 4 (3 H) - イル) メチルホスフェート)、B A Y
 6 1 - 3 6 0 6 (2 - (7 - (3, 4 - ジメトキシフェニル) - イミダゾ [1, 2 - c
] ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ニコチンアミド H C l)、R O 9 0 2 1 (6 - [(1
 R, 2 S) - 2 - アミノ - シクロヘキシルアミノ] - 4 - (5, 6 - ジメチル - ピリジン
 - 2 - イルアミノ) - ピリダジン - 3 - カルボン酸アミド)、イマチニブ (G l e e v a
 c ; 4 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル] - N - (4 - メチル - 3 - { [
 4 - (ピリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2 - イル] アミノ} フェニル) ベンズアミド)
 、スタウロスポリン、G S K 1 4 3 (2 - (((3 R, 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ
 - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) - 4 - (p - トリルアミノ) ピリミジン - 5 - カル
 ボキサミド)、P P 2 (1 - (t e r t - ブチル) - 3 - (4 - クロロフェニル) - 1 H
 - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン)、P R T - 0 6 0 3 1 8 (2 - ((
 20
 (1 R, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 4 - (m - トリルアミノ) ピリ
 ミジン - 5 - カルボキサミド)、P R T - 0 6 2 6 0 7 (4 - ((3 - (2 H - 1, 2,
 3 - トリアゾール - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 2 - (((1 R, 2 S) - 2 - アミ
 ノシクロヘキシル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキサミド塩酸塩)、R 1 1 2 (3,
 3 ' - ((5 - フルオロピリミジン - 2, 4 - ジイル) ビス (アザンジイル)) ジフェノ
 ール)、R 3 4 8 (3 - エチル - 4 - メチルピリジン)、R 4 0 6 (6 - ((5 - フルオ
 ロ - 2 - ((3, 4, 5 - トリメトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミ
 ノ) - 2, 2 - ジメチル - 2 H - ピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサジン - 3 (4 H
) - オン)、ピセアタンノール (3 - ヒドロキシレスベラトロール)、Y M 1 9 3 3 0 6
 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibit
 30
 ors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643を参照されたい)、7 - アザインドール、ピセ
 アタンノール、E R - 2 7 3 1 9 (Singh et al. Discovery and Development of Spleen
 Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 (その全体が
 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)、化合物 D (Singh et al.
 Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. C
 hem. 2012, 55, 3614-3643 (その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)、P R T 0 6 0 3 1 8 (Singh et al. Discovery and Development of Sple
 en Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 (その全体
 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)、ルテオリン (Singh et
 40
 al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Me
 d. Chem. 2012, 55, 3614-3643 (その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)、アピゲニン (Singh et al. Discovery and Development of Spleen T
 yrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 (その全体が引
 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)、ケルセチン (Singh et al.
 Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. C
 hem. 2012, 55, 3614-3643 (その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)、フィセチン (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyros
 ine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 (その全体が引用す
 ることにより本明細書の一部をなす) を参照されたい)、ミリセチン (Singh et al. Dis
 50
 covery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem.

2012, 55, 3614-3643 (その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)、モリン (Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643 (その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) が挙げられる。

【0428】

一実施形態では、生物活性剤はMEK阻害剤である。MEK阻害剤は既知であり、例えばトラメチニブ/GSK1120212 (N-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-1(2H)-イル}フェニル)アセトアミド)、セルメチニブ(6-(4-ブromo-2-クロロアニリノ)-7-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルベンズイミダゾール-5-カルボキサミド)、ピマセルチブ/AS703026/MSC1935369 ((S)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)イソニコチンアミド)、XL-518/GDC-0973 (1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-[(2S)-ピペリジン-2-イル]アゼチジン-3-オール)、レファメチニブ/BAY869766/RDEA119 (N-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-メトキシフェニル)-1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)シクロプロパン-1-スルホンアミド)、PD-0325901 (N-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロボキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミド)、TAK733 ((R)-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン)、MEK162/ARRY438162 (5-[(4-ブromo-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド)、R05126766 (3-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)-4-ピリジル]メチル]-4-メチル-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-2-オン)、WX-554、R04987655/CH4987655 (3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-オキソ-1, 2-オキサジナン-2-イル)メチル)ベンズアミド)又はAZD8330 (2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2ヒドロキシエトキシ)-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)、U0126-EtOH、PD184352 (CI-1040)、GDC-0623、BI-847325、コビメチニブ、PD98059、BIX02189、BIX02188、ビニメチニブ、SL-327、TAK-733、PD318088が挙げられる。

【0429】

一実施形態では、生物活性剤はRaf阻害剤である。Raf阻害剤は既知であり、例えばベムラフェニブ(N-[3-[[5-(4-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-3-イル]カルボニル]-2, 4-ジフルオロフェニル]-1-プロパンスルホンアミド)、トシル酸ソラフェニブ(4-[4-[[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバモイルアミノ]フェノキシ]-N-メチルピリジン-2-カルボキサミド; 4-メチルベンゼンスルホネート)、AZ628 (3-(2-シアノプロパン-2-イル)-N-(4-メチル-3-(3-メチル-4-オキソ-3, 4-ジヒドロキナゾリン-6-イルアミノ)フェニル)ベンズアミド)、NVP-BHG712 (4-メチル-3-(1-メチル-6-(ピリジン-3-イル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-N-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)ベンズアミド)、RAF-265 (1-メチル-5-[2-[5-(トリフルオロメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]ピリジン-4-イル]オキシ-N-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ベンゾイミダゾール-2-アミン)、2-ブromoアルジシン(

2-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-1H, 5H-ピロロ[2, 3-c]アゼピン-4, 8-ジオン)、Rafキナーゼ阻害剤IV(2-クロロ-5-(2-フェニル-5-(ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)フェノール)、ソラフェニブN-オキシド(4-[4-[[[[4-クロロ-3(トリフルオロメチル)フェニル]アミノ]カルボニル]アミノ]フェノキシ)-N-メチル-2ピリジんカルボキサミド1-オキシド)、PLX-4720、ダブラフェニブ(GSK2118436)、GDC-0879、RAF265、AZ628、SB590885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496、LY3009120及びGX818(エンコラフェニブ)が挙げられる。

【0430】

一実施形態では、生物活性剤は、限定されるものではないが、MK-2206、GSK690693、ペリホシン(KRX-0401)、GDC-0068、トリシリピン、AZD5363、ホノキオール、PF-04691502及びミルテホシンを含むAKT阻害剤、限定されるものではないが、P406、ドビチニブ、キザルチニブ(AC220)、アムバチニブ(MP-470)、タンズチニブ(MLN518)、ENMD-2076及びKW-2449を含むFLT-3阻害剤、又はそれらの組合せである。

【0431】

一実施形態では、生物活性剤はmTOR阻害剤である。mTOR阻害剤の例としては、ラパマイシン及びその類縁体、エベロリムス(Afinitor)、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス及びデフォロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。MEK阻害剤の例としては、トラメチニブ/GSK1120212(N-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジン-1(2H-イル)フェニル)アセトアミド)、セルメチニブ(6-(4-ブロモ-2-クロロアニリノ)-7-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メチルベンゾイミダゾール-5-カルボキサミド)、ピマセルチブ/AS703026/MS C1935369((S)-N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-3-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)イソニコチンアミド)、XL-518/GDC-0973(1-({3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]フェニル}カルボニル)-3-[(2S)-ピペリジン-2-イル]アゼチジン-3-オール)(コビメチニブ)、レファメチニブ/BAY869766/RDEA119(N-(3, 4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-6-メトキシフェニル)-1-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)シクロプロパン-1-スルホンアミド)、PD-0325901(N-[(2R)-2, 3-ジヒドロキシプロボキシ]-3, 4-ジフルオロ-2-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-ベンズアミド)、TAK733((R)-3-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-6-フルオロ-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-4, 7(3H, 8H)-ジオン)、MEK162/ARRY438162(5-[(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-6-カルボキサミド)、R05126766(3-[[3-フルオロ-2-(メチルスルファモイルアミノ)-4-ピリジル]メチル]-4-メチル-7-ピリミジン-2-イルオキシクロメン-2-オン)、WX-554、R04987655/CH4987655(3, 4-ジフルオロ-2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-5-((3-オキソ-1, 2-オキサジナン-2-イル)メチル)ベンズアミド)又はAZD8330(2-((2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1, 5-ジメチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-カルボキサミド)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0432】

一実施形態では、生物活性剤はRAS阻害剤である。RAS阻害剤の例としては、Re

10

20

30

40

50

olysin及びsiG12D LODERが挙げられるが、これらに限定されない。

【0433】

一実施形態では、生物活性剤はHSP阻害剤である。HSP阻害剤としては、ゲルダナマイシン又は17-N-アシルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)、及びラディシコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0434】

付加的な生物活性化合物としては、例えばエベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、TLK 286、AV-299、DN-101、パゾパニブ、GSK690693、RTA 744、ON 0910、Na、AZD 6244 (ARRY-142886)、AMN-107、TKI-258、GSK461364、AZD 1152、エンザスタウリン、バンデタニブ、ARQ-197、MK-0457、MLN8054、PHA-739358、R-763、AT-9263、FLT-3阻害剤、VEGFR阻害剤、オーロキナーゼ阻害剤、PIK-1モジュレーター、HDAC阻害剤、c-MET阻害剤、PARP阻害剤、Cdk阻害剤、IGFR-TK阻害剤、抗HGF抗体、焦点接着班キナーゼ阻害剤、Mapキナーゼ(me k)阻害剤、VEGF trap抗体、ペメトレキセド、パニツムマブ、アムルピシン、オレゴボマブ、Lep-e tu、ノラトレキシド、azd2171、バタブリン(batabulin)、オフアツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン(tesmilifene)、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Bio 111、131-I-TM-601、ALT-110、BIO 140、CC 8490、シレンギチド、ギマテカン、ILL13-PE38QQR、INO 1001、IPdR₁ KRX-0402、ルカントン、LY317615、ノイラジアブ(neuradiab)、ビテスパン(vitespan)、Rta 744、Sdx 102、タランパネル、アトラセンタン、Xr 311、ロミデプシン、ADS-100380、スニチニブ、5-フルオロウラシル、ポリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキシソルピシン、リボソームドキシソルピシン、5'-デオキシ-5-フルオロウリジン、ピンクリスチン、テモゾロミド、ZK-304709、セリシクリブ；PD0325901、AZD-6244、カペシタビン、L-グルタミン酸、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]ベンゾイル]-,ニナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、PEG標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストラゾール、エキセメスタン、レトロゾール、DES(ジエチルスチルベストロール)、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、IMC-1C11、CHIR-258)；3-[5-(メチルスルホニルピペラジンメチル)-インドリルキノロン、バタラニブ、AG-013736、AVE-0005、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、CP-724714；TAK-165、HKI-272、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ABX-EGF抗体、アービタックス、EKB-569、PKI-166、GW-572016、ロナファルニブ(、BMS-214662、チピファルニブ；アミホスチン、NVP-LAQ824、スベロイルアニリドヒドロキサム酸(suberoyl analide hydroxamic acid)、バルプロ酸、トリコスタチンA、FK-228、SU11248、ソラフェニブ、KRN951、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、L-アスパラギナーゼ、カルメット-ゲラン桿菌(BCG)ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルピシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリベック、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、6-メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイ

10

20

30

40

50

トマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニボシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、13-シス-レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、5-デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、6-メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシシン、マリマスタット、COL-3、ネオバスタット (neovastat)、BMS-275291、スクアラミン、エンドスタチン、SU5416、SU6668、EMD121974、インターロイキン-12、IM862、アンギオスタチン、ビタキシシン (vitaxin)、ドロロキシフェン、イドキシフェン (idoxifene)、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン (cimitidine)、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、クレモフォルを含まないパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンB、BMS-247550、BMS-310705、ドロロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ERA-923、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、TSE-424、HMR-3339、ZK186619、トポテカン、PTK787/ZK222584、VX-745、PD184352、ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、テムシロリムス、AP-23573、RAD001、ABT-578、BC-210、LY294002、LY292223、LY292696、LY293684、LY293646、ワートマニン、ZM336372、L-779, 450、PEG-フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリトロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロン α -2a、インターフェロン α -2a、ペグ化インターフェロン α -2b、インターフェロン α -2b、アザシチジン、PEG-L-アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン-11、デキスラゾキサン、アテムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン-2、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リボソームダウノルビシン、Edwina-アスパラギナーゼ、ストロンチウム89、カソピタント、ネツピタント (netupitant)、NK-1受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメサゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリトロポエチン、エポエチン α 、ダルベポエチン α 及びそれらの混合物が挙げられる。

【0435】

一実施形態では、生物活性剤はメシル酸イマチニブ (Gleevec (商標))、ダサチニブ (Sprycel (商標))、ニロチニブ (Tasigna (商標))、ボスチニブ (Bosulif (商標))、トラスツズマブ (Herceptin (商標))、トラスツズマブ-DM1、ペルツズマブ (Perjeta (商標))、ラパチニブ (Tykerb (商標))、ゲフィチニブ (Iressa (商標))、エルロチニブ (Tarceva (商標))、セツキシマブ (Erbitux (商標))、パニツムマブ (Vectibix (商標))、バンデタニブ (Caprelsa (商標))、ベムラフェニブ (Zelboraf (商標))、ポリノスタット (Zolinz (商標))、ロミデプシン (Istodax (商標))、ベキサロテン (Tagretin (商標))、アリトレチノイン (Panretin (商標))、トレチノイン (Vesanoide (商標))、カルフ

イルゾミブ (Kyprolis (商標))、プラトレキサート (Foloty (商標))、ベバシズマブ (Avastin (商標))、Ziv-アフリベルセプト (Zalt rap (商標))、ソラフェニブ (Nexavar (商標))、スニチニブ (Sutent (商標))、パゾパニブ (Votrient (商標))、レゴラフェニブ (Stivarga (商標)) 及びカボザンチニブ (Cometriq (商標)) から選択されるが、これらに限定されない。

【0436】

或る特定の態様では、生物活性剤は抗炎症剤、化学療法剤、放射線治療剤、付加的な治療剤又は免疫抑制剤である。

【0437】

好適な化学療法生物活性剤としては、放射性分子、細胞毒素又は細胞毒性薬とも称される毒素が挙げられるが、これらに限定されず、細胞の生存能力にとって有害な任意の作用物質、及び化学療法化合物を含有するリボソーム又は他のベシクルが含まれる。一般的な抗癌医薬品としては、ビンクリスチン (Oncovin (商標)) 又はリボソームビンクリスチン (Marqibo (商標))、ダウノルビシン (ダウノマイシン又は Cerubidine (商標)) 又はドキソルビシン (アドリアマイシン (商標))、シタラビン (シトシンアラビノシド、ara-C 又は Cytosar (商標))、L-アスパラギナーゼ (Elspar (商標)) 又は PEG-L-アスパラギナーゼ (ペグアスパラガーゼ又は Oncaspar (商標))、エトポシド (VP-16)、テニポシド (Vumon (商標))、6-メルカプトプリン (6-MP 又は Purinethol (商標))、メトトレキサート、シクロフォスファミド (Cytosan (商標))、プレドニゾン、デキサメサゾン (Decadron)、イマチニブ (Gleevec (商標))、ダサチニブ (Sprycel (商標))、ニロチニブ (Tasigna (商標))、ボスチニブ (Bosulif (商標)) 及びボナチニブ (Iclusig (商標)) が挙げられる。付加的な好適な化学療法剤の例としては、1-デヒドロテストステロン、5-フルオロウラシル、ダカルバジン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、アクチノマイシン D、アドリアマイシン、アルデスロイキン、アルキル化剤、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、アントラマイシン (AMC)、抗有糸分裂剤、シス-ジクロロジアミン白金 (II) (DDP) (シスプラチン)、ジアミノジクロロ白金、アントラサイクリン、抗生物質、代謝拮抗物質、アスパラギナーゼ、BCG 生菌 (BCG live) (膀胱内)、ベタメタゾンリン酸ナトリウム及び酢酸ベタメタゾン、ビカルタミド、硫酸ブレオマイシン、ブスルファン、ロイコボリンカルシウム、カリケアマイシン、カベシタビン、カルボプラチン、ロムスチン (CCNU)、カルムスチン (BSNU)、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、コルヒチン、結合型エストロゲン、シクロフォスファミド、シクロトスファミド (Cyclophosphamide)、シタラビン、シタラビン、サイトカラシン B、シトキサン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン (以前はアクチノマイシン)、ダウノルビシン HCL、クエン酸ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デキスラゾキサン、ジプロモマンニトール、ジヒドロキシアントラシンジオン (dihydroxy anthracin dione)、ドセタキセル、メシル酸ドラセトロン、ドキソルビシン HCL、ドロナビノール、大腸菌 (E. coli) L-アスパラギナーゼ、エメチン、エポエチン- α 、エルウィニア L-アスパラギナーゼ、エステル化エストロゲン、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチジウムブロミド、エチニルエストラジオール、エチドロネート、エトポシド、シトロボラム因子、リン酸エトポシド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルコナゾール、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォルリン酸、ゲムシタビン HCL、グルココルチコイド、酢酸ゴセレリン、グラミシジン D、グラニセトロン HCL、ヒドロキシウレア、イダルビシン HCL、イホスファミド、インターフェロン α -2b、イリノテカン HCL、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、レバミゾール HCL、リドカイン、ロムスチン、メイタンシノイド、メクロレタミン HCL、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン HCL、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキ

10

20

30

40

50

サート、メチルテストステロン、ミトラマイシン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、酢酸オクトレオチド、オンダンセトロンHCL、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペントスタチン、ピロカルピンHCL、プリマイシン (plimycin)、ポリフェプロザン20カルムスチンインプラント、ポルフィマーナトリウム、プロカイン、プロカルバジンHCL、プロプラノロール、リツキシマブ、サルグラモスチム、ストレプトゾトシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、テノポシド (tenoposide)、テストラクトン、テトラカイン、チオエパクロラムブシル (thioepa chlorambucil)、チオグアニン、チオテパ、トポテカンHCL、クエン酸トレミフェン、トラスツズマブ、トレチノイン、バルルビシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン及び酒石酸ビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0438】

本明細書に開示される分解剤と組み合わせて投与することができる付加的な治療剤としては、ベバシズマブ、スチニブ (sunitinib)、ソラフェニブ、2-メトキシエストラジオールすなわち2ME2、フィナスネート (finasunate)、バタラニブ、バンデタニブ、アフリベルセプト、ボロシキシマブ、エタラシズマブ (MED1-522)、シレンギチド、エルロチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、トラスツズマブ、ドビチニブ、フィギツムマブ、アタシセプト、リツキシマブ、アレムツズマブ、アルデスロイキン (aldesleukine)、アトリズマブ、トシリズマブ、テムシロリムス、エベロリムス、ルカツムマブ (lucatumumab)、ダセツズマブ、HLL1、huN901-DM1、アチブリモード、ナタリズマブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブ、タネスピマイシン、メシル酸サキナビル、リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、硫酸インジナビル、ベリノスタット、パノビノスタット、マパツムマブ、レクサツムマブ、デュラネルミン (dulianermin)、ABT-737、オブリメルセン、プリチデプシン (plitidepsin)、タルマピモド (talmapimod)、P276-00、エンザスタウリン、チピファルニブ、ペリホシン、イマチニブ、ダサチニブ、レナリドミド、サリドマイド、シンバスタチン、セレコキシブ、バゼドキシフェン、AZD4547、リロツムマブ、オキサリプラチン (Eloxatin)、PD0332991、リボシクリブ (LEE011)、アベマシクリブ (LY2835219)、HDM201、フルベストラント (Faslodex)、エキセメスタン (Aromasin)、PIM447、ルキシロチニブ (INC424)、BGJ398、ネシツムマブ、ペメトレキセド (Alimta) 及びラムシルマブ (IMC-1121B) が挙げられる。

20

30

【0439】

一実施形態では、付加的な療法はモノクローナル抗体 (MAb) である。一部のMAbは、癌細胞を破壊する免疫応答を刺激する。B細胞によって自然に産生される抗体と同様に、これらのMAbは癌細胞表面を「被覆し」、免疫系によるその破壊を誘発する可能性がある。例えば、ベバシズマブは腫瘍細胞、及び腫瘍微小環境中の他の細胞によって分泌されるタンパク質であり、腫瘍血管の発生を促進する血管内皮成長因子 (VEGF) を標的とする。VEGFはベバシズマブに結合すると、その細胞受容体と相互作用することができず、新たな血管の成長をもたらすシグナル伝達が妨げられる。同様に、セツキシマブ及びパニツムマブは上皮成長因子受容体 (EGFR) を標的とし、トラスツズマブはヒト上皮成長因子受容体2 (HER-2) を標的とする。細胞表面成長因子受容体に結合するMAbは、標的受容体が正常な成長促進シグナルを送るのを防ぐ。これらはアポトーシスを誘発し、腫瘍細胞を破壊するように免疫系を活性化する可能性もある。

40

【0440】

本発明の一態様では、生物活性剤は免疫抑制剤である。免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン又はアスコマイシン、例えばシクロスポリンA (NEORAL (商標))、FK506 (タクロリムス)、ピメクロリムス、mTOR阻害剤、例えばラパマイシン又はその誘導体、例えばシロリムス (RAPAMUNE (商標))、エベロリムス (Certican (商標))、テムシロリムス、ゾタロリムス、バイオリムス-7、バイオリムス-9、ラパログ、例えばリダフォロリムス、アザチオプリン、ca

50

mpath 1H、S1P受容体モジュレーター、例えばフィンゴリモド又はその類縁体、抗IL-8抗体、ミコフェノール酸又はその塩、例えばナトリウム塩又はそのプロドラッグ、例えばミコフェノール酸モフェチル(CELLCEPT(商標))、OKT3(ORTHOCLONE OKT3(商標))、プレドニゾン、ATGAM(商標)、THYMOGLOBULIN(商標)、ブレキナルナトリウム、OKT4、T10B9. A-3A、33B3. 1、15-デオキシスベルグアリン、トレスペリムス(tresperimus)、レフルノミド(ARAVA(商標))、CTLA4-Ig、抗CD25、抗IL2R、バシリキシマブ(SIMULECT(商標))、ダクリズマブ(ZENAPAX(商標))、ミゾリビン、メトトレキサート、デキサメサゾン、ISAtx-247、SDZ ASM 981(ピメクロリムス、Elidel(商標))、CTLA4-Ig(アバタセプト)、ベラタセプト、LFA3-Ig、エタネルセプト(ImmunexによりEnbrel(商標))として販売される)、アダリムマブ(Humira(商標))、インフリキシマブ(Remicade(商標))、抗LFA-1抗体、ナタリズマブ(Antegren(商標))、エンリモマブ、ガビリモマブ(gavilimomab)、抗胸腺細胞免疫グロブリン、シプリズマブ、アレファセプト、エファリズマブ、ペンタサ、メサラジン、アサコール、リン酸コデイン、ベノリレート、フェンブフェン、ナプロシン、ジクロフェナク、エトドラク及びインドメタシン、アスピリン及びイブプロフェンであり得る。

【0441】

V. 医薬組成物

本明細書に開示される化合物はいずれも、純粋な(neat)化学物質として投与することができるが、より典型的には、本明細書に記載のいずれかの障害に対するかかる治療を必要とする宿主、典型的にはヒトに対して有効量を含む医薬組成物として投与される。したがって、本開示は、本明細書に記載の使用のいずれかのための有効量の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体とともに含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、活性剤として化合物又は塩のみ、又は代替的な実施形態では、化合物及び少なくとも1つの付加的な活性剤を含有し得る。

【0442】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、約0.1mg~約2000mg、約10mg~約1000mg、約50mg~約600mg又は約100mg~約400mgの活性化化合物を含有する投薬形態である。別の実施形態では、医薬組成物は、約0.1mg~約100mg、約0.5mg~約100mg、約1mg~約50mg又は約2mg~約25mgの活性化化合物を含有する投薬形態である。別の実施形態では、医薬組成物は、約0.1mg~約10mg、約0.5mg~約8mg、約0.5mg~約6mg又は約0.5mg~約5mgの活性化化合物を含有する投薬形態である。例は、少なくとも、又は幾つかの実施形態では、多くとも0.1mg、1mg、5mg、10mg、25mg、50mg、100mg、200mg、250mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mg又は750mgの活性化化合物又はその塩を含む投薬形態である。

【0443】

医薬組成物はまた、或るモル比の活性化化合物及び付加的な生物活性剤を含み得る。例えば、医薬組成物は、約0.5:1、約1:1、約2:1、約3:1又は約1.5:1~約4:1のモル比の抗炎症剤又は免疫抑制剤を含有し得る。本明細書に開示される化合物は、経口で、局部的に、非経口的に、吸入若しくはスプレーによって、舌下で、眼インプラントを含むインプラントにより、経皮的に、口腔投与により、直腸で、点眼液、眼内注射剤を含む注射剤として、静脈内、大動脈内(intra-aortal)、頭蓋内、真皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下若しくは直腸、又は他の手段によって従来の薬学的に許容可能な担体を含有する投薬単位配合物中で投与することができる。眼内送達については、化合物は所望に応じて、例えば硝子体内、基質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、球後、球周囲、脈絡膜上、結膜、結膜下、強膜上、眼周囲、経強膜、球後、後強膜近傍、角膜周囲又は涙管注射により、若しくは粘液、ムチン若しくは粘膜閥門を介して即時若しくは制御放出方式で、又は眼内デバイスにより投与することができる。

【0444】

医薬組成物は任意の薬学的に有用な形態、例えばエアロゾル、クリーム、ゲル、丸薬、注射液若しくは輸液、カプセル、錠剤、シロップ、経皮パッチ、皮下パッチ、乾燥粉末、医療機器内の吸入配合物、坐剤、口腔若しくは舌下配合物、非経口配合物、又は点眼液として配合することができる。錠剤及びカプセル等の一部の投薬形態は、適切な量の活性成分、例えば所望の目的を達成する有効量を含む適切なサイズの単位用量へと分割される。

【0445】

担体は賦形剤及び希釈剤を含み、治療される患者への投与に好適なものとなるように十分に高純度かつ十分に低毒性である必要がある。担体は不活性であってもよく、又はその独自の薬効を有していてもよい。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与に実用的な量の材料を与えるのに十分である。

10

【0446】

担体の種類としては、結合剤、緩衝剤、着色料、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、着香剤、流動促進剤 (glidants)、滑剤、保存料、安定剤、界面活性剤、錠剤化剤及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。一部の担体は2つ以上の種類に挙げられる場合があり、例えば植物油は一部の配合物で滑剤として、他の配合物で希釈剤として使用することができる。薬学的に許容可能な担体は、対応する医薬組成物中で使用される量で投与した場合にヒトの身体内で任意の重大な有害反応を引き起こさない担体である。例示的な薬学的に許容可能な担体としては、糖、デンプン、セルロース、トラガント末、モルト、ゼラチン；タルク及び植物油が挙げられる。本発明の化合物の活性を実質的に妨げない任意の活性剤が医薬組成物に含まれていてもよい。

20

【0447】

医薬組成物／合剤は、経口投与用に配合することができる。これらの組成物は、所望の結果を達成する任意の量の活性化合物、例えば0.1重量%～99重量% (wt. %) の化合物、通常は少なくとも約5wt. %の化合物を含むし得る。幾つかの実施形態は、約25wt. %～約50wt. %又は約5wt. %～約75wt. %の化合物を含む。

【0448】

直腸投与に適した配合物は通例、単位用量坐剤として与えられる。これらは活性化合物と1つ以上の従来の固体担体、例えばココアバターとを混和させた後、得られる混合物を成形することによって調製することができる。

30

【0449】

皮膚への局所適用に適した配合物は軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル又は油の形態をとるのが好ましい。使用することができる担体としては、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮浸透促進剤 (transdermal enhancers) 及びそれらの2つ以上の組合せが挙げられる。

【0450】

経皮投与に適した配合物は、長時間にわたって受容者の表皮と密接に接触して留まるように適合させた個別パッチとして与えることができる。経皮投与に適した配合物は、イオン導入によって送達することもでき (例えば、Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)を参照されたい)、典型的には任意に緩衝化した活性化合物の水溶液の形態をとる。一実施形態では、マイクロニードルパッチ又はデバイスが生体組織、特に皮膚を越えた又はその中への薬物の送達のために提供される。マイクロニードルパッチ又はデバイスは、皮膚又は他の組織の障壁を越えた又はその中への臨床的に関連する速度での薬物送達を、組織に対する損傷、疼痛又は刺激が殆ど又は全くなしに可能にする。

40

【0451】

肺への投与に好適な配合物は、広範な受動呼吸駆動及び能動動力駆動の単回／複数回投与乾燥粉末吸入器 (DPI) によって送達することができる。呼吸器送達に最も一般的に使用されるデバイスとしては、ネブライザー、定量吸入器及び乾燥粉末吸入器が挙げられる。ジェットネブライザー、超音波ネブライザー及び振動メッシュネブライザーを含む幾

50

つかのタイプのネブライザーが利用可能である。好適な肺送達デバイスの選択は、薬物及びその配合物の性質、作用部位及び肺の病態生理等のパラメーターによって決まる。

【0452】

薬物送達のための多くの方法及びデバイスが当該技術分野で既知である。非限定的な例は以下の特許及び特許出願（完全に引用することにより本明細書の一部をなす）に記載されている。例は、「眼用トロカル組立体（Ocular trocar assembly）」と題する米国特許第8,192,408号（Psivida Us, Inc.）；「経強膜送達（Transcleral delivery）」と題する米国特許第7,585,517号（Macusight, Inc.）；「眼科用組成物（Ophthalmic composition）」と題する米国特許第5,710,182号及び米国特許第5,795,913号（Santen OY）；「眼疾患及び病態を治療する配合物（Formulations for treating ocular diseases and conditions）」と題する米国特許第8,663,639号、「血管透過性関連疾患又は病態のための配合物及び方法（Formulations and methods for vascular permeability-related diseases or conditions）」と題する米国特許第8,486,960号、「疾患又は病態の治療のための液体配合物（Liquid formulations for treatment of diseases or conditions）」と題する米国特許第8,367,097号及び米国特許第8,927,005号、「送達物質及びそれを使用する薬物送達系（Delivering substance and drug delivery system using the same）」と題する米国特許第7,455,855号（Santen Pharmaceutical Co., Ltd.）；「視力及び疼痛のための適合治療用シールド（Conformable Therapeutic Shield For Vision and Pain）」と題する国際公開第2011/050365号、及び「疼痛管理及び視力のための治療用デバイス（Therapeutic Device for Pain Management and Vision）」と題する国際公開第2009/145842号（Forsight Labs, LLC）；「植え込み型治療用デバイス（Implantable therapeutic device）」と題する米国特許第9,066,779号及び米国特許第8,623,395号、「治療用物質を送達する眼科用インプラント（Ophthalmic Implant for Delivering Therapeutic Substances）」と題する国際公開第2014/160884号、「後眼部薬物送達（Posterior segment drug delivery）」と題する米国特許第8,399,006号、米国特許第8,277,830号、米国特許第8,795,712号、米国特許第8,808,727号、米国特許第8,298,578号及び国際公開第2010/088548号、「ポート送達系インプラントからの低溶解性化合物の持続眼内送達系（Systems for Sustained Intraocular Delivery of Low Solubility Compounds from a Port Delivery System Implant）」と題する国際公開第2014/152959号及び米国特許出願公開第20140276482号、「薬物送達のための注入装置及び方法（Injector apparatus and method for drug delivery）」と題する米国特許第8,905,963号及び米国特許第9,033,911号、「粘液を増加又は低減する配合物及び方法（Formulations and Methods for Increasing or Reducing Mucus）」と題する国際公開第2015/057554号、「眼内挿入装置及び方法（Ocular insert apparatus and methods）」と題する米国特許第8,715,712号及び米国特許第8,939,948号、「治療用デバイスの挿入及び除去方法及び装置（Insertion and Removal Methods and Apparatus for Therapeutic Devices）」と題する国際公開第2013/116061号、「眼への薬物の持続放出のための眼科用システム（Ophthalmic System for Sustained Release of Drug to the Eye）」と題する国際公開第2014/066775号、「植え込み型治療用デバイス（Implantable Therapeutic Device）」と題する国際公開第2015/085234号及び国際公開第2012/019176号、「薬物送達のための多孔構造を決定する方法及び装置（Methods and Apparatus to determine Porous Structures for Drug Delivery）」と題する国際公開第2012/065006号、「前眼部薬物送達（Anterior Segment Drug Delivery）」と題する国際公開第2010/141729号、「眼痛の治療のための角膜脱神経（Corneal Denervation for Treatment of Ocular Pain）」と題する国際公開第2011/050327号、「植え込み型治療用デバイスを用いた小分子送達（Small Molecule Delivery with Implantable Therapeutic Device）」と題する国際公開第2013/022801号、「後眼部薬物送達

のための結膜下インプラント (Subconjunctival Implant for Posterior Segment Drug Delivery)」と題する国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 0 4 7 号、「埋め込みデバイス用の治療剤配合物 (Therapeutic Agent Formulations for Implanted Devices)」と題する国際公開第 2 0 1 2 / 0 6 8 5 4 9 号、「組み合わせ送達方法及び装置 (Combined Delivery Methods and Apparatus)」と題する国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 1 3 9 号、「眼内挿入装置及び方法 (Ocular Insert Apparatus and Methods)」と題する国際公開第 2 0 1 3 / 0 4 0 4 2 6 号、「薬物送達のための注入装置及び方法 (Injector Apparatus and Method for Drug Delivery)」と題する国際公開第 2 0 1 2 / 0 1 9 1 3 6 号、「流体交換装置及び方法 (Fluid Exchange Apparatus and Methods)」と題する国際公開第 2 0 1 3 / 0 4 0 2 4 7 号 (ForSight Vision4, Inc.)、「フィードバックシステムを有する吸入デバイス (Inhalation Device with Feedback System)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 3 5 2 6 9 0 号、「エアロゾル療法に使用される吸入デバイス (Inhalation Device for Use in Aerosol Therapy)」と題する米国特許第 8, 9 1 0, 6 2 5 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 6 5 1 3 7 号 (Vectura GmbH) ; 「吸入器 (Inhalers)」と題する米国特許第 6, 9 4 8, 4 9 6 号、「乾燥粉末吸入器に使用される付着防止材料を含む粉末 (Powders comprising anti-adherent materials for use in dry powder inhalers)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 5 / 0 1 5 2 8 4 9 号、「乾燥粉末吸入器に使用される担体粒子 (Carrier particles for use in dry powder inhalers)」と題する米国特許第 6, 5 8 2, 6 7 8 号、米国特許第 8, 1 3 7, 6 5 7 号、米国特許出願公開第 2 0 0 3 / 0 2 0 2 9 4 4 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 3 3 0 1 8 8 号、「乾燥粉末吸入器に使用される粒子を作製する方法 (Method of producing particles for use in dry powder inhalers)」と題する米国特許第 6, 2 2 1, 3 3 8 号、「粉末 (Powders)」と題する米国特許第 6, 9 8 9, 1 5 5 号、「肺吸入により早漏を治療する医薬組成物 (Pharmaceutical compositions for treating premature ejaculation by pulmonary inhalation)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 7 / 0 0 4 3 0 3 0 号、「吸入器 (Inhaler)」と題する米国特許第 7, 8 4 5, 3 4 9 号、「吸入器デバイスに使用される配合物 (Formulations for Use in Inhaler Devices)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 2 / 0 1 1 4 7 0 9 号及び米国特許第 8, 1 0 1, 1 6 0 号、「組成物及び使用 (Compositions and Uses)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 3 / 0 2 8 7 8 5 4 号、「医薬組成物に使用される粒子 (Particles for Use in a Pharmaceutical Composition)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 3 7 7 3 7 号及び米国特許第 8, 5 8 0, 3 0 6 号、「吸入デバイス用の混合流路 (Mixing Channel for an Inhalation Device)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 1 7 4 3 4 3 号、「医薬組成物に使用される粒子を作製する方法 (Method of making particles for use in a pharmaceutical composition)」と題する米国特許第 7, 7 4 4, 8 5 5 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 0 / 0 2 8 5 1 4 2 号、「乾燥粉末吸入器用の医薬配合物 (Pharmaceutical formulations for dry powder inhalers)」と題する米国特許第 7, 5 4 1, 0 2 2 号、米国特許出願公開第 2 0 0 9 / 0 2 6 9 4 1 2 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 0 5 0 3 5 0 号 (Vectura Limited) である。

【0453】

活性化化合物を送達する方法の付加的な非限定的な例は、「眼病態の治療のための前房内インプラント (Intracameral Implant for Treatment of an Ocular Condition)」と題する国際公開第 2 0 1 5 / 0 8 5 2 5 1 号 (Envisia Therapeutics, Inc.) ; 「改変エアロゾル粒子及び関連方法 (Engineered Aerosol Particles, and Associated Methods)」と題する国際公開第 2 0 1 1 / 0 0 8 7 3 7 号、「マクロファージ又は免疫応答を変調する幾何学的に改変した粒子及び方法 (Geometrically Engineered Particles and Methods for Modulating Macrophage or Immune Responses)」と題する国際公開第 2 0 1 3 / 0 8 2 1 1 1 号、「特に非湿潤鑄型における粒子複製を用いた分解性化合物及びその使用方法 (Degradable compounds and methods of use thereof, particularly with particle replication in non-wetting templates)」と題する国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 2 2 6 5

号、「介入薬物送達系及び関連方法 (Interventional drug delivery system and associated methods)」と題する国際公開第 2 0 1 0 / 0 9 9 3 2 1 号、「高い忠実度、サイズ及び形状の粒子を有するポリマー粒子複合材 (Polymer particle composite having high fidelity order, size, and shape particles)」と題する国際公開第 2 0 0 8 / 1 0 0 3 0 4 号、「ナノ粒子製作方法、システム及び材料 (Nanoparticle fabrication methods, systems, and materials)」と題する国際公開第 2 0 0 7 / 0 2 4 3 2 3 号 (Liquidia Technologies, Inc. 及びノースカロライナ大学チャペルヒル校) ; 「眼内での制御放出配合物のイオン導入送達 (Iontophoretic Delivery of a Controlled-Release Formulation in the Eye)」と題する国際公開第 2 0 1 0 / 0 0 9 0 8 7 号 (Liquidia Technologies, Inc. 及び Eyegate Pharmaceuticals, Inc.) 及び「カーゴの細胞内送達及び放出のための組成物及び方法 (Compositions and Methods for Intracellular Delivery and Release of Cargo)」と題する国際公開第 2 0 0 9 / 1 3 2 2 0 6 号、「化粧品用途のためのナノ粒子 (Nano-particles for cosmetic applications)」と題する国際公開第 2 0 0 7 / 1 3 3 8 0 8 号、「医療デバイス、材料及び方法 (Medical device, materials, and methods)」と題する国際公開第 2 0 0 7 / 0 5 6 5 6 1 号、「パターン化材料を作製する方法 (Method for producing patterned materials)」と題する国際公開第 2 0 1 0 / 0 6 5 7 4 8 号、「生物医学／生体材料用途のためのナノ構造表面及びそのプロセス (Nanostructured surfaces for biomedical/biomaterial applications and processes thereof)」と題する国際公開第 2 0 0 7 / 0 8 1 8 7 6 号 (Liquidia Technologies, Inc.) に提示されている。

10

20

【0454】

薬物送達デバイス及び方法の付加的な非限定的な例としては、例えば「チロシンキナーゼ阻害剤の経口投与のための医薬投薬形態 (Pharmaceutical Dosage Form For Oral Administration Of Tyrosine Kinase Inhibitor)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 9 0 2 0 3 7 0 9 号 (Abbott Laboratories) ; 「プロドラッグの結膜下又は眼周囲送達による後眼部への活性薬物の送達 (Delivery of an active drug to the posterior part of the eye via subconjunctival or periocular delivery of a prodrug)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 5 0 0 0 9 9 1 0 号、「眼圧を低下させる生分解性ポリマー (Biodegradable polymers for lowering intraocular pressure)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 0 7 1 3 4 9 号、「チロシンキナーゼミクロスフェア (Tyrosine kinase microspheres)」と題する米国特許第 8, 4 8 1, 0 6 9 号、「チロシンキナーゼミクロスフェアを作製する方法 (Method of making tyrosine kinase microspheres)」と題する米国特許第 8, 4 6 5, 7 7 8 号、「チロシンキナーゼ阻害剤を含有する持続放出眼内インプラント及び関連方法 (Sustained release intraocular implants containing tyrosine kinase inhibitors and related methods)」と題する米国特許第 8, 4 0 9, 6 0 7 号、「生分解性硝子体内チロシンキナーゼインプラント (Biodegradable intravitreal tyrosine kinase implants)」と題する米国特許第 8, 5 1 2, 7 3 8 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 0 3 1 4 0 8 号、「持続眼内放出のためのミクロスフェア薬物送達系 (Microsphere Drug Delivery System for Sustained Intraocular Release)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 2 9 4 9 8 6 号、「治療効果が延長された網膜症を治療する方法 (Methods For Treating Retinopathy With Extended Therapeutic Effect)」と題する米国特許第 8, 9 1 1, 7 6 8 号 (Allergan, Inc.) ; 「改善された注射性を有する注射用懸濁液の調製 (Preparation of injectable suspensions having improved injectability)」と題する米国特許第 6, 4 9 5, 1 6 4 号 (Alkermes Controlled Therapeutics, Inc.) ; 「充填材を含有する生分解性マイクロカプセル (Biodegradable Microcapsules Containing Filling Material)」と題する国際公開第 2 0 1 4 / 0 4 7 4 3 9 号 (Akina, Inc.) ; 「薬物送達用の組成物及び方法 (Compositions And Methods For Drug Delivery)」と題する国際公開第 2 0 1 0 / 1 3 2 6 6 4 号 (Baxter International Inc. Baxter Healthcare SA) ; 「薬物担持量が向上したポリマーナノ粒子及びその使用方法 (Polymeric nanoparticles with enhanced drug loading and methods of use th

30

40

50

ereof)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 2 0 0 5 2 0 4 1 号 (The Brigham and Women's Hospital, Inc.) ; 「治療剤を含む治療用ナノ粒子、並びにそれを作製及び使用する方法 (Therapeutic Nanoparticles Comprising a Therapeutic Agent and Methods of Making and Using Same)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 4 0 1 7 8 4 7 5 号、米国特許出願公開第 2 0 1 4 0 2 4 8 3 5 8 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 4 0 2 4 9 1 5 8 号 (BIND Therapeutics, Inc.) ; 「薬物送達のためのポリマーマイクロ粒子 (Polymer microparticles for drug delivery)」と題する米国特許第 5, 8 6 9, 1 0 3 号 (Danbiosyst UK Ltd.) ; 「P e g 化ナノ粒子 (Pegylated Nanoparticles)」と題する米国特許第 8 6 2 8 8 0 1 号 (ナバーラ大学) ; 「眼内薬物送達系 (Ocular drug delivery system)」と題する米国特許出願公開第 2 0 1 4 / 0 1 0 7 0 2 5 号 (Jade Therapeutics, LLC) ; 「改善された放出プロファイルを有するマイクロ粒子及び生分解性ゲルから構成される薬剤送達系、並びにその使用方法 (Agent delivering system comprised of microparticle and biodegradable gel with an improved releasing profile and methods of use thereof)」と題する米国特許第 6, 2 8 7, 5 8 8 号、「放出プロファイルを改善するための生分解性材料内のマイクロ粒子から構成される生物活性剤送達系 (Bioactive agent delivering system comprised of microparticles within a biodegradable to improve release profiles)」と題する米国特許第 6, 5 8 9, 5 4 9 号 (Macromed, Inc.) ; 「非線形親水性疎水性マルチブロックコポリマーのナノ粒子及びマイクロ粒子 (Nanoparticles and microparticles of non-linear hydrophilichydrophobic multiblock copolymers)」と題する米国特許第 6, 0 0 7, 8 4 5 号及び米国特許第 5, 5 7 8, 3 2 5 号 (Massachusetts Institute of Technology) ; 「眼周囲又は結膜下投与のための眼科用デポ配合物 (Ophthalmic depot formulations for periocular or subconjunctival administration)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 4 0 2 3 4 6 1 1 号、米国特許出願公開第 2 0 0 8 0 3 0 5 1 7 2 号、米国特許出願公開第 2 0 1 2 0 2 6 9 8 9 4 号及び米国特許出願公開第 2 0 1 3 0 1 2 2 0 6 4 号 (Novartis Ag) ; 「ブロックポリマー (Block polymer)」と題する米国特許第 6, 4 1 3, 5 3 9 号 (Poly-Med, Inc.) ; 「炎症を改善するための薬剤の送達 (Delivery of an agent to ameliorate inflammation)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 7 0 0 7 1 7 5 6 号 (Peyman) ; 「注射用デポ配合物、及びナノ粒子を含む難溶性薬物の持続放出をもたらす方法 (Injectable Depot Formulations And Methods For Providing Sustained Release Of Poorly Soluble Drugs Comprising Nanoparticles)」と題する米国特許出願公開第 2 0 0 8 0 1 6 6 4 1 1 号 (Pfizer, Inc.) ; 「生物活性分子の送達の向上のための方法及び組成物 (Methods and compositions for enhanced delivery of bioactive molecules)」と題する米国特許第 6, 7 0 6, 2 8 9 号 (PR Pharmaceuticals, Inc.) ; 並びに「薬物送達用のマトリックスを含有するマイクロ粒子 (Microparticle containing matrices for drug delivery)」と題する米国特許第 8, 6 6 3, 6 7 4 号 (Surmodics) が挙げられる。

10

20

30

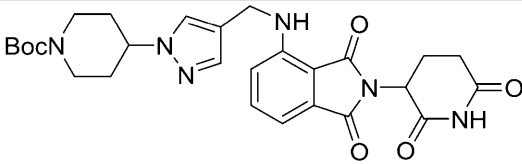
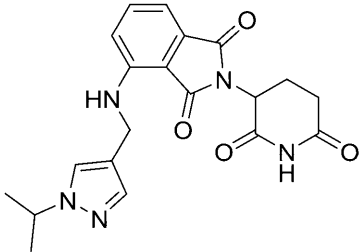
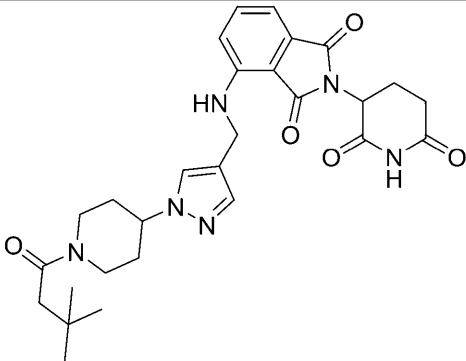
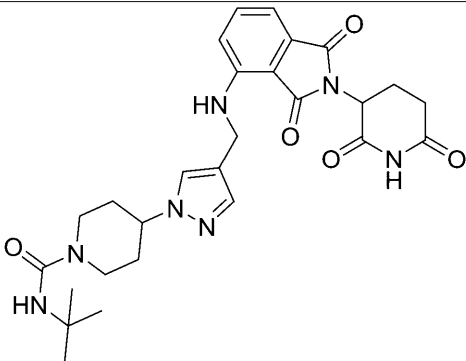
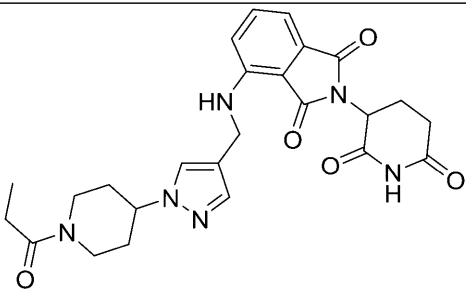
【0455】

V I . 本発明の代表的な化合物

【0456】

【表 1】

表 1.

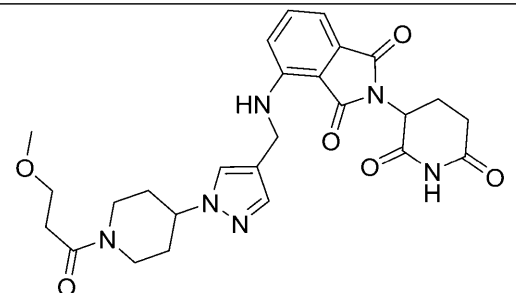
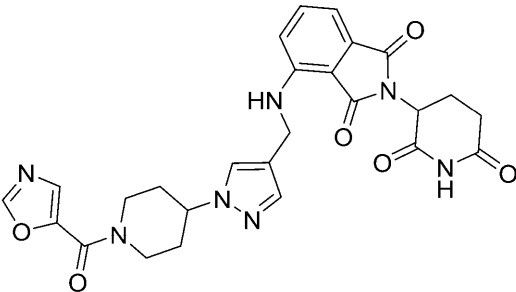
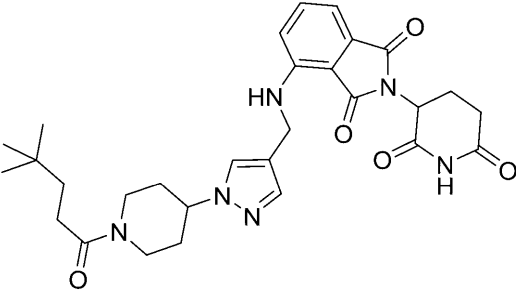
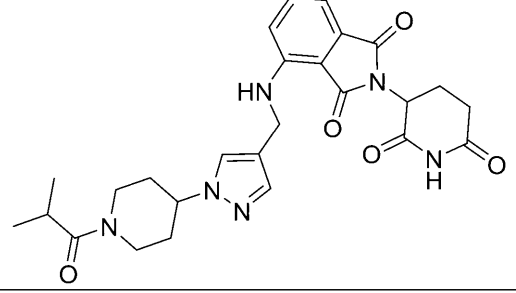
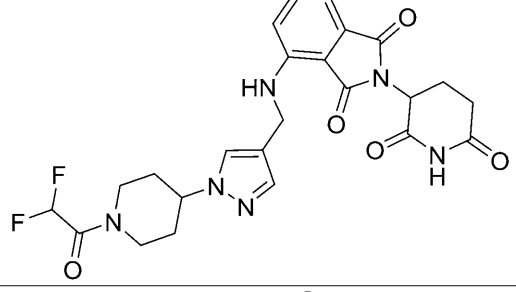
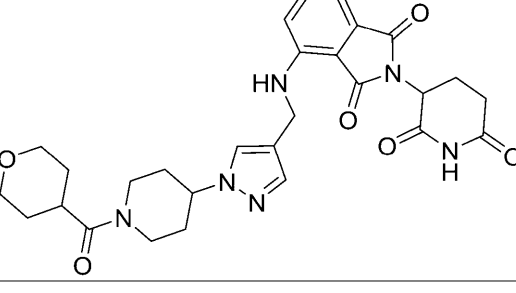
化合物番号.	構造	名称
1		t e r t -ブチル 4 - (4 - ((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
2		2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン
3		4 - (((1 - (1 - (3 , 3 - ジメチルブタノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン
4		N - (t e r t -ブチル) - 4 - (4 - (((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキサミド
5		2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - プロピオニルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

10

20

30

40

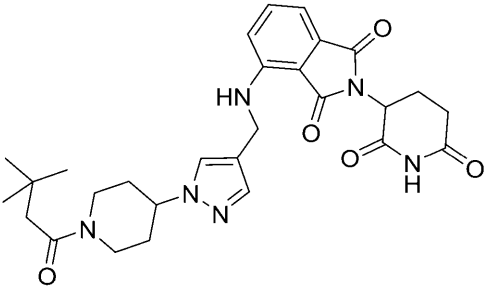
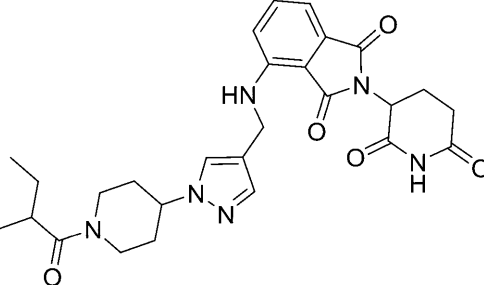
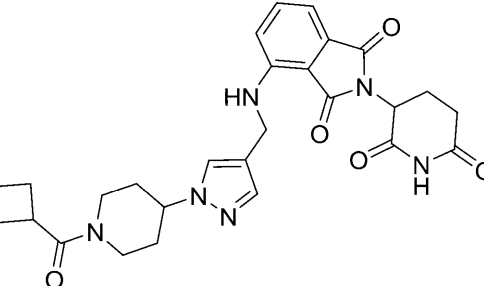
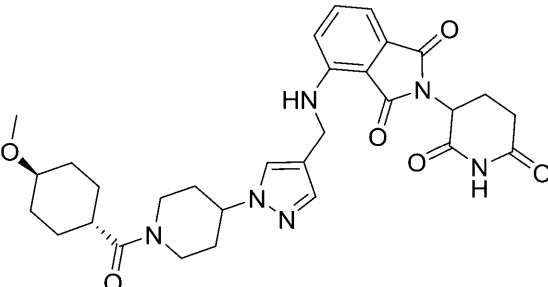
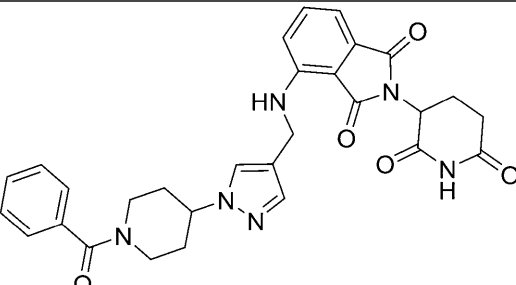
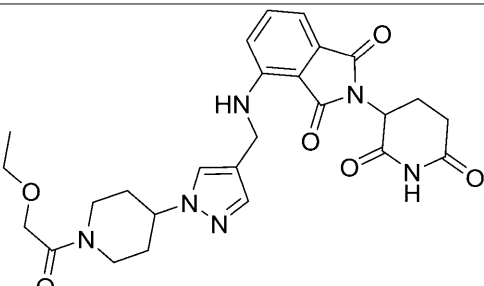
6		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-メトキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
7		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(オキサゾール-5-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
8		4-(((1-(1-(4,4-ジメチルペンタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
9		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
10		4-(((1-(1-(2,2-ジフルオロアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
11		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

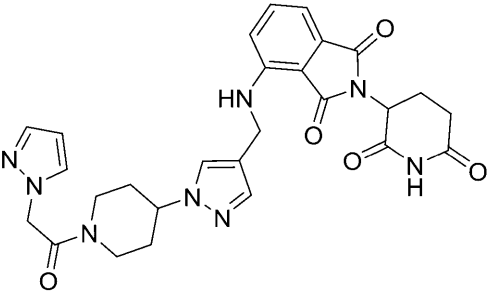
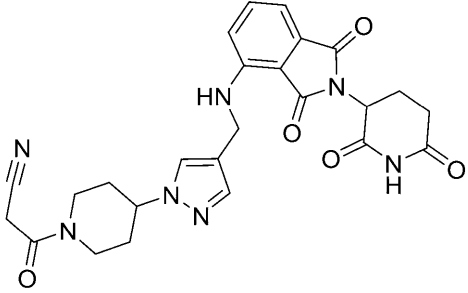
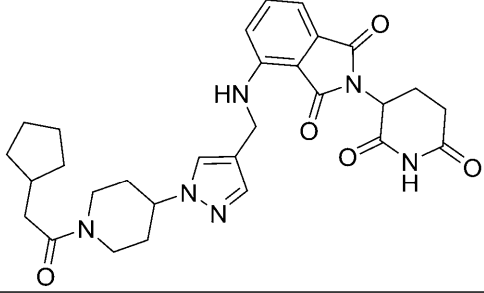
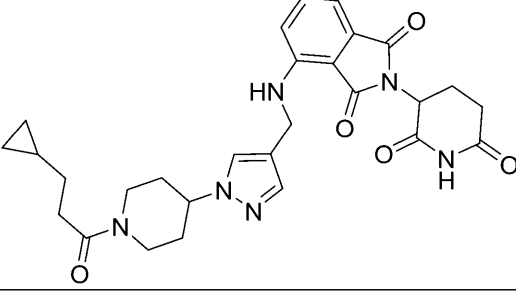
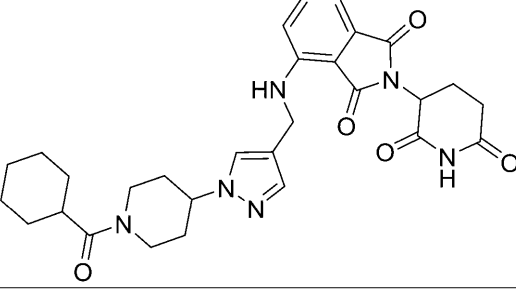
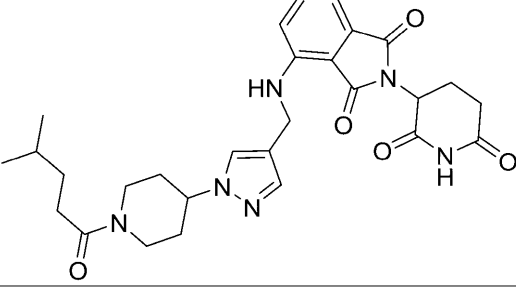
1 2		4-(((1-(1-(3,3-ジメチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 4		4-(((1-(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-((1r,4r)-4-メトキシシクロヘキサン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 6		4-(((1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 7		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-エトキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

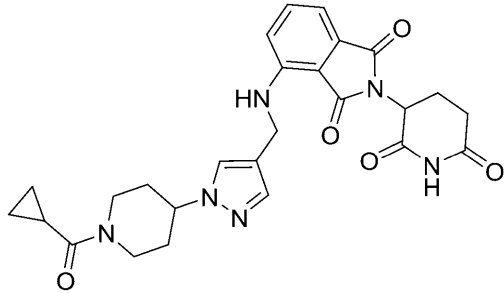
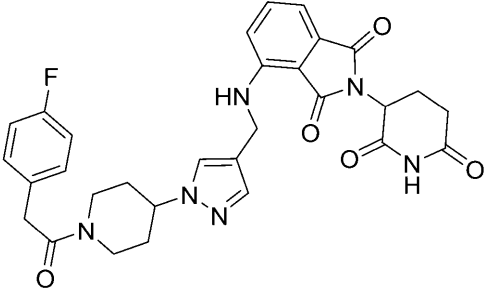
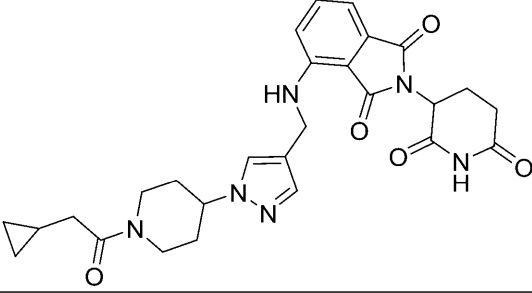
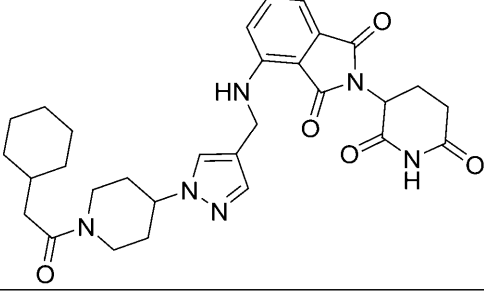
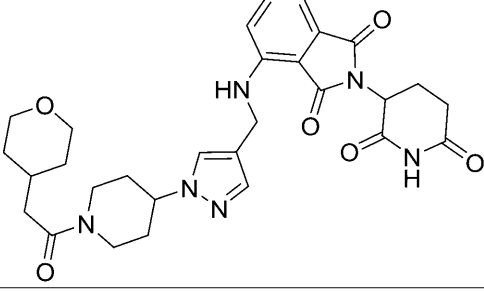
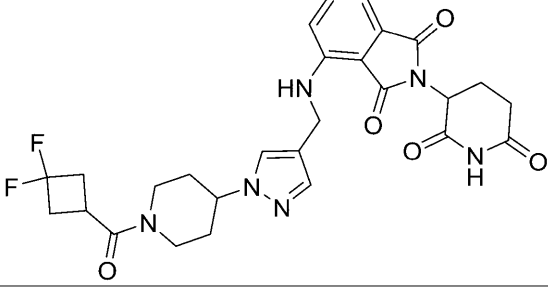
18		4-(((1-(1-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
19		3-(4-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)-3-オキソプロパンニトリル
20		4-(((1-(1-(2-シクロペンチルアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
21		4-(((1-(1-(3-シクロプロピルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
22		4-(((1-(1-(シクロヘキサニルカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
23		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-メチルペンタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

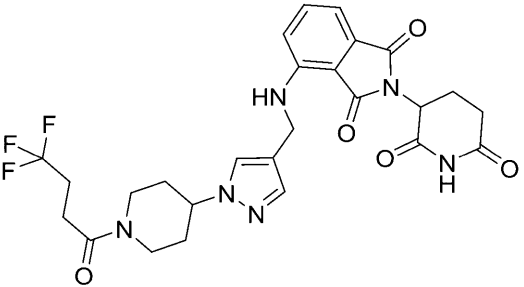
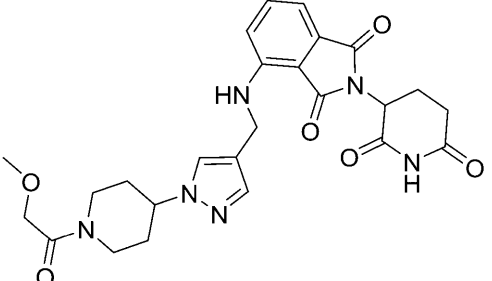
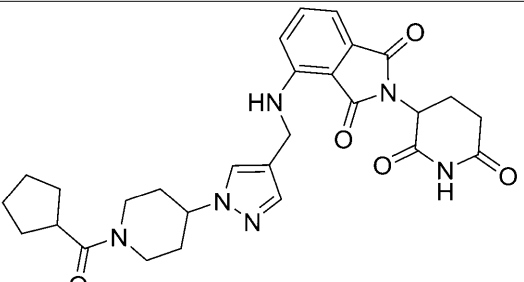
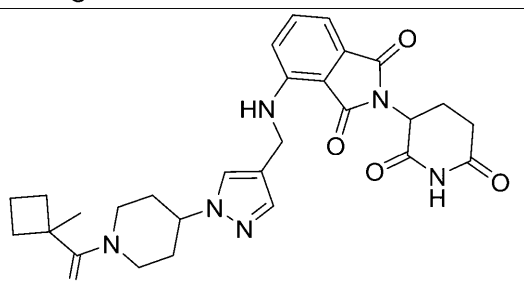
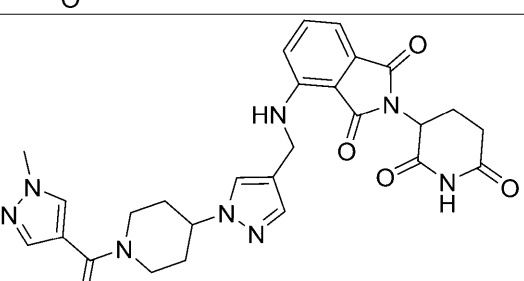
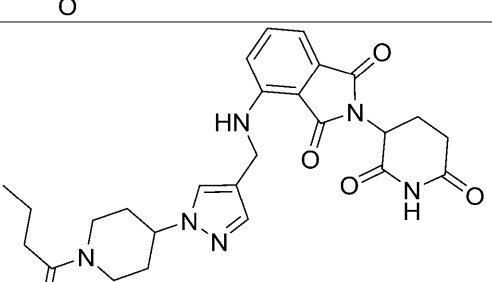
2 4		4-(((1-(1-(シクロプロパンカルボニル) ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) - 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン
2 5		2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4-(((1-(1-(2-(4-フルオロフェニル) アセチル) ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
2 6		4-(((1-(1-(2-シクロプロピルアセチル) ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) - 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン
2 7		4-(((1-(1-(2-シクロヘキシルアセチル) ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) - 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン
2 8		2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 4-(((1-(1-(2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アセチル) ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
2 9		4-(((1-(1-(3, 3-ジフルオロシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) - 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン

10

20

30

40

30		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4,4,4-トリフルオロブタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
31		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
32		4-(((1-(1-(シクロペンタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
33		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
34		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
35		4-(((1-(1-ブチリルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

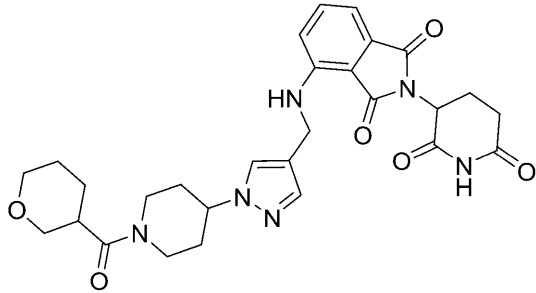
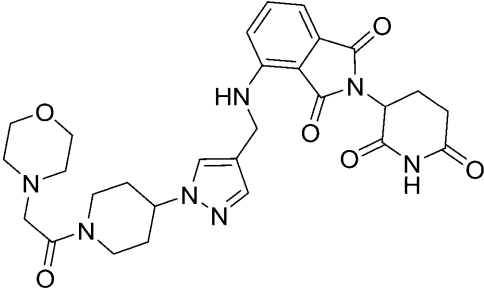
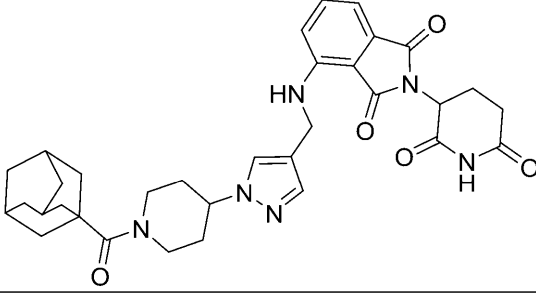
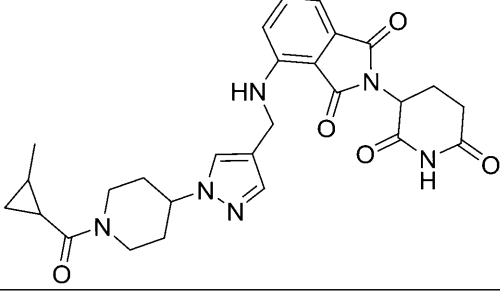
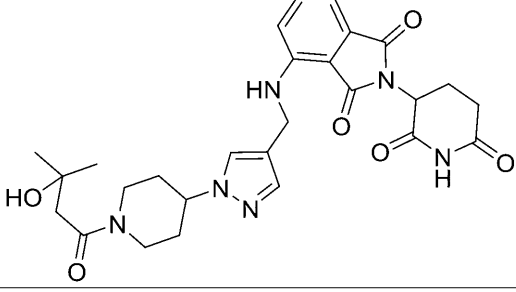
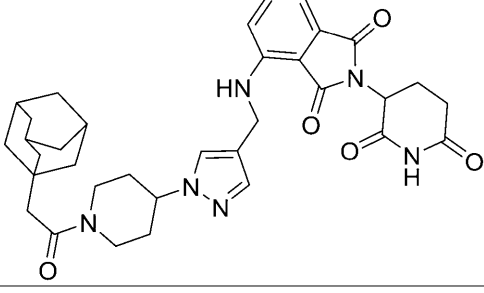
36		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
37		4-(((1-(1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
38		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-((R)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
39		4-(((1-(1-(5-シクロプロピルイソオキサゾール-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
40		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-ペンタノイルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
41		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-イソプロポキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

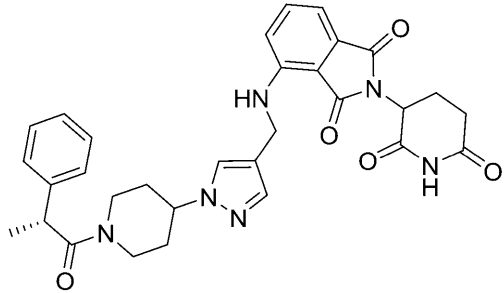
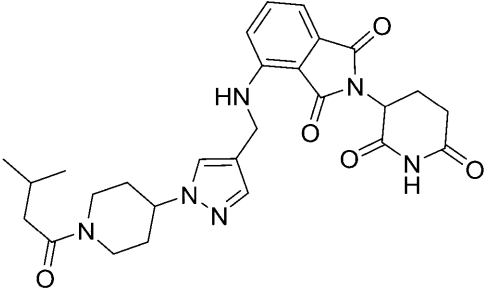
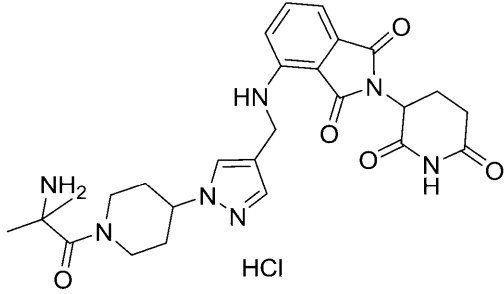
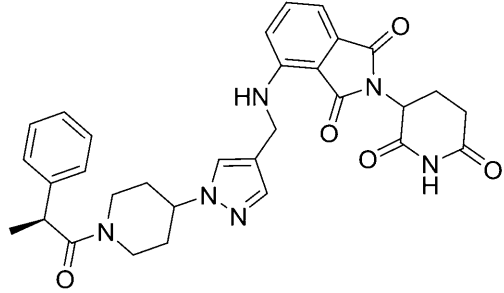
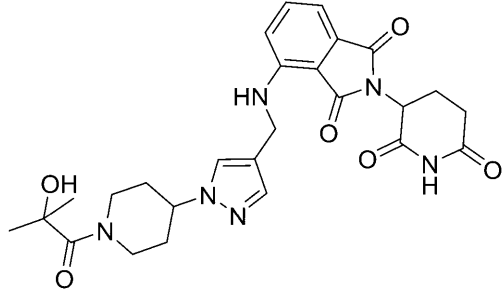
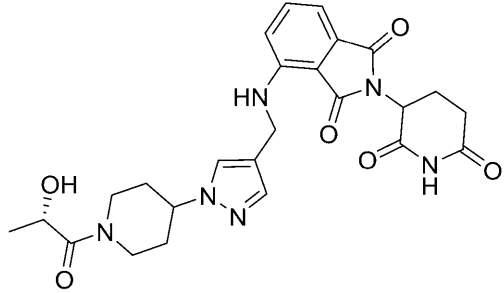
4 2		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラジン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
4 3		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-モルホリノアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
4 4		4-(((1-(1-(アダマンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
4 5		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
4 6		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-ヒドロキシ-3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
4 7		4-(((1-(1-(2-(アダマンタン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

48		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(R)-2-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
49		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-メチルブタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
50		4-(((1-(1-(2-アミノ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
51		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(S)-2-フェニルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
52		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2S)-2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
53		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(S)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

5 4		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(S)-2-ヒドロキシ-4-メチルペンタノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
5 5		4-(((1-(1-(1,4-ジメチルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
5 6		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3,3,3-トリフルオロ-2-メチル-2-(トリフルオロメチル)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
5 7		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-ヒドロキシアセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
5 8		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(R)-2-ヒドロキシプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
5 9		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

6 0		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
6 1		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-メチルオキセタン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
6 2		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルシクロペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
6 3		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルシクロヘキサン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
6 4		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
6 5		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

6 6		tert-ブチル4-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
6 7		4-(((1-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
6 8		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロヘキサン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
6 9		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-フェニルオキセタン-3-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
7 0		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-フルオロフェニル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
7 1		4-(((1-(1-(1-ベンジルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

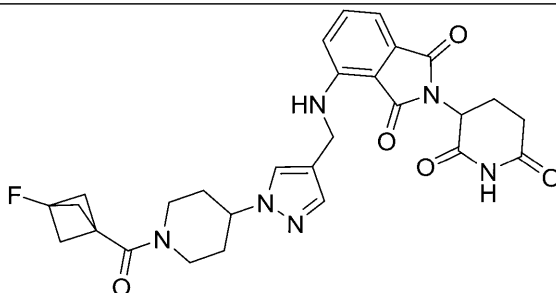
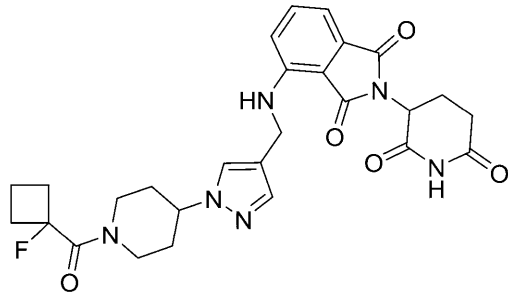
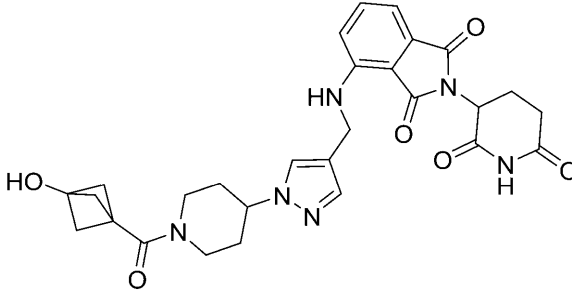
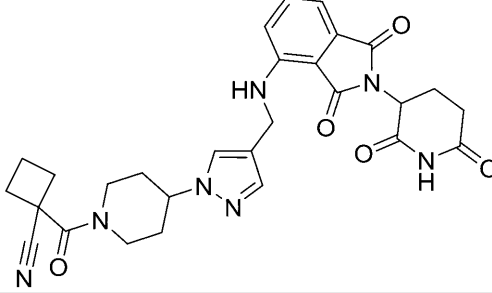
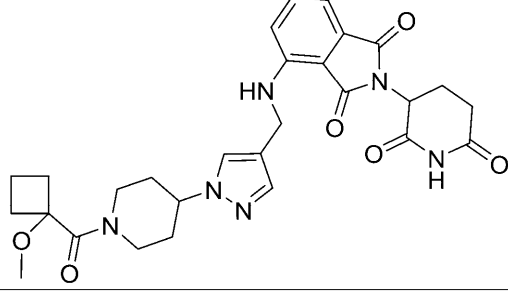
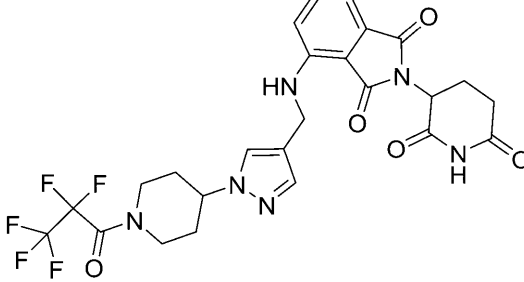
7 2		2 - (2, 6 - ジオキソスピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - フェニルシクロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
7 3		2 - (2, 6 - ジオキソスピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (3, 3, 3 - トリフルオロ - 2, 2 - ジメチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
7 4		4 - (((1 - (1 - (3, 3 - ジフルオロ - 1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソスピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
7 5		2 - (2, 6 - ジオキソスピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
7 6		2 - (2, 6 - ジオキソスピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
7 7		2 - (2, 6 - ジオキソスピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - (4 - フルオロフェニル) シクロペンタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

10

20

30

40

7 8		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
7 9		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-フルオロシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
8 0		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(3-ヒドロキシビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
8 1		1-(4-(4-(((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロブタン-1-カルボニトリル
8 2		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-メトキシシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
8 3		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2,2,3,3,3-ペントフルオロプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

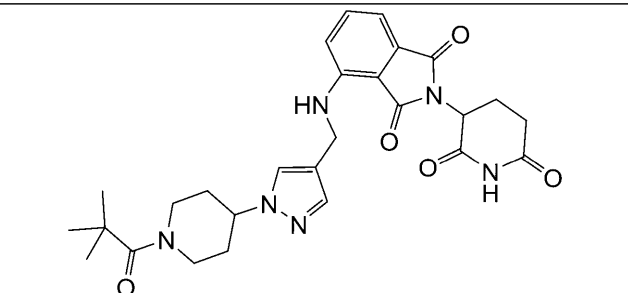
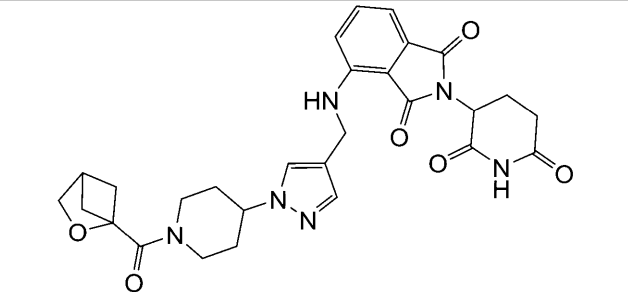
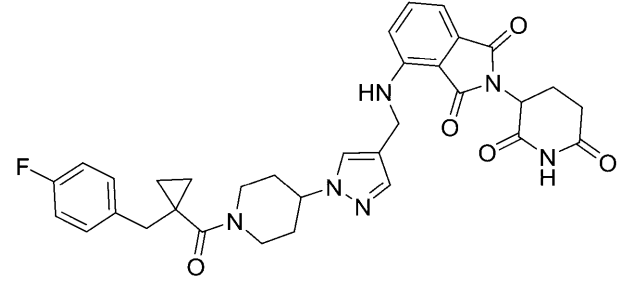
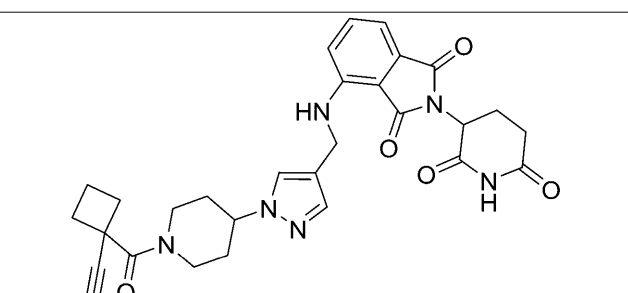
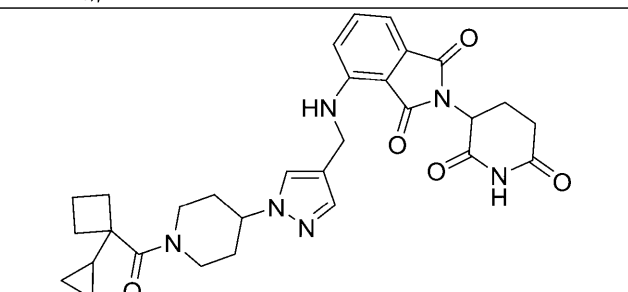
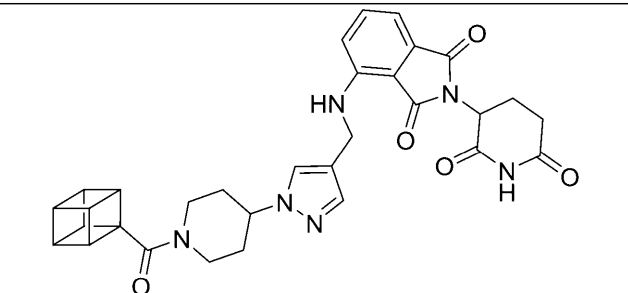
8 4		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - ヒドロキシシクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
8 5		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (3 - メチルビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
8 6		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - エチルシクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
8 7		4 - (((1 - (1 - (2, 2 - ジクロロ - 1 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
8 8		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
8 9		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (2, 2, 3, 3 - テトラメチルシクロプロパン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

10

20

30

40

9 0		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-フルオロベンジル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
9 1		4-(((1-(1-(2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
9 2		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-フルオロベンジル)シクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
9 3		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-エチニルシクロプロタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
9 4		4-(((1-(1-(1-シクロプロピルシクロプロタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
9 5		4-(((1-(1-(1-(1s,2R,3R,4r,5r,6S,7S,8s)-クバン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

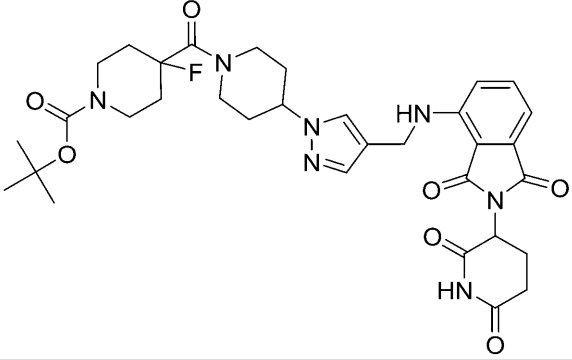
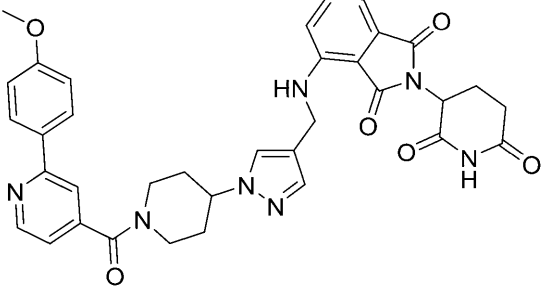
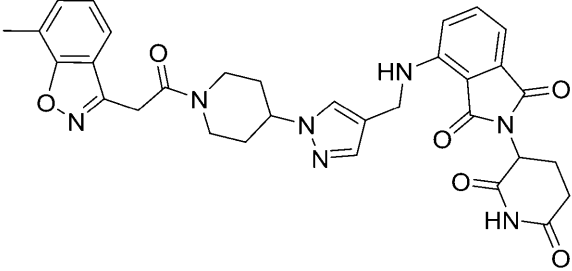
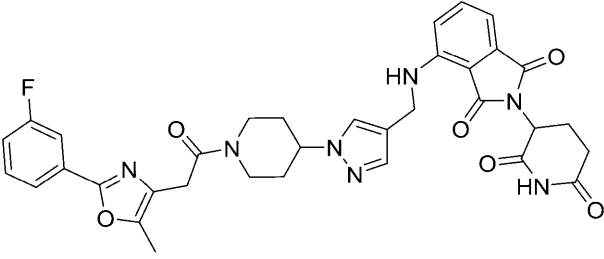
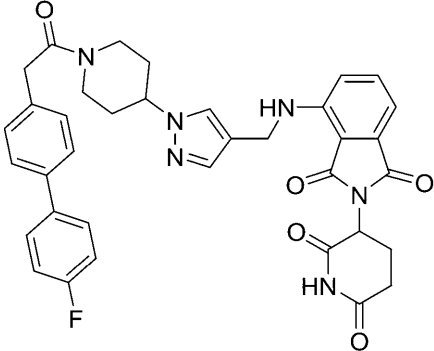
96		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-(4-フルオロベンジル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
97		4-(((1-(1-(1-(ビスクロ[2.1.1]ヘキサン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
98		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(ジスピロ[2.0.2.4.1.3]ヘプタン-7-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
99		N-(((4-(4-(4-(((2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)メチル)アセトアミド
100		2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(ピリジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
101		4-(((1-(1-(1-ベンゾイルピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

102		tert-ブチル 4-((4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
103		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-(4-メトキシフェニル)イソニコチノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
104		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-(7-メチルベンゾ[d]イソオキサゾール-3-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
105		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-(2-(3-フルオロフェニル)-5-メチルオキサゾール-4-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
106		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-(4'-フルオロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

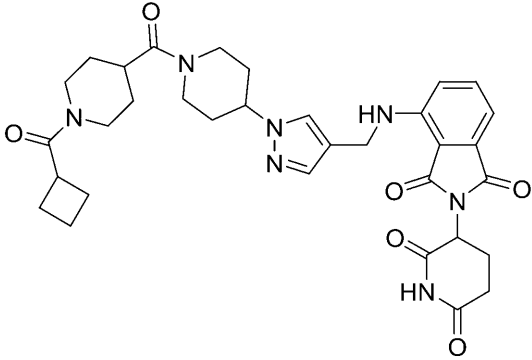
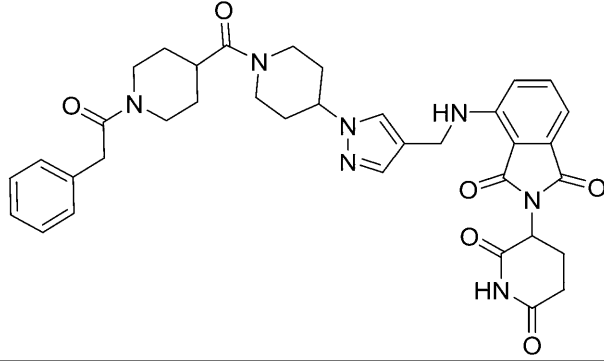
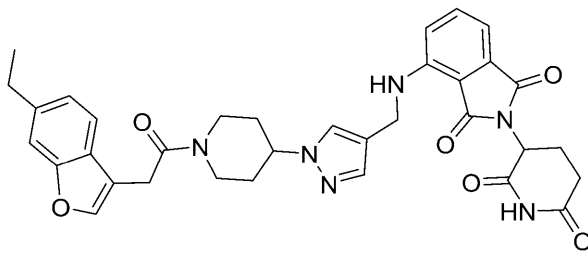
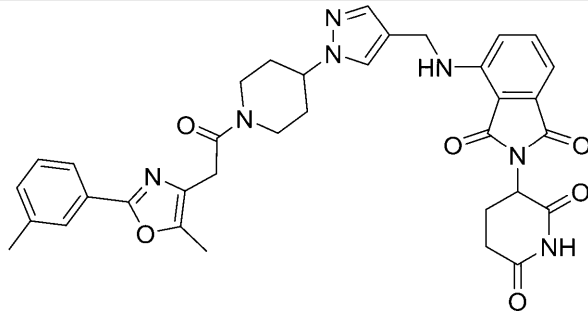
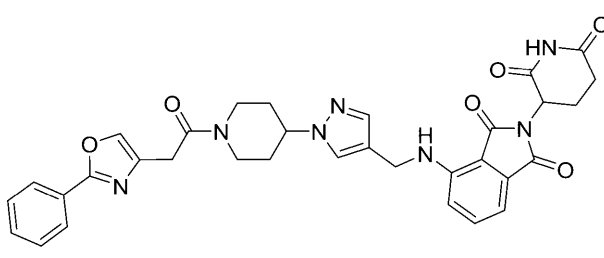
1 0 7		4-(((1-(1-(1-(シクロペンタンカルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 0 8		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(3-(フェニルエチニル)ベンゾイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 0 9		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-カルボニル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 1 0		4-(((1-(1-(2-(3,4-ジメチルフエノキシ)-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 1 1		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(2-メトキシアセチル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

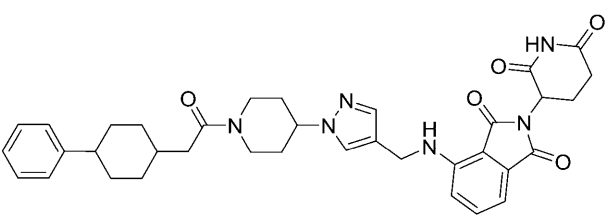
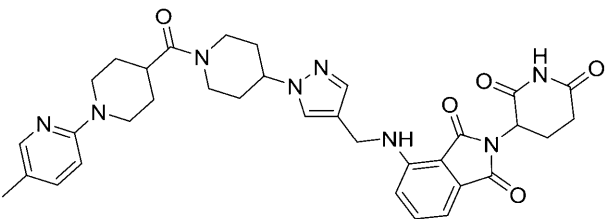
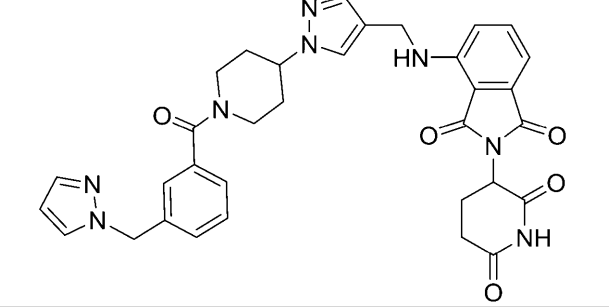
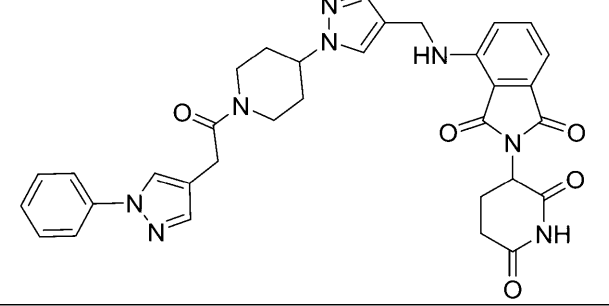
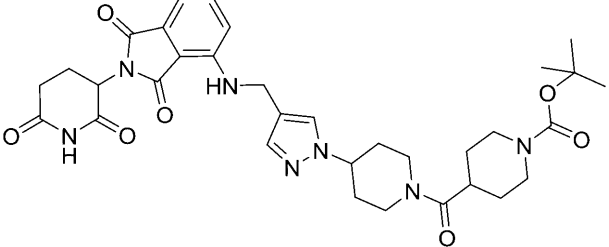
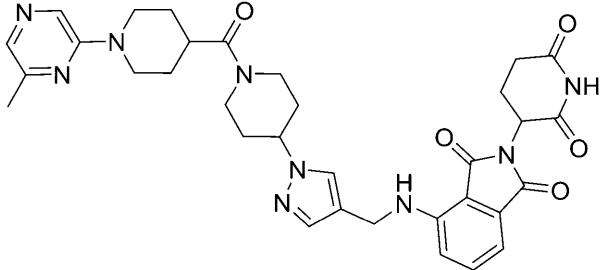
1 1 2		4 - (((1 - (1 - (1 - (シクロブタンカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 1 3		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - (2 - フェニルアセチル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 1 4		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (2 - (6 - エチルベンゾフラン - 3 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 1 5		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (2 - (5 - メチル - 2 - (m - トリル) オキサゾール - 4 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 1 6		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (2 - (2 - フェニルオキサゾール - 4 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

10

20

30

40

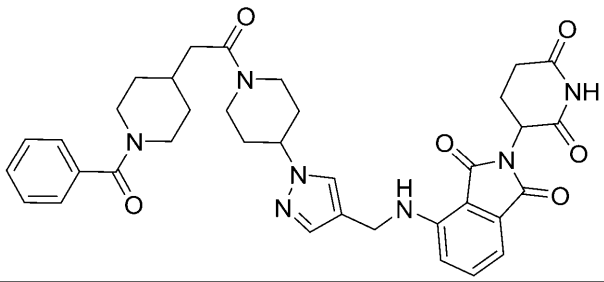
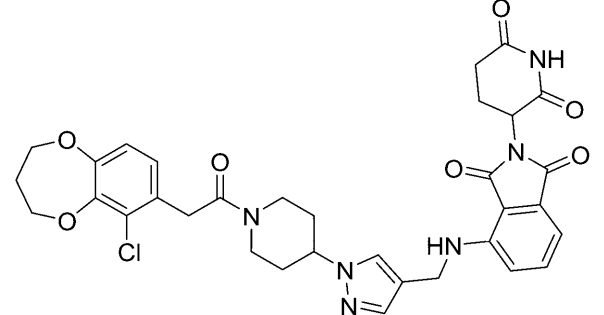
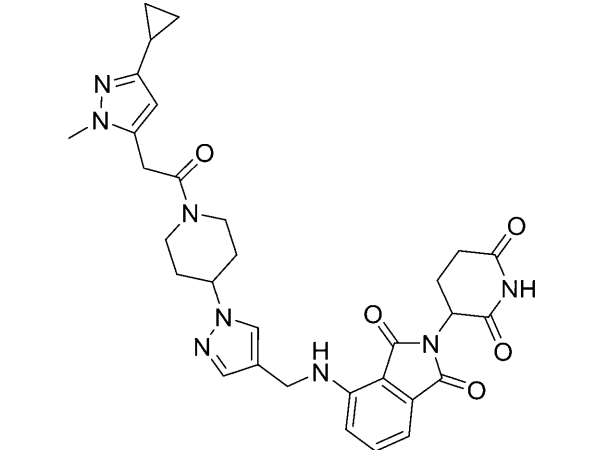
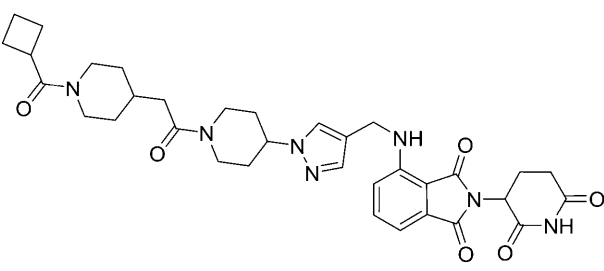
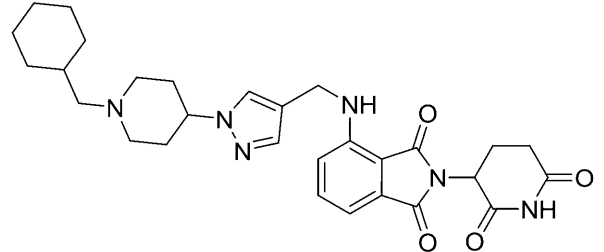
1 1 7		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (2 - (4 - フェニルシクロヘキシル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 1 8		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - (5 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 1 9		4 - (((1 - (1 - (3 - ((1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ベンゾイル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 2 0		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (2 - (1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アセチル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 2 1		t e r t - ブチル 4 - (4 - (4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
1 2 2		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - (1 - (1 - (6 - メチルピラジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

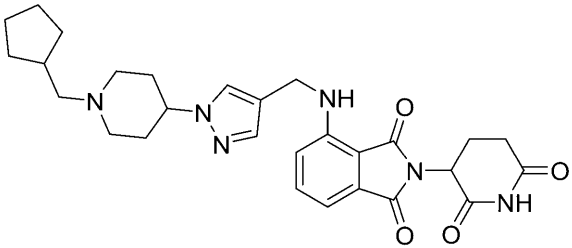
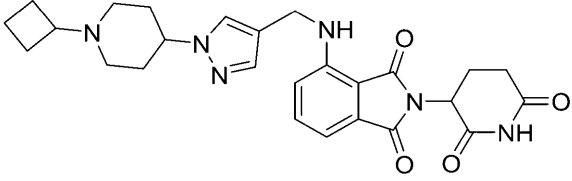
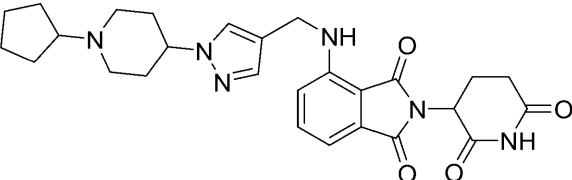
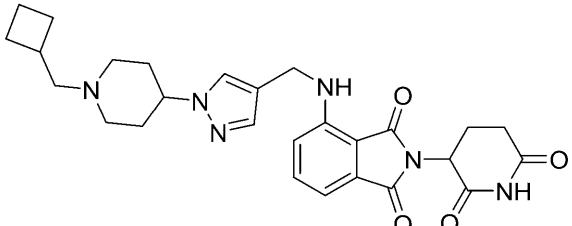
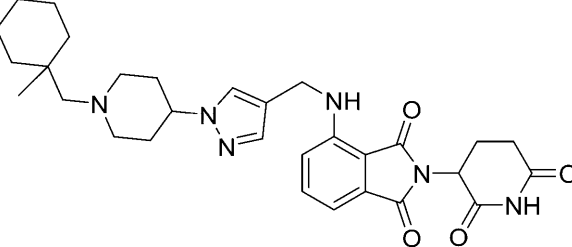
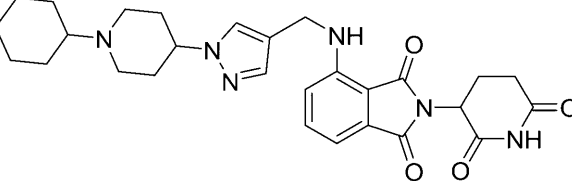
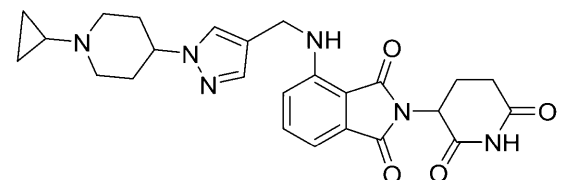
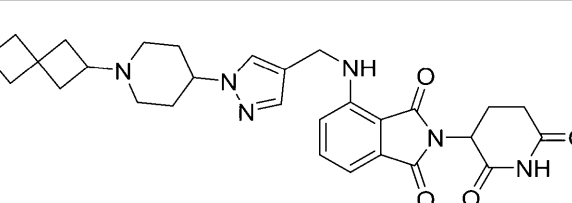
10

20

30

40

1 2 3		4-(((1-(1-(2-(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	
1 2 4		4-(((1-(1-(2-(6-クロロ-3,4-ジヒドロ-2H-ベンゾ[b][1,4]ジオキセピン-7-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	10
1 2 5		4-(((1-(1-(2-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	20
1 2 6		4-(((1-(1-(2-(1-(シクロブタンカルボニル)ピペリジン-4-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	30
1 2 7		4-(((1-(1-(シクロヘキシルメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

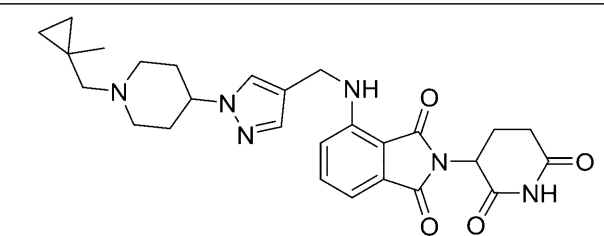
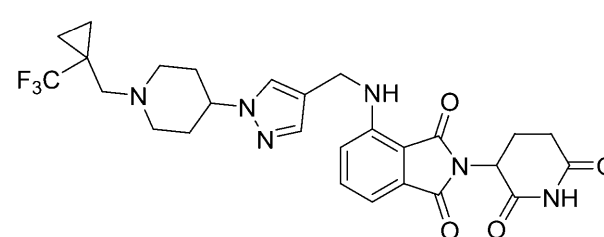
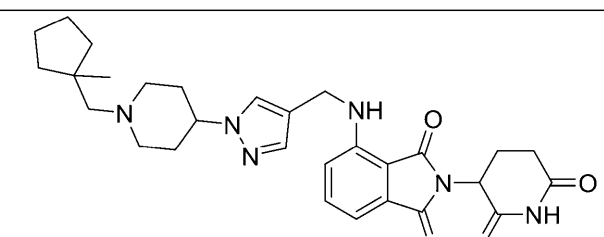
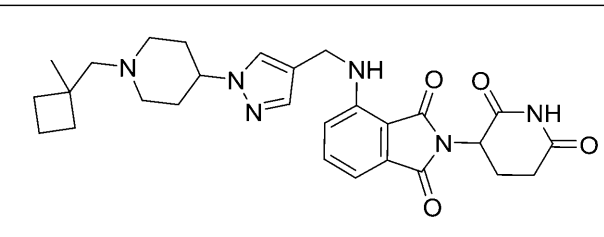
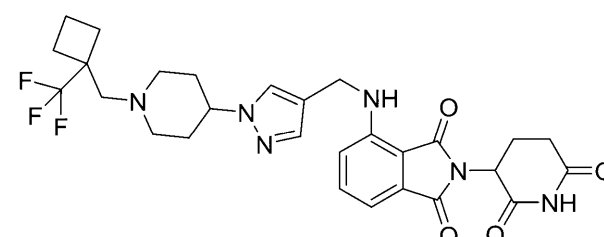
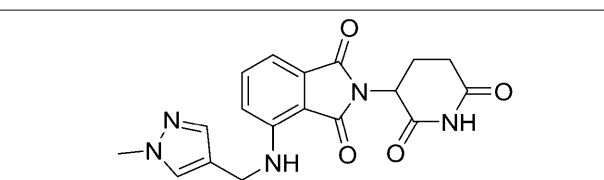
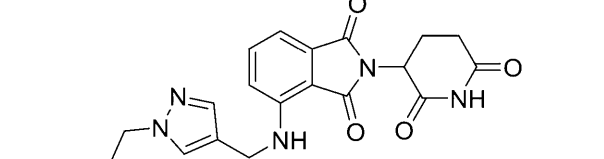
1 2 8		4-(((1-(1-(シクロペンチルメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 2 9		4-(((1-(1-シクロブチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3 0		4-(((1-(1-シクロペンチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3 1		4-(((1-(1-(シクロブチルメチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3 2		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルシクロヘキシル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3 3		4-(((1-(1-シクロヘキシルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3 4		4-(((1-(1-シクロプロピルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 3 5		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

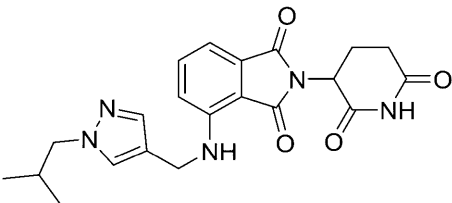
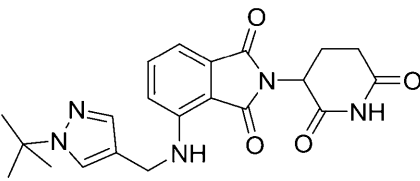
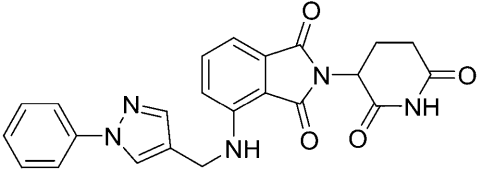
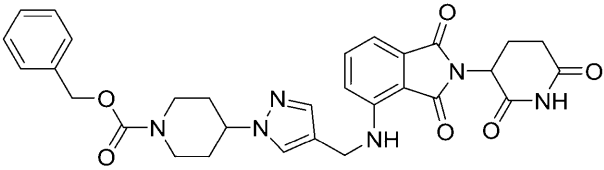
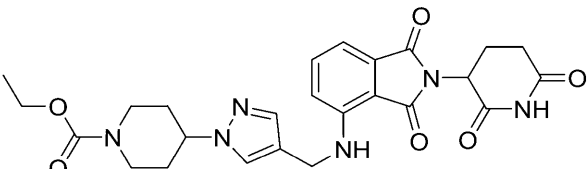
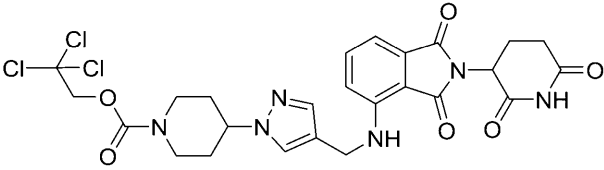
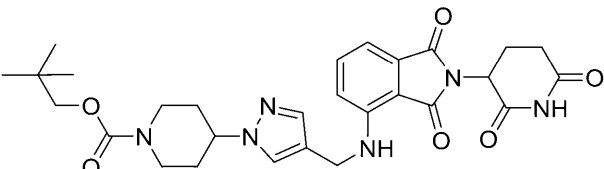
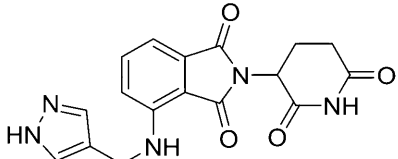
1 3 6		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (1- ((1-メチルシクロプロピル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 3 7		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (1- ((1- (トリフルオロメチル) シクロプロピル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 3 8		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (1- ((1-メチルシクロペンチル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 3 9		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (1- ((1-メチルシクロブチル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 4 0		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (1- ((1- (トリフルオロメチル) シクロブチル) メチル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 4 1		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 4 2		2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン

10

20

30

40

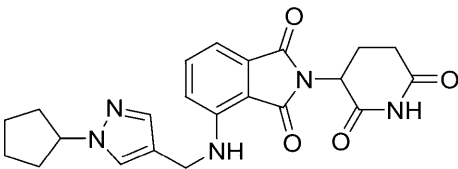
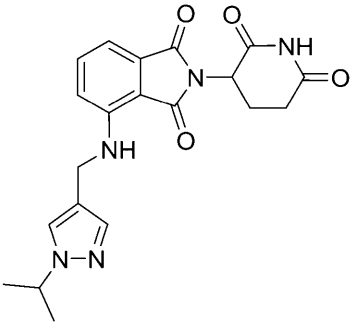
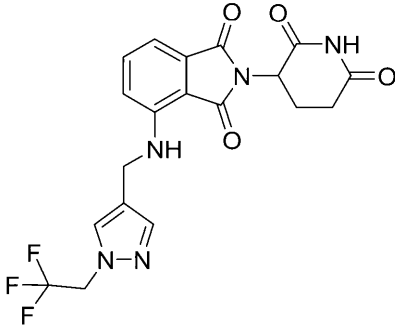
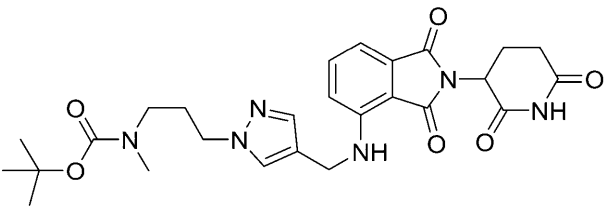
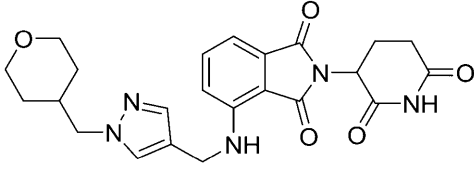
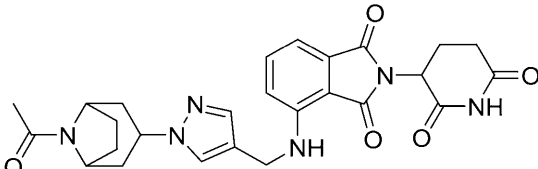
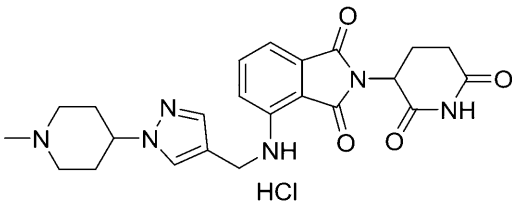
1 4 3		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - イソブチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 4 4		4 - (((1 - (t e r t - ブチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 4 5		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン
1 4 6		ベンジル 4 - (4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
1 4 7		エチル 4 - (4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
1 4 8		2, 2, 2 - トリクロロエチル 4 - (4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
1 4 9		ネオペンチル 4 - (4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート
1 5 0		4 - (((1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

10

20

30

40

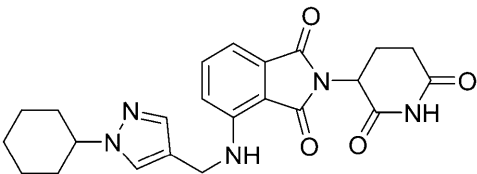
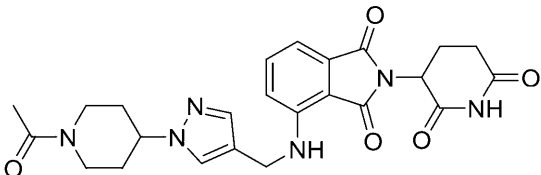
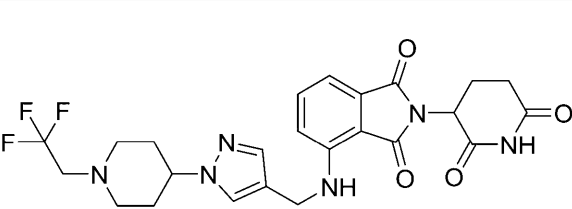
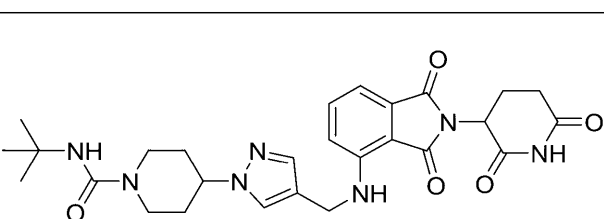
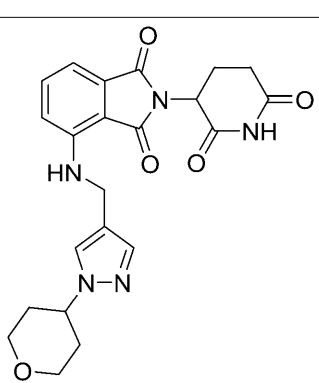
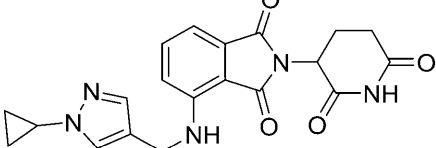
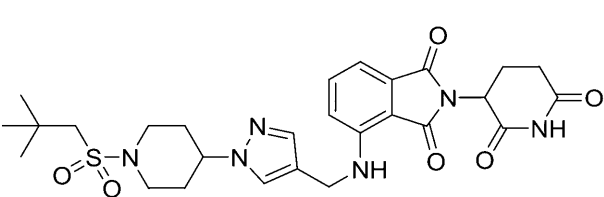
1 5 1		4-(((1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5 2		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5 3		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5 4		tert-ブチル(3-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロピル)(メチル)カルバメート
1 5 5		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5 6		4-(((1-(8-アセチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5 7		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン HCl

10

20

30

40

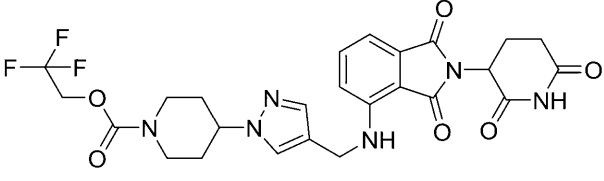
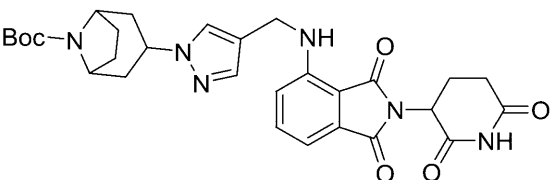
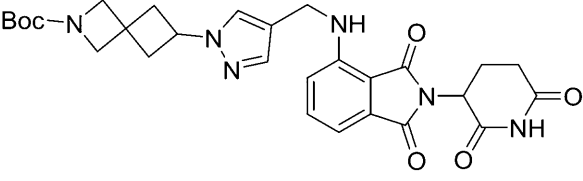
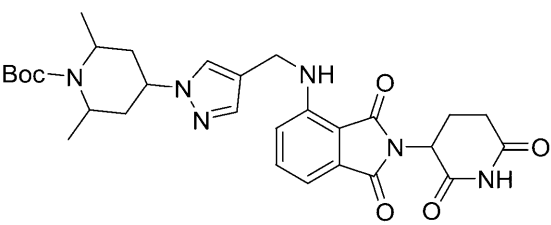
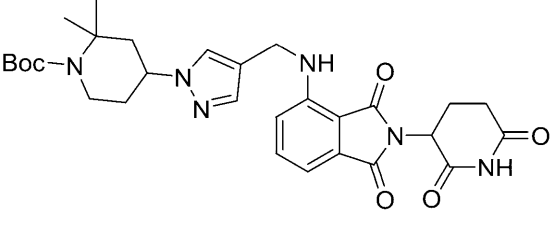
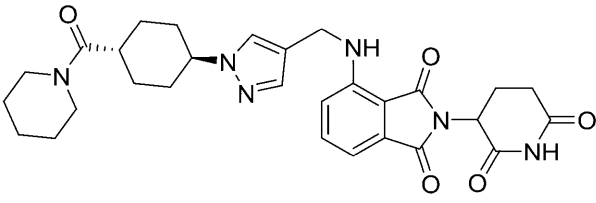
1 5 8		4-(((1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 5 9		4-(((1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 6 0		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 6 1		N-(tert-ブチル)-4-((4-(((2-((2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド
1 6 2		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
1 6 3		4-(((1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
1 6 4		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(ネオペンチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

1 6 5		2, 2, 2-トリフルオロエチル 4- (4- (((2- (2, 6-ジ オキソピペリジン-3-イル) - 1, 3-ジオキソイソインドリン -4-イル) アミノ) メチル) - 1 H-ピラゾール-1-イル) ピ ペリジン-1-カルボキシレート
1 6 6		t e r t-ブチル 3- (4- (((2- (2, 6-ジオキソピペリジ ン-3-イル) -1, 3-ジオキ ソイソインドリン-4-イル) ア ミノ) メチル) -1 H-ピラゾ ール-1-イル) -8-アザビシク ロ [3. 2. 1] オクタン-8- カルボキシレート
1 6 7		t e r t-ブチル 6- (4- (((2- (2, 6-ジオキソピペリジ ン-3-イル) -1, 3-ジオキ ソイソインドリン-4-イル) ア ミノ) メチル) -1 H-ピラゾ ール-1-イル) -2-アザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボ キシレート
1 6 8		t e r t-ブチル 4- (4- (((2- (2, 6-ジオキソピペリジ ン-3-イル) -1, 3-ジオキ ソイソインドリン-4-イル) ア ミノ) メチル) -1 H-ピラゾ ール-1-イル) -2, 6-ジメチ ルピペリジン-1-カルボキシ レート
1 6 9		t e r t-ブチル 4- (4- (((2- (2, 6-ジオキソピペリジ ン-3-イル) -1, 3-ジオキ ソイソインドリン-4-イル) ア ミノ) メチル) -1 H-ピラゾ ール-1-イル) -2, 2-ジメチ ルピペリジン-1-カルボキシ レート
1 7 0		2- (2, 6-ジオキソピペリジ ン-3-イル) -4- (((1- ((1 r, 4 r) -4- (ピペリジ ン-1-カルボニル) シクロヘキ シル) -1 H-ピラゾール-4- イル) メチル) アミノ) イソイン ドリン-1, 3-ジオン

10

20

30

40

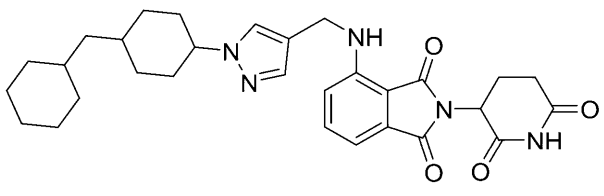
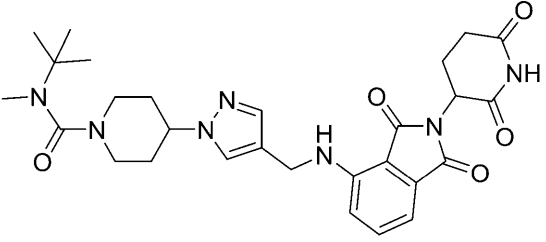
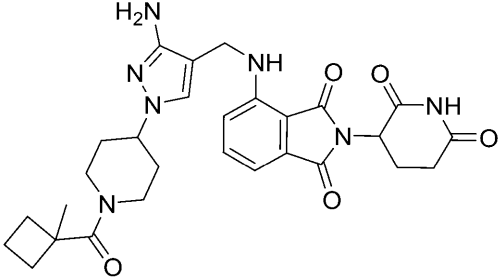
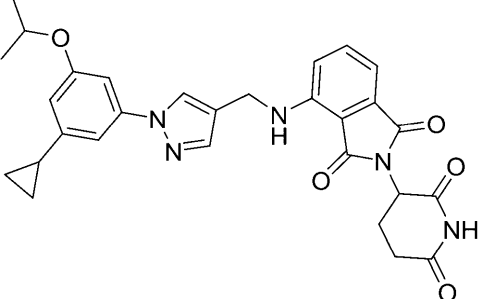
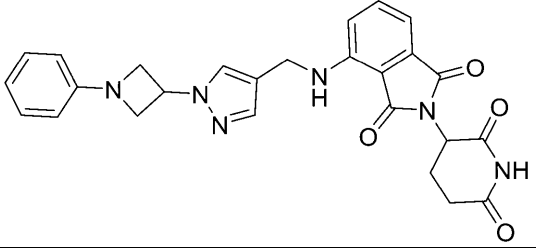
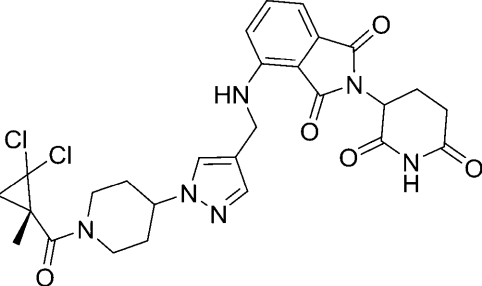
171		4-(((3,5-ジメチル-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
172		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
173		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(4-メチル-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
174		tert-ブチル 4-(4-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
175		4-(((1-(1-(1-アミノシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
176		tert-ブチル 4-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート

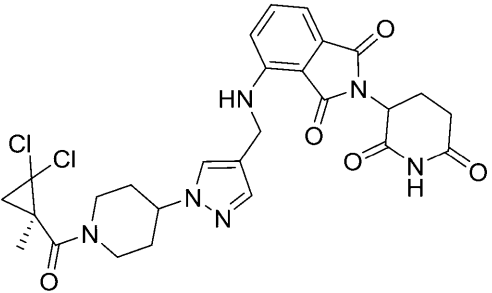
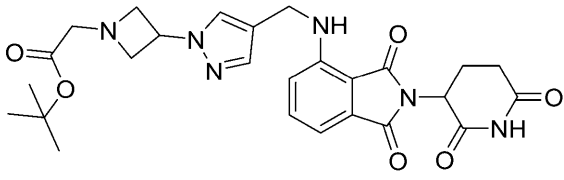
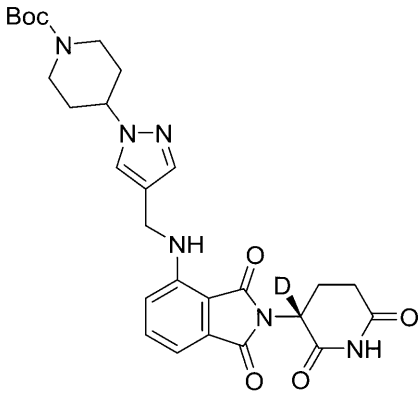
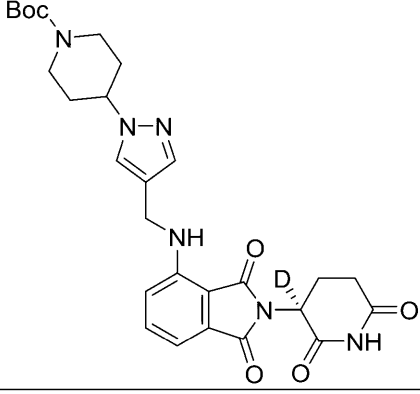
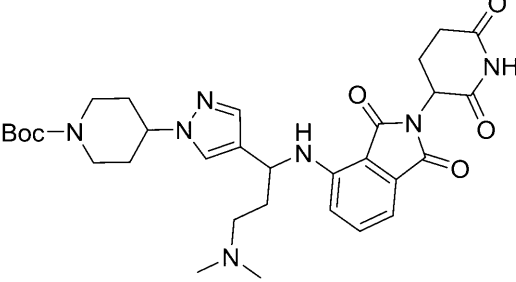
10

20

30

40

177		4-(((1-(4-(シクロヘキシルメチル)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	
178		N-(tert-ブチル)-4-(4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルピペリジン-1-カルボキサミド	10
179		4-(((3-アミノ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	20
180		4-(((1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	
181		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-フェニルアゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン	30
182		4-(((1-(1-((S)-2,2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	40

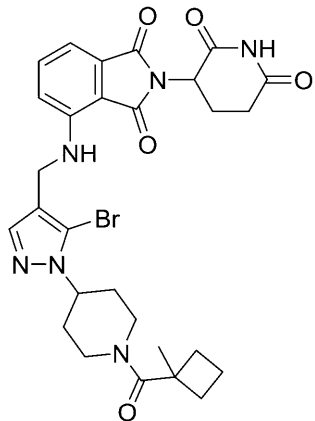
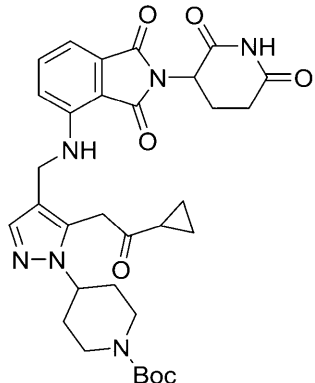
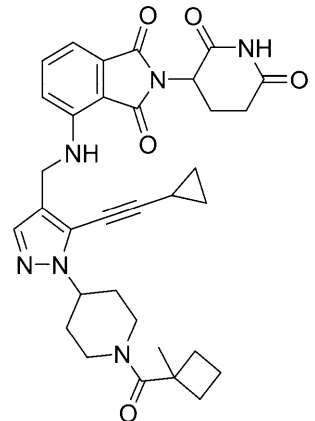
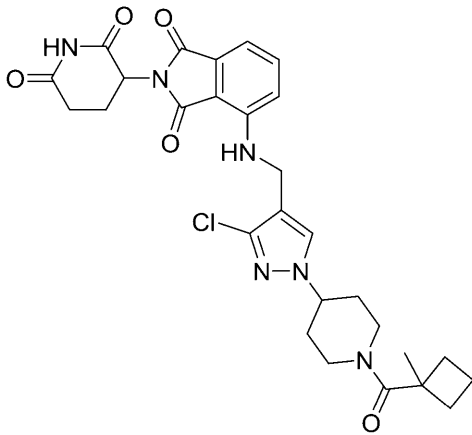
1 8 3		4 - (((1 - (1 - ((R) - 2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル) ピペリジン-3-イル) - 1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン
1 8 4		t e r t - ブチル 2 - (3 - (4 - (((2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) アゼチジン-1-イル) アセテート
1 8 5		t e r t - ブチル (R) - 4 - (4 - (((2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル-3-d) - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート
1 8 6		t e r t - ブチル (S) - 4 - (4 - (((2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル-3-d) - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) メチル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート
1 8 7		t e r t - ブチル 4 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) - 1 - ((2 - (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) - 1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) プロピル) - 1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

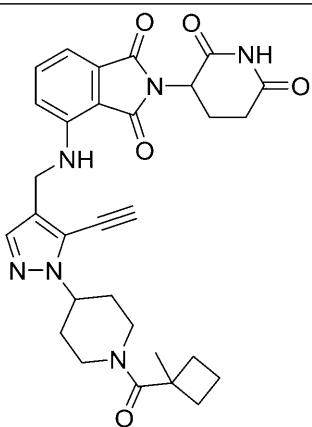
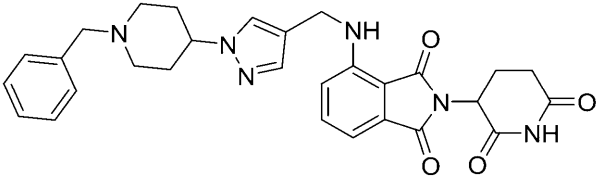
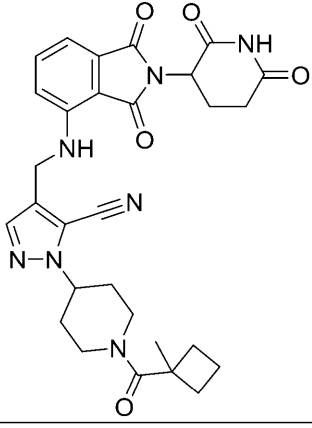
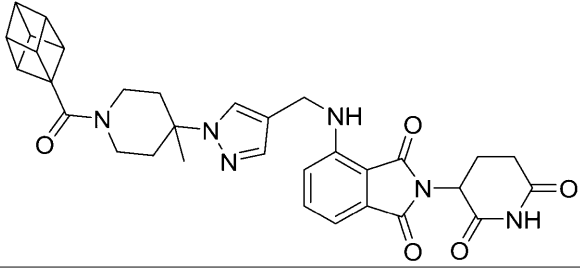
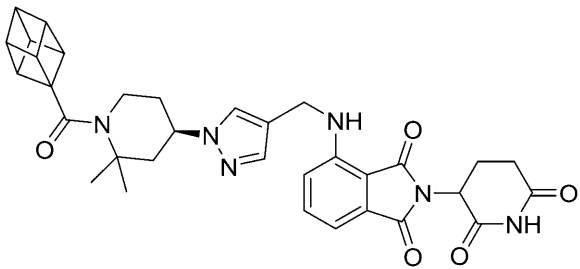
10

20

30

40

188		4-(((5-ブromo-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	10
189		tert-ブチル4-(5-(2-シクロプロピル-2-オキソエチル)-4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	20
190		4-(((5-(シクロプロピルエチニル)-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	30
191		3-(4-(((3-クロロ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン	40

1 9 2		2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - (((5 - エチニル - 1 - (1 - (1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	10
1 9 3		4 - (((1 - (1 - ベンジルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	20
1 9 4		4 - (((2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1, 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 - (1 - (1 - メチルシクロブタン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボニトリル	30
1 9 5		4 - (((1 - (1 - (クバン - 1 - カルボニル) - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	40
1 9 6		4 - (((1 - ((R) - 1 - (クバン - 1 - カルボニル) - 2, 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2, 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン	

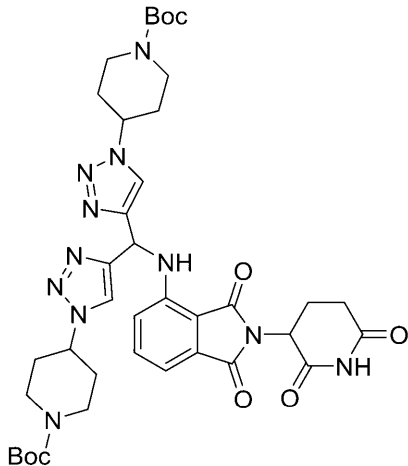
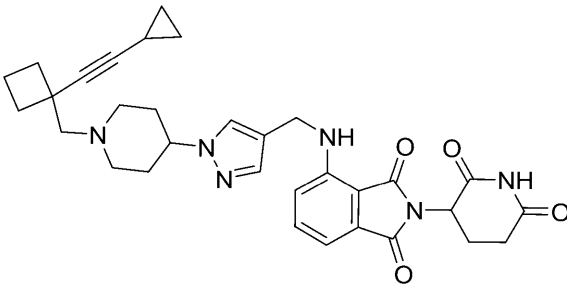
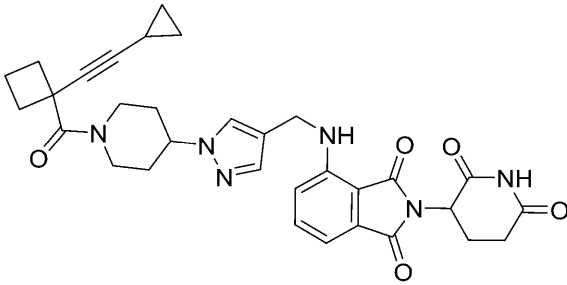
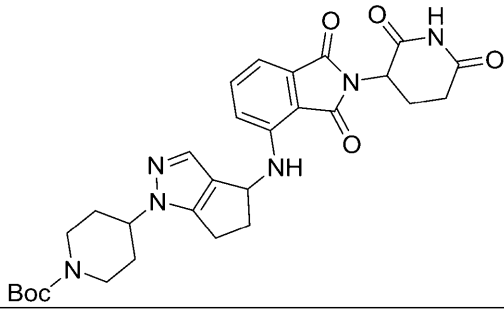
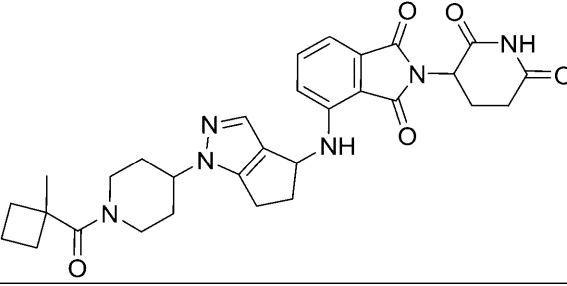
197		4-(((1-((S)-1-(クバン-1-カルボニル)-2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
198		4-(((3-クロロ-1-(1-(クバン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
199		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(1-(4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン
200		4-(((1-((1r,3r)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
201		4-(((3-クロロ-1-(1-(1-(6-メチルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
202		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-(4-メチル-1-(4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル)ピペリジン-4-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

10

20

30

40

203		ジ-tert-ブチル4,4'-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチレン)ビス(1H-1,2,3-トリアゾール-4,1-ジイル))ビス(ピペリジン-1-カルボキシレート)	10
204		4-(((1-(1-(1-(シクロプロピルエチニル)シクロブチル)メチル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	20
206		4-(((1-(1-(1-(シクロプロピルエチニル)シクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン	
206		tert-ブチル4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1(4H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	30
207		2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1,4,5,6-テトラヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン	40

【0457】

VII. 一般的合成

本明細書に記載の化合物は、当業者に既知の方法によって調製することができる。非限定的な一例では、開示の化合物は、下記のスキームを用いて作製することができる。

【0458】

立体中心を有する本発明の化合物は便宜上、立体化学を有さずに描かれ得る。純粋な又

は濃縮した鏡像異性体及びジアステレオマーを当該技術分野で既知の方法によって調製することができることが当業者には認識される。光学活性な材料を得る方法の例として、少なくとも下記が挙げられる。

【0459】

i) 結晶の物理的分離—個々の鏡像異性体の肉眼で見える結晶を手作業で分離する技術。別々の鏡像異性体の結晶が存在する、すなわち材料はコングロメレートであり、結晶は視覚的に識別される場合にこの技術を使用することができる。

【0460】

i i) 同時結晶化—個々の鏡像異性体をラセミ体の溶液から別々に結晶させる技術であり、鏡像異性体が固体状態においてコングロメレートである場合のみ可能である。

10

【0461】

i i i) 酵素分解—鏡像異性体の酵素との反応速度の違いによりラセミ体を部分的に又は完全に分離する技術。

【0462】

i v) 酵素不斉合成—少なくとも合成の1工程にて酵素反応を使用して、鏡像異性体として純粋な又は鏡像異性体として濃縮された所望の鏡像異性体の合成前駆物質を得る合成技術。

【0463】

v) 化学不斉合成—キラル触媒又はキラル補助剤によって達成され得る、生成物において不斉性（すなわち、キラリティー）をもたらす条件下で非キラル前駆物質から所望の鏡像異性体を合成する合成技術。

20

【0464】

v i) ジアステレオマー分離—ラセミ化合物を、個々の鏡像異性体をジアステレオマーに変換する、鏡像異性体として純粋な試薬（キラル補助剤）と反応させる技術。その後、得られたジアステレオマーを、より明確な構造的な差異によって、クロマトグラフィー又は結晶化により分離した後にキラル補助剤を除去して所望の鏡像異性体を得る。

【0465】

v i i) 一次及び二次の不斉変換—ラセミ体に由来するジアステレオマーを迅速に平衡化して、所望の鏡像異性体に由来するジアステレオマーの溶解に優位性（preponderance）を生じさせるか、又は所望の鏡像異性体に由来するジアステレオマーの優先的な結晶化が平衡を乱し、最終的には原則として全ての材料を所望の鏡像異性体から結晶ジアステレオマーに変換する技術。その後、所望の鏡像異性体をジアステレオマーから解放する。

30

【0466】

v i i i) 速度論的分割—この技術は、速度論的条件（kinetic conditions）下でのキラル、非ラセミ試薬、又は触媒との鏡像異性体の不均等な反応速度による、ラセミ体の部分的又は完全な分割（又は部分的に分割された化合物の更なる分割）の達成を指す。

【0467】

i x) 非ラセミ前駆物質からのエナンチオ特異的（Enantiospecific）合成—合成の間に立体化学の完全性が損なわれない又はほとんど損なわれない、所望の鏡像異性体を非キラル出発物質から得る合成技術。

40

【0468】

x) キラル液体クロマトグラフィー—固定相との異なる相互作用によって、ラセミ体の鏡像異性体を液体移動相において分離する技術（キラルHPLCによるものを含む）。固定相はキラル材料で作製されてもよく、又は移動相は異なる相互作用を引き起こすため追加のキラル材料を含んでもよい。

【0469】

x i) キラルガスクロマトグラフィー—ラセミ体を揮発させ、固定非ラセミキラル吸着相を備えるカラムにより、気体移動相においてそれらの異なる相互作用によって鏡像異性体を分離する技術。

【0470】

50

x i i) キラル溶媒による抽出—特定のキラル溶媒中への1つの鏡像異性体の選択溶解によりエナンチオマーが分離される技術。

【0471】

x i i i) キラルメンブレンを越える輸送—ラセミ体を薄いメンブレンバリアと接触して配置する技術。バリアは、典型的には、一方にラセミ体が含まれる、2つの混和性流体を隔てるものであり、濃度又は圧力の差等の駆動力は、メンブレンバリアを越える優先的な輸送をもたらす。ラセミ体の1つの鏡像異性体のみを通過させるメンブレンの非ラセミキラル特性の結果として分離が起こる。

【0472】

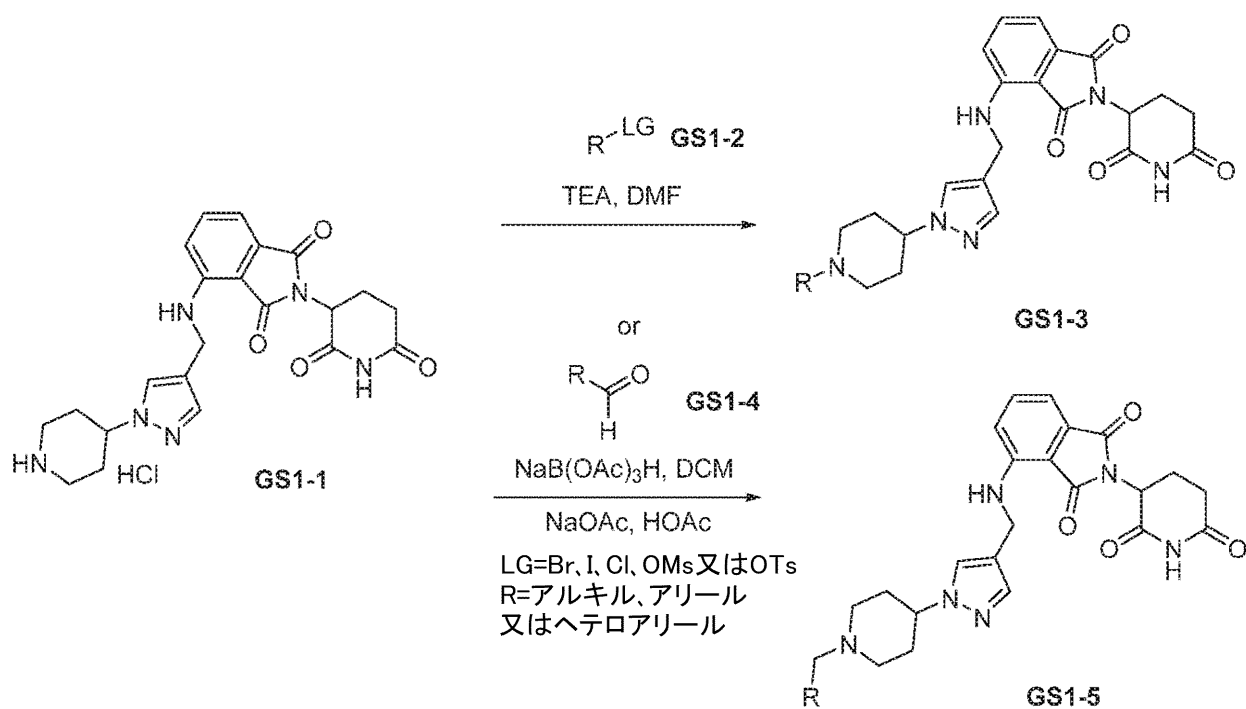
x i v) 擬似移動床クロマトグラフィーを一実施形態で使用する。多様なキラル固定相を商業的に入手することができる。

10

【0473】

V I I I. 本発明の化合物を調製する一般的合成法

【化237】



20

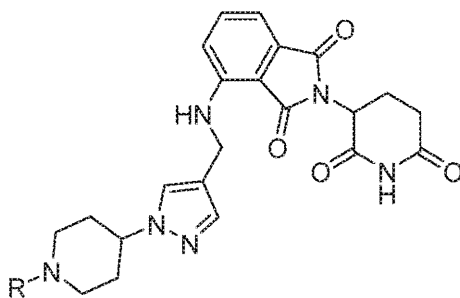
30

一般スキーム1: アルキル化ピペリジンの調製

【0474】

工程—1 ピペリジンのアルキル化／(GS1-3)の調製

【化238】



40

DMF (3 ml) 中の 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (GS1-1) (100 mg) の混合物に、TEA (3 当量) 及び求電子試薬 (GS1-2) (1.1 当量) を氷冷条件下で添加する。反応混合物を室温で 16 時間攪拌する。完了後に反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄

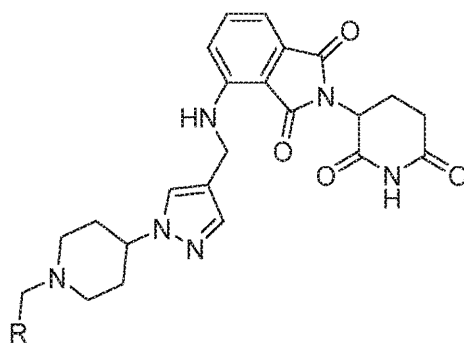
50

する。得られる有機相を蒸発させ、p r e p - H P L C 精製にかけて、生成物 (G S 1 - 3) を得る。

【 0 4 7 5 】

工程 - 1 ピペリジンの還元的アミノ化 / (G S 1 - 5) の調製

【 化 2 3 9 】



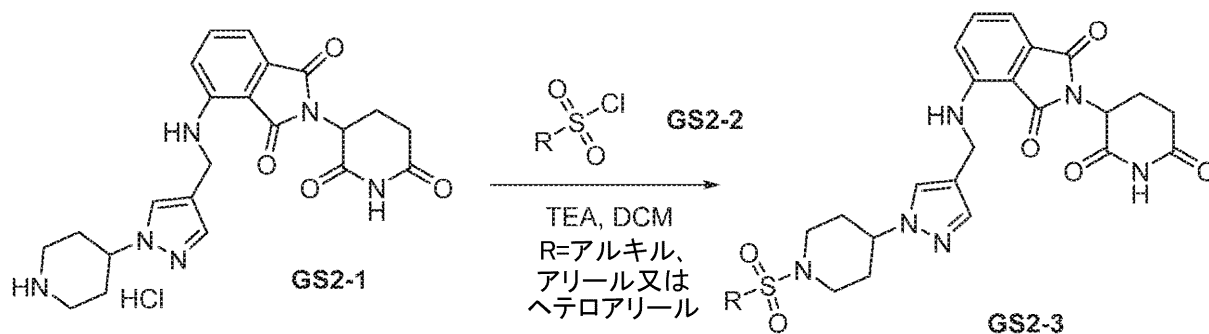
10

DCM (3 m l) 中の 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (G S 1 - 1) (1 0 0 m g) 及びアルデヒド (G S 1 - 4) (1 当量) の混合物に、Na O A c (2 当量) 及び酢酸 (1 当量) を室温で添加する。3 0 分間攪拌した後、Na B (O A c) ₃ H (1 . 2 当量) を氷冷条件下で添加する。次いで、反応混合物を室温で 1 6 時間攪拌する。完了後に反応混合物を D C M で希釈し、飽和 Na H C O ₃ 溶液及びブラインで洗浄する。得られる有機相を蒸発させ、p r e p - H P L C 精製によって精製して、生成物 (G S 1 - 5) を得る。

20

【 0 4 7 6 】

【 化 2 4 0 】



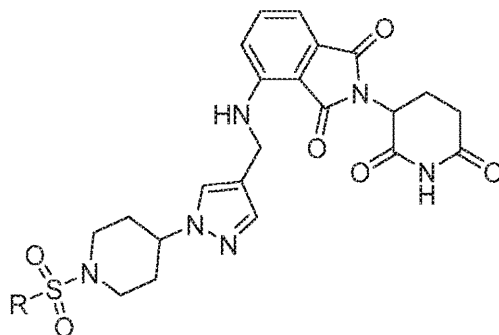
30

一般スキーム2:スルホンアミド含有類似体の調製

【 0 4 7 7 】

工程 - 1 : (G S 2 - 3) の調製

【 化 2 4 1 】



40

DCM (3 m l) 中の 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((1 -

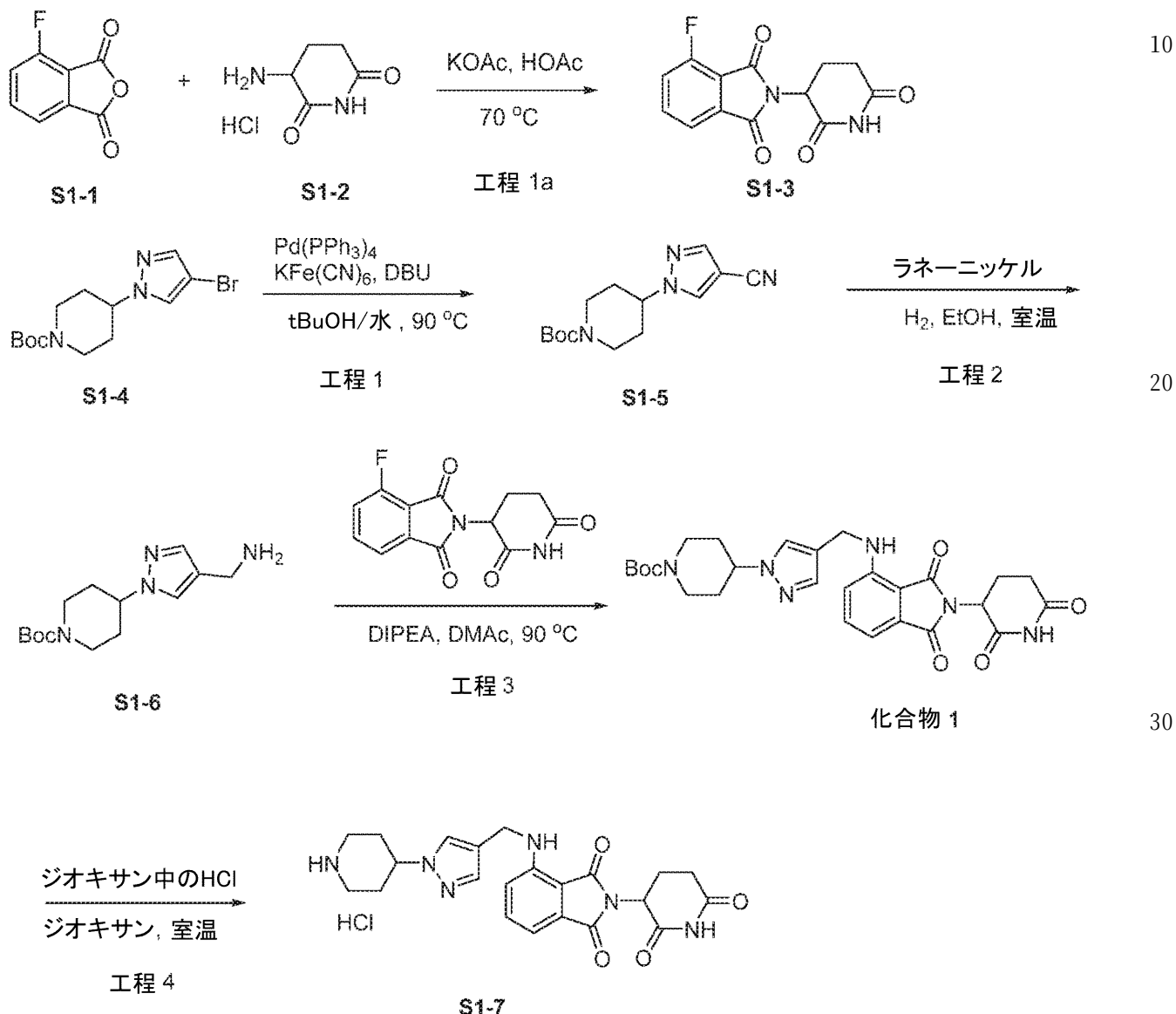
50

(ピペリジン-4-イル)-(1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(GS2-1)(100mg)に、TEA(3当量)及びスルホニルクロリド(GS2-2)(1.1当量)を氷冷条件下で添加する。反応混合物を室温で16時間攪拌する。完了後に反応混合物を蒸発させ、DMFに溶解する。粗物質をprep-HPLC精製によって精製して、生成物(GS2-3)を得る。

【0478】

IX. 本発明の化合物の代表的な合成

【化242】



スキーム1.

【0479】

工程1a: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン(S1-3)の合成:

炉乾丸底フラスコに酢酸(200mL)中の3-アミノピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩S1-2(9.91g、60.20mmol)の溶液を充填し、4-フルオロイソベンゾフラン-1,3-ジオン(10g、60.20mmol)及び酢酸カリウム(14.77g、150.51mmol、9.41mL)を添加した。反応混合物を70℃に16時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を水(120mL)でクエンチした。固体を濾過し、真空下で乾燥させて、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンS1-

3を紫色の固体として得た(14g、43.43mmol、収率72.13%)。粗物質において85.68%の純度がLCMSによって観察された。

LCMS: ES+277.0。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.16(s, 1H)、7.92~7.96(m, 1H)、7.71~7.81(m, 2H)、5.16(dd, J=17.2, 7.2Hz, 1H)、2.83~2.90(m, 1H)、2.4~2.7(m, 2H)、2.04~2.09(m, 1H)。

【0480】

工程1: tert-ブチル4-(4-シアノピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(S1-5)の合成:

封管内のtert-ブタノール(7mL)及び水(7mL)中のtert-ブチル4-(4-ブロモピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートS1-4(1g、3.03mmol)の攪拌溶液に、フェロシアン化カリウム三水和物(511.65mg、1.21mmol)及びDBU(115.26mg、757.07μmol)を添加した。反応混合物をアルゴンで脱ガスした後、パラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(174.97mg、151.41μmol)を添加し、封管を密閉し、反応物を90℃で16時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した後、濃縮した。粗残渣を酢酸エチルに溶解し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、粗生成物を(シリカ、勾配25%→30%のEtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-(4-シアノピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートS1-5(710mg、2.57mmol、収率84.85%)を得た。LCMS: ES+277.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.64(s, 1H)、8.07(s, 1H)、4.42~4.48(m, 1H)、4.00~4.05(m, 2H)、2.90(br, 2H)、2.00(m, 2H)、1.71~1.80(m, 2H)、1.41(s, 9H)。

【0481】

工程2: tert-ブチル4-[4-(アミノメチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(S1-6)の合成:

エタノール(8mL)中のtert-ブチル4-(4-シアノピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートS1-5(150mg、542.82μmol)の攪拌溶液にラネーニッケル(H₂O中のスラリー、活性触媒、46.51mg、542.82μmol)を添加し、反応混合物をバルーン圧下で3時間水素化した。TLC分析により出発物質の消費を確認した後、反応塊(reaction mass)をセライトベッドで濾過し、エタノールで洗浄し、減圧下で濃縮し、粗tert-ブチル4-[4-(アミノメチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートS1-6(140mg、499.35μmol、収率91.99%)をゴム状の液体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LCMS: ES+281.2。

【0482】

工程3: tert-ブチル4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物1)の合成:

N,N-ジメチルアセトアミド(2mL)中のtert-ブチル4-[4-(アミノメチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートS1-6(120mg、428.01μmol)の攪拌溶液に2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン(94.58mg、342.41μmol)、続いてN,N-ジイソプロピルエチルアミン(110.64mg、856.03μmol、149.10μL)を封管内で添加し、反応混合物を90℃で加熱し、2時間攪拌した。TLC分析により生成物の形成を確認し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗生成物を、DCM中2%→3%のMeOHで溶出させ

10

20

30

40

50

るシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物1)(30mg、55.91 μ mol、収率13.06%)を黄色の固体として得た。LCMS:ES+537.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08(s, 1H)、7.79(s, 1H)、7.57(t, J=7.8Hz, 1H)、7.46(s, 1H)、7.15(d, J=8.5Hz, 1H)、7.03(d, J=7.6Hz, 1H)、6.80(m, 1H)、5.04(dd, J=12.8, 5.4Hz, 1H)、3.98~4.02(m, 2H)、2.78~2.94(m, 3H)、2.45~2.60(m, 2H)、1.70~1.74(m, 2H)、2.00~2.07 9m, 1H)、1.90~2.00(m, 2H)、1.40(s, 9H)。

10

【0483】

工程4: 2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-(4-ペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン(S1-7)の合成:

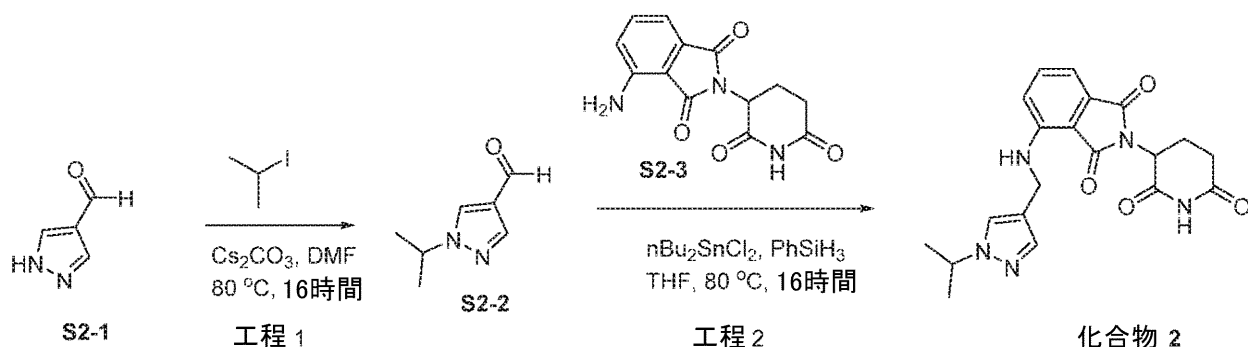
tert-ブチル 4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物1)(20mg、37.27 μ mol)をジオキサン(1mL)に溶解し、HCl(13.93mg、111.82 μ mol)を添加し、常温で2時間攪拌し、TLC分析によって出発物質の消費を確認した。次いで、反応塊を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートし(trituated)、得られた固体生成物を水で凍結乾燥して、2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-(4-ペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオンS1-7(15mg、34.37 μ mol、収率92.20%)を黄色の固体として得た。LCMS:ES+437.2。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09(s, 1H)、8.82(s, 1H)、8.58(s, 1H)、7.76(s, 1H)、7.55~7.59(m, 1H)、7.51(s, 1H)、7.16(d, J=8.8Hz, 1H)、7.04(d, J=7.1Hz, 1H)、6.84(br, 1H)、5.04(dd, J=12.5, 5.2Hz, 1H)、4.37~4.46(m, 3H)、3.34~3.39(m, 2H)、2.98~3.06(m, 2H)、2.83~2.94(m, 2H)、2.45~2.66(m, 2H)、2.04~2.15(m, 4H)。

20

30

【0484】

【化243】



40

スキーム2.

【0485】

工程-1: 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(S2-2)の調製:

DMF(2mL)中の1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(S2-1)(200mg、2.08mmol)の攪拌溶液に、2-ヨードプロパン(707.66mg、4.

50

16 mmol、416.27 μ L) 及び炭酸セシウム (1.36 g、4.16 mmol) を常温で添加した。得られる混合物を80℃で16時間加熱した。次いで、これを室温に冷却し、氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。反応混合物をフラッシュクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル-ヘキサンで溶出) によって精製して、1-イソプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド (S2-2) (200 mg、1.45 mmol、収率69.54%) を褐色の液体として得た。LCMS: ES+139.1。

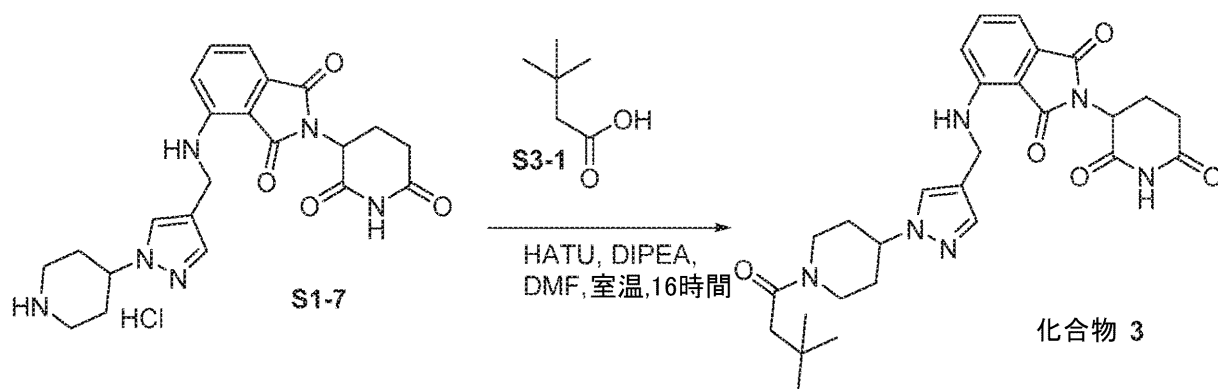
【0486】

工程-2: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-イソインドール-1,3-ジオン (化合物2) の調製

封管内のTHF (2 mL) 中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン (3) (80 mg、292.78 μ mol) の攪拌溶液にイソプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド (2) (48.54 mg、351.33 μ mol)、フェニルシラン (31.68 mg、292.78 μ mol) 及びジブチルスズジクロリド (106.75 mg、351.33 μ mol、78.49 μ L) を常温で添加した。得られる混合物を80℃で16時間加熱した。次いで、反応混合物を室温にし、減圧下で濃縮した。粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (3% MeOH-DCM で溶出) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[(1-イソプロピルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (化合物2) (52 mg、131.51 μ mol、収率44.92%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.60 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.5 Hz, 1H)、5.05 (dd, J=12.68, 5.24 Hz, 1H)、4.45~4.42 (m, 1H)、4.36 (d, J=5.8 Hz, 2H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.65~2.50 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.36 (d, J=6.72 Hz, 6H); LCMS: ES+396.08。

【0487】

【化244】



スキーム3.

【0488】

工程-1: 4-({1-[1-(3,3-ジメチルブチル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル}-アミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-イソインドール-1,3-ジオン (化合物3) の調製

DMF (2 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (S1-7) (50 mg、105.73 μ mol) の攪拌溶液に3,3-ジメチルブタン

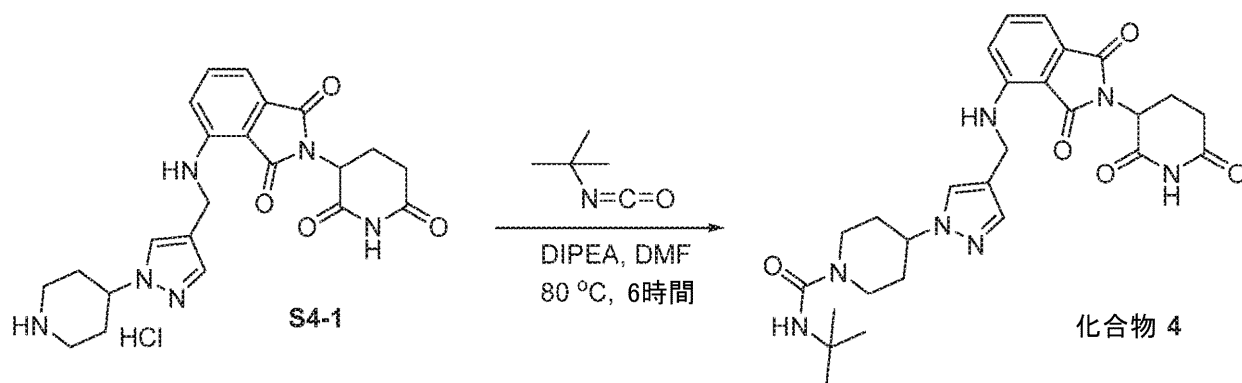
酸 (14.74 mg、126.87 μmol 、16.16 μL) (S3-1)、続いて HATU (60.30 mg、158.59 μmol) を添加し、反応混合物を 0℃ に冷却した後、DIPEA (68.32 mg、528.63 μmol 、92.08 μL) を添加した。反応混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を飽和 NaHCO_3 水溶液、水及びブラインで洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた粗生成物を分取 TLC プレート (3% のメタノール / DCM で溶出) によって精製して、4- ({ 1- [1- (3, 3-ジメチル-ブチリル) -ピペリジン-4-イル] -1H-ピラゾール-4-イルメチル } -アミノ) -2- (2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル) -イソインドール-1, 3-ジオン (化合物 3) (25.0 mg、46.76 μmol 、収率 44%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.82$ Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, $J=8.52$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.04$ Hz, 1H)、6.80 (t, $J=5.5$ Hz, 1H)、5.04 (dd, $J=12.68, 5.24$ Hz, 1H)、4.53~4.49 (m, 1H)、4.40~4.34 (m, 3H)、4.07~4.02 (m, 1H)、3.16~3.09 (m, 1H)、2.88~2.84 (m, 1H)、2.68~2.64 (m, 1H)、2.61~2.60 (m, 1H)、2.55~2.50 (m, 1H)、2.30~2.19 (m, 2H)、2.02~1.95 (m, 3H)、1.79~1.76 (m, 1H)、1.68~1.65 (m, 1H)、1.00 (s, 9H); LC MS: ES+ 535.2

10

20

【0489】

【化245】



30

スキーム4.

【0490】

工程-1: N-(tert-ブチル)-4-(4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキサミド (化合物 4) の調製

室温の封管内の THF (3 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン (S4-1) (40 mg、84.58 μmol) の攪拌懸濁液に DIPEA (27.33 mg、211.45 μmol 、36.83 μL) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、続いて tert-ブチルイソシアネート (8.38 mg、84.58 μmol 、9.66 μL) を滴加した。次いで、得られる反応混合物を 80℃ で 4 時間加熱した。LCMS により所望の生成物質量が示された。また、TLC により 5% MeOH-DCM 中で 0.3 Rf に新たなスポットが示された。次いで、反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液及び EtOAc で希釈し、層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄した後、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗残渣を得て、これを分取 TLC によって更に精製して、N-tert-ブチル-4-[4-[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル

40

50

)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキサミド (化合物 4) (14 mg、26.14 μ mol、収率 30.90%、純度 99% 超) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.82$ Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.16 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.04$ Hz, 1H)、6.79 (t, $J=5.60$ Hz, 1H)、5.82 (s, 1H)、5.04 (dd, $J=12.72, 5.28$ Hz, 1H)、4.35 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)、4.28~4.22 (m, 1H)、4.02~3.99 (m, 2H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.75~2.66 (m, 2H)、2.60~2.55 (m, 1H)、2.49~2.43 (m, 1H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.93~1.85 (m, 2H)、1.75~1.66 (m, 2H)、1.24 (s, 9H); LC MS: ES+ 536.5。

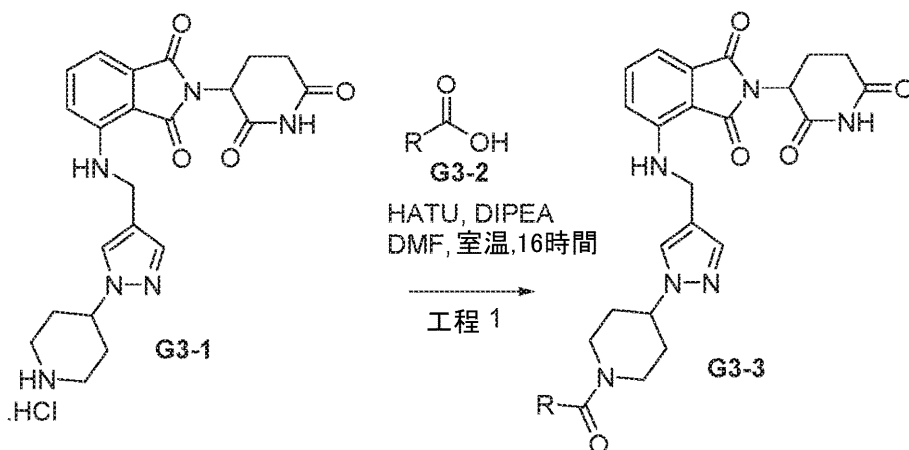
10

【実施例】

【0491】

実施例 1：本発明のアミド含有化合物の例示的調製

【化 246】



20

【0492】

一般的手順 A：(化合物 1~50 の合成のために 40 mg 規模で行った反応)：

HATU (1.5 mmol) 及び DIPEA (5.0 mmol) を DMF (1 mL) 中の G3-1 (1 mmol) 及び G3-2 (1.2 mmol (遊離-OH 酸では 0.9 mmol)) の混合物に 0℃ で添加した。得られる溶液を常温で 16 時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗塊 (crude mass) を分取 TLC プレート (DCM 中 3% のメタノールで溶出) によって精製して、G3-3 を得た。

30

【0493】

一般的手順 B (24 個のアミド類似体)：

DMF (6 mL/mmole) 中のアミン G3-1 及び酸 G3-2 の等モル混合物に、HATU (1.5 当量) 及び DIPEA (5.0 当量) を 0℃ で添加した。得られる溶液を常温で 16 時間攪拌した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、NaHCO₃ 水溶液、水 (3 回) 及びブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗塊を DCM 中 2% のメタノールで溶出させる Combiflash ISCO カラムによって精製して、G3-3 を得た。

40

【0494】

以下の化合物を実施例 1 の一般的手順 A に従って調製した。

【0495】

【表 2】

化合物 番号	特性データを有する化合物
5	32.0 mg、収率 61.45%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.44 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H)、6.81~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.8, 5.36 Hz, 1H)、4.47~4.34 (m, 4H)、3.94~3.89 (m, 1H)、3.16~3.12 (m, 1H)、2.90~2.82 (m, 1H)、2.68~2.55 (m, 2H)、2.50~2.44 (m, 1H)、2.33 (q, J = 14.88, 7.44 Hz, 2H)、2.02~1.92 (m, 3H)、1.82~1.75 (m, 1H)、0.98 (t, J = 7.34 Hz, 3H)；LC MS: ES+ 493.1
6	15.0 mg、収率 27.15%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.76 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.44 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 13.0, 5.72 Hz, 1H)、4.46~4.34 (m, 4H)、3.98~3.93 (m, 1H)、3.54 (t, J = 6.5 Hz, 2H)、3.22 (s, 3H)、3.15~3.09 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.72~2.64 (m, 1H)、2.59~2.55 (m, 3H)、2.45~2.42 (m, 1H)、2.05~1.93 (m, 3H)、1.82~1.78 (m, 1H)、1.68~1.64 (m, 1H)；LC MS: ES+ 523.5。

10

20

30

7	28.0 mg、収率49.83%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、8.54 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.71 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.17~7.14 (m, 1H)、7.05~7.02 (m, 1H)、6.84~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.44 Hz, 1H)、4.52~4.18 (m, 5H)、2.89~2.84 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.51~2.50 (m, 2H)、2.08~2.00 (m, 3H)、1.98~1.85 (m, 2H)；LC MS: ES+ 532.3。
8	18.0 mg、収率31.03%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.48 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、3.97~3.92 (m, 1H)、3.16~3.12 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.69~2.66 (m, 1H)、2.62~2.60 (m, 1H)、2.51~2.50 (m, 1H)、2.32~2.25 (m, 2H)、2.03~1.93 (m, 3H)、1.84~1.78 (m, 1H)、1.68~1.64 (m, 1H)、1.42~1.38 (m, 2H)、0.88 (s, 9H)；LC MS: ES+ 549.25。

10

20

30

9	41.0 mg、収率 76.56%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.60~4.34 (m, 4H)、4.10~3.95 (m, 1H)、3.16~3.14 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 2H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.51~2.50 (m, 1H)、2.03~1.95 (m, 3H)、1.90~1.75 (m, 1H)、1.76~1.55 (m, 1H)、1.01~0.99 (m, 6H)；LC MS: ES+ 507.5。
10	31.0 mg 56.99%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (d, J=7.8 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.90~6.62 (m, 2H)、5.04 (dd, J=12.84, 5.44 Hz, 1H)、4.49~4.32 (m, 4H)、3.97~3.92 (m, 1H)、3.25~3.22 (m, 1H)、2.93~2.84 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.08~1.99 (m, 3H)、1.90~1.85 (m, 1H)、1.78~1.72 (m, 1H)；LC MS: ES+ 515.10。

10

20

30

1 1	32.0 mg、收率55.17%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.48~4.34 (m, 4H)、4.09~4.04 (m, 1H)、3.85~3.82 (m, 2H)、3.40~3.34 (m, 2H)、3.20~3.11 (m, 1H)、2.91~2.83 (m, 2H)、2.68~2.50 (m, 2H)、2.04~1.95 (m, 3H)、1.85~1.75 (m, 1H)、1.68~1.48 (m, 5H)、1.26~1.24 (m, 1H)；LC MS: ES+ 549.2。	10
1 2	25.0 mg、收率44.23%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.68, 5.24 Hz, 1H)、4.53~4.49 (m, 1H)、4.40~4.32 (m, 3H)、4.07~4.02 (m, 1H)、3.17~3.09 (m, 1H)、2.92~2.82 (m, 1H)、2.68~2.64 (m, 1H)、2.62~2.60 (m, 1H)、2.55~2.50 (m, 1H)、2.31~2.19 (m, 2H)、2.02~1.95 (m, 3H)、1.79~1.75 (m, 1H)、1.69~1.63 (m, 1H)、1.01 (s, 9H)；LC MS: ES+ 535.2。	20

13	21.0 mg、収率38.16%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (dd, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.05~5.02 (m, 1H)、4.60~4.32 (m, 4H)、4.15~3.98 (m, 1H)、3.23~3.08 (m, 1H)、2.92~2.88 (m, 1H)、2.75~2.70 (m, 1H)、2.67~2.65 (m, 1H)、2.51~2.50 (m, 2H)、2.03~1.99 (m, 3H)、1.90~1.20 (m, 4H)、1.00~0.96 (m, 3H)、0.84~0.80 (m, 3H)；LC MS: ES+ 521.6。
14	26.0 mg、収率47.42%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.86 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.84, 5.44 Hz, 1H)、4.45~4.34 (m, 4H)、3.80~3.70 (m, 1H)、3.37~3.33 (m, 1H)、3.31~3.29 (m, 1H)、3.10~3.00 (m, 1H)、2.92~2.50 (m, 3H)、2.19~1.55 (m, 11H)；LC MS: ES+ 519.6。

10

20

30

15	20.0 mg、収率 32.81%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.8, 5.48 Hz, 1H)、4.47~4.34 (m, 4H)、4.02~4.00 (m, 1H)、3.22 (s, 3H)、3.16~3.02 (m, 2H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.69~2.54 (m, 3H)、2.03~1.92 (m, 5H)、1.81~1.75 (m, 1H)、1.70~1.62 (m, 3H)、1.41~1.32 (m, 2H)、1.28~1.24 (m, 1H)、1.22~1.15 (m, 2H)；LC MS: ES+ 577.7。	10
16	13.0 mg、収率 22.75%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.57 (d, J = 7.82 Hz, 1H)、7.47~7.40 (m, 6H)、7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.83~6.80 (m, 1H)、5.07~5.02 (m, 1H)、4.60~4.35 (m, 4H)、3.66~3.58 (br, 1H)、3.22~3.15 (m, 1H)、2.92~2.85 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 3H)、1.87~1.83 (m, 2H)；LC MS: ES+ 541.2。	20

17	30.0 mg、收率 54.30%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.4 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、4.14~4.09 (m, 2H)、3.92~3.86 (m, 1H)、3.50~3.44 (m, 2H)、3.12~3.10 (m, 1H)、2.90~2.84 (m, 1H)、2.73~2.65 (m, 1H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.04~1.95 (m, 3H)、1.85~1.81 (m, 1H)、1.72~1.69 (m, 1H)、1.12 (t, J=6.98 Hz, 3H)；LC MS: ES+ 523.5。	10
18	35.0 mg、收率 60.79%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.65~7.64 (m, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.42~7.41 (m, 1H)、7.16 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.84~6.81 (m, 1H)、6.25~6.24 (m, 1H)、5.20~5.02 (m, 3H)、4.44~4.36 (m, 4H)、4.02~3.97 (m, 1H)、3.29~3.16 (m, 1H)、2.90~2.73 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.04~2.00 (m, 3H)、1.89~1.86 (m, 1H)、1.73~1.69 (m, 1H)；LC MS: ES+ 545.5。	20

19	19.0 mg、収率 35.69%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.83~6.81 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、4.09~4.06 (m, 2H)、3.75~3.65 (m, 1H)、3.20~2.50 (m, 5H)、2.02~1.87 (m, 4H)、1.73~1.70 (m, 1H)；LC MS: ES+ 504.3。
20	27.0 mg、収率 46.72%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.84, 5.44 Hz, 1H)、4.50~4.32 (m, 4H)、4.00~3.92 (m, 1H)、3.20~3.10 (m, 1H)、2.89~2.84 (m, 1H)、2.72~2.50 (m, 3H)、2.35~2.32 (m, 2H)、2.15~2.10 (m, 1H)、2.05~1.93 (m, 3H)、1.79~1.70 (m, 3H)、1.68~1.45 (m, 5H)、1.15~1.10 (m, 2H)；LC MS: ES+ 547.22。

10

20

30

2 1	15.0 mg、収率26.64%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.55~4.33 (m, 4H)、4.01~3.98 (m, 1H)、3.20~3.10 (m, 1H)、2.92~2.50 (m, 4H)、2.43~2.39 (m, 2H)、2.03~1.97 (m, 3H)、1.85~1.65 (m, 2H)、1.41~1.38 (m, 2H)、0.75~0.65 (m, 1H)、0.38~0.35 (m, 2H)、0.04~0.02 (m, 2H)；LC MS: ES+ 533.6。	10
2 2	41.0 mg、収率70.95%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.50~4.35 (m, 4H)、4.03~3.98 (m, 1H)、3.15~3.13 (m, 1H)、2.89~2.82 (m, 1H)、2.73~2.55 (m, 2H)、2.03~1.94 (m, 3H)、1.82~1.60 (m, 7H)、1.34~1.15 (m, 7H)；LC MS: ES+ 547.21。	20

23	31.0 mg、收率54.85%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.61~4.34 (m, 4H)、3.97~3.92 (m, 1H)、3.17~3.10 (m, 1H)、2.90~2.83 (m, 1H)、2.70~2.55 (m, 2H)、2.50~2.49 (m, 1H)、2.34~2.28 (m, 2H)、2.03~1.97 (m, 3H)、1.85~1.76 (m, 1H)、1.68~1.63 (m, 1H)、1.56~1.50 (m, 2H)、0.87~0.84 (m, 6H)；LC MS: ES+ 535.24。	10
24	27.0 mg、收率50.62%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.48, 5.16 Hz, 1H)、4.43~4.34 (m, 5H)、3.28~3.25 (m, 1H)、2.89~2.84 (m, 1H)、2.69~2.66 (m, 1H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.05~2.00 (m, 4H)、1.92~1.80 (m, 1H)、1.70~1.62 (m, 1H)、0.71~0.68 (m, 4H)；LC MS: ES+ 505.5。	20

25	18.0 mg、収率 29.73%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.28~7.24 (m, 2H)、7.17~7.09 (m, 3H)、7.05~7.02 (m, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 5.36, 12.72 Hz, 1H)、4.55~4.34 (m, 4H)、4.05~4.00 (m, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.16~3.12 (m, 1H)、2.92~2.50 (4H)、1.97~1.93 (m, 3H)、1.70~1.65 (m, 2H)；LC MS: ES+ 573.6。	10
26	30.0 mg、収率 49.74%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.86 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, 12.96, 5.48 Hz, 1H)、4.48~4.34 (m, 4H)、3.93~3.88 (m, 1H)、3.16~3.09 (m, 1H)、2.92~2.82 (m, 1H)、2.70~2.55 (m, 3H)、2.28~2.26 (m, 2H)、2.02~1.96 (m, 3H)、1.82~1.77 (m, 1H)、1.68~1.66 (m, 1H)、0.96~0.93 (m, 1H)、0.45~0.43 (m, 2H)、0.12~0.10 (m, 2H)；LC MS: ES+ 519.18。	20

27	18.0 mg、収率30.37%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.44 Hz, 1H)、4.48~4.32 (m, 4H)、3.98~3.94 (m, 1H)、3.16~3.09 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.69~2.55 (m, 3H)、2.21~2.19 (m, 2H)、2.02~1.93 (m, 3H)、1.78~1.59 (m, 8H)、1.24~1.08 (m, 4H)、0.97~0.90 (m, 2H)；LC MS: ES+ 561.29。
28	21.0 mg、収率35.30%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.96 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.92 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.96, 5.84 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、4.01~3.94 (m, 1H)、3.83~3.79 (m, 2H)、3.16~3.09 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.67~2.55 (m, 3H)、2.52~2.50 (m, 1H)、2.28~2.26 (m, 2H)、2.00~1.90 (m, 4H)、1.79~1.76 (m, 1H)、1.67~1.64 (m, 1H)、1.60~1.55 (m, 2H)、1.23~1.16 (m, 3H)；LC MS: ES+ 563.19。

10

20

30

29	15.0 mg、收率 25.58%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.52 Hz, 1H)、4.44~4.34 (m, 4H)、3.85~3.80 (m, 1H)、3.27~3.25 (m, 1H)、3.15~3.08 (m, 1H)、2.90~2.73 (m, 6H)、2.71~2.50 (m, 2H)、2.05~1.96 (m, 3H)、1.79~1.71 (m, 2H)；LC MS: ES+ 555.3。	10
30	15.0 mg、收率 25.31%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.44 Hz, 1H)、4.46~4.34 (m, 4H)、3.96~3.92 (m, 1H)、3.17~3.10 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.75~2.50 (m, 7H)、2.02~1.98 (m, 3H)、1.85~1.82 (m, 1H)、1.71~1.67 (m, 1H)；LC MS: ES+ 561.2。	20

31	30.0 mg、収率 55.80%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.82 ~ 6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.76, 5.48 Hz, 1H)、4.45 ~ 4.34 (m, 4H)、4.14 ~ 4.04 (m, 2H)、2.86 ~ 3.80 (m, 1H)、3.28 (s, 3H)、3.14 ~ 3.07 (m, 1H)、2.92 ~ 2.82 (m, 1H)、2.75 ~ 2.65 (m, 1H)、2.61 ~ 2.50 (m, 2H)、2.03 ~ 1.95 (m, 3H)、1.85 ~ 1.80 (m, 1H)、1.71 ~ 1.67 (m, 1H)；LC MS: ES+ 509.3。
32	30.0 mg、収率 53.28%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.82 ~ 6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.88, 5.48 Hz, 1H)、4.75 ~ 4.34 (m, 4H)、4.08 ~ 4.02 (m, 1H)、3.17 ~ 3.10 (m, 1H)、3.01 ~ 2.98 (m, 1H)、2.89 ~ 2.82 (m, 1H)、2.71 ~ 2.50 (m, 3H)、2.03 ~ 1.94 (m, 3H)、1.78 ~ 1.45 (m, 10 H)；LC MS: ES+ 533.3。

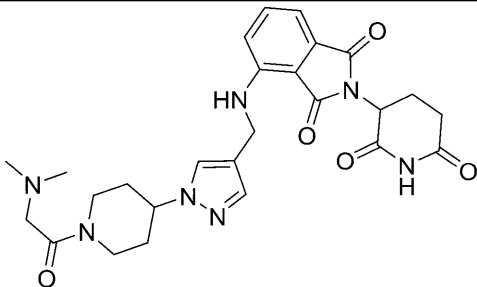
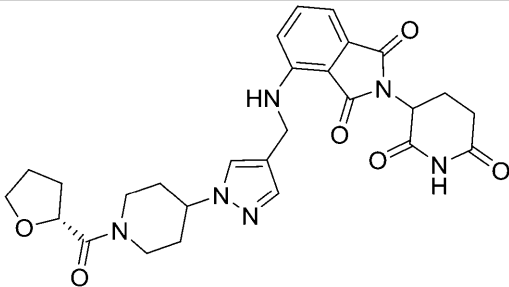
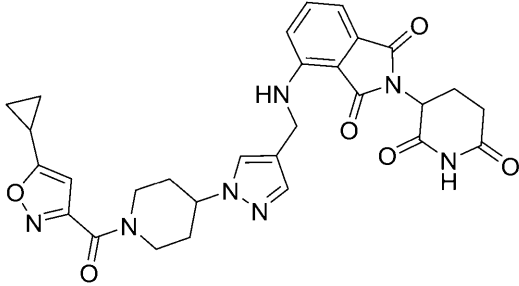
10

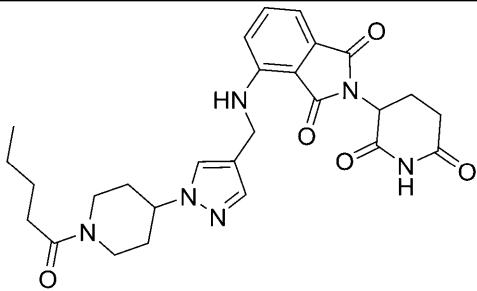
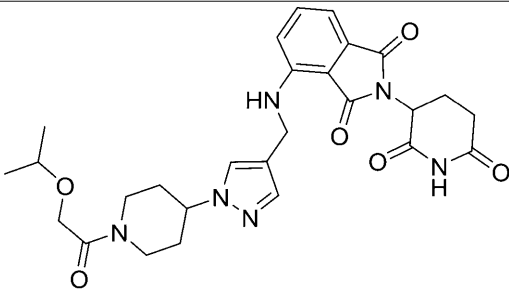
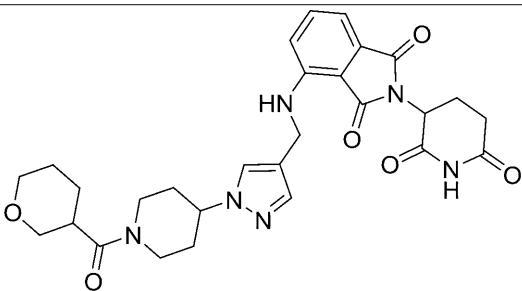
20

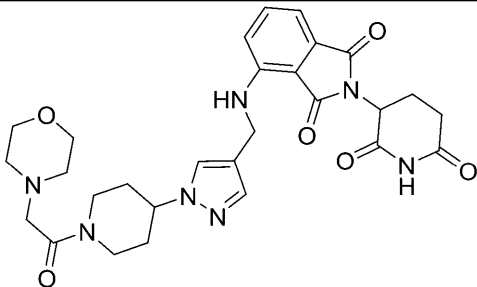
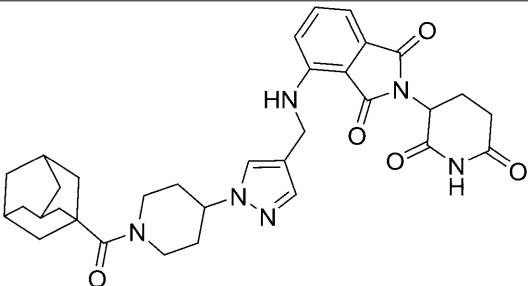
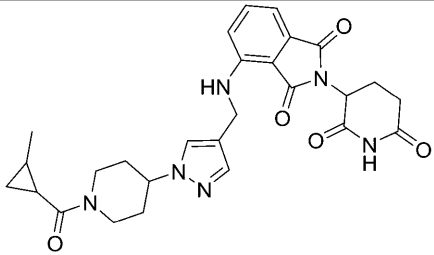
30

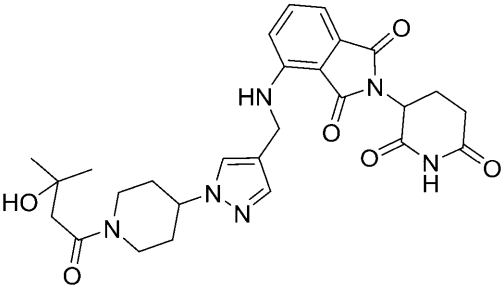
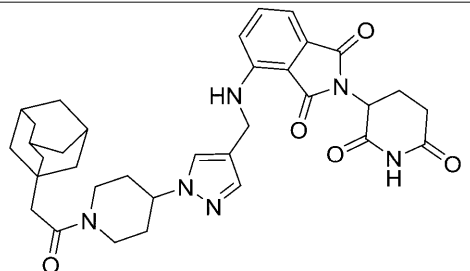
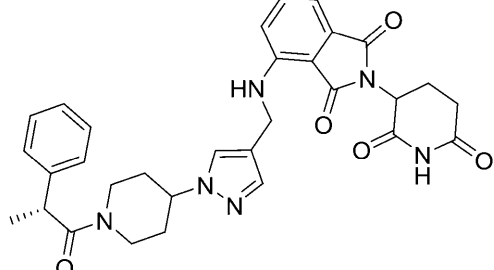
33	40.0 mg、収率 71.04%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.83 ~ 6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.76, 5.44 Hz, 1H)、4.40 ~ 4.34 (m, 4H)、3.65 ~ 3.55 (m, 1H)、3.17 ~ 3.06 (m, 1H)、2.92 ~ 2.82 (m, 1H)、2.67 ~ 2.50 (m, 3H)、2.46 ~ 2.35 (m, 2H)、2.04 ~ 1.58 (m, 9H)、1.35 (s, 3H)；LC MS: ES+ 533.3。	10
34	27.0 mg、収率 46.90%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.86 Hz, 1H)、7.48 ~ 7.45 (m, 2H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.84 ~ 6.79 (m, 1H)、6.49 ~ 6.46 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.8, 5.36 Hz, 1H)、4.48 ~ 4.41 (m, 2H)、4.37 ~ 4.35 (m, 2H)、3.85 ~ 3.82 (m, 4H)、3.29 ~ 3.28 (m, 1H)、2.98 ~ 2.82 (m, 2H)、2.66 ~ 2.50 (m, 2H)、2.05 ~ 2.00 (m, 3H)、1.89 ~ 1.80 (m, 2H)；LC MS: ES+ 545.3。	20

35	29.0 mg、収率54.15%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.88 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.32 Hz, 1H)、4.68~4.34 (m, 4H)、3.96~3.92 (m, 1H)、3.15~3.10 (m, 1H)、2.89~2.86 (m, 1H)、2.66~2.50 (3H)、2.30 (t, J=7.38 Hz, 2H)、2.01~1.94 (m, 3H)、2.92~2.65 (m, 2H)、1.53~1.48 (m, 2H)、0.88 (t, J=7.36 Hz, 3H)；LC MS: ES+ 507.3。	10
36	26.0 mg、収率47.42%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.4 Hz, 1H)、4.41~4.30 (m, 5H)、2.93~2.83 (m, 3H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.02~1.99 (m, 3H)、1.79~1.73 (m, 2H)、1.22 (s, 3H)、0.81~0.78 (m, 2H)、0.54~0.53 (m, 2H)；LC MS: ES+ 519.3。	20

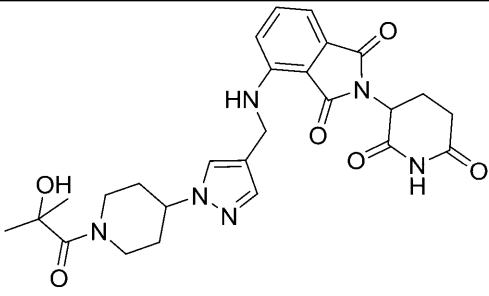
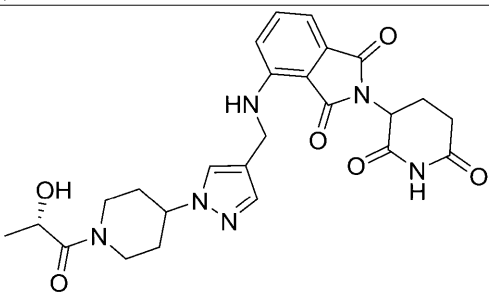
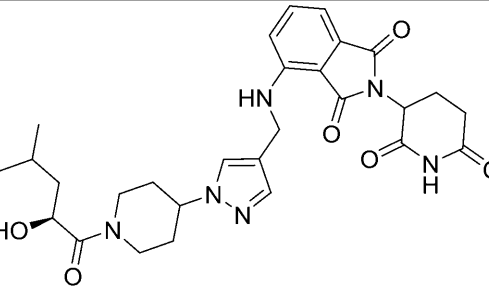
37	 13.0 mg、収率23.58%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.74, 5.36 Hz, 1H)、4.43~4.34 (m, 4H)、4.13~4.07 (m, 1H)、3.17~3.07 (m, 3H)、2.92~2.50 (m, 4H)、2.20 (s, 6H)、2.04~1.95 (m, 3H)、1.92~1.62 (m, 2H)；LC MS: ES+ 522.3。	10
38	 36.0 mg、収率63.70%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.00 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.32 Hz, 1H)、4.70~4.65 (m, 1H)、4.42~4.35 (m, 4H)、4.09~4.04 (m, 1H)、3.81~3.72 (m, 2H)、3.16~3.11 (m, 1H)、2.88~2.50 (m, 4H)、2.04~1.97 (m, 5H)、1.84~1.78 (m, 3H)、1.70~1.66 (m, 1H)；LC MS: ES+ 535.3。	20
39	 12.0 mg、収率19.86%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、6.43 (s, 1H)、5.04 (dd, J=12.96, 5.52 Hz, 1H)、4.52~4.37 (m, 4H)、4.00~3.96 (m, 1H)、3.29~2.50 (m, 5H)、2.32~1.79 (m, 5H)、1.23~0.91 (m, 5H)；LC MS: ES+ 572.2。	40

40	 25.0 mg、収率45.42%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、5.04 (m, 1H)、4.52~4.34 (m, 4H)、4.00~3.95 (m, 1H)、3.17~2.65 (m, 4H)、2.32 (t, J=7.46 Hz, 2H)、2.05~1.27 (m, 10H)、0.87 (t, J=7.32 Hz, 3H)；LC MS: ES+ 521.3。	10
41	 4.0 mg、収率7.05%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.92 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.38~4.35 (m, 4H)、4.10~4.08 (m, 2H)、4.00~3.95 (m, 1H)、3.61~3.57 (m, 1H)、3.12~2.50 (m, 5H)、2.02~1.58 (m, 5H)、1.11~1.09 (m, 6H)；LC MS: ES+ 537.3。	20
42	 33.0 mg、収率52.51%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.45~4.35 (m, 4H)、4.05~4.01 (m, 1H)、3.81~3.79 (m, 2H)、3.34~2.50 (m, 8H)、2.03~1.56 (m, 9H)；LC MS: ES+ 549.3。	40

43	 6.0 mg、収率10.07%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.5 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.68 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.4, 5.4 Hz, 1H)、4.42~4.35 (m, 4H)、3.55 (br s, 4H)、3.16~3.01 (m, 2H)、2.88~2.83 (m, 1H)、2.71~2.50 (m, 4H)、2.39 (br s, 4H)、2.34~2.32 (m, 1H)、2.03~1.98 (m, 2H)、1.88~1.84 (m, 1H)、1.67~1.65 (m, 1H)；LC MS: ES+ 564.21。	10
44	 37.0 mg、収率58.45%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.82~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.36 Hz, 1H)、4.46~4.34 (m, 5H)、2.95~2.82 (m, 3H)、2.62~2.55 (m, 2H)、2.08~1.97 (m, 12H)、1.91~1.64 (m, 8H)；LC MS: ES+ 599.4。	20 30
45	 (16.0 mg、収率29.18%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.44~4.28 (m, 5H)、3.22~3.15 (m, 1H)、2.88~2.83 (m, 1H)、2.70~2.50 (m, 4H)、2.04~1.65 (m, 6H)、1.12~1.05 (m, 3H)、0.96~0.91 (m, 1H)、0.54~0.52 (m, 1H)；LC MS: ES+ 519.18。	40

46	 6.0 mg、収率10.58%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.92, 5.36 Hz, 1H)、4.83 (s, 1H)、4.54~4.48 (m, 1H)、4.40~4.34 (m, 3H)、4.10~4.05 (m, 1H)、3.17~2.50 (m, 5H)、2.47~2.43 (m, 2H)、2.03~1.95 (m, 3H)、1.84~1.80 (m, 1H)、1.71~1.65 (m, 1H)；LC MS: ES+ 537.2。	10
47	 16.0 mg、収率24.70%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.44 Hz, 1H)、4.54~4.49 (m, 1H)、4.37~4.32 (m, 3H)、4.08~4.03 (m, 1H)、3.17~3.10 (m, 1H)、2.89~2.82 (m, 1H)、2.69~2.50 (m, 4H)、2.22~2.17 (m, 1H)、2.08~1.90 (m, 7H)、1.79~1.71 (m, 1H)、1.66~1.55 (m, 12H)；LC MS: ES+ 613.2。	20
48	 15.0 mg、収率24.95%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.76~6.79 (m, 11H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.36 Hz, 1H)、4.52~3.92 (m, 6H)、3.13~2.92 (m, 1H)、2.92~2.50 (m, 4H)、2.04~1.84 (m, 3H)、1.81~1.60 (m, 1H)、1.55~1.45 (m, 1H)、1.30~1.26 (m, 3H)、0.81~0.71 (m, 1H)；LC MS: ES+ 569.1。	40

49	15.0 mg、収率27.25%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.52~4.34 (m, 4H)、3.98~3.94 (m, 1H)、3.16~2.51 (m, 5H)、2.21~2.20 (m, 2H)、2.04~2.1.93 (m, 4H)、1.78~1.74 (m, 1H)、1.66~1.63 (m, 1H)、0.90~0.89 (m, 6H)；LC MS: ES+ 521.1。	10
50	15.0 mg、収率59.60%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、8.18~8.15 (m, 2H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.48 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.12 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.48 Hz, 1H)、4.49~4.20 (m, 5H)、3.10~2.51 (m, 5H)、2.08~2.00 (m, 3H)、1.78~1.74 (m, 2H)、1.56 (s, 6H)；LC MS: ES+ 522.2。	20
51	15.0 mg、収率24.95%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.76~6.79 (m, 11H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.36 Hz, 1H)、4.53~3.90 (m, 6H)、3.13~2.55 (m, 4H)、2.04~1.47 (m, 5H)、1.30~1.23 (m, 3H)、0.77~0.75 (m, 1H)；LC MS: ES+ 569.20。	40

5 2	 14.0 mg、収率25.34%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.41 (s, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.90~4.50 (br, 2H)、4.40~4.35 (m, 3H)、3.12~2.58 (m, 3H)、2.62~2.55 (m, 2H)、2.04~1.96 (m, 3H)、1.79~1.77 (br, 2H)、1.31 (s, 6H)；LC MS: ES+ 523.5。	10
5 3	 5.0 mg、収率9.30%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.48 Hz, 1H)、4.91~4.86 (m, 1H)、4.45~4.34 (m, 4H)、4.09~4.06 (m, 1H)、3.12~2.50 (6H)、2.04~1.65 (m, 5H)、1.19~1.16 (m, 3H)；LC MS: ES+ 509.09。	20 30
5 4	 15.0 mg、収率25.77%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78~7.77 (m, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.83~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.64, 5.36 Hz, 1H)、4.82~4.76 (m, 1H)、4.42~4.35 (m, 5H)、4.06~4.02 (m, 1H)、3.16~2.55 (m, 4H)、2.49~2.47 (m, 1H)、2.04~1.98 (m, 3H)、1.84~1.30 (m, 5H)、0.91~0.90 (m, 6H)；LC MS: ES+ 551.15。	40

55	9 mg、収率14.79%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.54 (t, J=7.64 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.13 (d, J=9 Hz, 1H)、7.01 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.81 (t, J=5.78 Hz, 1H)、5.04~5.00 (m, 1H)、4.34~4.30 (m, 4H)、2.92~2.88 (m, 3H)、2.62~2.52 (m, 2H)、2.41~2.35 (m, 1H)、2.25~2.20 (m, 2H)、2.12~2.07 (m, 2H)、2.01~1.91 (m, 4H)、1.72~1.67 (m, 2H)、1.47~1.41 (m, 2H)、1.15 (s, 3H)；LC MS：ES+ 576.2。
56	65 mg、収率90.28%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, j=7.82 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.81 (t, J=5.78 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.64, 5.48 Hz, 1H)、4.48~4.44 (m, 1H)、4.37 (d, J=5.8 Hz, 2H)、4.33~4.29 (m, 2H)、3.13~3.06 (m, 2H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.60~2.52 (m, 2H)、2.07~2.00 (m, 3H)、1.86 (s, 3H)、1.84~1.75 (m, 2H)；LC MS：ES+ 629.16。

10

20

30

【0496】

実施例1の一般的手順Aに従って調製した更なる化合物としては、下記のものが挙げられる。

【0497】

【表 3】

化合物番号	特性データを有する化合物
57	11.5 mg、収率22.00%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.06~5.02 (dd, J=12.76, 5.24 Hz, 1H)、4.54~4.51 (m, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、4.12~4.08 (m, 2H)、3.78~3.74 (m, 1H)、3.12~3.05 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.79~2.66 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.07~1.96 (m, 3H)、1.84~1.81 (m, 1H)、1.71~1.69 (m, 1H)；LC MS: ES+ 495.5。
58	11 mg、収率20.46%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.86 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.00 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.88, 5.44 Hz, 1H)、4.88 (m, 1H)、4.44~4.35 (m, 5H)、4.12~4.08 (m, 1H)、3.14~3.10 (m, 1H)、2.9~2.83 (m, 1H)、2.78~2.72 (m, 1H)、2.62~2.55 (m, 2H)、2.60~2.53 (m, 2H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.84~1.81 (m, 1H)、1.75~1.68 (m, 1H)；LC MS: ES+ 509.5。

10

20

30

59	16 mg、收率28.31%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.84, 5.6 Hz, 1H)、4.69~4.66 (m, 1H)、4.41~4.35 (m, 3H)、4.08~4.05 (m, 1H)、3.79~3.74 (m, 2H)、3.15~3.12 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.72~2.66 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.02~1.98 (m, 4H)、1.83~1.79 (m, 2H)、1.69~1.68 (m, 1H)、1.22~1.18 (m, 2H)、0.88~0.82 (m, 1H)；LC MS: ES+ 535.5。	10
60	30 mg、收率49.56%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.06~5.02 (dd, J=12.72, 5.32 Hz, 1H)、4.44~4.32 (m, 5H)、2.91~2.84 (m, 2H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.07~2.01 (m, 3H)、1.79~1.76 (m, 2H)、1.33~1.28 (m, 2H)、1.23~1.20 (m, 3H)；LC MS: ES+ 573.20。	20

6 1	2.7 mg、收率 44.09%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80~6.79 (m, 1H)、5.06~5.02 (dd, J=12.88, 5.32 Hz, 1H)、4.79~4.78 (m, 2H)、4.43~4.35 (m, 4H)、4.27~4.26 (m, 2H)、3.13~3.04 (m, 2H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.77~2.70 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 1H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.82~1.70 (m, 2H)、1.54 (s, 3H)、1.23~1.22 (m, 1H)；LC MS: ES+ 535.2。	10
6 2	2.1 mg、收率 36.34%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.88, 5.28 Hz, 1H)、4.38~4.27 (m, 5H)、2.92~2.84 (m, 3H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.09~1.98 (m, 5H)、1.74~1.71 (m, 2H)、1.57~1.50 (m, 6H)、1.21 (s, 3H)；LC MS: ES+ 547.24。	20

6 3	20 mg、收率33.74%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.52 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 5H)、2.94~2.84 (m, 3H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.01~1.93 (m, 5H)、1.74~1.69 (m, 2H)、1.46~1.37 (m, 5H)、1.33~1.23 (m, 3H)、1.5 (s, 3H)；LC MS: ES+ 561.30。	10
6 4	10 mg、收率16.81%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.88 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.80~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.64, 5.32 Hz, 1H)、4.43~4.33 (m, 4H)、3.62~3.61 (m, 2H)、3.49~3.44 (m, 2H)、2.96~2.84 (m, 4H)、2.60~2.50 (m, 1H)、2.5~2.32 (m, 2H)、2.0~1.98 (m, 4H)、1.73~1.67 (m, 2H)、1.45~1.33 (m, 2H)、1.23 (s, 3H)；LC MS: ES+ 563.2。	20

6 5	8 mg、收率 13.47%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.92 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.88 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.06~5.03 (m, 1H)、4.46~4.44 (m, 2H)、4.36~4.35 (m, 3H)、4.02~3.99 (m, 2H)、3.15 (m, 2H)、2.87~2.76 (m, 2H)、2.66~2.60 (m, 1H)、2.12 (s, 3H)、2.03~2.00 (m, 3H)、1.88~1.78 (m, 3H)、1.74~1.56 (m, 4H)、1.23 (m, 2H)；LC MS: ES+ 562.77。
6 6	1.5 g、76.39%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H) 5.04 (dd, J=12.88, 5.52 Hz, 1H)、4.36~4.29 (m, 3H)、4.01~3.98 (m, 2H)、2.93~2.84 (m, 3H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.02~1.95 (m, 3H)、1.75~1.69 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)；LC MS: ES+ 537.3。

67	30 mg、收率 52.98%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.00 Hz, 1H)、6.82~6.81 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.92, 5.28 Hz, 1H)、4.45~4.35 (m, 4H)、3.97~3.94 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.82~2.60 (m, 3H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.18 (s, 6H)、2.01~1.90 (m, 3H)、1.82~1.80 (m, 2H)、1.67~1.65 (m, 2H)；LC MS: ES+ 536.2。	10
68	20 mg、收率 29.53%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.29~7.25 (m, 2H)、7.19~7.12 (m, 3H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.79 (m, 1H)、5.03 (dd, J=13.04, 5.28 Hz, 1H)、4.34~4.32 (m, 2H)、4.21 (m, 1H)、2.95~2.82 (m, 2H)、2.69~2.55 (m, 4H)、2.32 (m, 2H)、2.18 (m, 2H)、1.75 (m, 2H)、1.59 (m, 6H)、1.4~1.25 (m, 2H) 1.23 (m, 2H)；LC MS: ES+ 641.8。	20 30

69	23 mg、收率36.46%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.48~7.41 (m, 5H)、7.34~7.31 (m, 1H)、7.12 (d, J=8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.16 Hz, 1H)、6.79~6.78 (m, 1H)、5.16~5.14 (m, 1H)、5.09~5.02 (m, 2H)、4.78~4.76 (m, 1H)、4.67~4.65 (m, 1H)、4.53~4.49 (m, 1H)、4.34~4.28 (m, 3H)、2.87~2.78 (m, 4H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.01~1.99 (m, 2H)、1.72~1.67 (m, 2H)、1.38~1.32 (m, 1H)；LC MS: ES+ 597.7。	10
70	30 mg、收率46.32%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.55 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.40~7.38 (m, 3H)、7.21~7.17 (m, 2H)、7.13~7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.80~6.77 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.68, 5.28 Hz, 1H)、4.47 (m, 1H)、4.33~4.32 (m, 2H)、4.26~4.20 (m, 1H)、2.92~2.69 (m, 6H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.37~2.32 (m, 1H)、2.32~2.26 (m, 1H)、2.02~1.99 (m, 1H)、1.94~1.85 (m, 2H)、1.80~1.72 (m, 1H)、1.63~1.52 (m, 1H)、1.12~1.20 (m, 1H)；LC MS: ES+ 613.27。	20

7 1	2 4 m g、收率 3 8 . 1 7 %、黄色固体；¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 1 . 0 8 (s , 1 H)、7 . 7 6 (s , 1 H)、7 . 5 7 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H)、7 . 4 6 (s , 1 H)、7 . 2 7 ~ 7 . 2 3 (m , 2 H)、7 . 1 9 ~ 7 . 1 4 (m , 4 H)、7 . 0 3 (d , J = 7 . 0 4 H z , 1 H)、6 . 8 3 ~ 6 . 8 0 (m , 1 H)、5 . 0 4 (d d , J = 1 2 . 9 2 , 5 . 4 H z , 1 H)、4 . 3 7 ~ 4 . 2 7 (m , 5 H)、2 . 9 2 ~ 2 . 8 7 (m , 3 H)、2 . 8 4 ~ 2 . 7 9 (m , 2 H)、2 . 6 ~ 2 . 5 5 (m , 2 H)、2 . 0 2 ~ 1 . 9 5 (m , 3 H)、1 . 6 7 ~ 1 . 6 5 (m , 2 H)、0 . 8 3 ~ 0 . 8 0 (m , 2 H)、0 . 7 0 ~ 0 . 6 7 (m , 2 H) ; L C M S : E S + 5 9 5 . 2 5。	10
7 2	2 1 m g、收率 3 4 . 2 1 %、黄色固体；¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 1 . 0 8 (s , 1 H)、7 . 7 0 (s , 1 H)、7 . 5 6 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H)、7 . 4 2 (s , 1 H)、7 . 3 2 ~ 7 . 2 9 (m , 2 H)、7 . 2 1 ~ 7 . 1 2 (m , 4 H)、7 . 0 3 (d , J = 7 . 0 8 H z , 1 H)、6 . 8 1 ~ 6 . 7 8 (m , 1 H)、5 . 0 4 (d d , J = 1 2 . 8 , 5 . 5 2 H z , 1 H)、4 . 4 5 ~ 4 . 4 1 (m , 1 H)、4 . 3 5 ~ 4 . 2 6 (m , 3 H)、4 . 0 8 ~ 3 . 9 2 (m , 1 H)、2 . 9 0 ~ 2 . 8 8 (m , 3 H)、2 . 8 4 ~ 2 . 7 (m , 1 H)、2 . 6 0 ~ 2 . 5 5 (m , 1 H)、2 . 5 0 ~ 2 . 4 5 (m , 1 H)、2 . 0 2 ~ 1 . 8 8 (m , 2 H)、1 . 8 8 ~ 1 . 6 (m , 2 H)、1 . 5 6 ~ 1 . 4 6 (m , 1 H)、1 . 4 3 ~ 1 . 3 0 (m , 2 H)、1 . 1 8 ~ 1 . 1 6 (m , 2 H) ; L C M S : E S + 5 8 1 . 2 7	20
		30

7 3	15 mg、收率 24.69%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H) 5.04 (dd, J=12.92, 5.64 Hz, 1H)、4.43~4.29 (m, 5H)、3.02~2.96 (m, 2H)、2.88~2.82 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.03 2.00 (m, 3H)、1.78~1.75 (m, 2H)、1.47 (s, 6H)、LC MS: ES+ 575.3。	10
7 4	10 mg、收率 16.64%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=15.52 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.68 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.80~6.79 (m, 1H) 5.04 (dd, J=12.4, 5.6 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、3.55~3.62 (m, 1H)、3.18~3.15 (m, 1H)、3.1~2.95 (m, 3H)、2.9~2.84 (m, 1H)、2.78~2.73 (m, 1H)、2.6~2.55 (m, 2H)、2.05~1.95 (m, 3H)、1.83~1.73 (m, 3H)、1.40 (s, 3H)；LC MS: ES+ 569.23。	20

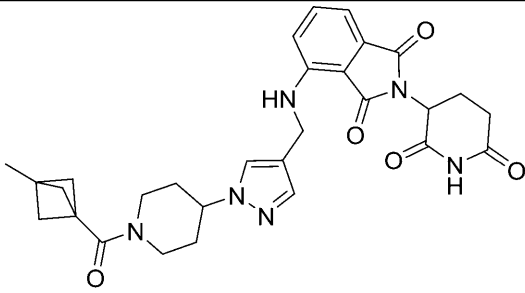
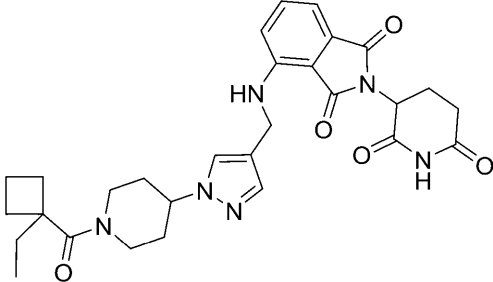
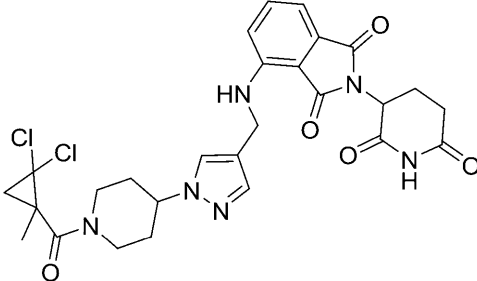
7 5	3 2 m g、收率 5 1. 6 0 %、黄色固体；¹H NMR (4 0 0 M H z, DMS O - d 6) δ 1 1. 0 9 (s, 1 H)、7. 7 9 (s, 1 H)、7. 5 7 (t, J = 7. 8 H z, 1 H)、7. 4 6 (s, 1 H)、7. 1 5 (d, J = 8. 6 H z, 1 H)、7. 0 3 (d, J = 7. 0 H z, 1 H)、6. 8 3 ~ 6. 8 0 (m, 1 H)、5. 0 4 (dd, J = 1 2. 7 2, 5. 2 8 H z, 1 H)、4. 4 7 ~ 4. 3 5 (m, 4 H)、3. 6 0 ~ 3. 5 7 (m, 1 H)、3. 1 9 ~ 3. 1 5 (m, 1 H)、2. 8 8 ~ 2. 7 7 (m, 2 H)、2. 7 2 ~ 2. 6 4 (m, 2 H)、2. 6 0 ~ 2. 5 5 (m, 1 H)、2. 4 5 ~ 2. 3 7 (m, 3 H)、2. 0 2 ~ 1. 9 1 (m, 4 H)、1. 8 5 ~ 1. 7 2 (m, 3 H) ; LC MS : ES+ 5 8 7. 2 5。	10
7 6	3 0 m g、收率 5 3. 4 8 %、黄色固体；¹H NMR (4 0 0 M H z, DMS O - d 6) δ 1 1. 0 8 (s, 1 H)、7. 7 9 (s, 1 H)、7. 5 7 (t, J = 7. 7 8 H z, 1 H)、7. 4 5 (s, 1 H)、7. 1 5 (d, J = 8. 5 6 H z, 1 H)、7. 0 3 (d, J = 7. 0 4 H z, 1 H)、6. 8 1 ~ 6. 7 9 (m, 1 H)、5. 0 4 (dd, J = 1 2. 8 4, 5. 4 H z, 1 H)、4. 3 8 ~ 4. 3 5 (m, 4 H)、4. 2 ~ 4. 1 5 (m, 1 H)、3. 2 ~ 3. 1 2 (m, 1 H)、2. 9 5 ~ 2. 8 5 (m, 1 H)、2. 6 8 ~ 2. 6 2 (m, 1 H)、2. 6 0 ~ 2. 5 5 (m, 1 H)、2. 5 0 ~ 2. 4 6 (m, 1 H)、2. 1 ~ 1. 9 3 (m, 9 H)、1. 7 1 ~ 1. 6 8 (m, 2 H) ; LC MS : ES+ 5 3 1. 3。	20

77	26 mg、收率39.24%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.24~7.21 (m, 2H)、7.17~7.12 (m, 3H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.80~6.77 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.68, 5.12 Hz, 1H)、4.45~4.5 (m, 1H)、4.34~4.32 (m, 2H)、4.25~4.19 (m, 1H)、3.42~3.52 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.73~2.66 (m, 2H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.35~2.25 (m, 2H)、2.07~1.96 (m, 1H)、1.95~1.85 (m, 3H)、1.52~1.6 (m, 6H)、1.25~1.15 (m, 1H)；LC MS: ES+ 627.31。	10
78	30 mg、收率51.73%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, j=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.64, 5.48 Hz, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、4.04~4.00 (m, 1H)、3.20~3.14 (m, 1H)、2.88~2.84 (m, 1H) 2.76~2.71 (m, 1H)、2.60~2.52 (m, 2H)、2.41~2.32 (m, 6H)、2.02~1.95 (m, 3H)、1.74~1.67 (m, 2H)；LC MS: ES+ 549.6	20 30

79	11 mg、收率19.39%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.7 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.24, 4.88 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、3.86~3.82 (m, 1H)、3.18~3.1 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 2H)、2.72~2.60 (m, 2H)、2.60~2.55 (m, 1H)、2.40~2.32 (m, 1H)、2.03~2.00 (m, 3H)、1.86~1.73 (m, 3H)、1.52~1.46 (m, 1H)、1.25~1.15 (m, 2H)；LC MS: ES+ 537.6。	10
80	10 mg、收率17.31%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.83~6.78 (m, 1H)、6.35 (s, 1H)、5.07~5.02 (m, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、4.08~4.05 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H)、2.89~2.84 (m, 1H)、2.71~2.64 (m, 1H)、2.60~2.52 (m, 2H)、2.08~1.89 (m, 9H)、1.73~1.65 (m, 2H)；LC MS: ES+ 547.2。	20

8 1	23 mg、收率40.02%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.83~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.48 Hz, 1H)、4.43~4.36 (m, 4H)、3.71~3.68 (m, 1H)、3.29~3.26 (m, 2H)、2.91~2.84 (m, 2H)、2.75~2.68 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 3H)、2.13~2.03 (m, 4H)、1.90~1.78 (m, 3H)；LC MS：ES- 542.3。	10
8 2	23 mg、收率39.66%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.28 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、4.09~4.05 (m, 1H)、3.11~3.08 (m, 1H)、3.04 (s, 3H)、2.87~2.75 (m, 2H)、2.60~2.55 (m, 3H)、2.46~2.44 (m, 1H)、2.13~2.00 (m, 5H)、1.78~1.78 (m, 3H)、1.55~1.50 (m, 1H)；LC MS：ES+ 549.20。	20

8 3	13 mg、收率21.11%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.83~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.53~4.47 (m, 1H)、4.37~4.34 (m, 3H)、4.06~4.03 (m, 1H)、3.46~3.40 (m, 1H) 3.09~3.03 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.14~2.08 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.88~1.83 (m, 2H)；LC MS: ES+ 583.2。	10
8 4	13 mg、收率23.00%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.92 (s, 1H) 5.04 (dd, J=12.68, 5.16 Hz, 1H)、4.44~4.35 (m, 4H)、4.15~4.12 (m, 1H)、3.01~3.12 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 2H) 2.72~2.66 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 3H)、2.03~1.96 (m, 5H)、1.84~1.82 (m, 1H)、1.73~1.68 (m, 2H)、1.45~1.41 (m, 1H)；LC MS: ES+ 535.22。	20 30

85	 19 mg、収率33.00%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, j = 7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.6, 1H)、7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.80 (t, J = 5.78 Hz, 1H)、5.05 (dd, J = 12.64, 5.48 Hz, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、4.18~4.14 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H)、2.87~2.83 (m, 1H) 2.71~2.64 (m, 1H)、2.60~2.52 (m, 2H)、2.04~2.01 (m, 2H)、1.99~1.90 (m, 7H)、1.75~1.65 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)；LC MS: ES+ 545.6。	10
86	 24 mg、収率41.53%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、3.65~3.55 (m, 1H)、3.1~3.0 (m, 1H) 2.92~2.84 (m, 1H)、2.73~2.55 (m, 4H)、2.45~2.3 (m, 2H)、2.09~1.96 (m, 3H)、1.84~1.64 (m, 7H)、0.76 (t, J = 7.36 Hz 3H)；LC MS: ES+ 547.2。	20
87	 30.0 mg、収率48.30%、黄色固体；	40

【0498】

以下の化合物を実施例1の一般的手順Bに従って作製した。

【0499】

【表 4】

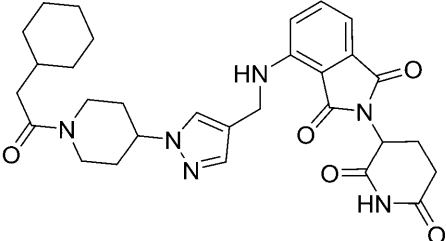
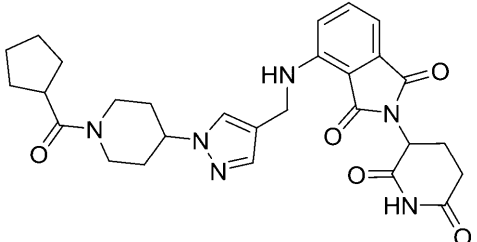
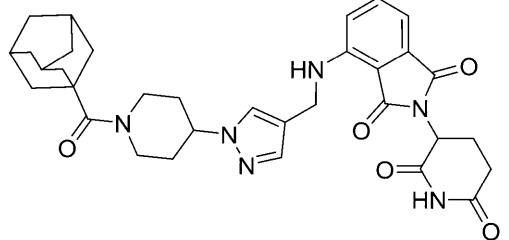
番号	特性データを有する化合物
8	140 mg、収率 48.27%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.59 (t, J=7.72 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.16 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.5 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.48 Hz, 1H)、4.46~4.35 (m, 4H)、3.95~3.92 (m, 1H)、3.17~3.11 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H) 2.69~2.52 (m, 3H)、2.29~2.25 (m, 2H)、2.07~1.90 (m, 3H)、1.82~1.80 (m, 1H)、1.70~1.65 (m, 1H) 1.42~1.38 (m, 2H) 0.87 (s, 9H)；LC MS: ES+ 549.7。
20	135 mg、収率 46.72%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.80 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.76, 4.76 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、3.97~3.94 (m, 1H)、3.15~3.09 (m, 1H)、2.87~2.83 (m, 1H) 2.69~2.64 (m, 2H)、2.60~2.52 (m, 1H)、2.35~2.33 (m, 2H)、2.14~2.10 (m, 1H)、2.00~1.94 (m, 3H)、1.75~1.64 (m, 4H)、1.57~1.48 (m, 4H) 1.08~1.15 (m, 2H)；LC MS: ES+ 547.7。

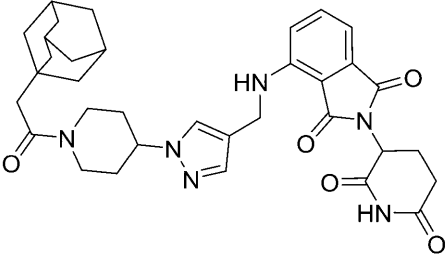
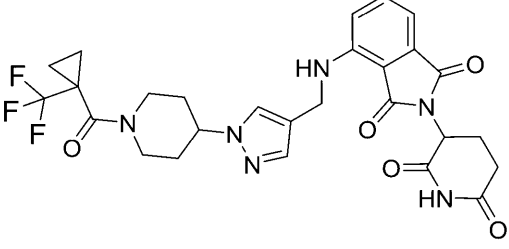
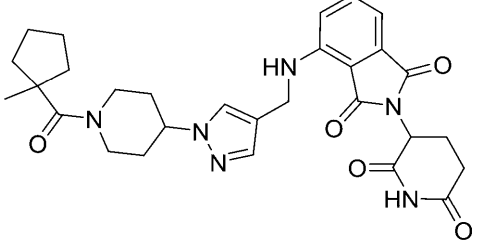
10

20

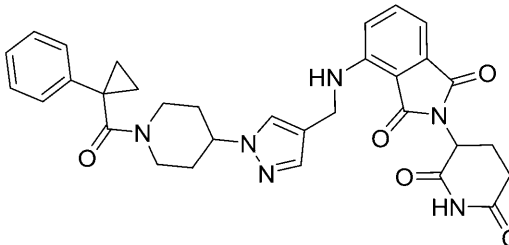
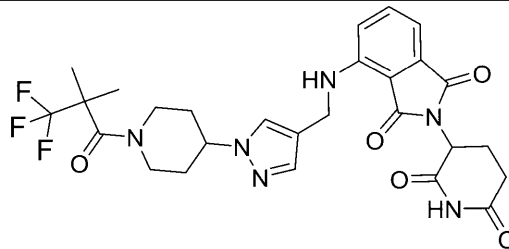
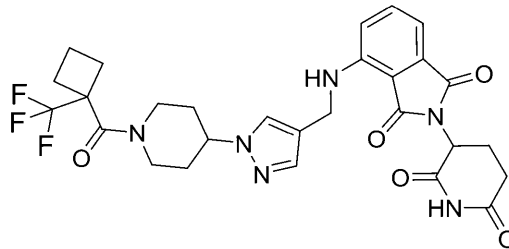
30

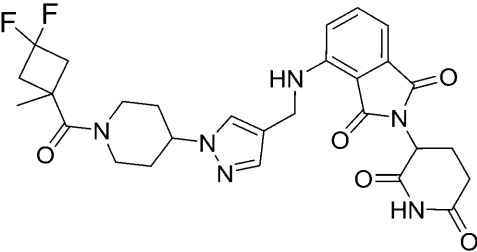
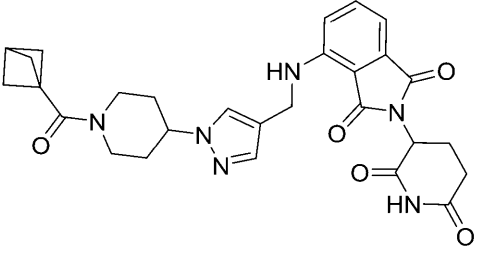
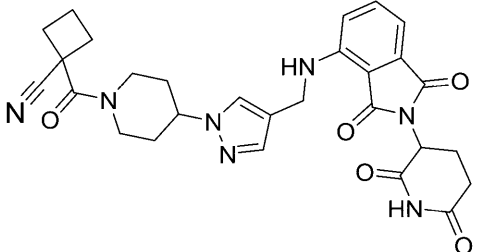
2 3	150 mg、收率53.08%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.62 Hz, 1H)、5.05 (dd, J=12.72, 5.28 Hz, 1H)、4.46~4.35 (m, 4H)、3.95~3.92 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H)、2.88~2.84 (m, 1H) 2.66~2.64 (m, 2H)、2.33~2.29 (m, 2H)、2.01~1.94 (m, 3H)、1.92~1.63 (m, 2H)、1.55~1.53 (m, 1H)、1.41~1.35 (m, 2H) 1.24~1.22 (m, 1H) 0.87 (d, J=6.56, 6H)；LC MS：ES+ 535.7。	10
2 5	165 mg、收率54.51%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.27~7.24 (m, 2H)、7.16~7.09 (m, 3H)、7.03 (d, J=7.00 Hz, 1H)、6.80 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.76, 5.20 Hz, 1H)、4.45~4.35 (m, 4H)、4.04~4.01 (m, 1H)、3.73 (s, 2H)、3.17~3.10 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.74~2.68 (m, 1H)、2.60~2.52 (m, 2H)、2.03~1.95 (m, 3H)、1.72~1.66 (m, 2H)；LC MS：ES+ 573.7。	20

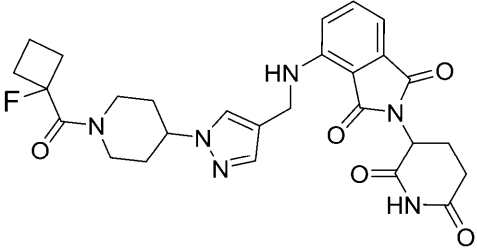
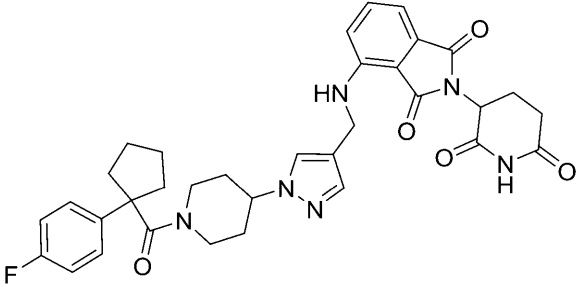
2 7	 180 mg、收率60.73%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.68, 5.28 Hz, 1H)、4.47~4.44 (m, 1H)、4.36~4.35 (m, 3H)、3.97~3.94 (m, 1H)、3.15~3.09 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.69~2.55 (m, 2H)、2.21~2.19 (m, 2H)、2.07~1.90 (m, 3H)、1.80~1.58 (m, 8H)、1.23~1.06 (m, 4H)、0.93~0.83 (m, 2H)；LC MS: ES+ 561.7。	10
3 2	 170 mg、收率60.38%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.68 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.00 Hz, 1H)、6.79 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.36, 5.00 Hz, 1H)、4.47~4.44 (m, 1H)、4.40~4.35 (m, 3H)、4.06~4.03 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H)、3.01~2.98 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.70~2.55 (m, 3H)、2.07~1.95 (m, 3H)、1.75~1.51 (m, 10H)；LC MS: ES+ 533.7。	20
4 4	 145 mg、收率45.82%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.07 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.79 (t, J=5.78 Hz, 1H)、5.05 (dd, J=12.72, 5.32 Hz, 1H)、4.44~4.35 (m, 5H)、2.94~2.84 (m, 3H)、2.6~2.55 (m, 2H)、2.07~1.90 (m, 12H)、1.74~1.68 (m, 8H)；LC MS: ES+ 599.8。	40

4 7	 170 mg、收率52.49%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.80 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.80 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.88, 5.4 Hz, 1H)、4.53~4.49 (m, 1H)、4.36~4.35 (m, 3H)、4.07~4.03 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H) 2.92~2.84 (m, 1H)、2.68~2.55 (m, 2H)、2.20~2.17 (m, 1H)、2.09~1.84 (m, 8H)、1.84~1.75 (m, 1H)、1.71~1.57 (m, 13H)；LC MS: ES+ 613.8。	10
6 0	 150 mg、收率49.56%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.80 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.88, 5.48 Hz, 1H)、4.44~4.32 (m, 5H)、3.1~3.02 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.67~2.55 (m, 1H) 2.07~1.98 (m, 4H)、1.79~1.77 (m, 2H)、1.29~1.15 (m, 5H)；LC MS: ES+ 573.4。	20
6 2	 150 mg、收率51.91%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.64, 5.36 Hz, 1H)、4.44~4.27 (m, 5H)、2.92~2.84 (m, 3H)、2.67~2.55 (m, 2H) 2.08~1.98 (m, 5H)、1.77~1.68 (m, 2H)、1.57~1.50 (m, 6H)、1.15 (s, 3H)；LC MS: ES+ 547.4。	40

63	130 mg、收率43.86%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.72 Hz, 1H)、5.05 (dd, J=12.72, 5.4 Hz, 1H)、4.44~4.35 (m, 5H)、2.94~2.83 (m, 3H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.02~1.93 (m, 5H)、1.74~1.65 (m, 2H)、1.45~1.37 (m, 5H)、1.31~1.23 (m, 3H)、1.17 (s, 3H)；LC MS: ES+ 561.4。	10
70	130 mg、收率40.14%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.66 (s, 1H)、7.55 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.40~7.38 (m, 3H)、7.19 (t, J=8.62 Hz, 2H)、7.12 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.78 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.72, 5.32 Hz, 1H)、4.47~4.45 (m, 1H)、4.33~4.32 (m, 2H)、4.26~4.23 (m, 2H)、2.92~2.67 (m, 6H)、2.60~2.55 (m, 1H)、2.38~2.32 (m, 1H)、2.30~2.25 (m, 1H)、2.02~1.85 (m, 3H)、1.78~1.75 (m, 1H)、1.63~1.52 (m, 2H)、1.2~1.16 (m, 1H)；LC MS: ES+ 613.2。	20

7 2	 150 mg、收率48.87%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.31 (t, J=7.52 Hz, 2H)、7.21~7.12 (m, 4H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.79 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.76, 5.44 Hz, 1H)、4.44~4.29 (m, 4H)、4.03~4.01 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 3H)、2.60~2.55 (m, 1H)、2.07~1.98 (m, 2H)、1.90~1.54 (m, 2H)、1.43~1.30 (m, 1H)、1.23~1.06 (m, 6H)；LC MS: ES+ 581.4。	10
7 3	 160 mg、收率52.68%、黄色固体；¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ d 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.54 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.54 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.6 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.28 Hz, 1H)、4.44~4.29 (m, 5H)、3.02~2.96 (m, 2H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.07~1.90 (m, 3H)、1.80~1.72 (m, 2H)、1.47 (s, 6H)；LC MS: ES+ 575.7。	20
7 5	 155 mg, 49.99%、黄色固体；¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=6.98 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.12 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.12 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.06~5.03 (m, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、3.59~3.55 (m, 1H)、3.17~3.13 (m, 1H)、2.90~2.84 (m, 2H)、2.72~2.64 (m, 2H)、2.60~2.35 (m, 4H)、2.06~1.90 (m, 4H)、1.81~1.75 (m, 3H)；LC MS: ES+ 587.7。	40

7 4	 140 mg、收率46.58%、黄色固体；¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=6.98 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.12 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.12 Hz, 1H)、6.81 (t, J=5.64 Hz, 1H)、5.04 (dd J=12.88, 5.56 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、3.61~3.59 (m, 1H)、3.21~3.19 (m, 1H)、3.04~3.01 (m, 2H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.75~2.73 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 4H)、2.01~1.97 (m, 3H)、1.91~1.77 (m, 2H)、1.40 (s, 3H)；LC MS: ES+ 569.3	10
7 6	 160 mg、收率57.05%、黄色固体；¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.64 Hz, 1H)、6.80 (brs, 1H)、5.05~5.01 (m, 1H)、4.38~4.34 (m, 4H)、4.20~4.16 (m, 1H)、3.17~3.13 (m, 1H)、2.98~2.83 (m, 1H)、2.69~2.66 (m, 1H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.10~1.95 (m, 10H)、1.79~1.62 (m, 2H)；LC MS: ES+ 531.3	20
8 1	 150 mg、收率52.20%、黄色固体；¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.68 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.52 Hz, 1H)、6.81 (brs, 1H)、5.04 (dd, J=11.52, 4.48 Hz, 1H)、4.43~4.36 (m, 4H)、3.71~3.68 (m, 1H)、3.30~3.24 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 2H)、2.75~2.68 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 4H)、2.13~2.03 (m, 4H)、1.89~1.75 (m, 3H)；LC MS: ES+ 544.7。	40

7 9	 130 mg、收率45.83%、黄色固体；¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.68 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.48 Hz, 1H)、6.80 (brs, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.2 Hz, 1H)、4.41~4.35 (m, 4H)、3.86~3.82 (m, 1H)、3.21~3.15 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 2H)、2.68~2.33 (m, 6H)、2.05~1.98 (m, 3H)、1.83~1.73 (m, 3H)、1.52~1.45 (m, 1H)；LC MS：ES+ 537.4	10
7 7	 170 mg、收率51.32%、黄色固体；¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.55 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.24~7.21 (m, 2H)、7.17~7.11 (m, 3H)、7.02 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.79 (t, J=5.74 Hz, 1H)、5.03 (dd, J=12.88, 5.48 Hz, 1H)、4.50~4.41 (brs, 1H)、4.33 (d, J=5.72 Hz, 2H)、4.25~4.19 (m, 1H)、3.49~3.39 (brs, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.73~2.67 (m, 2H)、2.59~2.49 (m, 2H)、2.35~2.28 (m, 2H)、2.02~1.99 (m, 1H)、1.92~1.88 (m, 2H), 1.62 (brs, 5H)；LC MS：ES+ 625.36	20

8 6	155 mg、收率53.64%、黄色固体；¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.56 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.22 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.2 Hz, 1H)、4.45~4.35 (m, 4H)、3.63~3.59 (m, 1H)、3.09~3.05 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.67~2.49 (m, 3H)、2.39~2.35 (m, 2H)、2.03~1.96 (m, 3H)、1.86~1.82 (m, 3H)、1.75~1.63 (m, 5H)、0.76 (t, J=7.26 Hz, 3H)；LC MS: ES+ 547.5	10
7 8	170 mg、收率58.62%、黄色固体；¹H NMR (d₆-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.56 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.42 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.4 Hz, 1H)、4.42~4.35 (m, 4H)、4.04~4.00 (m, 1H)、3.20~3.14 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.77~2.71 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.50 (s, 6H)、2.07~1.95 (m, 3H)、1.77~1.68 (m, 2H)；LC MS: ES+ 549.2	20

8 5	140 mg、收率48.63%、黄色固体；¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.48 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.48 Hz, 1H)、4.38~4.33 (m, 4H)、4.17~4.14 (m, 1H)、3.17~3.10 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.70~2.64 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~1.92 (m, 9H)、1.73~1.65 (m, 2H)、1.46 (s, 3H)；LC MS: ES+ 545.3	10
8 8	190 mg、收率97.69%、黄色固体；¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.74 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=8.6 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.36 Hz, 1H)、4.36 (d, J=5.64 Hz, 2H)、4.30~4.24 (m, 1H)、3.63~3.56 (m, 2H)、3.11 (br s, 4H)、2.87~2.81 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~1.80 (m, 5H)、1.51~1.46 (m, 6H)；LC MS: ES+ 548.4	20 30

7 1	120 mg、收率47.72%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.27~7.23 (m, 2H)、7.19~7.14 (m, 4H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82 (brs, 1H)、5.04 (dd, J=12.64, 4.88 Hz, 1H)、4.36 (d, J=5.72 Hz, 1H)、4.30~4.27 (m, 2H)、2.92~2.84 (m, 3H)、2.79 (s, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~1.95 (m, 3H)、1.69~1.63 (m, 2H)、0.81 (s, 2H)、0.69 (s, 2H)；LC MS: ES+ 595.4
8 9	128 mg、收率43.19%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.74 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16 (d, J=8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7 Hz, 1H)、6.81 (brs, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.24 Hz, 1H)、4.43~4.35 (m, 4H)、4.02~3.98 (m, 1H)、3.18~3.12 (m, 1H)、2.88~2.84 (m, 1H)、2.66~2.49 (m, 3H)、2.02~1.94 (m, 3H)、1.80~1.78 (m, 1H)、1.65~1.62 (m, 1H)、1.13 (s, 6H)、1.06 (s, 6H)；LC MS: ES+ 561.4

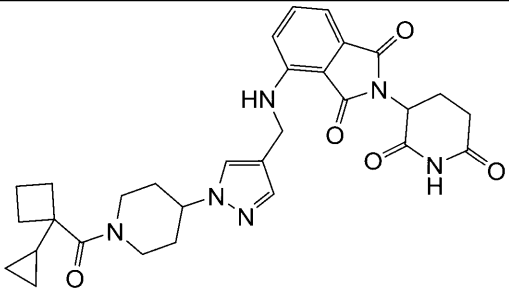
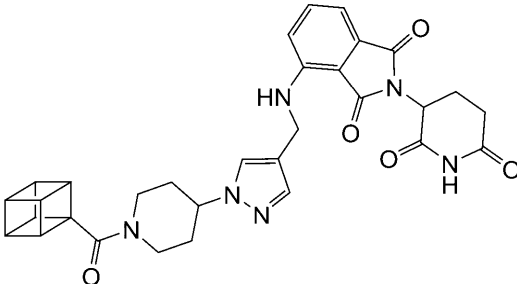
10

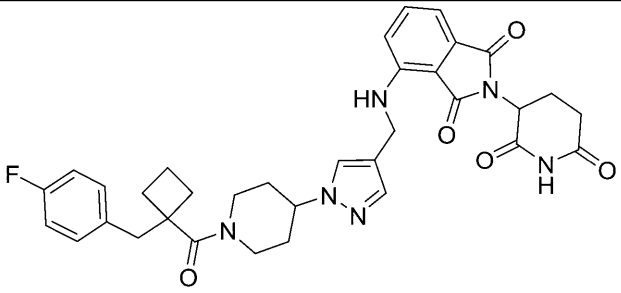
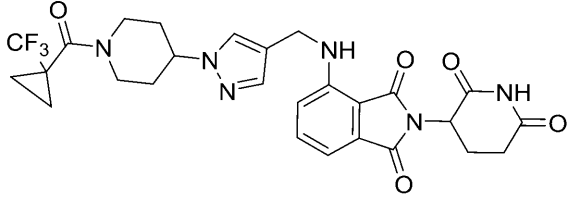
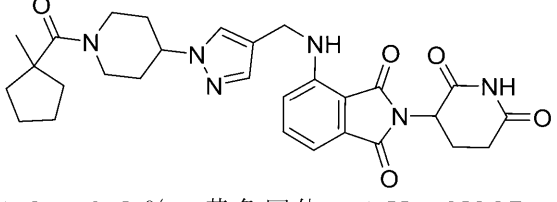
20

30

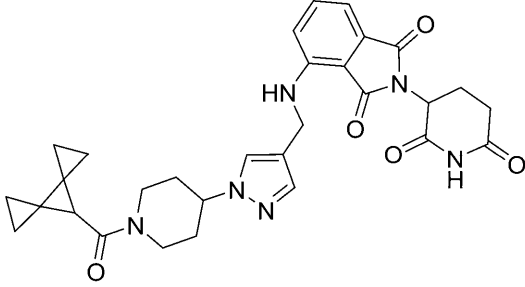
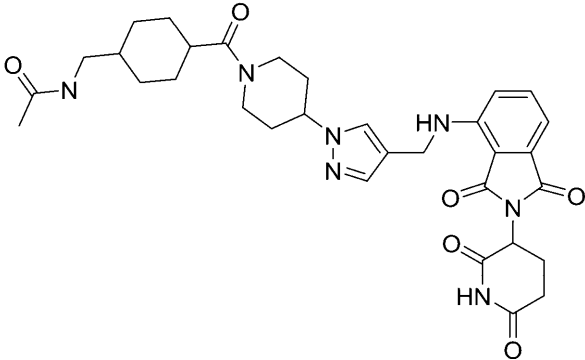
90	106 mg、收率48.15%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.72, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.4 Hz, 1H)、4.41~4.32 (m, 5H)、2.95~2.84 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.76~1.70 (m, 2H)、1.20 (s, 0H)；LC MS: ES+ 521.4	10
91	125 mg、收率72.10%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.32 Hz, 1H)、4.42~4.35 (m, 4H)、4.27~4.24 (m, 1H)、3.77 (s, 2H)、3.16~3.10 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 2H)、2.78~2.72 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.07~1.99 (m, 5H)、1.80~1.61 (m, 4H)；LC MS: ES+ 547.2	20
		30

9 2	110 mg、收率42.46%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.23~7.20 (m, 2H)、7.15 (d, J=8.4 Hz, 1H)、7.10~7.02 (m, 3H)、6.81 (br s, 1H)、5.06~5.03 (m, 1H)、4.36 (d, J=5.6 Hz, 2H)、4.30~4.27 (m, 2H)、2.93~2.84 (m, 3H)、2.78 (s, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.04~1.97 (m, 3H)、1.73~1.66 (m, 2H)、0.82 (s, 2H)、0.70 (s, 2H)；LC MS: ES+ 613.4	10
9 3	120 mg、收率69.73%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.81 (br s, 1H)、5.05~5.02 (m, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、3.87~3.84 (m, 1H)、3.47 (s, 1H)、3.16~3.12 (m, 1H)、2.89~2.77 (m, 2H)、2.66~2.49 (m, 4H)、2.25~2.22 (m, 2H)、2.07~1.97 (m, 4H)、1.89~1.85 (m, 1H)、1.76~1.70 (m, 2H)；LC MS: ES+ 543.4	20

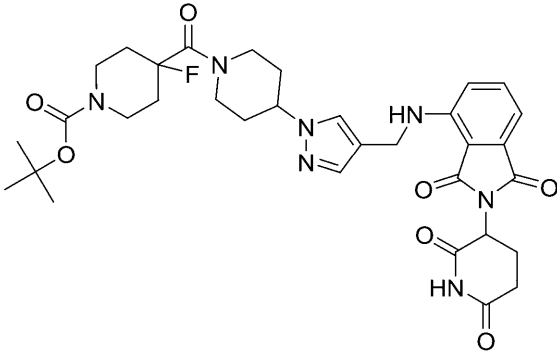
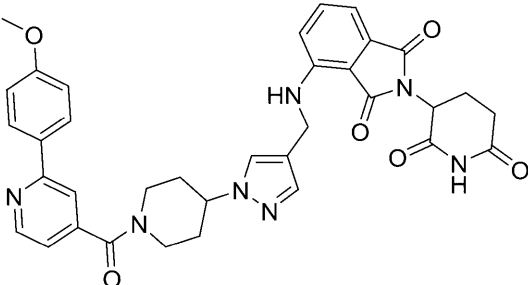
9 4	 110 mg、收率62.08%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.81 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.2 Hz, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、3.72~3.68 (m, 1H)、3.10~3.08 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 1H)、6.69~2.65 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.34~2.30 (m, 2H)、2.00~1.97 (m, 3H)、1.73~1.68 (m, 5H)、1.59~1.57 (m, 1H)、0.86~0.84 (m, 1H)、0.45 (d, J=8.08 Hz, 2H)、0.31 (s, 2H)；LC MS: ES+ 559.3	10
9 5	 115 mg、收率63.99%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.42~4.35 (m, 4H)、4.19 (s, 3H)、3.99 (s, 4H)、3.39~3.33 (m, 1H)、3.23~3.20 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.76~2.70 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~1.97 (m, 3H)、1.86~1.84 (m, 1H)、1.69~1.67 (m, 1H)；LC MS: ES+ 567.4	20 30

96	 95 mg、收率35.85%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.20~7.14 (m, 3H)、7.10~7.02 (m, 3H)、6.80 (t, J=11.28 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.39~4.35 (m, 4H)、3.60~3.55 (m, 1H)、3.08~2.98 (m, 3H)、2.89~2.85 (m, 1H)、2.68~2.66 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.35~2.33 (m, 2H)、2.02~1.98 (m, 5H)、1.78~1.71 (m, 3H)、1.61~1.59 (m, 1H)；LC MS: ES+ 627.0	10
60	 110 mg、收率36.34%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82 (t, J=5.68 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.44~4.31 (m, 5H)、3.18~2.81 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.07~2.01 (m, 3H)、1.79~1.76 (m, 2H)、1.31~1.20 (m, 4H)；LC MS: ES+ 573.6	20
62	 220 mg、收率19.03%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82 (t, J=5.32 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.41~4.26 (m, 5H)、2.92~2.84 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.08~1.98 (m, 5H)、1.77~1.69 (m, 2H)、1.57~1.50 (m, 6H)、1.21 (s, 3H)；LC MS: ES+ 547.3	40

9 7	115 mg、収率49.93%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.74 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.68 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.84 Hz, 1H)、6.81 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.56 Hz, 1H)、4.40~4.35 (m, 4H)、3.75~3.73 (m, 1H)、3.43~3.09 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.68~2.66 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.31~2.29 (m, 1H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.72~1.68 (m, 7H)、1.33 (s, 2H)；LC MS: ES+ 545.4	10
7 5	400 mg、収率43.00%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、3.60~3.57 (m, 1H)、3.18~3.12 (m, 1H)、2.92~2.81 (m, 2H)、2.72~2.64 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 3H)、2.07~1.90 (m, 4H)、1.78~1.75 (m, 3H)；LC MS: ES- 585.6	20

9 8	 2.4 mg、收率 50.98%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.8 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.48 Hz, 1H)、4.36~4.32 (m, 4H)、3.94~3.91 (m, 1H)、3.11~3.07 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.66~2.49 (m, 3H)、2.02 1.96 (m, 3H)、1.68~1.66 (m, 2H)、0.96~0.91 (m, 4H)、0.71~0.68 (m, 4H)；LC MS: ES+ 557.3	10
9 9	 1.7 mg、收率 22.82%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.4 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=9.32 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.05~5.03 (m, 1H)、4.45~4.42 (m, 1H)、4.36 (d, J=6.04 Hz, 2H)、3.15~3.13 (m, 1H)、2.89~2.85 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.02~1.96 (m, 3H)、1.81 (s, 3H)、1.78~1.65 (m, 5H)、1.33~1.29 (m, 4H)、0.96~0.93 (m, 2H)；LC MS: ES+ 618.5	20

1 0 0	3.2 mg、收率 48.45%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、8.09 (d, J=3.72 Hz, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.51~7.46 (m, 2H)、7.16 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.82~6.80 (m, 2H)、6.60~6.57 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.36 Hz, 1H)、4.47~4.36 (m, 4H)、4.30~4.27 (m, 2H)、4.13~4.10 (m, 1H)、3.19~3.17 (m, 1H)、2.93~2.84 (m, 4H)、2.70~2.56 (m, 3H)、2.03~1.96 (m, 3H)、1.82~1.80 (m, 1H)、1.68~1.65 (m, 3H)、1.56~1.49 (m, 2H)；LC MS: ES+ 625.5	10 20
1 0 1	2.5 mg, 36.0%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.45~7.36 (m, 5H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.04 (dd, J=12.68, 5.4 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 5H)、4.11~4.09 (m, 1H)、3.55~3.53 (m, 1H)、3.19~3.12 (m, 2H)、2.99~2.97 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 2H)、2.68~2.66 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.04~1.99 (m, 3H)、1.82~1.45 (m, 6H)；LC MS: ES+ 652.8	30

1 0 2	 30 mg、收率 42.08%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.58~5.56 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.88 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.2 Hz, 1H)、6.80 (brs, 1H)、5.05~5.03 (m, 1H)、4.43~4.35 (m, 4H)、3.81~3.78 (m, 2H)、3.09~3.00 (m, 2H)、2.91~2.85 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.07~1.91 (m, 6H)、1.81~1.76 (m, 2H)、1.40 (s, 9H)；LC MS: ES+ 667.0	10
1 0 3	 28 mg、收率 40.44%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.07 (s, 1H)、8.68 (d, J=4.96 Hz, 1H)、8.09 (d, J=8.8 Hz, 2H)、7.89 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.28 (d, J=4.44 Hz, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.05~7.02 (m, 3H)、6.81 (brs, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.56 Hz, 1H)、4.58~4.54 (m, 1H)、4.44~4.41 (m, 1H)、4.37 (d, J=5.8 Hz, 2H)、3.82 (s, 3H)、3.58~3.55 (m, 1H)、3.23~3.21 (m, 1H)、2.95~2.84 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.32~1.85 (m, 5H)；LC MS: ES+ 648.3	20 30

1 0 4	25 mg、收率34.01%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.597.55 (m, 2H)、7.47 (s, 1H)、7.43 (d, J=7.0 Hz, 1H)、7.26 (t, J=7.52 Hz, 1H)、7.16 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.82 (t, J=5.74 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.84, 5.4 Hz, 1H)、4.43~4.36 (m, 4H)、4.23 (s, 3H)、4.13~4.10 (m, 1H)、3.25~3.23 (m, 1H)、2.88~2.75 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 5H)、2.07~1.98 (m, 3H)、1.91~1.88 (m, 1H)、1.74~1.70 (m, 1H)；LC MS: ES+ 610.4	10
1 0 5	18 mg、收率42.62%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76~7.73 (m, 2H)、7.63 (d, J=9.64 Hz, 1H)、7.58~7.52 (m, 2H)、7.46 (s, 1H)、7.32 (t, J=8.76 Hz, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.12 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.5 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.96, 5.68 Hz, 1H)、4.45~4.35 (m, 4H)、4.15~4.12 (m, 1H)、3.67~3.62 (m, 2H)、3.26~3.20 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.77~2.71 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.34 (s, 3H)、2.07~1.89 (m, 4H)、1.72~1.70 (m, 1H)；LC MS: ES+ 654.8	20 30

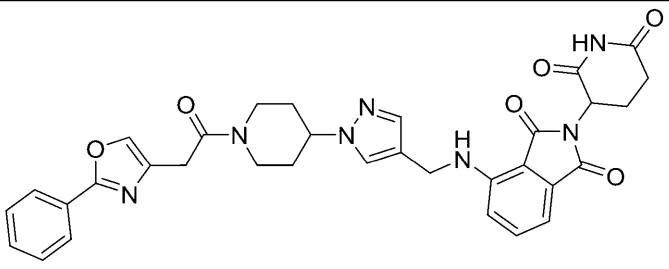
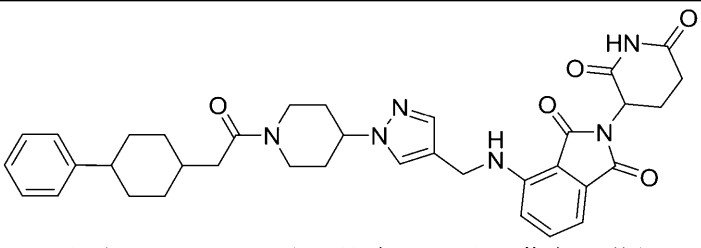
106	35 mg、收率49.14%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.75 (s, 1H)、7.70~7.67 (m, 2H)、7.60~7.54 (m, 3H)、7.45 (s, 1H)、7.32 (d, J=8.12 Hz, 2H)、7.27 (t, J=8.82 Hz, 2H)、7.14 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, 7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.62 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.44 Hz, 1H)、4.48~4.44 (m, 1H)、4.39~4.35 (m, 3H)、4.08~4.05 (m, 1H)、3.83~3.73 (m, 2H)、3.18~3.12 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.76~2.70 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.02~1.96 (m, 3H)、1.73~1.69 (m, 2H)；LC MS: ES+ 649.7	10
107	38 mg、收率52.82%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16 (d, J=8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8 Hz, 1H)、6.81 (t, J=4 Hz, 1H)、5.05~5.02 (m, 1H)、4.46~4.35 (m, 5H)、4.10~4.07 (m, 2H)、3.98~3.95 (m, 2H)、3.25~3.17 (m, 1H)、3.10~3.06 (m, 1H)、3.03~2.86 (m, 2H)、2.84~2.67 (m, 1H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.01~1.96 (m, 3H), 1.81~1.51 (m, 13H)、1.31~1.23 (m, 2H)。LCMS (ES+) = 644.1 [M+H]⁺	30

108	20 mg、收率 28.84%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.64 (d, J=8 Hz, 1H)、7.58~7.55 (m, 4H)、7.52 (t, J=8 Hz, 1H)、7.46~7.43 (m, 4H)、7.14 (d, J=8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8 Hz, 1H)、6.83 (t, J=4 Hz, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.44~4.43 (m, 2H)、4.37~4.36 (d, J=4 Hz, 2H)、3.60 (bs, 1H)、3.20 (bs, 1H)、2.88~2.84 (m, 2H)、2.59~2.55 (m, 1H)、2.02~1.86 (m, 6H)。LCMS (ES+) = 641.1 [M+H]⁺。	10 20
109	25 mg、收率 35.37%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.59 (t, J=8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16 (d, J=8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8 Hz, 1H)、6.82 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.46~4.42 (m, 1H)、4.37~4.35 (m, 4H)、4.10~4.07 (m, 1H)、4.00~3.96 (m, 1H)、3.84~3.81 (m, 2H)、3.40~3.37 (m, 2H)、3.30~3.16 (m, 1H)、3.13~3.05 (m, 1H)、2.94~2.83 (m, 3H)、2.66~2.55 (m, 4H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.95~1.81 (m, 1H)、1.78~1.56 (m, 8H)、1.13~1.12 (m, 1H)。LCMS (ES+) = 660.2 [M+H]⁺。	30 40

110	30 mg、收率 41.07%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、7.58~7.54 (s, 2H)、7.41 (s, 1H)、7.13~7.11 (m, 1H)、7.04~6.98 (m, 2H)、6.78 (s, 1H)、6.62 (s, 1H)、6.51~6.49 (d, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.65~4.62 (m, 1H)、4.54~4.53 (m, 1H)、4.34~4.27 (m, 3H)、3.12~3.06 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.69 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 1H)、2.12~2.10 (m, 6H)、2.02~1.99 (m, 2H)、1.84~1.82 (m, 1H)、1.64~1.61 (m, 1H)、1.51 (m, 6H)、1.40 (m, 1H)。 LCMS (ES+) = 627.1 [M+H]⁺	10
111	(7 mg、收率 10.15%、純度 95%、黄色固体)；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.81 (br s, J=5.76 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.46~4.33 (m, 5H)、4.11~4.02 (m, 3H)、3.77~3.76 (m, 1H)、3.27 (s, 3H)、3.19~3.17 (m, 1H)、3.06~3.00 (m, 1H)、2.95~2.84 (m, 3H)、2.61~2.49 (m, 3H)、2.05~1.97 (m, 3H)、1.81~1.78 (m, 1H)、1.65~1.57 (m, 3H)、1.52~1.49 (m, 1H)、1.39~1.36 (m, 1H)；LCMS: ES+ 620.5	20

1 1 2	(20 mg、収率29.31%、純度97.55%、黄色固体) ; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.01 (br s, 1H)、7.51~7.47 (m, 2H)、7.38 (s, 1H)、7.13 (d, J=7.12 Hz, 1H)、6.92 (d, J=8.24 Hz, 1H)、6.40 (br s, 1H)、4.89 (dd, J=11.88, 5.36 Hz, 1H)、4.73~4.69 (m, 1H)、4.58~4.54 (m, 1H)、4.35 (d, J=5.36 Hz, 2H)、4.33~4.30 (m, 1H)、4.02~3.98 (m, 1H)、3.78~3.74 (m, 1H)、3.26~3.21 (m, 2H)、3.00~2.94 (m, 1H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.80~2.64 (m, 5H)、2.38~2.29 (m, 2H)、2.22~2.09 (m, 5H)、1.97~1.82 (m, 4H)、1.74~1.66 (m, 3H) ; LC MS : ES+ 630.5	10 20
1 1 3	(18.0 mg、収率23.18%、純度98.23%、黄色固体) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.32~7.28 (m, 2H)、7.23~7.21 (m, 3H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7 Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 5H)、4.07~4.04 (m, 1H)、3.95~3.92 (m, 1H)、3.70 (s, 2H)、3.18~3.11 (m, 1H)、3.07~3.01 (m, 1H)、3.92~2.83 (m, 2H)、2.99~2.49 (m, 4H)、2.03~1.93 (m, 3H)、1.82~1.79 (m, 1H)、1.65~1.53 (m, 3H)、1.38~1.25 (m, 2H) ; LC MS : ES+ 665.5	30 40

1 1 4	(25.0 mg、収率33.57%、純度95.77%、黄色固体) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.50 (s, J=7.92 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.37 (s, 1H)、7.14 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.10 (d, J=8.12 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.44 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.47~4.43 (m, 1H)、4.37~4.34 (m, 3H)、4.12~4.08 (m, 1H)、3.79 (s, 2H)、3.21~3.15 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.76~2.67 (m, 3H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.03~1.95 (m, 3H)、1.77~1.66 (m, 2H)、1.21 (t, J=7.6 Hz, 3H) ; LC MS: ES+ 623.4	10
1 1 5	(35.0 mg、収率50.95%、純度100%、黄色固体) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.69 (d, J=7.76 Hz, 1H)、7.56 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.37 (t, J=7.6 Hz, 1H)、7.28 (d, J=7.64 Hz, 1H)、7.14 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7 Hz, 1H)、6.82~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.45~4.39 (m, 2H)、4.35 (d, J=5.68 Hz, 2H)、4.16~4.12 (m, 1H)、3.65~3.64 (m, 2H)、3.25~3.19 (m, 1H)、2.88~2.84 (m, 1H)、2.76~2.72 (m, 1H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.35 (s, 3H)、2.33 (s, 3H)、2.08~1.96 (m, 3H)、1.89~1.87 (m, 1H)、1.71~1.69 (m, 1H) ; LC MS: ES+ 650.4	30

1 1 6	 (30.0 mg、収率41.39%、純度90.67%、黄色固体) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.96~7.94 (m, 2H)、7.77 (s, 1H)、7.58~7.51 (m, 4H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81 (t, J=5.54 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.47~4.39 (m, 2H)、4.35 (d, J=5.68 Hz, 2H)、4.14~4.11 (m, 1H)、3.74 (s, 2H)、3.26~3.20 (m, 1H)、2.88~2.83 (m, 1H)、2.78~2.72 (m, 1H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.07~1.88 (m, 4H)、1.74~1.70 (m, 1H) ; LC MS: ES+ 622.2	10
1 1 7	 (28.0 mg、収率36.47%、純度95%、黄色固体) ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.78 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.27~7.20 (m, 4H)、7.16~7.14 (m, 2H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81 (t, J=5.58 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.49~4.46 (m, 1H)、4.40~4.35 (m, 3H)、4.09~3.97 (m, 1H)、3.18~3.12 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.72~2.68 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 3H)、2.27~2.26 (m, 1H)、2.21~2.19 (m, 1H)、2.06~1.96 (m, 3H)、1.83~1.56 (m, 9H)、1.49~1.40 (m, 1H)、1.12~1.08 (m, 1H) ; LC MS: ES+ 637.2	20 30

1 1 8	(18.0 mg、収率23.37%、純度95%、黄色固体) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.09 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.35 (d, $J=8.32$ Hz)、7.15 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.08$ Hz, 1H)、6.81 (t, $J=5.76$ Hz, 1H)、6.76 (d, $J=8.52$ Hz, 1H)、5.04 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H)、4.46~4.35 (m, 4H)、4.22~4.19 (m, 2H)、4.12~4.08 (m, 1H)、3.20~3.16 (m, 1H)、2.90~2.79 (m, 4H)、2.68~2.66 (m, 1H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.12 (s, 3H)、2.07~1.92 (m, 3H)、1.83~1.81 (m, 1H)、1.68~1.60 (m, 3H)、1.56~1.50 (m, 2H) ; LC MS : ES+ 639.0	10 20
1 1 9	(18 mg、収率27.43%、純度100%、黄色固体) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.56 (t, $J=7.82$ Hz, 1H)、7.47~7.45 (m, 2H)、7.40~7.38 (m, 1H)、7.32 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.26 (d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.15 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7$ Hz, 1H)、6.84~6.80 (m, 1H)、6.26 (s, 1H)、5.38 (s, 2H)、5.04 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、3.62~3.58 (m, 1H)、3.15~3.13 (m, 1H)、2.93~2.84 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~1.82 (m, 5H) ; LC MS : ES+ 621.3	30 40

1 2 0	(34 mg、収率51.45%、純度99.3%、黄色固体) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H)、8.32 (s, 1H)、7.80~7.76 (m, 3H)、7.61 (s, 1H)、7.56 (t, $J=7.82$ Hz, 1H)、7.49~7.45 (m, 3H)、7.27 (t, $J=7.5$ Hz, 1H)、7.14 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7$ Hz, 1H)、6.81~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H)、4.47~4.35 (m, 4H)、4.09~4.05 (m, 1H)、3.66~3.64 (m, 2H)、3.24~3.17 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.75~2.72 (m, 1H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.08~1.96 (m, 3H)、1.80~1.76 (m, 2H) ; LC MS : ES+ 621.3	10
1 2 1	(55.0 mg、収率63.58%、純度95%、黄色固体) ; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.08$ Hz, 1H)、6.80 (t, $J=5.76$ Hz, 1H)、5.04 (dd, $J=12.8, 5.4$ Hz, 1H)、4.46~4.35 (m, 4H)、4.08~4.04 (m, 1H)、3.93~3.91 (m, 2H)、3.17~3.15 (m, 1H)、2.89~2.80 (m, 4H)、2.70~2.64 (m, 1H)、2.55~2.49 (m, 2H)、2.02~1.95 (m, 3H)、1.81~1.77 (m, 1H)、1.66~1.58 (m, 3H)、1.40~1.31 (m, 11H) ; LC MS : ES+ 648.8	30

1 2 2	4. 47 mg、収率 9.32%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.57 (t, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16~7.14 (d, 1H)、7.04~7.03 (d, 1H)、6.81 (t, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.47~4.31 (m, 5H)、4.13~4.10 (m, 1H)、3.22~3.15 (m, 1H)、2.96~2.83 (m, 4H)、2.66 (s, 1H)、2.60~2.50 (m, 1H)、2.32~2.28 (s, 3H)、2.03~2.00 (m, 3H)、1.83~1.80 (m, 1H)、1.70~1.68 (m, 3H)、1.62 (m, 2H)、1.53~1.50 (s, 3H)。LCMS: ES+ 640.5。	10
1 2 3	29.62 mg、収率 13.04%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, 1H)、7.45~7.42 (m, 4H)、7.35~7.34 (m, 2H)、7.16~7.14 (d, 1H)、7.04~7.02 (m, 1H)、6.81~6.80 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.47~4.44 (m, 2H)、4.39~4.35 (m, 3H)、3.99~3.95 (d, 1H)、3.52~3.50 (m, 1H)、3.16~3.10 (m, 1H)、3.03 (m, 1H)、2.96~2.91 (m, 2H)、2.76 (m, 1H)、2.64~2.60 (m, 1H)、2.55~2.46 (m, 1H)、2.32~2.30 (m, 2H)、2.01~1.95 (m, 4H)、1.79~1.77 (m, 2H)、1.52 (m, 2H)、1.14 (brs, 2H)。LCMS: ES+ 666.6。	20 30

1 2 4	4. 87 mg、収率 8. 58 %、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11. 08 (s, 1H)、7. 75 (s, 1H)、7. 57 (t, 1H)、7. 45 (s, 1H)、7. 16~7. 14 (d, 1H)、7. 04~7. 02 (d, 1H)、7. 00~6. 99 (d, 1H)、6. 81~6. 79 (m, 2H)、5. 06~5. 02 (m, 1H)、4. 44~4. 35 (m, 4H)、4. 17~4. 12 (m, 4H)、4. 03~3. 99 (d, 1H)、3. 69~3. 59 (m, 2H)、3. 50 (s, 1H)、3. 13 (t, 1H)、2. 91~2. 83 (m, 1H)、2. 71~2. 66 (m, 1H)、2. 60~2. 55 (m, 1H)、2. 13~2. 10 (m, 2H)、2. 03~1. 94 (m, 3H)、1. 77~1. 66 (m, 2H)。LCMS : ES+ 661. 2。	10
1 2 5	34. 97 mg、収率 51. 59 %、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11. 07 (br s, 1H)、7. 77 (s, 1H)、7. 57 (t, 1H)、7. 46 (s, 1H)、7. 16~7. 14 (d, 1H)、7. 04~7. 03 (d, 1H)、6. 82~6. 81 (m, 1H)、5. 74 (s, 1H)、5. 06~5. 02 (m, 1H)、4. 37~4. 36 (m, 4H)、4. 00~3. 96 (m, 1H)、3. 76 (s, 2H)、3. 58 (s, 3H)、3. 20~3. 14 (m, 1H)、2. 90~2. 87 (m, 1H)、2. 77~2. 74 (m, 1H)、2. 55~2. 50 (m, 2H)、1. 96 (m, 3H)、1. 77~1. 69 (m, 3H)、1. 23 (s, 1H)、0. 78~0. 77 (m, 2H)、0. 55~0. 54 (m, 2H)。LCMS : ES+ 599. 2。	20 30

1 2 6	24 mg、収率35%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) : δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.59~7.55 (t, J=8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.16 (d, J=8 Hz, 1H)、7.04 (d, J=8 Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.47 (bd, J=12 Hz, 1H)、4.39~4.28 (m, 4H)、3.97 (bd, J=12 Hz, 1H)、3.65 (bd, J=12 Hz, 1H)、3.29~3.25 (m, 1H)、3.15 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 2H)、2.70~2.64 (m, 1H)、2.55 (bs, 1H)、2.27~2.25 (d, J=8 Hz, 2H)、2.16~1.95 (m, 8H)、1.90~1.78 (m, 3H)、1.75~1.67 (m, 4H)、1.10~0.95 (m, 2H)。LCMS: ES+ 644.2。

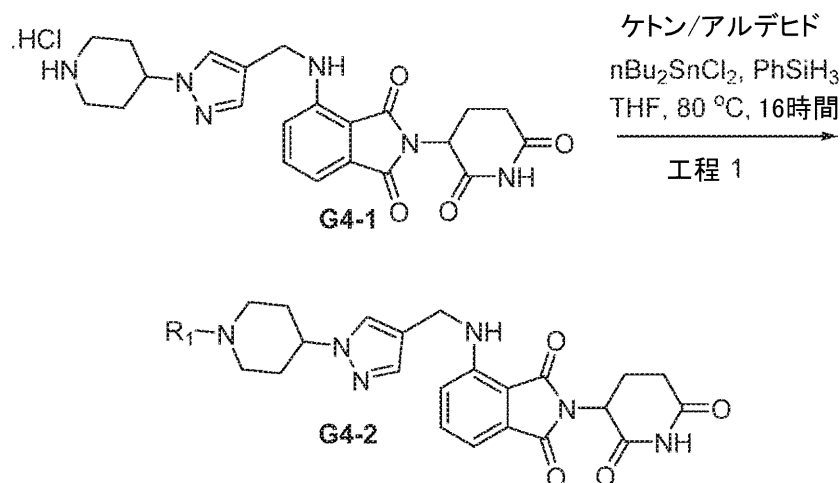
10

【0500】

20

実施例2：還元的アミノ化によって合成される本発明の化合物の例示的調製

【化247】



30

THF (3 mL) 中の G4-1 (1 mmol) 及びアルデヒド／ケトン (1 mmol) の混合物に、フェニルシラン (1 mmol) 及びジブチルスズ (II) トリクロリド (1.2 mmol) を添加した。得られる溶液を封管内において 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。次いで、粗塊を DCM 中 2 % のメタノールで溶出させる Combiflash ISCO カラムによって精製して、G4-2 を得た。

40

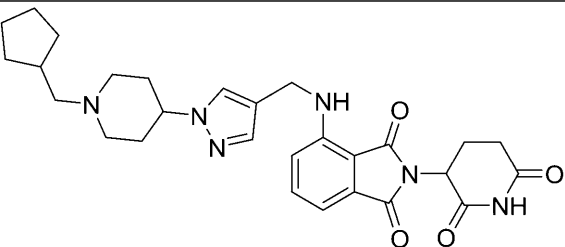
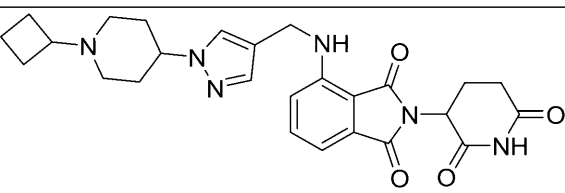
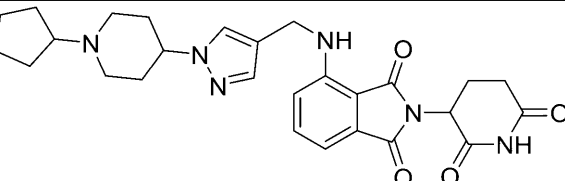
【0501】

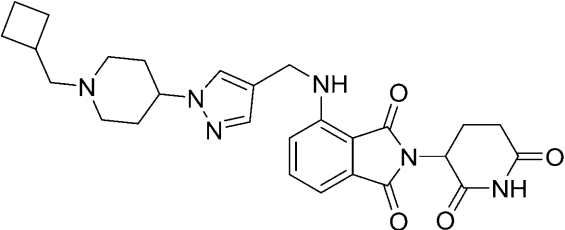
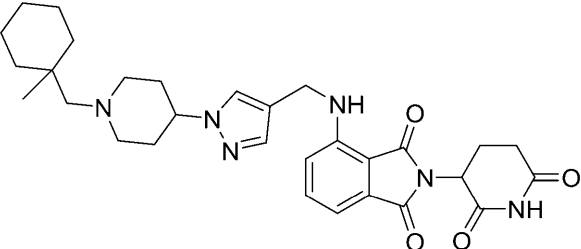
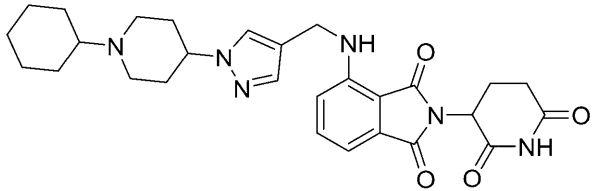
以下の化合物を実施例2の一般的手順に従って作製した。

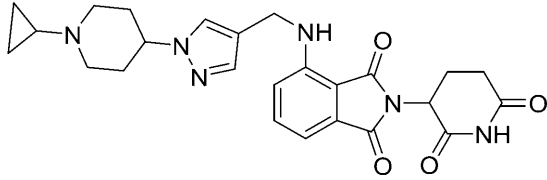
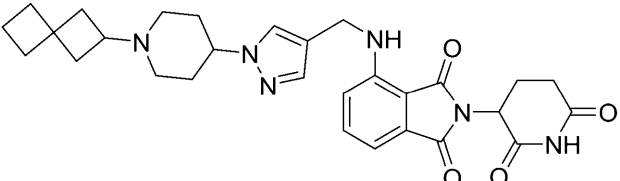
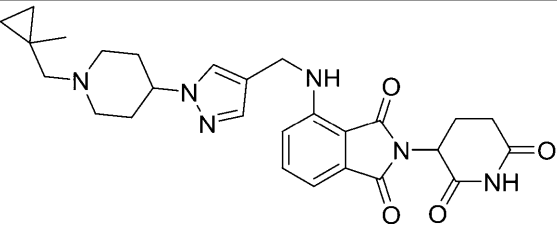
【0502】

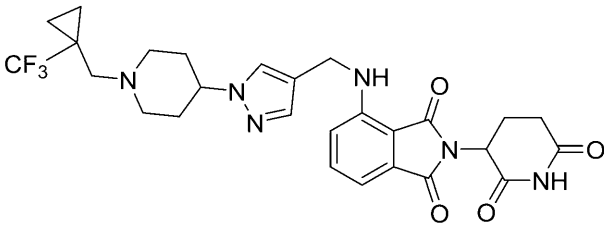
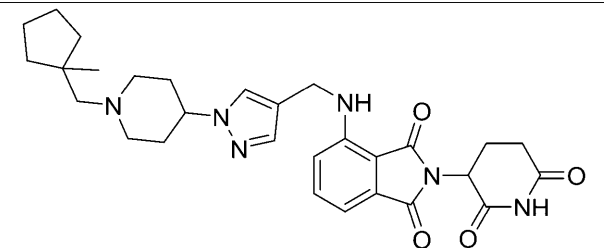
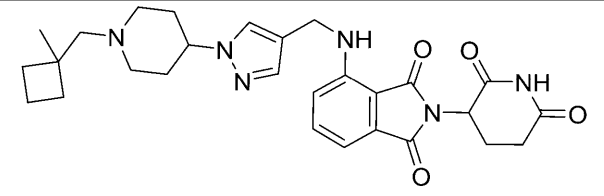
【表 5】

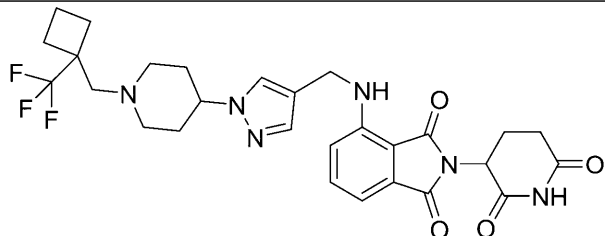
番号	特性データを有する化合物
1 2 7	90 mg、収率49.94%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.84 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、6.79 (br s, 1H)、5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H)、4.07~4.03 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 3H)、2.60~2.54 (m, 1H)、2.06 (d, J = 6.76 Hz, 2H)、2.03~1.84 (m, 7H)、1.73~1.63 (m, 5H)、1.48~1.43 (m, 1H)、1.23~1.15 (m, 4H)、0.86~0.80 (m, 2H)；LC MS: ES+ 533.3

1 2 8	 85 mg、收率48.45%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H)、4.07~4.03 (m, 1H)、2.94~2.88 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.18~2.16 (m, 2H)、2.06~1.84 (m, 8H)、1.68~1.65 (m, 2H)、1.54~1.47 (m, 4H)、1.18~1.14 (m, 2H)；LC MS: ES+ 519.3	10
1 2 9	 60 mg、收率36.15%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、6.80 (br s, 1H)、5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H)、4.07~4.03 (m, 1H)、2.89~2.83 (m, 3H)、2.69~2.67 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.02~1.92 (m, 5H)、1.88~1.72 (m, 6H)、1.62~1.58 (m, 2H)；LC MS: ES+ 491.3	20
1 3 0	 65 mg、收率40.61%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, j = 7.84 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、6.79 (br s, 1H)、5.05 (dd, J = 12.72, 5.24 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.72 Hz, 2H)、4.07~4.03 (m, 1H)、2.99~2.96 (m, 2H)、2.68~2.64 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 3H)、2.03~1.77 (m, 9H)、1.60~1.55 (m, 2H)、1.52~1.46 (m, 2H)、1.35~1.30 (m, 2H)；LC MS: ES+ 505.3	30 40

1 3 1	 6.5 mg、收率 39.46%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.66 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、6.78 (br s, 1H)、5.04 (dd, J = 12.4, 4.76 Hz, 1H)、4.34 (d, J = 5.48 Hz, 2H)、4.04~4.02 (m, 1H)、2.88~2.81 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 3H)、2.33 (d, J = 6.8 Hz, 2H)、2.02~1.94 (m, 5H)、1.88~1.72 (m, 6H)、1.66~1.59 (m, 2H)；LC MS: ES+ 505.3	10
1 3 2	 6.2 mg、收率 26.82%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.74 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、6.78 (t, J = 5.68 Hz, 1H)、5.04 (dd, J = 12.4, 4.76 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.48 Hz, 2H)、4.05~4.02 (m, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.80~2.77 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.37~2.32 (m, 2H)、2.10 (s, 2H)、2.01~1.98 (m, 1H)、1.91~1.86 (m, 4H)、1.43~1.27 (m, 4H)、1.23~1.16 (m, 6H)、0.84 (s, 3H)；LC MS: ES+ 547.0	20
1 3 3	 6.5 mg、收率 39.52%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.76 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 6.96 Hz, 1H)、6.79 (br s, 1H)、5.04 (dd, J = 12.92, 5.48 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.44 Hz, 2H)、4.05~4.02 (m, 1H)、2.90~2.84 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.32~2.30 (m, 2H)、2.01~1.93 (m, 3H)、1.83~1.73 (m, 5H)、1.58~1.55 (m, 1H)、1.23~1.19 (m, 4H)、1.08~1.06 (m, 1H)；LC MS: ES+ 519.4	40

1 3 4	 90 mg、収率22.33%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.56 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.78 (t, J = 5.52 Hz, 1H)、5.04 (dd, J = 12.84, 5.36 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、4.12~4.06 (m, 1H)、3.38~3.32 (m, 2H)、2.99~2.90 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.30~2.25 (m, 2H)、2.02~2.00 (m, 1H)、1.92~1.90 (m, 2H)、1.83~1.77 (m, 2H)、1.59~1.53 (m, 1H)、1.44~1.38 (m, 2H)、1.29~1.23 (m, 2H)；LC MS: ES+ 477.0	10
1 3 5	 90 mg、収率38.91%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.79 (br s, 1H)、5.04 (dd, J = 12.84, 5.4 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.36 Hz, 2H)、4.05~4.03 (m, 1H)、2.92~2.80 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 3H)、2.02~1.69 (m, 17H)；LC MS: ES+ 531.1	20
1 3 6	 53 mg、収率24.10%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.62 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.16 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、6.79 (br s, 1H)、5.06~5.03 (m, 1H)、4.35 (d, J = 4.88 Hz, 2H)、4.07~4.05 (m, 1H)、3.01~2.99 (m, 2H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.11 (s, 2H)、2.08~1.87 (m, 7H)、1.02 (s, 3H)、0.27 (s, 2H)、0.23 (s, 2H)；LC MS: ES+ 505.5	30

1 3 7	 70 mg、收率29.63%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 6.88 Hz, 1H)、6.79 (br s, 1H)、5.04 (dd, J = 12.64, 5.04 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.28 Hz, 2H)、4.08~4.06 (m, 1H)、2.98~2.95 (m, 2H)、2.89~2.85 (m, 1)、2.60~2.49 (m, 3H)、2.08~2.00 (m, 2H)、1.94~1.85 (m, 3H)、0.95 (s, 2H)、0.72 (s, 2H)；LC MS: ES+ 559.4	10
1 3 8	 30 mg、收率12.92%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.8 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7 Hz, 1H)、6.79 (t, J = 5.88 Hz, 1H)、5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.84 Hz, 2H)、4.05~4.03 (m, 1H)、2.86~2.83 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.32~2.22 (m, 2H)、2.19 (s, 2H)、2.02~1.98 (m, 1H)、1.92~1.86 (m, 4H)、1.58~1.50 (m, 4H)、1.44~1.40 (m, 2H)、1.28~1.18 (m, 2H)、0.93 (s, 3H)；LC MS: ES+ 533.2	20 30
1 3 9	 650 mg、收率45.60%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.10 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.80 Hz, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J = 8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 8.52 Hz, 1H)、6.78 (m, 1H)、5.05 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.64 Hz, 2H)、4.06~4.02 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.77~2.75 (m, 2H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.24 (s, 2H)、2.05~1.96 (m, 3H)、1.94~1.81 (m, 7H)、1.78~1.70 (m, 1H)、1.61~1.57 (m, 2H)、1.14 (s, 3H)；LC MS: ES+ 519.4	40

140	 15 mg、収率14.29%、黄色固体；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.74 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.16 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.78 (br s, 1H)、5.04 (dd, J = 13.0, 5.52 Hz, 1H)、4.35 (d, J = 5.76 Hz, 2H)、4.10~4.08 (m, 1H)、2.89~2.84 (m, 3H)、2.60~2.49 (m, 4H)、2.31~2.25 (m, 2H)、2.17~2.12 (m, 2H)、2.07~2.00 (m, 3H)、1.94~1.80 (m, 6H)；LC MS: ES+ 573.4

10

【0503】

実施例3：求核芳香族置換による本発明の化合物の例示的合成

【化248】



20

封管内のDMAC (1 mL) 中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオンG5-1 (1 mmol) の攪拌溶液にDIPEA (2.2 mmol)、続いてG5-2 (1.2 mmol) を添加した。反応物を80 °Cで4時間加熱した後、氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗混合物を分取TLC (ジクロロメタン中1%のメタノール) によって精製して、G5-3を黄色の固体として得た。

30

【0504】

以下の化合物を、実施例3の一般的手順を用いて調製した。

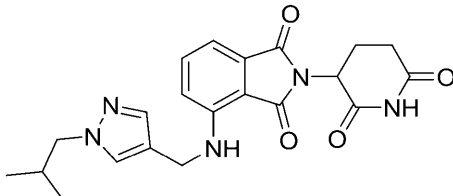
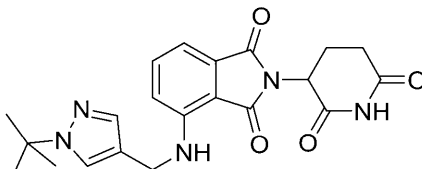
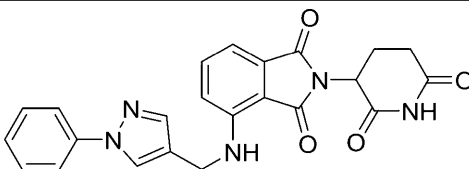
【0505】

【表 6】

番号	特性データを有する化合物
1 4 1	黄色固体、16 mg、12.03%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.59~7.54 (m, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.00 Hz, 1H)、6.83 (t, J=5.72 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.28 Hz, 1H)、4.35 (d, J=5.76 Hz, 2H)、3.77 (s, 3H)、2.94~2.83 (m, 1H)、2.64~2.51 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)；LC MS：ES+ 368.06。
1 4 2	黄色固体、12 mg、8.69%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.70 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.14 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81 (t, J=5.68 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=13.00, 5.48 Hz, 1H)、4.35 (d, J=5.16 Hz, 2H)、4.06 (q, J=14.48, 7.2 Hz, 2H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.65~2.49 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.32 (t, J=7.26 Hz, 3H)；LC MS：ES+ 382.00。

10

20

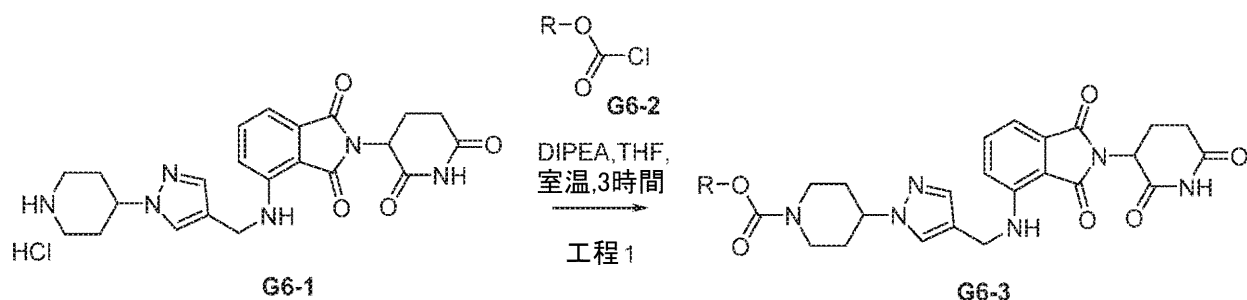
1 4 3	 黄色固体、12 mg、8.10%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.58~7.53 (m, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.12 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.82 (t, J=5.24 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.68, 4.84 Hz, 1H)、4.36 (d, J=5.72 Hz, 2H)、3.84 (d, J=7.12 Hz, 2H)、2.88~2.83 (m, 2H)、2.66~2.50 (m, 2H)、2.05~2.00 (m, 2H)、0.79 (d, J=6.60 Hz, 6H)；LC MS：ES+ 410.4。	10
1 4 4	 黄色固体、7 mg、4.72%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.60~7.55 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.18 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81~6.74 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.88, 5.32 Hz, 1H)、4.35 (d, J=5.76 Hz, 2H)、2.91~2.83 (m, 1H)、2.66~2.49 (m, 2H)、2.05~2.00 (m, 1H)、1.46 (s, 9H)；LC MS：ES+ 410.4。	20
1 4 5	 黄色固体、17 mg、10.93%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、8.49 (s, 1H)、7.79~7.75 (m, 3H)、7.59~7.56 (m, 1H)、7.50~7.45 (m, 2H)、7.30~7.26 (m, 1H)、7.29 (d, J=8.60 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.12 Hz, 1H)、6.97 (t, J=5.82 Hz, 1H)、5.05 (dd, J=12.76, 5.20 Hz, 1H)、4.47 (d, J=5.88 Hz, 2H)、2.89~2.84 (m, 1H)、2.65~2.49 (m, 2H)、2.05~2.00 (m, 1H)；LC MS：ES+ 430.4。	30

【0506】

40

実施例4：本発明のカルバメート含有化合物の例示的調製

【化249】



50

THF (1 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(1-BLAH-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン G6-1 (1 mmol) の攪拌溶液に DIPEA (2.5 mmol)、続いて G6-2 (1 mmol) を添加した。反応物を室温で 2 時間～4 時間攪拌した後、氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗混合物を分取 TLC (ジクロロメタン中 2%→5%のメタノール) によって精製して、G6-3 を黄色の固体として得た。

【0507】

以下の化合物を実施例 4 の一般的手順に従って調製した。

10

【0508】

【表 7】

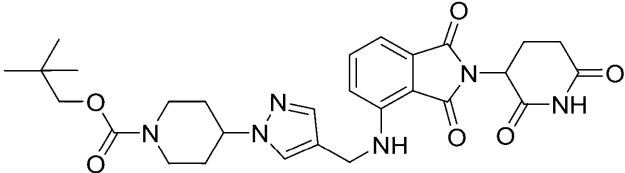
番号	特性データを有する化合物
146	黄色固体、10mg、27.63%；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.37~7.31 (m, 4H)、7.16~7.14 (d, J=8.48Hz, 1H)、7.04~7.02 (d, J=7.08Hz, 1H)、6.81~6.78 (t, J=5.62Hz, 1H)、6.54 (s, 1H)、5.08~5.02 (m, 3H)、4.36~4.33 (m, 2H)、4.09~4.06 (m, 2H)、3.00~2.83 (m, 4H)、2.67~2.50 (m, 2H)、2.02~1.95 (m, 3H)、1.80~1.74 (m, 2H)、LC MS: ES+ 571.5。
147	黄色固体、12mg、37.20%；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.16~7.14 (d, J=8.60Hz, 1H)、7.04~7.02 (d, J=7.00Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.88, 5.61Hz, 1H)、4.36~4.29 (m, 3H)、4.04 (q, J=12.00, 7.00Hz, 3H)、3.00~2.83 (m, 4H)、2.67~2.44 (m, 2H)、1.79~1.69 (m, 2H)、1.23~1.18 (m, 3H)、LC MS: ES+ 509.1。
148	黄色固体、25mg、64.41%；¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16~7.14 (d, J=8.60Hz, 1H)、7.04~7.02 (d, J=7.04Hz, 1H)、6.55~6.53 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.84, 5.32Hz, 1H)、4.86 (s, 2H)、4.38~4.35 (m, 2H)、4.10 (br, 2H)、3.17~2.50 (m, 5H)、2.03~2.00 (m, 3H)、1.84~1.78 (m, 2H)、LC MS: ES+ 611.4。

10

20

30

40

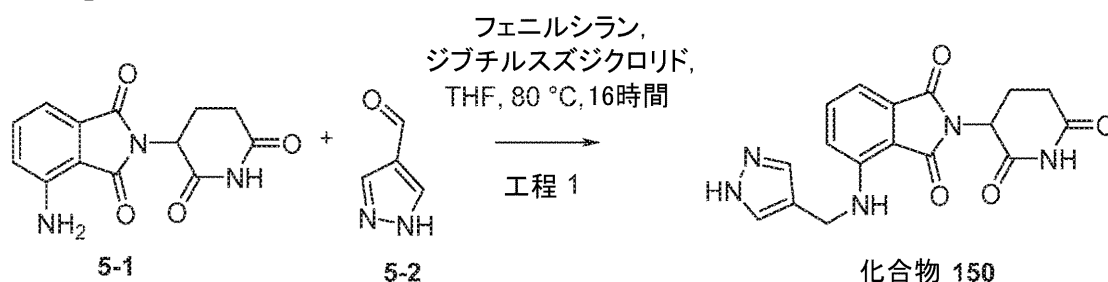
149	 黄色固体、16 mg、34.36%；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.16~7.14 (d, J = 8.68 Hz, 1H)、7.04~7.02 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.44, 5.24 Hz, 1H)、4.36~4.31 (m, 2H)、4.07~4.04 (m, 2H)、3.17 (s, 2H) 2.97~2.83 (m, 4H)、2.67~2.45 (m, 2H)、2.03~1.95 (m, 3H)、1.76~1.74 (m, 2H)、0.90 (s, 9H)、LC MS: ES+ 551.2。

10

【0509】

実施例5：2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-[(1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-イソインドール-1,3-ジオン(化合物150)

【化250】



20

封管内のTHF(3 mL)中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン5-1(100.00 mg、365.97 μmol)及び1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド5-2(35.17 mg、365.97 μmol)の攪拌溶液に、フェニルシラン(39.60 mg、365.97 μmol、45.10 μL)及びジブチルスズジクロリド(133.44 mg、439.17 μmol、98.12 μL)を添加した。反応物を80 °Cで16時間加熱し、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を分取TLC(ジクロロメタン中2%のメタノール)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-(1H-ピラゾール-4-イルメチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物150)(51 mg、144.34 μmol、収率39.44%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.75 (br, 1H)、11.08 (s, 1H)、7.70~7.60 (br, 1H)、7.58~7.54 (m, 2H)、7.15 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.79 (t, J = 5.84 Hz, 1H)、5.04 (dd, J = 12.76, 5.32 Hz, 1H)、4.38 (d, J = 5.60 Hz, 2H)、2.91~2.84 (m, 1H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、LC MS: ES+ 354.05。

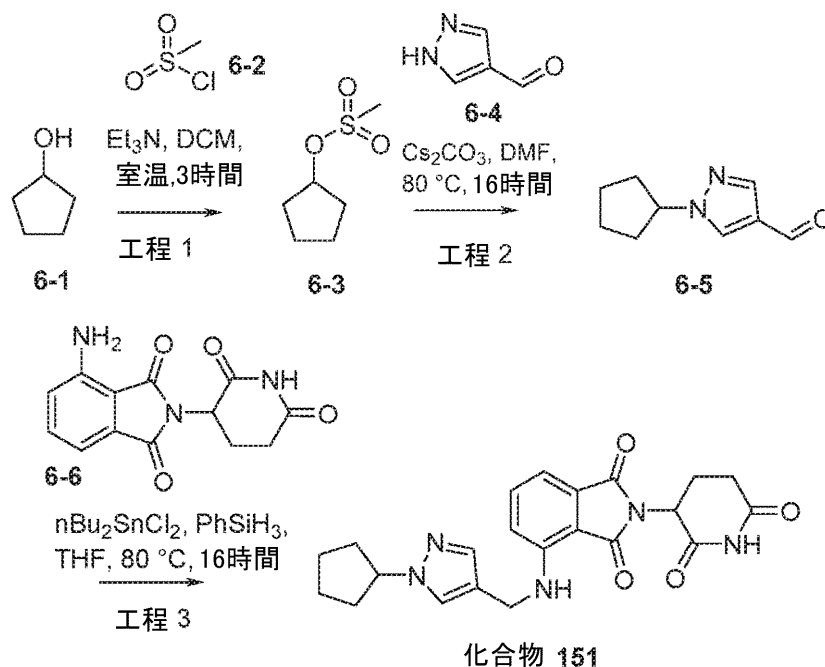
30

40

【0510】

実施例6：4-[(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(化合物151)の合成：

【化 2 5 1】



10

【0 5 1 1】

20

工程－1：メタンスルホン酸シクロペンチルエステルの調製：

DCM (5 mL) 中のシクロペンタノール 6－1 (200 mg、2.32 mmol、210.53 μL) の攪拌溶液にトリエチルアミン (587.41 mg、5.81 mmol、809.11 μL)、続いて塩化メタンスルホニル 6－2 (292.59 mg、2.55 mmol、197.69 μL) を 0 °C で添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、シクロペンチルメタンスルホネート 6－3 (310 mg、1.89 mmol、収率 81.30%) を褐色の液体として得た。粗物質を直接次の工程に進めた。

【0 5 1 2】

30

工程－2：1－シクロペンチル－1H－ピラゾール－4－カルボアルデヒドの調製：

DMF (2 mL) 中のシクロペンチルメタンスルホネート 6－3 (380 mg、2.31 mmol) の攪拌溶液に、1H－ピラゾール－4－カルボアルデヒド 6－4 (266.81 mg、2.78 mmol) 及び炭酸セシウム (1.51 g、4.63 mmol) を 0 °C で添加した。反応物を 80 °C で 16 時間加熱した後、氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、0%→30%の酢酸エチル／ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1－シクロペンチルピラゾール－4－カルボアルデヒド 5 (280 mg、1.71 mmol、収率 73.69%) を褐色の液体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.77 (s, 1H)、8.50 (s, 1H)、7.98 (s, 1H)、4.80～4.73 (m, 1H)、2.13～2.05 (m, 2H)、1.98～1.87 (m, 2H)、1.83～1.77 (m, 2H)、1.69～1.67 (m, 2H)。

40

【0 5 1 3】

工程－3：4－[(1－シクロペンチル－1H－ピラゾール－4－イルメチル)－アミノ]－2－(2,6－ジオキソ－3－ピペリジル)イソインドリン－1,3－ジオンの調製：

封管内の THF (4 mL) 中の 4－アミノ－2－(2,6－ジオキソ－3－ピペリジル)イソインドリン－1,3－ジオン 6－6 (100 mg、365.97 μmol) 及び 1－シクロペンチルピラゾール－4－カルボアルデヒド 6－5 (60.09 mg、365.97 μmol) を封入し、封管を室温で 16 時間加熱した。反応物を 10 mL の酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、0%→30%の酢酸エチル／ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、化合物 151 (100 mg、365.97 μmol、収率 100%) を褐色の液体として得た。

50

97 μmol) の攪拌溶液に、フェニルシラン (39.60 mg、365.97 μmol 、45.10 μL) 及びジブチルスズジクロリド (133.44 mg、439.17 μmol 、98.12 μL) を添加した。反応物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を分取TLC (ジクロロメタン中1%のメタノール) によって精製して、4-[(1-シクロペンチルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (化合物151) (25.0 mg、59.32 μmol 、収率16.21%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.43 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.82~6.79 (m, 1H)、5.06~5.03 (m, 1H)、4.64~4.61 (m, 1H)、4.35 (d, J=5.72 Hz, 2H)、2.94~2.84 (m, 1H)、2.62~2.50 (m, 1H)、2.05~1.98 (m, 3H)、1.87~1.82 (m, 2H)、1.76~1.61 (m, 2H)、1.60~1.59 (m, 2H); LC MS: ES+422.06。

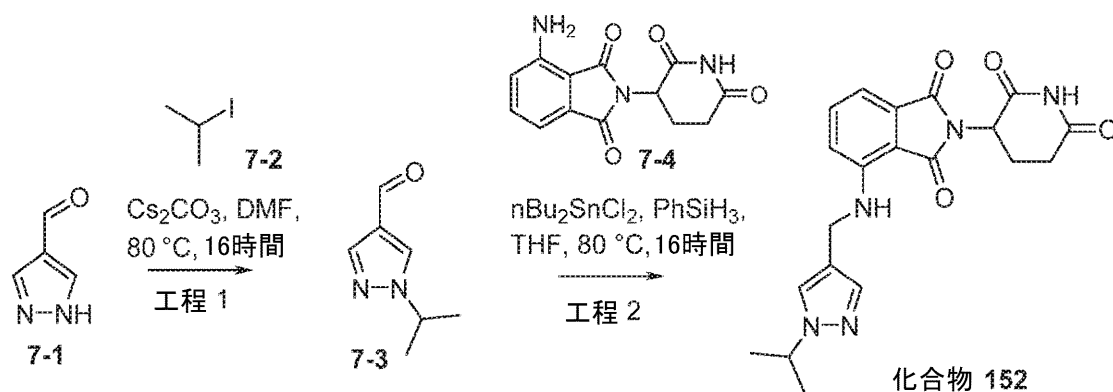
10

【0514】

実施例7: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-[(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-イソインドール-1,3-ジオン (化合物152) の合成

20

【化252】



30

【0515】

工程-1: 1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DMF (2 mL) 中の1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド7-1 (200 mg、2.08 mmol) の攪拌溶液に、2-ヨードプロパン7-2 (707.66 mg、4.16 mmol、416.27 μL) 及び炭酸セシウム (1.36 g、4.16 mmol) を0℃で添加した。反応物を80℃で16時間加熱した後、氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、0%→30%の酢酸エチル/ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-イソプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド7-3 (200 mg、1.45 mmol、収率69.54%) を褐色の液体として得た。LCMS: ES+139.1。

40

【0516】

工程-2: 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-[(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

封管内のTHF (2 mL) 中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン7-4 (80 mg、292.78 μmol) の攪拌溶液にイソプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド7-3 (48.54 mg、351.

50

33 μmol ）、フェニルシラン（31.68 mg、292.78 μmol ）及びジブチルスズジクロリド（106.75 mg、351.33 μmol 、78.49 μL ）を室温で添加した。反応物を80℃で16時間加熱した後、減圧下で濃縮した。粗物質を、0%→5%のMeOH-DCMを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、2-（2,6-ジオキソ-3-ペペリジル）-4-〔（1-イソプロピルピラゾール-4-イル）メチルアミノ〕イソインドリン-1,3-ジオン（化合物152）（52 mg、131.51 μmol 、収率44.92%）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 11.08（s, 1H）、7.74（s, 1H）、7.59~7.55（m, 1H）、7.43（s, 1H）、7.16（d, J=8.6 Hz, 1H）、7.03（d, J=7.04 Hz, 1H）、6.78（t, J=5.84 Hz, 1H）、5.04（dd, J=12.76, 5.48 Hz, 1H）、4.46~4.42（m, 1H）、4.35（d, J=5.8 Hz, 2H）、2.91~2.84（m, 1H）、2.66~2.49（m, 2H）、2.03~1.98（m, 1H）、1.35（d, J=7.32 Hz, 6H）；LC MS：ES+369.08。

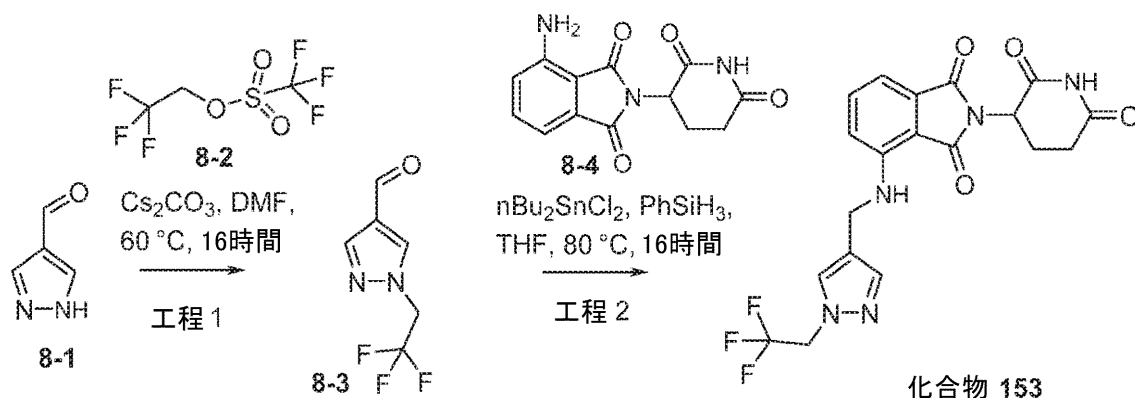
10

【0517】

実施例8：2-（2,6-ジオキソ-3-ペペリジン-3-イル）-4-〔〔1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-4-イルメチル〕-アミノ〕-イソインドール-1,3-ジオン（化合物153）の合成

【化253】

20



30

【0518】

工程-1：1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製：

DMF（5 mL）中の1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド8-1（200 mg、2.08 mmol）の攪拌溶液に、炭酸セシウム（1.70 g、5.20 mmol）及び2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート8-2（579.73 mg、2.50 mmol、360.08 μL ）を添加した。反応物を60℃で16時間加熱した後、冷水でクエンチした。有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-（2,2,2-トリフルオロエチル）ピラゾール-4-カルボアルデヒド3（60 mg、336.87 μmol 、収率16.18%）をゴム状の液体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.85（s, 1H）、8.60（s, 1H）、8.10（s, 1H）、5.27（q, J=18.12, 9.00 Hz, 2H）。

40

【0519】

工程-2：2-（2,6-ジオキソ-3-ペペリジン-3-イル）-4-〔〔1-（2,2,2-トリフルオロエチル）-1H-ピラゾール-4-イルメチル〕-アミノ〕-イソインドール-1,3-ジオンの調製：

封管内のTHF（4 mL）中の4-アミノ-2-（2,6-ジオキソ-3-ペペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン8-4（80 mg、292.78 μmol ）及び1-

50

(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド 8-3 (52.15 mg、292.78 μmol) の攪拌溶液に、フェニルシラン (31.68 mg、292.78 μmol 、36.08 μL) 及びジブチルスズジクロリド (106.75 mg、351.33 μmol 、78.49 μL) を添加した。反応物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取 TLC プレート (2% メタノール / DCM で溶出) によって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピラゾール-4-イル]メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 153) (38 mg、87.28 μmol 、収率 29.81%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.58 (s, 1H)、7.57~7.54 (m, 1H)、7.13 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.00$ Hz, 1H)、6.94 (t, $J=6.06$ Hz, 1H)、5.10~5.02 (m, 3H)、4.41 (d, $J=6.00$ Hz, 2H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.61~2.49 (m, 2H)、2.07~2.00 (m, 1H); LC MS: ES+436.3。

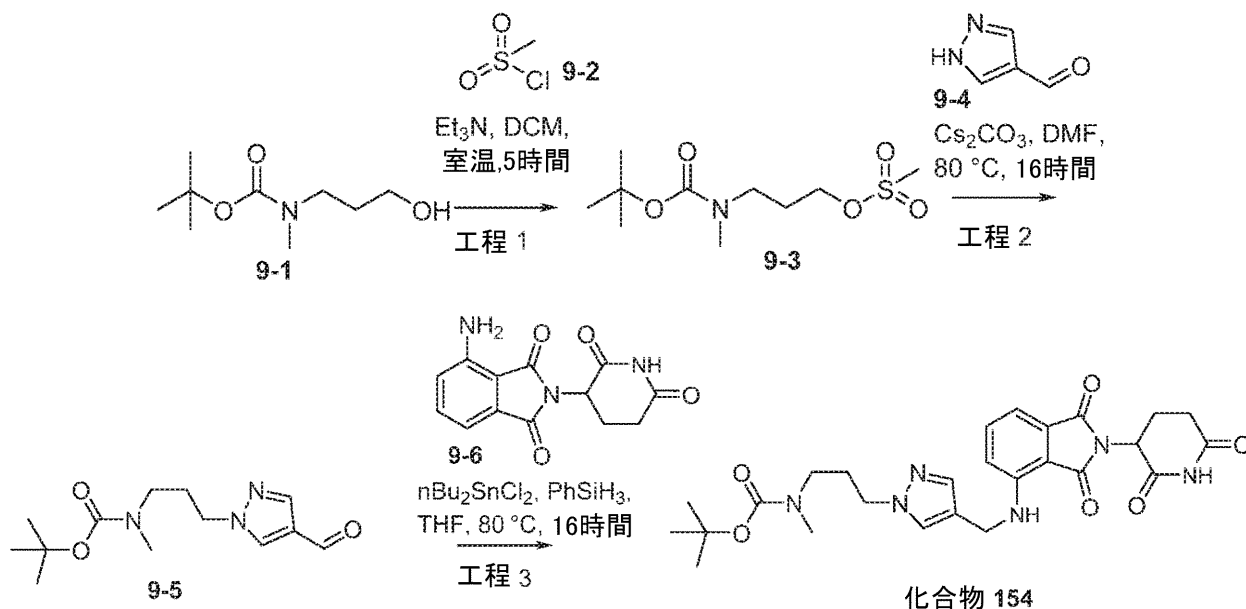
10

【0520】

実施例 9. [3-(4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (化合物 154) の合成

20

【化254】



30

【0521】

工程-1: メタンスルホン酸 3-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-プロピルエステルの調製:

40

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル N-(3-ヒドロキシプロピル)-N-メチル-カルバメート 9-1 (200 mg、1.06 mmol) の攪拌溶液に、TEA (106.94 mg、1.06 mmol、147.30 μL) 及び塩化メタンスルホン 9-2 (121.06 mg、1.06 mmol、81.80 μL) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、3-[tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロピルメタンスルホネート 9-3 (150 mg、561.08 μmol 、収率 53.09%) をゴム状物質 (gum) として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.17 (t, $J=6.20$ Hz, 2H)、3.24 (t, $J=6.96$ Hz, 2H)、3.16 (s, 3H)、2.78~2.72 (m, 3H)、1.89~1.84 (m, 2H)、1.39 (s, 9H)。

50

【0522】

工程-2: [3-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの調製:

DMF (3 mL) 中の 3-[*tert*-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ]プロピルメタンスルホネート 9-3 (333.87 mg、1.25 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (847.72 mg、2.60 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 9-4 (100 mg、1.04 mmol) を添加した。反応混合物を 60℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を冷水でクエンチし、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 1% のメタノール) によって精製して、*tert*-ブチル N-[3-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)プロピル]-N-メチル-カルバメート 9-5 (130 mg、486.30 μmol、収率 46.73%) をゴム状の液体として得た。LCMS: ES+ 268.1。

10

【0523】

工程-3: [3-(4-{[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-メチル}-ピラゾール-1-イル)-プロピル]-メチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルの調製:

封管内の THF (4 mL) 中の 4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 9-6 (80 mg、292.78 μmol) 及び *tert*-ブチル N-[3-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)プロピル]-N-メチル-カルバメート 9-5 (78.27 mg、292.78 μmol) の攪拌溶液に、フェニルシラン (31.68 mg、292.78 μmol) 及び ジブチルスズジクロリド (106.75 mg、351.33 μmol、78.49 μL) を添加した。反応物を 80℃ で 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取 TLC プレート (2.5% メタノール/DCM で溶出) によって精製して、*tert*-ブチル N-[3-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]プロピル]-N-メチル-カルバメート (化合物 154) (22 mg、41.81 μmol、収率 14.28%、純度 99.7%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.72 (s, 1H)、7.58~7.54 (m, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.13 (d, J=8.60 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.82 (t, J=6.32 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.64, 5.32 Hz, 1H)、4.36 (d, J=5.64 Hz, 2H)、4.02 (t, J=6.92 Hz, 2H)、3.11 (t, J=7.02 Hz, 2H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.72 (s, 3H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.93~1.90 (m, 2H)、1.32 (s, 9H); LCMS: ES+ 525.3。

20

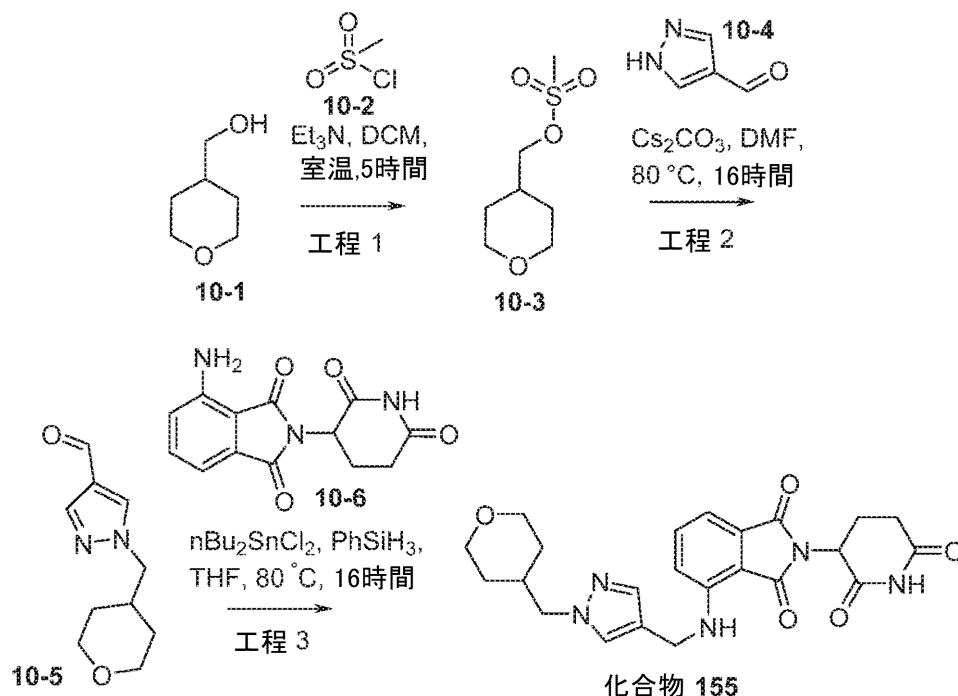
30

【0524】

実施例 10. 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-{[1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソインドール-1,3-ジオン (化合物 155) の合成

40

【化 2 5 5】



10

20

【0 5 2 5】

工程－１：メタンスルホン酸テトラヒドロピラン－４－イルメチルエステルの調製：

DCM (5 mL) 中のテトラヒドロピラン－４－イルメタノール 10-1 (200 mg、1.72 mmol) の攪拌溶液に TEA (348.46 mg、3.44 mmol、479.97 μ L)、続いて塩化メタンスルホン 10-2 (236.68 mg、2.07 mmol、159.92 μ L) を添加した。反応物を室温で 5 時間攪拌し、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、テトラヒドロピラン－４－イルメチルメタンスルホネート 10-3 (328 mg、1.69 mmol、収率 98.07%) をゴム状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.1~4.0 (m, 2H)、3.85 (dd, J=11.28, 3.96 Hz, 2H)、3.34~3.26 (m, 2H)、3.17 (s, 3H)、1.98~1.88 (m, 1H)、1.60~1.55 (m, 2H)、1.31~1.20 (m, 2H)。

30

【0 5 2 6】

工程－２：１－（テトラヒドロピラン－４－イルメチル）－１H-ピラゾール－４－カルボアルデヒドの調製：

DMF (10 mL) 中の 1H-ピラゾール－４－カルボアルデヒド 10-4 (133.97 mg、1.39 mmol) 及びテトラヒドロピラン－４－イルメチルメタンスルホネート 10-3 (325 mg、1.67 mmol) の攪拌溶液に Cs₂CO₃ (2.34 g、2.79 mmol) を添加した。反応物を 80 °C で 16 時間加熱した後、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、１－（テトラヒドロピラン－４－イルメチル）ピラゾール－４－カルボアルデヒド 10-5 (130 mg、669.31 μ mol、収率 48.00%) をゴム状物質として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.87 (s, 1H)、8.45 (s, 1H)、7.99 (s, 1H)、4.08 (d, J=7.16, 2H)、3.82 (dd, J=14.16, 2.92 Hz, 2H)、3.27~3.21 (m, 2H)、2.10~2.04 (m, 1H)、1.39~1.34 (m, 2H)、1.27~1.17 (m, 2H)。

40

【0 5 2 7】

工程－３：２－（２，６－ジオキソ－ピペリジン－３－イル）－４－{ [1－（テトラヒ

50

ドローピラン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

封管内のTHF(4mL)中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン10-6(80mg、292.78 μ mol)及び1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド10-5(56.87mg、292.78 μ mol)の攪拌溶液に、フェニルシラン(31.68mg、292.78 μ mol、36.08 μ L)及びジブチルスズジクロリド(106.75mg、351.33 μ mol、78.49 μ L)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した後、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取TLCプレート(2%メタノール/DCMで溶出)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-(テトラヒドロピラン-4-イルメチル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン(化合物155)(51mg、111.83 μ mol、収率38.20%、純度99%)を黄色の固体として得た。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08(s, 1H)、7.68(s, 1H)、7.57~7.53(m, 1H)、7.43(s, 1H)、7.12(d, J=8.60Hz, 1H)、7.03(d, J=7.04Hz, 1H)、6.83(t, J=5.94Hz, 1H)、5.04(dd, J=12.84, 5.36Hz, 1H)、4.36(d, J=5.68Hz, 2H)、3.93(d, J=7.16Hz, 2H)、3.79(dd, J=11.16, 2.92Hz, 2H)、3.25~3.18(m, 2H)、2.89~2.84(m, 1H)、2.60~2.50(m, 2H)、2.03~1.96(m, 2H)、1.34~1.31(m, 2H)、1.23~1.15(m, 2H); LC MS: ES+452.1。

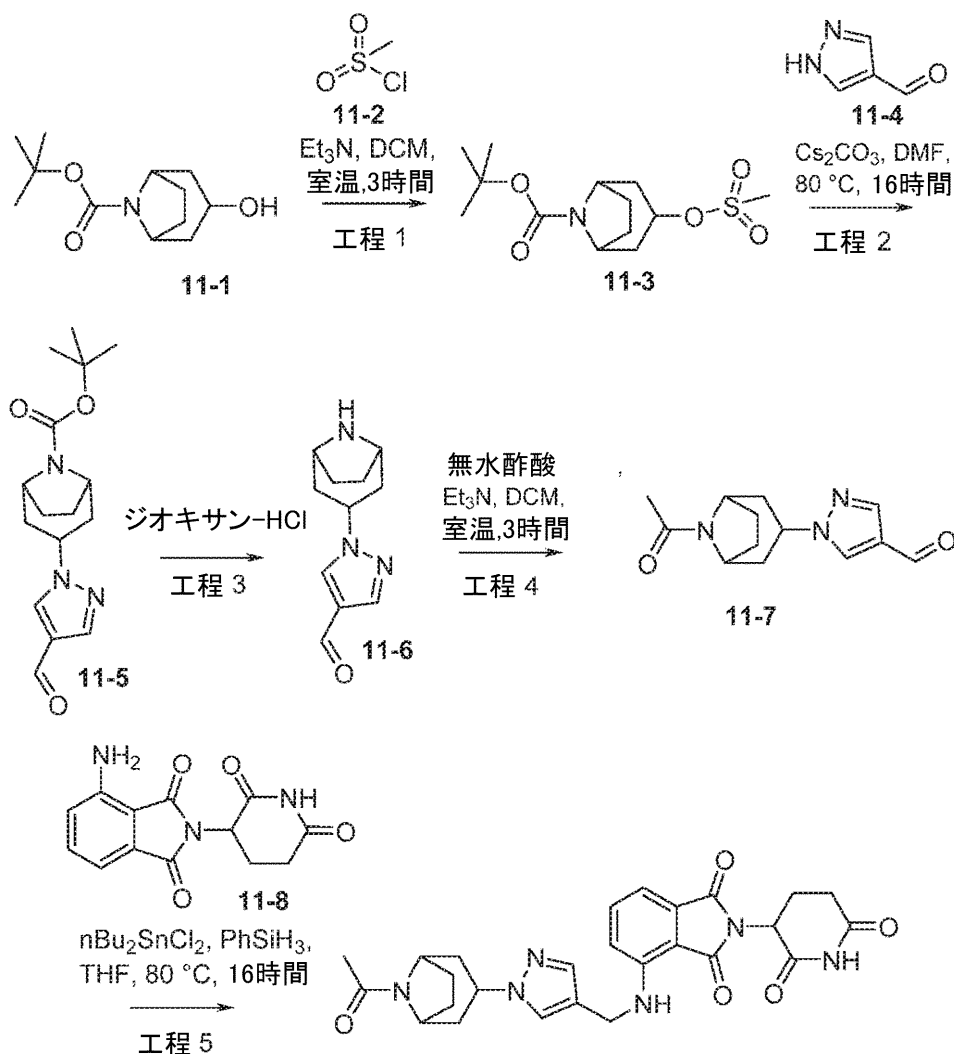
10

20

【0528】

実施例11. 4-{[1-(8-アセチル-8-アザ-ビシクロ[3.2.1]オクタ-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-2-(2,6-ジオキソ-ペリジンを3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン(化合物156)の合成

【化 2 5 6】



化合物 156

【0 5 2 9】

工程-1: 3-メタンスルホニルオキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製:

DCM (5 mL) 中の tert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 11-1 (200 mg、879.90 μmol、210.52 μL) の攪拌溶液に、TEA (222.59 mg、2.20 mmol、306.60 μL) 及び塩化メタンスルホニル 11-2 (110.87 mg、967.89 μmol、74.91 μL) を 0 °C で添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌し、DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、tert-ブチル 3-メチルスルホニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 11-3 (250 mg、863.89 μmol、収率 98.18%) を褐色の液体として得た。粗物質を次の工程で使用した。

【0 5 3 0】

工程-2: 3-(4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製:

DMF (5 mL) 中の 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 11-4 (220 mg、2.29 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチル 3-メチルスルホニル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 11-3 (662.58 mg、2.29 mmol) 及び炭酸セシウム (1.86 g、5.72 mmol) を 0 °C で添加した。反応物を 80 °C で 16 時間加熱し、氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層

をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、0%→30%の酢酸エチル／ヘキサンを用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル3-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート11-5(150mg、491.21μmol、収率21.45%)を褐色の液体として得た。LCMS:ES+306.3。

【0531】

工程-3:1-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

tert-ブチル3-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート11-5(150mg、491.21μmol)の攪拌溶液に、ジオキサン・HCl(1mL)を0℃で添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、減圧下で蒸発させた。粗物質をペンタンで洗浄して、1-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド11-6(100mg、487.20μmol、収率99.18%)をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.80(s, 1H)、9.20(br, 1H)、9.08(br, 1H)、8.48(s, 1H)、8.04(s, 1H)、4.87~4.79(m, 1H)、4.10(brs, 2H)、2.37~2.31(m, 2H)、2.24~2.10(m, 2H)、2.02(s, 4H);

【0532】

工程-4:1-(8-アセチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DCM(2mL)中の1-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド11-6(100mg、487.20μmol)の攪拌溶液に、TEA(123.25mg、1.22mmol、169.76μL)及び無水酢酸(59.68mg、584.64μmol、55.26μL)を0℃で添加した。反応物を3時間攪拌し、DCMで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1-(8-アセチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド11-7(100mg、404.38μmol、収率83.00%)を褐色の液体として得た。粗物質を次の工程に使用した。LCMS:ES+248.1

【0533】

工程-5:4-{[1-(8-アセチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクター-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

THF(2mL)中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン11-8(100mg、365.97μmol)及び1-(8-アセチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド11-7(108.60mg、439.17μmol)の攪拌溶液(封管内)に、フェニルシラン(39.60mg、365.97μmol、45.10μL)及びジブチルスズジクロリド(133.44mg、439.17μmol、98.12μL)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した後、減圧下で濃縮した。粗物質を、0%→2%のMeOH-DCMを用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-[[1-(8-アセチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物156)(50mg、99.10μmol、収率27.08%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.09(s, 1H)、7.75(s, 1H)、7.58~7.54(m, 1H)、7.43(s, 1H)、7.13(d, J=8.60Hz, 1H)、7.03(d, J=7.04Hz, 1H)、6.83(m, 1H)、5.04(dd, J=12.80, 5.40Hz, 1H)、4.79~4.70(m, 1H)、4.51(br, 1H)、4.3

10

20

30

40

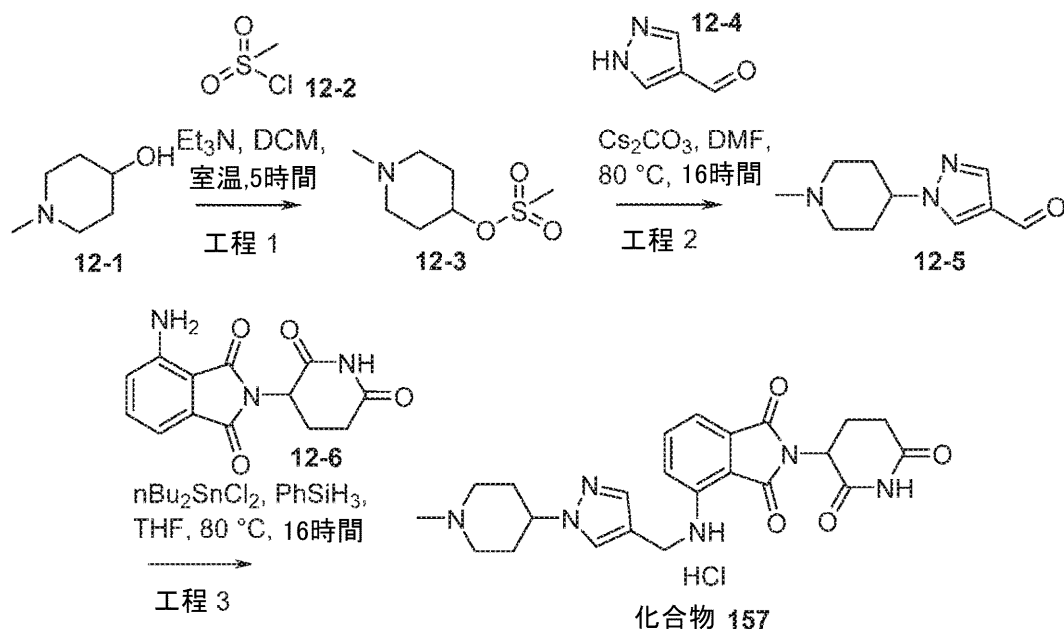
50

6 ~ 4.33 (m, 2H)、4.28 ~ 4.26 (m, 1H)、2.89 ~ 2.84 (m, 1H)、2.60 ~ 2.45 (m, 2H)、2.02 ~ 1.79 (m, 9H); LCMS: ES+505.1。

【0534】

実施例12: 2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-4-{[1-(1-メチルペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソインドール-1,3-ジオン(化合物157)の合成

【化257】



10

20

【0535】

工程-1: メタンスルホン酸1-メチルペリジン-4-イルエステルの調製:

DCM (5 mL) 中の1-メチルペリジン-4-オール12-1 (200 mg、1.74 mmol、210.52 μ L) の攪拌溶液に、TEA (439.29 mg、4.34 mmol、605.09 μ L) 及び塩化メタンスルホン12-2 (218.81 mg、1.91 mmol、147.84 μ L) を0 °Cで添加した。反応混合物を室温で3時間攪拌した後、DCMで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(1-メチル-4-ピペリジル)メタンスルホネート12-3 (290 mg、1.50 mmol、収率86.41%) を褐色の液体として得た。粗物質を次の工程に使用した。

30

【0536】

工程-2: 1-(1-メチルペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DMF (5 mL) 中の1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド12-4 (300 mg、3.12 mmol) の攪拌溶液に、(1-メチル-4-ピペリジル)メタンスルホネート12-3 (724.08 mg、3.75 mmol) 及び炭酸セシウム (2.54 g、7.81 mmol) を0 °Cで添加した。次いで、反応混合物を80 °Cで16時間加熱した後、氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を、0% → 10%のMeOH-DCMを用いてフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(1-メチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド12-5 (190 mg、983.21 μ mol、収率31.49%) を褐色の液体として得た。LCMS: ES+194.1。

40

【0537】

工程-3: 2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-4-{[1-(1-メチルペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソイ

50

ンドール-1, 3-ジオンの調製:

THF (3 mL) 中の 4-アミノ-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 12-6 (80 mg、292.78 μmol) 及び 1-(1-メチル-4-ピペリジル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド 12-5 (67.89 mg、351.33 μmol) の攪拌溶液 (封管内) に、フェニルシラン (31.68 mg、292.78 μmol) 及びジブチルスズジクロリド (106.75 mg、351.33 μmol 、78.49 μL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した後、減圧下で濃縮した。粗物質を、0% → 10% の MeOH-DCM を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(1-メチル-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 157) (30.0 mg、66.59 μmol 、収率 22.75%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.09 (s, 1H)、10.1 (br, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.16 (d, *J* = 8.56 Hz, 1H)、7.04 (d, *J* = 7.04 Hz, 1H)、6.84 (m, 1H)、5.04 (dd, *J* = 12.90, 5.64 Hz, 1H)、4.39~4.36 (m, 2H)、3.52~3.47 (m, 2H)、3.12~3.01 (m, 2H)、2.91~2.81 (m, 1H)、2.76 (s, 3H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.22~2.12 (m, 4H)、2.03~2.018 (m, 1H); LC MS: ES+ 451.2。

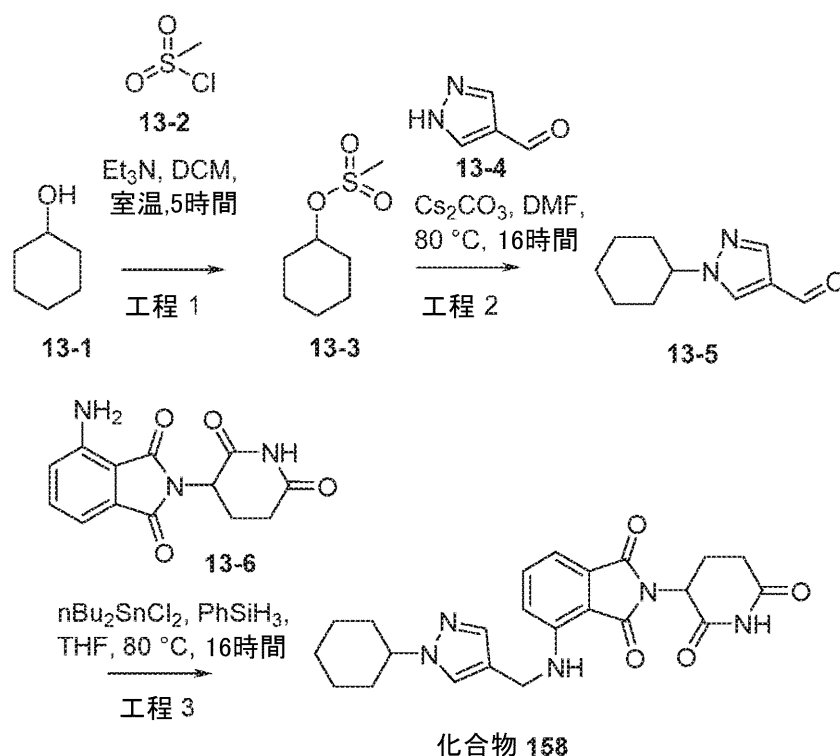
10

20

【0538】

実施例 13: 4-[(1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオン (化合物 158) の合成

【化 258】



30

40

【0539】

工程-1: メタンスルホン酸シクロヘキシルエステルの調製:

DCM (5 mL) 中のシクロヘキサノール 13-1 (300 mg、3.00 mmol、315.46 μL) の攪拌溶液にトリエチルアミン (757.72 mg、7.49 mmol、1.04 mL) を添加した。反応物を 0 °C に冷却し、続いて塩化メタンスルホン 13-2 (411.73 mg、3.59 mmol、278.19 μL) を滴加した。反応混

50

合物を室温で4時間攪拌した後、飽和 NaHCO_3 水溶液で希釈した。層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、シクロヘキシルメタンスルホネート13-3 (500 mg、2.81 mmol、収率93.65%)をゴム状の黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 4.64~4.58 (m, 1H)、3.34 (s, 3H)、1.92~1.87 (m, 2H)、1.68~1.65 (m, 2H)、1.56~1.44 (m, 3H)、1.40~1.29 (m, 2H)、1.27~1.17 (m, 1H)

【0540】

工程-2: 1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DMF (5 mL) 中の1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド13-4 (220 mg、2.29 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (1.86 g、5.72 mmol) 及びシクロヘキシルメタンスルホネート13-3 (489.74 mg、2.75 mmol) を添加した。反応混合物を60℃で16時間加熱した。反応混合物を冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-シクロヘキシルピラゾール-4-カルボアルデヒド13-5 (220 mg、1.23 mmol、収率53.91%)をゴム状の液体として得た。LC MS: ES+179。

【0541】

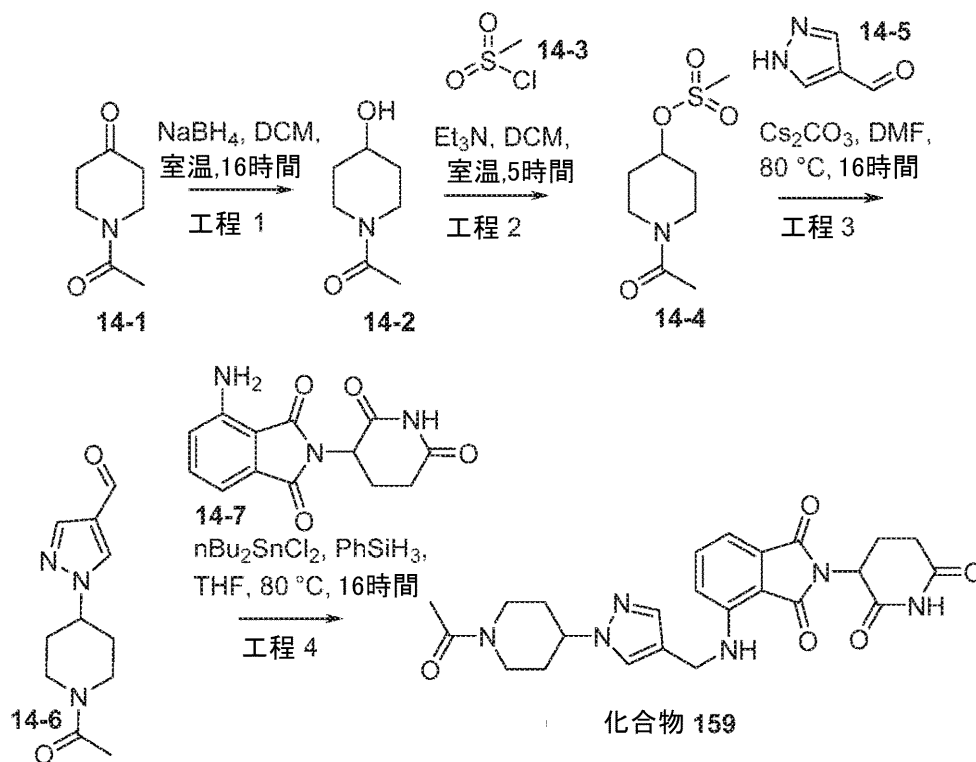
工程-3: 4-[(1-シクロヘキシル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

THF (4 mL) 中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン13-6 (80 mg、292.78 μmol) 及び1-シクロヘキシルピラゾール-4-カルボアルデヒド13-5 (52.18 mg、292.78 μmol) の攪拌溶液 (封管内) に、フェニルシラン (31.68 mg、292.78 μmol 、36.08 μL) 及びジブチルスズジクロリド (106.75 mg、351.33 μmol 、78.49 μL) を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱し、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取TLCプレート (3%メタノール/DCMで溶出) によって精製して、4-[(1-シクロヘキシルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (化合物158) (22 mg、50.52 μmol 、収率17.26%)を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.08 (s, 1H)、7.73 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.42 (s, 1H)、7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.04$ Hz, 1H)、6.80~6.77 (m, 1H)、5.04 (dd, $J=12.84$, 5.44 Hz, 1H)、4.36~4.34 (m, 2H)、4.09~4.03 (m, 1H)、2.88~2.84 (m, 1H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.04~1.93 (m, 3H)、1.79~1.75 (m, 2H)、1.69~1.58 (m, 3H)、1.41~1.30 (m, 2H)、1.23~1.16 (m, 1H) LC MS: ES+436.2。

【0542】

実施例14. 4-{[1-(1-アセチル-ペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン (化合物159) の合成

【化 2 5 9】



10

20

【0 5 4 3】

工程－1：1－（4－ヒドロキシ－ピペリジン－1－イル）－エタノンの調製：

DCM（25 mL）中の1－アセチルピペリジン－4－オン14－1（1500 mg、10.63 mmol）の攪拌溶液に、NaBH₄（803.94 mg、21.25 mmol、751.34 μL）を0 °Cで添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗塊をジクロロメタン中1%のメタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィーによって精製して、1－（4－ヒドロキシ－1－ピペリジル）エタノン14－2（1.3 g、9.08 mmol、収率85.45%）をゴム状物質として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 4.72～4.71（m, 1H）、3.89～3.85（m, 1H）、3.68～3.60（m, 2H）、3.15～3.09（m, 1H）、2.98～2.91（m, 1H）、1.97（s, 3H）、1.74～1.63（m, 2H）、1.35～1.16（m, 2H）

30

【0 5 4 4】

工程－2：メタンスルホン酸1－アセチル－ピペリジン－4－イルエステルの調製：

DCM（10 mL）中の1－（4－ヒドロキシ－1－ピペリジル）エタノン（310 mg、2.17 mmol）の攪拌溶液に、TEA（438.16 mg、4.33 mmol、603.53 μL）及び塩化メタンスルホン14－3（297.61 mg、2.60 mmol、201.09 μL）を添加した。反応混合物を室温で5時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄した。粗物質を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、（1－アセチル－4－ピペリジル）メタンスルホネート14－4（410 mg、1.85 mmol、収率85.58%）をゴム状物質として得た。次の工程で使った生成物は、14－4及びそのクロロ変異体の混合物であった。

40

【0 5 4 5】

工程－3：1－（1－アセチル－ピペリジン－4－イル）－1H－ピラゾール－4－カルボアルデヒドの調製：

DMF（4 mL）中の1H－ピラゾール－4－カルボアルデヒド14－5（120 mg、1.25 mmol）の攪拌溶液に、炭酸セシウム（1.02 g、3.12 mmol）及

50

び(1-アセチル-4-ピペリジル)メタンスルホネート14-4(331.61mg、1.50mmol)を添加した。反応混合物を60℃で16時間加熱した後、冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-(1-アセチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド14-6(80mg、361.57μmol、収率28.95%)をゴム状の液体として得た。LC MS:ES+222.2。

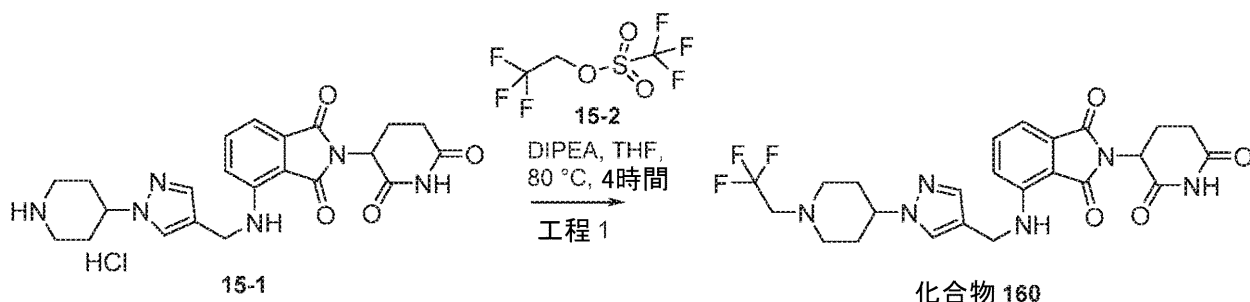
【0546】

工程4: 4-{[1-(1-アセチル-ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

THF(4mL)中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン14-7(80mg、292.78μmol)及び1-(1-アセチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド14-6(64.78mg、292.78μmol)の攪拌溶液(封管内)に、フェニルシラン(31.68mg、292.78μmol、36.08μL)及びジブチルスズジクロリド(106.75mg、351.33μmol、78.49μL)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した後、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取TLCプレート(3%メタノール/DCMで溶出)によって精製して、4-[1-(1-アセチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物159)(22mg、45.98μmol、収率15.70%)を黄色の固体として得た。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 11.08(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.59~7.55(m, 1H)、7.45(s, 1H)、7.16~7.14(d, J=8.56Hz, 1H)、7.04~7.02(d, J=7.04Hz, 1H)、6.81~6.78(M, 1H)、5.04(dd, J=12.84, 5.48Hz, 1H)、4.44~4.33(m, 4H)、3.89~3.84(m, 2H)、3.18~3.12(t, J=11.82Hz, 1H)、2.88~2.83(m, 1H)、2.69~2.49(m, 4H)、2.01~1.93(m, 5H)、1.84~1.81(m, 1H)、1.68~1.64(m, 1H)、LC MS:ES+479.5。

【0547】

実施例15. 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-([1-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ)-イソインドール-1,3-ジオン(化合物160)の調製【化260】



THF(1mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン)-4-[1-(1-BLAH-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン15-1(30mg、63.44μmol)の攪拌溶液にDIPEA(20.50mg、158.59μmol、27.62μL)、続いて2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート15-2(14.72mg、63.44μm

0.1、9.14 μL) を添加した。反応混合物を 80℃で 4 時間加熱した後、氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を分取 TLC プレート (ジクロロメタン中 3% のメタノールで溶出) によって精製して、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- [1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) -4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 160) (15.0 mg、28.93 μmol 、収率 45.61%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.16~7.14 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.04~7.02 (d, $J=7.04$ Hz, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, $J=12.84$, 5.48 Hz, 1H)、4.36~4.35 (d, $J=5.84$ Hz, 2H)、4.18~4.16 (m, 1H)、3.29~3.16 (m, 2H)、2.98~2.95 (m, 2H)、2.88~2.46 (m, 3H)、1.92~1.87 (m, 5H)、LC MS: ES+ 519.5。

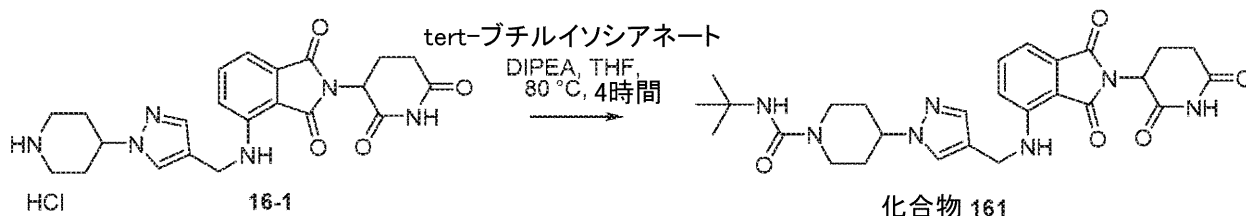
10

【0548】

実施例 16. 4- (4- { [2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル) -1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ] -メチル} -ピラゾール-1-イル) -ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルアミド (化合物 161) の調製

20

【化 261】



封管内の THF (3 mL) 中の 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- (1-BLAH-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン 16-1 (40 mg、84.58 μmol) の攪拌懸濁液に DIPEA (27.33 mg、211.45 μmol 、36.83 μL) を添加した。反応物を 0℃に冷却し、tert-ブチルイソシアネート (8.38 mg、84.58 μmol 、9.66 μL) を滴加した。反応物を 80℃で 4 時間加熱した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取 TLC プレート (3% メタノール/DCM で溶出) によって精製して、N-tert-ブチル-4- [4- [[2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキサミド (化合物 161) (14 mg、26.14 μmol 、収率 30.90%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.08 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.17~7.15 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.04~7.02 (d, $J=7.04$ Hz, 1H)、6.81~6.78 (M, 1H)、5.82 (s, 1H)、5.04 (dd, $J=12.72$, 5.28 Hz, 1H)、4.36~4.35 (d, $J=5.8$ Hz, 2H)、4.3.28~4.22 (m, 1H)、4.02~3.99 (m, 2H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.75~2.66 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.91~1.83 (m, 2H)、1.75~1.66 (m, 2H)、1.24 (s, 9H)、LC MS: ES+ 536.5。

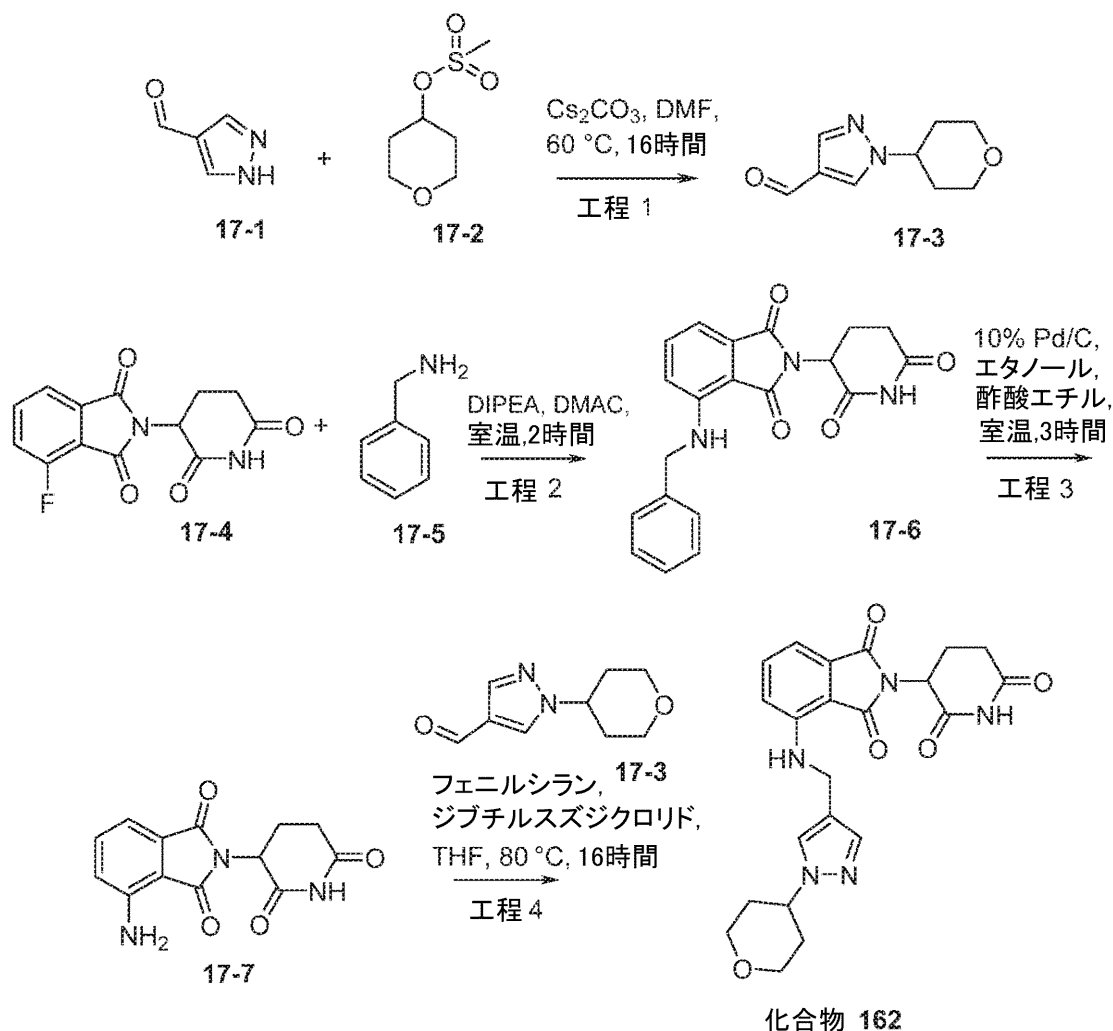
30

40

【0549】

50

実施例 17. 2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-4-{[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソインドール-1,3-ジオン (化合物 162) の合成
【化 262】



10

20

30

【0550】

工程-1: 1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DMF (5 mL) 中のテトラヒドロピラン-4-イルメタンスルホネート 17-2 (675.22 mg、3.75 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (3.05 g、9.37 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 17-1 (300 mg、3.12 mmol) を添加した。反応混合物を 60 °C で 16 時間加熱した後、冷水でクエンチした。有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-テトラヒドロピラン-4-イルピラゾール-4-カルボアルデヒド 17-3 (210 mg、1.17 mmol、収率 37.33%) をゴム状の固体として得た。LC MS: ES+181.1。

40

【0551】

工程-2: 4-ベンジルアミノ-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

DMAC (10 mL) 中のフェニルメタンアミン 17-5 (387.93 mg、3.62 mmol) の攪拌溶液に DIPEA (935.78 mg、7.24 mmol、1.26 mL) を添加し、反応混合物を 15 分間攪拌した。次いで、反応混合物に 2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン 17-4

50

(1 g、3.62 mmol) を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を冷水でクエンチし、有機層を酢酸エチルで抽出し、飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空ポンプ下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-(ベンジルアミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン17-6 (700 mg、1.93 mmol、収率53.21%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 364.2。

【0552】

工程-3: 4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

エタノール(5 mL)中の4-(ベンジルアミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン17-6 (700 mg、1.93 mmol) の攪拌溶液をアルゴン下で15分間脱ガスした。反応混合物にPd/C (233.97 mg、1.93 mmol) を添加し、反応混合物を水素バルーン下で3時間水素化に供した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を真空ポンプ下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン17-7 (80 mg、292.78 μmol、収率15.20%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 274.3。

【0553】

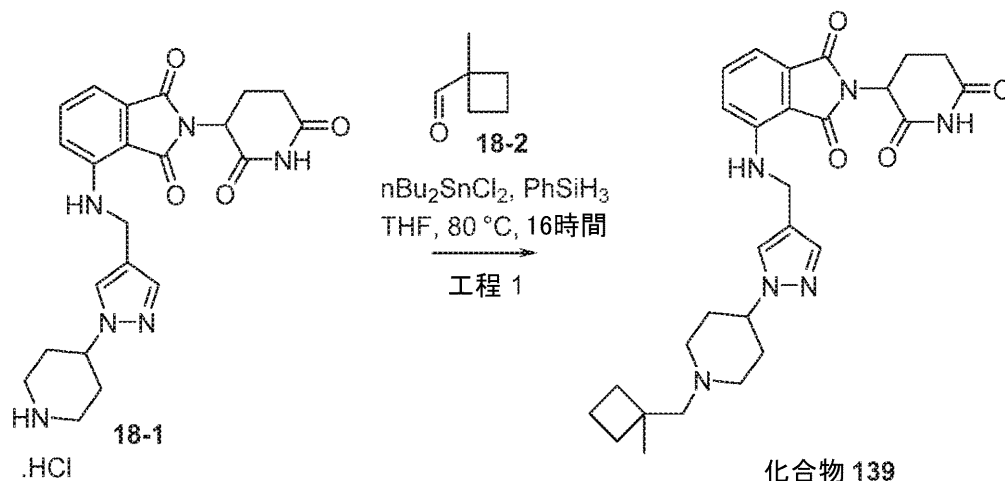
工程-4: 2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-4-{[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

THF (4 mL)中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン17-7 (80 mg、292.78 μmol) 及び1-テトラヒドロピラン-4-イルピラゾール-4-カルボアルデヒド (52.76 mg、292.78 μmol) の攪拌溶液(封管内)に、フェニルシラン (31.68 mg、292.78 μmol、36.08 μL) 及びジブチルスズジクロリド (106.75 mg、351.33 μmol、78.49 μL) を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱し、その時点でLCMSにより生成物の質量応答が示された。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈し、層を分離した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取TLC (2.5% MeOH/DCMで溶出) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[(1-テトラヒドロピラン-4-イルピラゾール-4-イル)メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン(化合物162) (55 mg、125.73 μmol、収率42.94%) をオフホワイト色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.16 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.74 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.37~4.31 (m, 3H)、3.93~3.91 (m, 2H)、3.45~3.39 (m, 2H)、2.89~2.83 (m, 1H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.04~2.01 (m, 1H)、2.00~1.90 (m, 4H); LC MS: ES+ 438.3。

【0554】

実施例18. 2-(2,6-ジオキソ-ペリジン-3-イル)-4-({1-[1-(1-メチル-シクロブチルメチル)-ペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル}-アミノ)-イソインドール-1,3-ジオン(化合物139)の調製

【化 2 6 3】



10

20

30

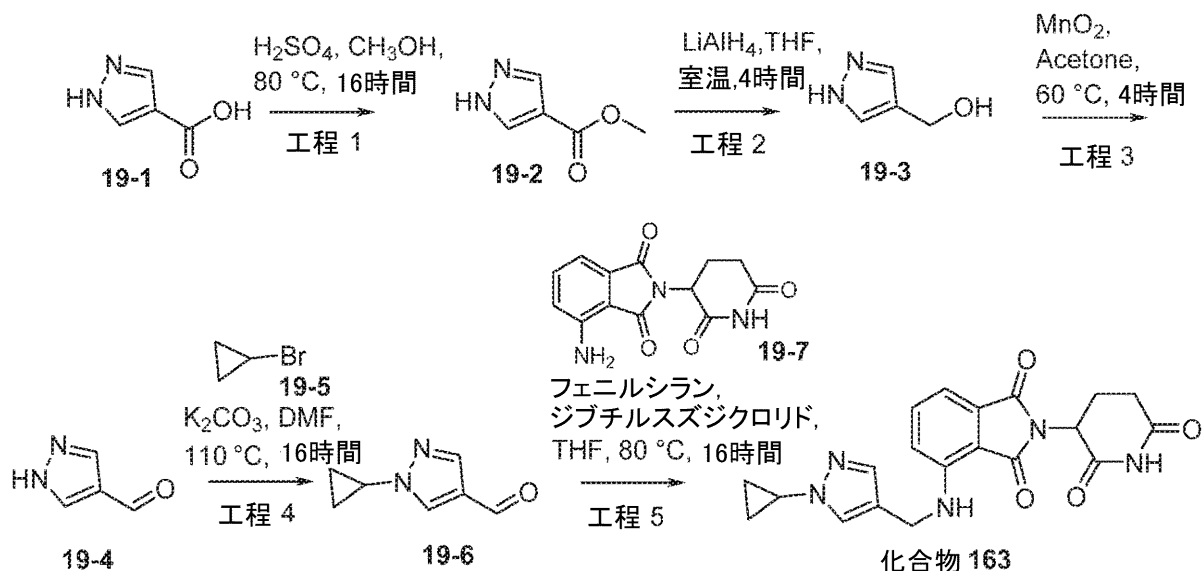
封管内の THF (2.0 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(1-BLAH-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン 18-1 (50.0 mg、107.09 μmol) の攪拌溶液に 1-メチルシクロブタンカルボアルデヒド 18-2 (10.51 mg、107.09 μmol 、10.41 μL) を添加し、続いてフェニルシラン (11.59 mg、107.09 μmol 、13.20 μL) 及びジブチルスズジクロリド (39.05 mg、128.51 μmol 、28.71 μL) を添加し、反応物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を濾過し、10% MeOH-DCM で洗浄した後、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (0% → 5% の MeOH-DCM を用いる)、次いで分取 TLC プレート (4% メタノール / DCM で溶出) によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-[1-[(1-メチルシクロブチル)メチル]-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン (化合物 139) (7.0 mg、13.50 μmol 、収率 12.60%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 11.07 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.72$ Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.15 (d, $J=8.6$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=6.92$ Hz, 1H)、6.80~6.78 (m, 1H)、5.04 (dd, $J=12.52, 5.08$ Hz, 1H)、4.35 (d, $J=5.52$ Hz, 2H)、4.05 (brs, 1H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.78~2.75 (m, 2H)、2.60~2.50 (m, 2H)、2.25~2.24 (m, 2H)、2.06~1.79 (m, 10H)、1.73~1.71 (m, 1H)、1.60 (m, 2H)、1.14 (s, 3H); LC MS: ES+ 519.6。

【0555】

実施例 19. 4-[(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン (化合物 163) の合成

40

【化 2 6 4】



10

【0 5 5 6】

工程－1：1H-ピラゾール－4－カルボン酸メチルエステルの調製：

メタノール（100 mL）中の1H-ピラゾール－4－カルボン酸19-1（20 g、178.43 mmol）の攪拌溶液に、 H_2SO_4 （17.50 g、178.43 mmol、9.51 mL）を0℃で添加し、反応混合物を80℃で16時間還流させた。溶媒を蒸発させ、粗物質を飽和重炭酸ナトリウム溶液によって中和した。水層を酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄した。分離後に有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、メチル1H-ピラゾール－4－カルボキシレート19-2（21 g、166.52 mmol、収率93.32%）を白色の固体として得た。LC MS：ES+127.0。

20

【0 5 5 7】

工程－2：（1H-ピラゾール－4－イル）－メタノールの調製：

THF（500 mL）中のメチル1H-ピラゾール－4－カルボキシレート19-2（19 g、150.66 mmol）の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム（8.58 g、225.99 mmol）を0℃で少量ずつ添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した後、室温に冷却し、フィーザーワークアップ（Fieser workup）によってクエンチした。有機層をセライトに通して濾過し、減圧下で濃縮して、1H-ピラゾール－4－イルメタノール19-3（11.2 g、114.17 mmol、収率75.78%）を白色の固体として得た。LC MS：ES+99.0

30

【0 5 5 8】

工程－3：1H-ピラゾール－4－カルボアルデヒドの調製：

アセトン（10 mL）中の1H-ピラゾール－4－イルメタノール19-3（4000 mg、40.77 mmol）の攪拌溶液に二酸化マンガン（35.45 g、407.73 mmol）を添加した。反応混合物を60℃で4時間加熱した後、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中2%のメタノールでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、1H-ピラゾール－4－カルボアルデヒド19-4（2.05 g、21.33 mmol、収率52.33%）を淡黄色の固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 13.55（br s, 1H）、9.84（s, 1H）、8.49（br s, 1H）、8.00（br s, 1H）；

40

【0 5 5 9】

工程－4：1-シクロプロピル－1H-ピラゾール－4－カルボアルデヒドの調製：

封管内のDMF（2 mL）中の1H-ピラゾール－4－カルボアルデヒド19-4（2000 mg、2.08 mmol）の攪拌溶液に、炭酸カリウム（719.19 mg、5.20 mmol、314.06 μL ）及びプロモシクロプロパン19-5（251.80 mg、2.08 mmol、166.76 μL ）を添加した。反応混合物を110℃で16時間

50

加熱した後、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-シクロプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド19-6 (25 mg、183.62 μmol 、収率8.82%)をゴム状物質として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.75 (s, 1H)、8.53 (s, 1H)、7.95 (s, 1H)、3.86~3.82 (m, 1H)、1.10~1.08 (m, 2H)、1.03~0.98 (m, 2H) ;

【0560】

工程-5 : 4- [(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオンの調製 :

THF (3 mL) 中の4-アミノ-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン19-7 (50 mg、182.99 μmol) 及び1-シクロプロピルピラゾール-4-カルボアルデヒド19-6 (24.91 mg、182.99 μmol) の攪拌溶液 (封管内) に、フェニルシラン (19.80 mg、182.99 μmol 、22.55 μL) 及びジブチルスズジクロリド (66.72 mg、219.58 μmol 、49.06 μL) を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱し、その時点でLCMSにより生成物質量応答が示された。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これを分取TLCプレート (ジクロロメタン中3%のメタノールで溶出) によって精製して、4- [(1-シクロプロピルピラゾール-4-イル) メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物163) (10 mg、25.23 μmol 、収率13.79%、純度99.25%) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.08 (s, 1H)、7.76 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H)、7.41 (s, 1H)、7.14 (d, $J=8.56\text{ Hz}$, 1H)、7.03 (d, $J=7.0\text{ Hz}$, 1H)、6.81 (t, $J=5.68\text{ Hz}$, 1H)、5.04 (dd, $J=12.92, 5.32\text{ Hz}$, 1H)、4.34 (d, $J=5.92\text{ Hz}$, 2H)、3.67~3.65 (m, 1H)、2.90~2.86 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.04~2.00 (m, 1H)、0.97~0.95 (m, 2H)、0.92~0.89 (m, 2H) ; LC MS : ES+394.3。

【0561】

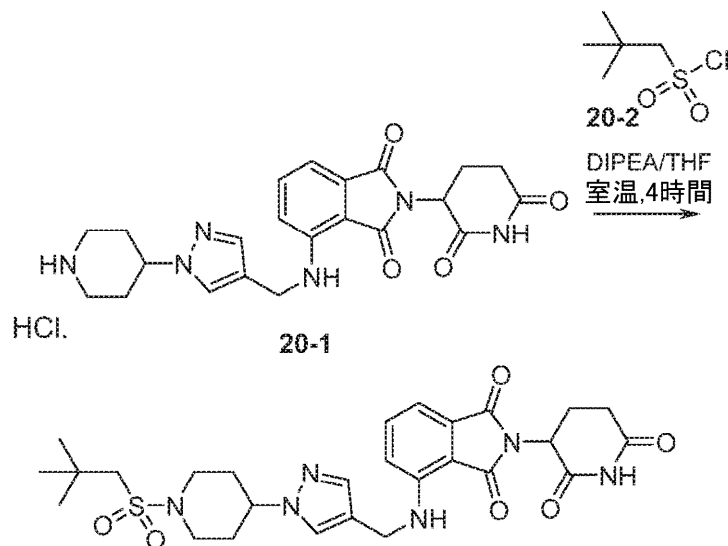
実施例20 : 4- ({ 1- [1- (2, 2-ジメチル-プロパン-1-スルホニル) -ピペリジン-4-イル] -1H-ピラゾール-4-イルメチル } -アミノ) -2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオン (化合物164) の調製

10

20

30

【化 2 6 5】



10

20

30

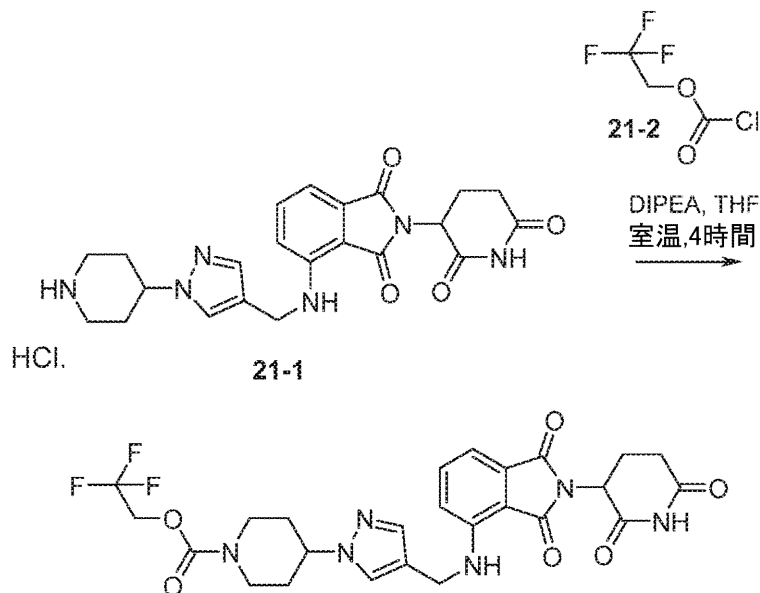
THF (3 mL) 中の 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- (1-
 -BLAH-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-
 1, 3-ジオン 20-1 (100 mg、211.45 μmol) の攪拌懸濁液に DIPEA
 (68.32 mg、528.63 μmol 、92.08 μL) を添加し、反応混合物を
 0°C に冷却し、続いて 2, 2-ジメチルプロパン-1-スルホニルクロリド 20-2 (3
 6.09 mg、211.45 μmol) を滴加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した
 後、飽和 NaHCO_3 溶液及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機層を水、ブライ
 ンで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これを分取 TLC
 プレート (3% MeOH/DCM で溶出) によって精製して、4- [[1- [1- (2,
 2-ジメチルプロピルスルホニル) -4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチル
 アミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン
 (化合物 164) (7 mg、11.92 μmol 、収率 5.64%、純度 97.14%)
 を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.0
 9 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.
 47 (s, 1H)、7.15 (d, $J=8.56$ Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.$
 0 Hz, 1H)、6.81 (t, $J=5.68$ Hz, 1H)、5.04 (dd, $J=12$
 .92, 5.32 Hz, 1H)、4.36 (d, $J=5.88$ Hz, 2H)、4.25~
 4.19 (m, 1H)、3.67~3.62 (m, 2H)、2.93 (s, 2H)、2.
 90~2.88 (m, 3H)、2.55~2.50 (m, 2H)、2.09~2.02 (
 m, 3H)、1.91~1.88 (m, 2H)、1.09 (s, 9H)。LC MS: E
 S+571.6。

【0562】

実施例 21. 4- (4- { [2- (2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル) -1,
 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ] -メチル}
 -ピラゾール-1-イル) -ピペリジン-1-カルボン酸 2, 2, 2-トリフルオロエ
 チルエステル (化合物 165) の調製

40

【化 2 6 6】



10

20

30

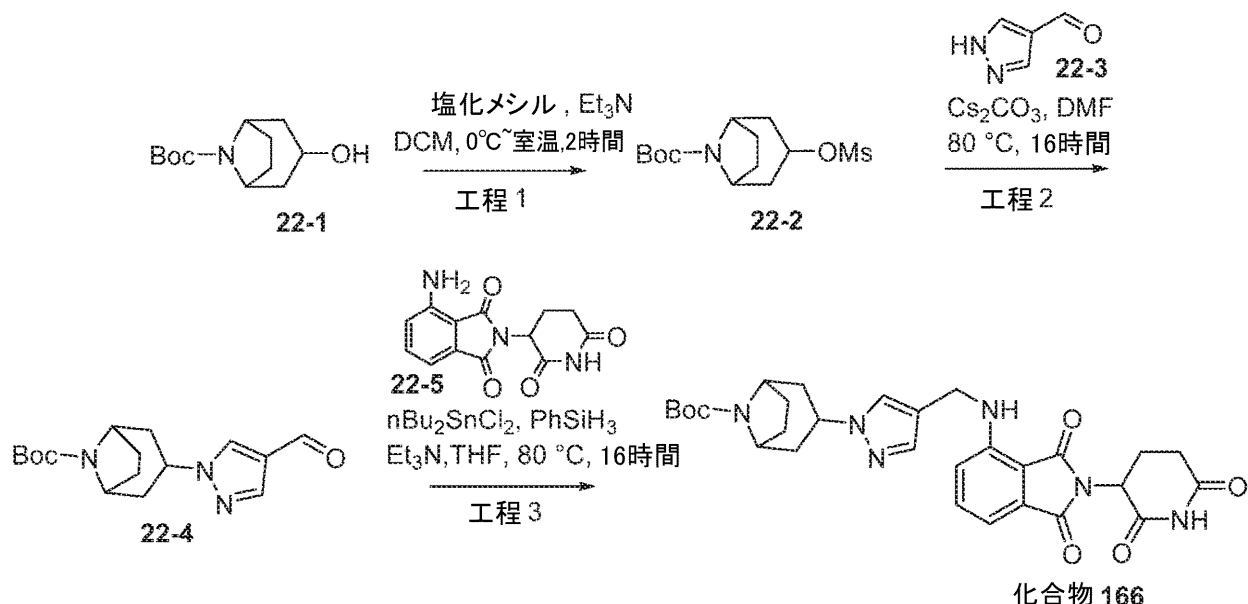
40

THF (1 mL) 中の 2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- (1-
 -BLAH-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-
 1, 3-ジオン 21-1 (40 mg、84.58 μmol) の攪拌溶液に DIPEA (2
 7.33 mg、211.45 μmol 、36.83 μL)、続いて 2, 2, 2-トリフル
 オロエトキシカルボニルクロリド 21-2 (13.74 mg、84.58 μmol) を添
 加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、氷冷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出
 し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下
 で濃縮した。粗物質を分取 TLC プレート (ジクロロメタン中 3% のメタノールで溶出)
 によって精製して、2, 2, 2-トリフルオロエチル 4- [4- [[2- (2, 6-ジ
 オキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル] アミノ] メ
 チル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 165) (2
 1 mg、37.33 μmol 、収率 44.14%) を黄色の固体として得た。 ^1H NM
 R (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.09 (s, 1H)、7.79 (s, 1H)
)、7.57 (t, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J
 =8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, $J=7.0$ Hz, 1H)、6.81 (t, J
 =5.68 Hz, 1H)、5.04 (dd, $J=12.92, 5.32$ Hz, 1H)、4.
 72~4.69 (m, 2H)、4.36~4.33 (m, 3H)、4.05~4.01 (m,
 2H)、3.19~2.95 (m, 2H)、2.87~2.84 (m, 1H)、2.
 55~2.49 (m, 2H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.82~1.76 (m,
 2H); LC MS: ES+ 563.1。

【0563】

実施例 22. tert-ブチル 3- (4- ((2- (2, 6-ジオキソピペリジン-
 3-イル) -1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) メチル) -1H-ピ
 ラゾール-1-イル) -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレ
 ト (化合物 166) の調製:

【化 2 6 7】



10

【0 5 6 4】

工程－１：tert-ブチル 3-((メチルスルホニル)オキシ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの調製：

20

0 °Cに冷却したDCM (10 mL) 中のtert-ブチル 3-ヒドロキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 22-1 (500 mg、2.20 mmol) の攪拌溶液にトリエチルアミン (445.18 mg、4.40 mmol、613.20 μL)、続いて塩化メシル (327.58 mg、2.86 mmol、221.34 μL) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応塊をDCMで希釈し、水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、tert-ブチル 3-メチルスルホニルオキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 22-2 (600 mg、1.96 mmol、収率89.32%) をオフホワイト色の固体として得て、これを更に精製することなく次の工程にそのまま使用した。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 5.00~4.92 (m, 1H)、4.11~4.10 (m, 2H)、3.20 (s, 3H)、2.06 (br s, 2H)、1.87~1.85 (m, 2H)、1.74~1.70 (m, 2H)、1.63~1.60 (m, 2H)、1.39 (s, 9H)；

30

【0 5 6 5】

工程－２：tert-ブチル 3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレートの調製：

DMF (10 mL) 中のtert-ブチル 3-メチルスルホニルオキシ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 22-2 (650 mg、2.13 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 22-3 (204.51 mg、2.13 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (1.39 g、4.26 mmol) を添加し、反応混合物を80 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、粗生成物を得た。このようにして得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中30%→35%の酢酸エチルで溶出) によって精製し、tert-ブチル 3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート 22-4 (250 mg、736.81 μmol、収率34.62%、純度90%) をゴム状の液体として得て、これを繰り越した。

40

【0 5 6 6】

工程－３：tert-ブチル 3-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾ

50

ール-1-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(化合物166)の調製:

化合物166を実施例19の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、tert-ブチル3-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート(50mg、88.87 μ mol、収率13.57%)を黄色の固体として得た。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) δ 11.09(s, 1H)、7.99(s, 1H)、7.55(t, J=7.7Hz, 1H)、7.48(s, 1H)、7.14(d, J=8.72Hz, 1H)、7.03(d, J=7.0Hz, 1H)、6.82(m, 1H)、5.04(dd, J=12.48, 5.12Hz, 1H)、4.39~4.32(m, 3H)、4.06(br s, 2H)、2.88~2.84(m, 1H)、2.67~2.55(m, 2H)、2.54~2.50(m, 4H)、2.32~2.22(m, 2H)、2.03~2.00(m, 1H)、1.68~1.66(m, 2H)、1.41(s, 9H); LC MS: ES+ 563.6。

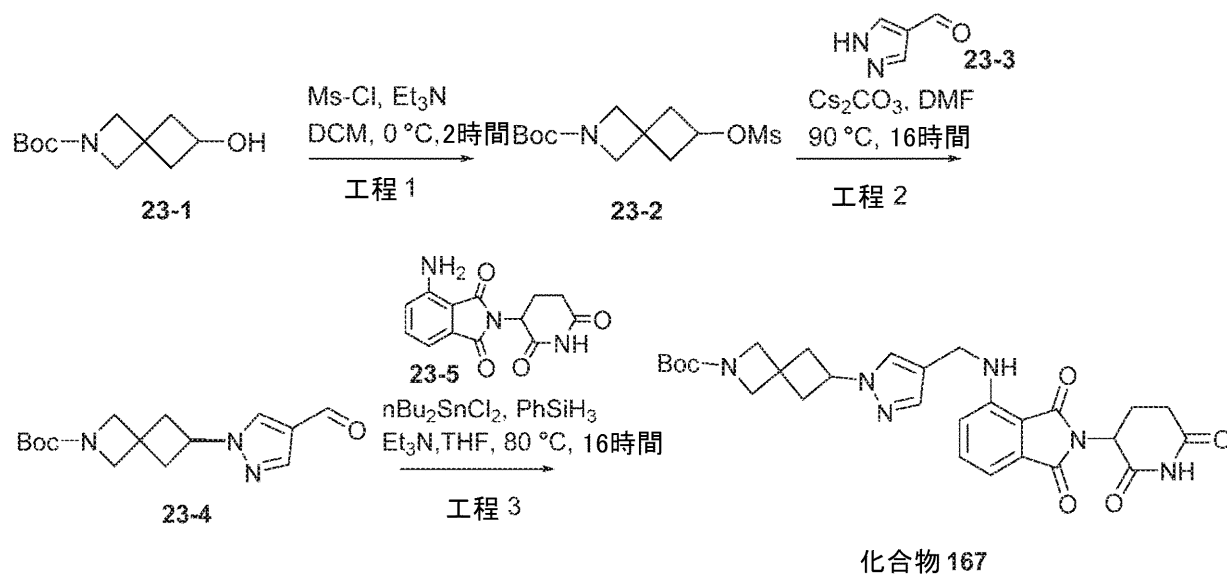
10

【0567】

実施例23. tert-ブチル6-(4-(2-(2,6-ジオキソペリジンを3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート(化合物167)の合成:

20

【化268】



30

【0568】

工程-1: tert-ブチル6-(メチルスルホニル)オキシ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートの調製:

40

0°Cのジクロロメタン(10mL)中のtert-ブチル6-ヒドロキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート23-1(500mg、2.34mmol)の攪拌溶液にトリエチルアミン(474.46mg、4.69mmol、653.53 μ L)、続いて塩化メシル(402.83mg、3.52mmol、272.18 μ L)を滴加した。反応混合物を常温で1時間攪拌した。次いで、反応塊をDCMで希釈し、水、飽和NaHCO₃溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得て、これをジエチルエーテルでトリチュレートして、tert-ブチル6-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート23-2(500mg、1.72mmol、収率73.20%)を白色の半固体として得た。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) δ 4.8

50

9～4.85 (m, 1H)、3.85～3.81 (m, 4H)、3.13 (s, 3H)、2.63～2.60 (m, 2H)、2.37～2.34 (m, 2H)、1.35 (s, 9H)；

【0569】

工程-2：tert-ブチル6-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートの調製：

DMF (10 mL) 中のtert-ブチル6-メチルスルホニルオキシ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート23-2 (500 mg、1.72 mmol) 及び1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド23-3 (164.89 mg、1.72 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (1.12 g、3.43 mmol) を添加し、反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を冷水及びEtOAcで希釈し、層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル6-(3-ホルミルピラゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート23-4 (420 mg、1.44 mmol、収率84.01%) をゴム状の固体として得た。LC MS：ES+292.2。

10

【0570】

工程-3：tert-ブチル6-(4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (化合物167) の調製：

20

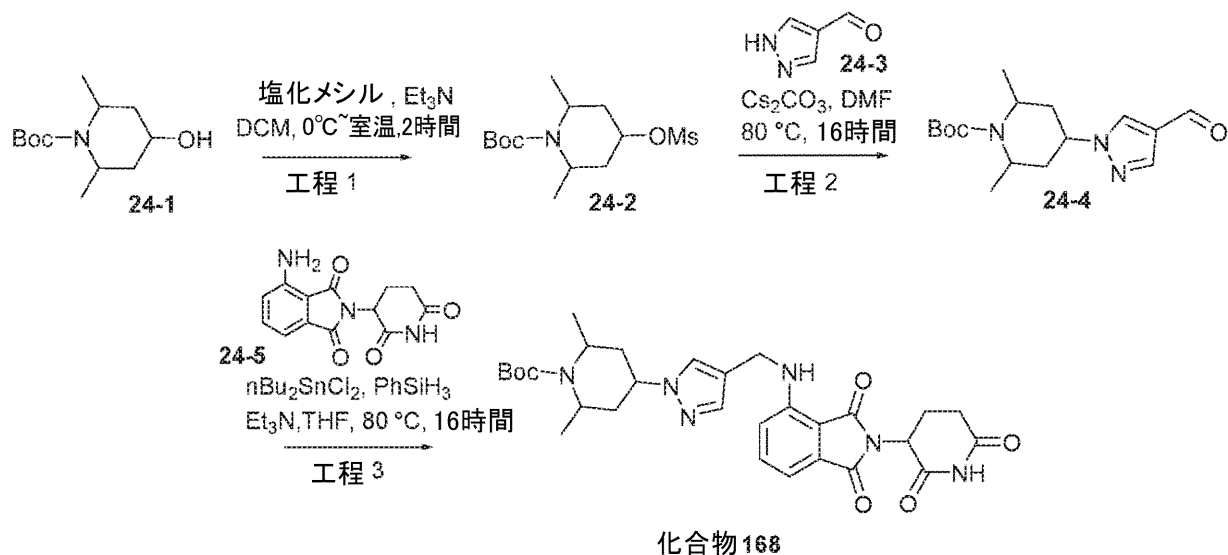
化合物167を実施例19の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、tert-ブチル6-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (80 mg、145.83 μmol、収率23.37%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.13 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.82 (t, J=5.7 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.36 Hz, 1H)、4.72～4.67 (m, 1H)、4.35 (d, J=5.72 Hz, 2H)、3.92 (br s, 2H)、3.82 (br s, 2H)、2.89～2.84 (m, 1H)、2.69～2.55 (m, 6H)、2.04～2.00 (m, 1H)、1.36 (s, 9H)；LC MS：ES+549.4。

30

【0571】

実施例24. tert-ブチル4-(4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,6-ジメチルペリジン-1-カルボキシレート (化合物168) の合成：

【化 2 6 9】



10

【0 5 7 2】

工程-1: tert-ブチル 2, 6-ジメチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

DCM (4 mL) 中の tert-ブチル 4-ヒドロキシ-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート 24-1 (300.0 mg、1.31 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (264.76 mg、2.62 mmol、364.69 μ L) を 0°C で添加し、続いて塩化メタンスルホニル (224.79 mg、1.96 mmol、151.89 μ L) を 0°C で添加した。10 分後に反応混合物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、水及びブライン溶液で洗浄した。有機画分を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、tert-ブチル 2, 6-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシピペリジン-1-カルボキシレート 24-2 (400.0 mg、1.30 mmol、収率 99.46%) を粗化合物として得て、これを精製することなく直接次の工程で使用した。LC MS: ES+ 308.4。

20

30

【0 5 7 3】

工程-2: tert-ブチル 4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

DMF (3.5 mL) 中の tert-ブチル 2, 6-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシピペリジン-1-カルボキシレート 24-2 (400.0 mg、1.30 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (847.92 mg、2.60 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 3 (125.03 mg、1.30 mmol) を添加した。反応混合物を 70°C で 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル、水及びブライン溶液で希釈した。有機画分を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを (0% → 30% の酢酸エチル-ヘキサン) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート 24-4 (200.0 mg、650.65 μ mol、収率 50.00%) をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+ 308.3。

40

【0 5 7 4】

工程-3: tert-ブチル 4-(4-(((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 6-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 168) の調製:

化合物 168 を実施例 19 の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、シーストラン

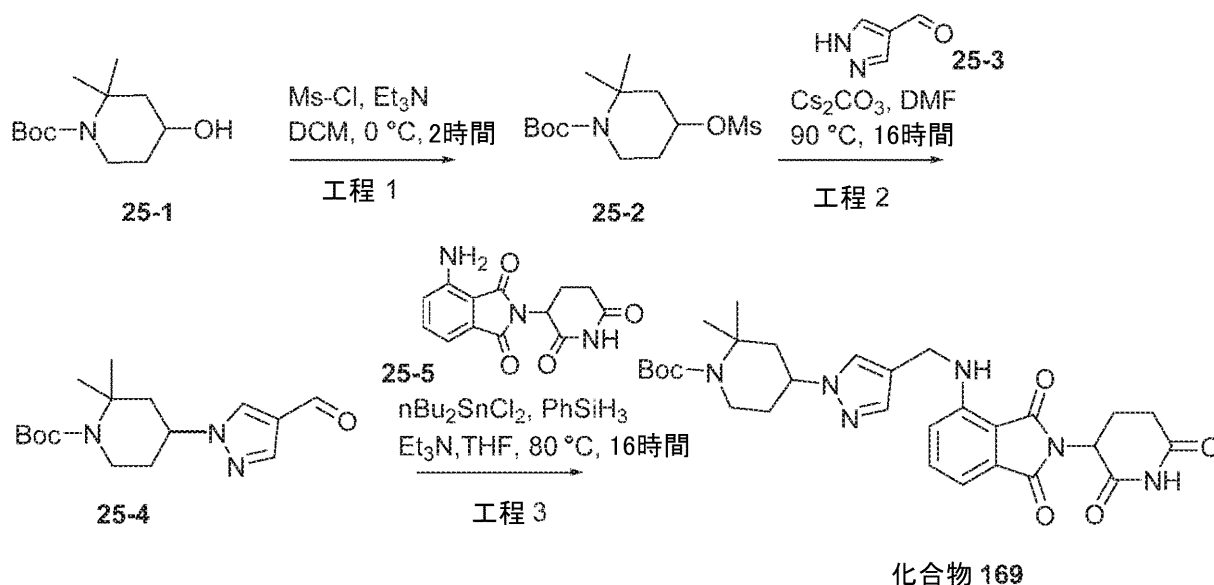
50

ス異性体の混合物である *tert*-ブチル 4-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-2,6-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (200.0 mg、354.21 μ mol、収率 59.88%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.79 (d, J = 10.08 Hz, 1H)、7.57 (t, J = 7.62 Hz, 1H)、7.47~7.46 (m, 1H)、7.15 (d, J = 8.48 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.08 Hz, 1H)、6.83~6.81 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.64, 5.44 Hz, 1H)、4.73~4.62 (m, 1H)、4.36~4.25 (m, 3H)、3.71~3.43 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.66~2.50 (m, 2H)、2.22~2.14 (m, 1H)、2.03~1.78 (m, 4H)、1.40 (s, 9H)、1.32~1.12 (m, 6H); LC MS: ES+ 565.2。

【0575】

実施例 25. *tert*-ブチル 4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2,2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 169) の合成:

【化270】



【0576】

工程-1: *tert*-ブチル 2,2-ジメチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

0 °C のジクロロメタン (10 mL) 中の *tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 25-1 (500 mg、2.18 mmol) の攪拌溶液にトリエチルアミン (441.27 mg、4.36 mmol、607.81 μ L)、続いて塩化メシル (374.65 mg、3.27 mmol、253.14 μ L) を滴加した。反応混合物を常温で 1 時間攪拌した後、DCM で希釈し、水、飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させて粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製し、*tert*-ブチル 2,2-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート 25-2 (500 mg、1.63 mmol、収率 74.60%) を無色の油として得て、これを精製することなく直接次の工程で使用した。

【0577】

工程-2: *tert*-ブチル (S)-4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)

) - 2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

DMF (10 mL) 中の *tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート 25-2 (650 mg, 2.11 mmol) 及び 1*H*-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 3 (203.17 mg, 2.11 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (1.38 g, 4.23 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 16 時間攪拌した。反応混合物を冷水及び EtOAc で希釈し、層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 4-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 25-4 (310 mg, 1.01 mmol, 収率 47.70%) をゴム状の固体として得た。LC MS: ES+ 308.3。

【0578】

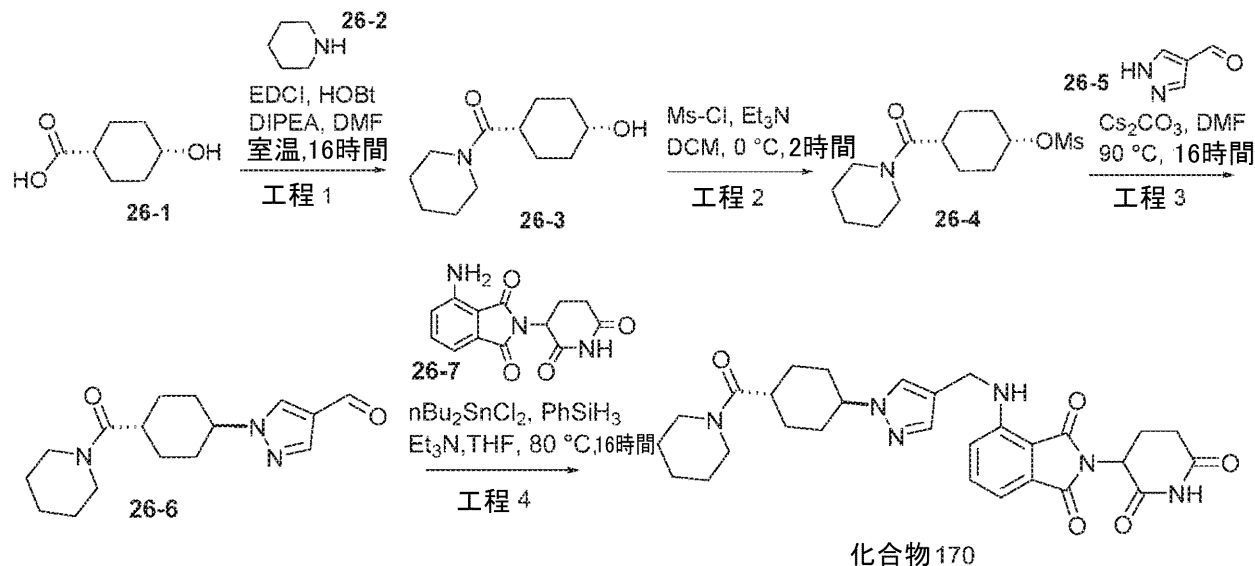
工程-3: *tert*-ブチル 4-(4-(2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1*H*-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 169) の調製:

化合物 169 を実施例 19 の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、*tert*-ブチル 4-[4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート (130 mg, 230.24 μmol, 収率 38.92%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.81 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.72, 5.24 Hz, 1H)、4.48~4.43 (m, 1H)、4.36 (d, J=5.64 Hz, 2H)、3.83~3.78 (m, 1H)、3.25~3.18 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.67~2.55 (m, 2H)、2.07~1.95 (m, 3H)、1.82~1.78 (m, 2H)、1.46 (s, 3H)、1.40 (s, 9H)、1.31 (s, 3H); LC MS: ES+ 565.4。

【0579】

実施例 26. 1-(1*r*, 4*r*)-4-(ピペリジン-1-カルボニル)シクロヘキシル)-1*H*-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (化合物 170) の合成:

【化271】



【0580】

工程-1: ((1*s*, 4*s*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)(ピペリジン-1-イル

メタノンの調製：

DMF (6 mL) 中の 4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボン酸 26-1 (600.0 mg、4.16 mmol) の攪拌溶液に、ピペリジン 26-2 (354.37 mg、4.16 mmol、411.10 μ L) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.61 g、12.49 mmol、2.17 mL) を 0℃ で添加し、続いて 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (1.60 g、8.32 mmol) 及び ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.12 g、8.32 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、20% イソプロパノール-DCM で抽出した。有機画分を重炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、分離した。次いで、混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを (0% → 5% の MeOH-DCM) を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(1-ピペリジル) メタノン 26-3 (715 mg、3.38 mmol、収率 81.31%) を白色の固体として得た。LC MS: ES+ 212.1

10

【0581】

工程-2: (1s, 4s)-4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシルメタン スルホネートの調製：

DCM (6.0 mL) 中の (4-ヒドロキシシクロヘキシル)-(1-ピペリジル) メタノン 26-3 (500.0 mg、2.37 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (478.89 mg、4.73 mmol、659.63 μ L) を 0℃ で添加し、続いて塩化メタンスルホニル (677.66 mg、5.92 mmol、457.88 μ L) を添加した。反応物を室温まで温め、1 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、水及びブライン溶液で洗浄した。有機画分を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、[4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル] メタンスルホネート 26-4 (642.0 mg、2.22 mmol、収率 93.75%) を粗化合物として得て、これを精製することなく直接次の工程で使用した。LC MS: ES+ 290.1。

20

【0582】

工程-3: 1-((1r, 4r)-4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製：

30

DMF (5 mL) 中の [4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル] メタン スルホネート 26-4 (642.0 mg、2.22 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (1.45 g、4.44 mmol)、続いて 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 26-5 (213.17 mg、2.22 mmol) を添加した。反応混合物を 70℃ で 16 時間加熱し、酢酸エチルで希釈し、水及びブライン溶液で洗浄し、有機画分を分離した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これを (0% → 20% の酢酸エチル-ヘキサン) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-[4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル] ピラゾール-4-カルボアルデヒド (150.0 mg、518.36 μ mol、収率 23.37%) を白色の固体として得た。LC MS: ES+ 290.2。

40

【0583】

工程-4: 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(((1-((1r, 4r)-4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオンの調製：

化合物 170 を実施例 19 の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[(1S)-1-[4-(ピペリジン-1-カルボニル) シクロヘキシル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (140.0 mg、256.12 μ mol、収率 60.39%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.06 (s, 1H)、7.68 (s, 1H)、7.54 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.40 (s,

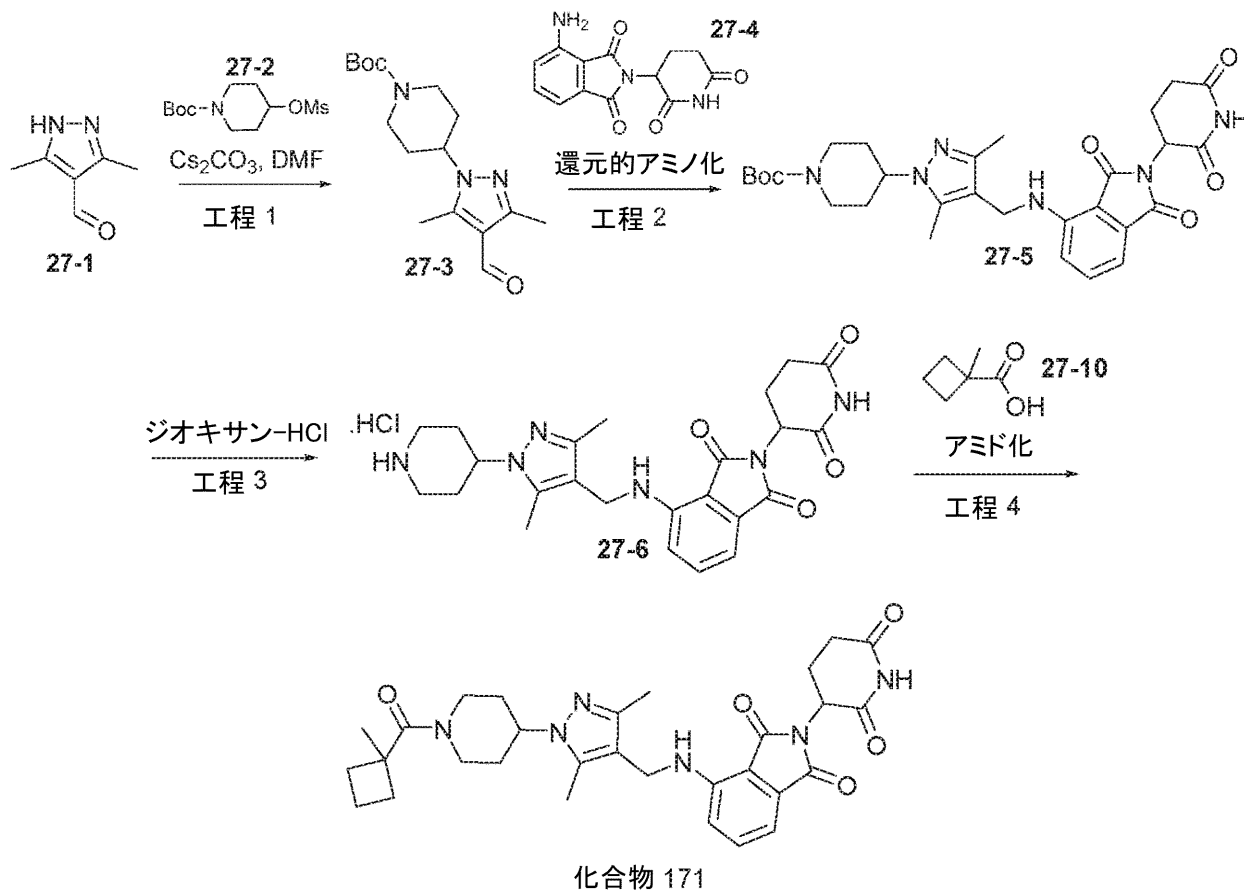
50

1 H)、7.12 (d, J=8.56 Hz, 1 H)、7.01 (d, J=7.04 Hz, 1 H)、6.78 (m, 1 H)、5.02 (dd, J=12.8, 5.36 Hz, 1 H)、4.33 (d, J=5.6 Hz, 2 H)、4.10~4.04 (m, 1 H)、3.40~3.38 (m, 4 H)、2.88~2.82 (m, 1 H)、2.64~2.53 (m, 2 H)、2.52~2.50 (m, 1 H)、1.98~1.95 (m, 3 H)、1.80~1.69 (m, 4 H)、1.54~1.19 (m, 8 H); LC MS: ES+547.3。

【0584】

実施例 27: 4-((3,5-ジメチル-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物 171)の合成:

【化 272】



【0585】

工程-1: tert-ブチル 4-(4-ホルミル-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

DMF (8 mL) 中の 3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 27-1 (250 mg、2.01 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (1.31 g、4.03 mmol) を添加し、反応物を 60℃ で 20 分間加熱し、続いて tert-ブチル 4-メチルスルホニルピペリジン-1-カルボキシレート 27-2 (689.46 mg、2.62 mmol) を添加した。反応物を 60℃ で 3 時間攪拌した。氷冷水を添加し、有機物を酢酸エチルで抽出した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(4-ホルミル-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 27-3 (550 mg、1.79 mmol、収率 88.85%) をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+308.3。

【0586】

工程-2: tert-ブチル4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (3 mL) 中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン27-4 (250 mg、914.93 μmol) 及び tert-ブチル4-(4-ホルミル-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート27-3 (281.24 mg、914.93 μmol) の攪拌溶液にジブチルスズトリクロリド (278.00 mg、914.93 μmol 、204.41 μL)、続いてフェニルシラン (99.01 mg、914.93 μmol) を室温で添加した。反応混合物を80℃で12時間加熱した後、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート27-5 (350 mg、619.87 μmol 、収率67.75%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+565.4。

10

【0587】

工程-3: 4-((3,5-ジメチル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩の調製:

固体の tert-ブチル4-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-3,5-ジメチル-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート27-5 (300 mg、531.32 μmol) に4Mジオキサン-HCl (4 mL) を添加し、反応物を2時間攪拌した。揮発性物質を除去して、4-[[[3,5-ジメチル-1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩27-6 (250 mg、499.02 μmol 、収率93.92%) を得た。LC MS: ES+465.4。

20

【0588】

工程-4: 4-((3,5-ジメチル-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

化合物171を実施例1のHATU/DIPEAを用いる一般的アミド化手順に従って合成し、4-[[[3,5-ジメチル-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (175 mg、312.14 μmol 、収率72.50%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.62 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.17 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.06 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.22 (m, 1H)、5.03 (dd, J=12.84, 5.36 Hz, 1H)、4.46~4.44 (m, 1H)、4.30~4.28 (m, 1H)、4.25~4.23 (m, 2H)、3.61 (br, 1H)、3.12 (br, 1H)、2.90~2.54 (m, 3H)、2.44~2.39 (m, 2H)、2.26 (s, 3H)、2.11 (s, 3H)、2.02~1.61 (m, 8H)、1.36 (s, 3H)、1.28~1.26 (m, 2H); LC MS: ES+561.3。

30

40

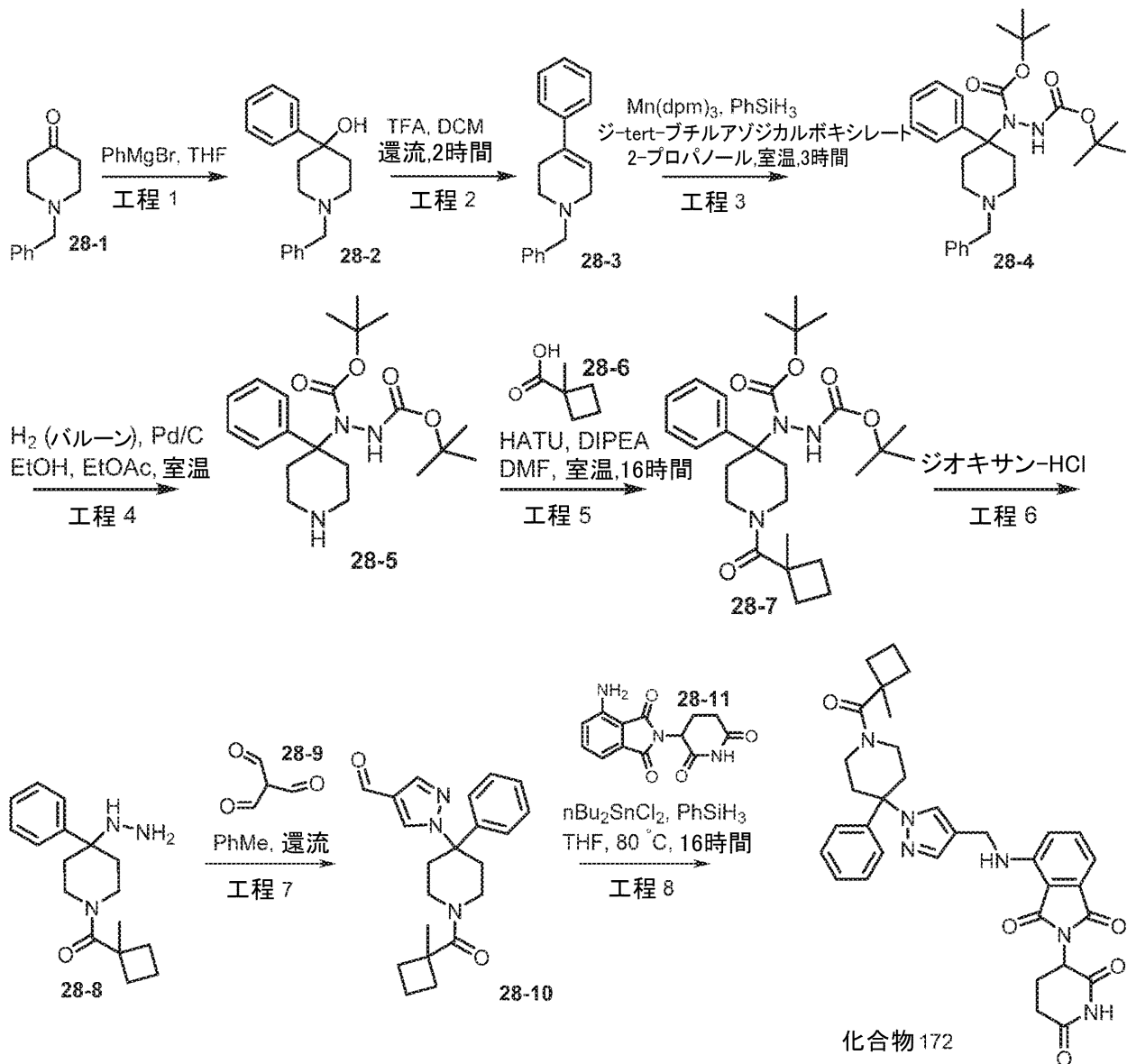
【0589】

実施例28. 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン (化合

50

物 172) の合成 :

【化 273】



【0590】

工程-1: 1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-オールの調製:

THF (10 mL) 中の 1-ベンジルピペリジン-4-オン 28-1 (5 g、26.4 mmol、4.72 mL) の攪拌溶液に、ブromo (フェニル) マグネシウム (11.98 g、66.05 mmol) を -78 °C で添加し、反応物を室温にて N₂ 雰囲気下で 12 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-オール 28-2 (6 g、17.95 mmol、収率 67.95%、純度 80%) を淡黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 206.2。

40

【0591】

工程-2: 1-ベンジル-4-フェニル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの調製:

TFA (10 mL) 中の 1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-オール 28-2 (1 g、3.74 mmol) の溶液を 50 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温で冷却し、氷水中に注いだ。水性部分を NH₃ 水溶液 (pH 約 10) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を蒸発させ、粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、

50

1-ベンジル-4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン28-3 (800 mg、2.57 mmol、収率68.62%、純度80%)を褐色の粘着性の固体として得て、これを次の工程に進めた。

【0592】

工程-3: ジ-tert-ブチル1-(1-ベンジル-4-フェニルピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレートの調製:

2-プロパノール(10 mL)中の1-ベンジル-4-フェニル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン28-3 (480.73 mg、1.93 mmol)の攪拌溶液に、フェニルシラン(208.63 mg、1.93 mmol)及び[(Z)-1-tert-ブチル-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ペンタ-2-エニリデン]オキシニウム; マンガン(1.18 g、1.93 mmol)を0℃で添加し、続いてtert-ブチル(NE)-N-tert-ブトキシカルボニルイミノカルバメート(665.90 mg、2.89 mmol)を添加した。添加の完了後に反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応塊を蒸発させて、粗tert-ブチルN-(1-ベンジル-4-フェニル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメート28-4 (500 mg、1.04 mmol、収率53.85%)を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 482.7。

10

【0593】

工程-4: ジ-tert-ブチル1-(4-フェニルピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレートの調製:

20

EtOH(4 mL)及び酢酸エチル(4 mL)中のtert-ブチルN-(1-ベンジル-4-フェニル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメート28-4 (500 mg、1.04 mmol)の攪拌溶液に、パラジウム(110.48 mg、1.04 mmol)を添加し、反応物を室温にてバルーン圧下で12時間水素化した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を回収し、真空下で濃縮して、粗tert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-4-ピペリジル)カルバメート28-5 (350 mg、625.79 µmol、収率60.28%、純度70%)を黄色の粘着性の固体として得た。

【0594】

工程-5: ジ-tert-ブチル1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1, 2-ジカルボキシレートの調製:

30

DMF(4 mL)中の1-メチルシクロブタンカルボン酸6 (85 mg、744.69 µmol)の攪拌溶液にHATU(311.47 mg、819.16 µmol)を添加し、続いてDIPEA(192.49 mg、1.49 mmol、259.42 µL)及びtert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(4-フェニル-4-ピペリジル)カルバメート28-5 (291.55 mg、744.69 µmol)をアルゴン雰囲気下で添加した。反応混合物を室温で6時間攪拌した。氷冷水を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗tert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-フェニル-4-ピペリジル]カルバメート28-7 (300 mg、615.22 µmol、収率82.61%)を褐色の粘着性の固体として得た。この粗物質を次の工程に繰り越した。LC MS: ES+ 488.2。

40

【0595】

工程-6: (4-ヒドラジニル-4-フェニルピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロブチル)メタノンの調製:

tert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-フェニル-4-ピペリジル]カルバメート28-7 (600 mg、1.23 mmol)に4Mジオキサン-HCl(4 mL)を添加し、反応物を2時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、粗物質を得て、これをamberl

50

y s t-21 樹脂で処理し、粗 (4-ヒドラジノ-4-フェニル-1-ピペリジル) - (1-メチルシクロブチル) メタノン 28-8 (350 mg、864.57 μmol 、収率 70.27%、純度 80%) を褐色の粘着性の固体として得て、これを次の工程に繰り越した。

【0596】

工程-7: 1- (1- (1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) -4-フェニルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

トルエン (2.50 mL) 中のメタントリカルボアルデヒド 28-9 (100 mg、999.27 μmol) 及び (4-ヒドラジノ-4-フェニル-1-ピペリジル) - (1-メチルシクロブチル) メタノン 28-8 (124.76 mg、434.12 μmol) の溶液を 110 °C で 12 時間還流させた。溶媒を蒸発させ、粗物質を分取 TLC プレートによって精製して、1- [1- (1-メチルシクロブタンカルボニル) -4-フェニル-4-ピペリジル] ピラゾール-4-カルボアルデヒド 28-10 (25 mg、69.71 μmol 、収率 16.06%、純度 98%) を得た。LC MS: ES+ 352.5。

10

【0597】

工程-8: 2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (1- (1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) -4-フェニルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

化合物 172 を実施例 19 の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4- [[1- [1- (1-メチルシクロブタンカルボニル) -4-フェニル-4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (18 mg、27.71 μmol 、収率 7.57%、純度 93.71%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.59 (s, 1H)、7.55 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.25~7.19 (m, 3H)、7.13 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.04 (d, J=6.92 Hz, 1H)、6.92~6.88 (m, 3H)、5.05 (dd, J=12.52, 4.92 Hz, 1H)、4.42 (d, J=5.44 Hz, 1H)、4.24~4.22 (m, 1H)、4.52~4.50 (m, 1H)、2.95~2.55 (m, 6H)、2.45~2.20 (m, 5H)、2.02~2.01 (m, 1H)、1.99~1.90 (m, 1H)、1.78~1.76 (m, 2H)、1.61~1.59 (m, 1H)、1.33 (s, 3H); LC MS: ES+ 609.4。

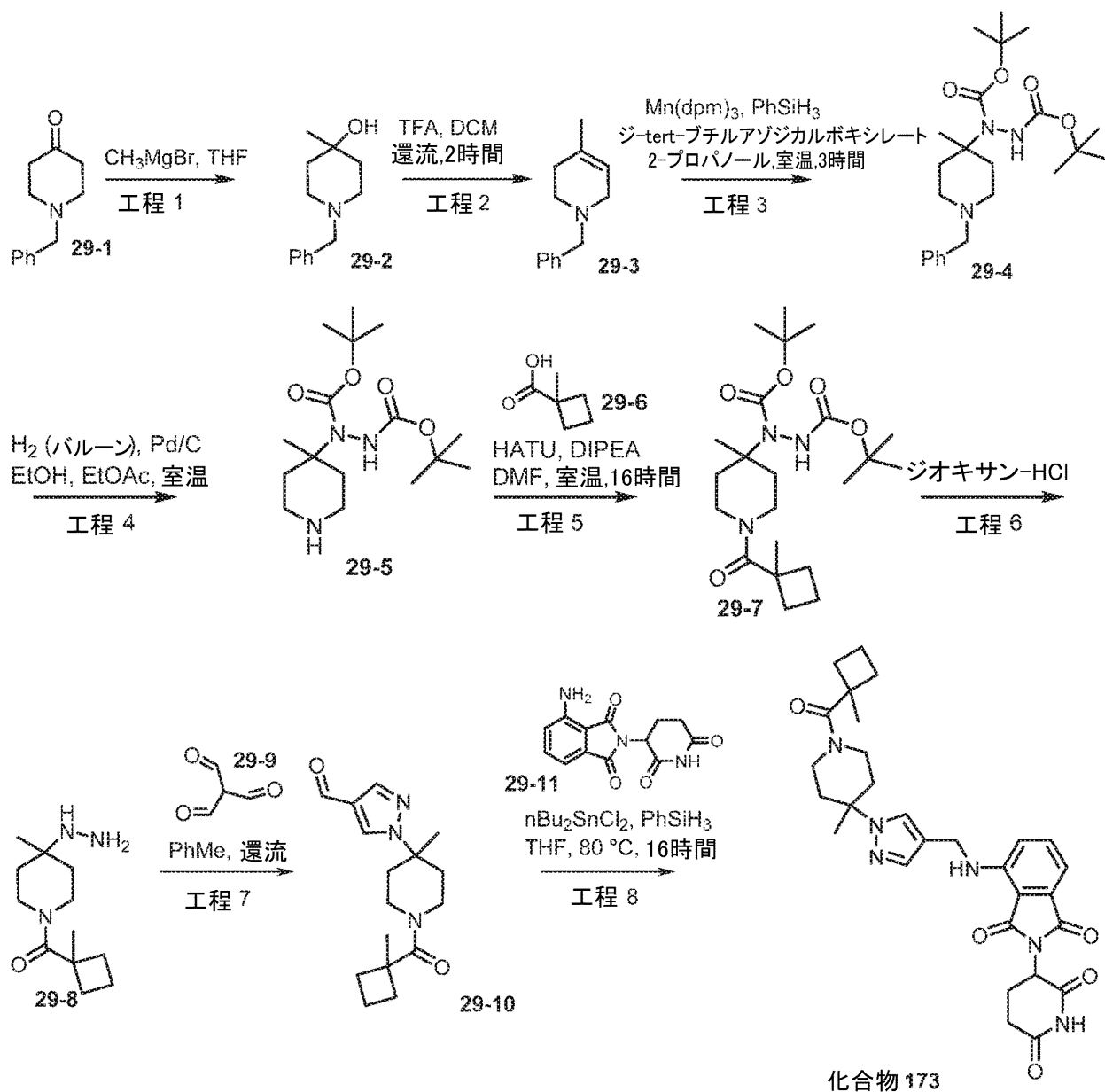
20

30

【0598】

実施例 29: 2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (4-メチル-1- (1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 173) の合成:

【化 2 7 4】



10

20

30

【0599】

工程-1: 1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-オールの調製:

THF (10 mL) 中の 1-ベンジルピペリジン-4-オン 29-1 (1 g、5.28 mmol、943.40 μL) の攪拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド (921.15 mg、7.93 mmol、894.32 μL) を -78°C で添加し、反応物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合物を飽和塩化ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチル (25 mL) で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮して、1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-4-オール 29-2 (850 mg、4.14 mmol、収率 78.36%) を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+269.4。

40

【0600】

工程-2: 1-ベンジル-4-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジンの調製:

TFA (10 mL) 中の 1-ベンジル-4-メチル-ピペリジン-4-オール 29-2 (2 g、9.74 mmol) の溶液を 50°C で 3 時間加熱した。反応混合物を室温で冷却し、氷水中に注いだ。水性部を NH_3 水溶液 (pH 約 10) で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を蒸発させ、粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、1-ベンジル-4-メチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン 29-3 (1.6 g、

50

5. 13 mmol、収率 52.62%、純度 60%) を淡黄色のゴム状物質として得た。
LC MS: ES+188.3。

【0601】

工程-3: ジ-tert-ブチル1-(1-ベンジル-4-メチルピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレートの調製:

2-プロパノール(10 mL)中の1-ベンジル-4-メチル-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン29-3(800 mg、4.27 mmol)の攪拌溶液に、フェニルシラン(462.24 mg、4.27 mmol)及び[(Z)-1-tert-ブチル-3-ヒドロキシ-4,4-ジメチル-ペンタ-2-エニリデン]オキシニウムマンガン(2.61 g、4.27 mmol)を0℃で添加し、続いてtert-ブチル(NE)-N-tert-ブトキシカルボニルイミノカルバメート(1.48 g、6.41 mmol)を添加した。反応混合物を同じ温度で6時間攪拌した。反応塊を蒸発させ、粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチルN-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメート29-4(600 mg、1.37 mmol、収率 32.14%、純度 96%)を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+420.0。

10

【0602】

工程-4: ジ-tert-ブチル1-(4-メチルピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレートの調製:

EtOH(5 mL)及び酢酸エチル(5 mL)中のtert-ブチルN-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメート29-4(400 mg、953.39 μmol)の攪拌溶液にパラジウム(101.46 mg、953.39 μmol)を添加し、反応物を室温にてバルーン圧下で12時間水素化した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を回収し、真空下で濃縮し、粗ジ-tert-ブチル1-(4-メチルピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレート29-5(290 mg、528.18 μmol、収率 55.40%、純度 60%)を褐色のゴム状物質として得て、これを直接次の工程で使用した。

20

【0603】

工程-5: ジ-tert-ブチル1-(4-メチル-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)ヒドラジン-1,2-ジカルボキシレートの調製:

DMF(4 mL)中の1-メチルシクロブタンカルボン酸29-6(200 mg、1.75 mmol)の攪拌溶液にHATU(732.86 mg、1.93 mmol)を添加し、続いてDIPEA(452.91 mg、3.50 mmol、610.39 μL)及びtert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-(4-メチル-4-ピペリジル)カルバメート29-5(577.24 mg、1.75 mmol)を不活性雰囲気下で添加した。反応混合物を6時間攪拌した後、氷冷水を反応混合物に添加し、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗tert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[4-メチル-1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]カルバメート29-7(250 mg、587.46 μmol、収率 33.53%)を粘着性の固体として得て、これを次の工程に繰り越した。

30

40

【0604】

工程-6: (4-ヒドラジニル-4-メチルピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロブチル)メタノンの調製:

tert-ブチルN-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-N-[4-メチル-1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]カルバメート29-7(250 mg、587.46 μmol)の溶液に4Mジオキサン-HCl(4 mL)を添加し、反応物を室温で8時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、粗物質を得て、これをamberlyst-21樹脂で処理して、(4-ヒドラジノ-4-メチル-1-ピペ

50

リジル) - (1-メチルシクロブチル) メタノン 29-8 (130 mg、496.58 μ mol、収率 84.53%) を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 226.3。

【0605】

工程-7: 1-(4-メチル-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

トルエン (5 mL) 中のメタントリカルボアルデヒド 29-9 (100 mg、999.27 μ mol) 及び (4-ヒドラジノ-4-メチル-1-ピペリジル) - (1-メチルシクロブチル) メタノン 29-8 (97.82 mg、434.12 μ mol) の混合溶液を 110°C で 12 時間還流させた。溶媒を蒸発させ、粗物質を分取 TLC プレートによって精製して、1-[4-メチル-1-(1-メチルシクロブタンカルボニル) -4-ピペリジル] ピラゾール-4-カルボアルデヒド 29-10 (35 mg、120.95 μ mol、収率 27.86%) を得た。LC MS: ES+ 290.2。

10

【0606】

工程-8: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4-((1-(4-メチル-1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

化合物 173 を実施例 19 の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) -4-[[1-[4-メチル-1-(1-メチルシクロブタンカルボニル) -4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1,3-ジオン (7.5 mg、13.36 μ mol、収率 11.06%、純度 97.39%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.92 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.58 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.16 (d, J=8.84 Hz, 1H)、7.04 (d, J=6.92 Hz, 1H)、6.78 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.37 (d, J=5.76 Hz, 2H)、3.69~3.65 (m, 1H)、3.09~3.08 (m, 2H)、2.89~2.86 (m, 1H)、2.59~2.55 (m, 2H)、2.42~2.32 (m, 4H)、2.03~1.88 (m, 2H)、1.77~1.75 (m, 4H)、1.61~1.60 (m, 2H)、1.38 (s, 3H)、1.32 (s, 3H); LC MS: ES+ 547.4。

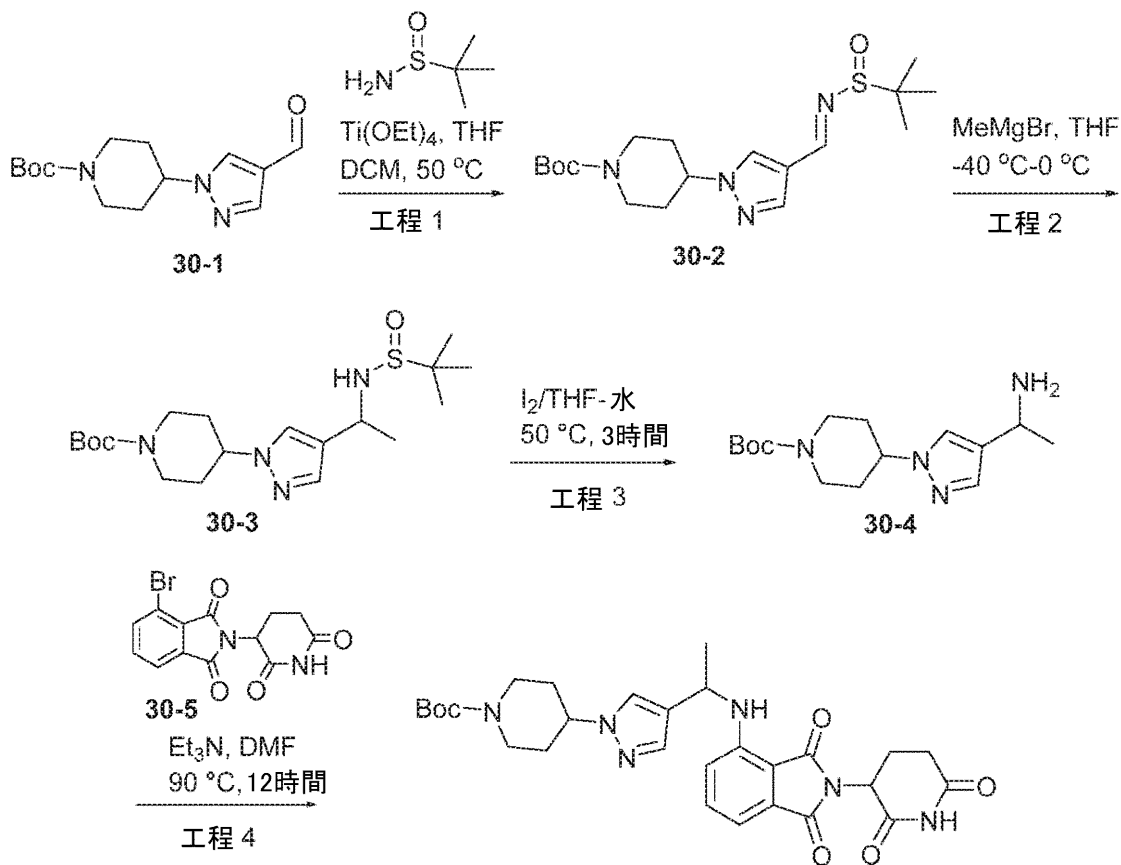
20

30

【0607】

実施例 30. tert-ブチル 4-(4-(1-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル) -1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) エチル) -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 174) の合成:

【化 2 7 5】



化合物 174

【0608】

工程-1: tert-ブチル(E)-4-(4-((tert-ブチルスルフィニル)イミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

調製:

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 30-1 (2 g、7.16 mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィナムド (954.56 mg、7.88 mmol) 及びエタノレートチタン(4+) (1.80 g、7.88 mmol、1.65 mL) の混合物を 50 °C で 12 時間攪拌した。反応物を水 (5 mL) でクエンチし、得られる懸濁液を短いシリカゲルパッド (200 メッシュ ~ 300 メッシュ) に通して濾過した。固体ケーキを酢酸エチルで洗浄し、分離した有機層をブラインで洗浄した。有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を石油エーテル/EtOAc (5:1) で溶出させるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[4-[(Z)-tert-ブチルスルフィニルイミノメチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 30-2 (2.2 g、5.23 mmol、収率 73.02%) を得た。LC MS: ES+ 383.2。

【0609】

工程-2: tert-ブチル 4-(4-(1-((tert-ブチルスルフィニル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-[(Z)-tert-ブチルスルフィニルイミノメチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 30-2 (800 mg、2.09 mmol) の攪拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド (364.59 mg、3.14 mmol、353.97 µL) を添加し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。氷冷水を反応混合物に添加し、酢酸エチルで抽出した。有機部分を分離し

、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、粗 *tert*-ブチル 4-[4-[1-(*tert*-ブチルスルフィニルアミノ)エチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 30-3 (630 mg、1.58 mmol、収率 75.58%) を得て、これを次の工程で使用した。

【0610】

工程-3: *tert*-ブチル 4-(4-(1-アミノエチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (5 mL) 及び水 (1 mL) 中の *tert*-ブチル 4-[4-[1-(*tert*-ブチルスルフィニルアミノ)エチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 30-3 (600 mg、1.51 mmol) の攪拌溶液に、分子ヨウ素 (38.21 mg、150.54 μ mol) を少量ずつ添加し、反応混合物を 50 °C で 3 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水でクエンチした。有機部分を分離し、真空下で濃縮し、*tert*-ブチル 4-[4-(1-アミノエチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 30-4 (400 mg、1.36 mmol、収率 90.26%) を得て、これを付加的に精製することなく次の工程で使用した。
LC MS: ES+ 295.4。

10

【0611】

工程-4: *tert*-ブチル 4-(4-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

20

DMF (3 mL) 中の 4-ブロモ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 30-5 (350 mg、1.04 mmol) 及び *tert*-ブチル 4-[4-(1-アミノエチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 30-4 (305.64 mg、1.04 mmol) の溶液に、N,N-ジエチルエタンアミン (105.05 mg、1.04 mmol、144.70 μ L) を添加し、反応物を 90 °C に加熱し、12 時間攪拌した。氷冷水を反応混合物に添加し、酢酸エチル (20 mL) で抽出した。有機部分を分離し、真空下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、*tert*-ブチル 4-[4-[1-[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]エチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 174) (100 mg、181.62 μ mol、収率 17.49%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.10 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.61~7.55 (m, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.17~7.14 (m, 1H)、7.05 (d, J=7.0 Hz, 1H)、6.42~6.40 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.96 Hz, 1H)、4.88~4.85 (m, 1H)、4.30~4.28 (m, 1H)、4.02~3.99 (m, 2H)、2.90~2.80 (m, 3H)、2.67~2.55 (m, 2H)、2.07~1.93 (m, 3H)、1.76~1.68 (m, 2H)、1.51 (d, J=6.4 Hz, 3H)、1.40 (s, 9H); LC MS: ES+ 551.3。

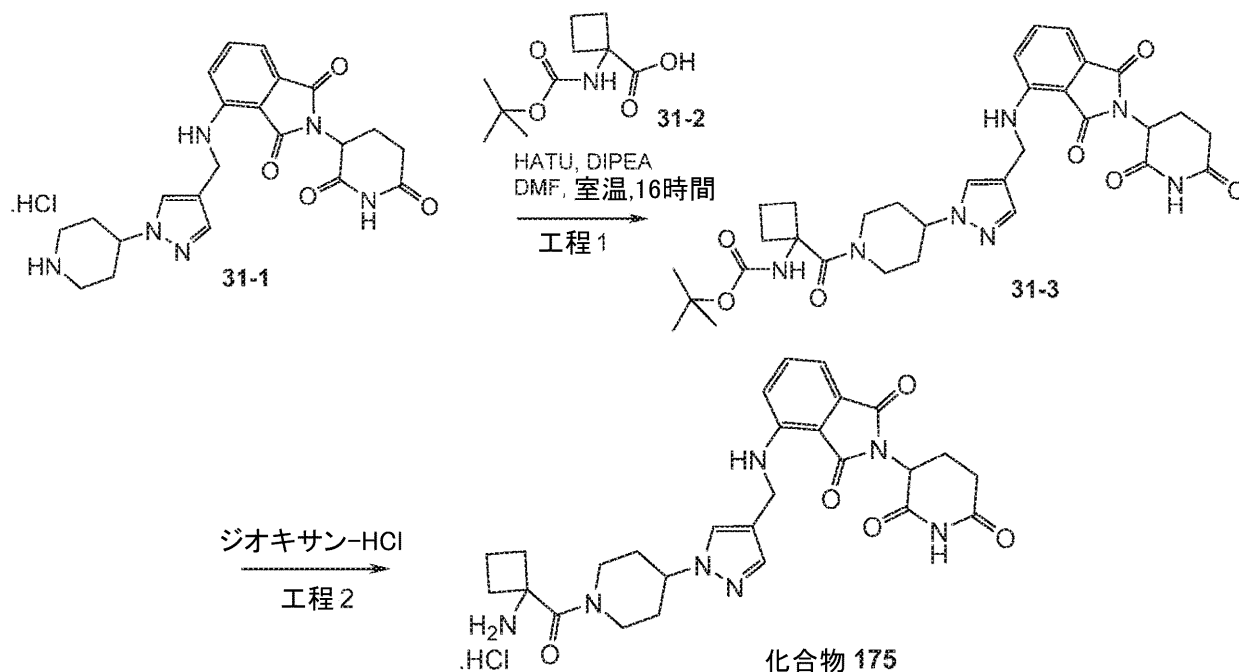
30

【0612】

40

実施例 31. *tert*-ブチル 4-(4-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 175) の合成:

【化 276】



10

【0613】

20

工程-1: {1-[4-(4-{[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-メチル}-ピラゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-シクロブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの調製:

DMF (2 mL) 中の 4-[[1-(1-クロロピペリジン-1-イウム-4-イル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 31-1 (250 mg, 528.63 μmol) の攪拌溶液に 1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブタンカルボン酸 31-2 (634.35 μmol)、続いて HATU (301.50 mg, 792.94 μmol) を添加し、反応混合物を 0℃ に冷却した。DIPEA (341.60 mg, 2.64 mmol、460.38 μL) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた粗生成物を分取 TLC プレート (DCM 中 3% の MeOH で溶出) によって精製して、{1-[4-(4-{[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-メチル}-ピラゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボニル]-シクロブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル 31-3 (170 mg, 268.27 μmol 、収率 50.75%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 634.4。

30

【0614】

40

工程-2: 4-({1-[1-(1-アミノ-シクロブタンカルボニル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル}-アミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン塩酸塩の調製:

ジオキサン (2 mL) 中の tert-ブチル N-[1-[4-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボニル]シクロブチル]カルバメート 31-3 (160 mg, 252.49 μmol) の攪拌溶液に、4 M ジオキサン-HCl (252.49 μmol 、2 mL) を 0℃ で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、4-[[1-[1-(1-アミノシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオ

50

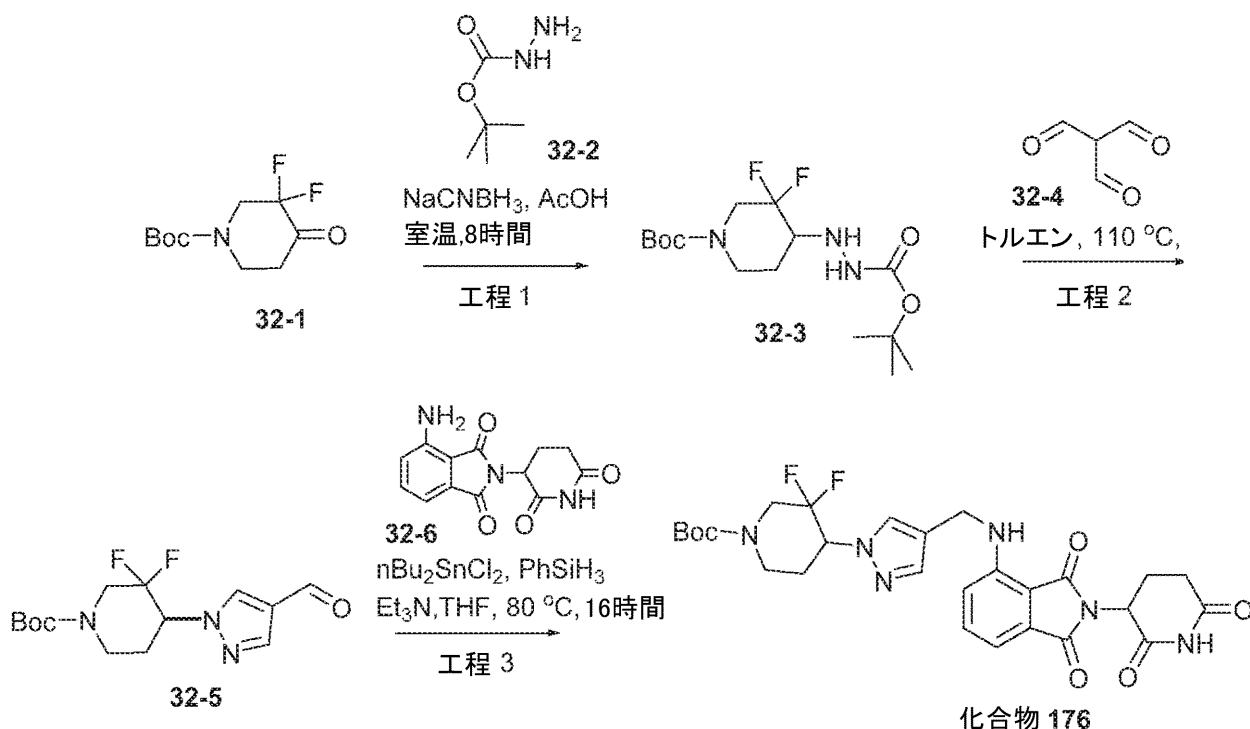
キソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン塩酸塩 (化合物 175) (115 mg、215.53 μmol 、収率 85.36%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、8.89~8.83 (br s, 2H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.76 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.82 (br, 1H)、5.04 (dd, J=12.68, 5.24 Hz, 1H)、4.38~4.37 (m, 2H)、4.12~3.92 (m, 2H)、3.03~3.02 (m, 2H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.74~2.67 (m, 2H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.33~2.32 (m, 2H)、2.20~2.15 (m, 1H)、2.03~2.01 (m, 3H)、1.88~1.79 (m, 3H); LC MS: ES+ 534.3。

10

【0615】

実施例 32. tert-ブチル 4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 176) の合成:

【化277】



20

30

【0616】

工程-1: tert-ブチル (S)-3,3-ジフルオロ-4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

40

酢酸 (3 mL) 中の tert-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレート 32-1 (200 mg、850.24 μmol) 及び tert-ブチル N-アミノカルバメート 32-2 (449.48 mg、3.40 mmol、165.29 μL) の溶液を室温で 10 分間攪拌し、続いてナトリウムシアノボラミド (349.64 mg、850.24 μmol) を添加した。反応物を 8 時間攪拌した後、DCM (20 mL) で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。有機部分を分離し、水及びブラインで洗浄した。分離後に有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗 tert-ブチル 4-(2-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート 32-3 (250 mg、711.46 μmol 、収率 83.68%) を得て、これを次の工程に粗物質として使用した。

50

【0617】

工程-2: tert-ブチル(S)-3, 3-ジフルオロ-4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

トルエン中の tert-ブチル 4-(2-tert-ブトキシカルボニルヒドラジノ)-3, 3-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート 32-3 (120 mg、341.50 μmol) 及びメタントリカルボアルデヒド (34.18 mg、341.50 μmol) の溶液を 110°C で 12 時間還流させた。溶媒を蒸発させ、tert-ブチル(S)-3, 3-ジフルオロ-4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (60.00 mg、190.29 μmol) を粗物質として得て、これを全く精製せずに直接次の工程で使用了。

10

【0618】

工程-3: tert-ブチル 4-(4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3, 3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

化合物 176 を実施例 19 の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、tert-ブチル 4-[4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-3, 3-ジフルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (18.0 mg、31.44 μmol 、収率 16.52%) を黄色の固体として得た。1H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.82 (s, 1H)、7.58~7.53 (m, 2H)、7.16 (d, J=8.44 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.88~6.86 (m, 1H)、5.04~5.02 (m, 2H)、4.40~4.38 (m, 2H)、4.22~4.00 (m, 2H)、3.04~3.00 (m, 2H)、2.92~2.82 (m, 1H)、2.62~2.55 (m, 2H)、2.32~2.12 (m, 1H)、2.03~2.01 (m, 2H)、1.41 (s, 9H); LC MS: ES- 571.4。

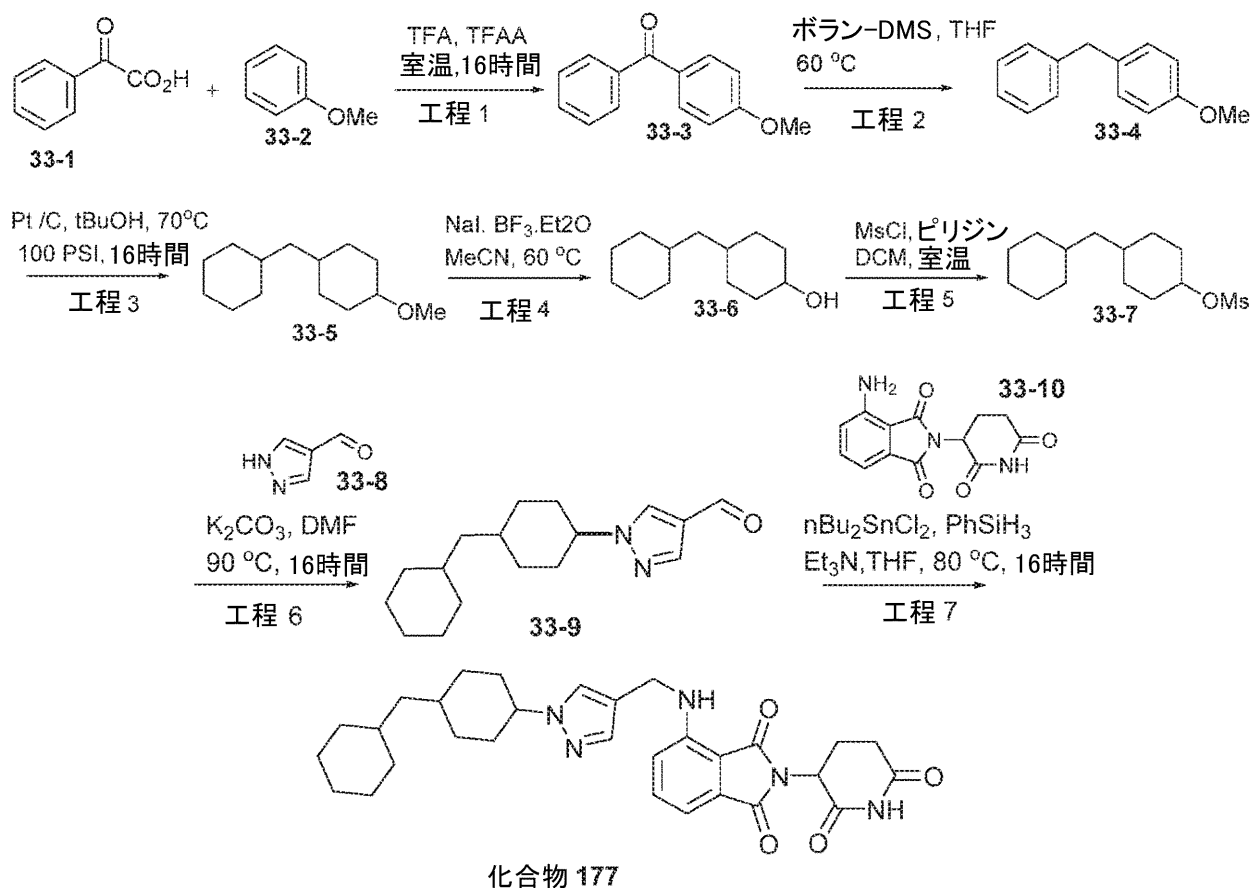
20

【0619】

実施例 33. 4-(4-(1-(4-(シクロヘキシルメチル)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 177) の合成:

30

【化 2 7 8】



10

20

【0 6 2 0】

工程-1：(4-メトキシフェニル) (フェニル) メタノンの調製：

2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (14.80 g、129.80 mmol、10 mL) 中の安息香酸 1 (1 g、8.19 mmol、757.58 μ L) 及びアニソール 2 (885.50 mg、8.19 mmol、890.84 μ L) の混合物を (2, 2, 2-トリフルオロアセチル) 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (171.99 mg、818.86 μ mol、115.43 μ L) の存在下で 12 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去して、(4-メトキシフェニル) -フェニル-メタノン 33-3 (1.3 g、6.13 mmol、収率 74.80%) を得た。LC MS: ES+ 213.2。

30

【0 6 2 1】

工程-2：1-ベンジル-4-メトキシベンゼンの調製：

THF (12 mL) 中の (4-メトキシフェニル) -フェニル-メタノン 33-3 (1 g、4.71 mmol) の溶液に、ボラン；メチルスルファニルメタン (357.93 mg、4.71 mmol、446.86 μ L) を 0 °C で添加し、反応物を 60 °C に加熱し、12 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、メタノールでクエンチし、再び 60 °C で 30 分間加熱した。次いで、反応塊を真空下で濃縮し、ジエチルエーテル (20 mL) に再溶解した。有機部分を水/ブラインで洗浄し、分離し、濃縮して、1-ベンジル-4-メトキシベンゼン 33-4 (900 mg、4.54 mmol、収率 96.35%) を得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 7.30~7.25 (m, 2H)、7.20~7.15 (m, 3H)、7.12~7.09 (m, 2H)、6.84~6.81 (m, 2H)、3.92 (s, 2H)、3.77 (s, 3H)；

40

【0 6 2 2】

工程-3：1-(シクロヘキシルメチル)-4-メトキシシクロヘキサンの調製：

EtOH (20 mL) 中の 1-ベンジル-4-メトキシベンゼン 33-4 (850 mg、4.29 mmol) の攪拌溶液を 5% 白金炭素 (platinum on carbon) (500 mg

50

）の存在下で80℃のオートクレーブ内において50 atmの圧力下で12時間水素化した。完了後に反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を回収し、真空下で濃縮して、1-（シクロヘキシルメチル）-4-メトキシシクロヘキサン33-5（700 mg、3.33 mmol、収率77.62%）を得た。

【0623】

工程-4：4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキサン-1-オールの調製：

アセトニトリル（2 mL）中の1-（シクロヘキシルメチル）-4-メトキシシクロヘキサン33-5（200 mg、950.77 μ mol）の攪拌溶液に、ヨードナトリウム（285.03 mg、1.90 mmol、77.66 μ L）及びジエチルオキシニオ（トリフルオロ）ボラヌイド（269.88 mg、1.90 mmol）を室温で添加した。添加の完了後に反応混合物を70℃で5時間加熱した後、ジエチルエーテル（15 mL）で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。エーテル層を分離し、チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄した。分離後に有機部分を真空下で濃縮し、4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキサン-1-オール33-6（200 mg、1.02 mmol）を得て、これを次の工程に繰り越した。

【0624】

工程-5：4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシルメタンスルホネートの調製：

DCM（5 mL）中の4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキサノール33-6（200 mg、1.02 mmol）の攪拌溶液に4-メチルベンゼンスルホニルクロリド（291.32 mg、1.53 mmol）、続いてトリエチルアミン（206.17 mg、2.04 mmol、283.97 μ L）を添加した。反応物を室温で6時間攪拌した後、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチした。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮し、粗[4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシル]4-メチルベンゼンスルホネート33-7（250 mg、713.24 μ mol、収率70.01%）を得て、これを直接次の工程で使用した。

【0625】

工程-6：1-（4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製：

DMF（2 mL）中の1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド33-8（50 mg、520.36 μ mol）の攪拌溶液に、99%無水炭酸カリウム（143.83 mg、1.04 mmol、62.81 μ L）を添加し、反応物を60℃で10分間加熱し、続いて[4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシル]4-メチルベンゼンスルホネート33-7（182.39 mg、520.36 μ mol）を添加した。反応混合物を同じ温度で12時間攪拌し、次いで室温に冷却した後、氷冷水を添加した。水性部分を酢酸エチルで抽出し、分離し、濃縮し、粗1-[4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシル]ピラゾール-4-カルボアルデヒド33-9（80 mg、291.55 μ mol、収率56.03%）を得て、これを直接次の工程で使用した。

【0626】

工程-7：4-（（（1-（4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）アミノ）-2-（2,6-ジオキソペリジン-3-イル）イソインドリン-1,3-ジオンの調製：

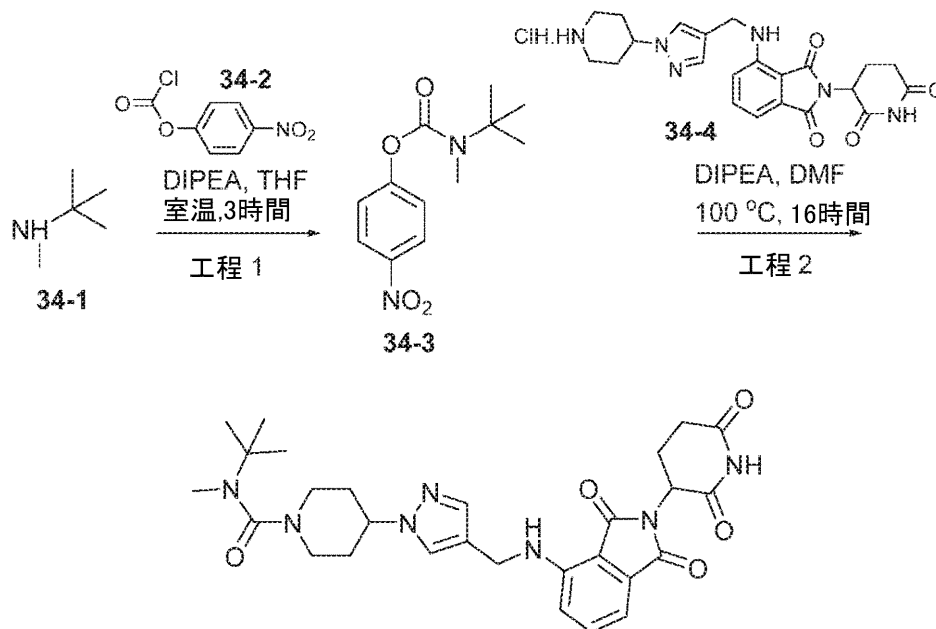
化合物177を実施例19の一般的還元的アミノ化手順に従って合成し、4-[[1-[4-（シクロヘキシルメチル）シクロヘキシル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-（2,6-ジオキソ-3-ペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン（15 mg、28.21 μ mol、収率9.68%）を黄色の固体として得た。1H NMR（d6-DMSO, 400 MHz） δ 11.08（s, 1H）、7.72（s, 1H）、7.57（t, J=7.8 Hz, 1H）、7.41（s, 1H）、7.15（d, J=8.6 Hz, 1H）、7.03（d, J=7.04 Hz, 1H）、6.79~6.77（m, 1H）、5.06~5.03（m, 1H）、4.36~4.34（m, 2H）、4.04~4.02（m, 1H）、2.95~2.85（m, 1H）、2.60~2.55（m

, 2 H)、2.02~1.95 (m, 4 H)、1.82~1.45 (m, 8 H)、1.40~0.75 (m, 10 H); LC MS: ES+532.3。

【0627】

実施例34: N-(tert-ブチル)-4-(4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルペリジン-1-カルボキサミド (化合物178) の合成:

【化279】



化合物178

【0628】

工程-1: 4-ニトロフェニルtert-ブチル(メチル)カルバメートの調製:

THF (4 mL) 中のN, 2-ジメチルプロパン-2-アミン34-1 (200.0 mg、2.29 mmol、275.10 μ L) 及び(4-ニトロフェニル)カルボノクロリデート34-2 (508.75 mg、2.52 mmol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (444.83 mg、3.44 mmol、599.50 μ L) を低温条件下で添加し、反応物を室温で2時間攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水及びブライン溶液で洗浄した。有機画分を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これを(0%→30%の酢酸エチル-ヘキサン)を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、(4-ニトロフェニル)N-tert-ブチル-N-メチルカルバメート34-3 (460.0 mg、1.82 mmol、収率79.47%) をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+253.3。

【0629】

工程-2: N-(tert-ブチル)-4-(4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-N-メチルペリジン-1-カルボキサミドの調製:

DMF (1.5 mL) 中の4-[[1-(1-クロロ-4-ペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン34-3 (149.98 mg、317.13 μ mol) 及び(4-ニトロフェニル)N-tert-ブチル-N-メチルカルバメート (80.0 mg、317.13 μ mol) の攪拌溶液にN, N-ジイソプロピルアミン (96.27 mg、951.38 μ mol、134.08 μ L) を添加し、反応混合物を100 °Cで16時間加熱し

た。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液及び水で洗浄し、有機画分を分離した。有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これを分取TLCプレート法によって精製して、N-tert-ブチル-4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-N-メチル-ピペリジン-1-カルボキサミド(化合物178)(20.0mg、34.93 μ mol、収率11.02%、純度96%、000)を黄色の固体として得た。¹H NMR(d₆-DMSO, 400MHz) δ ; 11.09(s, 1H)、7.78(s, 1H)、7.57(t, J=7.72Hz, 1H)、7.45(s, 1H)、7.16(d, J=8.52Hz, 1H)、7.03(d, J=7.08Hz, 1H)、6.82~6.81(m, 1H)、5.04(dd, J=12.2, 5.24Hz, 1H)、4.36(d, J=5.44Hz, 2H)、4.28~4.25(m, 1H)、3.73~3.69(m, 2H)、2.91~2.78(m, 3H)、2.70(s, 3H)、2.67~2.55(m, 2H)、2.01~2.00(m, 1H)、1.94~1.92(m, 2H)、1.81~1.73(m, 2H)、1.24(s, 9H); LC MS: ES+550.4。

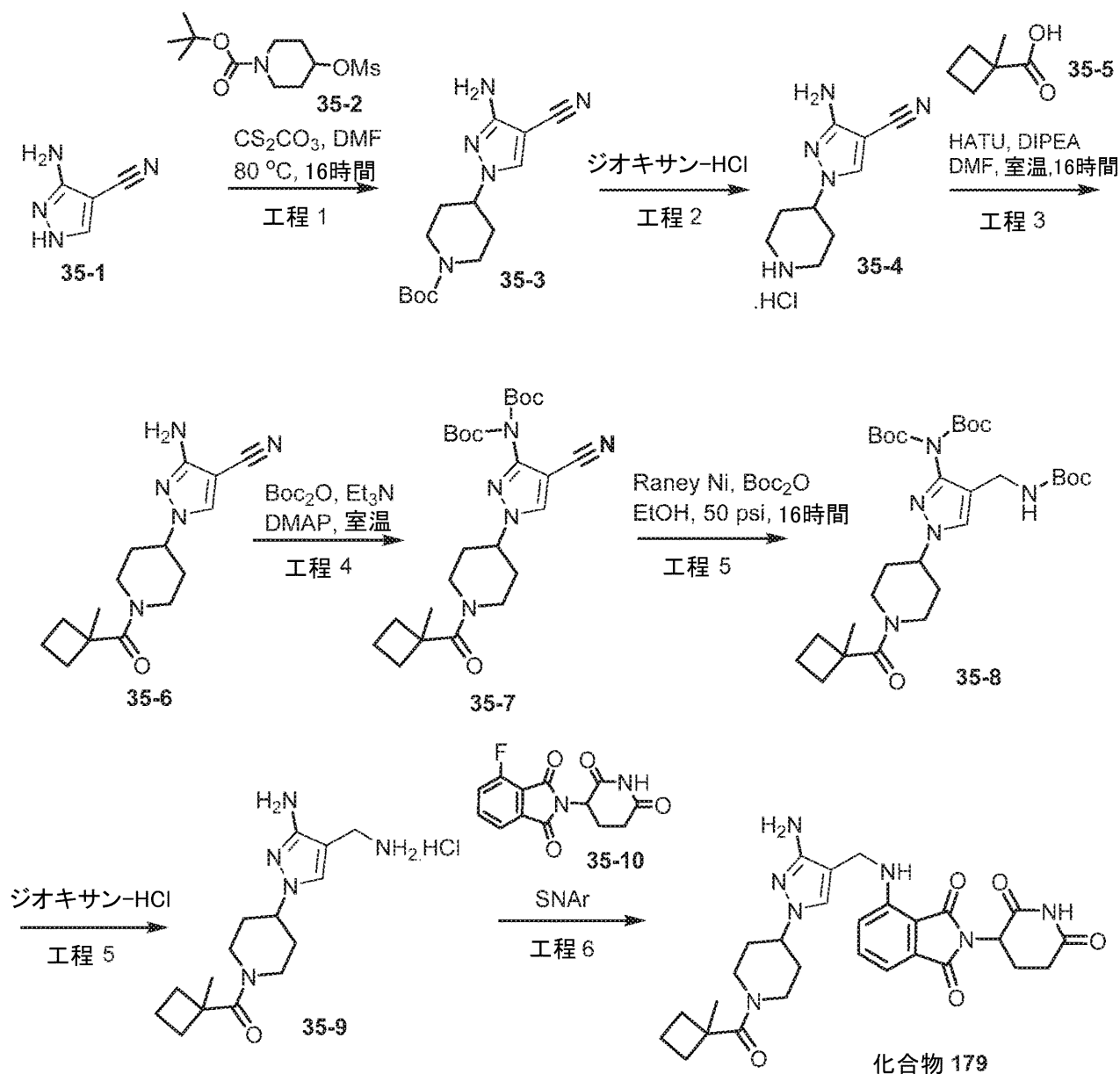
10

【0630】

実施例35: 4-(3-アミノ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物179)の合成:

20

【化 280】



10

20

30

【0631】

工程-1: tert-ブチル 4-(3-アミノ-4-シアノ-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

DMF (25 mL) 中の 3-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル 35-1 (3 g、27.75 mmol) 及び tert-ブチル 4-メチルスルホニルオキシピペリジン-1-カルボキシレート 35-2 (9.30 g、33.30 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (27.13 g、83.26 mmol) を添加した。反応物を 80°C で 16 時間加熱した後、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗生成物を得て、これを (3% EtOAc / DCM) で溶出させるシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(3-アミノ-4-シアノ-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 35-3 (1.7 g、5.83 mmol、収率 21.03%) を白色の固体として得た。LC MS: ES+ 292.2。

40

【0632】

工程-2: 3-アミノ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル塩酸塩の調製:

ジオキサン (2.0 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-アミノ-4-シアノ-ピラ

50

ゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 35-3 (1 g、3.43 mmol) の攪拌懸濁液に、4 M ジオキサン-HCl (3 mL) を 0 °C で添加し、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、ジエチルエーテルで洗浄して、3-アミノ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル塩酸塩 35-4 (500 mg、1.87 mmol、収率 54.38%、純度 85%) を得る。

¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 9.15~9.14 (m, 1H)、8.97~8.96 (m, 1H)、8.16 (s, 1H)、4.27~4.22 (m, 1H)、3.35~3.31 (m, 2H)、3.01~2.97 (m, 2H)、2.09~2.00 (m, 4H) ;

【0633】

工程-3: 3-アミノ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルの調製:

DMF (3 mL) 中の 1-メチルシクロブタンカルボン酸 35-5 (481.25 mg、4.22 mmol) 及び 3-アミノ-1-(4-ピペリジル) ピラゾール-4-カルボニトリル塩酸塩 35-4 (800.0 mg、3.51 mmol) の攪拌溶液に、DIPEA (2.27 g、17.57 mmol、3.06 mL) を 0 °C で添加した。反応混合物を 0 °C で 10 分間攪拌し、HATU (2.00 g、5.27 mmol) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、(ジクロロメタン中 0%→2%のメタノール) で溶出させるコンビフラッシュによって精製して、3-アミノ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボニトリル 35-6 (600 mg、1.98 mmol、収率 56.46%、純度 95%、000) を粘着性の液体として得た。LC MS: ES + 288.2。

【0634】

工程-4: tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-シアノ-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-3-イル]カルバメートの調製:

THF (5 mL) 中の 3-アミノ-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-4-カルボニトリル 35-6 (400.0 mg、1.39 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (281.71 mg、2.78 mmol、388.03 µL) を低温条件下で添加し、続いて boc-無水物 (911.40 mg、4.18 mmol、958.36 µL) 及び DMAP (34.01 mg、278.40 µmol) を添加した。反応物を室温で 16 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水及びブライン溶液で洗浄した。有機画分を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを (0%→30%の酢酸エチル-DCM) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-シアノ-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-3-イル]カルバメート 35-7 (210.0 mg、430.69 µmol、収率 30.94%) を無色のゴム状物質として得た。LC MS: ES + 488.4。

【0635】

工程-5: tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イルカルバメートの調製: エタノール (5.0 mL) 中の tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-シアノ-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-3-イル]カルバメート 35-7 (210.0 mg、430.69 µmol) 及び ジ-tert-ブチルジカーボネート (188.00 mg、861.38 µmol、197.68 µL) の攪拌溶液をアルゴン雰囲気下で 15 分間脱ガスし、続いてラ

10

20

30

40

50

ネーN i (36.90mg、430.69 μ mol)を添加した。反応物をparrシェーカー内において50psiで16時間攪拌した後、セライトベッドで濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これを(0%→2%のMeOH-DCM)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル(tert-ブトキシカルボニル)(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル)カルバメート35-8(150.0mg、253.49 μ mol、収率58.86%)を無色のゴム状物質として得た。LC MS:ES+592.6。

【0636】

工程-6: (4-(3-アミノ-4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロブチル)メタノン塩酸塩の調製:

ジオキサン(1mL)中のtert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-[4-[tert-ブトキシカルボニルアミノ)メチル]-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-3-イル]カルバメート35-8(150.0mg、253.49 μ mol)の攪拌溶液にジオキサン中の塩酸(253.49 μ mol、4mL)を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた固体をエーテル及びペンタンで洗浄して、(4-(3-アミノ-4-(アミノメチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロブチル)メタノン塩酸塩35-9(120.0mg、329.39 μ mol、収率129.94%)を黄色の固体として得た。LC MS:ES+292.2。

【0637】

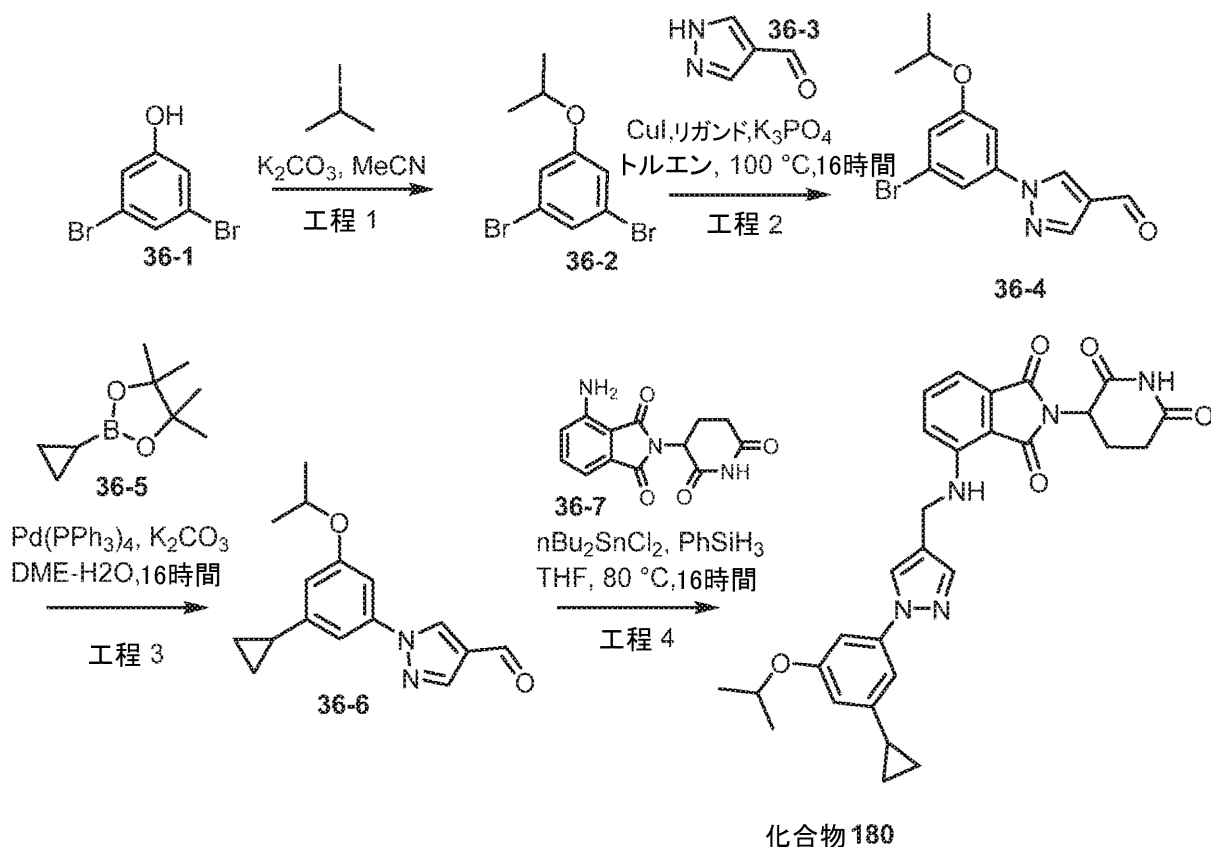
工程-7: 4-((3-アミノ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

NMP(1.5mL)中の[4-[3-(クロロアミノ)-4-[(クロロアミノ)メチル]ピラゾール-1-イル]-1-ピペリジル)-(1-メチルシクロブチル)メタノン35-9(130.0mg、356.84 μ mol)、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロイソインドリン-1,3-ジオン10(98.57mg、356.84 μ mol)の攪拌溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(138.36mg、1.07mmol、186.46 μ L)を添加し、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、有機画分を分離した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを2%MeOH-酢酸エチル中でプレートを展開する分取TLCプレート法によって精製して、4-[3-アミノ-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物179)(12.0mg、20.82 μ mol、収率5.83%、純度95%、000)を黄色の固体として得た。¹H NMR(d6-DMSO, 400MHz) δ 11.08(s, 1H)、7.56(t, J=7.78Hz, 1H)、7.47(s, 1H)、7.16(d, J=8.4Hz, 1H)、7.01(d, J=7.04Hz, 1H)、6.79~6.77(m, 1H)、5.03(dd, J=12.96, 5.92Hz, 1H)、4.73(s, 2H)、4.37~4.35(m, 1H)、4.18(d, J=5.24Hz, 2H)、4.04~4.01(m, 1H)、3.57~3.56(m, 1H)、3.05~3.03(m, 1H)、2.87~2.84(m, 1H)、2.66~2.56(m, 2H)、2.42~2.32(m, 3H)、2.02~1.98(m, 1H)、1.89~1.87(m, 3H)、1.80~1.78(m, 2H)、1.61~1.58(m, 3H)、1.33(s, 3H); LC MS:ES+549.5。

【0638】

実施例36. 4-{[1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン

－ 3 － イル）－ イソインドール－ 1， 3－ ジオン（化合物 180）の合成：
【化 281】



【0639】

工程－ 1： 1， 3－ ジブromo－ 5－ イソプロポキシベンゼンの調製：

DMF（15 mL）中の 3， 5－ ジブromoフェノール（3 g、11.91 mmol）の攪拌溶液に、炭酸カリウム（3.29 g、23.82 mmol、1.44 mL）を室温で添加し、反応物を 30 分間攪拌した。この反応混合物に 2－ヨードプロパン（2.43 g、14.29 mmol、1.43 mL）を滴加し、得られる反応混合物を 80 °C～90 °C で攪拌した。TLC（酢酸エチル：n－ヘキサン（1：9）の移動相）により出発物質が 5 時間後に消費されたことが確認され、その時点で反応物を氷水スラリーでクエンチし、有機物を酢酸エチル（50 mL×3）によって抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗反応塊を得て、これをコンビフラッシュ（ヘキサン中 2 %→3 %の酢酸エチルで溶出）を用いるカラムクロマトグラフィーに供して、1， 3－ ジブromo－ 5－ イソプロポキシベンゼン（3.2 g、10.88 mmol、収率 91.40 %）を透明な液体として得た。m/z = 293。

【0640】

工程－ 2： 1－（3－ブromo－5－イソプロポキシフェニル）－1H－ピラゾール－4－カルボアルデヒドの調製：

トルエン（15 mL）中の 1， 3－ ジブromo－ 5－ イソプロポキシベンゼン（500 mg、1.70 mmol）の攪拌溶液に、1H－ピラゾール－4－カルボアルデヒド（179.77 mg、1.87 mmol）及び無水リン酸三カリウム（722.05 mg、3.40 mmol）を添加し、反応物を N₂ で 10 分間脱ガスした。ヨウ化銅（I）（64.78 mg、340.16 μmol、11.53 μL）及び N，N'－ジメチルシクロヘキサン－1， 2－ジアミン（48.38 mg、340.16 μmol）を反応物に添加し、反応物を再び 10 分間脱ガスした。反応物を封管内において 130 °C に 16 時間加熱し、その時点で TLC により生成物の形成が確認された。反応物を冷却し、水及び EtOAc で希釈した。有機物を分離し、水性部を EtOAc で抽出した。合わせた有機物を水及

10

20

30

40

50

びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗化合物を得て、これをヘキサン中20%→50%のEtOAcを用いるコンビフラッシュによって精製して、1-(3-ブロモ-5-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(190mg、583.84 μmol 、収率34.33%、純度95%、000)を褐色の固体として得た。 $m/z=309$ 。

【0641】

工程-3: 1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DME(15mL)中の1-(3-ブロモ-5-イソプロポキシフェニル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド(420mg、1.36mmol)、2-シクロプロピル-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(273.95mg、1.63mmol、297.12 μL)及び炭酸カリウム(2M、4.79mL)の混合物を脱ガスし、続いてパラジウム(0)テトラキス(トリフェニルホスフィン)(78.49mg、67.93 μmol)を添加した。反応物をアルゴン下で95℃に16時間加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。水層を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機物を Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮し、粗生成物を得て、これをヘキサン中20%→50%のEtOAcを用いてコンビフラッシュによって精製し、1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(210mg、543.79 μmol 、収率40.03%、純度70%、000)を粘着性のゲルとして得た。 $m/z=270$ 。

【0642】

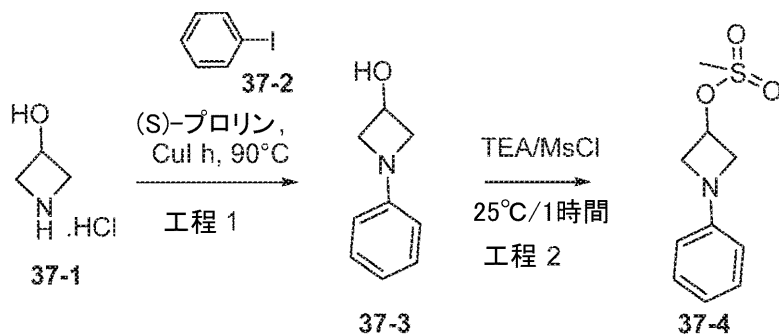
工程-4: 4-{[1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオンの調製:

THF(2mL)中の1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)ピラゾール-4-カルボアルデヒド(80mg、295.94 μmol)及び4-アミノ-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン(80.86mg、295.94 μmol)の攪拌溶液にジブチルスズジクロリド(107.90mg、355.13 μmol 、79.34 μL)を添加し、続いてフェニルシラン(32.02mg、295.94 μmol 、36.47 μL)を添加した。反応物を還流温度で16時間加熱し、その時点でTLC及びLCMSにより生成物の形成が確認された。反応物を冷却し、水でクエンチし、EtOAcで抽出した。合わせた有機物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗物質をヘキサン中30%→80%のEtOAcを用いるコンビフラッシュによって精製し、分取HPLCによって再精製して、4-{[1-(3-シクロプロピル-5-イソプロポキシフェニル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ}-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン(27mg、50.34 μmol 、収率17.01%、純度98.37%、000)(化合物180)を黄色の固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.1(bs, 1H)、8.52(s, 1H)、7.71(s, 1H)、7.59(t, $J=8\text{Hz}$, 1H)、7.18(d, $J=8\text{Hz}$, 1H)、7.09(s, 1H)、7.05~7.03(m, 2H)、6.97(t, $J=8\text{Hz}$, 1H)、6.53(s, 1H)、5.08~5.03(m, 1H)、4.68~4.65(m, 1H)、4.46(d, $J=8\text{Hz}$, 2H)、2.88~2.85(m, 1H)、2.60~2.50(m, 2H)、2.03~2.01(m, 1H)、1.95~1.91(m, 1H)、1.28(d, $J=8\text{Hz}$, 6H)、0.97~0.92(m, 2H)、0.75~0.72(m, 2H)。LCMS(ES+)=528.2[M+H]⁺。

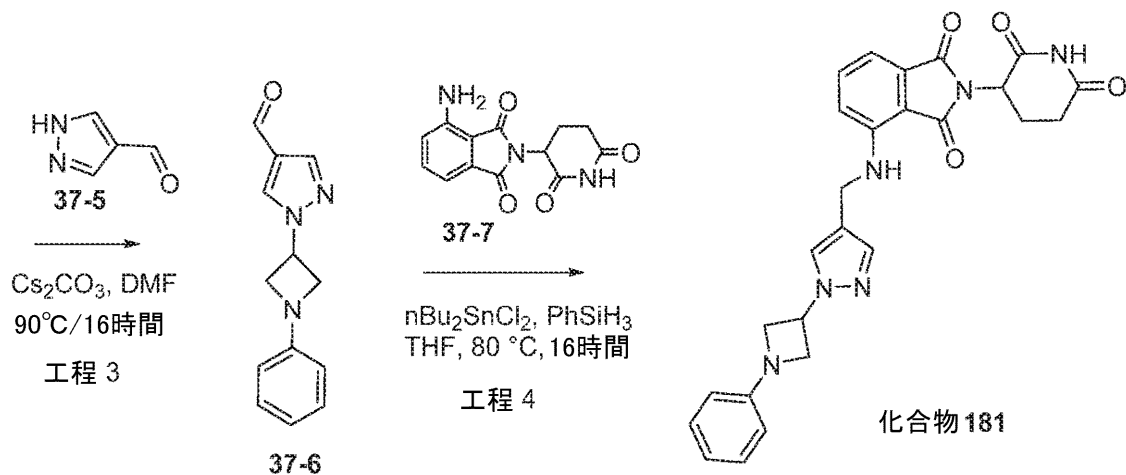
【0643】

実施例37. 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-{[1-(1-フェニル-アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イルメチル]-アミノ}-イソインドール-1, 3-ジオン(化合物181)の合成

【化 2 8 2】



10



20

【0 6 4 4】

工程-1：1-フェニルアゼチジン-3-オール の調製：

封管内でヨードベンゼンの溶液（1 g、4.90 mmol、546.45 μL）、アゼチジン-3-オールの塩酸塩（1.07 g、14.71 mmol、0.21）及びプロリン（112.87 mg、980.35 μmol）をDMSO（10 mL）と混合した。炭酸カリウム（3.39 g、24.51 mmol、1.48 mL）及びヨウ化銅（I）（93.35 mg、490.18 μmol、16.61 μL）を添加し、管をテフロン加工キャップで密閉した。反応混合物を90°Cに16時間加熱した。出発物質の消費後に反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これをコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン中30%の酢酸エチルを用いる）によって精製して、1-フェニルアゼチジン-3-オール（650 mg、4.14 mmol、収率84.44%、純度95%、0.00）を無色の粘着性の液体として得た。LCMS（ES+）=150.0 [M+H]⁺。

30

【0 6 4 5】

工程-2：メタンスルホン酸1-フェニルアゼチジン-3-イルエステルの調製：

DCM（10 mL）中の1-フェニルアゼチジン-3-オール（600 mg、4.02 mmol）の攪拌溶液にトリエチルアミン（813.92 mg、8.04 mmol、1.12 mL）を添加し、反応混合物を25°Cに1時間加熱した。出発物質の消費後に反応塊を水で希釈し、DCMで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗メタンスルホン酸1-フェニルアゼチジン-3-イルエステル（900 mg、3.92 mmol、収率97.48%、純度99%、0.00）を無色の液体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LCMS（ES+）=228.0 [M+H]⁺。

40

【0 6 4 6】

工程-3：1-（1-フェニルアゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製：

DMF（10 mL）中の（1-フェニルアゼチジン-3-イル）メタンスルホネート（

50

500 mg、2.20 mmol) 及び 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (317.08 mg、3.30 mmol) の攪拌溶液に、炭酸セシウム (1.43 g、4.40 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C に 16 時間加熱した。出発物質の消費後に反応塊を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗物質をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン中 30 % の酢酸エチルを用いる) によって精製して、1- (1-フェニルアゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (300 mg、1.23 mmol、収率 55.80 %、純度 93 %、000) を淡黄色の固体として得た。LCMS (ES+) = 227.8 [M+H] +

【0647】

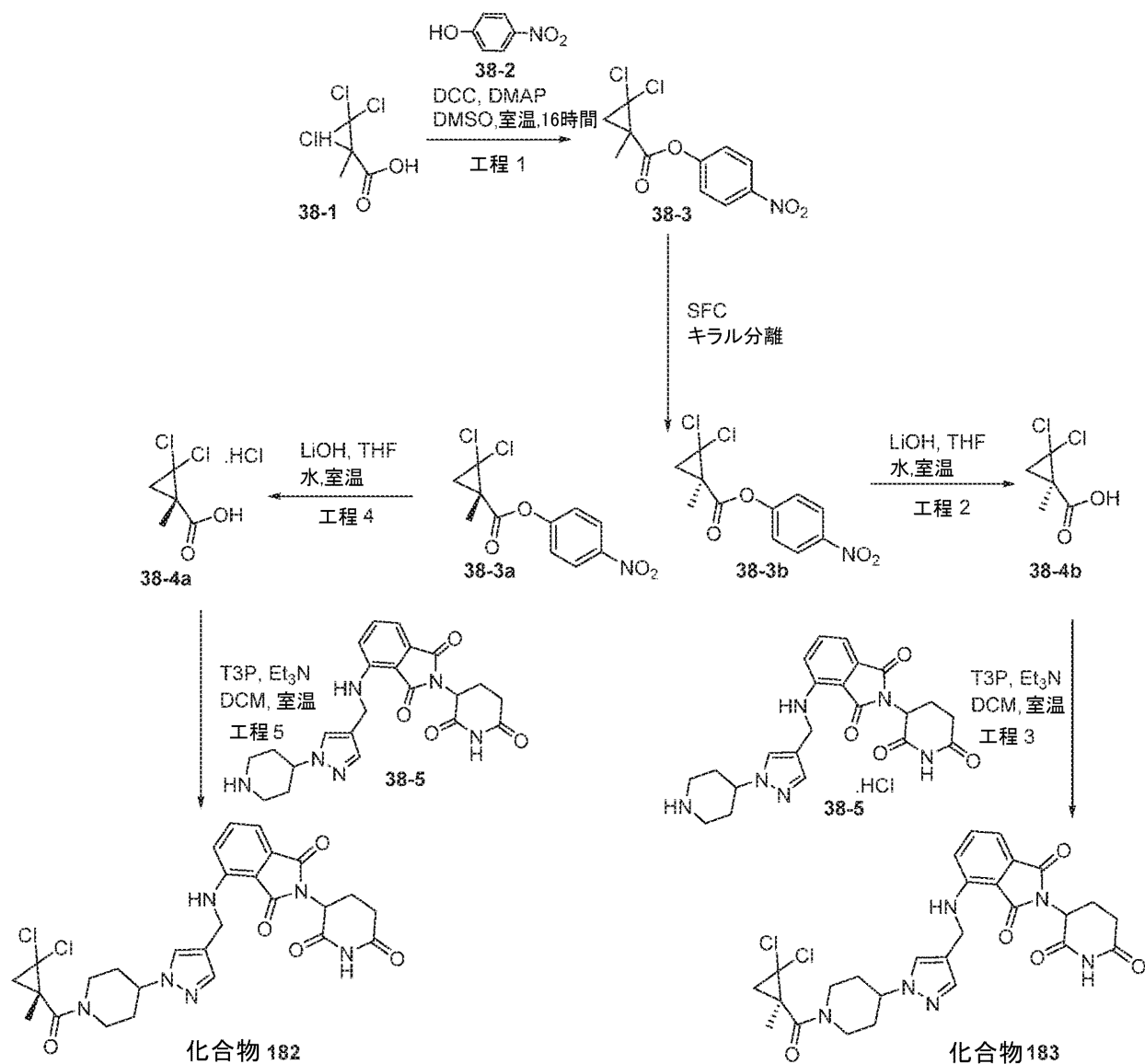
工程-4: 2- (2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル) -4- { [1- (1-フェニルアゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イルメチル] -アミノ} -イソインドール-1, 3-ジオンの調製:

封管内で THF (10 mL) 中の 1- (1-フェニルアゼチジン-3-イル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド (200 mg、880.04 μ mol) 及び 4-アミノ-2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (240.47 mg、880.04 μ mol、108.59 μ L) 及び ジブチルスズジクロリド (320.88 mg、1.06 mmol、235.94 μ L) を添加した。反応混合物を 70 °C に 16 時間加熱した。出発物質の消費後に過剰な溶媒を減圧下で蒸発させ、反応塊を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、粗生成物を得た。この粗物質を prep-HPLC によって精製して、2- (2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル) -4- { [1- (1-フェニルアゼチジン-3-イル) -1H-ピラゾール-4-イルメチル] -アミノ} -イソインドール-1, 3-ジオン (化合物 181) (28 mg、56.06 μ mol、収率 6.37 %、純度 97.01 %、000) を黄色の固体として得た。LCMS (ES+) = 485.5 [M+H] +。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.08 (br s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.58~7.55 (m, 2H)、7.21~7.14 (m, 3H)、7.04~7.02 (d, 1H)、6.89 (m, 1H)、6.72 (t, 1H)、6.50~6.48 (d, 2H)、5.34 (t, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.39~4.37 (d, 2H)、4.26 (t, 2H)、4.02 (t, 2H)、2.87 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.03~2.01 (m, 1H)。

【0648】

実施例 38. 4- (((1- (1- (R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 182) 及び 4- (((1- (1- (S)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 183) の合成:

【化 2 8 3】



10

20

30

【0 6 4 9】

工程-1：4-ニトロフェニル 2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシレートの調製：

DMSO (20.0 mL) 中の 2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボン酸 38-1 (1 g、5.92 mmol) の攪拌溶液に 4-ニトロフェノール 38-2 (987.72 mg、7.10 mmol)、DMAP (722.86 mg、5.92 mmol) 及び DCC (1.46 g、7.10 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。次いで、反応物をエーテルで希釈し、有機部を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。次いで、粗物質を (0% → 10% の酢酸エチル/ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-ニトロフェニル 2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシレート 38-3 (1.2 g、4.14 mmol、69.91%) を得た。次いで、化合物 38-3 を MeOH に溶解し、ヘキサン/エタノール/IP アミン (80:20:0.1) の移動相及び 1.0 mL/分の流量で Chiralpak IG (4.6 × 250 mm) 5 μ を用いる SFC キラル分離により分離して、4-ニトロフェニル (R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシレート 38-3b (250 mg、e e-100%) 及び 4-ニトロフェニル (S)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボキシレート 38-3a (250 mg、e e-98.32%) を得た。38-3b: ¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.33 (d, J = 9

40

50

． 04 Hz, 2H)、7.49 (d, J=9.04 Hz, 2H)、2.37 (d, J=8.12 Hz, 1H)、1.99 (d, J=8.04 Hz, 1H)、1.70 (s, 3H)
 38-3a: ¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 8.33 (d, J=9.04 Hz, 2H)、7.49 (d, J=9.04 Hz, 2H)、2.37 (d, J=8.12 Hz, 1H)、1.99 (d, J=8.04 Hz, 1H)、1.70 (s, 3H)
 。

【0650】

工程-2: (R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸の調製:

THF (8 mL) 中の (4-ニトロフェニル) (1R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボキシレート 38-3b (250.00 mg、861.77 μmol) の攪拌溶液を 0℃ に冷却し、水 (2 mL) に溶解した 98% 水酸化リチウム一水和物 (43.40 mg、1.03 mmol、28.74 μL) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水溶液を pH 約 4 まで 1N HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、(1R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボン酸 38-4b (140 mg、828.37 μmol、収率 96.12%) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0651】

工程-3: 4-((1-(1-(1-(R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

DCM (10 mL) 中の 4-[[1-(1-クロロピペリジン-1-イル)-4-イル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン 38-5 (200 mg、422.90 μmol) の攪拌溶液に (1R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボン酸 38-4b (85.77 mg、507.48 μmol)、続いてトリエチルアミン (171.17 mg、1.69 mmol、235.78 μL) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、続いて水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた粗生成物を DCM 中 2.5% の MeOH で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-[[1-[1-[1-(R)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボニル]-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 182) (105 mg、178.74 μmol、収率 42.26%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.82 (d, J=3.76 Hz, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.48 (d, J=4.96 Hz, 1H)、7.16 (d, J=8.56 Hz, 1H)、7.04 (d, J=6.88 Hz, 1H)、6.84~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=13.04, 5.32 Hz, 1H)、4.46~4.34 (m, 4H)、3.92~3.75 (m, 1H)、3.47~3.31 (m, 1H)、2.92~2.82 (m, 2H)、2.62~2.55 (m, 2H)、2.20~2.16 (m, 1H)、2.07~1.85 (m, 4H)、1.67~1.63 (m, 2H)、1.48 (d, J=12.84 Hz, 3H); LC MS: ES+ 587.2。

【0652】

工程-4: (S)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボン酸の調製:

THF (8 mL) 中の (4-ニトロフェニル) (1S)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパンカルボキシレート 38-3a (250.00 mg、861.77 μmol)

o 1) の攪拌溶液を 0℃ に冷却し、水 (2 mL) に溶解した 98% 水酸化リチウム一水和物 (43.40 mg、1.03 mmol、28.74 μL) を添加した。反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。水溶液を pH 約 4 まで 1N HCl で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、(1S)-2, 2-ジクロロ-1-メチル-シクロプロパンカルボン酸 38-4a (140 mg、828.37 μmol、収率 96.12%) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。

【0653】

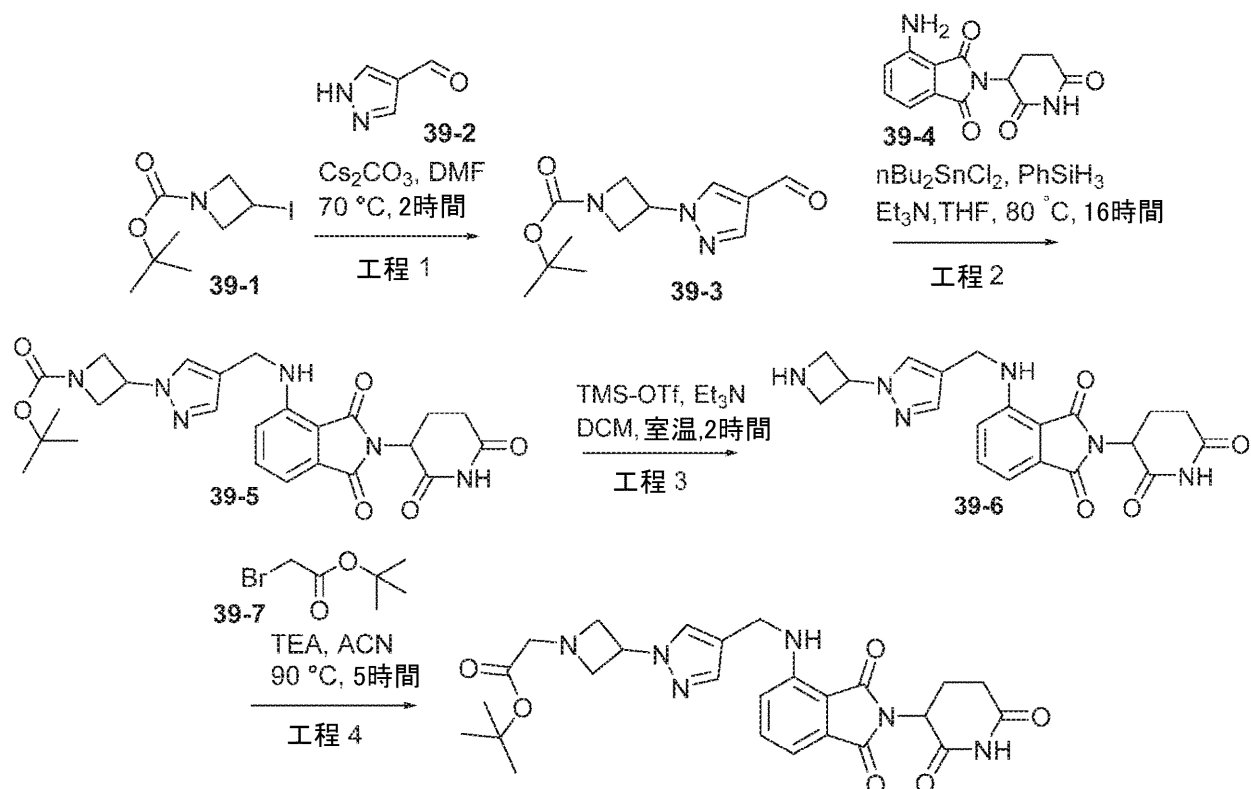
工程-5: 4-((1-(1-(1-(S)-2, 2-ジクロロ-1-メチルシクロプロパン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

DCM (2 mL) 中の 4-[[1-(1-クロロピペリジン-1-イル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン 38-5 (200 mg、422.90 μmol) の攪拌溶液に (1S)-2, 2-ジクロロ-1-メチル-シクロプロパンカルボン酸 38-4a (85.77 mg、507.48 μmol)、続いてトリエチルアミン (171.17 mg、1.69 mmol、235.78 μL) を 0℃ で添加し、反応混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた粗生成物を DCM 中 2.5% の MeOH で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-[[1-[1-[1-(S)-2, 2-ジクロロ-1-メチル-シクロプロパンカルボニル]-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 183) (105 mg、178.74 μmol、収率 42.26%) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.82 (d, J=3.76 Hz, 1H)、7.59~7.55 (m, 1H)、7.48 (d, J=4.96 Hz, 1H)、7.16 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.04 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.84~6.79 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 5.0 Hz, 1H)、4.46~4.34 (m, 4H)、3.92~3.75 (m, 1H)、3.47~3.31 (m, 1H)、2.92~2.82 (m, 2H)、2.62~2.55 (m, 2H)、2.20~2.16 (m, 1H)、2.07~1.85 (m, 4H)、1.67~1.63 (m, 2H)、1.48 (d, J=12.84 Hz, 3H); LC MS: ES+ 587.2。

【0654】

実施例 39. tert-ブチル 2-(3-(4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)アセテート (化合物 184) の合成:

【化 2 8 4】



10

20

【0655】

工程-1: tert-ブチル 3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製:

DMF (10 mL) 中の 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 39-2 (1 g、10.41 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチル 3-ヨードアゼチジン-1-カルボキシレート 39-1 (2.95 g、10.41 mmol) 及び炭酸セシウム (5.09 g、15.61 mmol) を添加し、反応混合物を 90°C で 16 時間加熱した。揮発性物質を除去し、残渣を水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機部を Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これをカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 39-3 (2 g、7.88 mmol、収率 75.71%、純度 99%、000) をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+ 252.0。

30

【0656】

工程-2: tert-ブチル 3-(4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (3 mL) 中の 4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 39-4 (500 mg、1.83 mmol) 及び tert-ブチル 3-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 39-3 (459.81 mg、1.83 mmol) の攪拌溶液に、ブチルスズペンタクロリド (516.36 mg、1.83 mmol、305.54 μL)、続いてフェニルシラン (198.01 mg、1.83 mmol) を室温で添加した。添加の完了後に反応混合物を 80°C で 12 時間加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗物質を得て、これを (50% EtOAc:ヘキサン) で溶出させることによるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 3-(4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート 39-5 (500 mg、747.26

40

50

μmol 、収率 40.84%、純度 76%、000) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+509.4。

【0657】

工程-3: 4-((1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

DCM (8 mL) 中の tert-ブチル 3-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]アゼチジン-1-カルボキシレート 39-5 (400 mg、786.59 μmol) の攪拌溶液に、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (262.24 mg、1.18 mmol、228.03 μL) 及び TEA (119.39 mg、1.18 mmol、164.45 μL) を 0°C で添加した。反応物を室温で 2 時間攪拌した後、水でクエンチし、DCM 中 10% の MeOH で抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させて、粗 4-((1-(アゼチジン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン 39-6 (320 mg、783.53 μmol 、収率 99.61%、純度、000) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+409.2。

10

【0658】

工程-4: tert-ブチル 2-(3-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)アセテートの調製:

ACN (7 mL) 中の 4-[1-(アゼチジン-3-イル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 39-6 (320 mg、783.53 μmol) の攪拌溶液に、tert-ブチル 2-プロモアセテート 39-7 (168.11 mg、861.88 μmol 、126.40 μL) 及び TEA (79.29 mg、783.53 μmol 、109.21 μL) を添加した。反応混合物を 90°C で 5 時間攪拌した。揮発性物質を除去し、残渣を水及び酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機部を Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗物質を得て、これを prep-TLC によって精製して、tert-ブチル 2-(3-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)アゼチジン-1-イル)アセテート (化合物 184) (18 mg、32.77 μmol 、収率 4.18%、純度 95.14%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.86 (s, 1H)、7.56 (t, J=7.84 Hz, 1H)、7.51 (s, 1H)、7.14 (d, J=8.64 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.88~6.85 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.28 Hz, 1H)、4.99~4.95 (m, 1H)、4.39~4.36 (m, 2H)、3.80~3.75 (m, 2H)、3.45~3.43 (m, 2H)、3.26~3.23 (m, 2H)、2.91~2.83 (m, 1H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.03~2.00 (m, 1H)、1.39 (s, 9H); LC MS: ES+523.3。

20

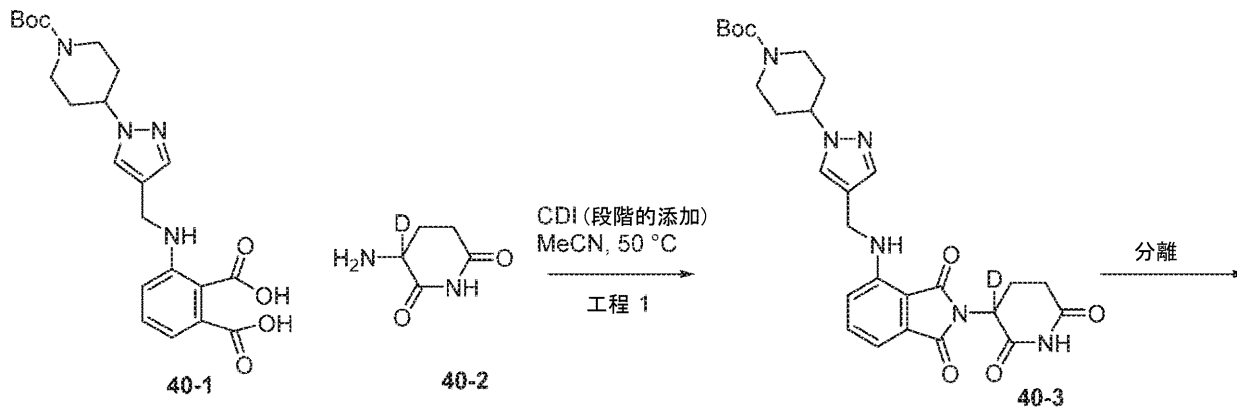
30

40

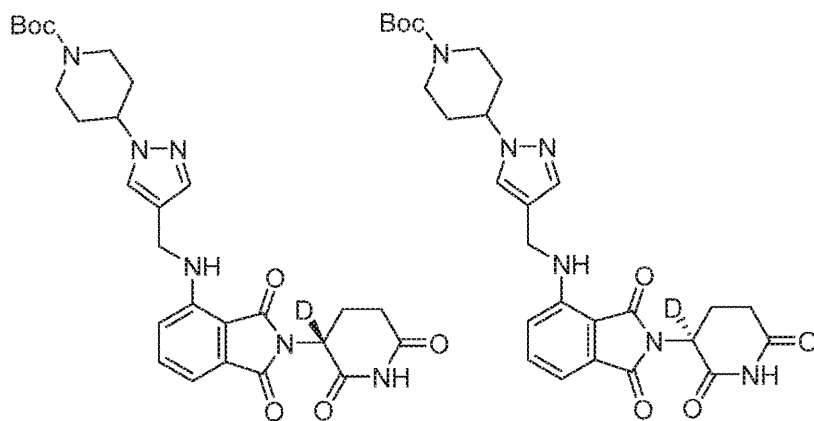
【0659】

実施例 40. tert-ブチル 4-[4-[[[2-[(3R)-3-ジュウテリオ-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 185) 及び tert-ブチル 4-[4-[[[2-[(3S)-3-ジュウテリオ-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 186) の合成:

【化 2 8 5】



10



20

化合物 186

化合物 185

【0 6 6 0】

工程-1: tert-ブチル 4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル-3-d)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

ACN (3 mL) 中の 3-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]フタル酸 40-1 (150.0 mg、337.47 μmol) の攪拌溶液に、カルボニルジイミダゾール (71.14 mg、438.72 μmol) を 45 $^{\circ}\text{C}$ で添加し、加熱を 20 分間続けた。次いで、反応混合物を室温に冷却し、カルボニルジイミダゾール (71.14 mg、438.72 μmol)、続いて 3-(アミノ)-3-ジュウテリオ-ピペリジン-2,6-ジオン 40-2 (83.83 mg、506.21 μmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。TLC 及び LCMS により生成物の形成が確認された。反応混合物にカルボニルジイミダゾール (82.08 mg、506.21 μmol) を更に添加し、反応物を室温で 2 時間、次いで 50 $^{\circ}\text{C}$ で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機画分を分離した。次いで、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これを (0% $\rightarrow$ 1% の MeOH-DCM) を用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[4-[[[2-[(3R)-3-ジュウテリオ-2,6-ジオキソ-3-ピペリジル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 185) (50

30

40

50

. 0 mg、93.01 μ mol、収率27.56%)を(60%のD-取込み、ピーク1、最初に溶出、%ee-99.74)で(^1H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.79 (t, J=5.54 Hz, 1H)、5.06~5.03 (m, 0.4H)、4.36~4.26 (m, 3H)、4.02~3.98 (m, 2H)、2.92~2.83 (m, 3H)、2.66~2.53 (m, 2H)、2.03~1.92 (m, 3H)、1.76~1.67 (m, 2H)、1.40 (s, 9H); LC MS: ES+538.4)、またtert-ブチル4-[4-[[[2-[(3S)-3-ジウテリオ-2,6-ジオキソ-3-ペリジル]-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ペリジン-1-カルボキシレート(化合物186)(45.0 mg、83.71 μ mol、収率24.80%)を(60%のD-取込み、ピーク2、2番目に溶出、%ee-93.08)で(^1H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.45 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.52 Hz, 1H)、7.03 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.79 (t, J=5.54 Hz, 1H)、5.06~5.03 (m, 0.4H)、4.36~4.26 (m, 3H)、4.02~3.98 (m, 2H)、2.92~2.83 (m, 3H)、2.66~2.53 (m, 2H)、2.03~1.92 (m, 3H)、1.76~1.67 (m, 2H)、1.40 (s, 9H); LC MS: ES+538.4)、どちらも黄色の固体として得た。

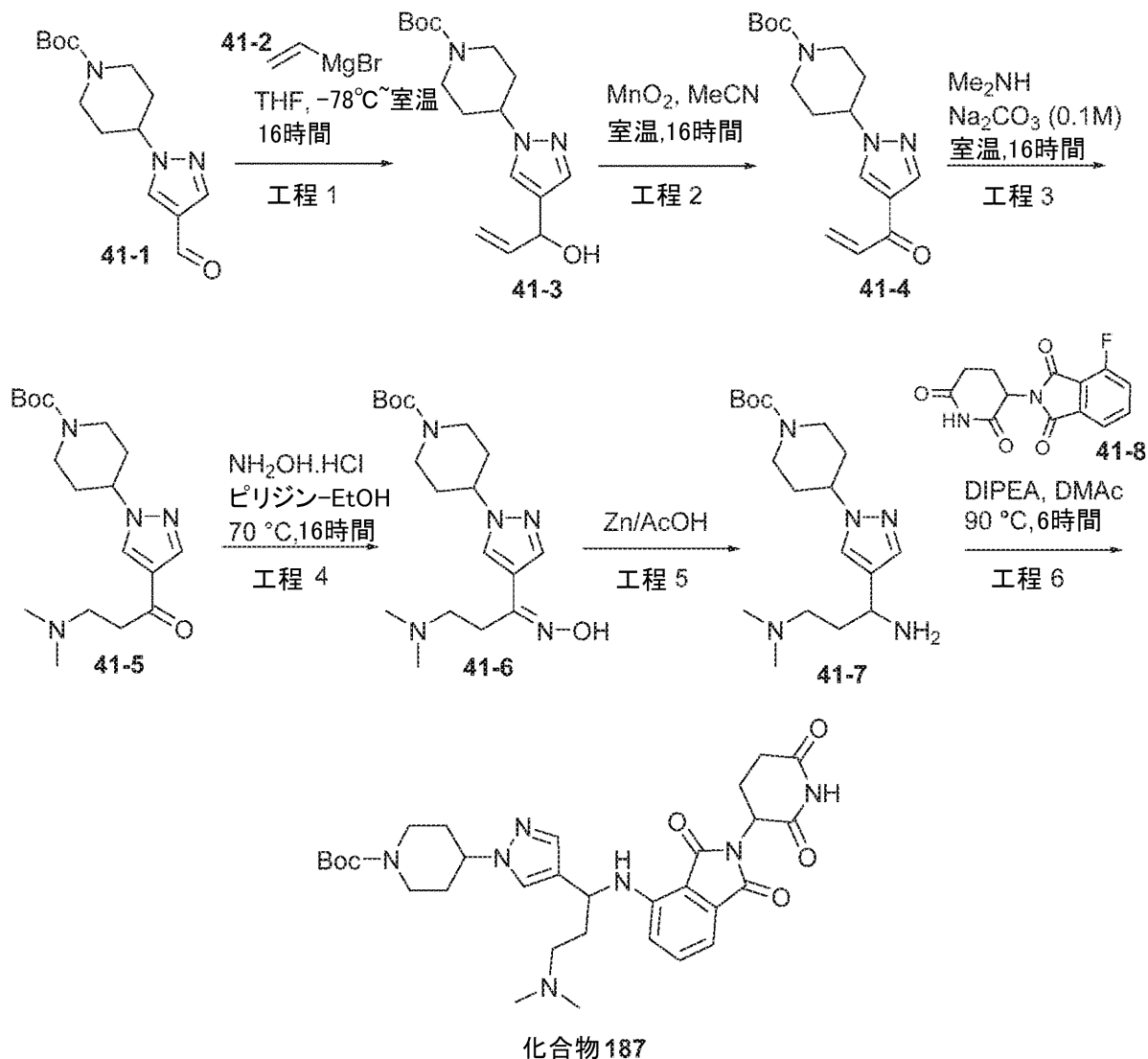
10

20

【0661】

実施例41. tert-ブチル4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-1-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-1-イル)ペリジン-1-カルボキシレート(化合物187)の合成:

【化 2 8 6】



10

20

30

【0 6 6 2】

工程-1: tert-ブチル 4- (4- (1-ヒドロシアリル) -1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

THF (50 mL) 中の tert-ブチル 4- (4-ホルミルピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 41-1 (2 g、7.16 mmol) の攪拌溶液に、臭化ビニルマグネシウム 41-2 (1M、10.74 mL) を -78°C で添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ; ヘキサン中30%の酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル 4- [4- (1-ヒドロシアリル) ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 41-3 (1.7 g、5.53 mmol、収率 77.24%) を得た。 ^1H NMR (d_6 -DMSO, 400 MHz) δ 7.60 (s, 1H)、7.30 (s, 1H)、6.04~5.95 (m, 1H)、5.22~5.17 (m, 2H)、5.04~4.99 (m, 2H)、4.31~4.25 (m, 1H)、4.05~4.00 (m, 2H)、2.90~2.85 (m, 2H)、1.95~1.92 (m, 2H)、1.77~1.69 (m, 2H)、1.40 (s, 9H);

40

【0 6 6 3】

工程-2: tert-ブチル 4- (4-アクリロイル-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

アセトニトリル (25 mL) 中の tert-ブチル 4- [4- (1-ヒドロシアリル

50

）ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 41-3 (1.6 g、5.21 mmol) の攪拌溶液に酸化マンガン (2.58 g、36.44 mmol) を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。次いで、濾液を水及び飽和重炭酸ナトリウム水溶液、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗物質をヘキサン中30%→40%のEtOAcでのコンビフラッシュカラムによって精製して、tert-ブチル4-(4-プロパー-2-エノイルピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 41-4 (900 mg、2.95 mmol、収率56.62%) を白色の固体として得た。LC MS: ES+306.2。

【0664】

10

工程-3: tert-ブチル4-(4-(3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

水(10 mL)中のtert-ブチル4-(4-プロパー-2-エノイルピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 41-4 (900 mg、2.95 mmol) の攪拌溶液に、N-メチルメタンアミン(2 M、1.23 mL)及び(0.1 M)炭酸ナトリウム(2.46 mmol、2.73 mL)を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。層を分離し、有機部を硫酸ナトリウムで乾燥させた。有機部分を濃縮して、tert-ブチル4-[4-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 41-5 (600 mg、1.71 mmol、収率69.71%) を粗物質として得た。LC MS: ES+351.4。

20

【0665】

工程-4: tert-ブチル(Z)-4-(4-(3-(ジメチルアミノ)-1-(ヒドロキシイミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

エタノール(4 mL)中のtert-ブチル4-[4-[3-(ジメチルアミノ)プロパノイル]ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 41-5 (200.0 mg、570.69 µmol) の攪拌溶液に、ヒドロキシルアミン塩酸塩(79.32 mg、1.14 mmol、47.49 µL)及びピリジン(1 mL)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物中の溶媒を減圧下で蒸発させ、エーテル及びペンタンで洗浄して、tert-ブチル4-[4-[(E)-C-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-ヒドロキシーカルボニミドイル]ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 41-6 (200.0 mg、547.24 µmol、収率95.89%) をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+366.4。

30

【0666】

工程-5: tert-ブチル4-(4-(1-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

酢酸(5 mL)中のtert-ブチル4-[4-[(E)-C-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-N-ヒドロキシーカルボニミドイル]ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 41-6 (350.0 mg、957.67 µmol) の攪拌溶液に亜鉛(313.11 mg、4.79 mmol、43.85 µL)を添加し、反応混合物を60℃で24時間加熱した。反応混合物をセライトベッドで濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、ペンタンで洗浄し、粗化合物を得て、これを5 mL/分の流量及び20分間の実行時間でLYMC: YMC-Actus Triart C-18 (250×20 mm、5 µm) H₂O-T-WATERカラムを用いる逆相分取HPLC(溶媒A: ACN; 溶媒B: NaHCO₃)によって精製して、tert-ブチル4-(4-(1-アミノ-3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 41-7 (52.0 mg、147.94 µmol、収率15.45%) を無色のゴム状物質として単離した。LC MS: ES+352.4。

40

【0667】

50

工程－６：tert-ブチル４－（４－（３－（ジメチルアミノ）－１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）－１H-ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製：

NMP（１．０mL）中のtert-ブチル４－〔４－〔１－アミノ－３－（ジメチルアミノ）プロピル〕ピラゾール－１－イル〕ピペリジン－１－カルボキシレート４１－７（４０．０mg、１１３．８０μmol）の攪拌溶液にN，N-ジイソプロピルエチルアミン（３６．７７mg、２８４．５１μmol、４９．５６μL）、続いて２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－４－フルオロイソインドリン－１，３－ジオン４１－８（３４．５８mg、１２５．１８μmol）を添加した。反応物を９０℃で１６時間加熱した後、酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム溶液、水で洗浄した。有機画分を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを分取TLCプレート（４％MeOH-DCMで溶出）によって精製して、tert-ブチル４－〔４－〔３－（ジメチルアミノ）－１－〔〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル〕アミノ〕プロピル〕ピラゾール－１－イル〕ピペリジン－１－カルボキシレート（化合物１８７）（４mg、６．３１μmol、収率５．５５％、純度９５．８９％、０００）を黄色の固体として得た。¹H NMR（d₆-DMSO，４００MHz）δ １１．０８（s，１H）、７．７６（s，１H）、７．５２（t，J＝７．８６Hz，１H）、７．４３（s，１H）、７．１９（br s，１H）、７．０６～７．００（m，２H）、５．０５（dd，J＝１２．７６，５．２４Hz，１H）、４．８１～４．８０（m，１H）、４．３１～４．２５（m，１H）、４．０１～３．９７（m，２H）、２．８９～２．８４（m，４H）、２．６０～２．５６（m，２H）、２．１７（s，６H）、２．０４～１．９８（m，２H）、１．９５～１．９０（m，２H）、１．７３～１．６８（m，２H）、１．３９（s，９H）；LC MS：ES＋６０８．５。

【０６６８】

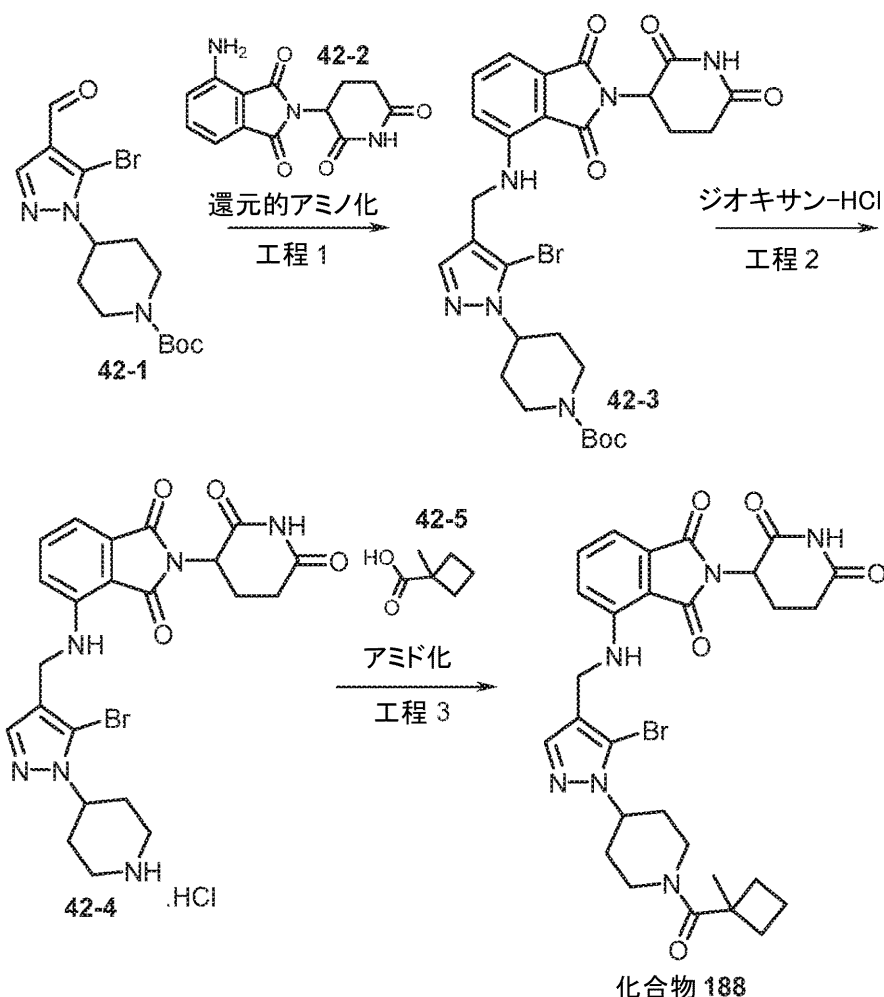
実施例４２． ４－（（（５－ブロモ－１－（１－（１－メチルシクロブタン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１H-ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１８８）の合成：

10

20

30

【化 2 8 7】



10

20

【0669】

工程-1: tert-ブチル 4-(5-ブロモ-4-((2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

封管内の THF (4 mL) 中の 4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 42-2 (100 mg、365.97 μ mol) の攪拌溶液に tert-ブチル 4-(5-ブロモ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 42-1 (131.10 mg、365.97 μ mol)、続いてジブチルスズジクロリド (133.44 mg、439.17 μ mol、98.12 μ L) 及びフェニルシラン (39.60 mg、365.97 μ mol、45.16 μ L) を添加した。反応混合物を 80 $^{\circ}$ C で 16 時間加熱した後、濃縮し、粗塊を得て、これを (0% $\rightarrow$ 20% の EtOAc-DCM) を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-[5-ブロモ-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 42-3 (80 mg、129.98 μ mol、収率 35.52%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 615.2, 617.5 (プロモパターン)

30

40

【0670】

工程-2: 4-((5-ブロモ-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩 の調製:

ジオキサン (2 mL) 中の tert-ブチル 4-[5-ブロモ-4-[[[2-(2,

50

6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 42-3 (100 mg、162.48 μmol) の攪拌溶液に、4 M ジオキサン HCl (5 mL) を 0℃ で滴加した。次いで、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した後、減圧下で濃縮し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、4-[[5-ブロモ-1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル] メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン塩酸塩 42-4 (89 mg、161.28 μmol 、収率 99.27%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 515.3, 515.3 (プロモパターン)。

【0671】

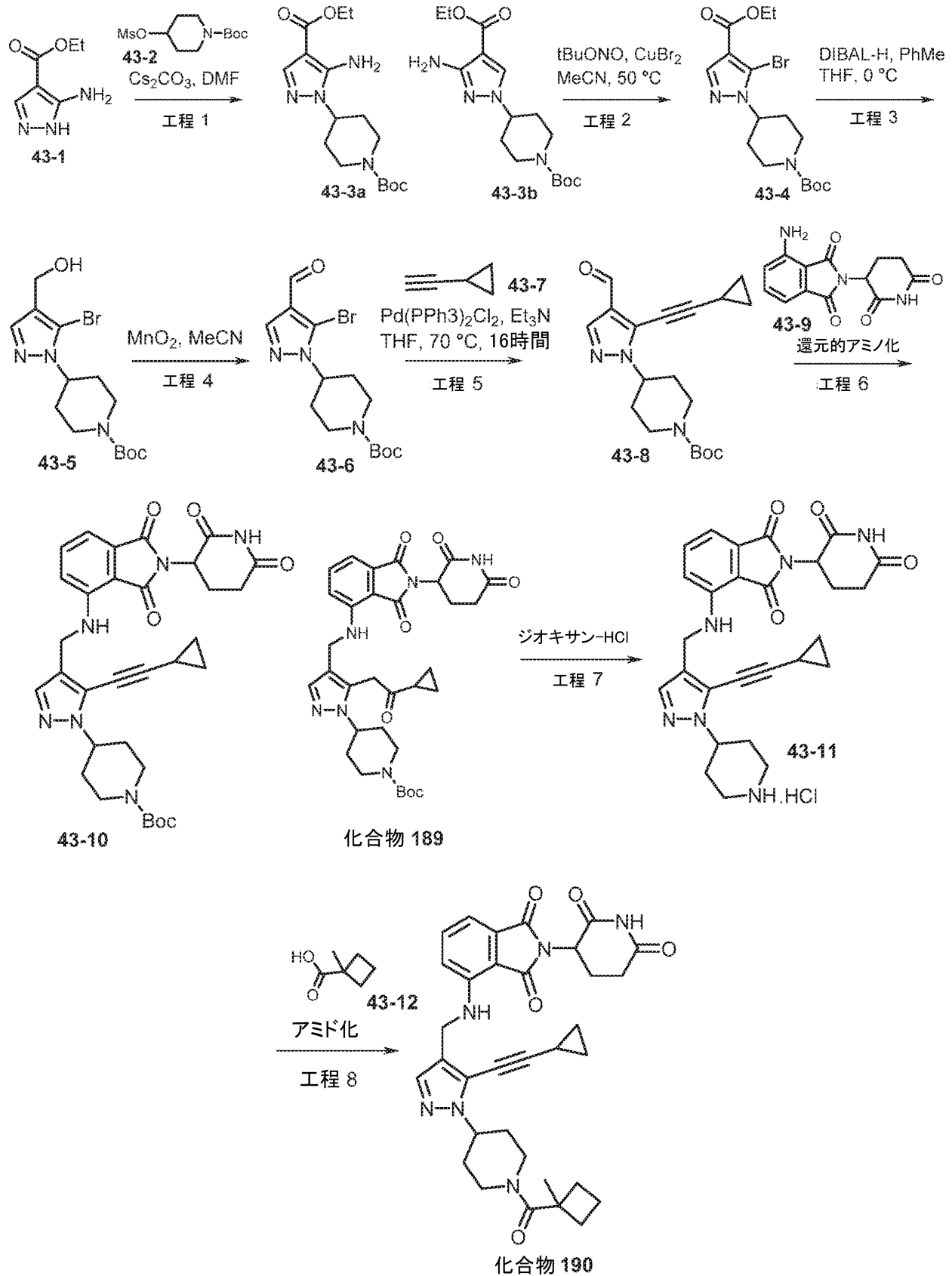
工程-3: 4-((5-ブロモ-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

DMF (2 mL) 中の 4-[[5-ブロモ-1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル] メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン塩酸塩 42-4 (100 mg、181.22 μmol) の攪拌溶液に 1-メチルシクロブタンカルボン酸 42-5 (20.68 mg、181.22 μmol 、18.47 μL) を添加し、反応混合物を 0℃ に冷却し、続いて HATU (103.36 mg、271.83 μmol) 及び DIPEA (93.68 mg、724.87 μmol 、126.26 μL) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた粗生成物を DCM 中 2.5% → 3% の MeOH で溶出させるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、4-[[5-ブロモ-1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル] メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 188) (50 mg、81.77 μmol 、収率 45.12%、純度 100%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.64 (s, 1H)、7.59 (t, J=7.8 Hz, 1H)、7.13 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.06 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.56 Hz, 1H)、5.04 (dd, J=12.8, 5.56 Hz, 1H)、4.57~4.50 (m, 1H)、4.45~4.41 (m, 1H)、4.34~4.33 (m, 2H)、3.64~3.62 (m, 1H)、3.18~3.16 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.74~2.72 (m, 1H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.43~2.32 (m, 2H)、2.07~1.99 (m, 1H)、1.96~1.66 (m, 8H)、1.65~0.9 (m, 1H)、1.35 (s, 3H); LC MS: ES+ 611.3, 613.3 (プロモパターン)。

【0672】

実施例 43. tert-ブチル 4-[5-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 189) 及び 4-((5-(シクロプロピルエチニル)-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 190) の最終報告:

【化 2 8 8】



【0673】

工程-1: tert-ブチル 4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

DMF (100 mL) 中のエチル 5-アミノ-1H-ピラゾール-4-カルボキシレー

10

20

30

40

50

ト 43-1 (10 g、64.45 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチル 4-メチルスルホニルオキシピペリジン-1-カルボキシレート 43-2 (25.21 g、90.23 mmol) 及び炭酸セシウム (42.00 g、128.90 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質を 10% 酢酸エチル-DCM で溶出させるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 43-3a (4.8 g、14.18 mmol、収率 22.01%) を得て、また 15% 酢酸エチル-DCM で溶出させるカラムクロマトグラフィーによって精製して、極性異性体スポット tert-ブチル 4-(3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 43-3b (3.0 g、8.87 mmol、収率 13.75%) をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+ 339.1。

10

【0674】

工程-2: tert-ブチル 4-(5-プロモ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

アセトニトリル (50 mL) 中の亜硝酸 tert-ブチル (2.10 g、20.39 mmol、2.43 mL) 及び臭化銅 (3.68 g、16.31 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチル 4-(5-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 43-3a (4.6 g、13.59 mmol) を少量ずつ添加した。反応混合物を室温で 2 時間、65℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中 1.2% のメタノールで溶出させるコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル 4-(5-プロモ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 43-4 (3.1 g、7.71 mmol、収率 56.69%) を無色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 402.2 及び 404.2 (プロモパターン)。

20

【0675】

工程-3: tert-ブチル 4-[5-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (30 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-プロモ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 43-4 (4.5 g、11.19 mmol) の攪拌溶液に、DIBAL-H (3.18 g、22.37 mmol、4.54 mL) を 0℃ で滴加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中 1.5% のメタノールで溶出させるカラムクロマトグラフィーで精製して、tert-ブチル 4-[5-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 43-5 (3.1 g、8.61 mmol、収率 76.93%) を無色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 360.1 及び 362.1 (プロモパターン)。

30

40

【0676】

工程-4: tert-ブチル 4-(5-プロモ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

アセトニトリル (20 mL) 中の tert-ブチル 4-[5-プロモ-4-(ヒドロキシメチル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 43-5 (3.0 g、8.33 mmol) の攪拌溶液に二酸化マンガン (3.62 g、41.64 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、セライトに通して濾過し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタン中 1% のメタノールで溶出させるコンビフラッシュによって精製して、tert-ブチル 4-(5-プロモ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 43-6 (1800 mg、5.02 mmol、収率 6

50

0.34%)をオフホワイト色の固体として得た。LC MS: ES+358.0。

【0677】

工程-5: tert-ブチル4-[5-(2-シクロプロピルエチニル)-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

封管内のTHF(10mL)中のtert-ブチル4-(5-ブロモ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート43-6(1000mg、2.79mmol)の攪拌溶液に、シクロプロピルアセチレン43-7(184.52mg、2.79mmol、236.26μL)及びトリエチルアミン(1.13g、11.17mmol、1.56mL)を添加した。反応混合物をアルゴンで10分間脱ガスした後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(195.94mg、279.15μmol)及びヨウ化銅(I)(53.16mg、279.15μmol、9.46μL)を添加した。反応混合物を80℃で16時間加熱した後、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中1.5%のメタノールで溶出させるコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-[5-(2-シクロプロピルエチニル)-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート43-8(610mg、1.78mmol、収率63.63%)を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+344.1。

【0678】

工程-6: tert-ブチル4-[5-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

tert-ブチル4-[5-(2-シクロプロピルエチニル)-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート43-8(100mg、291.19μmol)及び4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン43-9(79.57mg、291.19μmol)の攪拌溶液に、フェニルシラン(31.51mg、291.19μmol、35.89μL)及びジブチルスズジクロリド(106.17mg、349.43μmol、78.07μL)を添加し、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗物質を(0%→1.5%のMeOH/DCM)を用いるカラムクロマトグラフィーによって精製して、tert-ブチル4-[5-(2-シクロプロピルエチニル)-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート43-10(30.0mg、49.94μmol、収率17.15%)を黄色の固体として(LC MS: ES+601.4)、黄色の固体である1つの副生成物tert-ブチル4-[5-(2-シクロプロピル-2-オキソ-エチル)-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物189)(10mg、13.41μmol、収率13.16%)とともに得た。¹H NMR(d6-DMSO, 400MHz) δ 11.08(s, 1H)、7.56(t, J=7.78Hz, 1H)、7.47(s, 1H)、7.14(d, J=8.56Hz, 1H)、7.03(d, J=7.04Hz, 1H)、6.67(t, J=5.44Hz, 1H)、5.03(dd, J=12.68, 5.48Hz, 1H)、4.30~4.28(m, 2H)、4.23(s, 2H)、4.15~4.10(m, 1H)、4.03~4.00(m, 2H)、2.90~2.81(m, 3H)、2.60~2.50(m, 2H)、2.07~1.98(m, 3H)、1.82~1.70(m, 3H)、1.40(s, 9H)、0.88~0.82(m, 4H); LC MS: ES+619.4。

【0679】

工程-7: 4-(5-(シクロプロピルエチニル)-1-(ピペリジン-4-イル))

－1 H－ピラゾール－4－イル) メチル) アミノ) －2－ (2, 6－ジオキソピペリジン－3－イル) イソインドリン－1, 3－ジオン塩酸塩の調製：

DCM (2 mL) 中の tert－ブチル 4－ [5－ (2－シクロプロピルエチニル) －4－ [[[2－ (2, 6－ジオキソ－3－ピペリジル) －1, 3－ジオキソ－イソインドリン－4－イル] アミノ] メチル] ピラゾール－1－イル] ピペリジン－1－カルボキシレート 43－10 (30 mg、49.94 μmol) の攪拌溶液に、TFA (740.00 mg、6.49 mmol、0.5 mL) を 0℃ でゆっくりと添加した。次いで、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。揮発性物質を減圧下で蒸発させ、エーテルでトリチュレートし、4－ (((5－ (シクロプロピルエチニル) －1－ (ピペリジン－4－イル) －1 H－ピラゾール－4－イル) メチル) アミノ) －2－ (2, 6－ジオキソピペリジン－3－イル) イソインドリン－1, 3－ジオン塩酸塩 (24 mg、47.95 μmol 、収率 96.00%、101) をオフホワイト色の固体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。

10

【0680】

工程－8：4－ (((5－ (シクロプロピルエチニル) －1－ (1－ (1－メチルシクロブタン－1－カルボニル) ピペリジン－4－イル) －1 H－ピラゾール－4－イル) メチル) アミノ) －2－ (2, 6－ジオキソピペリジン－3－イル) イソインドリン－1, 3－ジオンの調製：

DMF (2 mL) 中の 1－メチルシクロブタンカルボン酸 43－11 (6.14 mg、53.78 μmol 、5.48 μL) の攪拌溶液に 4－ (((5－ (シクロプロピルエチニル) －1－ (ピペリジン－4－イル) －1 H－ピラゾール－4－イル) メチル) アミノ) －2－ (2, 6－ジオキソピペリジン－3－イル) イソインドリン－1, 3－ジオン塩酸塩 (30 mg、48.89 μmol) を添加した。反応混合物を 0℃ に冷却し、HATU (27.89 mg、73.34 μmol) 及び DIPEA (31.60 mg、244.47 μmol 、42.58 μL) を添加した。反応混合物を室温で 16 時間攪拌した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。粗物質を分取 TLC (4% MeOH / DCM で溶出) によって精製して、4－ [[5－ (2－シクロプロピルエチニル) －1－ [1－ (1－メチルシクロブタンカルボニル) －4－ピペリジル] ピラゾール－4－イル] メチルアミノ] －2－ (2, 6－ジオキソ－3－ピペリジル) イソインドリン－1, 3－ジオン (化合物 190) (10 mg、16.73 μmol 、収率 34.22%、純度 99.82%、000) を得た。1H NMR (d6－DMSO, 400 MHz) δ 11.09 (s, 1H)、7.57 (t, J = 7.74 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.12 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.04 (d, J = 7.04 Hz, 1H)、6.86～6.84 (m, 1H)、5.05 (dd, J = 12.04, 4.72 Hz, 1H)、4.56～4.50 (m, 1H)、4.45～4.44 (m, 1H)、4.39～4.36 (m, 2H)、3.65～3.63 (m, 1H)、3.15～3.13 (m, 1H)、2.92～2.85 (m, 1H)、2.72～2.70 (m, 1H)、2.60～2.55 (m, 2H)、2.40～2.32 (m, 2H)、2.02～2.00 (m, 1H)、1.96～1.78 (m, 6H)、1.66～1.63 (m, 2H)、1.35 (s, 3H)、0.95～0.93 (m, 2H)、0.79～0.78 (m, 2H) ; LC MS : ES+ 597.8。

20

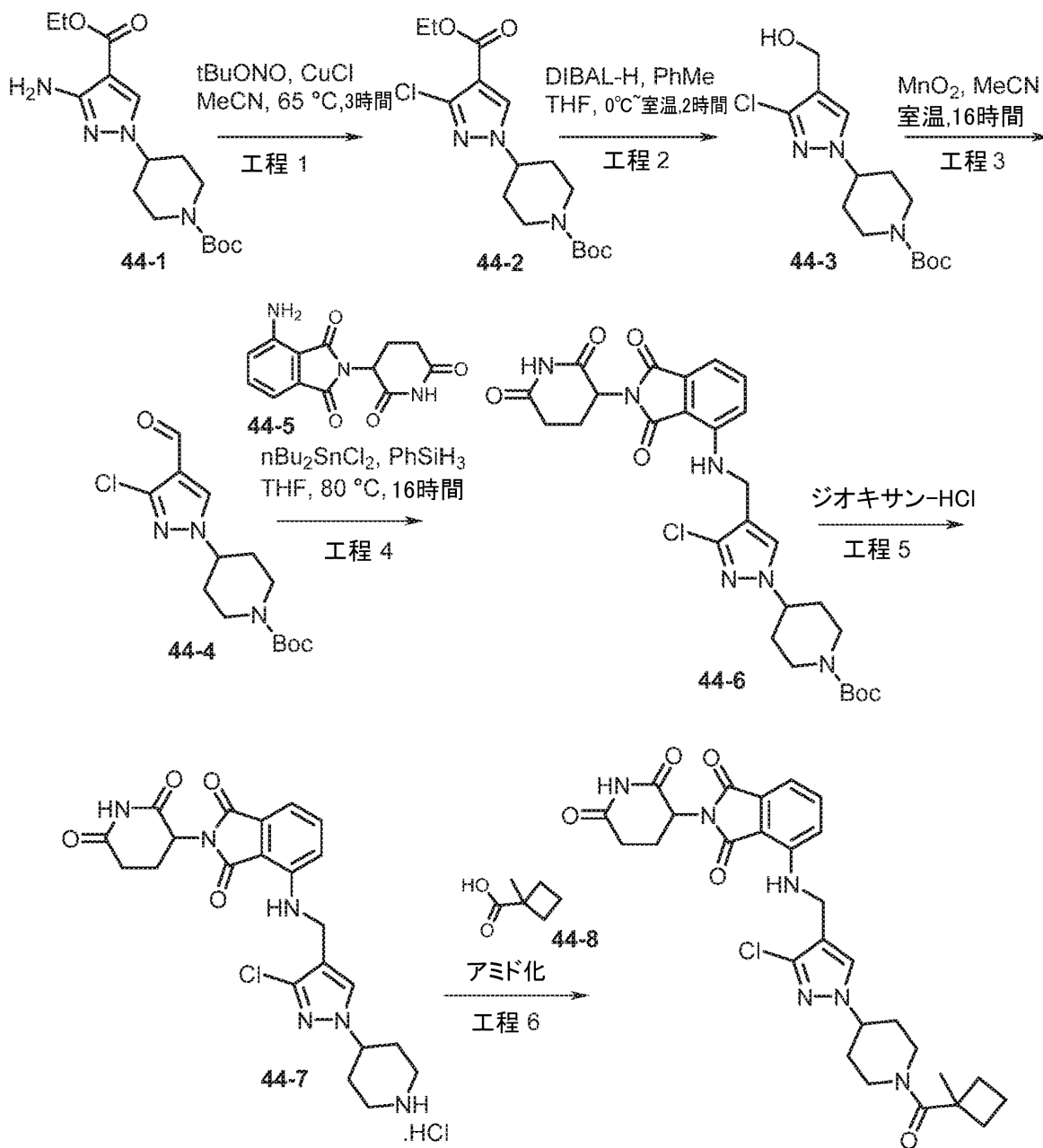
30

40

【0681】

実施例 44. 3－ (4－ (((3－クロロ－1－ (1－ (1－メチルシクロブタン－1－カルボニル) ピペリジン－4－イル) －1 H－ピラゾール－4－イル) メチル) アミノ) －1, 3－ジオキソ－2, 3－ジヒドロ－1 H－インデン－2－イル) ピペリジン－2, 6－ジオン (化合物 191) の合成：

【化 2 8 9】



10

20

30

【0682】

工程-1: tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

アセトニトリル (10.0 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-アミノ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 44-1 (2.1 g、6.21 mmol) の攪拌溶液に、亜硝酸 tert-ブチル、tech. 90% (959.89 mg、9.31 mmol、1.11 mL) を 0 °C で添加し、続いて CuCl (921.53 mg、9.31 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、65 °C で 2 時間攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。次いで、粗物質をカラムクロマトグラフィー (1% → 1.5% の MeOH-DCM で溶出) によって精製して、tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート 44-2 (1 g、2.79 mmol、収率 45.03%)

40

50

）をゴム状の緑色の液体として得た。LC MS：ES+358.3。

【0683】

工程-2：tert-ブチル4-（3-クロロ-4-（ヒドロキシメチル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：

0℃のTHF（25.0mL）中のtert-ブチル4-（3-クロロ-4-エトキシカルボニル-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート44-2（2.73g、7.63mmol）の溶液にDIBAL（13.02g、22.89mmol、18.57mL、純度25%）を滴加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を0℃にて水（20.0mL）でクエンチし、混合物を室温で1時間攪拌した後、セライトベッドに通して濾過した。濾液を分離し、有機部を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー（2%→2.5%のMeOH-DCMで溶出）によって精製して、tert-ブチル4-〔3-クロロ-4-（ヒドロキシメチル）ピラゾール-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート44-3（800mg、2.53mmol、収率33.20%）を無色の液体として得た。LC MS：ES+316.2。

10

【0684】

工程-3：tert-ブチル4-（3-クロロ-4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：

DCM（10.0mL）中のtert-ブチル4-〔3-クロロ-4-（ヒドロキシメチル）ピラゾール-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート44-3（800mg、2.53mmol）の攪拌溶液にMnO₂（2.20g、25.33mmol）を添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（DCM中2%→2.5%のMeOHで溶出）によって精製して、tert-ブチル4-（3-クロロ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート44-4（600mg、1.91mmol、収率75.48%）を白色の固体として得た。LC MS：ES+314.2。

20

【0685】

工程-4：tert-ブチル4-（3-クロロ-4-（（（2-（2,6-ジオキソピペリジン-3-イル）-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル）アミノ）メチル）-1H-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレートの調製：

30

THF（5.0mL）中のtert-ブチル4-（3-クロロ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル）ピペリジン-1-カルボキシレート44-4（300mg、956.09μmol）の溶液に4-アミノ-2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）イソインドリン-1,3-ジオン44-5（261.25mg、956.09μmol）を添加した。フェニルシラン（103.46mg、956.09μmol、117.97μL）及びジブチルスズジクロリド（348.60mg、1.15mmol、256.33μL）を反応混合物に添加し、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、セライトベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗物質をカラムクロマトグラフィー（DCM中1.5%→2%のMeOHで溶出）によって精製して、tert-ブチル4-〔3-クロロ-4-〔〔〔2-（2,6-ジオキソ-3-ピペリジル）-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル〕アミノ〕メチル〕ピラゾール-1-イル〕ピペリジン-1-カルボキシレート44-6（140mg、245.17μmol、収率25.64%）を黄色の固体として得た。LC MS：ES+571.3。

40

【0686】

工程-5：3-（4-（（（3-クロロ-1-（ピペリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）メチル）アミノ）-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）ピペリジン-2,6-ジオン塩酸塩の調製：

50

ジオキサン (3.0 mL) 中の tert-ブチル 4- [3-クロロ-4- [[2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 44-6 (130 mg、227.66 μmol) の溶液にジオキサン-HCl (227.66 μmol 、6 mL) を添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートして、3- (4- ((3-クロロ-1- (ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオン塩酸塩 44-7 (140 mg、275.93 μmol 、収率121.20%、粗純度) を得た。
LC MS: ES+471.5。

10

【0687】

工程-6: 3- (4- ((3-クロロ-1- (1- (1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -1, 3-ジオキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) ピペリジン-2, 6-ジオンの調製:

DMF (8.0 mL) 中の 4- [[3-クロロ-1- (1-クロロ-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 44-7 (140.28 mg、276.48 μmol) 及び 1-メチルシクロブタンカルボン酸 (31.56 mg、276.48 μmol) の攪拌溶液に HATU (157.69 mg、414.72 μmol)、続いて DIPEA (178.67 mg、1.38 mmol、240.79 μL) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。次いで、粗物質をカラムクロマトグラフィー (DCM中2%→2.5%の MeOH で溶出) によって精製して、4- [[3-クロロ-1- [1- (1-メチルシクロブタンカルボニル) -4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物191) (50 mg、83.77 μmol 、収率30.30%、純度95%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.59 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.11 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.06 (d, J=7.04 Hz, 1H)、6.80 (t, J=5.94 Hz, 1H)、5.05 (dd, J=12.88, 5.52 Hz, 1H)、4.39~4.32 (m, 4H)、3.62~3.58 (m, 1H)、3.07~3.05 (m, 1H)、2.92~2.83 (m, 1H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.42~2.30 (m, 2H)、2.03~1.87 (m, 4H)、1.81~1.78 (m, 3H)、1.65~1.57 (m, 2H)、1.34 (s, 3H); LC MS: ES+567.4。

20

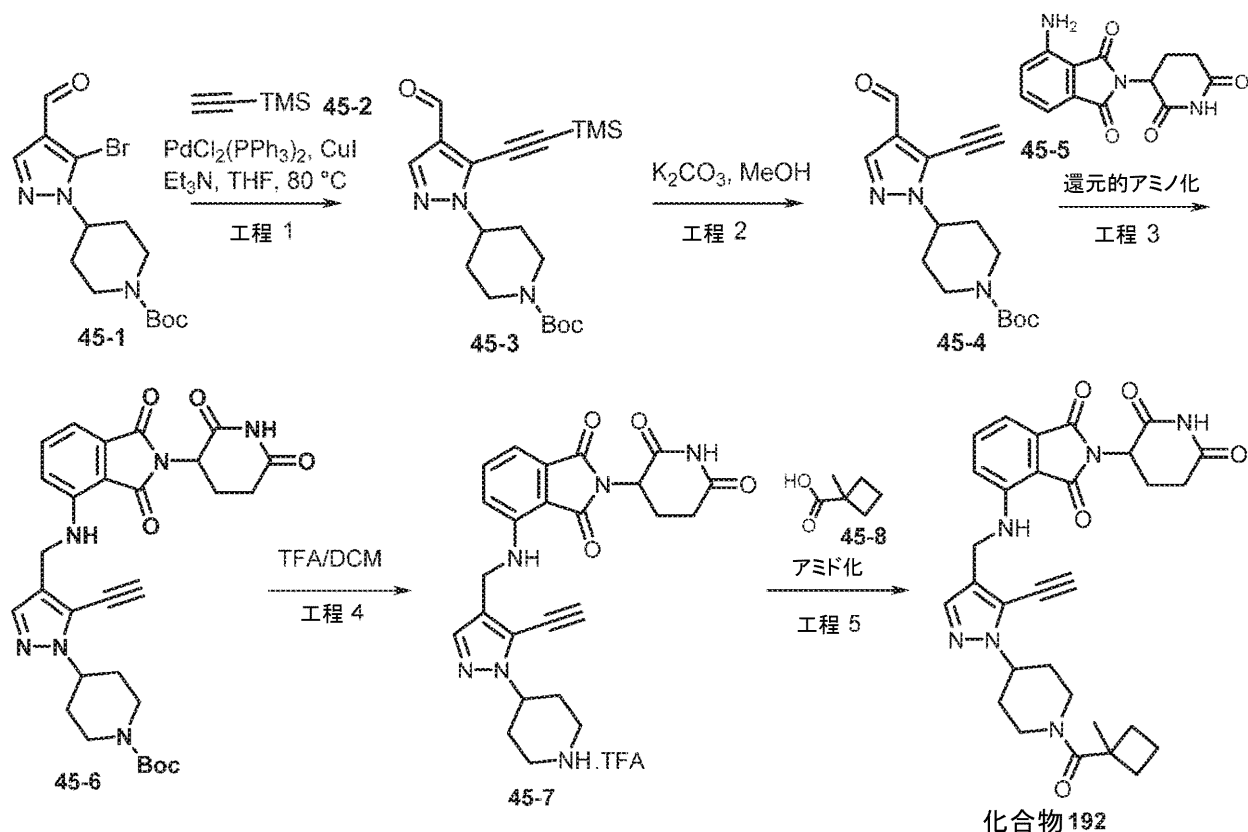
30

【0688】

実施例45. 2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- ((5-エチル-1- (1- (1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物192) の合成:

40

【化 2 9 0】



10

20

【0 6 8 9】

工程-1: tert-ブチル 4-(4-ホルミル-5-(トリメチルシリル)エチニル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

封管内の THF (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(5-ブロモ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 45-1 (500 mg、1.40 mmol) の攪拌溶液に、TMS アセチレン 45-2 (137.09 mg、1.40 mmol、197.25 μL) 及びトリエチルアミン (564.94 mg、5.58 mmol、778.16 μL) を添加した。反応混合物をアルゴンで 10 分間脱ガスした後、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (97.97 mg、139.58 μmol) 及びヨウ化銅(I) (26.58 mg、139.58 μmol 、4.73 μL) を反応混合物に添加し、反応混合物を 80°C で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機部を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー (20%→30%の EtOAc-ヘキサンで溶出) によって精製して、tert-ブチル 4-[4-ホルミル-5-(2-トリメチルシリルエチニル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 45-3 (380 mg、1.01 mmol、収率 72.50%) を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 376.0。

30

40

【0 6 9 0】

工程-2: tert-ブチル 4-(5-エチニル-4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

メタノール (5 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-ホルミル-5-(2-トリメチルシリルエチニル)ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 45-3 (700 mg、1.86 mmol) の攪拌溶液に、炭酸カリウム (515.25 mg、3.73 mmol、225.00 μL) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を EtOAc 及び水で希釈し、層を分離した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液として 30%→40%の EtOAc-ヘキサンを使用) によって精製

50

して、tert-ブチル4-(5-エチニル-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート45-4(400mg、1.32mmol、収率70.74%)を褐色の半固体として得た。LC MS: ES+ 248.4 (tert-ブチルについて-56フラグメント)。

【0691】

工程-3: tert-ブチル4-(4-(2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-5-エチニル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

封管内のTHF(8mL)中の4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン45-5(270.22mg、988.94μmol)の攪拌溶液にtert-ブチル4-(5-エチニル-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート45-4(300mg、988.94μmol)、続いてジブチルスズジクロリド(360.59mg、1.19mmol、265.14μL)及びフェニルシラン(107.01mg、988.94μmol、122.02μL)を添加した。次いで、反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これをカラムクロマトグラフィー(溶離液としてDCM中10%のEtOAcを使用)によって精製して、tert-ブチル4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-5-エチニル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート45-6(150mg、267.57μmol、収率27.06%)を黄色の固体として得た。LC MS: ES+561.5。

【0692】

工程-4: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-エチニル-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンを含む2,2,2-トリフルオロアセトアルデヒド化合物(1:1)の調製:

DCM(6mL)中のtert-ブチル4-[4-[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-5-エチニル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート45-6(150mg、267.57μmol)の攪拌溶液に、TFA(2mL)を0℃で添加した。次いで、反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、エーテルで洗浄し、乾燥させて、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[5-エチニル-1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオンTFA塩7(120mg、260.60μmol、収率97.39%)を黄色の固体として得た。LC MS: ES+461.2。

【0693】

工程-5: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-(5-エチニル-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

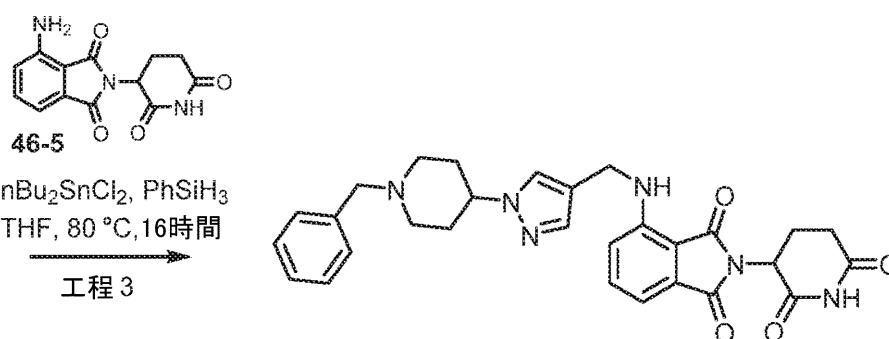
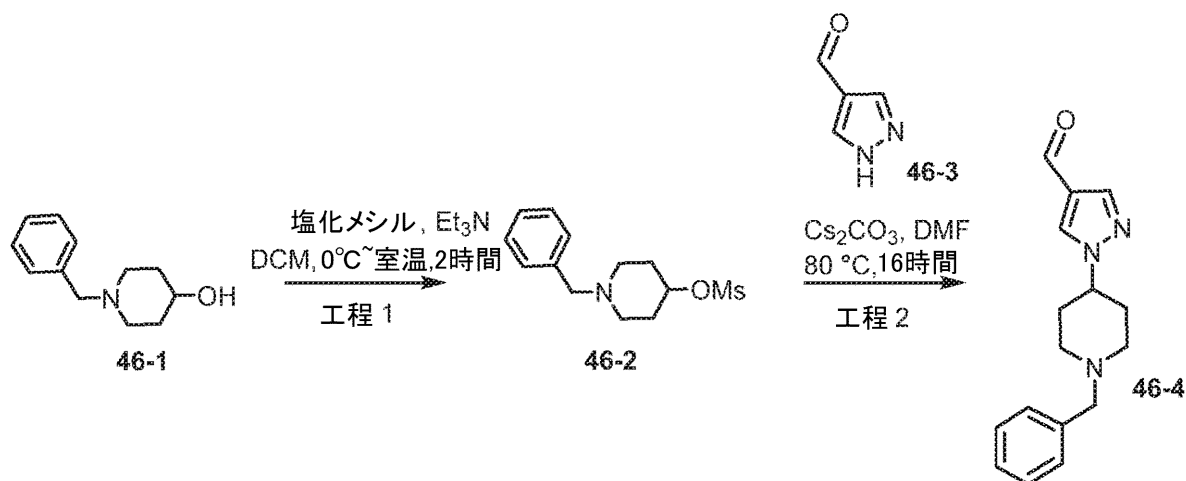
DMF(3mL)中の2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[5-エチニル-1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ)イソインドリン-1,3-ジオン; 2,2,2-トリフルオロ酢酸45-7(120mg、208.87μmol)の攪拌溶液に1-メチルシクロブタンカルボン酸(23.84mg、208.87μmol、21.29μL)、続いてHATU(119.13mg、313.31μmol)を添加し、反応混合物を0℃に冷却した。DIPEA(107.98mg、835.50μmol、145.53μL)を反応混合物に添加し、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。このようにして得られた粗物質を分取TLC(DCM中2%のMeOHで溶出)によって精製して、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[5-エチニル-1

ー [1- (1-メチルシクロブタンカルボニル) -4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 192) (40 mg、68.27 μmol 、収率 32.68%、純度 95%、000) を黄色の固体として得た。 ^1H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.59~7.54 (m, 2H)、7.12 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H)、7.05 (d, $J=7.08\text{ Hz}$, 1H)、6.86 (t, $J=5.58\text{ Hz}$, 1H)、5.09 (s, 1H)、5.04 (dd, $J=12.76, 5.32\text{ Hz}$, 1H)、4.60~4.58 (m, 1H)、4.43~4.41 (m, 3H)、3.63~3.61 (m, 1H)、3.16~3.15 (m, 1H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.73~2.71 (m, 1H)、2.66~2.55 (m, 2H)、2.43~2.32 (m, 2H)、2.04~2.01 (m, 1H)、1.95~1.85 (m, 4H)、1.82~1.77 (m, 3H)、1.66~1.60 (m, 1H)、1.35 (s, 3H); LC MS: ES+ 557.5。

【0694】

実施例 46. 4-((1- (1-ベンジルピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 193) の合成:

【化291】



化合物 193

【0695】

工程-1: 1-ベンジルピペリジン-4-イルメタンスルホネートの調製:

DCM (20 mL) 中の 1-ベンジルピペリジン-4-オール 46-1 (1 g、5.23 mmol) の攪拌溶液にトリエチルアミン (1.32 g、13.07 mmol、1.82 mL)、続いて塩化メタンスルホン (718.67 mg、6.27 mmol、485.59 μL) を 0°C で添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、(1-ベンジル-4-ピペリジル) メタンスルホネート 46-2 (1.35 g、5.01 mmol、収率 95.86%) をゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 269.9

。

【0696】

工程-2: 1-(1-ベンジル-ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DMF (20 mL) 中の 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 46-3 (461.54 mg、4.80 mmol) 及び (1-ベンジル-4-ピペリジル) メタンスルホネート 46-2 (1.2 g、4.46 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (3.35 g、10.28 mmol) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した後、室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をジクロロメタン中 0.1 % のメタノールで溶出させるコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、1-(1-ベンジル-4-ピペリジル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド 46-4 (650 mg、2.41 mmol、収率 70.42 %) を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 269.8。

10

【0697】

工程-3: 4-((1-(1-ベンジル-4-ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

THF (5 mL) 中の 1-(1-ベンジル-4-ピペリジル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド 46-4 (100 mg、371.28 µmol) 及び 4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン 46-5 (92.23 mg、337.52 µmol) の攪拌溶液にジブチルスズジクロリド (153.84 mg、506.29 µmol、113.11 µL)、続いてフェニルシラン (109.57 mg、1.01 mmol、124.80 µL) を添加し、反応混合物を封管内において 80 °C で 16 時間加熱した。反応物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗物質をジクロロメタン中 1.5 % のメタノールで溶出させるコンビフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、分取 TLC (ジクロロメタン中 3.5 % のメタノール) によって更に精製して、4-[[1-(1-ベンジル-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン (化合物 193) (6.0 mg、11.06 µmol、収率 3.28 %、純度 97.05 %、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H)、7.77 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.64 Hz, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.31~7.29 (br s, 4H)、7.25~7.23 (m, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.8 Hz, 1H)、6.79~6.78 (m, 1H)、5.05~5.03 (m, 1H)、4.36~4.34 (m, 2H)、4.10~4.08 (m, 1H)、3.48 (s, 2H)、2.88~2.84 (m, 3H)、2.59~2.55 (m, 2H)、2.10~2.00 (m, 3H)、1.92~1.86 (m, 4H); LC MS: ES+ 526.8。

20

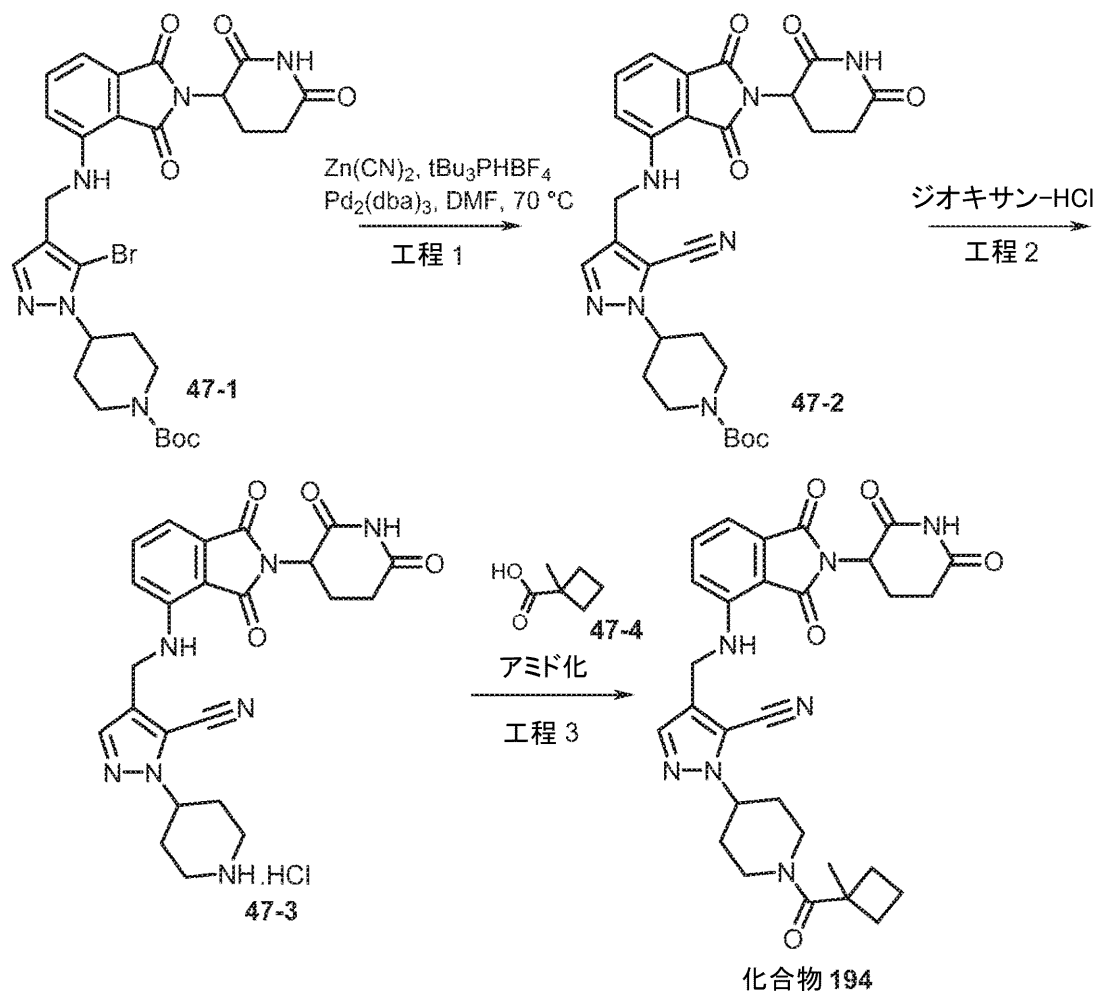
30

【0698】

実施例 47. 4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル (化合物 194) の調製:

40

【化 2 9 2】



10

20

【0699】

工程-1: tert-ブチル 4-((5-シアノ-4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

30

DMF (1 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-ブromo-5-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 47-1 (170 mg、276.21 μmol) の攪拌溶液にシアン化亜鉛 (64.87 mg、552.42 μmol 、35.06 μL) を添加した。反応混合物をアルゴンで脱ガスし、続いて (1E, 4E)-1,5-ジフェニルペンター-1,4-ジエン-3-オンパラジウム (25.29 mg、27.62 μmol) 及び [[$(\text{CH}_3)_3\text{C}$] $_3\text{Ph}$] BF_4 (16.03 mg、55.24 μmol) を添加した。次いで、反応塊を 70°C で 16 時間攪拌した。粗 LCMS により生成物の形成が確認された。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗 tert-ブチル 4-[4-シアノ-5-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]-1H-イミダゾール-2-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 47-2 (150 mg、267.10 μmol 、収率 96.70%) を得た。粗塊を次の工程に進めた。LC MS: ES+ 561.4。

40

【0700】

工程-2: 4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリル塩酸塩 の調製:

50

1, 4-ジオキサン (1 mL) 中の tert-ブチル 4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 47-2 (220 mg、391.75 μmol) の攪拌溶液にジオキサン-HCl (4 M) (1 mL) を添加し、反応塊を室温で2時間攪拌した。反応塊を減圧下で蒸発させ、ジエチルエーテルで洗浄して、4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル]-2-(4-ピペリジル) ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩 47-3 (180 mg、361.49 μmol 、収率 92.28%) を黄色の固体として得た。粗物質を次の工程に進めた。

【0701】

工程-3: 4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル) アミノ) メチル)-1-(1-(1-メチルシクロブタン-1-カルボニル) ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボニトリルの調製:

DMF (2 mL) 中の 4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル]-2-(4-ピペリジル) ピラゾール-3-カルボニトリル塩酸塩 47-3 (180.36 mg、362.21 μmol) の攪拌溶液に1-メチルシクロブタンカルボン酸 47-4 (45.48 mg、398.43 μmol)、HATU (206.58 mg、543.31 μmol) 及び DIPEA (234.06 mg、1.81 mmol、315.44 μL) を0℃で添加し、反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、粗物質を得て、これを分取 TLC プレート (3% メタノール/DCM で溶出) によって精製して、4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル]-2-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル] ピラゾール-3-カルボニトリル (化合物 194) (25.0 mg、44.84 μmol 、収率 12.38%、純度 100%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (br s, 1H)、7.74 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.12~7.06 (m, 3H)、5.06 (dd, J=12.8, 5.0 Hz, 1H)、4.69~4.62 (m, 1H)、4.58~4.57 (m, 2H)、4.45~4.42 (m, 1H)、3.64~3.62 (m, 1H)、3.18~3.16 (m, 1H)、2.93~2.85 (m, 1H)、2.75~2.73 (m, 1H)、2.60~2.53 (m, 2H)、2.44~2.32 (m, 2H)、2.06~1.97 (m, 3H)、1.95~1.85 (m, 2H)、1.82~1.77 (m, 3H)、1.63~1.60 (m, 1H)、1.35 (s, 3H); LC MS: ES+ 558.3。

【0702】

実施例 48. 4-[[[1-[1-(クバン-1-カルボニル)-4-メチル-4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 195) の合成:

工程 1 : 1-ベンジル-1-ブロモ-4-メチル-ピリジニウムブロミドの調製:

40

工程 2 : 1-ベンジル-4-メチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジンの調製:

50

L) を 0℃ で少量ずつ添加した。添加の完了後に反応塊を常温で 12 時間攪拌した。LCMS によってモニタリングされる反応の完了後に、反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、エタノールを減圧下で除去した。水性部を酢酸エチル (2 × 200 mL) で抽出した。合わせた有機部を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ; ヘキサン中 2% の EtOAc) によって精製して、1-ベンジル-4-メチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 48-3 (39.3 g、209.85 mmol、収率 98.99%) を黄色の油として得た。LCMS: ES+187.8

【0705】

工程 3: tert-ブチル N-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメートの調製:

2-プロパノール (20 mL) 中の 1-ベンジル-4-メチル-3, 6-ジヒドロ-2H-ピリジン 48-3 (25.0 g、133.49 mmol) の脱ガスした攪拌溶液に、フェニルシラン (14.44 g、133.49 mmol、16.45 mL) 及び [(Z)-1-tert-ブチル-3-ヒドロキシ-4, 4-ジメチル-ペンタ-2-エニリデン] オキソニウムマンガン (1.61 g、2.67 mmol) を 0℃ で添加し、続いて tert-ブチル-N-tert-ブトキシカルボニルイミノカルバメート (46.11 g、200.23 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。添加の完了後に反応混合物を同じ温度で 6 時間攪拌した。反応の完了後に (TLC によってモニタリングされる)、反応塊を蒸発させ、このようにして得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ; ヘキサン中 30% の EtOAc) によって精製して、tert-ブチル N-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメート 48-4 (15 g、35.75 mmol、収率 26.78%) を黄色の粘着性の固体として得た。LCMS: ES+420.0。

【0706】

工程 4: (1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)ヒドラジンの調製:

4M ジオキサン-HCl (30 mL) を tert-ブチル N-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)-N-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)カルバメート 48-4 (15.0 g、35.75 mmol) に 0℃ で添加し、反応物を室温で 8 時間攪拌した。LCMS から明らかな反応の完了後に揮発性物質を真空下で除去した。このようにして得られた粗物質を DCM 中 10% の MeOH に溶解し、Amberlyst-A21 樹脂で中和した。固体ポリマーを濾別し、DCM 中 10% の MeOH で数回洗浄した。合わせた濾液を減圧下で濃縮して、(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)ヒドラジン 48-5 (7.4 g、33.74 mmol、収率 94.37%、純度 90%) を黄色の固体として得た。LCMS: ES+220.0。

【0707】

工程 5: エチル 1-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-カルボキシレートの調製:

トルエン (15 mL) 中のエチル 2-ホルミル-3-オキソ-プロパノエート 48-6 (4.73 g、32.83 mmol) の攪拌溶液に、粗 (1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)ヒドラジン 48-5 (6.0 g、27.36 mmol) を 0℃ で添加し、反応物を 90℃ で 12 時間加熱した。反応の完了後に (LCMS によってモニタリングされる)、全ての揮発性物質を蒸発させ、このようにして得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー (100 ~ 200 シリカ; 溶離液としてヘキサン中 30% の EtOAc) によって精製して、エチル 1-(1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-カルボキシレート 48-7 (4.36 g、13.33 mmol、収率 48.72%) を淡黄色のゴム状物質として得た。LCMS: ES+328.3。

【0708】

工程 6: tert-ブチル 4-(4-エトキシカルボニルピラゾール-1-イル)-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

EtOH (20 mL) 中のエチル 1- (1-ベンジル-4-メチル-4-ピペリジル) ピラゾール-4-カルボキシレート 48-7 (6.0 g、18.33 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチルカルボニル tert-ブチルカーボネート (10.85 g、49.73 mmol、11.41 mL) 及びトリエチルアミン (7.55 g、74.59 mmol、10.40 mL) を添加した。反応混合物をアルゴンで 15 分間脱ガスし、続いて 20% パラジウム炭素 (湿潤) (2.93 g、27.49 mmol) を添加し、得られた反応混合物を水素雰囲気下にて室温で 16 時間攪拌した。反応の完了後に (TLC 及び LCMS によってモニタリングされる)、反応混合物をセライトに通して濾過した。次いで、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ; DCM 中 2% のメタノール) によって精製して、tert-ブチル 4- (4-エトキシカルボニルピラゾール-1-イル) -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 48-8 (4.8 g、14.23 mmol、収率 57.22%、純度 99%) を褐色のゴム状物質として得た。LC MS: ES+ 338.3。

10

【0709】

工程 7: tert-ブチル 4- [4- (ヒドロキシメチル) ピラゾール-1-イル] -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (50 mL) 中の tert-ブチル 4- (4-エトキシカルボニルピラゾール-1-イル) -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 48-8 (4.8 g、10.67 mmol) の攪拌溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (10.12 g、71.13 mmol、60 mL) を -78℃ で滴加し、反応物を N₂ 雰囲気下にて室温で 1 時間攪拌した。TLC から明らかな完全な消費後に、反応塊を酢酸エチル (300 mL) で希釈し、水 (50 mL) でクエンチした。有機相を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で濃縮し、tert-ブチル 4- [4- (ヒドロキシメチル) ピラゾール-1-イル] -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 48-9 (4.05 g、13.72 mmol、収率 96.43%) を褐色のゴム状物質として得て、これを更に精製することなく次の工程に繰り越した。LC MS: ES+ 296.2。

20

【0710】

工程 8: tert-ブチル 4- (4-ホルミルピラゾール-1-イル) -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

アセトニトリル (20 mL) 中の tert-ブチル 4- [4- (ヒドロキシメチル) ピラゾール-1-イル] -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 48-9 (4.0 g、13.54 mmol) の攪拌溶液に活性化 MnO₂ (9.42 g、108.34 mmol) を添加し、反応物を室温で 24 時間攪拌した。反応の完了後に (TLC 及び LCMS によってモニタリングされる)、反応塊をセライトに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。粗塊をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ; 溶離液として DCM 中 2% → 3% の MeOH) によって精製して、tert-ブチル 4- (4-ホルミルピラゾール-1-イル) -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 48-10 (3.0 g、10.23 mmol、収率 75.52%) を無色の粘着性の固体として得た。LC MS: ES+ 294.3。

30

【0711】

工程 9: tert-ブチル 4- [4- [[[2- (2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) -1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] ピラゾール-1-イル] -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (5 mL) 中の粗 4-アミノ-2- (2,6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1,3-ジオン 48-11 (60 mg、219.58 μmol) 及び tert-ブチル 4- (4-ホルミルピラゾール-1-イル) -4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 48-10 (64.42 mg、219.58 μmol) の攪拌溶液にジブチルスズジクロリド (80.06 mg、263.50 μmol、58.87 μL)、続いてフェニルシラン (23.76 mg、219.58 μmol) を室温で添加した。得られた反応混合物を封管内において 80℃ で 12 時間加熱した。反応の完了後に (LC M

40

50

Sによってモニタリングされる)、反応混合物を減圧下で濃縮した。このようにして得られた粗物質をカラムクロマトグラフィー(100~200シリカ;溶離液としてDCM中2%→3%のMeOH)によって精製して、tert-ブチル-4-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート48-12(56mg、101.71μmol、収率46.32%)を黄色の固体として得た。LC MS:ES+551.1。

【0712】

工程10:2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-メチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩の調製:

4Mジオキサン-HCl(2mL)をtert-ブチル4-[4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-4-メチル-ピペリジン-1-カルボキシレート48-12(50mg、90.81μmol)に0℃で添加し、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応の完了後に揮発性物質を蒸発させて、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-メチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩48-13(32mg、65.72μmol、収率72.37%)を得た。LC MS:ES+451.3。

【0713】

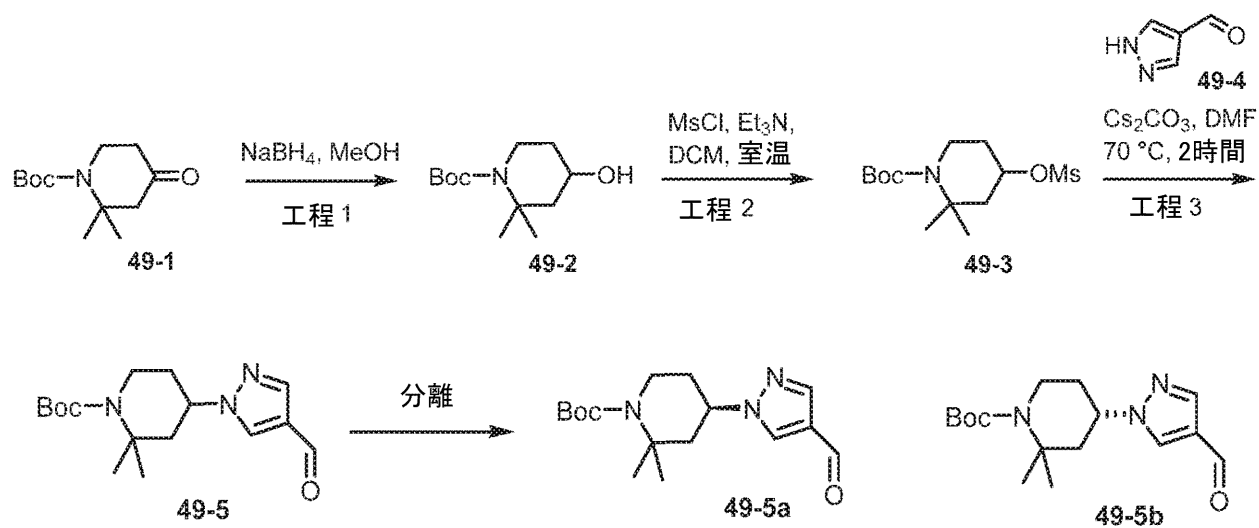
工程11:4-[1-[1-(クバン-1-カルボニル)-4-メチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

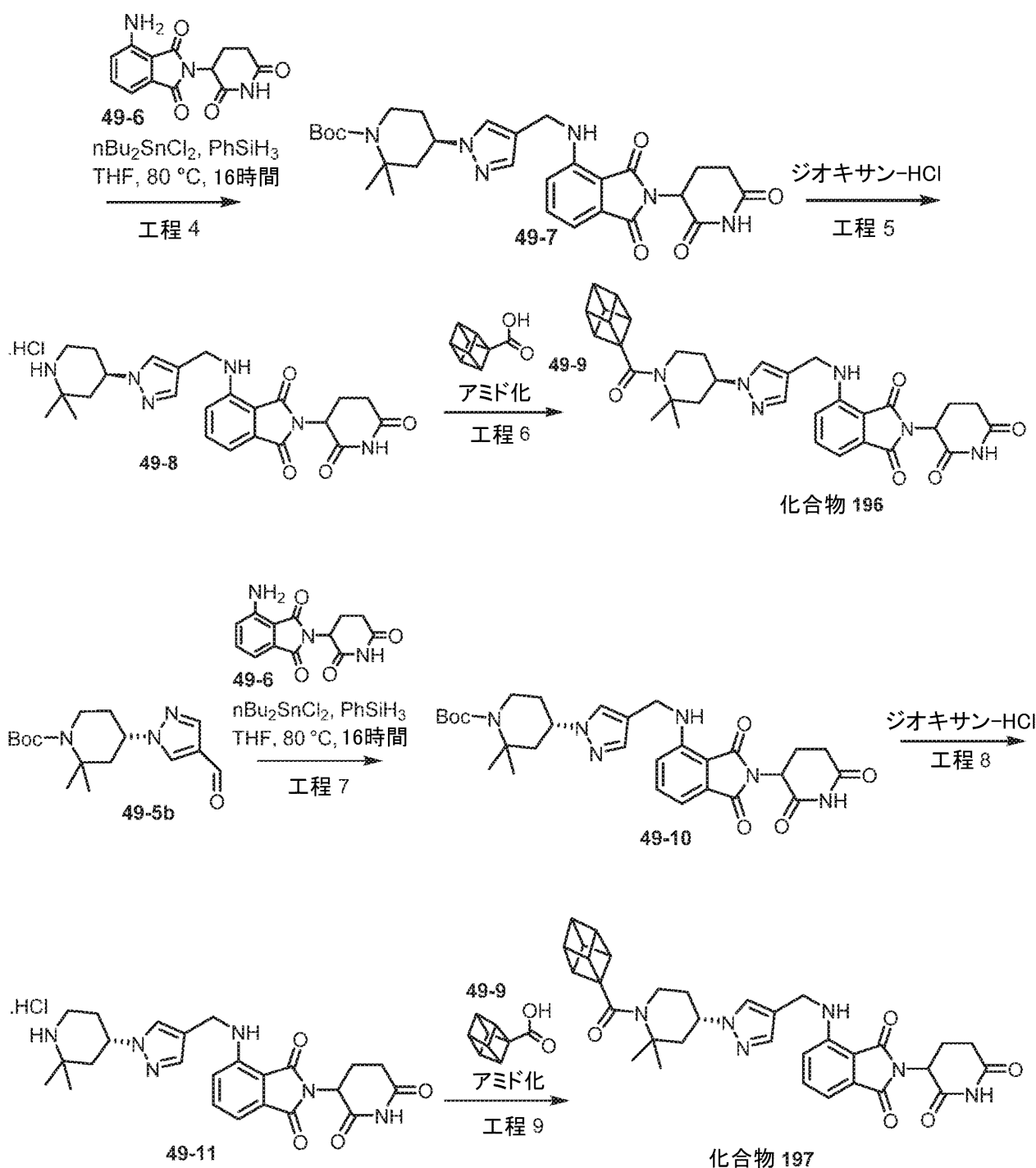
乾燥DMF(1mL)中のクバン-1-カルボン酸48-14(9.74mg、65.72μmol)の攪拌溶液に、HATU(37.48mg、98.57μmol)を0℃で添加し、反応物をアルゴン雰囲気下にて室温で15分間攪拌した。この反応混合物に、DMF(0.5mL)中の4-[1-(1-クロロ-4-メチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(32mg、65.72μmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(25.48mg、197.15μmol、34.34μL)の溶液を添加し、得られる反応混合物を室温で12時間攪拌した。LC MSから明らかな反応の完了後に、氷冷水(2mL)を反応混合物に添加し、有機物を酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた抽出物を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。粗反応塊を分取TLCプレート(DCM中5%のMeOH)で精製して、4-[1-[1-(クバン-1-カルボニル)-4-メチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物195)(10mg、16.31μmol、収率24.83%)を黄色の固体として得た。LC MS:ES+580.9。

【0714】

実施例49:4-[1-[1-(4R)-1-(クバン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物196)及び4-[1-[1-(4S)-1-(クバン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物197)の合成:

【化 2 9 4】





10

20

30

40

50

【0715】

工程 1: *tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

メタノール (25.0 mL) 中の *tert*-ブチル 2, 2-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート 49-1 (4 g, 17.60 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (998.66 mg, 26.40 mmol, 933.33 μL) を 0°C 下で反応混合物に少量ずつ添加し、混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、水でクエンチし、酢酸エチルで希釈した。層を分離し、有機部を水で洗浄し、減圧下で濃縮し、*tert*-ブチル 4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート 49-2 (4.04 g, 17.62 mmol, 収率 100.00%) を得て、これを更に精製することなく繰り越した。LC MS: ES+ 230.2

【0716】

工程 2: tert-ブチル 2, 2-ジメチル-4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

DCM (10.0 mL) 中の tert-ブチル 4-ヒドロキシ-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 49-2 (2.02 g、8.81 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (1.78 g、17.62 mmol、2.46 mL) を 0℃ で添加した。次いで、塩化メシル (1.51 g、13.21 mmol、1.02 mL) を反応混合物に添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を DCM で希釈し、水で洗浄した。有機部を飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、tert-ブチル 2, 2-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート 49-3 (2.71 g、8.82 mmol、収率 100.00 %) を得て、これを精製することなく繰り越した。LC MS: ES+ 308.1。

10

【0717】

工程 3: tert-ブチル (R)-4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート及び tert-ブチル (S)-4-(4-ホルミル-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

DMF (10.0 mL) 中の tert-ブチル 2, 2-ジメチル-4-メチルスルホニルオキシ-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.46 g、4.74 mmol) の攪拌溶液に、1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (350.0 mg、3.64 mmol) 及び炭酸セシウム (2.37 g、7.29 mmol) を添加した。反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。次いで、有機部を分離し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗化合物を MeOH に溶解し、1.0 mL/分の流量及びヘキサン/EtOH (75:25) の移動相で Chiralpak IC (4.6 × 250 mm)、5 µm カラムを用いる分取 HPLC 分離を行い、tert-ブチル (4R)-4-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 49-5a (300 mg、975.97 µmol、収率 26.79 %、% ee = 97.02) (最初に溶出した) 及び tert-ブチル (4S)-4-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 49-5b (160 mg、520.52 µmol、収率 14.29 %、% ee = 99.20) (2 番目に溶出した) を白色の固体として得た。LC MS: ES+ 308.3

20

30

【0718】

工程 4: tert-ブチル (4R)-4-(4-((2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレートの調製: THF (5.0 mL) 中の tert-ブチル (4R)-4-(4-ホルミルピラゾール-1-イル)-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 49-5a (150.00 mg、487.98 µmol) 及び 4-アミノ-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1, 3-ジオン 49-6 (133.34 mg、487.98 µmol) の攪拌溶液に、フェニルシラン (52.81 mg、487.98 µmol、60.21 µL) 及びジブチルスズジクロリド (177.93 mg、585.58 µmol、130.83 µL) を添加し、反応混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。粗物質をコンピフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 25 % → 30 % の酢酸エチルで溶出) によって精製して、tert-ブチル (4R)-4-[4-[[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-2, 2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート 49-7 (100 mg、177.11 µmol、収率 36.29 %) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 565.4。

40

【0719】

50

工程 5 : 4 - (((1 - ((R) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン塩酸塩の調製 :

ジオキサン (1 m L) 中の t e r t - ブチル (4 R) - 4 - [4 - [[[2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル] アミノ] メチル] ピラゾール - 1 - イル] - 2 , 2 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート 49 - 7 (50 . 0 m g , 88 . 55 μ m o l) の攪拌溶液にジオキサン中の塩酸 (88 . 55 μ m o l , 5 m L) を添加し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物中の溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色の固体を得て、これをエーテル及びペンタンで洗浄して、4 - [[1 - [(4 R) - 1 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ピペリジル] ピラゾール - 4 - イル] メチルアミノ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 49 - 8 (44 . 0 m g , 87 . 83 μ m o l , 収率 99 . 18 %) を黄色の固体として得た。LC MS : ES + 465 . 1。

10

【 0720 】

工程 6 : 4 - [[1 - [(4 R) - 1 - (クバン - 1 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ピペリジル] ピラゾール - 4 - イル] メチルアミノ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオンの調製 :

4 - [[1 - [(4 R) - 1 - クロロ - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ピペリジル] ピラゾール - 4 - イル] メチルアミノ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 49 - 8 (44 . 00 m g , 87 . 83 μ m o l) の攪拌溶液に、N , N - ジイソプロピルエチルアミン (34 . 05 m g , 263 . 49 μ m o l , 45 . 89 μ L) を低温条件下で添加し、反応物を 10 分間攪拌した。次いで、反応混合物にクバン - 1 - カルボン酸 49 - 9 (13 . 01 m g , 87 . 83 μ m o l) 及び H A T U (50 . 09 m g , 131 . 74 μ m o l) を添加した。反応混合物を 16 時間室温で攪拌し続けた。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機部を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及びブライン溶液で洗浄した。次いで、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを分取 T L C プレート (3 % M e O H - D C M で溶出) によって精製して、4 - [[1 - [(4 R) - 1 - (クバン - 1 - カルボニル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 - ピペリジル] ピラゾール - 4 - イル] メチルアミノ] - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (化合物 196) (10 . 0 m g , 16 . 37 μ m o l , 収率 18 . 64 % , 純度 97 . 36 % , 000) を黄色の固体として得た。¹ H N M R (d 6 - D M S O , 400 M H Z) δ 11 . 08 (s , 1 H) , 7 . 80 (s , 1 H) , 7 . 57 (t , J = 7 . 56 H z , 1 H) , 7 . 47 (s , 1 H) , 7 . 15 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 04 (d , J = 7 . 84 H z , 1 H) , 6 . 84 ~ 6 . 82 (m , 1 H) , 5 . 06 ~ 5 . 03 (m , 1 H) , 4 . 54 ~ 4 . 53 (m , 1 H) , 4 . 37 ~ 4 . 36 (m , 2 H) , 4 . 13 (b r s , 3 H) , 3 . 95 (b r s , 4 H) , 3 . 44 ~ 3 . 40 (m , 1 H) , 3 . 10 ~ 3 . 08 (m , 1 H) , 2 . 91 ~ 2 . 75 (m , 1 H) , 2 . 66 ~ 2 . 55 (m , 2 H) , 2 . 27 ~ 2 . 21 (m , 1 H) , 2 . 14 ~ 2 . 02 (m , 3 H) , 1 . 90 ~ 1 . 79 (m , 1 H) , 1 . 49 (s , 3 H) , 1 . 39 (s , 3 H) ; LC MS : ES + 595 . 3。

20

30

40

【 0721 】

工程 7 : t e r t - ブチル (4 S) - 4 - (4 - (((2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 1 , 3 - ジオキソイソインドリン - 4 - イル) アミノ) メチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチルピペリジン - 1 - カルボキシレートの調製 :

T H F (2 m L) 中の t e r t - ブチル (4 S) - 4 - (4 - ホルミルピラゾール - 1 - イル) - 2 , 2 - ジメチル - ピペリジン - 1 - カルボキシレート 49 - 5 b (57 . 00 m g , 185 . 43 μ m o l) 及び 4 - アミノ - 2 - (2 , 6 - ジオキソ - 3 - ピペリジル) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン 49 - 6 (50 . 67 m g , 185 . 43 μ m o

50

1) の攪拌溶液にフェニルシラン (20.07 mg、185.43 μmol 、22.88 μL) 及びジブチルスズジクロリド (67.61 mg、222.52 μmol 、49.72 μL) を添加した後、反応混合物を80℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (DCM中25%→30%の酢酸エチルで溶出) によって精製して、tert-ブチル(4S)-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート49-10 (60.0 mg、106.26 μmol 、収率57.31%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+565.6。

【0722】

工程8: 4-((1-((S)-2,2-ジメチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン塩酸塩の調製:

ジオキサン(1 mL)中のtert-ブチル4-[(1R)-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]-2,2-ジメチル-ピペリジン-1-カルボキシレート49-10 (60.00 mg、106.26 μmol) の攪拌溶液にジオキサン中の塩酸(106.26 μmol 、5 mL)を添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応混合物中の溶媒を減圧下で蒸発させ、黄色の固体を得て、これをエーテル及びペンタンで洗浄して、4-[[[(1R)-1-(1-クロロ-2,2-ジメチル-4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン49-11 (53.0 mg、105.79 μmol 、収率99.56%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+465.2。

【0723】

工程9: 4-[[1-[(4S)-1-(クバン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオンの調製:

4-[[1-[(4S)-1-クロロ-2,2-ジメチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン49-11 (53.00 mg、105.79 μmol) の攪拌溶液にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(41.02 mg、317.38 μmol 、55.28 μL) を低温条件下で添加し、反応物を10分間攪拌した。次いで、反応混合物にクバン-1-カルボン酸49-9 (15.67 mg、105.79 μmol) 及びHATU (60.34 mg、158.69 μmol) を添加し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機部を飽和重炭酸ナトリウム水溶液、水及びブライン溶液で洗浄した。次いで、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを分取TLCプレート(3% MeOH-DCMで溶出)によって精製して、4-[[1-[(4S)-1-(クバン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物197) (30.0 mg、47.89 μmol 、収率45.27%、純度94.93%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.47 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.6 Hz, 1H)、7.04 (d, J=7.48 Hz, 1H)、6.83~6.81 (m, 1H)、5.04 (dd, J=12.76, 4.92 Hz, 1H)、4.54~4.52 (m, 1H)、4.37~4.36 (m, 2H)、4.13 (br s, 3H)、3.95~3.94 (m, 4H)、3.39~3.37 (m, 1H)、3.10~3.07 (m, 1H)、2.89~2.84 (m, 1H)、2.64~2.60 (m, 2H)、2.15~2.08 (m, 1H)、2.07~2.01 (m, 2H)、1.92~1.90 (m, 1H)、1.79~1.75 (

10

20

30

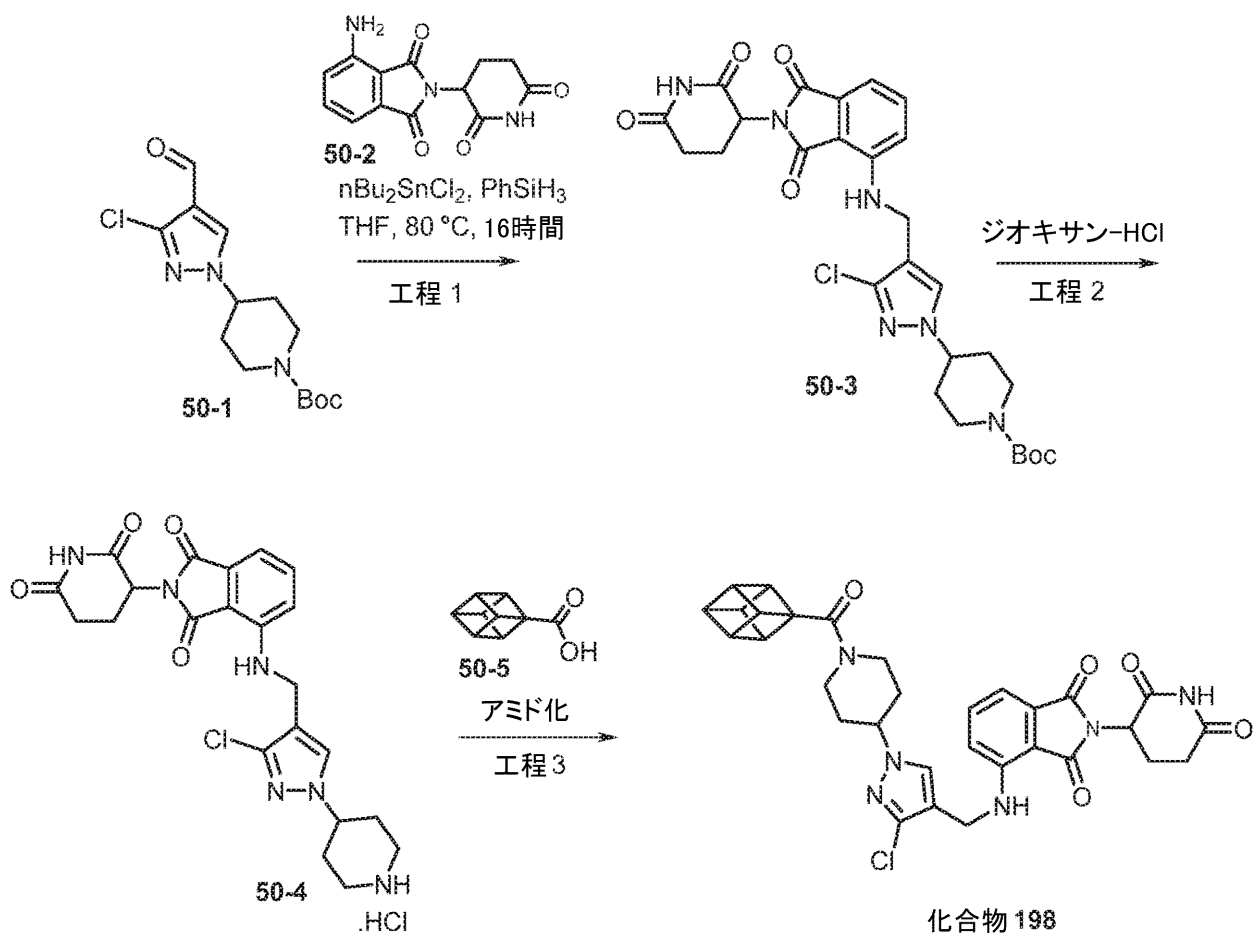
40

50

m, 1H)、1.49 (s, 3H)、1.39 (s, 3H); LC MS: ES+ 595.5。

【0724】

実施例50. 4-((3-クロロ-1-(1-(クバン-1-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物198)の合成:
【化295】



【0725】

工程-1: tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-(((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)メチル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (5.0 mL) 中の tert-ブチル 4-(3-クロロ-4-ホルミル-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 50-1 (300 mg、956.09 μmol) の攪拌溶液に 4-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン 50-2 (261.25 mg、956.09 μmol) を添加した。次いで、フェニルシラン (103.46 mg、956.09 μmol、117.97 μL) 及びジブチルスズジクロリド (348.60 mg、1.15 mmol、256.33 μL) を反応混合物に添加した。次いで、反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した後、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 1.5% → 2% の MeOH で溶出) によって精製して、tert-ブチル 4-[3-クロロ-4-[[[2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 50-3 (140 mg、245.17 μmol、収率 25.64%) を黄色の固体として得た。LC MS: ES+ 571.3。

【0726】

工程－２：４－（（（３－クロロ－１－（ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン塩酸塩の調製：

ジオキサン（３．０ｍＬ）中のtert-ブチル４－〔３－クロロ－４－〔〔２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル〕アミノ〕メチル〕ピラゾール－１－イル〕ピペリジン－１－カルボキシレート５０－３（１００ｍｇ、１７５．１２μmol）の攪拌溶液にジオキサン－HCl（１７５．１２μmol、６ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で２時間攪拌した。揮発性物質を除去し、得られる固体をジエチルエーテルでトリチュレートして、４－〔〔３－クロロ－１－（１－クロロ－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル〕メチルアミノ〕－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン５０－４（８８．８５ｍｇ、１７５．１２μmol、収率１００．００％）を黄色の固体として得た。LC MS：ES＋４７１．５。

10

【０７２７】

工程－３：４－（（（３－クロロ－１－（１－（クバン－１－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオンの調製：

DMF（５．０ｍＬ）中の４－〔〔３－クロロ－１－（１－クロロ－４－ピペリジル）ピラゾール－４－イル〕メチルアミノ〕－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン５０－４（８８．８５ｍｇ、１７５．１２μmol）及びクバン－１－カルボン酸５０－５（２５．９５ｍｇ、１７５．１２μmol）の攪拌溶液にHATU（９９．８８ｍｇ、２６２．６８μmol）、続いてDIPEA（１１３．１６ｍｇ、８７５．６０μmol、１５２．５１μL）を０℃で添加した。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機部を水及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。次いで、粗物質をPrep-TLCプレート（DCM中２．５％→３％のMeOHで溶出）によって精製して、４－〔〔３－クロロ－１－〔１－（クバン－１－カルボニル）－４－ピペリジル〕ピラゾール－４－イル〕メチルアミノ〕－２－（２，６－ジオキソ－３－ピペリジル）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１９８）（４０ｍｇ、６６．５５μmol、収率３８．００％、純度１００．０％、０００）を黄色の固体として得た。¹H NMR（d6-DMSO，４００MHz）δ １１．０９（s，１H）、７．９１（s，１H）、７．５９（t，J＝７．８Hz，１H）、７．１１（d，J＝８．５Hz，１H）、７．０６（d，J＝７．０４Hz，１H）、６．８２～６．８０（m，１H）、５．０５（dd，J＝１２．８，５．２８Hz，）、４．４１～４．３３（m，４H）、４．１９～４．１８（m，３H）、３．９８（br s，４H）、３．３８～３．３３（m，１H）、３．２０～３．１４（m，１H）、２．９３～２．８４（m，１H）、２．７３～２．６７（m，１H）、２．６０～２．５６（m，２H）、２．０７～１．９５（m，３H）、１．８７～１．８１（m，１H）、１．７０～１．６３（m，１H）；LC MS：ES＋６０１．３。

20

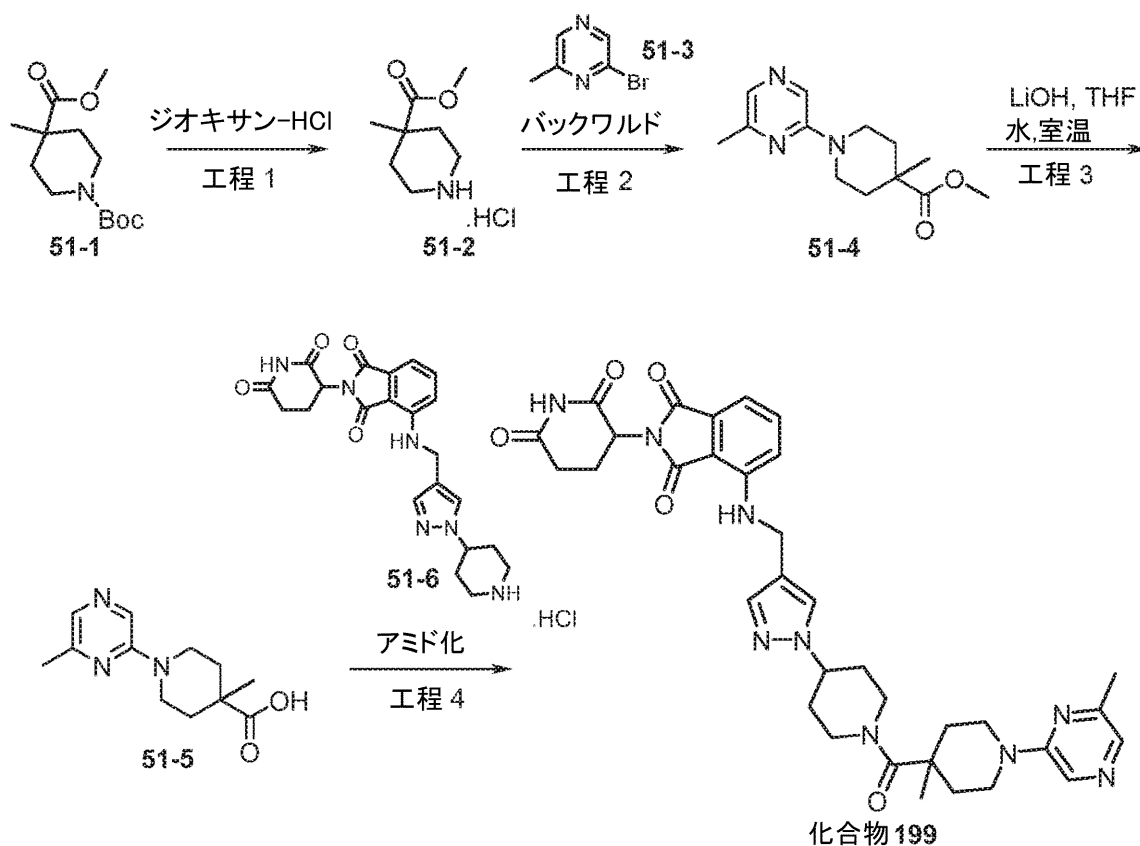
30

【０７２８】

実施例５１． ２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－４－（（（１－（１－（４－メチル－１－（６－メチルピラジン－２－イル）ピペリジン－４－カルボニル）ピペリジン－４－イル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）アミノ）イソインドリン－１，３－ジオン（化合物１９９）の合成：

40

【化 2 9 6】



10

20

【0729】

工程-1：メチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩の調製：

ジオキサン（25 mL）中の O 1-tert-ブチル O 4-メチル 4-メチルピペリジン-1, 4-ジカルボキシレート 51-1（3.0 g、11.66 mmol）の溶液に 4 M ジオキサン-HCl（4 M、14.57 mL）を添加した。反応混合物を室温で 4 時間攪拌した後、減圧下で濃縮して、メチル 4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート 51-2（1.8 g、11.45 mmol、収率 98.21%）をオフホワイト色の固体として得た。粗物質を次の工程に進めた。

30

【0730】

工程-2：メチル 4-メチル-1-（6-メチルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：

トルエン（25 mL）中の 2-ブromo-6-メチルピラジン 51-3（812.11 mg、4.69 mmol）及びメチル 1-クロロ-4-メチルピペリジン-4-カルボキシレート 51-2（1000 mg、5.16 mmol）の攪拌溶液に炭酸セシウム（4.59 g、14.08 mmol）を添加した。反応物をアルゴンで 10 分間脱ガスした。キサントホス（135.80 mg、234.70 μmol）及び Pd₂(dba)₃（214.92 mg、234.70 μmol）を反応混合物に添加し、反応混合物を 90℃で 16 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル及び水で希釈した。層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗物質をコンビフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中 2% のメタノールで溶出）によって精製して、メチル 4-メチル-1-（6-メチルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート 51-4（630 mg、2.53 mmol、収率 53.83%）を褐色のゴム状物質として得た。LC MS：ES+ 250.3。

40

【0731】

工程-3：4-メチル-1-（6-メチルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸の調製：

50

THF (8 mL) 及び水 (2 mL) 中のメチル 4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート 51-4 (650 mg、2.61 mmol) の攪拌溶液に水酸化リチウム水和物 (218.82 mg、5.21 mmol、144.91 μ L) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水性部を1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機部をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 51-5 (310 mg、1.32 mmol、収率50.54%) を褐色の固体として得た。LC MS: ES+236.1。

【0732】

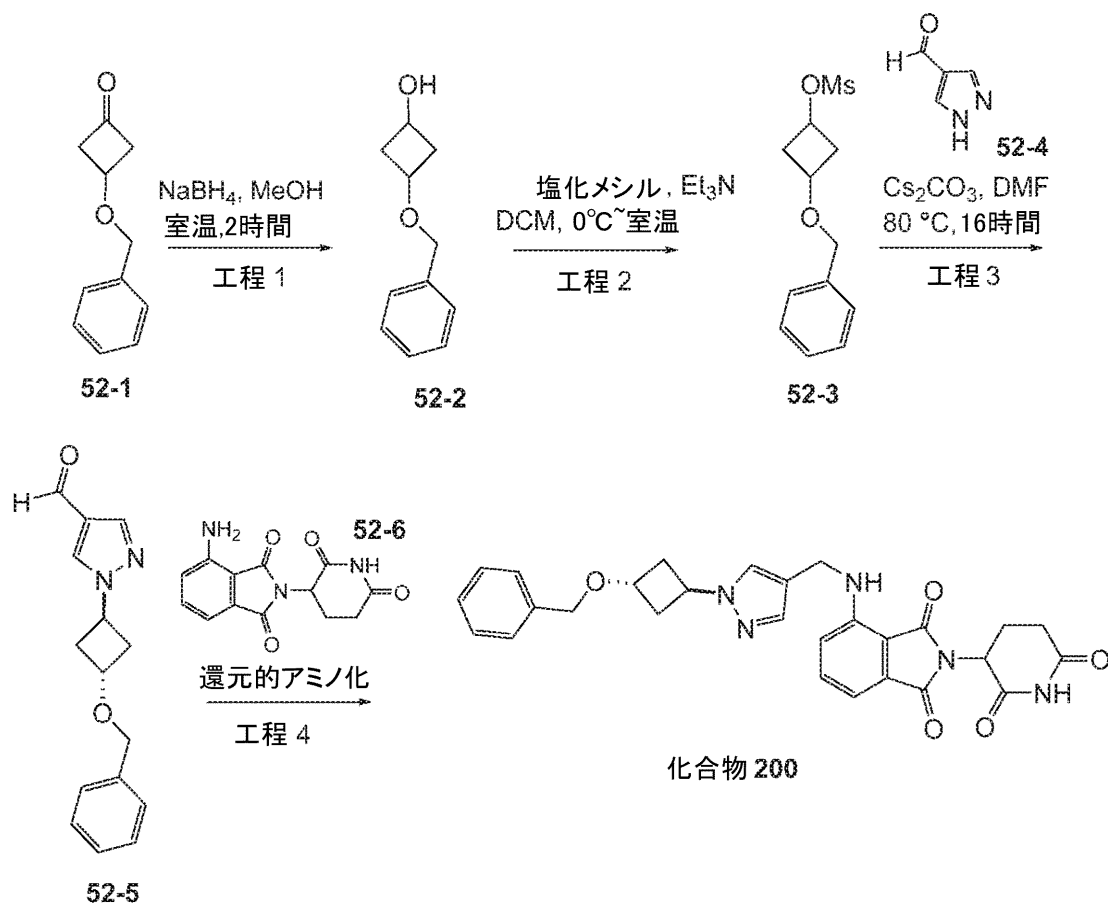
工程-4: 2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((1-(1-(4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

DMF (1 mL) 中の4-[1-(1-クロロ-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ]-2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 51-6 (60.0 mg、126.87 μ mol) の攪拌溶液に、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (49.19 mg、380.61 μ mol、66.30 μ L) を低温条件下で添加し、続いて4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 51-5 (29.85 mg、126.87 μ mol) 及び HATU (72.36 mg、190.31 μ mol) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した。有機層を重炭酸ナトリウム溶液、水及びブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物を得て、これを分取 TLC プレート (3% MeOH-DCM で溶出) によって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-[1-[4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニル]-4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 199) (15 mg、22.70 μ mol、収率17.89%、純度98.92%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.57 (t, J=7.74 Hz, 1H)、7.46 (s, 1H)、7.15 (d, J=8.72 Hz, 1H)、7.03 (d, J=6.96 Hz, 1H)、6.81~6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J=13.0, 5.36 Hz, 1H)、4.38~4.35 (m, 4H)、3.77~3.75 (m, 2H)、3.32~3.30 (m, 2H)、3.10~2.84 (m, 3H)、2.60~2.55 (m, 2H)、2.50~2.48 (m, 2H)、2.27 (s, 3H)、2.11~1.99 (m, 4H)、1.79~1.72 (m, 2H)、1.55~1.50 (m, 2H)、1.27 (s, 3H); LC MS: ES+654.6。

【0733】

実施例 52. 4-((1-(1-(1r, 3r)-3-(ベンジルオキシ) シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ)-2-(2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 200) の合成:

【化 2 9 7】



10

20

【0734】

工程-1: 3-(ベンジルオキシ)シクロブタン-1-オールの調製:

メタノール (5 mL) 中の 3-ベンジルオキシシクロブタノール 52-1 (500 mg、2.84 mmol) の攪拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム (161.02 mg、4.26 mmol、150.49 μ L) を 0 °C で添加し、反応混合物を 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc 及び水を残渣に添加した。層を分離し、有機層を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、粗生成物 3-ベンジルオキシシクロブタノール 52-2 (500 mg、2.81 mmol、収率 98.87%) を無色の油として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LC MS: ES+179.0。

30

【0735】

工程-2: 3-(ベンジルオキシ)シクロブチルメタンスルホネートの調製:

DCM (10 mL) 中の 3-ベンジルオキシシクロブタノール 52-2 (500 mg、2.81 mmol) の攪拌溶液にトリエチルアミン (567.76 mg、5.61 mmol、782.04 μ L) を添加し、反応物を 0 °C に冷却し、続いてメタンスルホニルクロリド (385.63 mg、3.37 mmol、260.56 μ L) を滴加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物 (3-ベンジルオキシシクロブチル) メタンスルホネート 52-3 (700 mg、2.73 mmol、収率 97.35%) を橙色の液体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LC MS: ES+257.0

40

【0736】

工程-3: 1-((1r, 3r)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒドの調製:

DMF (10 mL) 中の 1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 52-4 (300 mg、3.00 mmol) を 0 °C に冷却し、続いて 52-3 (700 mg、2.73 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した後、水で希釈し、DCM で抽出した。有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗化合物 1-((1r, 3r)-3-(ベンジルオキシ)シクロブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド 200 (700 mg、2.73 mmol、収率 97.35%) を橙色の液体として得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LC MS: ES+257.0

50

g、3.12 mmol) 及び (3-ベンジルオキシシクロブチル) メタンスルホネート 52-3 (800.26 mg、3.12 mmol) の攪拌溶液に炭酸セシウム (2.03 g、6.24 mmol) を添加し、反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、有機画分を分離した。次いで、有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させ、粗物質を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー (0% → 20% の酢酸エチル-ヘキサンを使用) によって精製して、1- (3-ベンジルオキシシクロブチル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド 52-5 (520 mg、2.03 mmol、収率 64.98%) を無色のゴム状物質として得た。LC MS: ES + 257.3。

【0737】

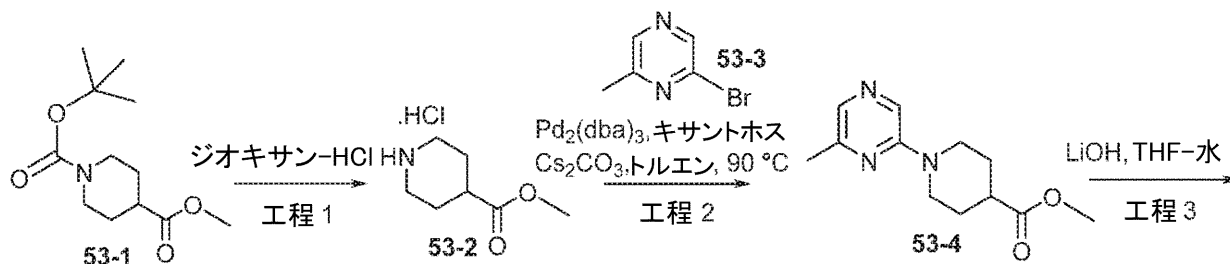
工程-4: 4- (((1- ((1r, 3r) -3- (ベンジルオキシ) シクロブチル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

封管内の THF (4 mL) 中の 4-アミノ-2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 52-6 (106.61 mg、390.17 μmol) の攪拌溶液に 1- (3-ベンジルオキシシクロブチル) ピラゾール-4-カルボアルデヒド 52-5 (100.00 mg、390.17 μmol)、続いてフェニルシラン (42.22 mg、390.17 μmol、48.14 μL) 及びジブチルスズジクロリド (142.26 mg、468.20 μmol、104.61 μL) を添加した。反応混合物を 80 °C で 16 時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗塊を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離液として DCM 中 10% の EtOAc を使用) によって精製して、4- [[1- (3-ベンジルオキシシクロブチル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 200) (80.0 mg、140.20 μmol、収率 35.93%、純度 90%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1H)、7.78 (s, 1H)、7.56 (t, J = 7.82 Hz, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.34 ~ 7.28 (m, 5H)、7.14 (d, J = 8.56 Hz, 1H)、7.03 (d, J = 7.0 Hz, 1H)、6.83 ~ 6.80 (m, 1H)、5.04 (dd, J = 12.96, 5.44 Hz, 1H)、4.94 ~ 4.91 (m, 1H)、4.41 (s, 2H)、4.36 ~ 4.32 (m, 3H)、2.88 ~ 2.84 (m, 1H)、2.60 ~ 2.55 (m, 4H)、2.49 ~ 2.45 (m, 2H)、2.03 ~ 2.00 (m, 1H); LC MS: ES + 514.3。

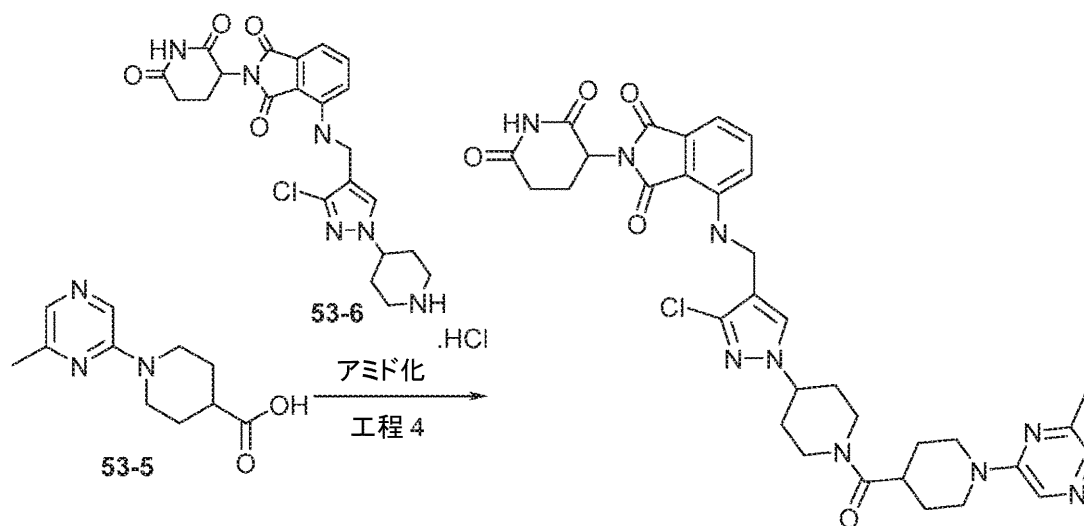
【0738】

実施例 53. 4- (((3-クロロ-1- (1- (1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 201) の合成:

【化 2 9 8】



10



20

化合物 201

【0739】

工程-1：メチルピペリジン-4-カルボキシレート塩酸塩の調製：

ジオキサン（25 mL）中のO1-tert-ブチルO4-メチルピペリジン-1,4-ジカルボキシレート53-1（5 g、20.55 mmol）の攪拌溶液に4 Mジオキサン-HCl（4 M、25.69 mL）を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した後、減圧下で濃縮し、メチルピペリジン-4-カルボキシレート53-2（2.93 g、20.46 mmol、収率99.57%）をオフホワイト色の固体として得て、これを次の工程に繰り越した。

30

【0740】

工程-2：メチル1-（6-メチルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレートの調製：

トルエン（25 mL）中の2-ブロモ-6-メチルピラジン53-3（875.52 mg、5.06 mmol）及びメチル1-クロロピペリジン-4-カルボキシレート53-2（1000 mg、5.57 mmol）の溶液に炭酸セシウム（4.95 g、15.18 mmol）を添加した。反応物をアルゴンで10分間脱ガスした。キサントホス（146.40 mg、253.03 μmol）及びPd₂(dba)₃（231.70 mg、253.03 μmol）を添加し、混合物を90 °Cで16時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、コンビフラッシュクロマトグラフィー（ジクロロメタン中2%のメタノールで溶出）によって精製して、メチル1-（6-メチルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボキシレート53-4（750 mg、3.19 mmol、収率62.99%）を褐色の固体として得た。LC MS：ES+235.9。

40

【0741】

工程-3：1-（6-メチルピラジン-2-イル）ピペリジン-4-カルボン酸の調製：

50

THF (8 mL) 及び水 (2 mL) 中のメチル 1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボキシレート 53-4 (750 mg、3.19 mmol) の攪拌溶液に水酸化リチウム水和物 (267.53 mg、6.38 mmol、177.17 μ L) を添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌し、水で希釈し、酢酸エチルで洗浄した。水性部を1N HClで酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機部をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 53-5 (450 mg、2.03 mmol、収率63.80%) を褐色の固体として得た。LC MS: ES+222.1

【0742】

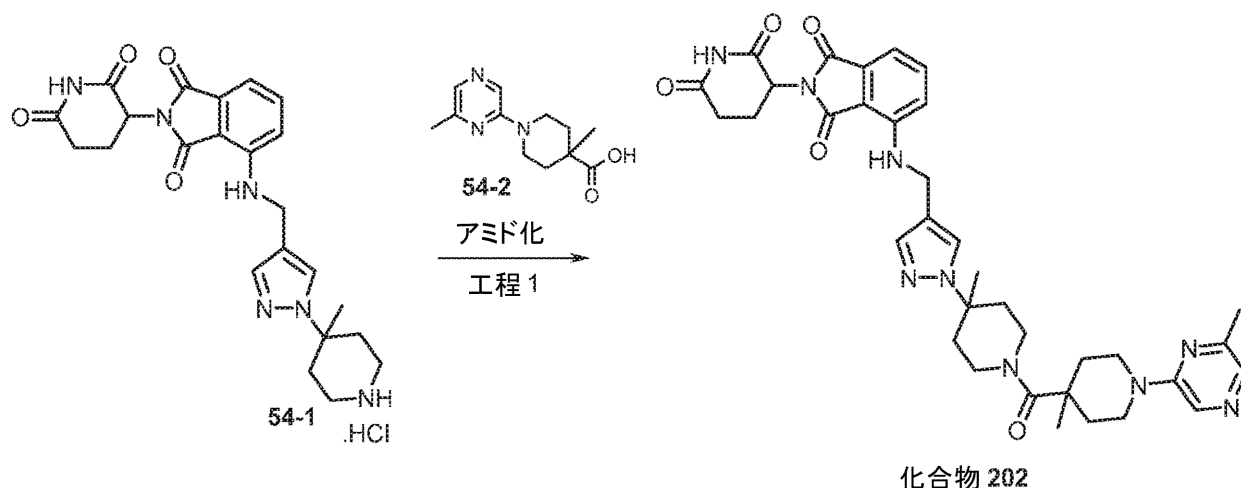
工程-4: 4- (((3-クロロ-1- (1- (1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) -2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

窒素雰囲気下の丸底フラスコ内で、4- [[3-クロロ-1- (1-クロロ-4-ピペリジル) ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン 53-6 (75 mg、147.82 μ mol) 及び1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボン酸 53-5 (32.71 mg、147.82 μ mol) をDMF (3.0 mL) に取り込み、0°CでDIPA (95.52 mg、739.11 μ mol、128.74 μ L) 及びHATU (84.31 mg、221.73 μ mol) を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機部を水及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。次いで、有機部を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。次いで、粗物質をprep-TLCプレート (DCM中3%のMeOHで溶出) によって精製して、4- [[3-クロロ-1- [1- [1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニル] -4-ピペリジル] ピラゾール-4-イル] メチルアミノ] -2- (2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物202) (40 mg、56.37 μ mol、収率38.13%、純度95%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.10 (s, 1H)、8.10 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.69 (s, 1H)、7.59 (t, J=7.74 Hz, 1H)、7.12 (d, J=8.44 Hz, 1H)、7.06 (d, J=7.08 Hz, 1H)、6.82~6.81 (m, 1H)、5.05 (dd, J=12.92, 5.48 Hz, 1H)、4.48~4.34 (m, 6H)、4.13~4.09 (m, 1H)、3.19~3.13 (m, 1H)、2.96~2.84 (m, 4H)、2.70~2.56 (m, 3H)、2.28 (s, 3H)、2.07~1.90 (m, 3H)、1.81~1.78 (m, 1H)、1.67~1.52 (m, 5H); LC MS: ES+674.5。

【0743】

実施例54. 2- (2, 6-ジオキソピペリジン-3-イル) -4- (((1- (4-メチル-1- (4-メチル-1- (6-メチルピラジン-2-イル) ピペリジン-4-カルボニル) ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) メチル) アミノ) イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物202) の合成:

【化 2 9 9】



10

【0744】

工程-1: 2-(2, 6-ジオキソペリジン-3-イル)-4-(((1-(4-メチル-1-(4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル)ペリジン-4-カルボニル)ペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)メチル)アミノ)イソインドリン-1, 3-ジオンの調製:

DMF (2.0 mL) 中の 4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル)ペリジン-4-カルボン酸 54-2 (28.99 mg、123.22 μmol) の攪拌溶液に、HATU (51.54 mg、135.54 μmol) を 0℃ にて N_2 雰囲気下で添加し、反応物を 15 分間攪拌した。N-エチル-N-イソプロピルプロパン-2-アミン (31.85 mg、246.43 μmol 、42.92 μL) 及び 2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-(4-メチル-4-ペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン塩酸塩 54-1 (60 mg、123.22 μmol) を添加し、得られた反応混合物を更に 12 時間攪拌した。氷冷水 (2 mL) を添加し、水性部を酢酸エチルで抽出した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗残渣を分取 TLC プレート (3% メタノール/DCM で溶出) によって精製して、2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)-4-[[1-[4-メチル-1-[4-メチル-1-(6-メチルピラジン-2-イル)ペリジン-4-カルボニル]-4-ペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン (化合物 202) (23 mg、32.49 μmol 、収率 26.37%、純度 94.32%、000) を得た。 ^1H NMR (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.08 (s, 1H)、8.04 (s, 1H)、7.93 (s, 1H)、7.67 (s, 1H)、7.55 (t, $J=8.04\text{ Hz}$, 1H)、7.50 (s, 1H)、7.17 (d, $J=8.56\text{ Hz}$, 1H)、7.04 (d, $J=7.12\text{ Hz}$, 1H)、6.80~6.78 (m, 1H)、5.05~5.01 (m, 1H)、4.39~4.37 (m, 2H)、3.75~3.73 (m, 4H)、2.92~2.85 (m, 1H)、2.60~2.55 (s, 2H)、2.49~2.48 (m, 4H)、2.32~2.27 (m, 5H)、2.10~2.07 (m, 3H)、1.81~1.79 (m, 2H)、1.53~1.48 (m, 2H)、1.40 (s, 3H)、1.25 (s, 3H); LC MS: ES+668.4。

20

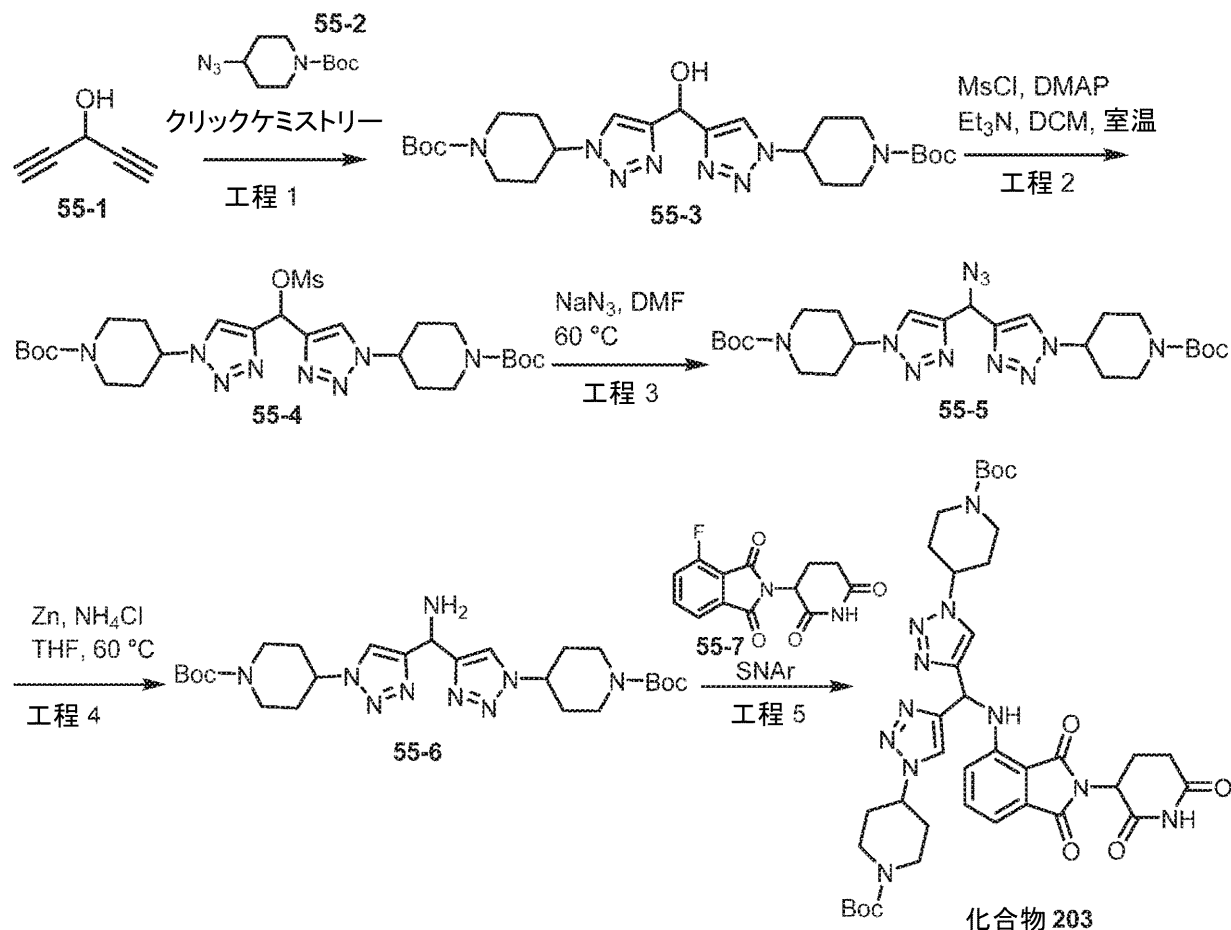
30

40

【0745】

実施例 55. tert-ブチル 4-[[4-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ペリジル)トリアゾール-4-イル]-[[2-(2, 6-ジオキソ-3-ペリジル)-1, 3-ジオキソイソインドリン-4-イル]アミノ]メチル]トリアゾール-1-イル]ペリジン-1-カルボキシレート (化合物 203) の合成

【化 3 0 0】



10

20

【0746】

工程 1: tert-ブチル 4-[[4-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)トリアゾール-4-イル]-ヒドロキシ-メチル]トリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

THF (20 mL) 中のペンタ-1, 4-ジイン-3-オール 55-1 (100 mg、1.25 mmol、733.94 μL) 及び tert-ブチル 4-アジドピペリジン-1-カルボキシレート 55-2 (565.09 mg、2.50 mmol) の攪拌溶液に、硫酸銅五水和物 (31.18 mg、124.87 μmol) の 5 mL 水溶液を添加し、反応物を室温で 15 分間攪拌した。ナトリウム (2R)-2-[(1S)-1, 2-ジヒドロキシエチル]-4-ヒドロキシ-5-オキソ-2H-フラン-3-オラート (98.95 mg、499.47 μmol) を得られた反応混合物に添加し、攪拌を同じ温度で 16 時間続けた。LCMS によってモニタリングされる反応の完了後に、反応塊をセライトベッドに通して濾過し、これを酢酸エチルで数回洗浄した。濾液を回収し、蒸発させ、得られる粗残渣をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ; 溶離液としてヘキサン中 30% の酢酸エチル $\rightarrow$ ヘキサン中 80% の酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル 4-[[4-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)トリアゾール-4-イル]-ヒドロキシ-メチル]トリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 55-3 (250 mg、422.43 μmol 、収率 33.83%、純度 90%、000) を褐色の粘着性の固体として得た。LC MS: ES+ 533.4

30

40

【0747】

工程 2: tert-ブチル 4-[[4-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル)トリアゾール-4-イル]-メチルスルホニルオキシ-メチル]トリアゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート の調製:

50

乾燥DCM (4 mL) 中のtert-ブチル4-[4-[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル]-メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート55-3 (200 mg、375.49 μ mol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (75.99 mg、750.98 μ mol、104.67 μ L) 及びN,N-ジメチルピリジン-4-アミン (4.59 mg、37.55 μ mol) を添加し、続いて塩化メタンスルホニル (64.52 mg、563.24 μ mol、43.59 μ L) を0℃にてN₂ 雰囲気下で滴加した。反応物を室温で12時間攪拌した。LCMSから明らかな出発物質の完全な消費後に、反応塊を飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCM (2×30 mL) で抽出した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、tert-ブチル4-[4-[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル]-メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート55-4 (150 mg、245.61 μ mol、収率65.41%) を褐色の粘着性の固体として得て、これを次の工程に繰り越した。

10

【0748】

工程3: tert-ブチル4-[4-[アジド-1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル] メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

DMF (3 mL) 中のtert-ブチル4-[4-[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル]-メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート55-4 (600 mg、982.44 μ mol) の攪拌溶液にアジ化ナトリウム (319.34 mg、4.91 mmol、172.62 μ L) を添加し、得られる反応塊を80℃で12時間加熱した。LCMSによって確認される所望の生成物の形成後に、氷冷水 (5 mL) を反応塊に添加し、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。有機相を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗残部をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ; ヘキサン中30%の酢酸エチル→ヘキサン中70%の酢酸エチル) によって精製して、tert-ブチル4-[4-[アジド-1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル] メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート55-5 (400 mg、717.30 μ mol、収率73.01%) を帯黄色の固体として得た。LCMS: ES+558.4。

20

30

【0749】

工程4: tert-ブチル4-[4-[アミノ-1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル] メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

THF (10 mL) 中のtert-ブチル4-[4-[アジド-1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル] メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート55-5 (700 mg、1.26 mmol) の攪拌溶液に亜鉛 (410.41 mg、6.28 mmol、57.48 μ L)、続いて塩化アンモニウムの水溶液 (3 mL、268.59 mg、5.02 mmol、175.55 μ L) を添加した。次いで、得られた溶液を60℃で6時間加熱した。TLC及びLCMSにより明らかな出発物質の完全な消費後に、反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、5% MeOH-DCMで3回洗浄した。濾液を回収し、真空下で濃縮した。粗反応塊をカラムクロマトグラフィー (100~200 シリカ; 溶離液としてDCM→DCM中5%のMeOH) によって精製して、tert-ブチル4-[4-[アミノ-1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル] メチル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート55-6 (350 mg、658.33 μ mol、収率52.44%) を黄色の固体として得た。LCMS: ES+532.2。

40

【0750】

50

工程 5: tert-ブチル 4-[4-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-
 -ピペリジル) トリアゾール-4-イル] - [[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジ
 ル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] トリアゾール-
 1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレートの調製:

1-メチルピロリジン-2-オン (1 mL) 中の 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリ
 ジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1, 3-ジオン 55-7 (70 mg、253.
 42 μmol) の十分に脱ガスした溶液に、tert-ブチル 4-[4-[アミノ-[1-
 -(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジル) トリアゾール-4-イル] メ
 チル] トリアゾール-1-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート 55-6 (134.
 73 mg、253.42 μmol) を添加し、反応物を封管内において 120°C に 12 時
 間加熱した。LCMS により明らかな反応の完了後に、氷冷水 (2 mL) を反応塊に添加
 し、酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。有機部分を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥
 させ、濃縮した。粗物質を prep-TLC (DCM 中 5% の MeOH) によって精製し
 て、tert-ブチル 4-[4-[[1-(1-tert-ブトキシカルボニル-4-ピ
 ペリジル) トリアゾール-4-イル] - [[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)
 -1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル] アミノ] メチル] トリアゾール-1-
 イル] ピペリジン-1-カルボキシレート (化合物 203) (28 mg、31.99 μmol
 ol、収率 12.62%、純度 90%、000) を黄色の固体として得た。¹H NMR
 (d6-DMSO, 400 MHz) δ 11.11 (s, 1H)、8.20 (s, 2H)
 、7.59 (t, J=7.82 Hz, 1H)、7.28 (d, J=7.04 Hz, 1H)
 、7.20 (d, J=8.68 Hz, 1H)、7.11 (d, J=7.04 Hz, 1H)
 、6.32 (d, J=7.28 Hz, 1H)、5.08~5.05 (m, 1H)、4.7
 2~4.66 (m, 2H)、4.04~4.01 (m, 4H)、2.93~2.82 (m
 , 5H)、2.60~2.49 (m, 2H)、2.05~2.01 (m, 5H)、1.8
 5~1.78 (m, 4H)、1.40 (s, 18H); LC MS: ES+788.2。

【0751】

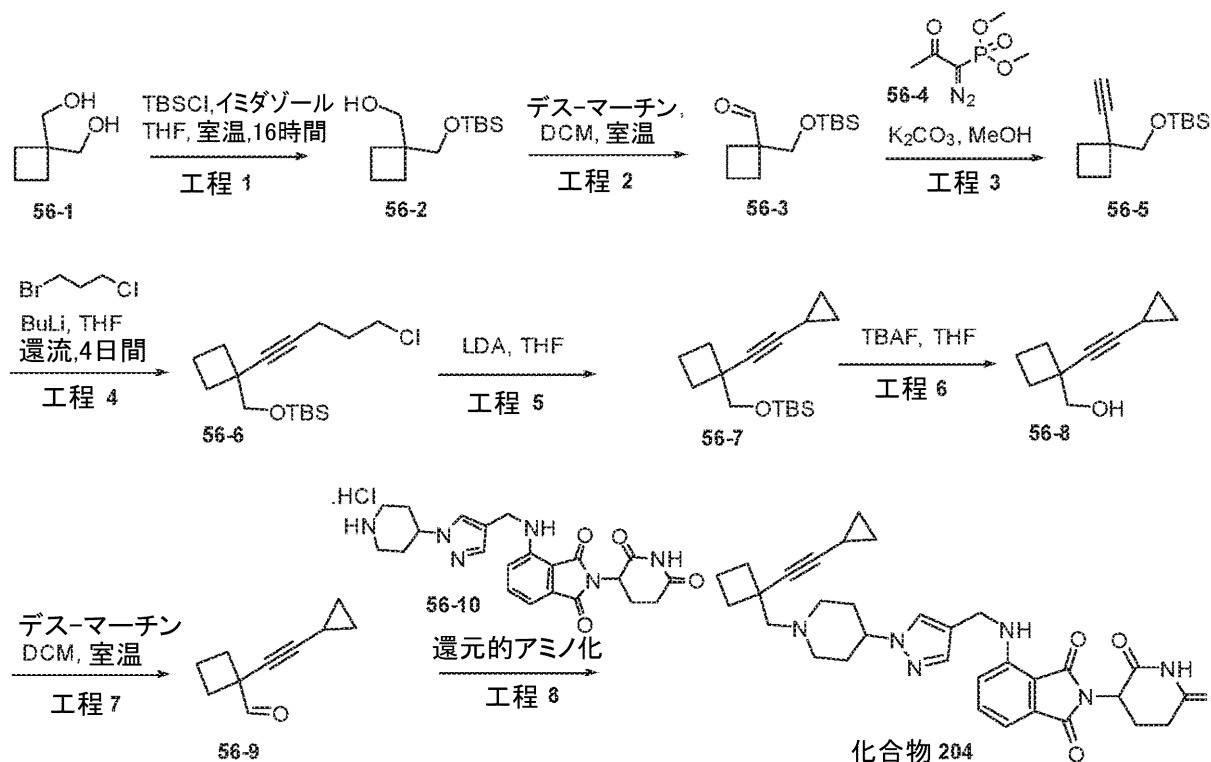
実施例 56. 4-({1-[1-(1-シクロプロピルエチニル-シクロブチルメチル)
)-ピペリジン-4-イル] -1H-ピラゾール-4-イルメチル} -アミノ)-2-(
 2, 6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1, 3-ジオン (化合物
 204) の合成

10

20

30

【化 3 0 1】



10

20

【0752】

工程-1: [1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-シクロブチル]-メタノールの調製:

DCM (200 mL) 中の [1-(ヒドロキシメチル)シクロブチル]メタノール 56-1 (10 g、86.09 mmol) 及びイミダゾール (11.72 g、172.18 mmol) の攪拌溶液に、tert-ブチルジメチルクロロシラン (12.98 g、86.09 mmol) を 0℃~25℃ で添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した後、NaHCO₃ 溶液 (60 mL) の添加によってクエンチした。DCM を用いて混合物を抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EtOAc/ヘキサン、1:10) によって精製して、[1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロブチル]メタノール 56-2 (8 g、34.72 mmol、収率 40.33%) を無色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.70~3.67 (m, 4H)、2.83~2.80 (m, 1H)、1.93~1.67 (m, 6H)、0.90 (s, 9H)、0.086 (s, 6H)。

30

【0753】

工程-2: 1-(tert-ブチルジメチルシラニルオキシメチル)-シクロブタンカルボアルデヒドの調製:

デス-マーチンペルヨージナン (17.67 g、41.66 mmol) を DCM (300 mL) 中の [1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロブチル]メタノール 56-2 (8 g、34.72 mmol) 及び重炭酸ナトリウム (29.17 g、347.19 mmol、13.50 mL) の不均一混合物に添加した。24 時間攪拌した後、不均一混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び水で希釈した後、DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中 2%~5% のエーテルによってトリチュレートし、濾過した。濾液を蒸発乾固させて、1-[[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル]シクロブタンカルボアルデヒド 56-3 (4.2 g、18.39 mmol、収率 52.96%) を透明な液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.66 (s

40

50

, 1 H)、3.85~3.76 (m, 3 H)、2.29~2.19 (m, 2.7 H)、1.99~1.84 (m, 5.8 H)、0.92~0.86 (m, 1.4 H)、0.046 (s, 7 H)。

【0754】

工程-3: tert-ブチル-(1-エチニル-シクロブチルメトキシ)-ジメチル-シランの調製:

メタノール (30 mL) 中の 1-[[tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシメチル] シクロブタンカルボアルデヒド 56-3 (5 g、21.89 mmol) の攪拌溶液に炭酸カリウム (6.05 g、43.78 mmol、2.64 mL)、続いて 1-ジアゾ-1-ジメトキシホスホリル-プロパン-2-オン 56-4 (4.21 g、21.89 mmol) を添加し、25℃で16時間攪拌した。新たな非極性スポットが TLC において形成された。反応物をセライトに通して濾過し、EtOAc で希釈し、水、続いてブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。粗物質を蒸発乾固させて、tert-ブチル-[(1-エチニルシクロブチル)メトキシ]-ジメチル-シラン 56-5 (4.2 g、18.72 mmol、収率 85.49%) を透明な液体として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (s, 2 H)、2.22 (s, 1 H)、2.20~2.09 (m, 3 H)、2.04~1.96 (m, 1 H)、1.87~1.83 (m, 1 H)、0.91 (s, 9 H)、0.069 (s, 6 H)。

10

【0755】

工程-4: tert-ブチル-[1-(5-クロロペンタ-1-イニル)-シクロブチルメトキシ]-ジメチル-シランの調製:

THF (5 mL) 中の tert-ブチル-[(1-エチニルシクロブチル)メトキシ]-ジメチル-シラン 56-5 (3.4 g、15.15 mmol) の溶液に n-ブチルリチウム (2.2 M、6.89 mL) を-78℃で60分以内に添加した。混合物を 0℃まで温め、同じ温度で1時間攪拌した。次いで、1-ブromo-3-クロロ-プロパン (2.39 g、15.15 mmol、1.50 mL) を滴加し、反応混合物を4日間加熱還流した。反応の完了後に NH₄Cl (200 mL) を添加し、EtOAc で抽出した。粗物質を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させた。次いで、これをヘキサン中 1%→10% の EtOAc の溶出溶媒を用いたカラムによって精製して、tert-ブチル-[[1-(5-クロロペンタ-1-イニル)シクロブチル]メトキシ]-ジメチル-シラン 56-6 (1.8 g、5.98 mmol、収率 39.48%) を透明な液体として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.65 (t, J=8 Hz, 2 H)、3.52 (s, 2 H)、2.38 (t, J=8 Hz, 2 H)、2.16~2.12 (m, 2 H)、2.09~2.02 (m, 1 H)、1.95~1.90 (m, 2.4 H)、1.83~1.79 (m, 1 H)、0.90 (s, 9 H)、0.063 (s, 6 H)。

20

30

【0756】

工程-5: 2-tert-ブチル-(1-シクロプロピルエチニル-シクロブチルメトキシ)-ジメチル-シランの調製:

THF (60 mL) 中の tert-ブチル-[[1-(5-クロロペンタ-1-イニル)シクロブチル]メトキシ]-ジメチル-シラン 56-6 (2.1 g、6.98 mmol) の溶液を LDA 溶液 (2 M、7.68 mL) に 0℃で滴加し、反応混合物を 70℃で4時間加熱した。反応の完了後に、これを水で希釈し、相分離後に水相をエーテル (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相を H₂O 及び飽和 NaCl (30 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。溶媒を除去し、残渣をヘキサン中 1%→10% の EtOAc の溶出溶媒を用いたコンビフラッシュによって精製して、tert-ブチル-[[1-(2-シクロプロピルエチニル)-シクロブチル]メトキシ]-ジメチル-シラン 56-7 (1.3 g、4.92 mmol、収率 70.44%) を透明な油として得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.50 (s, 2 H)、2.17~2.11 (m, 2 H)、2.08~2.01 (m, 2 H)、1.94~1.90 (m, 1 H)、1.82~1.77 (m, 1 H)、1.25~1.19 (m, 2 H)、0.90 (s, 10 H)、

40

50

0.72~0.68 (m, 2H)、0.61~0.58 (m, 2H)、0.01 (s, 6H)。

【0757】

工程-6: 2-tert-ブチル-(1-シクロプロピルエチニル-シクロブチルメトキシ)-ジメチル-シランの調製:

THF (2 mL) 中の tert-ブチル-[[1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブチル]メトキシ]-ジメチル-シラン 56-7 (98 mg、370.54 μ mol) 及びフッ化テトラブチルアンモニウム (1 M、555.81 μ L) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応の完了後に溶媒を除去し、残渣を EtOAc/ヘキサン (3%→35%) を用いたコンビフラッシュによるクロマトグラフィーにかけて、[1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブチル]メタノール 56-8 (30 mg、199.71 μ mol、収率 53.90%) を透明なゲルとして得た。1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (d, J=8 Hz, 2H)、2.21~2.14 (m, 2H)、2.02~1.83 (m, 4H)、1.71 (d, J=8 Hz, 1H)、1.26~1.20 (m, 2H)、0.76~0.74 (m, 2H)、0.73~0.72 (m, 2H)。

10

【0758】

工程-7: 1-シクロプロピルエチニル-シクロブタンカルボアルデヒドの調製:

デス-マーチンペルヨージナン (211.76 mg、499.28 μ mol) を DCM (10 mL) 中の [1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブチル]メタノール 56-8 (50 mg、332.85 μ mol) 及び重炭酸ナトリウム (167.77 mg、2.00 mmol、77.67 μ L) の不均一混合物に添加した。16時間攪拌した後、不均一混合物を飽和亜硫酸ナトリウム水溶液及び水で希釈し、次いで DCM で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をヘキサン中 2%→5% のエーテルによってトリチュレートし、濾過した。濾液を蒸発乾固させて、1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブタンカルボアルデヒド 56-9 (45 mg、303.64 μ mol、収率 91.22%) を透明な液体として得た。

20

1H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.52 (s, 1H)、2.50~2.43 (m, 2H)、2.24~2.17 (m, 2H)、2.03~1.97 (m, 2H)、1.89~1.82 (m, 1H)、0.94~0.79 (m, 6.5H)、0.77~0.75 (m, 2.4H)、0.68~0.66 (m, 2H)。

30

【0759】

工程-8: 4-({1-[1-(1-シクロプロピルエチニル-シクロブチルメチル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イルメチル}-アミノ)-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

THF (25 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオンの塩酸塩 56-10 (140 mg、320.76 μ mol) 及びトリエチルアミン (35.70 mg、352.84 μ mol、49.18 μ L) の攪拌溶液に、1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブタンカルボアルデヒド 56-9 (47.54 mg、320.76 μ mol) 及びジブチルスズジクロリド (116.96 mg、384.91 μ mol、86.00 μ L) を添加し、続いてフェニルシラン (34.71 mg、320.76 μ mol、39.53 μ L) を添加し、反応物を還流温度で16時間加熱した。TLC は、幾らかの出発物質とともに新たなスポットの形成を示した。粗 LCMS により生成物の形成が示された。反応物を冷却し、蒸発乾固させた。粗物質をヘキサン中 30%→100% の EtOAc の溶出溶媒を用いたコンビフラッシュによって精製して、4-[[1-[1-[1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブチル]メチル]-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)イソインドリン-1,3-ジオン (化合物 204) (54 mg、94.96 μ mol、収率 29.60%、000) (CFT-00012828-000-01) を黄色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.10 (s, 1H

40

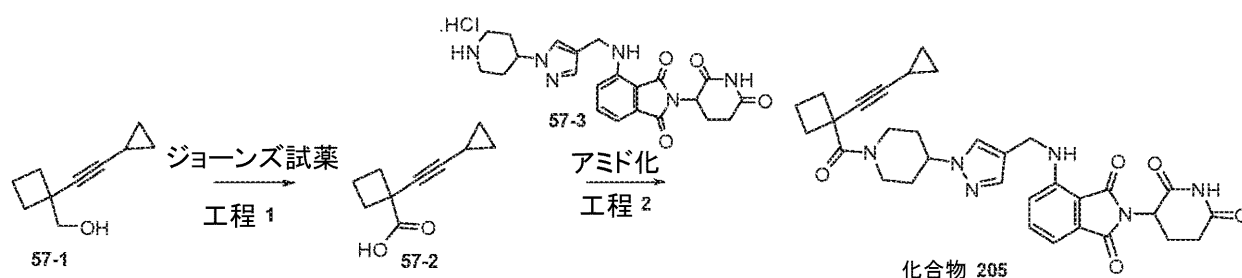
50

)、7.78 (s, 1H)、7.59 (t, $J=8\text{ Hz}$, 1H)、7.44 (s, 1H)、7.17 (d, $J=12\text{ Hz}$, 1H)、7.04 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H)、6.81~6.78 (m, 1H)、5.06~5.02 (m, 1H)、4.36 (d, $J=8\text{ Hz}$, 2H)、4.06~4.01 (m, 1H)、3.02 (bd, $J=12\text{ Hz}$, 2H)、2.92~2.84 (m, 1H)、2.67~2.57 (m, 1H)、2.45 (s, 2H)、2.23~2.17 (m, 2H)、1.97~1.80 (m, 12H)、1.21~1.19 (m, 1H)、0.71~0.69 (m, 2H)、0.49 (m, 2H)。LCMS (ES+) = 569.3 $[M+H]^+$ 。

【0760】

実施例 57. 4-({1-[1-(1-シクロプロピルエチニル-シクロブタンカルボニル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル-メチル}-アミノ)-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオン (化合物 205) の合成

【化302】



【0761】

工程-1: 1-シクロプロピルエチニル-シクロブタンカルボン酸の調製:

0℃のアセトン (5 mL) 中の [1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブチル]メタノール 57-1 (50 mg, 332.85 μmol) の攪拌溶液に、ジョーンズ試薬 (2.5 M, 266.28 μL) を滴加し、得られた反応混合物を 0℃で 3 時間攪拌した。次いで、これを i-PrOH (8 mL) の添加によってクエンチした。次いで、反応混合物を濾別し、有機相を蒸発によって濃縮した。水 (10 mL) を添加し、水相を CH_2Cl_2 (5×10 mL) で抽出した。次いで、合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して、1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブタンカルボン酸 57-2 (51 mg, 310.60 μmol 、収率 93.31%) をオフホワイト色の固体として得た。m/z = 164。

注: ジョーンズ試薬は、7.5 g の CrO_3 を濃 H_2SO_4 (7.5 mL) に溶解することによって調製した。この溶液を水 (22.5 mL) に 0℃で滴加し、ジョーンズ試薬 (2.5 M, 30 mL) を得た。

【0762】

工程-2: 4-({1-[1-(1-シクロプロピルエチニル-シクロブタンカルボニル)-ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル-メチル}-アミノ)-2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-イソインドール-1,3-ジオンの調製:

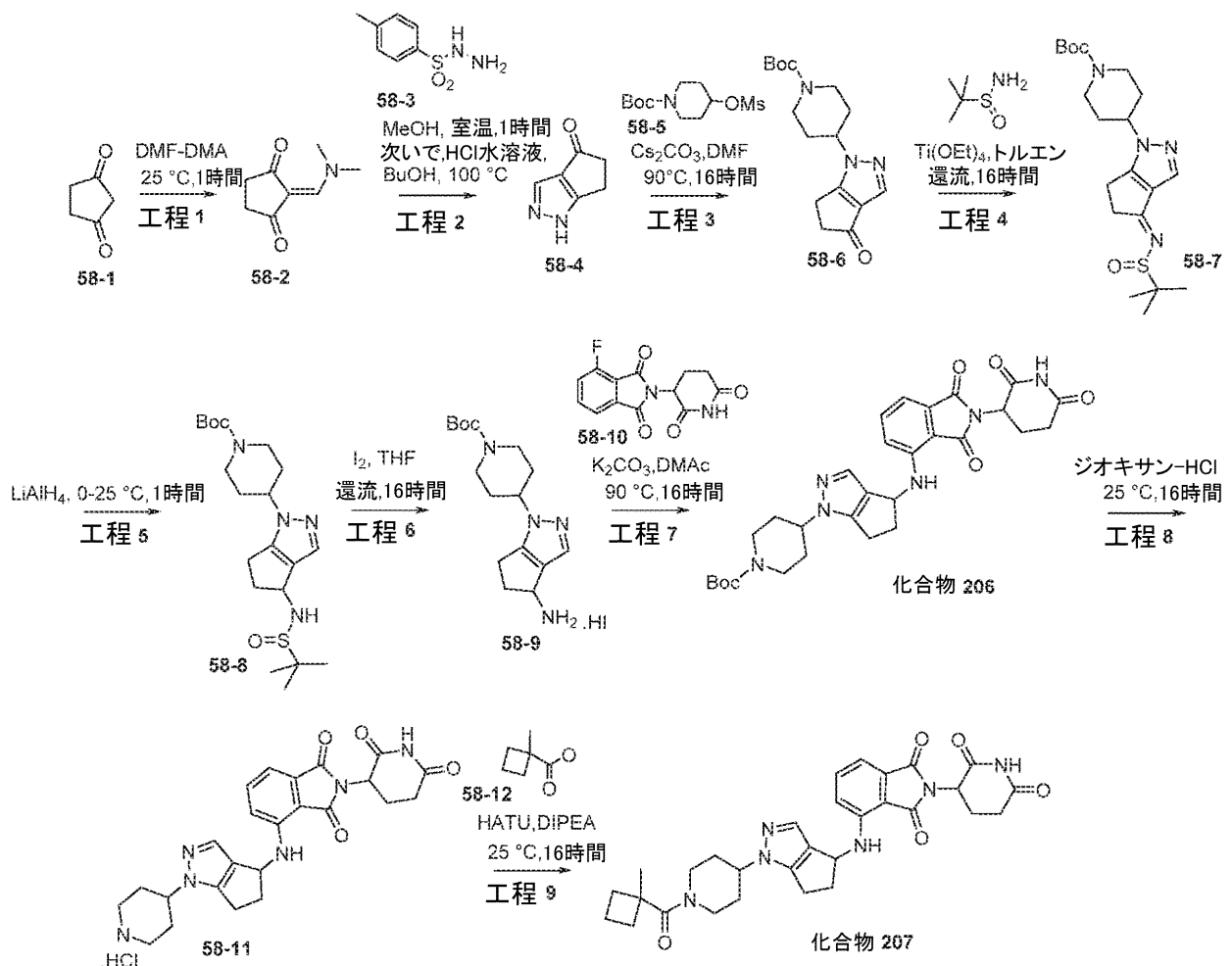
DMF (3 mL) 中の 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[[1-(4-ピペリジル)ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]イソインドリン-1,3-ジオン 57-3 (40 mg, 91.65 μmol) 及び 1-(2-シクロプロピルエチニル)シクロブタンカルボン酸 57-2 (15.05 mg, 91.65 μmol) の攪拌溶液に DIPEA (11.84 mg, 91.65 μmol , 15.96 μL) を添加し、25℃で数分間攪拌した。HATU (34.85 mg, 91.65 μmol) を反応塊に添加し、16 時間攪拌を続けた。粗 LCMS により生成物の形成が示された。水を反応混合物に添加し、EtOAc で抽出した。有機層を水、ブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させた。粗物質を蒸発乾固させ、DCM 中 3% の MeOH の溶出溶媒を用いた pre-TL

Cによって精製して、4-[[1-[1-[1-(2-シクロプロピル-エチニル)シクロブタンカルボニル]-4-ピペリジル]ピラゾール-4-イル]メチルアミノ]-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジン)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物205)(12mg、19.67 μ mol、収率21.47%、純度95.52%、000)(CFT-00013062-000-01)を黄色の固体として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.08(s, 1H)、7.77(s, 1H)、7.58(t, J=8Hz, 1H)、7.46(s, 1H)、7.16(d, J=8Hz, 1H)、7.04(d, J=8Hz, 1H)、6.83(t, J=8Hz, 1H)、5.06~5.02(m, 1H)、4.40~4.36(m, 4H)、3.85(m, 1H)、3.11(m, 1H)、2.88~2.87(m, 1H)、2.75(s, 2H)、2.68~2.47(m, 3H)、2.17~2.13(bs, 2H)、2.02~1.96(m, 4H)、1.80(m, 1H)、1.72~1.68(m, 2H)、1.33~1.25(m, 3H)、0.76~0.74(m, 2H)、0.56(m, 2H)。LCMS(ES+)=583.4[M+H]⁺。

【0763】

実施例58. 4-{4-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタピラゾール-1-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(化合物206)及び2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-4-{1-[1-(1-メチル-シクロブタンカルボニル)-ピペリジン-4-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール-4-イルアミノ}-イソインドール-1,3-ジオン(化合物207)の合成

【化303】



【0764】

10

20

30

40

50

工程－１：２－ジメチルアミノメチレン－シクロペンタン－１，３－ジオンの調製：

DMF－DMA（５０ｍＬ）中のシクロペンタン－１，３－ジオン５８－１（５ｇ、０．９７ｍｍｏｌ）の溶液を２５℃で１時間攪拌した。反応の完了後に反応混合物を真空中で濃縮し、固体をペンタンで洗浄した後、乾燥させて、表題化合物２－ジメチルアミノメチレン－シクロペンタン－１，３－ジオン５８－２（７．５ｇ、４７．９８ｍｍｏｌ、収率９４．１４％、粗）を褐色の固体として得た。LCMS（ES+）＝１５４．１[M+H]⁺。

【０７６５】

工程－２：５，６－ジヒドロ－１Ｈ－シクロペンタピラゾール－４－オンの調製：

MeOH（１２ｍＬ）中の２－（ジメチルアミノメチレン）シクロペンタン－１，３－ジオン５８－２（５ｇ、３２．６４ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に４－メチルベンゼンスルホニド５８－３（６．３８ｇ、３４．２７ｍｍｏｌ、４．５６ｍＬ）を添加し、混合物を室温で１時間攪拌した。次いで、混合物を真空中で濃縮して、粗生成物を得た。この粗生成物をブタノール（１５ｍＬ）に取り込んだ後、HCl（H₂O中３７％）（１６．６６ｇ、４５６．９８ｍｍｏｌ、２０．８３ｍＬ）を添加し、反応混合物を１１０℃に２時間加熱した。その後、反応混合物を真空中で濃縮し、粗物質を得て、これをコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中７０％の酢酸エチル）によって精製して、表題化合物５，６－ジヒドロ－１Ｈ－シクロペンタピラゾール－４－オン５８－４（５００ｍｇ、３．４８ｍｍｏｌ、収率１０．６６％、純度８５％）を褐色の固体として得た。LCMS（ES+）＝１２２．９[M+H]⁺。

【０７６６】

工程－３：４－（４－オキソ－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタピラゾール－１－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステルの調製：

封管内でDMF（１５ｍＬ）中のtert-ブチル４－メチルスルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート５８－５（１０ｇ、３５．８０ｍｍｏｌ）及び５，６－ジヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ[c]ピラゾール－４－オン５８－４（５．２５ｇ、４２．９６ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に炭酸セシウム（１７．５０ｇ、５３．７０ｍｍｏｌ）を添加した後、反応混合物を９０℃に１６時間加熱した。反応の完了後に、これを氷冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させた。次いで、これをコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン中５０％の酢酸エチルを使用）によって精製して、２つの異性体の混合物である４－（４－オキソ－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタピラゾール－１－イル）－ピペリジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステル５８－６（８ｇ、２６．２０ｍｍｏｌ、収率７３．１８％）を無色の粘着性の固体として得た。LCMS（ES+）＝３０６．３[M+H]⁺。

【０７６７】

工程－４：４－{４－[(E)－２－メチル－プロパン－２－スルフィニルイミノ]－５，６－ジヒドロ－４Ｈ－シクロペンタピラゾール－１－イル}－ピペリジン－１－カルボン酸tert-ブチルエステルの調製：

トルエン（５０ｍＬ）中のtert-ブチル４－（４－オキソ－５，６－ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール－１－イル）ピペリジン－１－カルボキシレート５８－６（５．２ｇ、１７．０３ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－２－スルフィニアミド（２．２７ｇ、１８．７３ｍｍｏｌ）の攪拌溶液に、チタン（IV）エトキシド（５．８３ｇ、２５．５４ｍｍｏｌ、５．３５ｍＬ）を添加した後、反応混合物を１６時間加熱還流した。反応の完了後に反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、２つの異性体の混合物を粗物質として得た。次いで、これをコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中８０％の酢酸エチルによって溶出）によって精製し、所望の異性体であるtert-ブチル４－[(4Z)－４－tert-ブチルスルフィニルイミノ－５，６－ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール－１－イル]ピペリジン－１－カルボキシレート５８－７（２．５ｇ、６．１２ｍｍｏｌ、収率

10

20

30

40

50

35.93%)を褐色の粘着性の固体として単離した。LCMS (ES+) = 409.2 [M+H]⁺

【0768】

工程-5: 4-[4-(2-メチル-プロパン-2-スルフィニルアミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタピラゾール-1-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製:

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[(4E)-4-tert-ブチルスルフィニルイミノ-5,6-ジヒドロシクロペンタ[c]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 58-7 (1.5 g, 3.67 mmol) の攪拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム (THF 中 1 M, 4.41 mL) を 0℃ でゆっくりと滴加した後、温度をゆっくりと室温まで上昇させ、次いで 25℃ で 1 時間攪拌した。反応の完了後に、これを硫酸ナトリウム十水和物によってクエンチした。次いで、これをセライトベッドに通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物 tert-ブチル 4-[4-(tert-ブチルスルフィニルアミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 58-8 (1.5 g, 3.65 mmol、収率 99.51%) を無色の粘着性の液体として得た。LC-MS: (ES+) = 411.2 [M+H]⁺。

【0769】

工程-6: 4-(4-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタピラゾール-1-イル)-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル HI 塩の調製:

THF (10 mL) 中の tert-ブチル 4-[4-(tert-ブチルスルフィニルアミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート 58-8 (1.5 g, 3.65 mmol) の攪拌溶液にヨウ素 (927.27 mg, 3.65 mmol) を添加した後、反応混合物を 16 時間還流させた。反応の完了後に、これを減圧下で濃縮し、粗物質をヘキサン中 30% の酢酸エチルによって洗浄した後、乾燥させて、表題化合物 tert-ブチル 4-(4-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg, 1.63 mmol、収率 44.67%) 58-9 を褐色の固体として得た。LC-MS: (ES+) = 307.4 [M+H]⁺。

【0770】

工程-7: 4-{4-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタピラゾール-1-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの調製:

封管内でジメチルアセトアミド (5 mL) 中の tert-ブチル 4-(4-アミノ-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート HI 塩 58-9 (500 mg, 1.62 mmol) 及び 2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-フルオロ-イソインドリン-1,3-ジオン 58-10 (455.35 mg, 1.62 mmol) の攪拌溶液に炭酸カリウム (273.40 mg, 1.94 mmol, 119.39 µL、純度 98%) を添加し、反応混合物を 90℃ に 16 時間加熱した。LCMS により所望の質量が示され、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。この粗物質をコンビフラッシュカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン中 50% の酢酸エチルを使用) によって精製して、表題化合物 4-{4-[2-(2,6-ジオキソ-ピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-4-イルアミノ]-5,6-ジヒドロ-4H-シクロペンタピラゾール-1-イル}-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (化合物 206) (130 mg, 218.40 µmol、収率 13.52%、純度 94.52%) (CFT-00013123-000-01) を黄色の固体として得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H

10

20

30

40

50

)、7.65 (t, 1H)、7.27~7.23 (m, 2H)、7.10~7.08 (d, 1H)、6.36~6.35 (d, 1H)、5.05~5.00 (m, 2H)、4.29~4.23 (m, 1H)、4.04~4.01 (d, 2H)、3.05~3.02 (m, 1H)、2.98~2.86 (m, 4H)、2.83~2.76 (m, 1H)、2.58 (s, 2H)、2.37~2.32 (m, 1H)、2.02~1.94 (m, 3H)、1.77 (brs, 2H)、1.42 (s, 9H); LCMS (ES+) = 563.5 [M+H]⁺。

【0771】

工程-8: 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-(1-ピペリジン-4-イル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール-4-イルアミノ)-イソインドール-1, 3-ジオンHCl塩の調製

10

1, 4-ジオキサン(5mL)中のtert-ブチル4-[4-[2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-1, 3-ジオキソ-イソインドリン-4-イル]アミノ]-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-1-イル]ピペリジン-1-カルボキシレート(化合物206)(50mg、88.87μmol)の攪拌溶液にジオキサン中のHCl(4M、888.68μL)を0℃でゆっくりと滴加し、反応混合物を25℃で16時間攪拌した。反応の完了後に、これを減圧下で濃縮し、ペンタンで洗浄し、乾燥させて、表題化合物2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-ピペリジル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-4-イル]アミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン58-11(40mg、86.49μmol、収率97.32%、HCl塩)を黄色の固体として得た。LCMS (ES+) = 463.2 [M+H]⁺。

20

【0772】

工程-9: 2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジン-3-イル)-4-{1-[1-(1-メチル-シクロブタンカルボニル)-ピペリジン-4-イル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロ-シクロペンタピラゾール-4-イルアミノ}-イソインドール-1, 3-ジオンの調製:

DMF(2mL)中の2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-(4-ピペリジル)-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-4-イル]アミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン58-11(50mg、108.11μmol)及び1-メチルシクロブタンカルボン酸58-12(12.34mg、108.11μmol)の攪拌溶液に、HATU(61.66mg、162.16μmol)及びDIPEA(41.92mg、324.32μmol、56.49μL)を添加し、25℃で16時間攪拌した。LCMSにより所望の質量が示され、反応混合物を酢酸エチル及び水で希釈した後、EtOAcで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。次いで、これをPrep-TLC(100%酢酸エチルを使用)によって精製して、表題化合物2-(2, 6-ジオキソ-3-ピペリジル)-4-[1-[1-(1-メチルシクロブタンカルボニル)-4-ピペリジル]-5, 6-ジヒドロ-4H-シクロペンタ[c]ピラゾール-4-イル]アミノ]イソインドリン-1, 3-ジオン(化合物207)(5mg、8.13μmol、収率7.52%、純度90.85%)(CFT-00013187-000-01)を黄色の固体として得た。1H NMR(400MHz, DMSO-d₆): δ 11.07 (s, 1H)、7.67~7.63 (t, 1H)、7.27~7.23 (m, 2H)、7.10~7.09 (d, 1H)、6.36~6.35 (d, 1H)、5.05~5.00 (m, 2H)、4.43 (m, 1H)、4.33 (m, 1H)、3.63 (m, 1H)、3.49~3.46 (m, 1H)、3.42~3.41 (m, 1H)、3.20~3.12 (m, 1H)、3.09~3.06 (m, 2H)、2.81~2.79 (m, 2H)、2.53~2.50 (m, 1H)、2.42~2.37 (m, 4H)、2.01~1.98 (m, 3H)、1.93~1.90 (m, 1H)、2.82~2.78 (m, 3H)、1.36~1.33 (m, 3H); LCMS (ES+) = 557.3 [M-H]⁺。

30

40

50

【0773】

実施例59. 細胞生存性アッセイ

材料

RPMI 1640 培地、ウシ胎仔血清 (FBS) 及び 2-メルカプトエタノールは、Gibco (Grand Island, NY, USA) から購入した。Cell Titer-Glo (商標) 2.0 Assay は、Promega (Madison, WI, USA) から購入した。NCIH929.1 細胞株は、ATCC (Manassas, VA, USA) から購入した。細胞培養フラスコ及び 384 ウェルマイクロプレートは、VWR (Radnor, PA, USA) から入手した。

【0774】

細胞生存性分析

NCIH929.1 細胞の生存性を、代謝的に活性な細胞の存在を示す Cell Titer-Glo (商標) 2.0 発光アッセイキットを用いた ATP の定量化に基づいて決定した。簡潔に述べると、試験化合物を 384 ウェルプレートに 1 μ M の最高濃度で 10 点の半対数滴定 (half log titration) により二連で添加した。NCIH929.1 細胞を 384 ウェルプレートにおいて 10% FBS 及び 0.05 mM 2-メルカプトエタノールを含有する RPMI 培地に 1 ウェル当たり 750 細胞の細胞密度で播種した。試験化合物の非存在下で処理した細胞を陰性対照とし、Cell Titer-Glo (商標) 2.0 の非存在下で処理した細胞を陽性対照とした。化合物処理と同日に、Cell Titer-Glo (商標) 2.0 を試験化合物の非存在下で処理した細胞とともにプレートに添加し、細胞増殖抑制対照値 (C_{T0}) を確立した。試験化合物で処理した細胞を 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 で 96 時間インキュベートした。次いで、Cell Titer-Glo 試薬を細胞に添加し、発光を EnVision (商標) Multilabel Reader (PerkinElmer, Santa Clara, CA, USA) で取得した。

【0775】

結果

上記のアッセイを用いて、下記表 2 中の代表的な化合物について GI50 データを決定した。

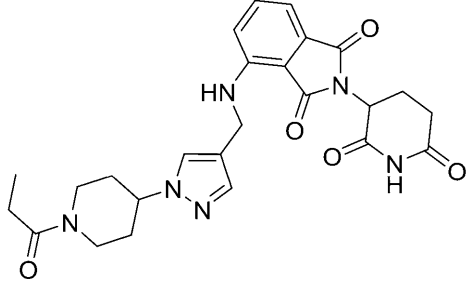
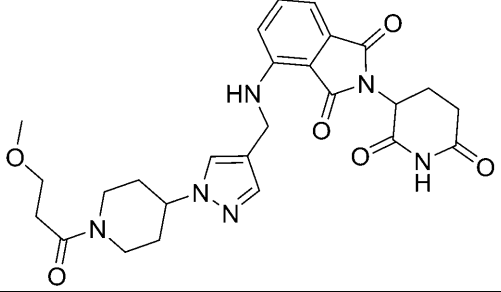
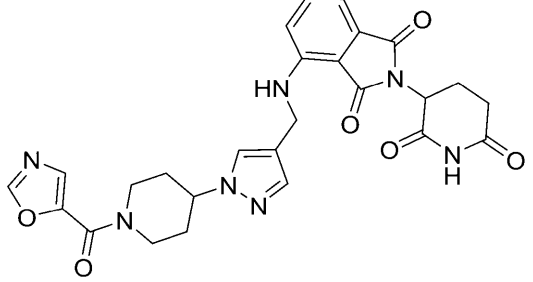
【0776】

10

20

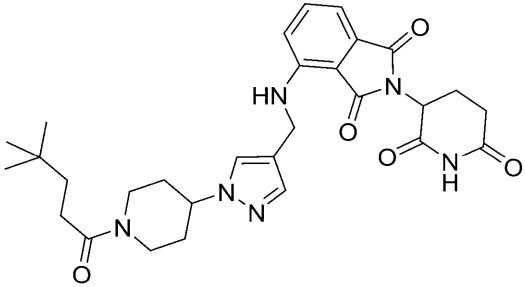
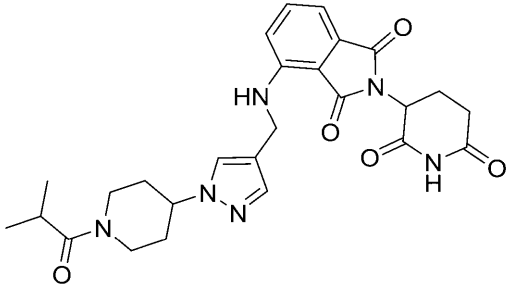
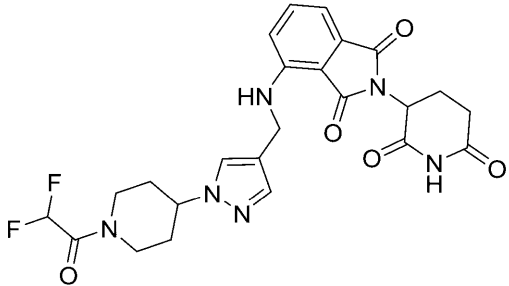
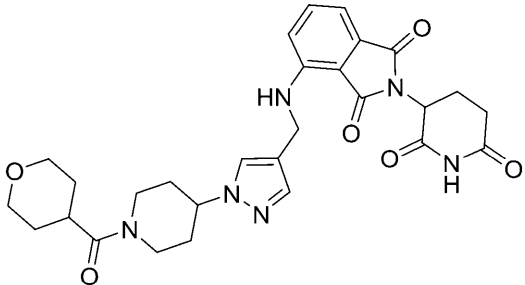
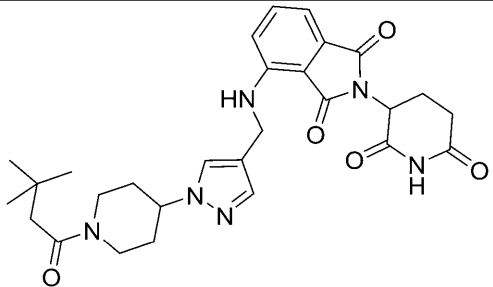
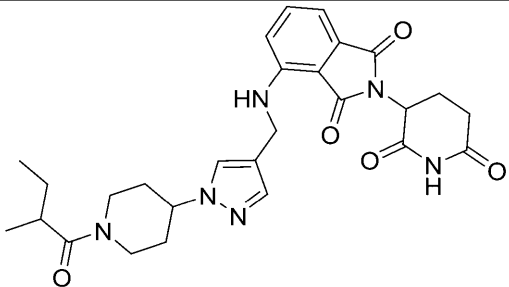
【表 8】

表 2.

化合物番号	構造	G I 5 0
5		N D
6		++
7		++

10

20

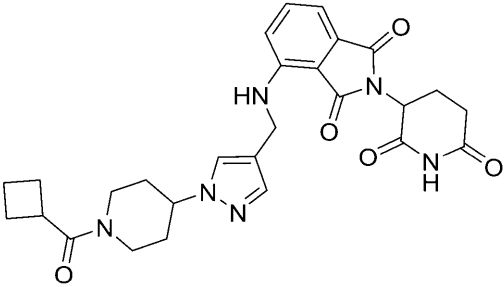
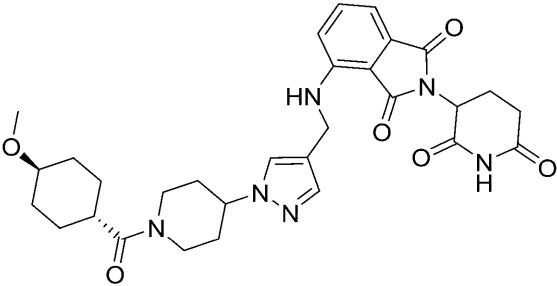
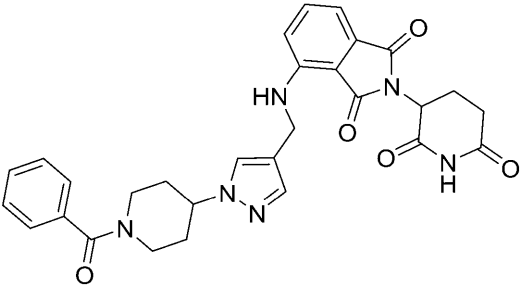
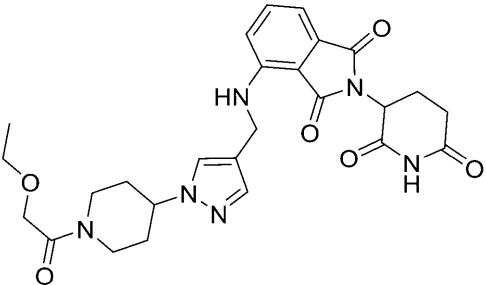
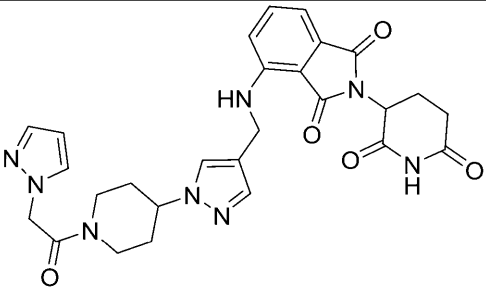
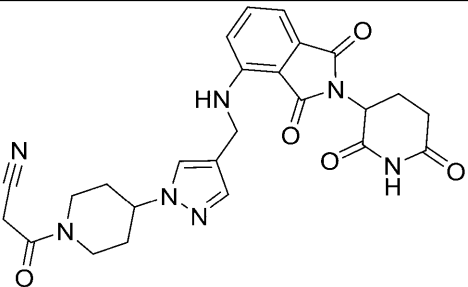
8		+++
9		++
10		++
11		++
12		++
13		++

10

20

30

40

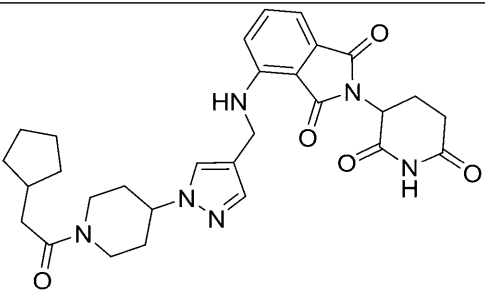
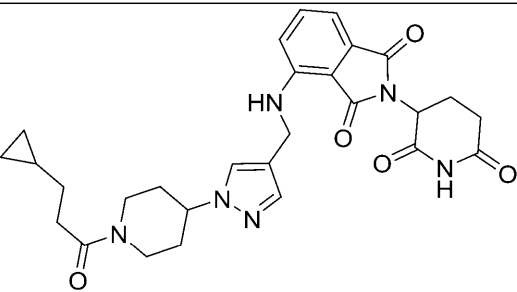
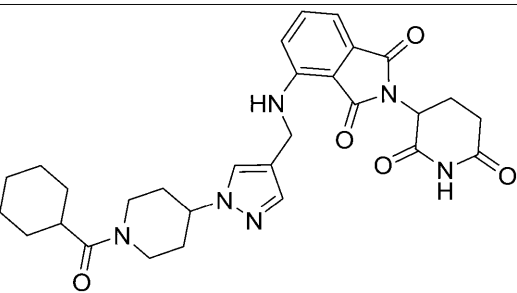
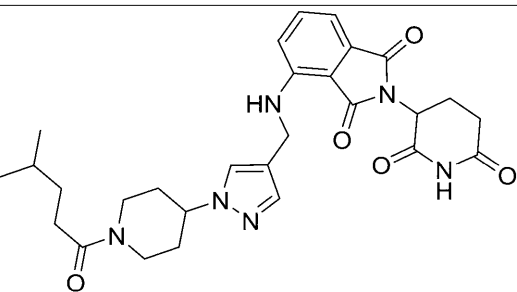
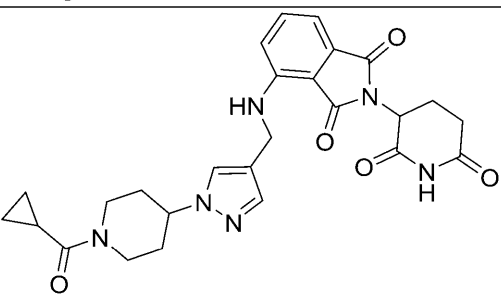
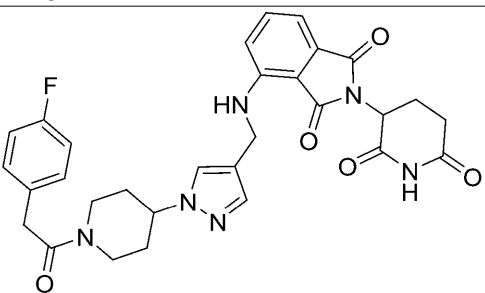
1 4		++
1 5		++
1 6		++
1 7		++
1 8		++
1 9		++

10

20

30

40

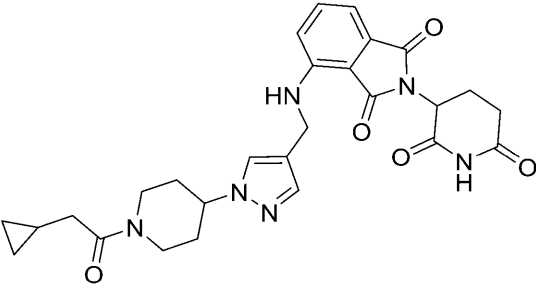
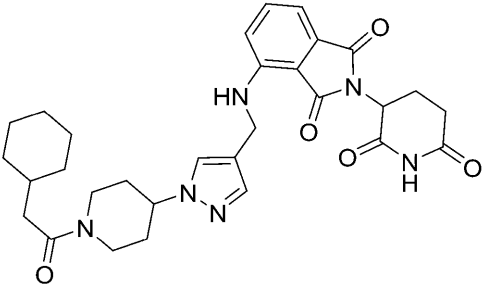
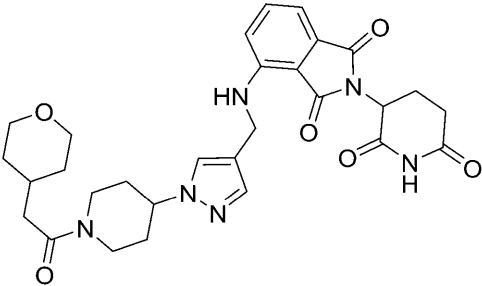
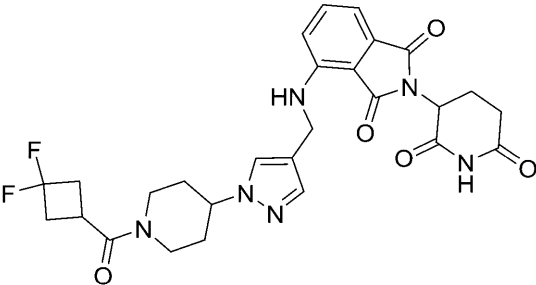
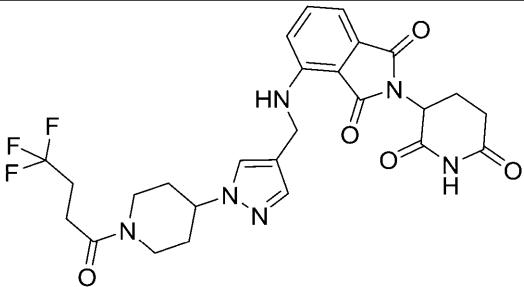
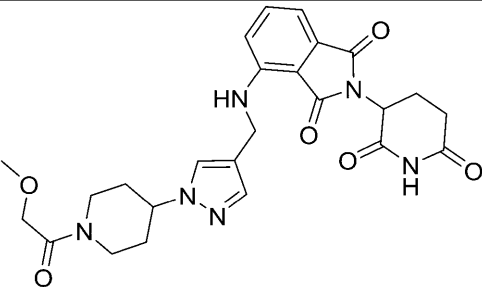
2 0		++
2 1		++
2 2		++
2 3		+++
2 4		++
2 5		++

10

20

30

40

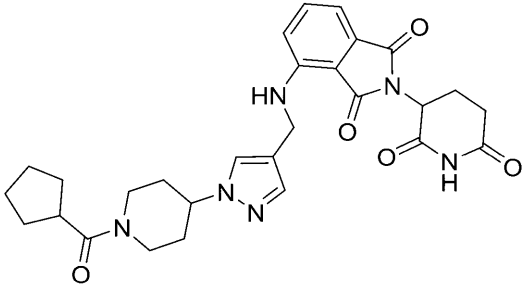
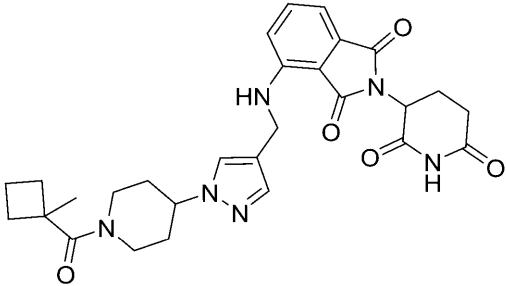
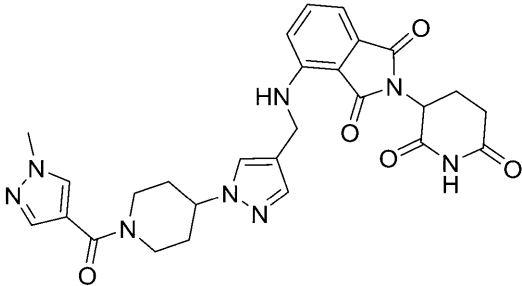
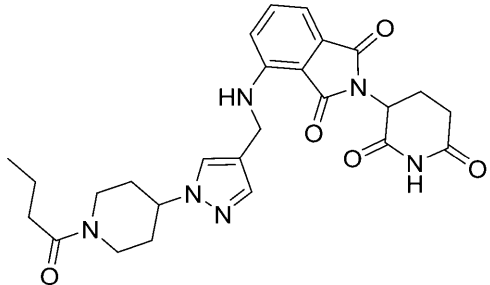
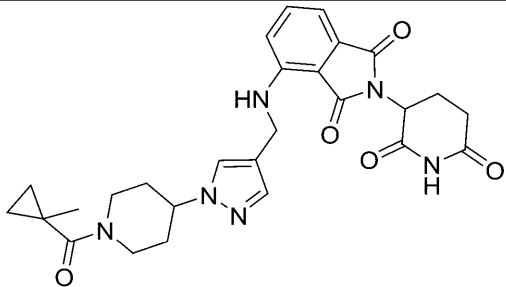
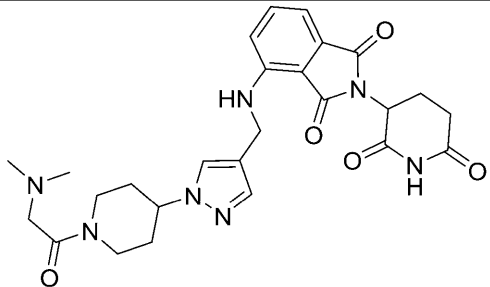
2 6		++
2 7		+++
2 8		++
2 9		++
3 0		++
3 1		++

10

20

30

40

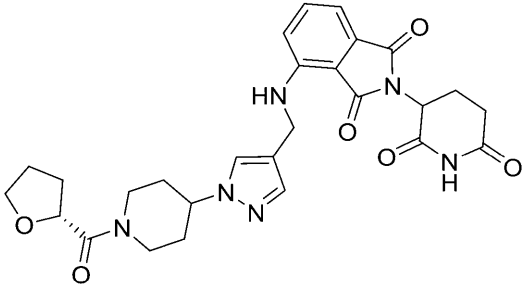
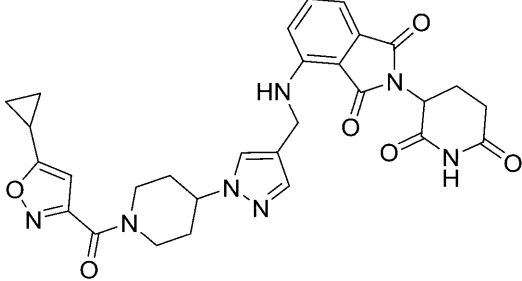
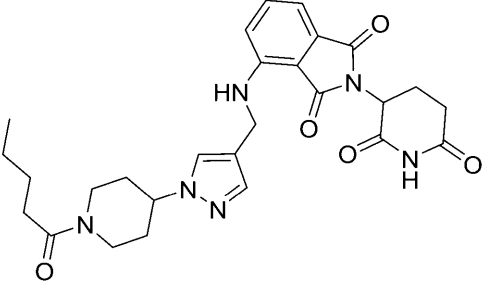
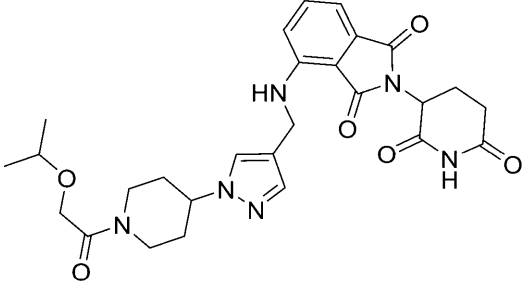
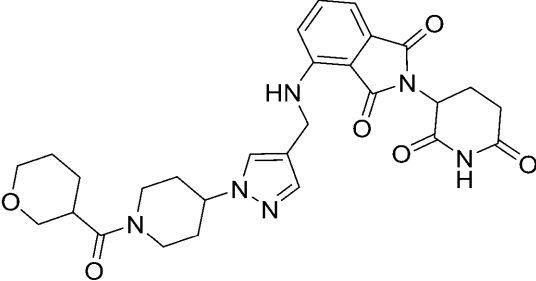
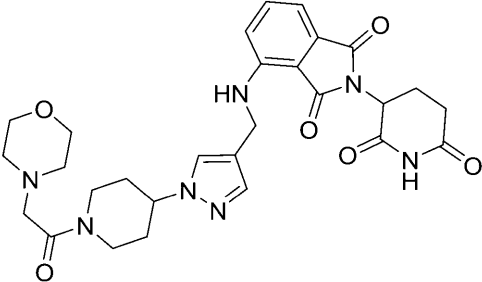
3 2		++
3 3		+++
3 4		++
3 5		++
3 6		++
3 7		++

10

20

30

40

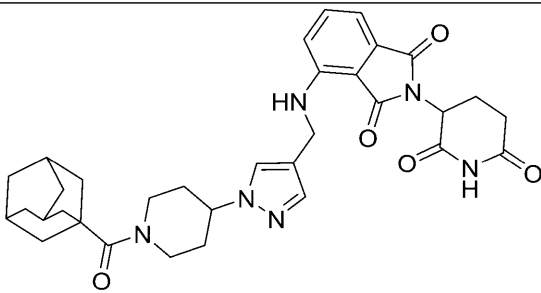
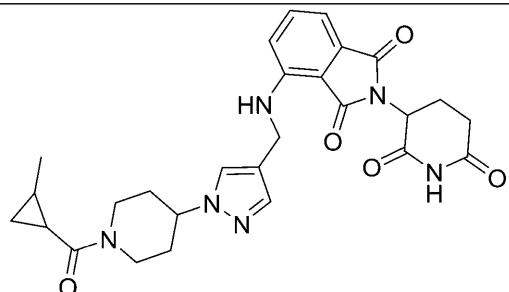
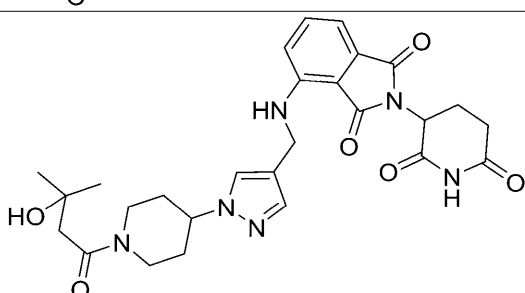
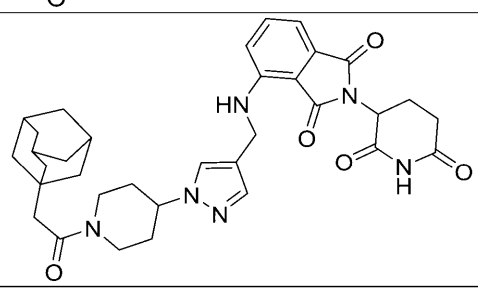
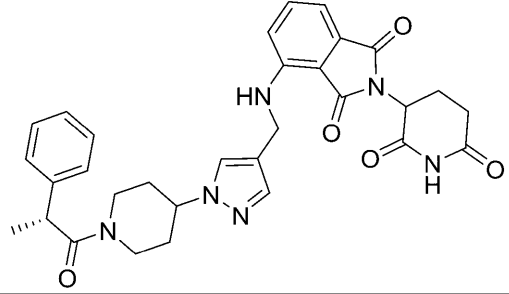
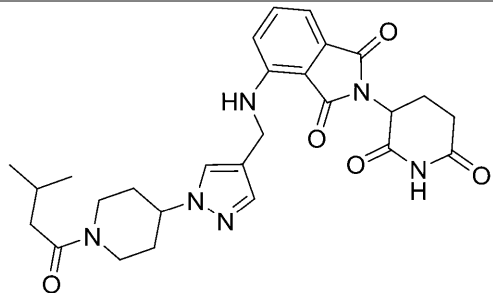
3 8		++
3 9		++
4 0		++
4 1		++
4 2		++
4 3		++

10

20

30

40

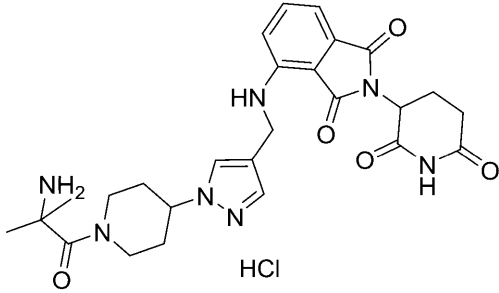
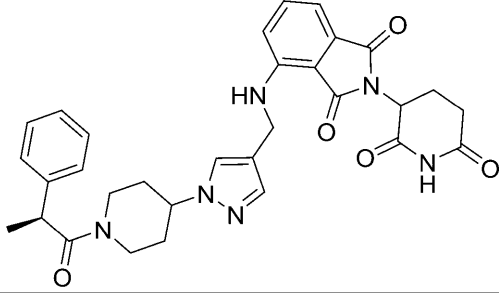
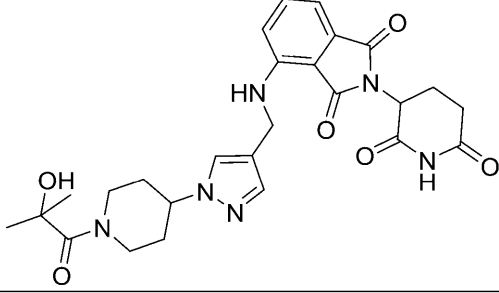
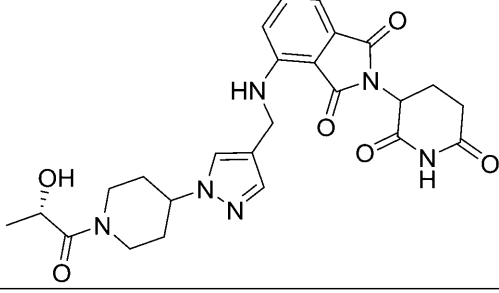
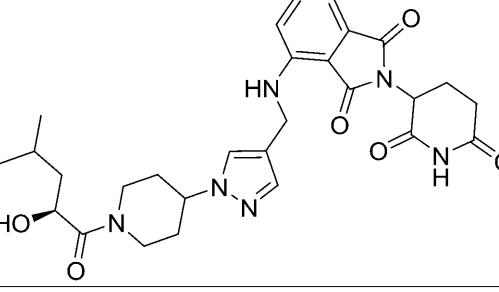
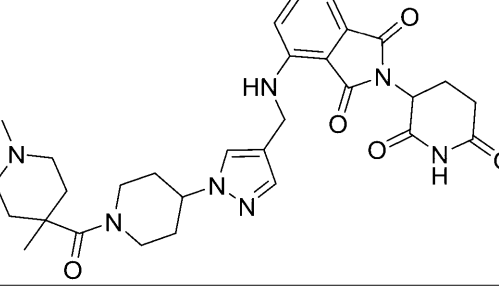
4 4		+++
4 5		++
4 6		++
4 7		+++
4 8		++
4 9		++

10

20

30

40

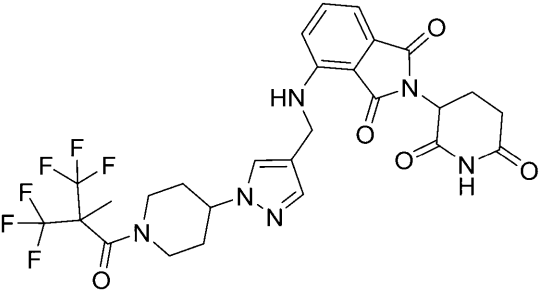
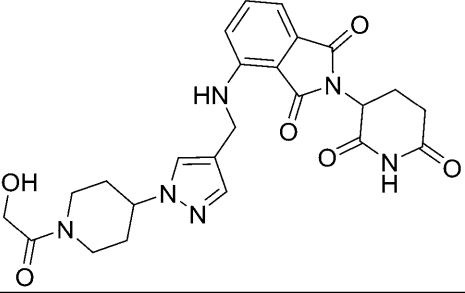
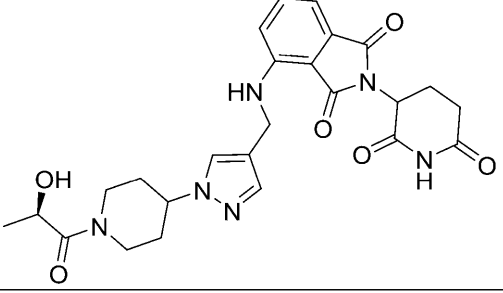
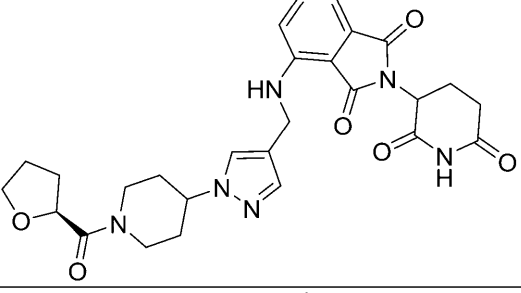
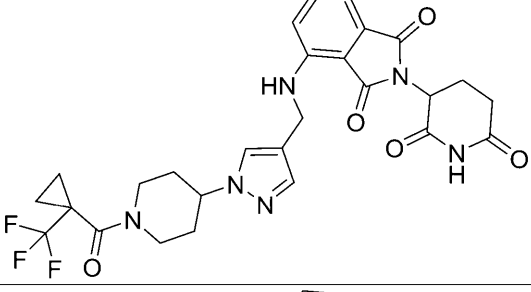
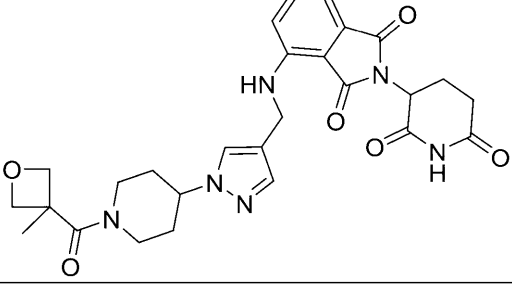
5 0	 HCl	++
5 1		++
5 2		++
5 3		++
5 4		++
5 5		++

10

20

30

40

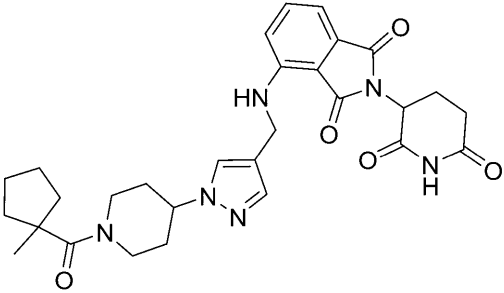
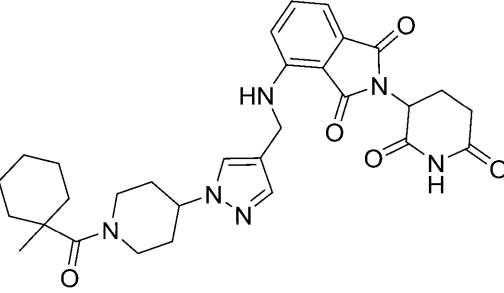
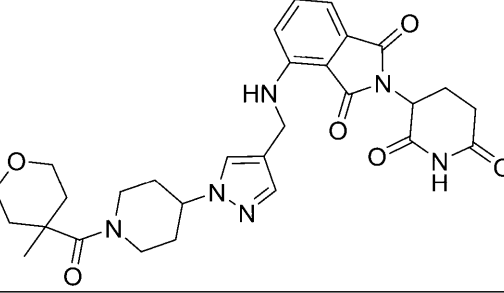
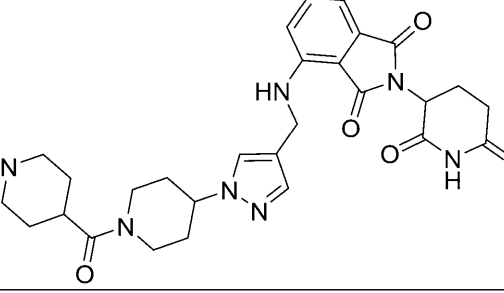
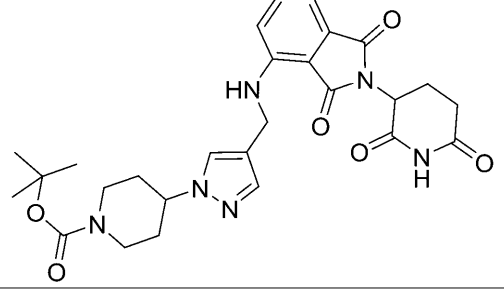
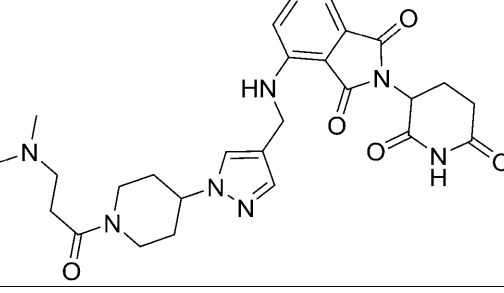
5 6		++
5 7		ND
5 8		ND
5 9		++
6 0		++
6 1		++

10

20

30

40

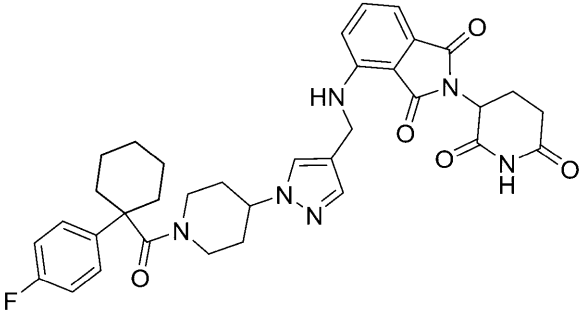
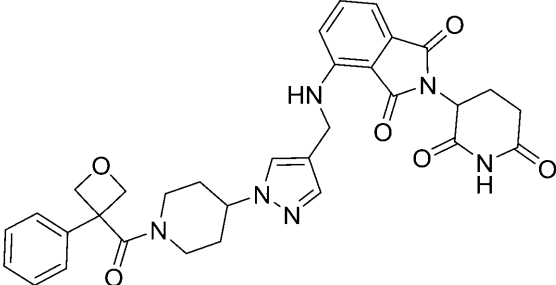
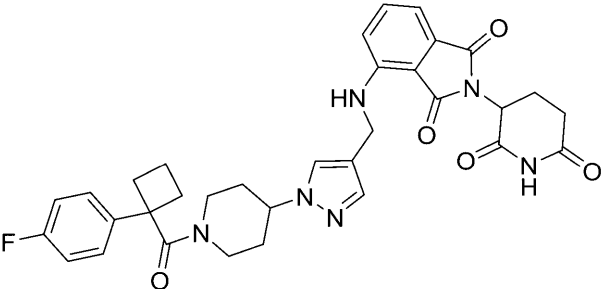
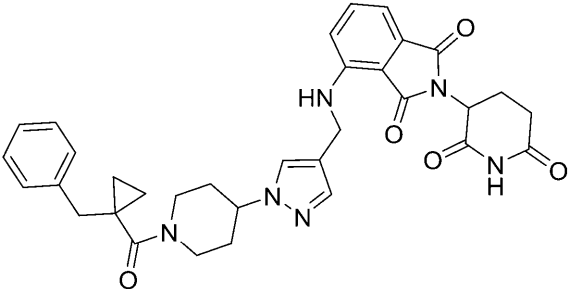
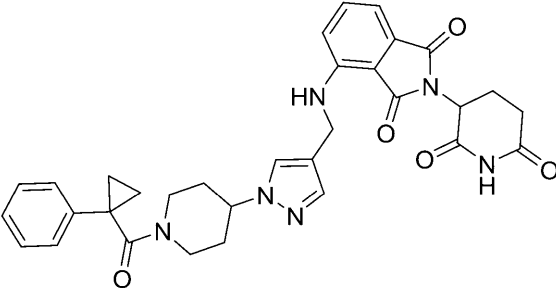
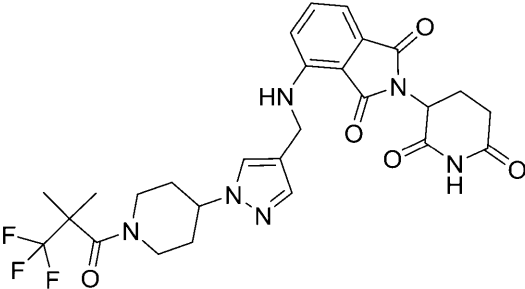
6 2		+++
6 3		+++
6 4		++
6 5		ND
6 6		++
6 7		ND

10

20

30

40

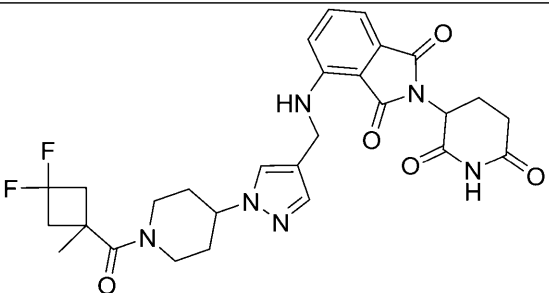
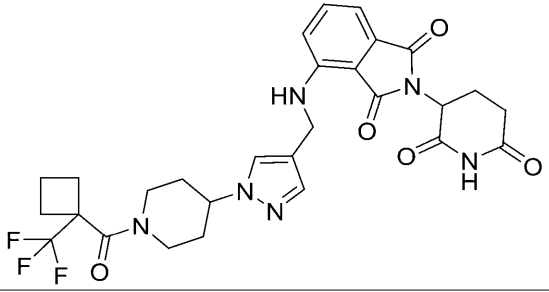
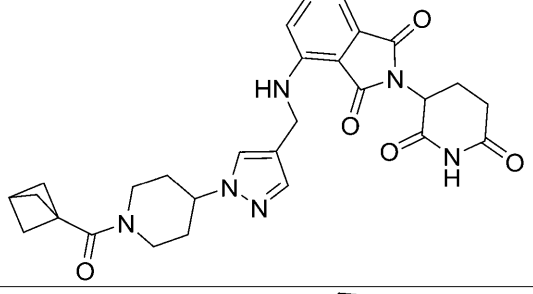
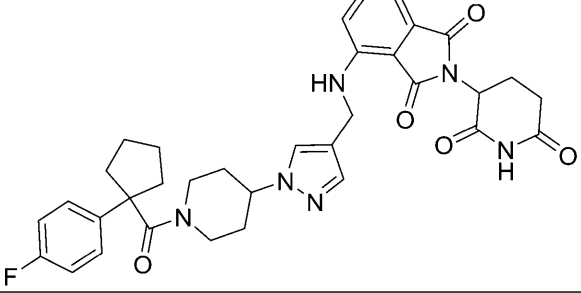
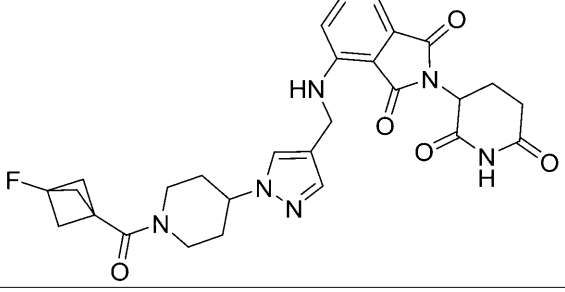
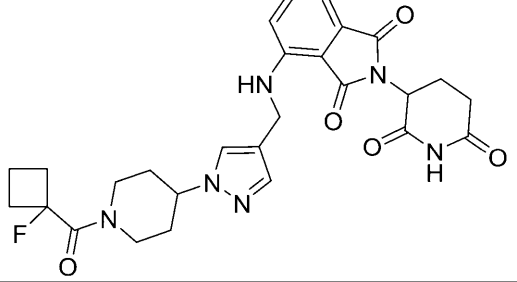
6 8		++
6 9		++
7 0		+++
7 1		++
7 2		++
7 3		++

10

20

30

40

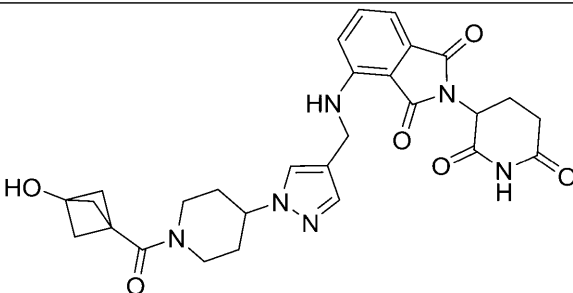
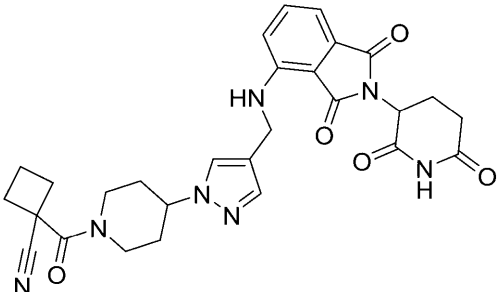
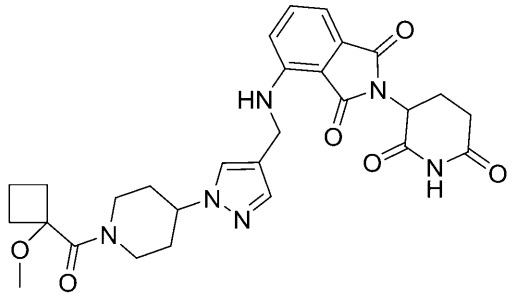
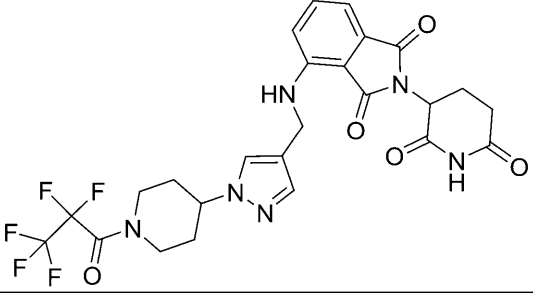
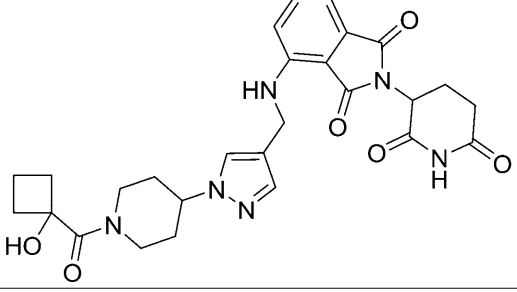
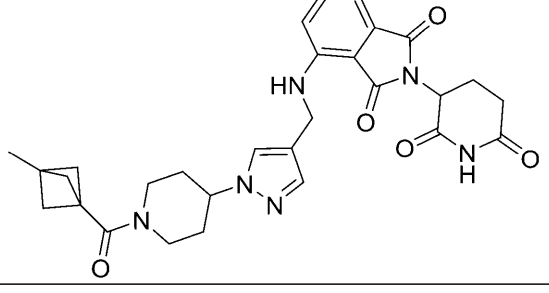
7 4		++
7 5		+++
7 6		++
7 7		+++
7 8		++
7 9		++

10

20

30

40

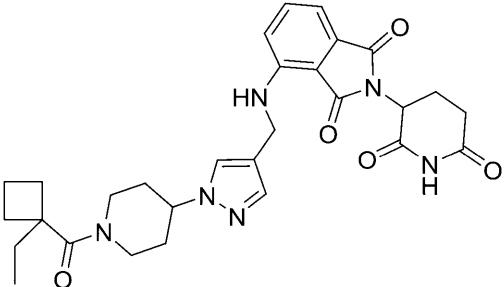
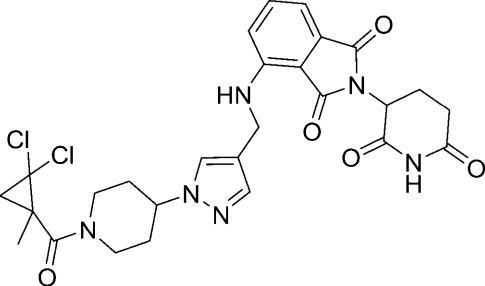
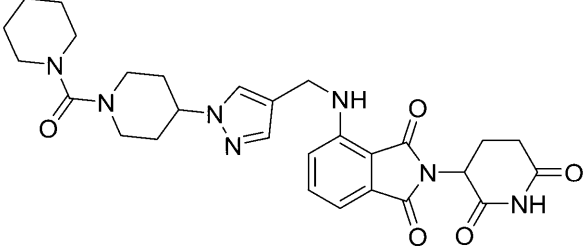
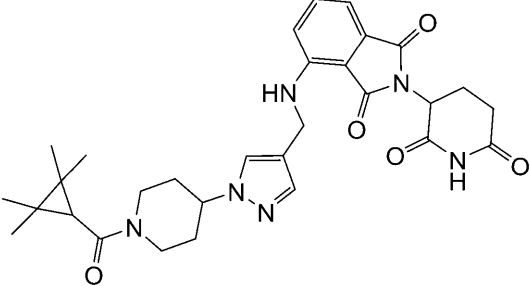
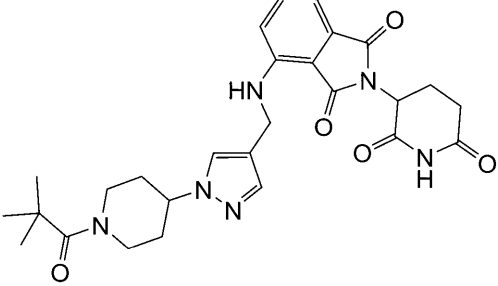
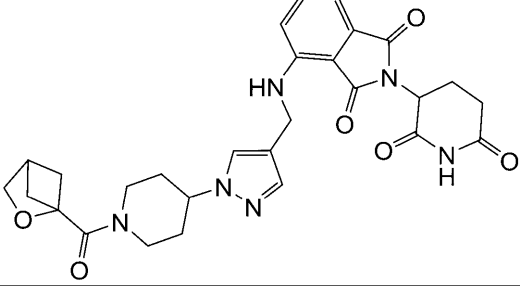
8 0		N D
8 1		++
8 2		++
8 3		++
8 4		++
8 5		++

10

20

30

40

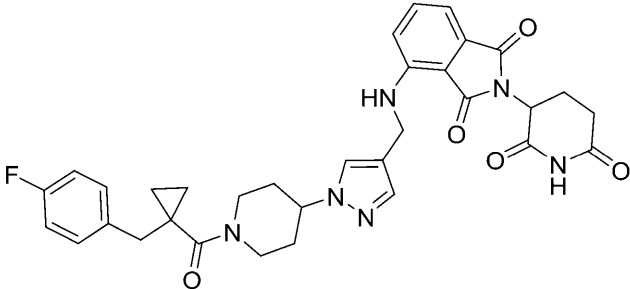
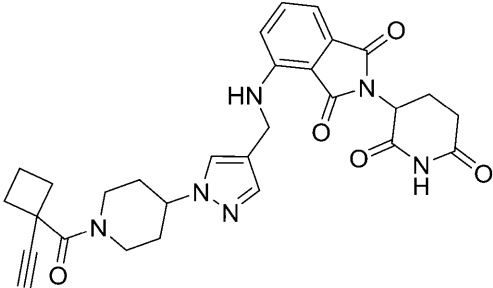
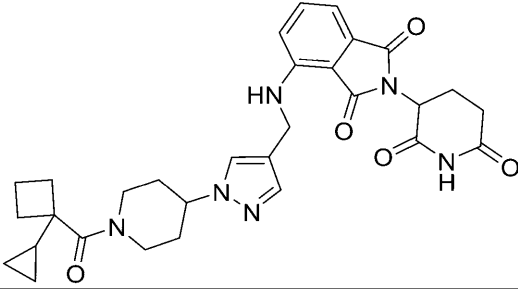
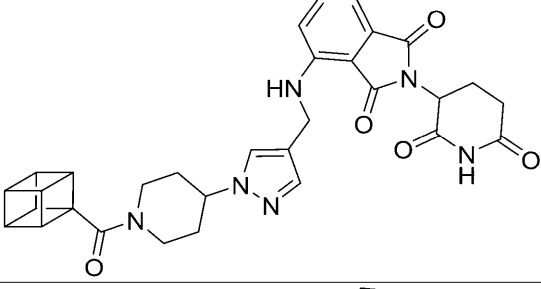
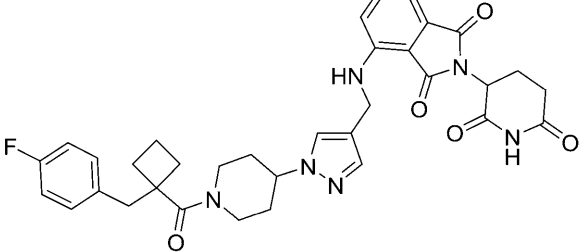
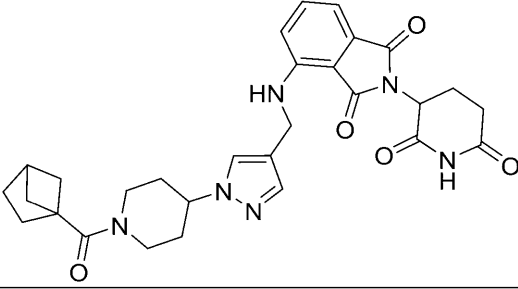
8 6		++
8 7		+++
8 8		++
8 9		+++
9 0		+++
9 1		++

10

20

30

40

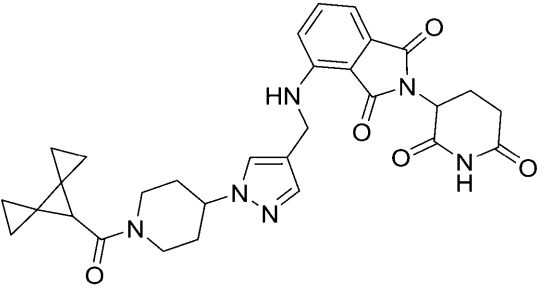
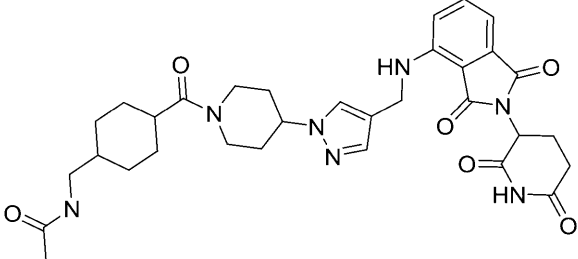
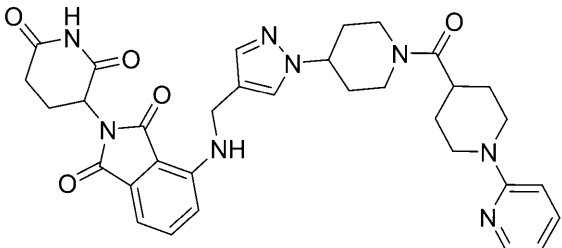
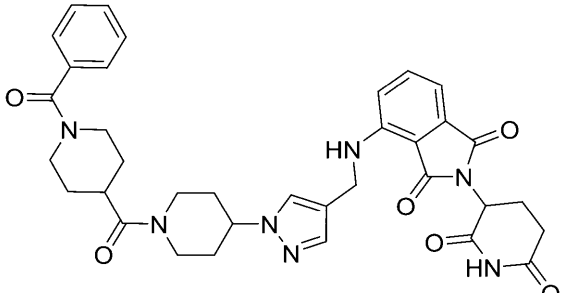
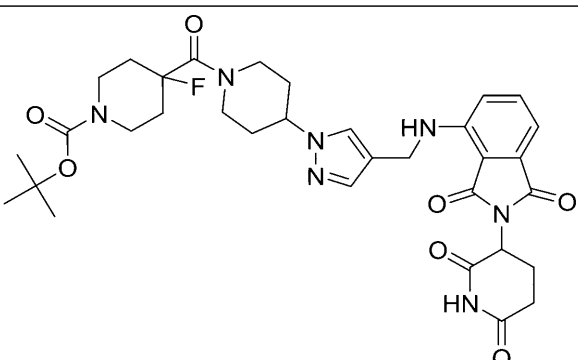
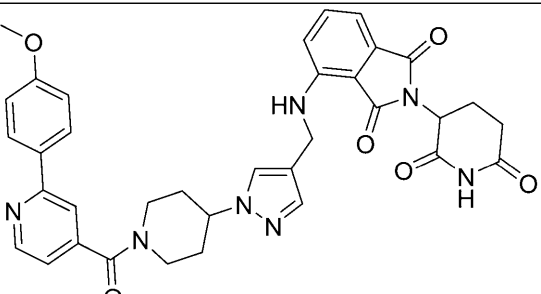
9 2		++
9 3		+++
9 4		+++
9 5		+++
9 6		+++
9 7		++

10

20

30

40

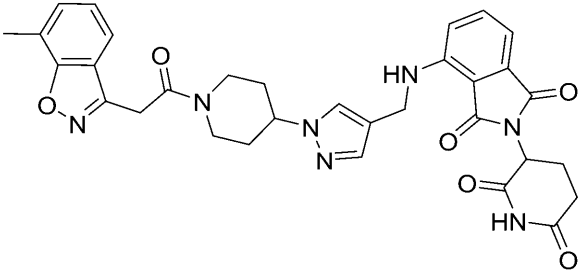
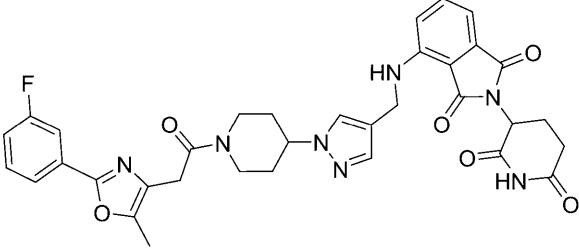
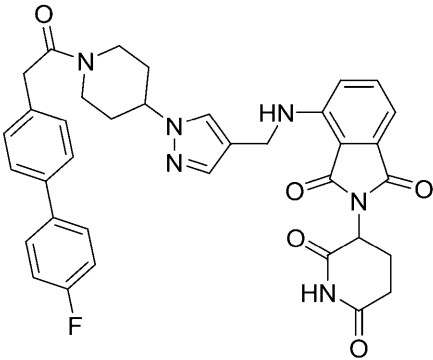
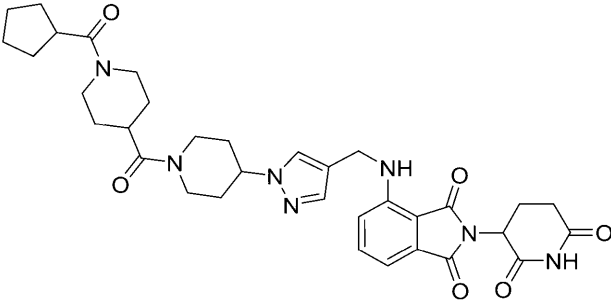
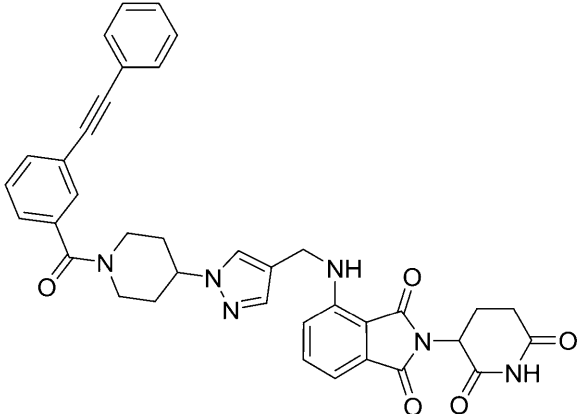
9 8		+++
9 9		++
1 0 0		+++
1 0 1		++
1 0 2		++
1 0 3		++

10

20

30

40

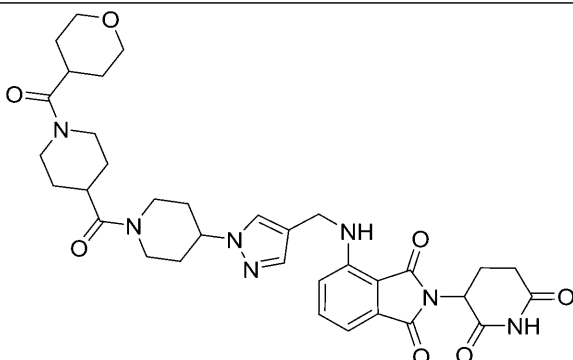
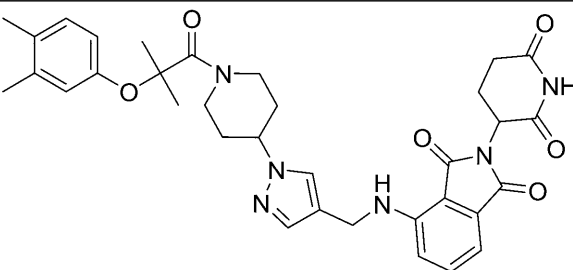
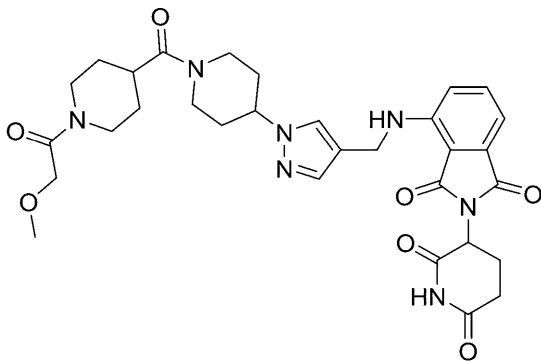
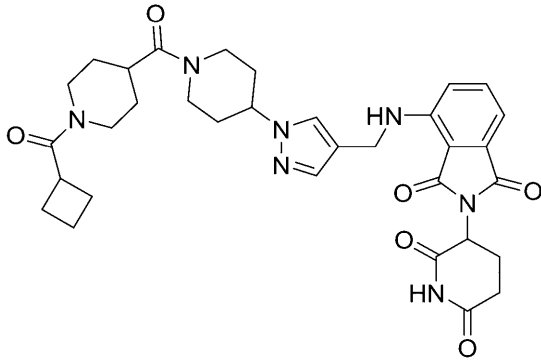
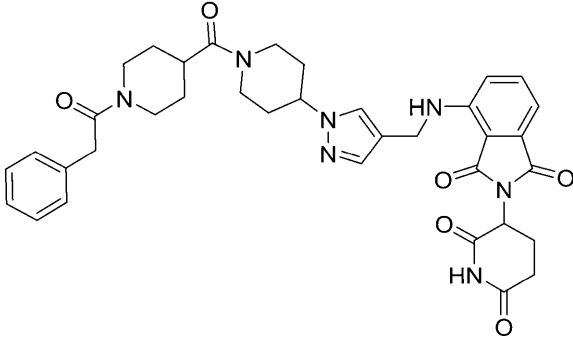
1 0 4		+++
1 0 5		++
1 0 6		++
1 0 7		++
1 0 8		++

10

20

30

40

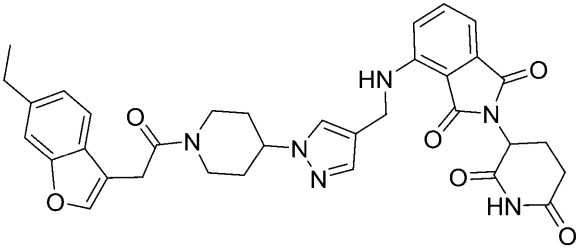
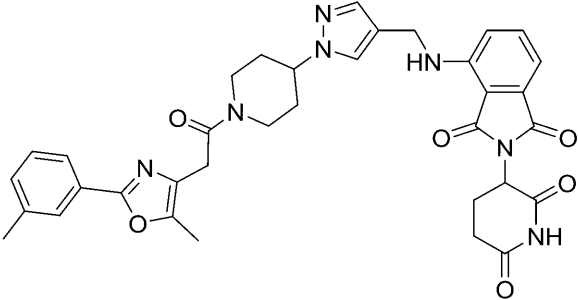
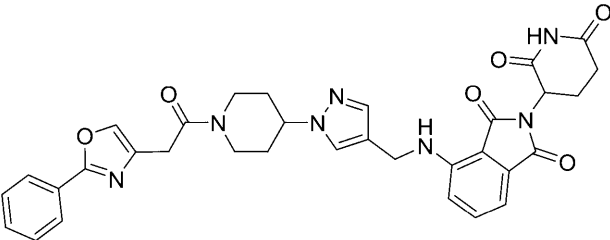
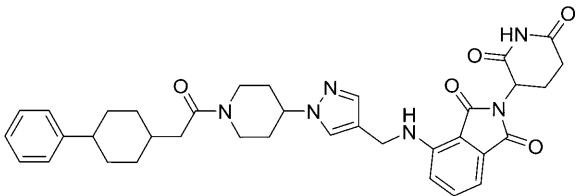
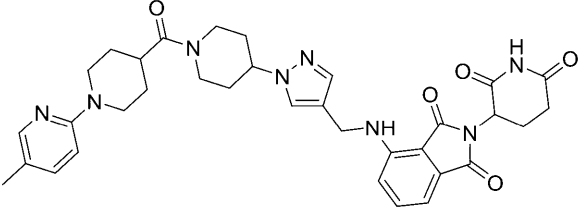
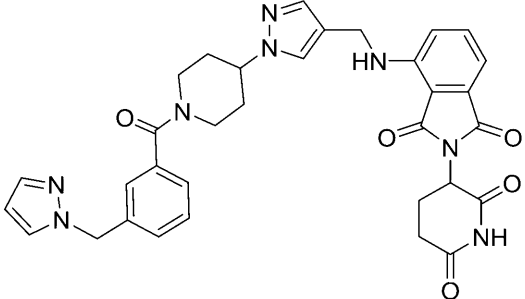
1 0 9		++
1 1 0		++
1 1 1		++
1 1 2		++
1 1 3		++

10

20

30

40

1 1 4		++
1 1 5		++
1 1 6		++
1 1 7		++
1 1 8		+++
1 1 9		++

10

20

30

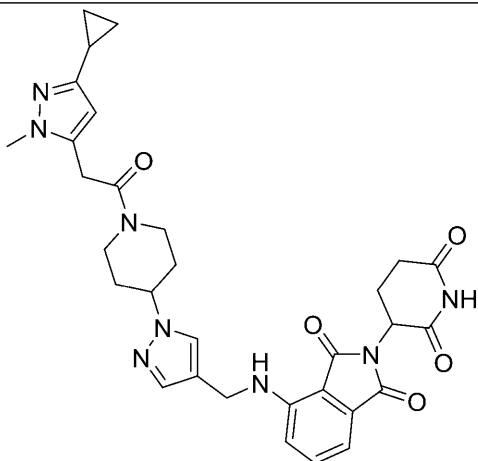
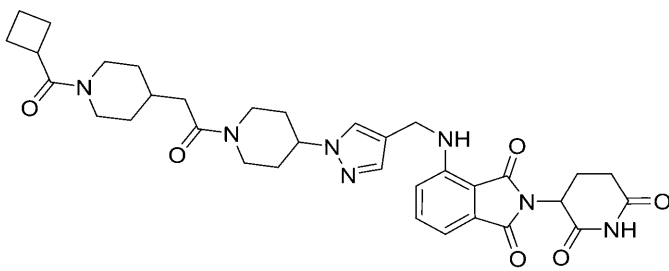
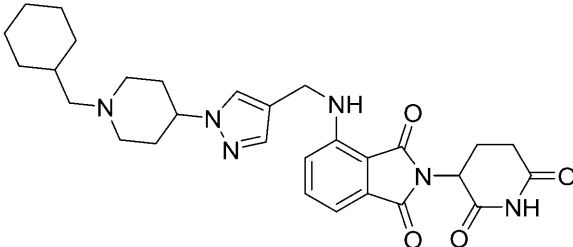
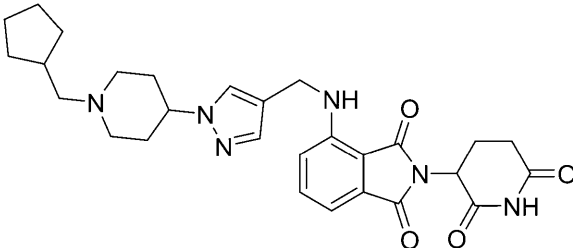
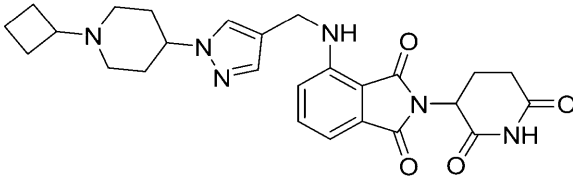
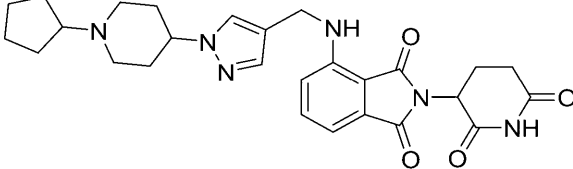
40

1 2 0		++
1 2 1		++
1 2 2		+++
1 2 3		++
1 2 4		++

10

20

30

1 2 5		++
1 2 6		++
1 2 7		++
1 2 8		++
1 2 9		++
1 3 0		++

10

20

30

40

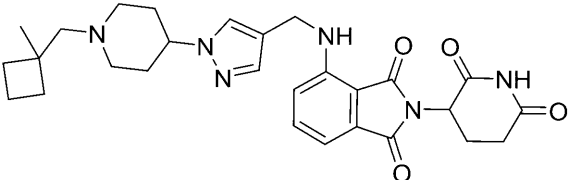
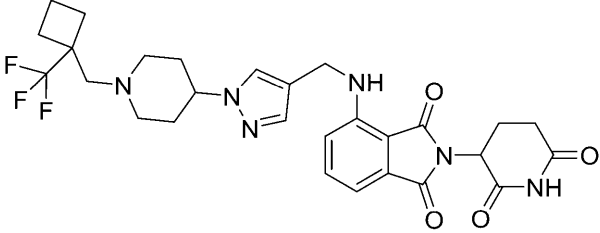
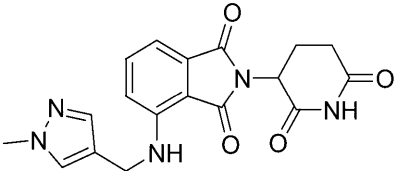
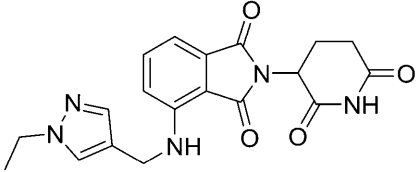
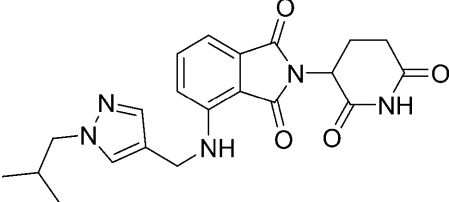
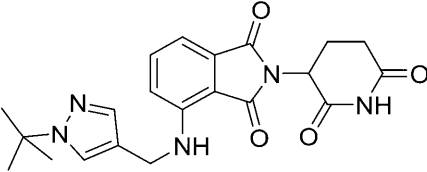
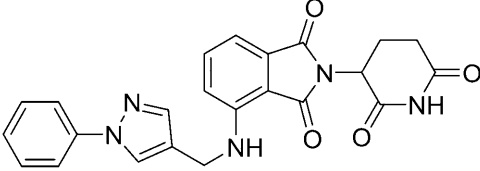
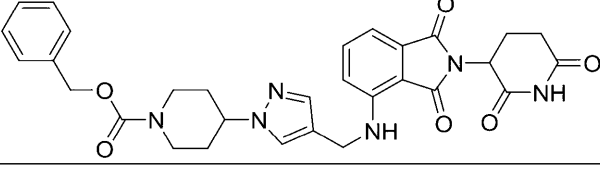
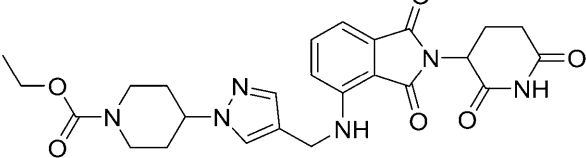
1 3 1		++
1 3 2		++
1 3 3		++
1 3 4		++
1 3 5		++
1 3 6		+++
1 3 7		++
1 3 8		+++

10

20

30

40

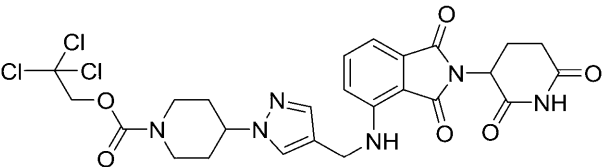
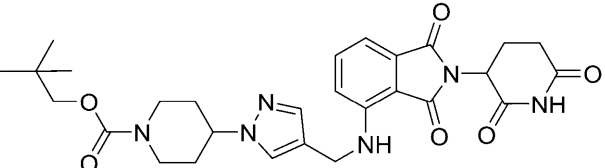
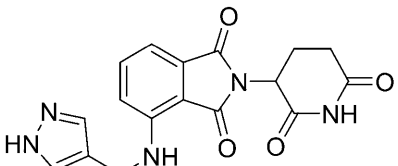
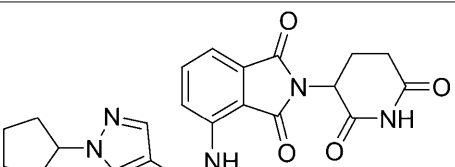
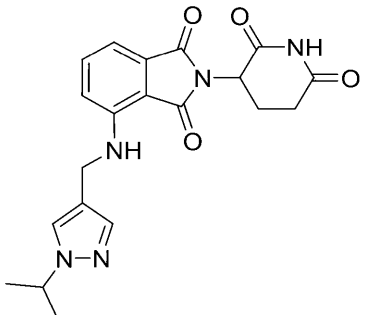
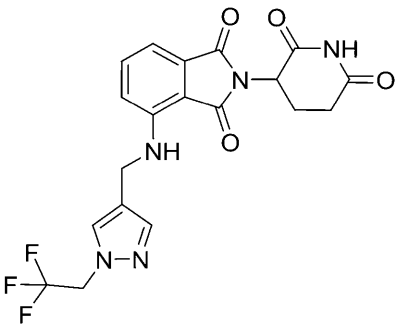
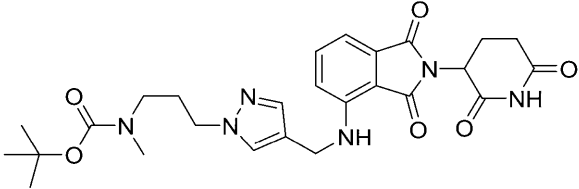
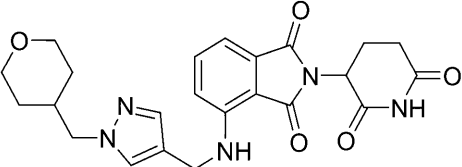
1 3 9		++
1 4 0		++
1 4 1		++
1 4 2		++
1 4 3		+
1 4 4		++
1 4 5		++
1 4 6		++
1 4 7		++

10

20

30

40

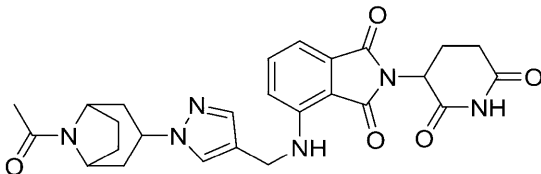
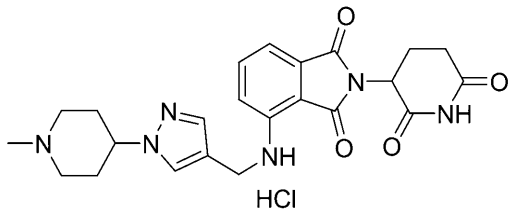
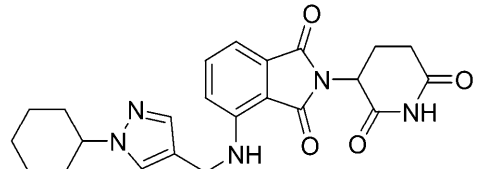
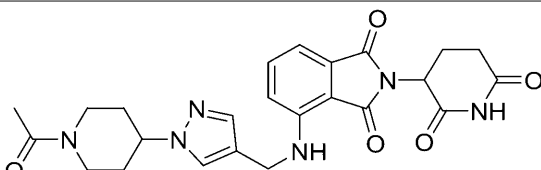
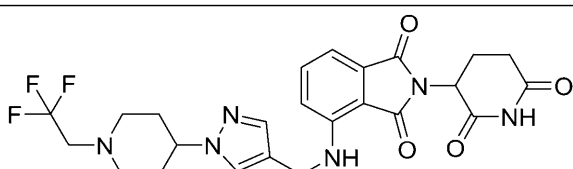
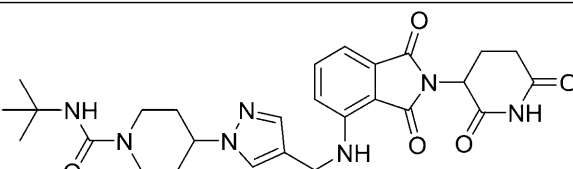
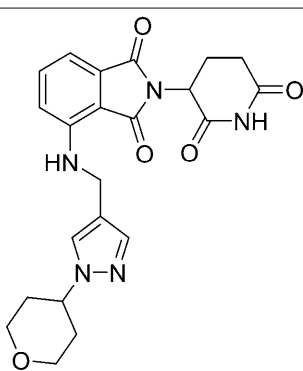
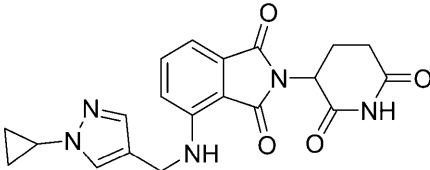
1 4 8		++
1 4 9		+++
1 5 0		ND
1 5 1		++
1 5 2		++
1 5 3		++
1 5 4		++
1 5 5		++

10

20

30

40

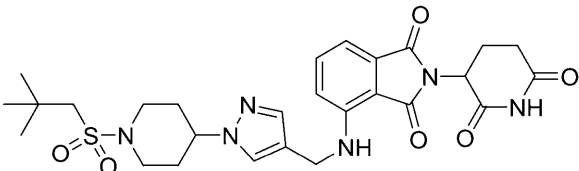
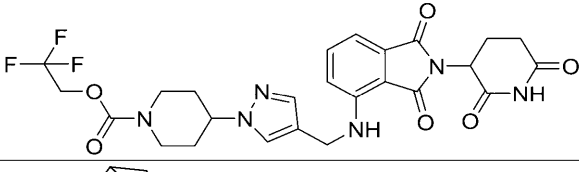
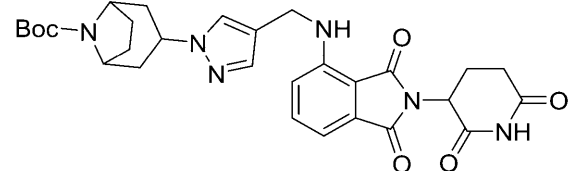
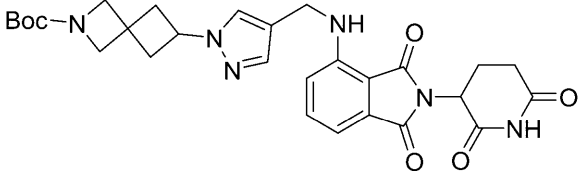
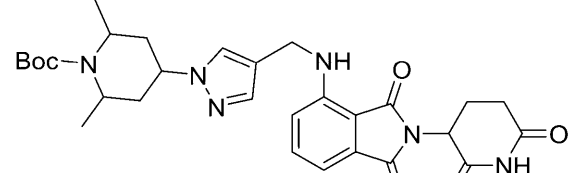
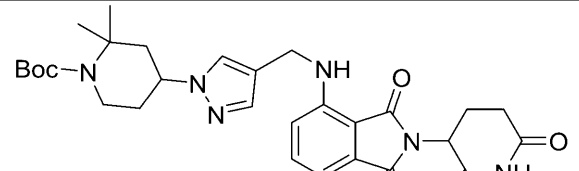
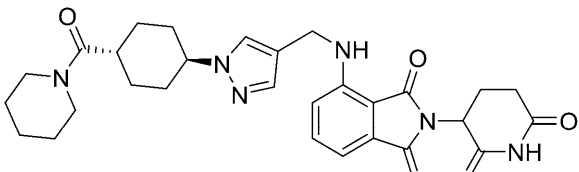
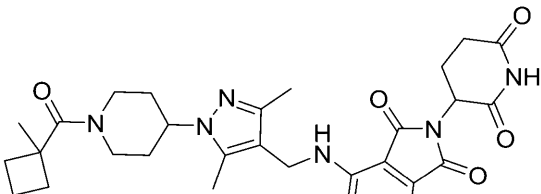
1 5 6		++
1 5 7	 HCl	++
1 5 8		++
1 5 9		++
1 6 0		++
1 6 1		++
1 6 2		ND
1 6 3		++

10

20

30

40

1 6 4		N D
1 6 5		++
1 6 6		++
1 6 7		++
1 6 8		++
1 6 9		+++
1 7 0		++
1 7 1		++

10

20

30

40

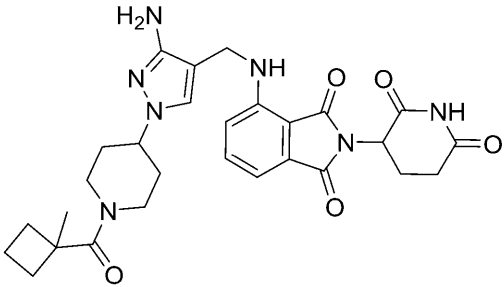
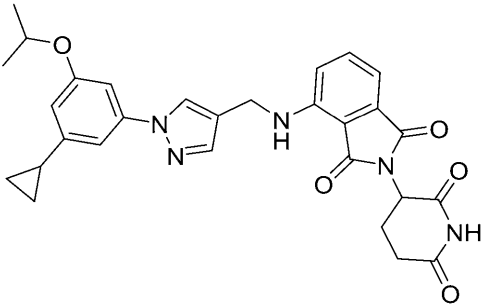
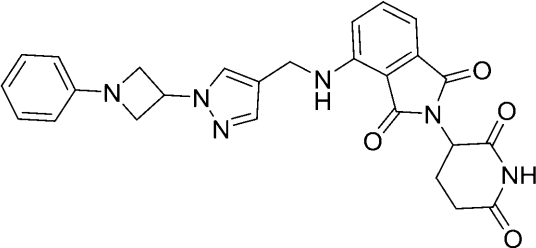
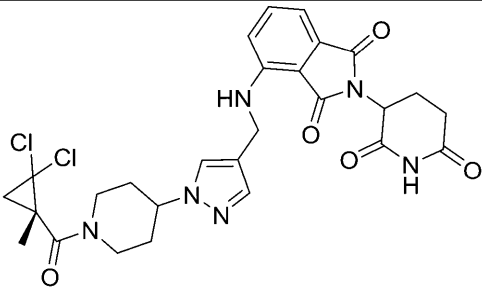
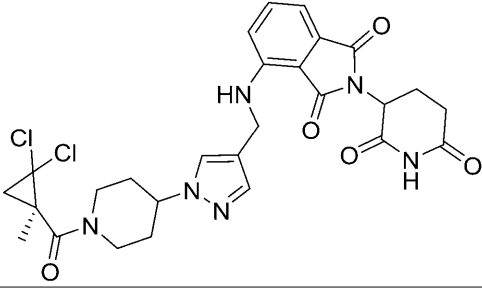
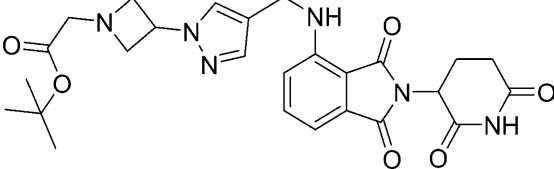
1 7 2		++
1 7 3		++
1 7 4		++
1 7 5		++
1 7 6		++
1 7 7		++
1 7 8		++

10

20

30

40

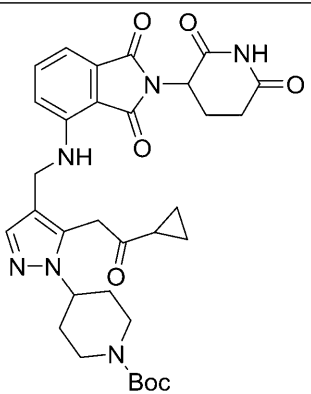
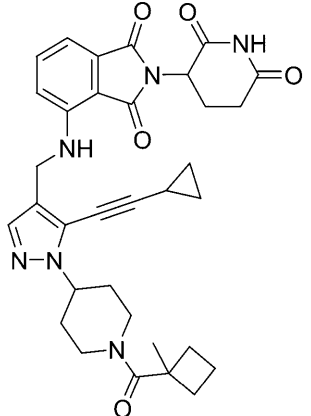
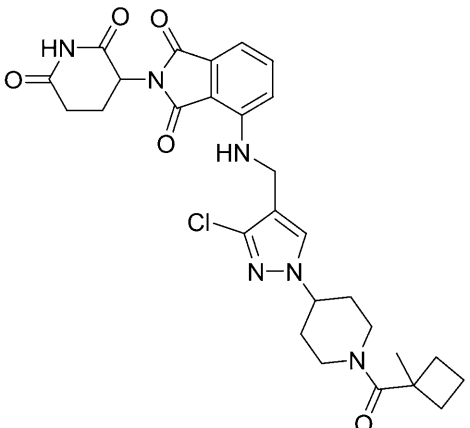
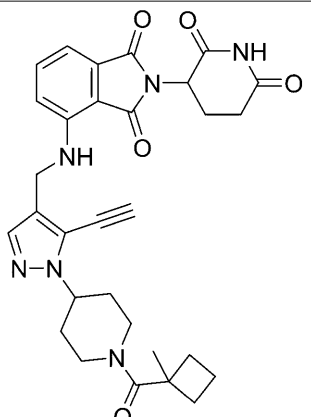
1 7 9		++
1 8 0		++
1 8 1		++
1 8 2		++
1 8 3		+++
1 8 4		++

10

20

30

40

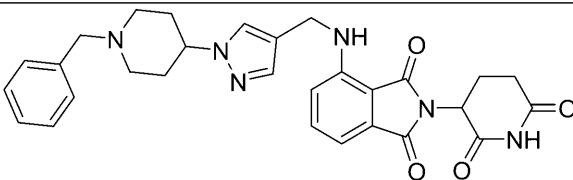
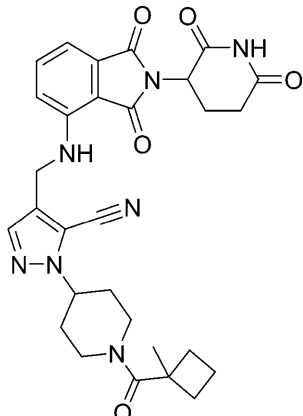
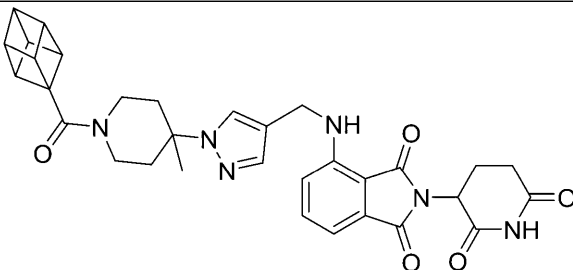
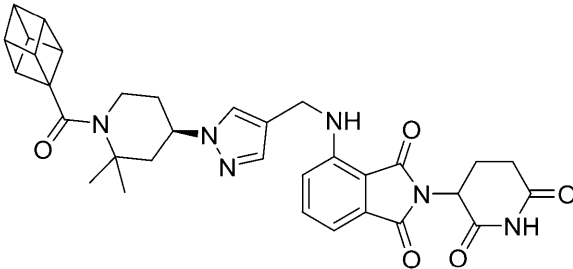
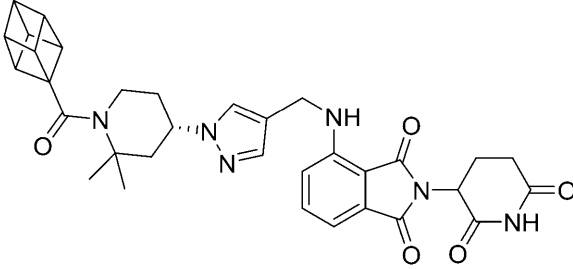
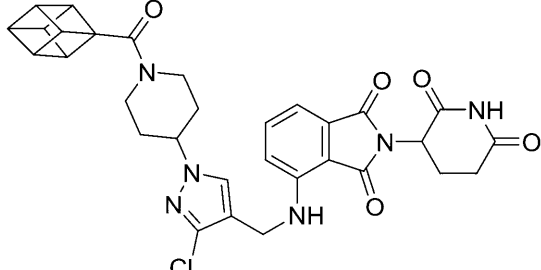
1 8 9		++
1 9 0		++
1 9 1		+++
1 9 2		++

10

20

30

40

1 9 3		N D
1 9 4		++
1 9 5		N D
1 9 6		+++
1 9 7		++
1 9 8		N D

10

20

30

40

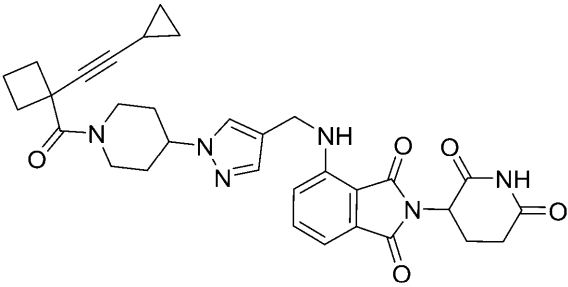
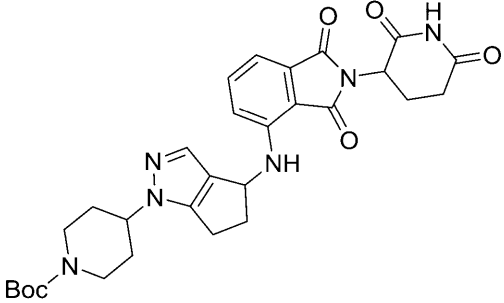
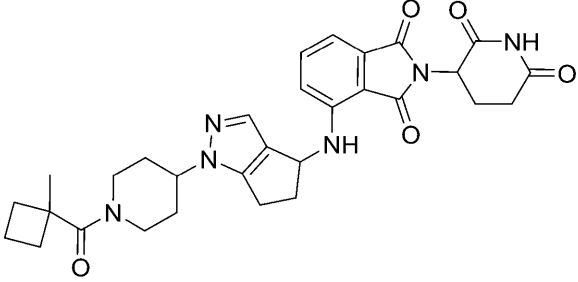
1 9 9		N D
2 0 0		N D
2 0 1		N D
2 0 2		N D
2 0 3		+
2 0 4		++

10

20

30

40

205		++
206		ND
207		++

10

20

【0777】

上記の表において、+++は1 nM未満であり、++は100 nM未満であり、+は100 nM超であり、NDは未決定である。

【0778】

本明細書に引用される全ての刊行物及び特許出願は、個々の刊行物又は特許出願がそれぞれ具体的かつ個別に引用することにより本明細書の一部をなすことが示されるかのように、引用することにより本明細書の一部をなす。

30

【0779】

上記の発明は、理解を明確にする目的で説明及び例として幾らか詳細に記載しているが、当業者には、本発明の教示を踏まえることで、特許請求の範囲に規定される本発明の趣旨又は範囲を逸脱することなく、或る特定の変更及び修正をそれに加えることができることが容易に明らかである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2019/024094

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - A61K 31/4439; A61K 31/445; A61K 31/454; C07D 209/44; C07D 401/02; C07D 401/04 (2019.01)
 CPC - A61K 31/4439; A61K 31/445; A61K 31/454; C07D 209/44; C07D 401/02; C07D 401/04 (2019.02)

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)

See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2001/0006973 A1 (MAN et al) 05 July 2001 (05.07.2001) entire document	1-3, 14-16, 21-23
A	US 2002/0045643 A1 (MULLER et al) 18 April 2002 (18.04.2002) entire document	1-3, 14-16, 21-23
A	US 2004/0220144 A1 (ZELDIS) 04 November 2004 (04.11.2004) entire document	1-3, 14-16, 21-23

☐ 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

06 May 2019

Date of mailing of the international search report

17 MAY 2019

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
 P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450
 Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer

Blaine R. Copenheaver

PCT Helpdesk: 571-272-4300
 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2019/024094

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 4-13, 17-20, 24-51
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)	A 6 1 P 37/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)	C 0 7 D 405/14	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
C 0 7 D 487/08 (2006.01)	C 0 7 D 487/08	

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. テフロン

- (72)発明者 フー ミンション
 アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ストリート
 4 9 0 スイート 2 0 0 シー／オー シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ヘンダーソン ジェームズ エー.
 アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ストリート
 4 9 0 スイート 2 0 0 シー／オー シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド
- (72)発明者 ナスヴェシュク クリストファー ジー.
 アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ストリート
 4 9 0 スイート 2 0 0 シー／オー シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド
- (72)発明者 フィリップス アンドリュー ジェイ.
 アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ストリート
 4 9 0 スイート 2 0 0 シー／オー シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド
- (72)発明者 グッド アンドリュー チャールズ
 アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ストリート
 4 9 0 スイート 2 0 0 シー／オー シー4 セラピューティクス, インコーポレイテッド

Fターム(参考) 4C050 AA03 BB04 CC07 EE01 FF01 GG04 HH04
 4C063 AA03 AA05 BB02 BB04 BB09 CC22 CC34 CC51 CC52 CC72
 CC73 CC76 CC78 CC83 DD02 DD07 DD10 EE01
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC36 BC48 BC67 BC68 BC69 BC73 GA07
 GA08 GA09 GA12 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA51 ZB07 ZB08
 ZB11 ZB26 ZB27 ZC41