

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6959332号
(P6959332)

(45) 発行日 令和3年11月2日(2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月11日(2021.10.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 207/09 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

C O 7 D 207/09 C S P

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 25/14

請求項の数 17 (全 77 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-516193 (P2019-516193)
 (86) (22) 出願日 平成29年9月27日 (2017. 9. 27)
 (65) 公表番号 特表2019-532938 (P2019-532938A)
 (43) 公表日 令和1年11月14日 (2019. 11. 14)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/052880
 (87) 国際公開番号 W02018/060689
 (87) 国際公開日 平成30年4月5日 (2018. 4. 5)
 審査請求日 令和2年9月25日 (2020. 9. 25)
 (31) 優先権主張番号 1616348.7
 (32) 優先日 平成28年9月27日 (2016. 9. 27)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)
 (31) 優先権主張番号 1709919.3
 (32) 優先日 平成29年6月21日 (2017. 6. 21)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

(73) 特許権者 517299582
 ミッション セラピューティクス リミテ
 イド
 イギリス国, ケンブリッジ シービー2 2
 3 エーティー, バブラハム, バブラハム
 ホール
 (74) 代理人 100099759
 弁理士 青木 篤
 (74) 代理人 100123582
 弁理士 三橋 真二
 (74) 代理人 100117019
 弁理士 渡辺 陽一
 (74) 代理人 100141977
 弁理士 中島 勝

最終頁に続く

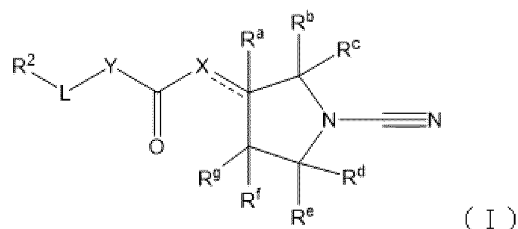
(54) 【発明の名称】 USP3Oの阻害剤としての活性を有するシアノピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物:

【化1】



その互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩(式中、

【化2】

— — —

は、単結合又は二重結合を表し、

【化 3】

が二重結合である場合、 R^a は存在せず、

【化 4】

が二重結合である場合、 X は $C(R^x)$ を表し、

【化 5】

が単結合である場合、 X は $C(R^x)(R^y)$ を表し、

R^x 及び R^y は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、又は

R^x 及び R^y は一緒になって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成し、

R^a は、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、

又は R^a は、 R^b 又は R^g のいずれかと結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、1個以上のスピロ環基（ここで、 R^b は R^c と結合し、又は R^d は R^e と結合する）を表し、又は R^b は R^a と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、又は R^e は R^f と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び3～6員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール環から選択され、

又は R^f は R^e と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

又は R^g は R^a と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

又は R^g 及び R^f は一緒になって、スピロ環基を形成し、

Y は、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル、及び

【化 6】



から選択され、ここで、

【化 7】



は、4～10員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、前記環は、ハロ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよく、ここで、前記アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよく、

L は、共有結合、酸素原子及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンから選択され、但し、 Y が $N(R^1)$ を表す場合、 L は酸素原子であることはできず、

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^2 は、非置換であってもよいし又は1個以上の同じでも若しくは異なってもよい $Q^1(R^3)_n$ で置換されてもよい、5～10員の単環式若しくは二環式アリアル又はヘテロアリアル環であり、

n は、0又は1であり、

n が0である場合、 Q^1 は Q^{1a} を表し、

n が1である場合、 Q^1 は Q^{1b} を表し、

Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで、前記アルキル、アルコキシ及びアルケニルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよく、

Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- $C(O)NR^4$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- $NR^4C(O)$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^3 は、3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリアル、シクロアルキル又はアリアル環であり、

R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

R^3 は、非置換であってもよいし、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-S-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9-Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CONR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、及び $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9-Q^{2b}-R^{11}$ から選択される1個以上の置換基で置換されてもよく、

Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{11} は、3～10員のヘテロシクリル、ヘテロアリアル、アリアル又はシクロアルキル環である)。

【請求項2】

R^2 は、チアゾリル、イミダゾピリジニル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル及びピラゾロピリジンから選択され、これらの各々は、非置換であってもよいし、又は1個以上の同じでも若しくは異なってもよい $Q^1(R^3)_n$ で置換されてもよい、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及びハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される、請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項 4】

Q^{1a}は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、C₁～C₃アルキル、C₁～C₃アルコキシ、ハロ(C₁～C₃アルキル)及びC₁～C₃アルコキシ-C₁～C₃アルコキシから選択される、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

Q^{1b}は、共有結合及び酸素原子から選択される、請求項 1 ～ 4 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R³は、フェニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピロリジニル及びピラゾリルから選択される、請求項 1 ～ 5 の何れか一項に記載の化合物。

10

【請求項 7】

R³は、非置換であるか、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、SR⁸、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、ハロ(C₁～C₆アルキル)、ハロ(C₁～C₆アルコキシ)、C₂～C₆アルケニル及びC₂～C₆アルキニルから各々独立して選択される 1、2 又は 3 個の置換基で置換された、請求項 1 ～ 6 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

Y は、アゼチジニル、N(H)アゼチジニル、N(H)及びN(CH₃)から選択される、請求項 1 ～ 7 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f及びR^g、R^x並びにR^yは、各々独立して、水素及びメチルから選択される、請求項 1 ～ 8 の何れか一項に記載の化合物。

20

【請求項 10】

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f及びR^gは水素である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^x及びR^yは水素である、請求項 9 又は 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

N - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

30

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル)アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 3 - イル)アセトアミド、

N - (6 - クロロベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル)アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニルピリジン - 2 - イル)アセトアミド、

40

N - (5 - クロロベンゾ[d]オキサゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3, 4 - ジクロロフェニル)アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル)アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - フェネチルアセトアミド、

3 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェノキシアゼチジン - 1 - イル)エチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (2 - (3 - (3 - メトキシフェニル)アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチ

50

- ル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 3 - (2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 3 - (2 - (3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド、
 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチリデン) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 3 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) エチリデン) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) アセトアミド、
 N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) アセトアミド、
 N - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (4 - フェノキシフェニル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (キノリン - 3 - イル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - (キノリン - 6 - イルメチル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((5 - フェニルイソオキサゾール - 3 - イル) メチル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - (3 - (ピリジン - 4 - イル) ベンジル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル) メチル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ベンジル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((2 - フェニルチアゾール - 4 - イル) メチル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) ベンジル) アセトアミド、
 N - (ベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチルアセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - N - (3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、
 (R) - N - (3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、
 (R) - N - (3 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、
 (S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジ

アゾール - 2 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (ピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、 10

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (1 - (ピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (5 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

N - (5 - (3 - シアノフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ((S) - 1 - シアノピロリジン - 3 - イル) プロペンアミド、

(R) - N - (3 - (3 - シアノフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、 20

(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - N - (3 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ((S) - 1 - シアノピロリジン - 3 - イル) プロペンアミド、

(R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、

(R) - N - (5 - (3 - シアノフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - 3 - (2 - (3 - (3 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、 30

(S) - 6 - (1 - (2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセチル) アゼチジン - 3 - イル) ニコチノニトリル、

(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (2 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノ - 3 - メチルフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(S) - 4 - (1 - (2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセチル) アゼチジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、 40

(S) - 3 - ((S) - 1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(S) - 3 - ((R) - 1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

(S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

(S) - 3 - (2 - (3 - (5 - イソプロボキシピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 50

- イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アゼチジン - 1
 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) フェ
 ニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5
 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カル
 ボニトリル、

(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4
 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カル
 ボニトリル、及び

10

(S) - 3 - (2 - (3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 -
 イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 から選択される請求項 1 に記載の化合物、その互変異性体、又は前記化合物若しくは前記
 互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

医薬として使用するための、請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載の化合物、その互変異
 性体、又は前記化合物若しくは互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

ミトコンドリア機能不全に関する障害又は状態の治療に使用するための、請求項 1 ~ 1
 2 の何れか一項に記載の化合物、その互変異性体、又は前記化合物若しくは互変異性体の
 薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、前記ミトコンドリア機能不全に関する
 障害又は状態が、CNS 障害；神経変性疾患；多発性硬化症；ミトコンドリア脳症・乳酸
 アシドーシス・脳卒中様発作症候群；レーベル遺伝性視神経症；神経性薄弱；運動失調；
 網膜色素変性症；母性遺伝性リー症候群；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；
 心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神疾患；統合失調症、多発性スルファタ
 ーゼ欠損症；ムコリピドーシス II；ムコリピドーシス III；ムコリピドーシス IV；
 GMI - ガングリオシドーシス；神経セロイドリポフスチン症；アルパーズ病；パース症
 候群；ベータ酸化欠損；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；ク
 レアチン欠乏症候群；コエンザイム Q10 欠損症；複合体 I 欠損症；複合体 II 欠損症；
 複合体 III 欠損症；複合体 IV 欠損症；複合体 V 欠損症；COX 欠損症；慢性進行性外
 眼筋麻痺症候群；CPT I 欠損症；CPT II 欠損症；グルタル酸尿症 II 型；カー
 ンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症；
 リー病又は症候群；致死性小児心筋症；ルフト病；グルタル酸尿症 II 型；中鎖アシル C
 oA デヒドロゲナーゼ欠損症；ミオクロヌスてんかん症候群・赤色ぼろ線維症候群；ミ
 トコンドリア細胞変性；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリア DNA 枯渇
 症候群；筋神経胃腸障害及び脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症
 ；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；POLG 変異；中 / 短鎖 3 - ヒドロキシアシル -
 CoA デヒドロゲナーゼ欠損症；極長鎖アシル CoA デヒドロゲナーゼ欠損症；認知機能
 及び筋力の年齢依存性の低下から選択される、医薬組成物。

20

30

40

【請求項 15】

前記神経変性疾患が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハン
 チントン病、虚血症、脳卒中、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症； - シヌクレイ
 ン、パーキン及び PINK1 の変異に関連するパーキンソン病、及びパーキンが変異して
 いる常染色体劣性若年性パーキンソン病の治療から選択される、請求項 14 に記載の医薬
 組成物。

【請求項 16】

乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、脾臓癌、
 脳腫瘍、メラノーマ、及び骨腫瘍、組織器官の癌、血液細胞の癌、リンパ腫、白血病、多
 発性骨髄腫、大腸癌、非小細胞肺癌、アポトーシス経路が調節不全である癌、及び BCL

50

- 2 ファミリーのタンパク質が変異している又は過剰発現若しくは過少発現している癌の治療のための、請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載の化合物、その互変異性体、又は前記化合物若しくは互変異性体の薬学的に許容される塩を含む医薬組成物。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載の式 (I) の化合物又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、脱ユビキチン化酵素、特に、ユビキチン C 末端加水分解酵素 30 又はユビキチン特異的ペプチダーゼ 30 (USP 30) の阻害剤としての活性を有する置換シアノピロリジン類、その使用、その調製方法、及び該阻害剤を含有する組成物に関する。これらの阻害剤は、癌及びミトコンドリア機能不全を含む状態を含む様々な治療分野において有用性を有する。

【0002】

ユビキチンは、細胞におけるタンパク質機能の調節に重要な 76 個のアミノ酸からなる小さなタンパク質である。ユビキチン化及び脱ユビキチン化は、ユビキチンが共有結され又は脱ユビキチン化酵素 (DUB) によって標的タンパク質から切断される、酵素媒介プロセスであり、そのうちの約 95 種の DUB はヒト細胞中に存在し、配列相同性に基づいてサブファミリーに分けられる。USP ファミリーは、その DUB 活性にとって重要な Cys 及び His 残基を含む共通の Cys 及び His ボックスによって特徴付けられる。ユビキチン化及び脱ユビキチン化プロセスは、細胞周期の進行、アポトーシス、細胞表面受容体の修飾、DNA 転写及び DNA 修復の調節を含む、多くの細胞機能の調節に関与している。したがって、ユビキチンシステムは、炎症、ウイルス感染、代謝機能不全、CNS 障害及び発癌を含む多くの病状の病因に関与している。

【0003】

ユビキチンは、ミトコンドリア動態のマスターレギュレーターである。ミトコンドリアは動的オルガネラであり、その生合成、融合及び分裂事象は、ミトフシンなどの多くの重要な因子のユビキチン化を介する翻訳後調節によって調節される。パーキン (parkin) などのユビキチンリガーゼが多くのミトコンドリアタンパク質をユビキチン化することは既知であるが、最近まで、脱ユビキチン化酵素はあまり理解されていなかった。USP 30 は、ミトコンドリア外膜に見出される 517 個のアミノ酸タンパク質である (Nakamura et al., Mol Biol 19:1903-11, 2008)。それはミトコンドリアアドレッシングシグナル (addressing signal) を有する唯一の脱ユビキチン化酵素であり、多くのミトコンドリアタンパク質を脱ユビキチン化することが示されている。USP 30 がパーキン媒介性のマイトファジーを妨害すること、及び USP 30 活性の低下によってマイトファジーにおけるパーキン媒介性の欠陥が救済され得ることが実証されている。

【0004】

ミトコンドリア機能不全は、ミトコンドリア含量の減少 (マイトファジー又はミトコンドリア生物発生) として、ミトコンドリア活性及び酸化的リン酸化の減少として、さらには活性酸素種 (ROS) の生成の調節として定義することができる。したがって、神経変性疾患 (例えば、パーキンソン病 (PD)、アルツハイマー病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多発性硬化症)、癌、糖尿病、代謝障害、心血管疾患、精神疾患 (例えば、統合失調症) 及び変形性関節症を含むがこれらに限定されない、非常に多くの老化及び病理におけるミトコンドリア機能不全において役割を有する。

【0005】

例えば、パーキンソン病は、世界中で約 1000 万人が罹患しており (パーキンソン病財団)、黒質のドーパミン作動性ニューロンが喪失することの特徴としている。PD の根底にある正確なメカニズムは不明であるが、ミトコンドリア機能不全は、PD におけるド

10

20

30

40

50

ーパミン作動性ニューロン感受性の重要な決定因子としてますます認識されており、家族性及び散发性疾患の両方並びに毒素誘発性パーキンソニズムの特徴である。パーキン、早期発症PDと関係があるとされる多くのタンパク質のうちの1つである。ほとんどのPD症例は、 α -シヌクレインの欠陥と関連しているが、パーキンソン症例の10%は特定の遺伝子欠陥と関連しており、そのうちの1つはユビキチンE3リガーゼパーキンにある。パーキン及びプロテインキナーゼPTEN誘導性推定キナーゼ1(PINK1)は、損傷したミトコンドリアのミトコンドリア膜タンパク質をユビキチン化するように共同して働き、マイトファジーをもたらす。マイトファジーの調節不全は酸化ストレスの増加をもたらし、これはPDの特徴として説明されている。したがって、USP30の阻害は、PDの治療のための潜在的な戦略となり得る。例えば、活性低下を引き起こすパーキン変異を有するPD患者は、USP30の阻害によって治療的に補償され得る。

10

【0006】

USP30の枯渇は、ミトコンドリアのマイトファジークリアランス(mitophagic clearance)を促進し、またパーキン誘導性の細胞死を促進することも報告されている。USP30はまた、パーキンの過剰発現とは独立してBAX/BAK依存性アポトーシスを調節することが示されている。USP30の枯渇は、パーキン過剰発現を必要とせずに、ABT-737などのBH-3模倣物に対して癌細胞を感作する。このようにUSP30について抗アポトーシスの役割が実証されており、したがってUSP30は抗癌治療のための潜在的な標的である。

20

【0007】

ユビキチン-プロテアソームシステムは、多発性骨髄腫の治療のためのプロテアソーム阻害剤ボルテゾミブ(Velcade(登録商標))の認可後、癌治療のための標的として関心を集めている。ボルテゾミブによる長期治療は、それに伴う毒性及び薬剤耐性によって制限される。しかしながら、DUBなど、プロテアソーム上流におけるユビキチン-プロテアソーム経路の特定の態様を標的とする治療戦略は、より良好に許容されると予測される(Bedford et al., Nature Rev 10:29-46, 2011)。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

したがって、USP30の阻害の必要が示される症状の治療のために、USP30の阻害剤である化合物が必要とされている。

30

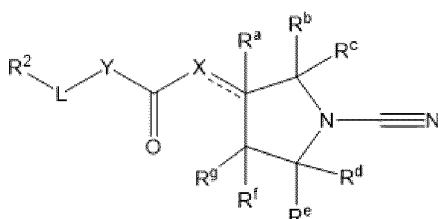
【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物：

【0010】

【化1】



(I)

40

【0011】

その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供し、式中、

【0012】

【化 2】

【 0 0 1 3 】

は、単結合又は二重結合を表し、

【 0 0 1 4 】

【化 3】

10

【 0 0 1 5 】

が二重結合である場合、 R^a は存在せず、

【 0 0 1 6 】

【化 4】

【 0 0 1 7 】

が二重結合である場合、 X は $C(R^x)$ を表し、

20

【 0 0 1 8 】

【化 5】

【 0 0 1 9 】

が単結合である場合、 X は $C(R^x)(R^y)$ を表し、

R^x 及び R^y は、各々独立して、水素又は任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

又は R^x 及び R^y は一緒になって、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成し、

30

R^a は、水素、フルオロ、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、又は R^a は R^b 又は R^g と結合して、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、1個以上のスピロ環基(ここで、 R^b は R^c と結合し、又は R^d は R^e と結合する)を表し、又は R^b は R^a と結合して、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、又は R^e は R^f と結合して、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び任意選択的に置換された3～6員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル又はヘテロアリアル環から選択され、

40

又は R^f は R^e と結合して、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

又は R^g は R^a と結合して、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

又は R^g 及び R^f は一緒になって、スピロ環基を形成し、

Y は、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル、及び

【 0 0 2 0 】

50

【化 6】



【 0 0 2 1】

から選択され、ここで、

【 0 0 2 2】

【化 7】



10

【 0 0 2 3】

は、4 ~ 10 員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、

L は、共有結合及び結合部分から選択され、

R¹ は、水素及び任意選択的に置換された C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、

R² は、非置換であってもよいし又は 1 個以上の同じでも若しくは異なってもよい Q¹ (R³)_n で置換されてもよい、5 ~ 10 員の単環式若しくは二環式アリール又はヘテロアリール環であり、

n は、0 又は 1 であり、

Q¹ は、Q^{1a} 及び Q^{1b} から選択され、

20

Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、SR⁴、NR⁴R⁵、CONR⁴R⁵、C₀ ~ C₃ アルキレン - NR⁴COR⁵、NR⁴CONR⁵R⁶、COR⁴、C(O)OR⁴、SO₂R⁴、SO₂NR⁴R⁵、NR⁴SO₂R⁵、NR⁴SO₂NR⁵R⁶、NR⁴C(O)OR⁵、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルコキシ、ハロ (C₁ ~ C₆ アルキル)、ハロ (C₁ ~ C₆ アルコキシ) 及び任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニルから選択され、

Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、OR⁷、SO、SO₂、CO、C(O)O、C₀ ~ C₃ - アルキレン - C(O)NR⁴ - C₀ ~ C₃ アルキレン、C₀ ~ C₃ - アルキレン - NR⁴ - C₀ ~ C₃ アルキレン、C₀ ~ C₃ - アルキレン - NR⁴C(O) - C₀ ~ C₃ アルキレン、NR⁴CONR⁵、SO₂NR⁴、NR⁴SO₂、NR⁴SO₂NR⁵、NR⁴C(O)O、NR⁴C(O)OR⁷、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキレン及び任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニレンから選択され、

30

R³ は、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環であり、

R⁴、R⁵ 及び R⁶ は、各々独立して、水素及び任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキルから選択され、

R⁷ は、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキレンであり、

R⁸ は、非置換であってもよいし、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、SR⁸、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルコキシ、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、任意選択的に置換された C₂ ~ C₆ アルケニル、Q^{2a} - R¹¹、Q^{2a} - O - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - S - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - SO - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - NR⁸CONR⁹R¹⁰、Q^{2a} - NR⁸CONR⁹ - Q^{2a} - R¹¹、Q^{2a} - NR⁸R⁹、Q^{2a} - NR⁸ - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - COR⁸、Q^{2a} - CO - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - NR⁸COR⁹、Q^{2a} - NR⁸CO - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - NR⁸C(O)OR⁹、Q^{2a} - NR⁸C(O)O - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - SO₂R⁸、Q^{2a} - SO₂ - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - CONR⁸R⁹、Q^{2a} - CONR⁸ - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - CO₂R⁸、Q^{2a} - CO₂ - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - SO₂NR⁸R⁹、Q^{2a} - SO₂NR⁸ - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - NR⁸SO₂R⁹、Q^{2a} - NR⁸SO₂ - Q^{2b} - R¹¹、Q^{2a} - NR⁸SO₂NR⁹R¹⁰ 及び Q^{2a} - NR⁸SO₂NR⁹ - Q^{2b} - R¹¹ から選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよく、

40

Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキレ

50

ン及び任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択され、

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素及び任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{11} は、任意選択的に置換された 3 ~ 10 員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール又はシクロアルキル環である。

【0024】

特に別段の定めがない限り、置換されたという用語は、1個以上の定義された基によって置換されていることを意味する。基が2個以上の選択肢から選択してもよい場合、選択される基は同じでも又は異なってもよい。この用語は、2個以上の置換基が2個以上の可能な置換基から選択される場合、それらの置換基は同じでも又は異なってもよいことを独立して意味する。

10

【0025】

本明細書の文脈において、特に明記しない限り、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルケニル、アルケニレン、若しくはアルキニル置換基（若しくはリンカー基）又は置換基中のアルキル、アルケニル部分は、直鎖状又は分枝状であってもよい。アルキル、アルキレン、アルケニル及びアルケニレン鎖はまた、酸素などの介在するヘテロ原子を含んでいてもよい。

【0026】

$C_x \sim C_y$ アルキルとは、直鎖状又は分枝状でもよい、 $x \sim y$ 個の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を含み、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及び C_6 を含む。「分枝状」とは、少なくとも1個の炭素分岐点が基の中に存在することを意味する。例えば、tert-ブチル及びイソプロピルは両方とも分枝状の基である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチル-ペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル及びn-ヘキシルが含まれる。 R^x 、 R^y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q^{1a} の定義内及び R^3 の置換基の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルキルは、非置換であってもよいし、又は本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。したがって、置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの例には、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 及び CH_2CH_2OH が含まれる。

20

30

【0027】

$C_x \sim C_y$ アルキレン基又は部分は、直鎖状又は分枝状であってもよく、上記で定義した $C_x \sim C_y$ アルキルから1個少ない水素原子を有する二価炭化水素基をいう。 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは、酸素などの介在するヘテロ原子を含んでもよく、したがってアルキレンオキシ基を含む。本明細書で使用されるアルキレンオキシはまた、酸素原子（例えば、単一の酸素原子）がアルキレン鎖内に位置している実施形態に及ぶ（例えば、 $CH_2CH_2OCH_2$ 又は CH_2OCH_2 ）。 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基の例には、メチレン、メチレンオキシ、エチレン、エチレンオキシ、n-プロピレン、n-プロピレンオキシ、n-ブチレン、n-ブチレンオキシ、メチルメチレン及びジメチルメチレンが含まれる。特に明記しない限り、 Q^{1a} 、 Q^{1b} 、 R^7 、 Q^{2a} 、 Q^{2b} 及び L の定義内の $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンは、非置換であってもよいし、又は本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。

40

【0028】

$C_2 \sim C_6$ アルケニルは、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1個の二重結合を含有する直鎖状又は分枝状の炭化水素鎖基を意味し、 $C_2 \sim C_4$ アルケニルを含む。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、

50

1 - ヘキセニル、2 - メチル - 1 - プロペニル、1, 2 - ブタジエニル、1, 3 - ペンタジエニル、1, 4 - ペンタジエニル及び1 - ヘキサジエニルが含まれる。特に明記しない限り、 Q^{1a} の定義内及び R^3 の置換基の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルケニルは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0029】

$C_2 \sim C_6$ アルケニレンとは、上記で定義した $C_2 \sim C_6$ アルケニルから1個少ない水素原子を有する直鎖状又は分枝状炭化水素基を指す。 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンの例には、エテニレン、プロペニレン及びブテニレンが含まれる。特に明記しない限り、 Q^{1b} 、 Q^{2a} 及び Q^{2b} の置換基の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルケニレンは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。

10

【0030】

$C_2 \sim C_6$ アルキニルとは、少なくとも2個の炭素原子及び少なくとも1個の三重結合を含有する直鎖状又は分枝状炭化水素鎖基を指す。アルケニル基の例には、エチニル、プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル及び1 - ヘキシニルが含まれる。別段の定めがない限り、 R^3 の置換基の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0031】

$C_1 \sim C_6$ アルコキシとは、上記の $C_x \sim C_y$ アルキルの定義に従った $O - C_x \sim C_y$ アルキル基を有する基又は基の一部を指す。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは1～6個の炭素原子を含み、 C_{-1} 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 及び C_6 を含む。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ及びヘキソキシが含まれる。本明細書で使用されるアルコキシはまた、酸素原子（例えば単一の酸素原子）がアルキル鎖内に位置している実施形態に及ぶ（例えば、 $CH_2CH_2OCH_3$ 又は CH_2OCH_3 ）。したがって、アルコキシは炭素を介して分子の残部に結合することができ（例えば、 $CH_2CH_2OCH_3$ ）、又はあるいはアルコキシは酸素を介して分子の残部に結合することができる（例えば、 OC_{1-6} アルキル）。一例において、アルコキシは酸素を介して分子の残部と結合するが、アルコキシ基はさらなる酸素原子を含む（例えば、 $OCH_2CH_2OCH_3$ ）。別段の定めがない限り、 R^a 、 R^f 、 R^g 、 Q^{1a} の定義内及び R^3 の置換基の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。したがって、置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシの例には、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 及び $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ が含まれる。

20

30

【0032】

ハロという用語は、クロロ、ブロモ、フルオロ又はヨード、特にクロロ又はフルオロを指す。ハロアルキル及びハロアルコキシ基は、1個以上のハロ置換基を含むことができる。例は、トリフルオロメチル及びトリフルオロメトキシである。

【0033】

「オキソ」との用語は、 $=O$ を意味する。

【0034】

「ニトロ」との用語は、 NO_2 を意味し、 SF_5 （ニトロの既知の模倣物）を含む。

40

【0035】

本明細書に開示され、かつ R^x 、 R^y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^2 、 R^3 、 R^{11} 及び Y の定義内のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール環は、単環式又は二環式であってもよい。二環系には、架橋、縮合及びスピロ環系が含まれる。特に、二環系は縮合環系である。置換基は、存在する場合、炭素原子又はヘテロアリール及びヘテロシクリル環系の場合にはヘテロ原子であり得る任意の好適な環原子に結合し得る。

【0036】

「シクロアルキル」とは、全ての環原子が炭素であり、示された数の環原子を有する、単環式飽和又は部分不飽和非芳香族環を指す。例えば、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、3

50

～ 10 個の炭素原子を含有する単環式又は二環式炭化水素環を指す。C₃～C₁₀シクロアルキルの例は、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デカヒドロナフタレニルである。二環式シクロアルキル基には、ビシクロヘプタン及びビシクロオクタンなどの架橋環系が含まれる。別段の定めがない限り、R^x、R^y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g、R³及びR¹¹の定義内のシクロアルキルは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される 1 個以上の置換基で置換されてもよい。

【0037】

「アリール」基ノ部分とは、少なくとも 1 個の芳香族基を含み、5～10 個の炭素原子の環員を有する、任意の単環式又は二環式炭化水素基を指す。アリール基の例には、フェニル及びナフチルが含まれる。二環は、両方の環が芳香族である縮合芳香族環、例えばナフタレニルであり得る。好ましいアリール基は、フェニル及びナフチル、より好ましくはフェニルである。別段の定めがない限り、R^f、R^g、R²、R³及びR¹¹の定義内のアリールは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される 1 個以上の置換基で置換されてもよい。

【0038】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、N、O 及び S から選択される少なくとも 1 個から 5 個以下のヘテロ原子、特に 1、2 又は 3 個のヘテロ原子を含有する、多不飽和、単環式又は二環式の 5～10 員の芳香族部分を意味し、残りの環原子は炭素原子である。ヘテロアリール環の窒素原子及び硫黄原子は任意選択的に酸化され、窒素原子は任意選択的に四級化される。ヘテロアリール環は、単一の芳香族環又は縮合した二環であることができ、該二環系は芳香族であることができ、又は縮合環の一方が芳香族であり、他方が少なくとも部分的に飽和である。環の一方が芳香族であり、他方が少なくとも部分的に飽和である縮合環の例には、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニル及びテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。そのような場合、シアノピロリジンコアに関して、二環が基（例えば L を介した Y）の置換基である該基への二環の結合は、二環の芳香族環からである。特定の例において、二環式ヘテロアリールは、縮合環系全体が芳香族であるものである。二環式ヘテロアリールは、縮合環のいずれかにおいて少なくとも 1 個のヘテロ原子を有することができる。例えば、部分飽和環に縮合した芳香族環を有する二環は、芳香族環又は部分飽和環中に少なくとも 1 個のヘテロ原子を含有してもよい。二環が基の置換基である該基への二環の結合は、ヘテロ原子を含有する環又は炭素のみを含有する環のいずれかを介することができる。ヘテロアリールが基の置換基である該基へのヘテロアリールの結合点は、炭素原子又はヘテロ原子（例えば、窒素）を介することができる。R²がヘテロアリール環である場合、環は芳香族環であり、さらなる芳香族環又は部分飽和環に縮合していてもよい。例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾピリジニル、チアゾピリジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、テトラヒドロピリドピラジニル及びテトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルが含まれる。別段の定めがない限り、R^f、R^g、R²、R³及びR¹¹の定義内のヘテロアリールは、非置換であってもよいし、又は本明細書中で定義される 1 個以上の置換基で置換されてもよい。

【0039】

環の記載において本明細書で使用される「ヘテロシクリル」は、特に明記しない限り、単環式飽和若しくは部分不飽和非芳香族環又は二環式飽和若しくは部分不飽和環であって

10

20

30

40

50

、該二環系は、例えば、3～10員又は5～10員の非芳香族の単環若しくは二環であり、環の少なくとも1員から5員以下、特に1、2又は3員がN、O及びSから選択されるヘテロ原子であるものを意味し、当業者に既知の安定な組合せでは、残りの環原子は炭素原子である。ヘテロシクリル環の窒素原子及び硫黄原子は任意選択的に酸化され、窒素原子は任意選択的に四級化される。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリル環は、二環を形成するために別の環系への縮合環であってもよく、すなわち、ヘテロシクリル環炭素のうちの1又は2個はさらなる環系と共通する。ヘテロシクリルが二環である場合には、第2の環は芳香族、例えば、縮合フェニル、ピリジル、ピラゾリル又は同種のものであることができる。ヘテロシクリルは、炭素又はヘテロ原子を介して分子の残部に結合していてもよく、ヘテロシクリルが二環である場合、結合はヘテロ原子含有環又は縮合環を介してもよい。ヘテロシクリルが二環であり、第2の環が芳香族である場合（例えば、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニル又はテトラヒドロイソキノリニル）、二環が基（例えばLを介したY）の置換基である該基への二環の結合は、ヘテロシクリル環からである。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば、3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロピロロピリジニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニル及びテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。別段の定めがない限り、 R^x 、 R^y 、 R^f 、 R^g 、Y、 R^3 及び R^{11} の定義内のヘテロシクリルは、非置換であってもよいし、又は本明細書で定義される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0040】

任意の基に適用される「任意選択的に置換された」とは、該基が、所望する場合、1個以上の同じでも又は異なってもよい置換基（例えば、1、2、3又は4個の置換基）で置換されてもよいことを意味する。

【0041】

例えば、 R^x 、 R^y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 Q^{1a} の定義内及び R^3 の置換基の定義内の「置換された」及び「任意選択的に置換された」 $C_1 \sim C_6$ アルキル（ $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_2$ アルキルを含む）、及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（ $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_2$ アルコキシを含む）、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニル（ $C_2 \sim C_4$ アルケニルを含む）、及び $C_2 \sim C_6$ アルキニル（ $C_2 \sim C_4$ アルキニルを含む）、並びに例えば、 Q^{1a} 、 Q^{1b} 、 R^7 、 Q^{2a} 、 Q^{2b} 及びLの定義内の「置換された」及び「任意選択的に置換された」 $C_1 \sim C_6$ アルキレン（ $C_1 \sim C_3$ アルキレンを含む）及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレンの好適な置換基の例には、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロ、特に、ハロ（好ましくは、フルオロ若しくはクロロ）、ヒドロキシル及びシアノが含まれる。

【0042】

例えば、 R^x 、 R^y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^2 、 R^3 及び R^{11} の定義内の「置換された」及び「任意選択的に置換された」環、すなわち、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール環の好適な置換基の例には、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、ジ- $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カル

10

20

30

40

50

ボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、モノ- $C_{1 \sim 3}$ カルバモイル、ジ- $C_{1 \sim 3}$ カルバモイル、又はヒドロカルビル部分がそれ自体、ハロ、特にフルオロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ若しくはニトロによって置換された上記のうちのいずれかが含まれる。ヒドロキシ及びアルコキシなどの酸素原子を含有する基において、酸素原子を硫黄で置き換えて、チオ(SH)及びチオ-アルキル(S-アルキル)などの基にすることができる。したがって、任意選択的な置換基は、S-メチルなどの基を含む。チオ-アルキル基では、硫黄原子をさらに酸化してスルホキシド又はスルホンにすることができる。したがって、任意選択的な置換基には、S(O)-アルキル及びS(O)₂-アルキルなどの基が含まれる。

【0043】

10

「置換された」及び「任意選択的に置換された」環の好適な置換基の例には、特に、ハロ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリ又はアリールが含まれ、ここで、アルキル又はアルコキシは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される1個以上(例えば、1、2又は3個)の置換基で任意選択的に置換される。特に、本明細書に開示される「置換された」及び「任意選択的に置換された」環の好適な置換基には、フルオロ、クロロ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシが含まれ、ここで、アルキル又はアルコキシは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される1個以上(例えば、1、2又は3個)の置換基、特に1個以上フルオロで任意選択的に置換される。

20

【0044】

したがって、置換基には、例えばBr、Cl、F、CN、Me、Et、Pr、i-Bu、OMe、OEt、OPr、C(CH₃)₃、CH(CH₃)₂、CF₃、OCF₃、C(O)NHCH₃、シクロプロピル、フェニルなどが含まれる。アリール基の場合、置換は、アリール環中の隣接する炭素原子からの環形態、例えば、O-CH₂-Oなどの環状アセタールであってもよい。

【0045】

本発明の第1の態様の好ましい実施形態において、式(I)の化合物(式中、X、L、Y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g及びR²は本発明の第1の態様に関して定義される通りである。)、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容

30

される塩を提供し、該置換基は好ましくは以下から選択することができる。

【0046】

好ましくは、R^xは、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、該アルキルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロ、特に、フルオロ又はクロロ、ヒドロキシル及びシアノから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0047】

好ましくは、R^yは、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、該アルキルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロ、特に、フルオロ又はクロロ、ヒドロキシル及びシアノから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい。

40

【0048】

あるいは、R^x及びR^yは一緒になって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成してもよく、該シクロアルキル環は、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド及びヒドロキシルから選択される置換基で置換されてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよい。

【0049】

好ましくは、R^aは、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、ここで、該アルキル及びアルコキシは、非置換であってもよいし、又

50

は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロ、特に、ハロ（好ましくは、フルオロ又はクロロ）、ヒドロキシル又はシアノから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0050】

好ましくは、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、該アルキルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい。

【0051】

好ましくは、 R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び3～6員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール環から選択され、ここで、該アルキル、アルコキシ、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール環は、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい。

10

【0052】

別の実施形態において、 R^b 及び R^c は一緒になって、スピロ環を形成してもよい。さらに又はあるいは、 R^d 及び R^e は一緒になって、スピロ環を形成してもよい。さらに又はあるいは、 R^f 及び R^g は一緒になって、スピロ環を形成してもよい。そのような場合、好ましくは、 R^b/R^c 、 R^d/R^e 及び R^f/R^g のうちの1つのみがスピロ環を形成し、残りの基は上記の通りであり、特に、残りの R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び R^g 基の各々は水素である。

20

【0053】

スピロ環は、3、4、5又は6個の炭素環原子、特に3又は4個の炭素環原子を含有してもよく、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシル及びニトロから選択される置換基で置換されてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよい。

【0054】

シアノピロリジンコアの炭素環原子に結合している R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び R^g から選択される隣接するR基は一緒になって、任意選択的に置換された $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成してもよい。例えば、 R^a は R^b 又は R^g と一緒にになり、 R^f は R^e と一緒にになる。そのような場合、好ましくは1個の $C_3 \sim C_4$ シクロアルキルが存在し、残りのR基は上記で定義した通りであり、特に、残りの R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び R^g の各々は水素である。 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環は、非置換であってもよいし、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル若しくは $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ若しくは $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される置換基で置換されてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよい。

30

【0055】

好ましくは、Yは、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル、及び

40

【0056】

【化8】



【0057】

から選択され、ここで、

【0058】

50

【化 9】



【0059】

は、4～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル環であり、 R^1 は、水素及び任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、該環は、ハロ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよい。Yが4～10員のヘテロシクリル環である場合、環窒素は隣接するカルボニルに直接結合される。

10

【0060】

好ましくは、Lは、共有結合、酸素原子、及びハロ又はヒドロキシルによって任意選択的に置換されてもよい $C_1 \sim C_3$ アルキレンから選択され、但し、YがN(R^1)を表す場合、Lは酸素原子を表すことはできない。

【0061】

好ましくは、 R^2 は、5～10員（例えば、5、6、7、8、9又は10員）の環であり、該環は、任意選択的に置換された単環式若しくは二環式アリール又はヘテロアリール環である。該アリール又はヘテロアリール環は、Yに直接結合していてもよいし、又はリンカーを介して結合していてもよい（すなわち、Lが共有結合ではない場合）。 R^2 環が二環式である場合、第2の環（すなわち、Yに直接に又はリンカーを介して結合していない環）は芳香族又は部分不飽和であってもよく、したがって5～10のヘテロアリール又はアリール環中のすべての原子がアリール系である必要はないが、5～10個の原子内には少なくとも1個のアリール又はヘテロアリール環がなければならない。

20

【0062】

より好ましくは、 R^2 は、5～10員の単環式若しくは二環式アリール又はヘテロアリール環であり、置換されている場合、1個以上（例えば、1、2、3又は4個）の Q^1 (R^3)_n、特に1又は2個の Q^1 (R^3)_nで置換されてもよい。

【0063】

nが0である場合、 Q^1 は Q^{1a} を表し、nが1である場合、 Q^1 は Q^{1b} を表す。

30

【0064】

好ましくは、 Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、任意選択的に置換されたハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、任意選択的に置換されたハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) 及び任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、ここで、アルキル、アルコキシ及びアルケニルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

40

【0065】

好ましくは、 Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- $C(O)NR^4$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- NR^4 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- $NR^4C(O)$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択され、ここで、アルキレン又はアルケニレンは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

50

【0066】

好ましくは、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素及び任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、該アルキルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0067】

好ましくは、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、該アルキレンは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0068】

n が0である場合、 Q^1 は Q^{1a} を表し、ここで、 Q^{1a} は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ又はブロモ）、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択される。該アルキル、アルコキシ又はアルケニルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0069】

好ましくは、 Q^{1a} は、ハロ（例えば、フルオロ、クロロ又はブロモ）、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル及び任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される。該アルキル又はアルコキシは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0070】

特定の例において、 n は0であり、 R^2 は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）、 $C_1 \sim C_6$ アルキル及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1個以上（例えば、1、2、3又は4個）の Q^{1a} 置換基で置換された、5若しくは6員のヘテロアリール又はアリール環を表し、ここで、アルキル及びアルコキシは、非置換であってもよいし、又は1個以上のハロ、特にフルオロで置換されてもよい。

【0071】

さらなる例において、 n は0であり、 R^2 は、ハロ（例えば、フルオロ又はクロロ）及び $C_1 \sim C_6$ アルコキシから独立して選択される1個以上（例えば、1、2、3又は4個）の Q^{1a} 置換基で任意選択的に置換された、9若しくは10員のヘテロアリール又はアリール環を表す。

【0072】

n が1である場合、 Q^1 は Q^{1b} を表し、ここで、 Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- $C(O)NR^4C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4 - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- $NR^4C(O)$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択される。該アルキレン又はアルケニレンは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0073】

特定の例において、 Q^{1b} は、共有結合及び酸素原子から選択される。

【0074】

特定の例において、 R^2 は、直接に又はリンカーを介してさらなる環で置換され、すなわち、 R^2 は、少なくとも1個の $Q^1 - (R^3)_n$ で置換され、ここで、 n は、1である。

10

20

30

40

50

【0075】

n が 1 である場合、 R^3 は、任意選択的に置換された 3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環を表す (n が 0 である場合、 Q^1 は存在し、 R^3 は存在しない)。ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環は、非置換であってもよいし、又は置換されてもよい。

【0076】

本明細書に記載のすべての場合において、 R^3 は、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $Q^{2a} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - O - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - S - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a} - NR^8CONR^9 - Q^{2a} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - COR^8$ 、 $Q^{2a} - CO - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8CO - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8C(O)O - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2R^8$ 、 $Q^{2a} - SO_2 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - CONR^8 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CO_2R^8$ 、 $Q^{2a} - CO_2 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^8 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 及び $Q^{2a} - NR^8SO_2NR^9 - Q^{2b} - R^{11}$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよく、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル又はアルキニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換される。

【0077】

Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン又は任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表す。アルキレン又はアルケニレンは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0078】

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素又は任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表す。アルキルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0079】

R^{11} は、任意選択的に置換された 3 ~ 10 員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール又はシクロアルキル環を表す。該ヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール又はシクロアルキルは、非置換であってもよいし、又は置換されてもよい。特に、 R^{11} は、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を表し、該シクロアルキル環は、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、アミド、ヒドロキシルから選択される置換基で置換されてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよい。

【0080】

特に、 R^3 は、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $Q^{2a} - NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a} - NR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - COR^8$ 、 $Q^{2a} - NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a} - SO_2R^8$ 、 $Q^{2a} - CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - CO_2R^8$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2R^9$ 及び $Q^{2a} - NR^8SO_2NR^9R^{10}$ から独立して選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよく、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル又はアルキニルは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよく、

Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン又は任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し、ここで、アルキレン又はア

10

20

30

40

50

ルケニレンは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよく、

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素又は任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、ここで、アルキルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよい。

【0081】

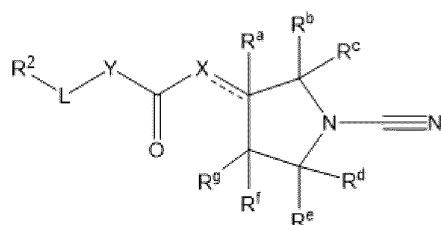
R^3 は、ハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $Q^{2a} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - O - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - S - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8C$ 10
 ONR^9R^{10} 、 $Q^{2a} - NR^8CONR^9 - Q^{2a} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - COR^8$ 、 $Q^{2a} - CO - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8C$ 20
 $O - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8C(O)O - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2R^8$ 、 $Q^{2a} - SO_2 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - CONR^8 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CO_2R^8$ 、 $Q^{2a} - CO_2 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a} - SO_2$
 $NR^8 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2 - Q^{2b} - R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 及び $Q^{2a} - NR^8SO_2NR^9 - Q^{2b} - R^{11}$ から独立して選択される1個以上（例えば、1、2、3又は4個）、特に1又は2個の置換基で置換されてもよく、こ 20
 こで、 Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン又は任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し、 R^8 、 R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素又は任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、 R^{11} は、任意選択的に置換された3～10員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール又はシクロアルキルを表し、ここで、任意のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキレン又はアルケニレンは、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される1個以上（例えば、1、2、3又は4個）の置換基で任意選択的に置換され、任意のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール又はシクロアルキルは、非置換であってもよいし、又は置換されてもよい。

【0082】

本発明の好ましい態様において、式(I)の化合物：

【0083】

【化10】



(I)

【0084】

その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供し、式中、

【0085】

【化11】



【0086】

は、単結合又は二重結合を表し、

【 0 0 8 7 】

【 化 1 2 】



【 0 0 8 8 】

が二重結合である場合、 R^a は存在せず、

【 0 0 8 9 】

【 化 1 3 】



10

【 0 0 9 0 】

が二重結合である場合、 X は $C(R^x)$ を表し、

【 0 0 9 1 】

【 化 1 4 】



【 0 0 9 2 】

が単結合である場合、 X は $C(R^x)(R^y)$ を表し、 R^x 及び R^y は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、又は R^x 及び R^y は一緒になって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成し、 R^a は、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、又は R^a は、 R^b 又は R^g のいずれかと結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、1個以上のスピロ環基(ここで、 R^b は R^c と結合し、又は R^d は R^e と結合する)を表し、又は R^b は R^a と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、又は R^e は R^f と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、

30

 R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び3～6員のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール又はヘテロアリール環から選択され、又は R^f は R^e と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、又は R^g は R^a と結合して、 $C_3 \sim C_4$ シクロアルキル環を形成し、又は R^g 及び R^f は一緒になって、スピロ環基を形成し、 Y は、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル、及び

【 0 0 9 3 】

【 化 1 5 】



40

【 0 0 9 4 】

から選択され、ここで、

【 0 0 9 5 】

【 化 1 6 】



【 0 0 9 6 】

50

は、4～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル環であり、該環は、ハロ、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、ハロで任意選択的に置換されてもよく、

Lは、共有結合、酸素原子及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンから選択され、但し、YがN(R^1)を表す場合、Lは酸素原子であることはできず、

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^2 は、非置換であってもよいし又は1個以上の同じでも若しくは異なってもよい Q^1 (R^3)_nで置換されてもよい、5～10員の単環式若しくは二環式アリール又はヘテロアリール環であり、

nは、0又は1であり、

nが0である場合、 Q^1 は Q^{1a} を表し、

nが1である場合、 Q^1 は Q^{1b} を表し、

Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(O)OR^4$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(O)OR^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、該アルキル、アルコキシ及びアルケニルは、非置換であってもよいし、又は $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ及びニトロから選択される基で置換されてもよく、

Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- $C(O)NR^4$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- NR^4 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^4C(O)$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択され、

R^3 は、3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環であり、

R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素及び任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^7 は、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

R^8 は、非置換であってもよいし、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $Q^{2a}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-S-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9R^{10}$ 、 $Q^{2a}-NR^8CONR^9-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-COR^8$ 、 $Q^{2a}-CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8COR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8CO-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)OR^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8C(O)O-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CONR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-CONR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-CO_2R^8$ 、 $Q^{2a}-CO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8R^9$ 、 $Q^{2a}-SO_2NR^8-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2R^9$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2-Q^{2b}-R^{11}$ 、 $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9R^{10}$ 、及び $Q^{2a}-NR^8SO_2NR^9-Q^{2b}-R^{11}$ から選択される1個以上の置換基で置換されてもよく、

Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択され、

R^8 、 R^9 及び R^{10} は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{11} は、3～10員のヘテロシクリル、ヘテロアリール、アリール又はシクロアルキル環である。

【0097】

本発明の好ましい態様の好ましい実施形態において、式(I)の化合物(式中、X、L、Y、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及び R^2 は、本発明の第1の態様及びその好ま

10

20

30

40

50

しい実施形態に関して本明細書に定義される通りである。) 、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供し、ここで、該置換基は、好ましくは以下のように選択することができる。

【0098】

好ましくは、 R^x は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。より好ましくは、 R^x は、水素、メチル、エチル及びプロピルから選択される。最も好ましくは、 R^x は水素である。

【0099】

好ましくは、 R^y は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。より好ましくは、 R^y は、水素、メチル、エチル及びプロピルから選択される。最も好ましくは、 R^y は水素である。

10

【0100】

あるいは、 R^x 及び R^y は一緒になって、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成してもよく、好ましくは、 R^x 及び R^y は一緒になって、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル又はシクロヘキシル環を形成してもよい。

【0101】

より好ましい実施形態において、 R^x は水素であり、 R^y はメチル及びエチルから選択される。最も好ましくは、 R^x 及び R^y は、各々、水素である。

【0102】

好ましくは、 R^a は、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される。より好ましくは、 R^a は、水素、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択される。さらにより好ましくは、 R^a は、水素及びメチルから選択される。最も好ましくは、 R^a は、水素である。

20

【0103】

好ましくは、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択される。より好ましくは、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素、メチル及びエチルから選択される。さらにより好ましくは、 R^b 及び R^d は、各々独立して、水素及びメチルから選択され、 R^c 及び R^e は、各々、水素である。最も好ましくは、 R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々、水素である。

【0104】

30

好ましくは、 R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される。より好ましくは、 R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、及びメチルから選択される。最も好ましくは、 R^f 及び R^g は、各々、水素である。

【0105】

好ましくは、 Y は、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル、及び

【0106】

【化17】



40

【0107】

から選択され、ここで、

【0108】

【化18】



【0109】

は、ハロ、オキソ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから独立して選択さ

50

れる 1 個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよい、4 ~ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル環である。

【0110】

好ましい一態様において、Y は、N (R¹) 及び N (R¹) アゼチジニルから選択され、R¹ は、水素及び C₁ ~ C₃ アルキルから選択される。より好ましくは、R¹ は、水素、メチル及びエチルから選択される。より好ましくは、R¹ は、水素及びメチルから選択される。

【0111】

別の好ましい態様において、Y は、ハロ、オキソ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから独立して選択される 1 ~ 4 個の置換基で任意選択的に置換されてもよい、4、5 若しくは 6 員の単環又は 9 若しくは 10 員の二環である。より好ましくは、Y は、ハロ及びメチルから独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で任意選択的に置換されてもよい、アゼチジニルである。

10

【0112】

最も好ましくは、Y は、アゼチジニル、N (H) アゼチジニル、N (H) 及び N (CH₃) から選択される。

【0113】

好ましくは、L は、共有結合、酸素原子及び C₁ ~ C₃ アルキレンから選択され、但し、Y が N (R¹) を表す場合、L は酸素原子を表すことはできない。より好ましくは、L は、共有結合、酸素原子、メチレン及びエチレンから選択され、但し、Y が N (R¹) を表す場合、L は酸素原子を表すことはできない。

20

【0114】

好ましくは、R² は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む、5 若しくは 6 員の単環式又は 9 若しくは 10 員の二環式アリール又はヘテロアリール環であり、該環は、1 個以上 (例えば、1、2、3 又は 4 個) の Q¹ (R³)_n で任意選択的に置換される。

【0115】

好ましくは、R² は、1 又は 2 個の Q¹ (R³)_n で任意選択的に置換されてもよい。

【0116】

好ましくは、R² がヘテロアリール環である場合、該環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 個以上 (例えば、1、2 又は 3 個) のヘテロ原子を含んでもよい。

30

【0117】

さらにより好ましくは、ヘテロアリール環は、少なくとも 1 個の窒素原子、例えば 1、2 又は 3 個の窒素原子、好ましくは 1 又は 2 個の窒素ヘテロ原子を含有する。

【0118】

さらにより好ましくは、R² のヘテロアリール環は、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、フェニル、ナフチル及びナフタレニルから選択される。

40

【0119】

最も好ましくは、R² のヘテロアリール環は、チアゾリル、イミダゾピリジニル、フェニル、ピリジニル、ベンゾチアゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、キノリ

50

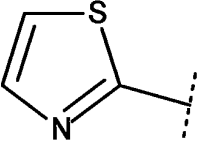
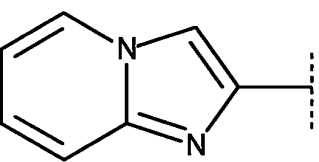
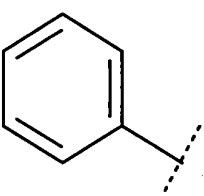
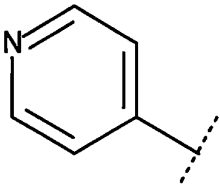
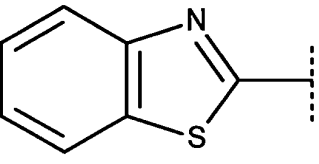
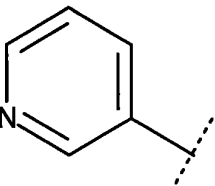
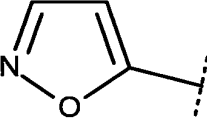
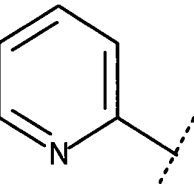
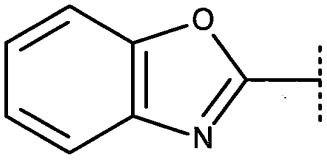
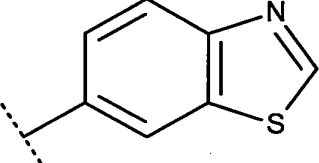
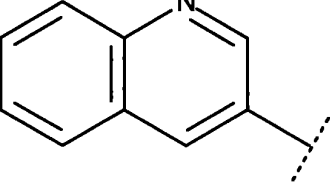
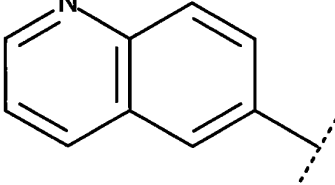
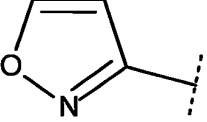
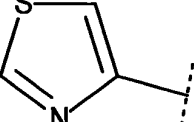
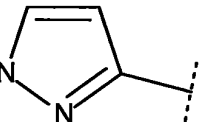
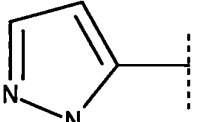
ニル、ピラゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル及びピラゾロピリジンから選択される。

【 0 1 2 0 】

R²の好ましい環の例は、以下に示すものを含む。

【 0 1 2 1 】

【表 1】

 <p>A</p>	 <p>B</p>	 <p>C</p>
 <p>D</p>	 <p>E</p>	 <p>F</p>
 <p>G</p>	 <p>H</p>	 <p>I</p>
 <p>J</p>	 <p>K</p>	 <p>L</p>
 <p>M</p>	 <p>N</p>	 <p>O</p>
 <p>P</p>		

【 0 1 2 2 】

10

20

30

40

50

式中、

【 0 1 2 3 】

【 化 1 9 】



【 0 1 2 4 】

は分子の残部への結合点、すなわち L を介した Y への結合点を表し、環は本明細書に記載の通りに任意選択的に置換される。

【 0 1 2 5 】

好ましい一態様において、n は 0 である。別の好ましい態様において、n は 1 である。

【 0 1 2 6 】

好ましくは、 Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^4 、 NR^4R^5 、 $CONR^4R^5$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン- NR^4COR^5 、 $NR^4CONR^5R^6$ 、 COR^4 、 $C(OR^4)$ 、 SO_2R^4 、 $SO_2NR^4R^5$ 、 $NR^4SO_2R^5$ 、 $NR^4SO_2NR^5R^6$ 、 $NR^4C(OR^5)$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシ並びに $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択される。

【 0 1 2 7 】

より好ましくは、 Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及びハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルキル並びに $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される。

【 0 1 2 8 】

さらにより好ましくは、 Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $CON(C_1 \sim C_3$ アルキル)₂及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される。

【 0 1 2 9 】

最も好ましくは、 Q^{1a} は、フルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、メトキシ、イソプロポキシ、 CF_3 、 $C(O)N(CH_3)_2$ 及びメトキシエトキシから選択される。

【 0 1 3 0 】

好ましくは、 Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- $C(O)NR^4$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- NR^4 - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン- $NR^4C(O)$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択される。

【 0 1 3 1 】

最も好ましくは、 Q^{1b} は、共有結合及び酸素原子から選択される。

【 0 1 3 2 】

好ましくは、 R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、より好ましくは水素及びメチルから選択される。

【 0 1 3 3 】

好ましくは、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、より好ましくはメチレンである。

【 0 1 3 4 】

好ましくは、 R^3 は、非置換であってもよいし又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル及び $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択される 1 個以上の置換基で置換されてもよい、3 ~ 10 員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環である。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 5 】

より好ましくは、 R^3 のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環は、4～6員の単環又は9～10員の二環である。

【 0 1 3 6 】

好ましくは、 R^3 がヘテロシクリル又はヘテロアリール環である場合、該環は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1個以上（例えば、1、2又は3個）のヘテロ原子を含んでもよい。

【 0 1 3 7 】

さらにより好ましくは、ヘテロシクリル又はヘテロアリール環は、少なくとも1個の窒素原子、例えば1、2又は3個の窒素原子、好ましくは1又は2個の窒素ヘテロ原子を含む。

10

【 0 1 3 8 】

好ましくは、 R^3 のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環は、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、デカヒドロナフタレニル、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、ピリジニル、ピロリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピロロピリジニル、キノキサリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、テトラヒドロピリドピラジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば、2,3-ジヒドロフラニル、2,5-ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば、3,4-ジヒドロピラニル、3,6-ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H-キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾオキサジニル、ピロロピリジニル、ジヒドロナフチリジニル、ジヒドロイソキノリニル及びテトラヒドロイソキノリニルから選択される。

20

30

【 0 1 3 9 】

最も好ましくは、 R^3 のヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環は、フェニル、イソオキサゾリル、ピリジニル、ピラゾリル及びピロリジニルから選択される。

40

【 0 1 4 0 】

好ましい一態様において、 R^3 の環は、好ましくはフェニルである、アリール環である。

【 0 1 4 1 】

別の好ましい態様において、 R^3 の環は、好ましくはピロリジニルである、ヘテロシクリル環である。

【 0 1 4 2 】

別の好ましい態様において、 R^3 の環は、好ましくはイソオキサゾリル、ピリジニル及びピラゾリルから選択される、ヘテロアリール環である。

【 0 1 4 3 】

50

好ましくは、 R^3 は、非置換であるか、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル及び $C_2 \sim C_6$ アルキニルから各々独立して選択される1個以上(好ましくは、1、2又は3個)の置換基で置換される。

【0144】

より好ましくは、 R^3 は、非置換であるか、又はハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_4$ アルキル)、及びハロ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ)から各々独立して選択される1個以上(好ましくは、1、2又は3個)の置換基で置換される。

【0145】

10

さらに好ましくは、 R^3 は、非置換であるか、又はフルオロ、クロロ、シアノ、ヒドロキシル、メチル、エチル、プロピル、イソブチル、tert-ブチル、メトキシ、エトキシ、 CF_3 及び OCF_3 から各々独立して選択される1個以上(好ましくは、1、2又は3個)の置換基で置換される。

【0146】

さらに好ましくは、 R^3 は、非置換であるか、又はフルオロ、クロロ、シアノ、メチル、メトキシ、 CF_3 及び OCF_3 から各々独立して選択される1個以上(好ましくは、1、2又は3個)の置換基で置換される。

【0147】

最も好ましくは、 R^3 は、非置換であるか、又はフルオロ、クロロ、シアノ、メチル、メトキシ、 CF_3 及び OCF_3 から各々独立して選択される1又は2個の置換基で置換される。

20

【0148】

本発明の好ましい態様において、

【0149】

【化20】

=====

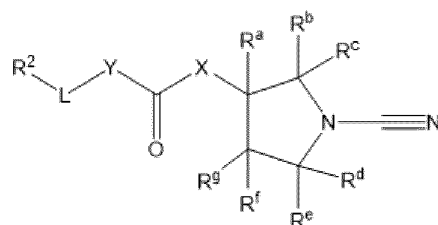
【0150】

30

が単結合である式(I)の化合物に対応する、式(IA)の化合物：

【0151】

【化21】



(IA)

40

【0152】

(式中、 X 、 L 、 Y 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 及び R^2 は、本発明の第1の態様、及び好ましい態様並びにその好ましい実施形態に関して本明細書に定義される通りである。)その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

【0153】

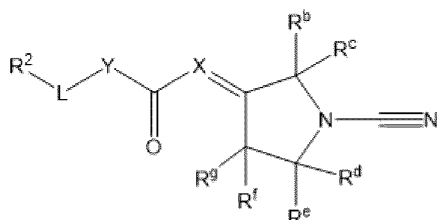
本発明の別の好ましい態様において、

【0154】

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

が二重結合である式 (I) の化合物に対応する、式 (I B) の化合物：

【化 2 3】

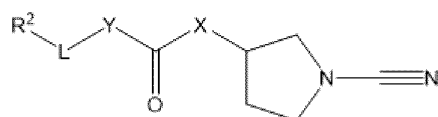


10

(式中、L、Y、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^g及びR²は、本発明の第1の態様、及び好ましい態様並びにその好ましい実施形態に関して本明細書に定義される通りである。)、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び R^g の各々が水素である式(IA)の化合物の好ましい実施形態において、式(IC)の化合物：

【化 2 4】

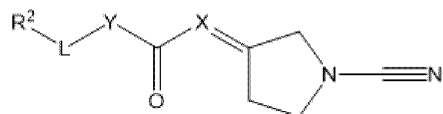


30

(式中、X、L、Y及びR²は、本発明の第1の態様、及び好ましい態様並びにその好ましい実施形態に関して本明細書に定義される通りである。)、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 及び R^g の各々が水素である(I B)の化合物の好ましい実施形態において、式(I C)の化合物：

【化 2 5】



40

(式中、X、L、Y、及びR²は、本発明の第1の態様、及び好ましい態様並びにその好ましい実施形態に関して本明細書に定義される通りである。) 、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

50

本発明の好ましい実施形態の一例によれば、本明細書に定義される式 (I) の化合物、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^x は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^y は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^a は、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、

R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、

Y は、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル、及び

【0165】

【化26】



【0166】

から選択され、ここで、

【0167】

【化27】



【0168】

は、ハロ、オキソ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから独立して選択される1個以上の置換基で任意選択的に置換されてもよい、4～10員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、

L は、共有結合、酸素原子、及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンから選択され、但し、Y が $N(R^1)$ を表す場合、L は酸素原子を表すことはできず、

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^2 は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を含む、5若しくは6員の単環式又は9若しくは10員の二環式アリール又はヘテロアリール環であり、該環は、1又は2個の $Q^1(R^3)_n$ で任意選択的に置換され、

n は、0又は1であり、

n が0である場合、 Q^1 は Q^{1a} を表し、

n が1である場合、 Q^1 は Q^{1b} を表し、

Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、及びハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ アルキル並びに $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、

Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^7 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ - アルキレン - $C(O)NR^4$ - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ - アルキレン - NR^4 - $C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $C_0 \sim C_3$ - アルキレン - $NR^4C(O) - C_0 \sim C_3$ アルキレン、 NR^4CONR^5 、 SO_2NR^4 、 NR^4SO_2 、 $NR^4SO_2NR^5$ 、 $NR^4C(O)O$ 、 $NR^4C(O)OR^7$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン及び $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択され、

R^3 は、非置換であってもよいし又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル及び $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい、3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環であり、

R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンである。

【0169】

本発明の好ましい実施形態の別の例によれば、本明細書に定義される式(I)の化合物、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供し、式中、

R^x は、水素、メチル、エチル及びプロピルから選択され、好ましくは水素であり、

R^y は、水素、メチル、エチル及びプロピルから選択され、好ましくは水素であり、

R^a は、水素、フルオロ、シアノ、メチル、エチル、メトキシ及びエトキシから選択され、好ましくは水素及びメチルから選択され、最も好ましくは水素であり、

R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素、メチル及びエチルから選択され、好ましくは、各々独立して、水素及びメチルから選択され、 R^c 及び R^e は各々水素であり、最も好ましくは各々水素であり、

R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ及びメチルから選択され、最も好ましくは、各々水素であり、

Yは、ハロ及びメチルから独立して選択される1又は2個の置換基で任意選択的に置換されてもよい、 $N(R^1)$ 、 $N(R^1)$ アゼチジニル及びアゼチジニルから選択され、好ましくは、アゼチジニル、 $N(H)$ アゼチジニル、 $N(H)$ 及び $N(CH_3)$ から選択され、

Lは、共有結合、酸素原子、メチレン及びエチレンから選択され、但し、Yが $N(R^1)$ を表す場合、Lは酸素原子を表すことはできず、

R^1 は、水素、メチル及びエチルから選択され、

R^2 は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子を含む、5若しくは6員の単環式又は9若しくは10員の二環式アリール又はヘテロアリール環であり、該環は、1又は2個の $Q^1(R^3)_n$ で任意選択的に置換され、

nは、0又は1であり、

nが0である場合、 Q^1 は Q^{1a} を表し、

nが1である場合、 Q^1 は Q^{1b} を表し、

Q^{1a} は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_3$ アルキル)、 $CON(C_1 \sim C_3$ アルキル)₂及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシ- $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択され、

Q^{1b} は、共有結合及び酸素原子から選択され、

R^3 は、非置換であってもよいし又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^8 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ハロ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ)、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル及び $C_2 \sim C_6$ アルキニルから選択される1個以上の置換基で置換されてもよい、4～6員の単環式若しくは9～10員の二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環であり、

R^4 、 R^5 及び R^6 は、各々独立して、水素及びメチルから選択され、

R^7 は、メチレンである。

【0170】

本発明において使用するための式(I)の化合物の1つの好ましい群は、

(R)-N-(3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(S)-N-(3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(S)-N-(3-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド、

(R)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(3-(3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル)アセトアミド、

(R)-N-(3-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド、

10

20

30

40

50

(S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - メトキシフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、

(R) - N - (5 - (3 - クロロフェニル) - 1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (3 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ((R) - 1 - シアノピロリジン - 3 - イル) プロペンアミド、

(S) - N - (3 - (3 - シアノフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

10

(R) - N - (3 - (3 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ((R) - 1 - シアノピロリジン - 3 - イル) プロペンアミド、

(S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、

(S) - N - (5 - (3 - シアノフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (3 - (3 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 6 - (1 - (2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセチル) アゼチジン - 3 - イル) ニコチノニトリル、

20

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノ - 3 - メチルフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 4 - (1 - (2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセチル) アゼチジン - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、

(R) - 3 - ((S) - 1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 3 - ((R) - 1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

30

(S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

(R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

(R) - 3 - (2 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

40

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(R) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、及び

(R) - 3 - (2 - (3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

それらの互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩から選択される。

50

【 0 1 7 1 】

本発明において使用するための式 (I) のより好ましい化合物は、(例) :

3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (実施例 1)、

N - (3 - クロロフェニル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (6 - メトキシベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) アセトアミド、

N - (6 - クロロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニルピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

N - (5 - クロロベンゾ [d] オキサゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - フェネチルアセトアミド、

3 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェノキシアゼチジン - 1 - イル) エチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (2 - (3 - (3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (2 - (3 - (3 , 4 - ジフルオロフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (2 - (3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (6 - (3 , 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド、

3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチリデン) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) エチリデン) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

N - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) アセトアミド、

N - (4 - クロロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) アセトアミド、

N - (ベンゾ [d] チアゾール - 6 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (4 - フェノキシフェニル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (キノリン - 3 - イル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - (キノリン - 6 - イルメチル) アセトアミド、

2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((5 - フェニルイ

10

20

30

40

50

- ソオキサゾール - 3 - イル)メチル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - (3 - (ピリジン - 4 - イル)ベンジル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((3 - フェニルイソオキサゾール - 5 - イル)メチル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - (4 - (ピロリジン - 1 - イル)ベンジル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((2 - フェニルチアゾール - 4 - イル)メチル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチル - N - ((5 - フェニル - 10
 1 H - ピラゾール - 3 - イル)メチル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (2 - フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)ベンジル)アセトアミド、
 N - (ベンゾ[d]チアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - メチルアセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イリデン) - N - (3 , 4 - ジクロロベンジル) - N - メチルアセトアミド、
 (S) - N - (3 - (4 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (R) - N - (3 - (4 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 20
 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (R) - N - (3 - (3 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - メトキシフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1 , 3 , 4 - チアジアゾール - 2 - イル)アセトアミド、
 (S) - N - (3 - (3 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - メトキシフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル)アセトアミド、 30
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (ピラゾロ[1,5-a]ピリジン - 2 - イル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル)アセトアミド、
 N - (5 - シアノピリジン - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (1 - (ピリジン - 2 - イル)アゼチジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (S) - N - (5 - (3 - クロロフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イ 40
 ル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 N - (5 - (3 - シアノフェニル) - 1 , 3 , 4 - オキサジアゾール - 2 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (S) - N - (3 - (3 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ((S) - 1 - シアノピロリジン - 3 - イル)プロペンアミド、
 (R) - N - (3 - (3 - シアノフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル)アセトアミド、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノフェニル)アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (R) - N - (3 - (3 - クロロフェニル)イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - ((50

S) - 1 - シアノピロリジン - 3 - イル) プロペンアミド、
 (R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (3 - (3 - (トリフルオロ
 メトキシ) フェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アセトアミド、
 (R) - N - (5 - (3 - シアノフェニル) イソオキサゾール - 3 - イル) - 2 - (1
 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (3 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキ
 ソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 6 - (1 - (2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセチル) アゼチジン
 - 3 - イル) ニコチノニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オ
 キソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 3 - (2 - (3 - (4 - ヒドロキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチ
 ル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - シアノ - 3 - メチルフェニル) アゼチジン - 1 - イル
) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 4 - (1 - (2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセチル) アゼチジン
 - 3 - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、
 (S) - 3 - ((S) - 1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) -
 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - ((R) - 1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) -
 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4
 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 (S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4
 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1
 - イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アゼチジン - 1
 - イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) フェ
 ニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5
 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カル
 ボニトリル、
 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4
 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カル
 ボニトリル、及び
 (S) - 3 - (2 - (3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 -
 イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、
 それらの互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩から
 選択される。

【0172】

上に列挙した化合物の各々は、本発明の特定の独立した態様を表すことに留意されたい。

【0173】

式(I)の化合物の薬学的に許容される塩は、その酸付加塩及び塩基塩(二塩を含む)を含む。

【0174】

好適な酸付加塩は、無毒性の塩を形成する酸から形成される。

【0175】

10

20

30

40

50

例には、酢酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベシル酸塩、重炭酸塩 / 炭酸塩、重硫酸塩、カンシル酸塩、クエン酸塩、エジシル酸塩、エシル酸塩、フマル酸塩、グルセブ酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、ヒベンズ酸塩、塩酸塩 / 塩化物、臭化水素酸塩 / 臭化物、ヨウ化水素酸塩 / ヨウ化物、リン酸水素塩、イセチオン酸塩、D - 及び L - 乳酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メシル酸塩、メチル硫酸塩、2 - ナブシル酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オロチン酸塩、パーム酸塩 (p a l m a t e)、リン酸塩、サッカリン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、D - 及び L - 酒石酸塩及びトシル酸塩が含まれる。

【 0 1 7 6 】

好適な塩基塩は、無毒性の塩を形成する塩基から形成される。例には、アルミニウム、アンモニウム、アルギニン、ベンザチン、カルシウム、コリン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジオラミン、グリシン、リシン、マグネシウム、メグルミン、オラミン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン及び亜鉛の塩が含まれる。

【 0 1 7 7 】

好適な塩にはまた、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン及びプロリンなどのアミノ酸の塩が含まれる。さらなる薬学的に許容される塩には、本発明の化合物の四級アンモニウム塩が含まれる。

【 0 1 7 8 】

好適な塩についての概説については、Stahl and Wermuth, Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2002) を参照されたい。

【 0 1 7 9 】

式 (I) の化合物の薬学的に許容される塩は、必要に応じて、式 (I) の化合物と所望の酸又は塩基の溶液とを一緒に混合することによって容易に調製することができる。塩は溶液から沈殿し、濾過により回収することができ、又は溶媒を蒸発させることにより回収することができる。塩はまた、例えば好適なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製することができる。

【 0 1 8 0 】

本発明による薬学的に許容される溶媒和物は、結晶化の溶媒が同位体置換されてもよい水和物及び溶媒和物、例えば、 D_2O 、アセトン - d_6 、 $DMSO - d_6$ が含まれる。

【 0 1 8 1 】

包摂化合物、薬物 - ホスト包接錯体はまた、本発明の範囲内であり、前述の溶媒和物とは対照的に、薬物及びホストは非化学量論量で存在する。そのような錯体の概説については J. Pharm Sci, 64(8), 1269-1288 by Halebian (August 1975) を参照のこと。

【 0 1 8 2 】

以下、式 (I) の化合物についての全ての言及は、式 (I) の化合物の塩、並びに式 (I) の化合物及びその塩の溶媒和物及び包摂化合物への言及を含む。

【 0 1 8 3 】

本発明は、上記で定義した式 (I) の化合物の全ての多形体を包む。

【 0 1 8 4 】

式 (I) の化合物のいわゆる「プロドラッグ」はまた、本発明の範囲内である。したがって、薬理活性をそれ自体はほとんど又は全く持たない式 (I) の化合物のある種の誘導体は、体内又は体表面に投与されて代謝されると、所望の活性を有する式 (I) の化合物を生じることができる。そのような誘導体は「プロドラッグ」と呼ばれる。

【 0 1 8 5 】

本発明によるプロドラッグは、例えば、式 (I) の化合物中に存在する適切な官能基を、例えば “Design of Prodrugs” by H Bundgaard (Elsevier, 1985) に記載される「プロ部分」として当業者に知られるある種の部分で置き換えることによって作製することができる。ある種の式 (I) の化合物はそれ自体、他の式 (I) の化合物のプロドラッグとして作用することができる。

10

20

30

40

50

【 0 1 8 6 】

窒素原子を含有する式 (I) の化合物のある種の誘導体はまた、対応する N - オキシドを形成することができ、そのような化合物はまた本発明の範囲内である。

【 0 1 8 7 】

1 個以上の不斉炭素原子を含有する式 (I) の化合物は、2 つ以上の光学異性体として存在することができる。式 (I) の化合物がアルケニル又はアルケニレン基を含有する場合、シス/トランス (又は Z / E) 幾何異性体が可能であり、化合物が例えばケト又はオキシム基を含む場合、互変異性 (t a u t o m e r i c i s o m e r i s m) (「 互変異性 (t a u t o m e r i s m) 」) が生じ得る。したがって、単一の化合物が 2 種以上の異性を示し得る。

10

【 0 1 8 8 】

2 種以上の異性を示す化合物を含む、式の化合物の全ての光学異性体、幾何異性体及び互変異性体、並びにそれらの 1 つ以上の混合物が本発明の範囲内に含まれる。シス/トランス異性体は、当業者に周知の従来の技術、例えば分別結晶法及びクロマトグラフィーによって分離することができる。

【 0 1 8 9 】

個々の鏡像異性体の調製/単離のための従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成、又は例えばキラル高速液体クロマトグラフィー (H P L C) を用いるラセミ体 (又は塩若しくは誘導体のラセミ体) の分割が含まれる。あるいは、ラセミ体 (又はラセミ前駆体) を好適な光学活性化合物、例えばアルコール、又は式 (I) の化合物が酸性若しくは塩基性部分を含む場合は 1 - フェニルエチルアミン又は酒石酸などの塩基若しくは酸と反応させることができる。得られたジアステレオマー混合物を、クロマトグラフィー及び/又は分別結晶により分離し、ジアステレオ異性体の一方又は両方を、当業者に周知の手段により、対応する純粋な鏡像異性体に変換することができる。本発明のキラル化合物 (及びそのキラル前駆体) は、イソプロパノールの 0 ~ 5 0 体積 %、典型的には 2 ~ 2 0 体積 %、及びアルキルアミンの 0 ~ 5 体積 %、典型的には 0 . 1 % ジエチルアミンを含有する、炭化水素、典型的にはヘプタン又はヘキサンからなる移動相を有する不斉樹脂上でのクロマトグラフィー、典型的には H P L C を用いて、鏡像異性的に濃縮された形態で得ることができる。溶出液を濃縮することにより、濃縮混合物が得られる。本発明は、ラセミ体及びそのラセミ混合物 (コングロメレート) を含む式 (I) の化合物のすべての結晶形を含む。立体異性体のコングロメレートは、当業者に既知の従来の技術によって分離することができる (例えば、 “ Stereochemistry of Organic Compounds ” by E. L. Eliel and S. H. Wilen (Wiley, New York, 1994) を参照のこと) 。

20

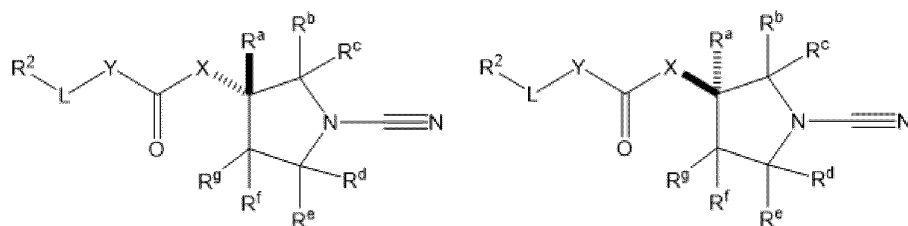
30

【 0 1 9 0 】

特に、式 (I) の化合物は、R^aによって置換されたピロリジン環の炭素原子にキラル中心を含有し、したがって、該立体中心は (R) 又は (S) 配置のいずれかで存在し得る。IUPAC 命名法による立体異性体についての絶対配置 (R) 及び (S) の指定は、置換基の性質及び配列規則手順の適用に依存する。したがって、式 (I) の化合物は、以下の鏡像異性体配置のいずれかで存在し得る。

【 0 1 9 1 】

【 化 2 8 】

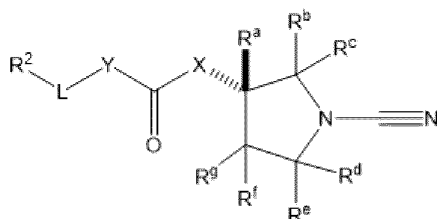


40

【 0 1 9 2 】

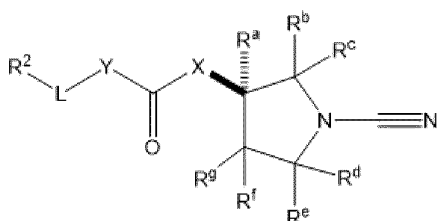
50

【化 2 9】



【 0 1 9 5 】

【化 3 0】



【 0 1 9 8 】

30

【 0 2 0 0 】

40

【 0 2 0 2 】

50

である。より重い同位体、すなわち²Hでの置換は、より大きな代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加又は投与量要件の低減からもたらされるある種の治療上の利点を与えることがあり、したがっていくつかの状況では好ましいものとなり得る。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O及び¹³Nなどの陽電子放出同位体での置換は、受容体占有率を調べるための陽電子放射断層撮影法（PET）研究に有用であり得る。式（I）の同位体標識化合物は、概して、当業者に既知の従来の技術によって、又はこれまで使用されている非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いた付随する実施例及び調製例に記載されているものと同様の方法によって調製することができる。

【0203】

式（I）の化合物は結晶形態又は非晶質形態で存在することができ、結晶形態のいくつかは多形体として存在することができ、これらは本発明の範囲内に含まれる。式（I）の化合物の多形形態は、赤外線スペクトル、ラマンスペクトル、X線粉末回折、示差走査熱量測定、熱重量分析及び固体核磁気共鳴を含むがこれらに限定されない、多くの従来の分析技術を使用して特徴付けし、区別することができる。

【0204】

したがって、さらなる実施形態において、本発明は、任意の記載された実施形態による結晶形態の化合物を提供する。化合物は、50%～100%の結晶性、より特定的には少なくとも50%の結晶性、若しくは少なくとも60%の結晶性、若しくは少なくとも70%の結晶性、若しくは少なくとも80%の結晶性、若しくは少なくとも90%の結晶性、若しくは少なくとも95%の結晶性、若しくは少なくとも98%結晶、若しくは少なくとも99%の結晶性、若しくは少なくとも99.5%の結晶性、又は少なくとも99.9%の結晶性、例えば100%の結晶性であってもよい。あるいは、化合物は非晶質形態であってもよい。

【0205】

本明細書に記載される本発明は、そのように調製されたいずれかの開示化合物の全ての結晶形態、溶媒和物及び水和物に関する。本明細書に開示されたいずれかの化合物がカルボン酸塩又はアミノ基などの酸性又は塩基性中心を有する限りにおいて、該化合物のすべての塩形態が本明細書に含まれる。薬学的用途の場合、塩は薬学的に許容される塩であると解すべきである。

【0206】

本発明は、化合物及びその塩の任意の溶媒和物に関する。好ましい溶媒和物は、無毒性の薬学的に許容される溶媒（以下、溶媒和溶媒と称する）の分子が本発明化合物の固体状態構造（例えば結晶構造）に取り込まれることによって形成される溶媒和物である。そのような溶媒の例には、水、アルコール（エタノール、イソプロパノール及びブタノールなど）及びジメチルスルホキシドが含まれる。溶媒和物は、溶媒和溶媒を含む溶媒又は溶媒混合物とともに、本発明の化合物を再結晶することによって調製することができる。任意の所与の例において溶媒和物が形成されたか否かは、熱重量分析（TGE）、示差走査熱量測定（DSC）及びX線結晶学などの周知の標準的な技術を用いて、化合物の結晶を分析にかけることによって決定することができる。

【0207】

溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的溶媒和物であることができる。特定の溶媒和物は水和物であってもよく、水和物の例には半水和物、一水和物及び二水和物が含まれる。溶媒和物及びその製造及び特徴付けのために使用される方法のより詳細な考察については、Bryn et al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3を参照のこと。

【0208】

本発明の化合物は、インビボで代謝され得る。式（I）の化合物の代謝産物はまた、本発明の範囲内である。「代謝産物」という用語は、細胞又は生物、好ましくは哺乳動物において、本発明による化合物のいずれかから得られるすべての分子を指す。この用語は、生理学的条件下で任意のそのような細胞又は生物に存在する任意の分子とは異なる分子に

関することが好ましい。

【0209】

本明細書で定義される治療は、唯一の療法として適用してもよいし、又は本発明の化合物に加えて、従来の手術又は放射線療法又は化学療法を伴ってもよい。さらに、式(I)の化合物はまた、小分子治療薬又は抗体ベースの治療薬を含む、癌に関連する状態の治療のための既存の治療剤と組み合わせて使用することができる。

【0210】

さらなる態様によれば、本発明は、本明細書で定義される式(I)の化合物又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を薬学的に許容される希釈剤又は担体と共に含む、医薬組成物を提供する。

10

【0211】

本発明の医薬組成物は、任意の薬学的に許容される担体、アジュバント又はビヒクルと組み合わせた、本発明の化合物のいずれかを含む。薬学的に許容される担体の例は当業者に知られており、投与様式及び剤形の性質に応じて、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤及び分散剤が含まれるが、これらに限定されない。組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、ロゼンジ剤、坐剤、シロップ剤、並びに懸濁剤及び液剤を含む液体剤の形態であり得る。本発明の文脈における「医薬組成物」という用語は、活性剤を含み、さらに1つ以上の薬学的に許容される担体を含む組成物を意味する。組成物は、投与方法及び剤形の性質に応じて、例えば、希釈剤、アジュバント、賦形剤、ビヒクル、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤、芳香剤、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤及び分散剤から選択される成分をさらに含有することができる。

20

【0212】

式(I)の化合物は、脱ユビキチン化酵素USP30の阻害剤である。

【0213】

さらなる態様によれば、本発明は、医薬として使用するための、本明細書に定義する式(I)の化合物、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

【0214】

さらなる態様によれば、本発明は、哺乳動物においてUSP30の阻害により有益な効果が生ずることが既知である又は示され得る障害又は状態の治療方法であって、該哺乳動物に、治療有効量の、本明細書中で定義される式(I)の化合物、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

30

【0215】

さらなる態様によれば、本発明は、USP30の阻害により有益な効果が生ずることが既知である又は示され得る障害又は状態を治療するための医薬の調製における、本明細書で定義される式(I)の化合物、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の薬学的に許容される塩の医薬としての使用を提供する。

【0216】

「治療する(treat)」又は「治療すること(treating)」又は「治療(treatment)」という用語は、予防を含み、一時的又は恒久的のいずれかで症状を改善し、軽減し、症状の原因を排除するため、又は指定された障害又は状態の発症(apppearance)を予防若しくは遅らせるための手段を含む。本発明の化合物は、ヒト及び非ヒト動物の治療に有用である。

40

【0217】

化合物の用量は、障害の症状の発生を防ぐため、又は患者が罹患している障害のいくつかの症状を治療するために有効な量である。「有効量」又は「治療有効量」又は「有効用量」とは、所望の薬理学的又は治療的效果を生じさせ、したがって障害の有効な予防又は治療をもたらすのに十分な量を意味する。障害の予防は、医学的に有意な程度まで障害の

50

症状の発症を遅らせることによって明らかになる。障害の治療は、障害に関連する症状の減弱又は障害の症状再発の改善によって明らかになる。

【0218】

USP30 活性から利益を得る障害又は状態は、ミトコンドリア機能不全を伴う状態及び癌から選択される。

【0219】

本発明のすべての態様の好ましい一実施形態において、USP30 活性から利益を得る障害又は状態は、ミトコンドリア機能不全を伴う状態である。

【0220】

ミトコンドリア機能不全は、赤血球を除く身体のあるあらゆる細胞に存在する特殊な区画であるミトコンドリアの欠陥に起因する。ミトコンドリアが機能しなくなると、細胞内で生成されるエネルギーが次第に少なくなり、その後に細胞傷害又は細胞死さえ起こる。この過程が身体全体にわたって繰り返されると、このことが起こっている対象の生命はひどく損なわれる。ミトコンドリア疾患は、脳、心臓、肝臓、骨格筋、腎臓、並びに内分泌系及び呼吸器系など、エネルギーを非常に必要とする臓器に最も頻繁に現れる。

【0221】

ミトコンドリア機能不全を伴う状態は、マイトファジー欠陥を伴う状態、ミトコンドリアDNAの突然変異を伴う状態、ミトコンドリア酸化ストレスを伴う状態、ミトコンドリア膜電位の欠陥を伴う状態、ミトコンドリア合成、ミトコンドリア形状又はモルフォロジーの欠陥を伴う状態及びリソソーム蓄積欠陥を伴う状態から選択され得る。

【0222】

特に、ミトコンドリア機能不全を伴う状態は、神経変性疾患；多発性硬化症（MS）；ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作（mitochondrial myopathy；encephalopathy；lactic acidosis；stroke-like episodes）（MELAS）症候群；レーベル遺伝性視神経症（LHON）；癌（例えば、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳腫瘍、メラノーマ、骨腫瘍又は組織器官の他の癌、及びリンパ腫及び白血病などの血液細胞の癌、多発性骨髄腫、大腸癌、並びに非小細胞肺癌）；神経性薄弱・運動失調・網膜色素変性症・母性遺伝性リー症候群（NARP-MILS）；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神疾患、例えば、統合失調症、多発性スルファターゼ欠損症（MSD）；ムコリピドーシスII（ML II）；ムコリピドーシスIII（ML III）；ムコリピドーシスIV（ML IV）；GMI - ガングリオシドーシス（GM1）；神経セロイドリポフスチン症（NCL1）；アルパーズ病；バース症候群；ベータ酸化欠損；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチン欠乏症候群；コエンザイムQ10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症；複合体III欠損症；複合体IV欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺症候群（CPEO）；CPT I欠損症；CPT II欠損症；グルタル酸尿症II型；カーンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症（LCHAD）；リー病又は症候群；致死性小児心筋症（lethal infantile cardiomyopathy）（LIC）；ルフト病；グルタル酸尿症II型；中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症（MCAD）；ミオクロヌスてんかん症候群・赤色ぼろ線維（MERFF）症候群；ミトコンドリア細胞変性（mitochondrial cytopathy）；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリアDNA枯渇症候群；筋神経胃腸障害及び脳症（myoneurogastrointestinal disorder and encephalopathy）；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；POLG変異；中／短鎖3 - ヒドロキシアシル - CoAデヒドロゲナーゼ（M/SCHAD）欠損症；極長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ（VLCAD）欠損症；認知機能及び筋力の年齢依存性の低下から選択することができる。

10

20

30

40

50

【0223】

ミトコンドリア機能不全を伴う状態は、CNS障害、例えば、神経変性疾患であり得る。

【0224】

神経変性疾患には、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン病、虚血、脳卒中、レビー小体型認知症及び前頭側頭型認知症が含まれるが、これらに限定されない。

【0225】

特に、本発明の化合物は、 α -シヌクレイン、パーキン及びPINK1の変異に関連するPD、パーキンが変異している常染色体劣性若年性パーキンソン病（AR-JP）を含むがこれらに限定されない、パーキンソン病の治療に有用であり得る。

10

【0226】

本明細書に記載の本発明の化合物又はその医薬組成物は、ミトコンドリア機能不全を伴う状態の治療に使用される場合、1つ以上の追加の剤と組み合わせることができる。該化合物は、レボドパ、ドーパミン作動薬、モノアミノオキシゲナーゼ（MAO）B阻害薬、カテコールO-メチルトランスフェラーゼ（COMT）阻害薬、抗コリン薬、リルゾール、アマンタジン、コリンエステラーゼ阻害薬、メマンチン、テトラベナジン、抗精神病薬、ジアゼパム、クロナゼパム、抗鬱薬及び抗てんかん薬から選択される1つ以上の追加の剤と組み合わせることができる。

20

【0227】

本発明のすべての態様の別の好ましい実施形態において、USP30活性から利益を得る障害又は状態は癌である。癌は、ミトコンドリア機能不全に関連している可能性がある。好ましい癌には、例えば、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳腫瘍、メラノーマ、骨腫瘍又は他の組織器官の癌、並びに血液細胞の癌、例えばリンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、大腸癌及び非小細胞肺癌が含まれる。

【0228】

特に、本発明の化合物は、アポトーシス経路が調節不全である、より特定のには、BCL-2ファミリーのタンパク質が変異している又は過剰発現若しくは過少発現している癌の治療に有用であり得る。

30

【0229】

「治療」への言及は、治癒、緩和及び予防を含み、一時的又は恒久的のいずれかで症状を改善し、軽減し、症状の原因を排除するため、又は指定された障害又は状態の発症を予防若しくは遅らせるための手段を含む。本発明の化合物は、ヒト及び他の哺乳動物の治療に有用である。

【0230】

本明細書に記載の本発明の化合物又はその医薬組成物は、単独で又は1つ以上の追加の薬剤と組み合わせて使用することができる。該化合物は、追加の抗腫瘍治療剤、例えば、化学療法薬又は他の調節タンパク質の阻害剤と組み合わせることができる。一実施形態において、追加の抗腫瘍治療薬はBH-3模倣薬である。さらなる実施形態において、BH-3模倣薬は、ABT-737、ABT-199、ABT-263及びオバトクラックスのうちの1つ以上から選択することができるが、これらに限定されない。さらなる実施形態において、追加の抗腫瘍剤は化学療法剤である。化学療法剤は、オラパリブ、マイトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、電離放射線（IR）、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、テモゾロミド、タキサン、5-フルオロピリミジン、ゲムシタピン及びドキシソルピシンから選択することができるが、これらに限定されない。

40

【0231】

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、局所、吸入、鼻腔内、直腸内、膣内、眼内及び耳内（andial）などの任意の好適に有効な方法で投与することができる。本発明の

50

化合物の送達に好適な医薬組成物及びその調製方法は当業者には容易に明らかになるであろう。そのような組成物及びその調製方法は、例えば、“Remington’s Pharmaceutical Sciences”, 19th Edition (Mack Publishing Company, 1995)に見出すことができる。

【0232】

経口投与

本発明の化合物は経口投与することができる。経口投与は、化合物が胃腸管に入るように飲み込むことを伴ってもよく、又は化合物が口から直接血流に入る口腔内又は舌下投与を用いてもよい。

【0233】

経口投与に好適な製剤には、錠剤などの固体制剤、粒子、液体又は粉末を含有するカプセル剤、ロゼンジ剤（液体充填を含む）、咀嚼剤（chews）、多粒子及びナノ粒子剤（multi- and nano-particulates）、ゲル剤、フィルム剤（粘膜付着剤を含む）、オビュール剤（ovules）、スプレー剤並びに液体製剤が含まれる。

10

【0234】

液体製剤には、懸濁剤、液剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。そのような製剤は、軟カプセル剤又は硬カプセル剤の充填剤として用いることができ、典型的には担体、例えば水、エタノール、プロピレングリコール、メチルセルロース、又は好適な油、並びに1つ以上の乳化剤及び/又は懸濁化剤を含む。液体製剤はまた、固体、例えばサシェからの再構成によって調製することができる。

20

【0235】

本発明の化合物はまた、Expert Opinion in Therapeutic Patents, 11 (6), 981-986 by Liang and Chen (2001)に記載されているものなどの速溶解性及び速崩壊性剤形に使用できる。

【0236】

典型的な錠剤は、製剤化学者に既知の標準的な方法を用いて、例えば直接圧縮、造粒（乾式、湿式又は熔融）、熔融凝固又は押出しによって調製することができる。錠剤製剤は、1つ以上の層を含んでもよく、コーティングされていても又はコーティングされていなくてもよい。

【0237】

経口投与に好適な賦形剤の例には、担体、例えば、セルロース、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、マンニトール及びクエン酸ナトリウム、造粒結合剤、例えば、ポリビニルピロリジン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びゼラチン、崩壊剤、例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、ケイ酸塩、滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム及びステアリン酸、湿潤剤、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、保存剤、酸化防止剤、風味剤、並びに着色剤などが含まれる。

30

【0238】

経口投与のための固体制剤は、即時放出及び/又は調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、二重制御放出、ターゲット放出及びプログラム放出が含まれる。高エネルギー分散液、浸透性コーティング粒子などの好適な調節放出技術の詳細は、Verma et al, Pharmaceutical Technology On-line, 25(2), 1-14 (2001)に見出される。他の調節放出製剤は、米国特許第6,106,864号に記載されている。

40

【0239】

非経口投与

本発明の化合物はまた、血流中、筋肉中又は内臓中に直接投与することができる。非経口投与に好適な手段には、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、心室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内及び皮下が含まれる。非経口投与に適したデバイスには、針（マイクロニードルを含む）注射器、無針注射器及び注入技術を含む。

【0240】

50

非経口製剤は、典型的には、塩、炭水化物及び緩衝剤（好ましくはpH 3～9にする）などの賦形剤を含有することができる水溶液であるが、いくつかの用途では、滅菌非水溶液として、又は発熱物質不含の滅菌水などの好適なビヒクルと組み合わせて使用するための乾燥形態として、より好適に製剤化することができる。

【0241】

例えば滅菌条件下での凍結乾燥による非経口製剤の調製は、当業者に周知の標準的な製薬技術を使用して容易に達成することができる。

【0242】

非経口液剤の調製に使用される式(I)の化合物の溶解度は、好適な処理加工、例えば高エネルギー噴霧乾燥分散液の使用（国際公開第01/47495号パンフレットを参照のこと）により、及び/又は溶解度向上剤の使用などの適切な製剤化技術の使用により増加させることができる。

10

【0243】

非経口投与用の製剤は、即時放出及び/又は調節放出となるように製剤化することができる。調節放出製剤には、遅延放出、持続放出、パルス放出、二重制御放出、ターゲット放出及びプログラム放出が含まれる。

【0244】

本発明の医薬組成物はまた、血液脳関門をバイパスするための当技術分野において既知の組成物及び方法を含み、又は脳に直接注入することができる。注入に好適な領域には、大脳皮質、小脳、中脳、脳幹、視床下部、脊髄及び心室組織、並びに頸動脈小体及び副腎髄質を含むPNS領域が含まれる。

20

【0245】

投与量

化合物の有効用量の大きさは、当然ながら、治療される状態の重症度の性質及び投与経路によって異なるであろう。適切な投与量の選択は、医師の職務範囲内である。1日用量の範囲は、ヒト及び非ヒト動物の体重1kgあたり約10µg～約100mgであり、概して、1回用量あたり体重1kgあたり約10µg～30mgであり得る。該用量を1日に1～3回与えることができる。

【0246】

例えば、経口投与は、5～500mgなどの5mg～1000mgの1日の総用量を必要とし得るが、静脈内投与は、体重あたり0.1～10mg/kg、より好ましくは0.1～1mg/kgなどの体重あたり0.01～30mg/kgのみを必要とし得る。1日の総用量は、単回投与又は分割投与で投与することができる。

30

【0247】

当業者はまた、ある種の状態の治療において、本発明の化合物を「必要に応じて」（すなわち必要に際し又は所望に応じて）単回用量として摂取することができることを理解するであろう。

【0248】

合成方法論

式(I)の化合物は、以下の一般的反応スキーム及び代表的な実施例に記載されるような方法を使用して調製することができる。適切な場合には、スキーム内の個々の変換は異なる順序で完了することができる。

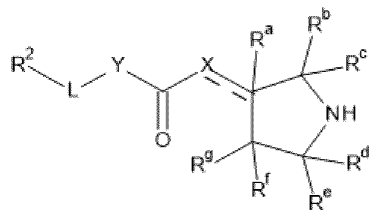
40

【0249】

さらなる態様によれば、本発明は、式(II)のアミンを臭化シアンと反応させて式(I)のN-CN化合物を形成する工程を含む、本明細書に定義される式(I)の化合物を調製する方法を提供する：

【0250】

【化 3 1】

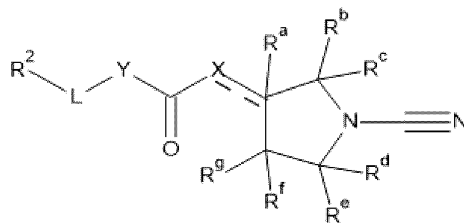


(I I)

10

【 0 2 5 1】

【化 3 2】



(I)

20

【 0 2 5 2】

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 Y 、 L 及び R^2 は、本明細書に定義される通りである。)。

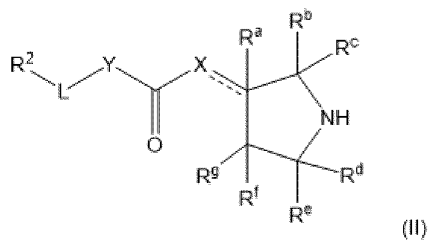
【 0 2 5 3】

さらなる態様において、本発明は、式 (I I) 及び (I I I) から選択される化合物：

【 0 2 5 4】

【化 3 3】

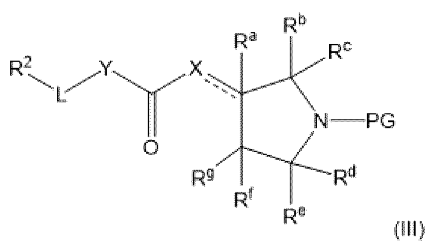
30



【 0 2 5 5】

【化 3 4】

40



(式中、 PG は保護基、好ましくは BOC 又は CBZ であり、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 X 、 Y 、 L 及び R^2 は、請求項 1 ~ 12 の何れか一項に記載される通りであ

50

る。)、その互変異性体、又は該化合物若しくは該互変異性体の塩を提供する。

【0256】

さらなる好ましい態様において、本発明は、式(I)の化合物に対応する絶対立体化学配置の本明細書に記載の式(II)及び(III)から選択される化合物及びその好ましい実施形態を提供する。

【0257】

追加の代表的化合物並びにその立体異性体、ラセミ混合物、ジアステレオマー及び鏡像異性体は、一般的スキームに従って調製される中間体並びに当業者に既知の他の材料、化合物及び試薬を使用して調製することができる。鏡像異性体は、キラルHPLCなどの標準的技術を使用して、例えばカラムCHIRALART SA(250×4.6mm、5 μm)を使用して分離することができる。

【0258】

本発明は、以下の非限定的な実施例によって例示され、該実施例では以下の略記及び定義を使用する。

【0259】

全ての化合物を液体クロマトグラフィー-質量分析(LCMS)若しくは¹H NMR又はその両方によって特徴付けした。

【0260】

合成スキーム

略記：

BOC	tert-ブチルオキシカルボニル	
d	二重項(NMRシグナル)	
DCM	ジクロロメタン	
DIPA	ジイソプロピルエチルアミン	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン	
EDC	1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド	
ES	エレクトロスプレー	30
EtOAc	酢酸エチル	
h	時間	
HATU	1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	
IPA	イソプロピルアルコール	
m	多重項(NMRシグナル)	
MeCN	アセトニトリル	
min	分	40
rt	室温	
RT	保持時間	
s	一重項(NMRシグナル)	
SFC	超臨界流体クロマトグラフィー	
T3P	2,4,6-トリプロピル-1,3,5,2,4,6-トリオキサ	
トリホスホリナン-2	2,4,6-トリオキシド	
TEA	トリエチルアミン	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
W/V	体積当たりの重量	50

【 0 2 6 1 】

分析方法：

【 0 2 6 2 】

【 表 2 】

方法A		
カラム	X-bridge C18、50×4.6mm、3.5μm又は相当物	
移動相	(A) 水中0.1%アンモニア (B) MeCN中0.1%アンモニア	
流速	1.0ml/分	
	時間	%B
勾配	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95

10

【 0 2 6 3 】

【 表 3 】

20

方法B		
カラム	BEH C18、50×2.1mm、1.7μm又は相当物	
移動相	(A) 5mM酢酸アンモニウム+水中0.1%ギ酸 (B) MeCN中0.1%ギ酸	
流速	0.45ml/分	
	時間	%B
勾配	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95

30

【 0 2 6 4 】

【表 4】

方法C		
カラム	BEH C18、50×2.1mm、1.7μm又は相当物	
移動相	(A) 5mM酢酸アンモニウム+水中0.1%ギ酸 (B) MeCN中0.1%ギ酸	
流速	0.55ml/分	
	時間	%B
勾配	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100

10

【0265】

【表 5】

方法D		
カラム	Agilent TC-C18、50×2.1mm、5μm	
移動相	(A) 水中0.04%TFA (B) MeCN中0.02%TFA	
流速	0.8ml/分	
	時間	%B
勾配	0	0
	0.4	1
	3.4	100
	4	100
温度	50℃	

20

30

【0266】

【表 6】

方法E		
カラム	XBridge ShieldRP18、50×2.1mm、5μm	
移動相	(A) 水中0.05%アンモニア (B) MeCN	
流速	0.8ml/分	
	時間	%B
勾配	0	0
	0.4	5
	3.4	100
	4	100
温度	40℃	

40

【0267】

50

【表 7】

方法F		
カラム	A g i l e n t TC-C18、50×2.1mm、5μm	
移動相	(A) 水中0.04%TFA (B) MeCN中0.02%TFA	
流速	0.8ml/分	
	時間	%B
勾配	0	0
	0.4	0
	3.4	100
	4	100
温度	40°C	

10

【0268】

【表 8】

方法G		
カラム	A g i l e n t TC-C18、50×2.1mm、5μm	
移動相	(A) 水中0.04%TFA (B) MeCN中0.02%TFA	
流速	0.8ml/分	
	時間	%B
勾配	0	10
	3.4	100
	4	100

20

【0269】

【表 9】

方法H		
カラム	YMC Triart C18、150×4.6mm、5μm	
移動相	(A) 水中10mM酢酸アンモニウム (B) MeCN	
流速	1.0ml/分	
	時間	%B
勾配	0.01	10
	5.00	90
	7.00	100
	11.00	100

40

【0270】

【表 10】

Waters SFC Investigator 及び PDA 検出器を使用したキラル SFC 方法 Y		
カラム	Chiralcel OJ-H、250×4.6mm、5μm	
移動相	(A) 液体CO ₂ (B) IPA	
流速	4.0ml/分	
	時間	%B
勾配	0.01	5
	5.00	50
	10.00	50

10

【0271】

【表 11】

Waters SFC Investigator 及び PDA 検出器を使用したキラル SFC 方法 Z		
カラム	Chiral PakAD-H、250×4.6mm、5μm	
移動相	(A) 液体CO ₂ (B) IPA	
流速	4.0ml/分	
	時間	%B
勾配	0.01	5
	5.00	50
	8.00	50

20

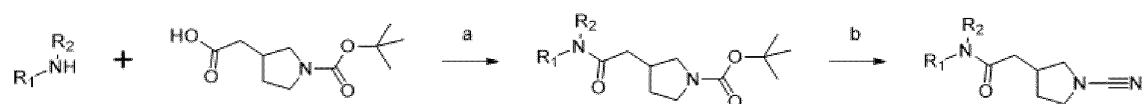
【0272】

一般的方法 A

30

【0273】

【化 35】

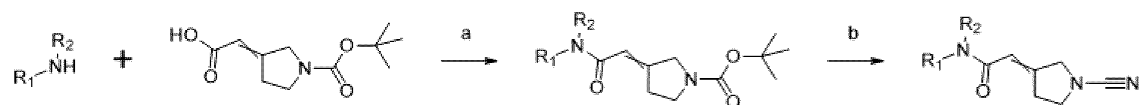


【0274】

一般的方法 B

【0275】

【化 36】



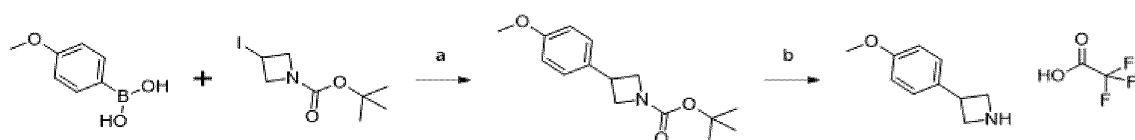
40

【0276】

中間体 A 3-(4-メトキシフェニル)アゼチジン・TFA 塩

【0277】

【化 3 7】



【 0 2 7 8】

工程 a . I P A (5 0 m l) 中の (4 - メトキシフェニル) ボロン酸 (C A S 番号 5 7 2 0 - 0 7 - 0 ; 5 . 3 7 g 、 3 5 . 3 1 m m o l) 、 ヨウ化ニッケル (0 . 3 3 g 、 1 . 0 6 m m o l) 及び *trans* - 2 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (C A S 番号 5 4 5 6 - 6 3 - 3 ; 0 . 1 6 g 、 1 . 0 6 m m o l) の混合物を室温で撹拌した。ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド (T H F 中 1 M) (C A S 番号 1 0 7 0 - 8 9 - 9 ; 3 5 m l 、 3 5 m m o l) を窒素下、室温で 2 0 分間にわたり反応混合物に滴加し、その間に反応混合物の色が黒色から薄緑色に変化した。反応混合物を室温でさらに 2 0 分間撹拌した。I P A (1 2 0 m l) 中の *tert* - ブチル 3 - ヨードアゼチジン - 1 - カルボキシレート (C A S 番号 2 5 4 4 5 4 - 5 4 - 1 ; 6 0 . 0 0 g 、 2 1 1 . 9 m m o l) の溶液を窒素雰囲気下、室温で反応混合物に滴加した。反応混合物を 8 0 °C で 3 時間加熱した。得られた反応混合物を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を飽和 NaHCO_3 溶液 (3 0 0 m l) で希釈し、E t O A c (3 × 2 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2 0 0 m l) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。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 5 % E t O A) により精製し、*tert* - ブチル 3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (3 . 5 g 、 1 3 . 2 9 0 m m o l) を得た。L C M S : 方法 C 、 2 . 5 8 6 分、M S : E S + 2 6 4 . 3 0 ; ^1H N M R (4 0 0 M H z 、 CDCl_3) p p m 7 . 2 3 - 7 . 2 8 (m 、 2 H) 、 6 . 8 8 - 6 . 9 2 (m 、 2 H) 、 4 . 3 0 - 4 . 3 4 (m 、 2 H) 、 3 . 9 3 - 4 . 0 0 (m 、 2 H) 、 3 . 8 2 (s 、 3 H) 、 3 . 7 0 - 3 . 7 3 (m 、 1 H) 、 1 . 4 5 (s 、 9 H) 。

【 0 2 7 9】

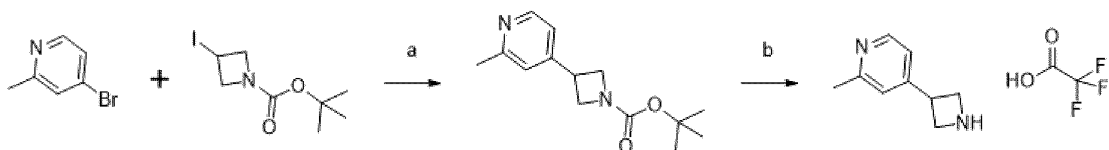
工程 b . D C M (1 6 . 5 m l) 中の *tert* - ブチル 3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (1 . 6 5 g 、 6 . 2 7 m m o l) の撹拌溶液に、T F A (3 . 3 m l 、 2 . 0 w / v) を 0 °C で滴加した。反応物を室温に温め、2 時間撹拌した。得られた反応混合物を減圧下で濃縮し、D C M (3 × 2 0 m l) に続いてジエチルエーテル (2 × 2 0 m l) を用いて共沸蒸留した。得られた物質を真空下で乾燥して、3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン T F A 塩 (2 . 6 5 g 、 定量的) を得た。L C M S : 方法 C 、 1 . 4 8 6 分、M S : E S + 1 6 4 . 2 2 。

【 0 2 8 0】

中間体 B 4 - (アゼチジン - 3 - イル) - 2 - メチルピリジン・T F A 塩

【 0 2 8 1】

【化 3 8】



【 0 2 8 2】

工程 a . D M A (6 m l) 中の亜鉛末 (0 . 6 8 4 g 、 1 0 . 4 6 m m o l) の撹拌懸濁液に、塩化トリメチルシリル (0 . 1 5 8 g 、 1 . 4 5 3 m m o l) 及び 1 , 2 - ジブロモエタン (0 . 2 7 3 g 、 1 . 4 5 3 m m o l) を窒素雰囲気下、室温でガラスバイアル - 1 中において滴加した。反応混合物を室温で 2 0 分間撹拌した。N - B O C - 3 - ヨ

ードアゼチジン (CAS 番号 254454-54-1; 2.468 g、8.720 mmol) を反応混合物に室温で添加した。得られた反応混合物を30分間脱気した。同時に、ガラスバイアル-2中において、DMA (6 ml) 中4-ブromo-2-メチルピリジン (CAS 番号 22282-99-1; 1.000 g、5.81 mmol) の溶液を調製した。CuI (0.110 g、0.581 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂·DCM (0.332 g、0.407 mmol) を室温で反応混合物に添加した。得られた反応混合物を30分間脱気した。次いで、ガラスバイアル-2の反応混合物をガラスバイアル-1の反応混合物に室温で滴下した。得られた反応混合物を80℃で16時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水 (100 ml) に注いだ。得られた混合物を EtOAc (2 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機相を塩水溶液 (100 ml) で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中60% EtOAc) により精製し、tert-ブチル3-(2-メチルピリジン-4-イル)アゼチジン-1-カルボキシレート (0.640 g、2.58 mmol) を得た。LCMS: 方法C、1.401分、MS: ES+ 249.38; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.22 (s, 1H)、7.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、4.21-4.35 (m, 2H)、3.80-3.84 (m, 2H)、3.74-3.78 (m, 1H)、2.45 (s, 3H)、1.39 (s, 9H)。

【0283】

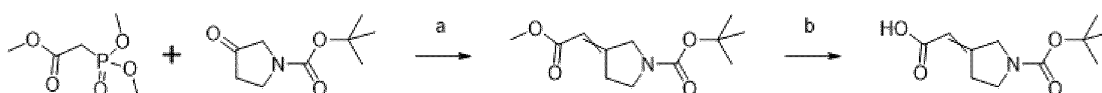
工程b. 中間体Aについて記載したものと同様の手順を使用して、上記中間体から表題化合物を合成した。MS: ES+ 148.99。

【0284】

中間体C 2-(1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-イリデン)酢酸

【0285】

【化39】



【0286】

工程a. THF (40 ml) 中の2-(ジメトキシホスホリル)酢酸メチル (CAS 番号 5927-18-4; 2.360 g、12.96 mmol) の攪拌溶液に、鉱油中60% NaH (0.311 g、12.96 mmol) を数回に分けて0℃で添加した。反応混合物を0℃で20分間攪拌した。THF (10 ml) 中のtert-ブチル3-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (CAS 番号 101385-93-7; 2.000 g、10.80 mmol) の溶液を、反応混合物に0℃で滴加した。反応混合物を室温に温め、16時間攪拌した。得られた反応混合物を、同じ規模で同じ方法により調製した他の1つのバッチと合わせた。反応混合物を氷冷水 (150 ml) でクエンチし、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、tert-ブチル3-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピロリジン-1-カルボキシレート (5.679 g、定量的) を得た。LCMS: 方法C、2.034分、MS: ES+ 242.50。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【0287】

工程b. THF: 水 (1:1, 50 ml) 中のtert-ブチル3-(2-メトキシ-2-オキソエチリデン)ピロリジン-1-カルボキシレート (5.659 g、23.43 mmol) の攪拌溶液に、LiOH (1.970 g、46.86 mmol) 数回に分けて室温で添加した。反応混合物を50℃で16時間加熱し、次いで0℃に冷却し、希HCl溶液 (14 ml) を用いてpH約4に調整した。得られた混合物を水 (10 ml) で希釈

10

20

30

40

50

し、EtOAc (50 ml) に続いて 10% IPA : CHCl₃ 混合物 (2 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イリデン) 酢酸 (5.540 g、定量的) を得た。LCMS : 方法 C、1.652、1.677 分、MS : ES + 228.30。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【0288】

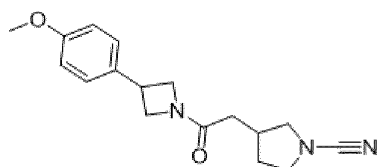
実施例 1 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル

(一般的方法 A に従って調製)

【0289】

10

【化40】



【0290】

工程 a. DMF (5 ml) 中の 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 (CAS 番号 175526 - 97 - 3 ; 0.200 g、0.872 mmol) の溶液に、HATU (0.397 g、1.046 mmol) 及び DIPEA (0.225 g、1.744 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 20 分間撹拌した。DMF (2 ml) 中の 3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン TFA 塩 (中間体 A、0.241 g、0.872 mmol) の溶液を室温で反応混合物に添加した。反応混合物を室温で 16 時間撹拌した。得られた混合物を水 (200 ml) で希釈し、EtOAc (5 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を希クエン酸溶液 (2 × 100 ml) に続いて飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 × 100 ml) で洗浄した。有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2.5% MeOH) により精製して、tert - ブチル 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.190 g、0.507 mmol) を得た。LCMS : 方法 C、1.978 分、MS : ES + 375.55。

20

30

【0291】

工程 b. DCM (10 ml) 中の tert - ブチル 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.180 g、0.481 mmol) の撹拌溶液に、TFA (0.4 ml、2.0 w/v) を 0 で滴加した。反応混合物を室温で 30 分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して、1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン TFA 塩 (0.170 g、定量的) を得た。LCMS : 方法 C、1.398 分、MS : ES + 275.43。

40

【0292】

工程 c. THF (15 ml) 中の 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン TFA 塩 (0.165 g、0.425 mmol) の溶液に、K₂CO₃ (0.586 g、4.252 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 0 で 10 分間撹拌した。臭化シアン (0.054 g、0.510 mmol) を 0 で反応混合物に添加し、室温に温め、30 分間撹拌した。得られた混合物を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (6 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2% MeOH) により精製し、表題化合物 (0.073 g、0.24 mmol) を得た。LCMS : 方法 B、3.360 分、MS : ES + 300.4

50

8 ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d6) ppm : 7 . 28 (d、J = 8 . 4 Hz、2 H)、6 . 90 - 6 . 93 (m、2 H)、4 . 44 - 4 . 49 (m、1 H)、4 . 19 - 4 . 24 (m、1 H)、4 . 04 - 4 . 07 (m、1 H)、3 . 76 - 3 . 81 (m、2 H)、3 . 74 (s、3 H)、3 . 49 - 3 . 53 (m、1 H)、3 . 33 - 3 . 44 (m、1 H)、3 . 22 - 3 . 32 (m、1 H)、2 . 98 - 3 . 03 (m、1 H)、2 . 44 - 2 . 49 (m、1 H)、2 . 16 - 2 . 29 (m、2 H)、1 . 97 - 2 . 04 (m、1 H)、1 . 52 - 1 . 59 (m、1 H)。

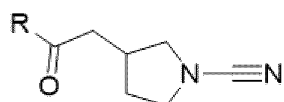
【 0 2 9 3 】

表 1 の化合物を、実施例 1 に例示されるようにして一般的方法 A に従って合成した。

【 0 2 9 4 】

10

【 化 4 1 】



【 0 2 9 5 】

【表 1 2】

表 1

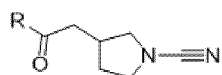
実施例	R	名称	LC MS 方法	LCMS 保持時間 (分)	MS
2		N-(3-クロロフェニル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド	D	2.795	ES+264.0
3		2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(6-メトキシベンゾ[d]チアゾール-2-イル)アセトアミド	D	2.735	ES+317.0
4		2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)アセトアミド	E	2.307	ES+299.0
5		N-(6-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド	D	3.001	ES+320.9
6		2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)アセトアミド	D	2.827	ES+297.0
7		2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(5-フェニルピリジン-2-イル)アセトアミド	D	2.679	ES+307.0
8		N-(5-クロロベンゾ[d]オキサゾール-2-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド	D	2.651	ES+304.9
9		2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)アセトアミド	D	3.016	ES+297.9 及び299.9

【0296】

表 2 の化合物を、実施例 1 に例示されるようにして一般的方法 A に従って合成した。

【0297】

【化 4 2】



【0298】

10

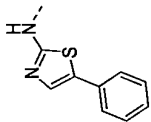
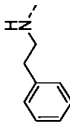
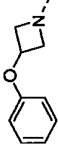
20

30

40

【表 1 3 - 1】

表 2

実施例	R	名称	アミン CAS 番号	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	LC MS 方法	LCMS 保持時間 (分)	MS
10		2-(1-シアノ ピロリジン-3- イル)-N-(5 -フェニルチアゾ ール-2-イル) アセトアミド	391 36- 63- 5	12.26 (s, 1H)、7.88 (s, 1H)、7. 60-7.62 (m, 2H)、7.40-7.43 (m, 2H)、7.28-7.32 (m, 1H)、3. 53-3.57 (m, 1H)、3.42-3.47 (m, 1H)、3.33-3.39 (m, 2H)、3. 06-3.10 (m, 1H)、2.59 (d, J=2. 0Hz, 2H)、2.01-2.06 (m, 1H)、 1.57-1.62 (m, 1H)	A	3.90 2	ES+3 12.9 7
11		2-(1-シアノ ピロリジン-3- イル)-N-フェ ニルアセトアミ ド	64- 04- 0	7.96 (t, J=5.2Hz, 1H)、7.27- 7.30 (m, 2H)、7.17-7.21 (m, 3 H)、3.37-3.44 (m, 2H)、3.25- 3.33 (m, 3H)、2.91-2.95 (m, 1 H)、2.68-2.72 (m, 2H)、2.38- 2.45 (m, 1H)、2.12-2.14 (m, 2 H)、1.86-1.93 (m, 1H)、1.41- 1.51 (m, 1H)	B	3.34 4	ES+2 58.4 6
12		3-(2-オキシ -2-(3-フェ ノキシアゼチジン -1-イル)エチ ル)ピロリジン- 1-カルボニトリ ル	301 335 -39 -7	7.28-7.34 (m, 2H)、7.01-7.05 (m, 1H)、6.75-6.77 (m, 2H)、4. 97-4.99 (m, 1H)、4.47-4.52 (m, 1H)、4.38-4.42 (m, 1H)、4. 16-4.20 (m, 1H)、4.07-4.10 (m, 1H)、3.64-3.68 (m, 1H)、3. 40-3.52 (m, 2H)、3.01-3.10 (m, 1H)、2.67-2.72 (m, 1H)、2. 19-2.23 (m, 2H)、2.12-2.17 (m, 1H)、1.60-1.67 (m, 1H)	B	3.52 3	ES+2 86.4 3

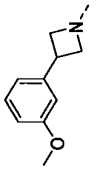
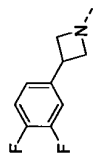
10

20

30

40

【表 1 3 - 2】

実施例	R	名称	アミン CAS 番号	¹ H NMR: (400MHz, DMSO-d ₆) δ ppm	LC MS 方法	LCMS 保持時間 (分)	MS
1 3		3-(2-(3-(3-メトキシフェニル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボニトリル	中間体 Aにつ いて記 載した ものと 同様の 手順を 使用し て合成	7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.90-6.94 (m, 2H), 6.83 (dd, J=8.0, 2.4 Hz, 1H), 4.46-4.48 (m, 1H), 4.20-4.26 (m, 1H), 4.10-4.14 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.28-3.45 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.44-2.49 (m, 1H), 2.16-2.29 (m, 2H), 1.99-2.04 (m, 1H), 1.50-1.58 (m, 1H)	A	3.65 8	ES+3 00.0 3
1 4		2-(1-(3-(2,4-ジアノピロリジン-3-イル)-N-(3,4-ジクロロフェニル)アセトアミド	中間体 Aにつ いて記 載した ものと 同様の 手順を 使用し て合成	7.49-7.54 (m, 1H), 7.38-7.45 (m, 1H), 7.21-7.26 (m, 1H), 4.44-4.49 (m, 1H), 4.20-4.24 (m, 1H), 4.10-4.13 (m, 1H), 3.78-3.90 (m, 2H), 3.49-3.53 (m, 1H), 3.39-3.44 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.43-2.47 (m, 1H), 2.15-2.29 (m, 2H), 1.98-2.03 (m, 1H), 1.53-1.59 (m, 1H)	A	3.79 5	ES+3 05.9 5

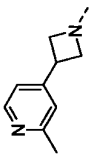
10

20

30

40

【表 1 3 - 3】

実施例	R	名称	アミン CAS 番号	^1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) δ ppm	LC MS 方法	LCMS 保持時間 (分)	MS
15		3-(2-(3-(2-Mエチルピリジン-4-イル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-イル ボニトリル	中間体 B	8.39 (dd, J=4.8, 2.4Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16-7.18 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.21- 4.25 (m, 1H), 4.11-4.14 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.44- 3.53 (m, 1H), 3.28-3.45 (m, 2H), 2.98-3.03 (m, 1H), 2.46- 2.49 (m, 1H), 2.45 (s, 3H), 2.18- 2.29 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 1H), 1.52-1.59 (m, 1H)	H	4.129	ES+285.10

【0299】

実施例 16 2-(1-シアノピロリジン-3-イル)-N-(6-(3,5-ジメチルイソオキサゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)アセトアミド

【0300】

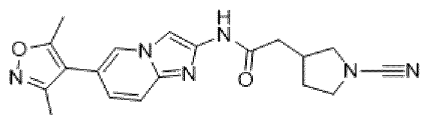
10

20

30

40

【化 4 3】



【0301】

工程 a. THF (10 ml) 中の 6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - アミン (CAS 番号 947248 - 52 - 4; 0.200 g、1.00 mmol) 及び 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 (CAS 番号 175526 - 97 - 3; 0.229 g、1.00 mmol) の攪拌溶液に、TEA (0.200 g、2.01 mmol) を 0 で添加した。T3P (EtOAc 中 50%) (0.479 g、1.50 mmol) を反応混合物に 0 で滴加し、次いで室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を水 (10 ml) で希釈し、EtOAc (2 × 10 ml) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2% MeOH) により精製し、tert - ブチル 3 - (2 - ((6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.230 g、0.543 mmol) を得た。LCMS: 方法 C、2.048 分、MS: ES + 423.28、425.30。

10

【0302】

工程 b. THF: 水 (1:1、20 ml) 中のメチル tert - ブチル 3 - (2 - ((6 - プロモイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.230 g、0.543 mmol) 及び (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) ボロン酸 (CAS 番号 16114 - 47 - 9; 0.190 g、1.35 mmol) の溶液を、マイクロ波処理可能な (microwaveable) ガラス管中で調製した。CsF (0.164 g、1.078 mmol) を反応混合物に添加し、次いでこれを 15 分間脱気した後、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.076 g、0.108 mmol) を添加した。ガラス管を密封し、反応混合物を 100 で 1 時間マイクロ波加熱した。得られた反応混合物を室温に冷却し、水 (10 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 20 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 7 ~ 8% MeOH) により精製し、tert - ブチル 3 - (2 - ((6 - (3, 5 - ジメチルイソオキサゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.200 g、0.454 mmol) を得た。LCMS: 方法 C、1.920 分、MS: ES + 440.53。

20

30

【0303】

工程 c 及び d. 実施例 1 について記載されたものと同様の手順を使用して、上記中間体から表題化合物を合成した。LCMS: 方法 B、3.041 分、MS: ES + 365.33; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 10.82 (s、1H)、8.64 (s、1H)、8.14 (s、1H)、7.50 (d、J = 9.2 Hz、1H)、7.24 (dd、J = 9.2、2.0 Hz、1H)、3.51 - 3.55 (m、1H)、3.42 - 3.47 (m、1H)、3.33 - 3.39 (m、2H)、3.05 - 3.09 (m、1H)、2.59 (d、J = 2.0 Hz、2H)、2.43 (s、3H)、2.25 (s、3H)、1.98 - 2.06 (m、1H)、1.54 - 1.64 (m、1H)。

40

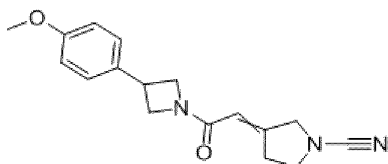
【0304】

実施例 17 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチリデン) ピロリジン - 1 - カルボニトリル
(一般的方法 B に従って調製)

【0305】

50

【化 4 4】



【0306】

工程 a. THF (10 ml) 中の 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イリデン) 酢酸 (中間体 C; 1.100 g、4.84) の攪拌溶液に、EDC・HCl (1.390 g、7.26 mmol) を 0 で添加した。反応混合物を 10 分間攪拌した後、HOBt (0.982 g、7.26 mmol) を添加した。反応混合物を 0 でさらに 30 分間攪拌した。THF (5 ml) 中の 3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン TFA 塩 (中間体 A、1.540 g、5.56 mmol) の溶液を 0 で反応混合物に滴加した。得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を水 (50 ml) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液を用いて塩基性化した。得られた混合物を EtOAc (5 × 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 16% EtOAc) により精製し、tert - ブチル 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチリデン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.430 g、1.155 mmol) を得た。LCMS: 方法 C、8.331、8.626 分、MS: ES + 373.20.

【0307】

工程 b. DCM (10 ml) 中の tert - ブチル 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチリデン) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.430 g、1.155 mmol) の攪拌溶液に、TFA (2.1 ml) を 0 で滴加した。反応混合物を室温で 45 分間攪拌した。得られた反応混合物を減圧下で濃縮し、DCM (3 × 20 ml) に続いてジエチルエーテル (2 × 20 ml) を用いて共沸蒸留した。得られた物質を真空下で乾燥して、1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イリデン) エタン - 1 - オン TFA 塩 (0.440 g、定量的) を得た。LCMS: 方法 C、1.402 分、MS: ES + 273.48.

【0308】

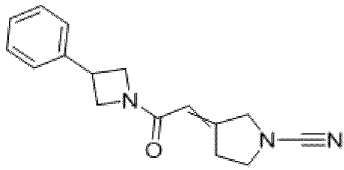
工程 c. THF (15 ml) 中の 1 - (3 - (4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イリデン) エタン - 1 - オン TFA 塩 (0.440 g、1.14 mmol) の溶液に、TEA (0.60 ml、4.55 mmol) を -78 で添加した。反応混合物を -78 で 10 分間攪拌した。臭化シアン (0.181 g、1.71 mmol) を -78 で反応混合物に添加した。反応混合物を室温にゆっくり温め、1.5 時間攪拌した。得られた混合物を水 (30 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 15 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 60% EtOAc) により精製し、表題化合物 (0.162 g、0.545 mmol) を得た。LCMS: 方法 B、3.532、3.626 分、MS: ES + 298.48; ¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) ppm: 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、6.92 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、5.98 - 6.02 (m, 1H)、4.50 - 4.57 (m, 1H)、4.39 (s, 1H)、4.23 - 4.29 (m, 1H)、4.16 - 4.14 (m, 2H)、3.77 - 3.84 (m, 2H)、3.74 (s, 3H)、3.50 - 3.54 (m, 1H)、3.43 - 3.46 (m, 1H)、2.99 - 3.03 (m, 1H)、2.71 - 2.74 (m, 1H)。

【0309】

実施例 18 3 - (2 - オキソ - 2 - (3 - フェニルアゼチジン - 1 - イル) エチリデン) ピロリジン - 1 - カルボニトリル

【 0 3 1 0 】

【 化 4 5 】



10

【 0 3 1 1 】

実施例 17 に記載されているものと同様の手順を使用し、工程 a において 3 - フェニルアゼチジン (C A S 番号 4 3 6 3 - 1 3 - 7) を使用して、表題化合物を合成した。L C M S : 方法 B、3 . 5 5 9、3 . 6 5 5 分、M S : E S + 2 6 8 . 4 8 ; ^1H N M R (4 0 0 M H z、D M S O - d_6) p p m 7 . 3 5 - 7 . 3 6 (m、4 H)、7 . 2 4 - 7 . 2 8 (m、1 H)、5 . 9 9 - 6 . 0 2 (m、1 H)、4 . 5 3 - 4 . 5 9 (m、1 H)、4 . 3 9 (s、1 H)、4 . 2 6 - 4 . 3 2 (m、1 H)、4 . 1 1 - 4 . 1 7 (m、2 H)、3 . 8 3 - 3 . 8 7 (m、2 H)、3 . 5 0 - 3 . 5 3 (m、1 H)、3 . 4 0 - 3 . 4 6 (m、1 H)、2 . 9 9 - 3 . 0 2 (m、1 H)、2 . 7 1 - 2 . 7 4 (m、1 H)。

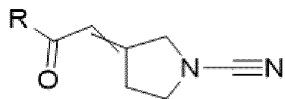
20

【 0 3 1 2 】

表 3 の化合物を、実施例 17 に例示されるようにして一般的方法 B に従って合成した。

【 0 3 1 3 】

【 化 4 6 】



【 0 3 1 4 】

30

【表 14 - 1】

表 3

実施例	R	名称	LC MS 方法	LCMS 保持時間 (分)	MS
19		N-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン) アセトアミド	F	3.197	ES+276.1
20		N-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン) アセトアミド	F	3.402	ES+330.0
21		N-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン) アセトアミド	D	2.178	ES+285.0
22		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-(4-フェノキシフェニル) アセトアミド	E	2.567	ES+320.1
23		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-(キノリン-3-イル) アセトアミド	E	2.262	ES+279.1
24		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-(キノリン-6-イルメチル) アセトアミド	E	2.822	ES+307.2
25		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-(5-フェニルイソオキサゾール-3-イル)メチル) アセトアミド	E	3.261	ES+323.2
26		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-(3-(ピリジン-4-イル)ベンジル) アセトアミド	E	3.029	ES+333.2
27		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-(3-フェニルイソオキサゾール-5-イル)メチル) アセトアミド	E	3.219	ES+323.2
28		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-(4-(ピロリジン-1-イル)ベンジル) アセトアミド	E	3.448	ES+325.2

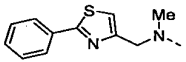
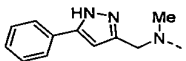
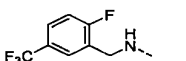
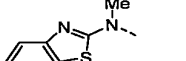
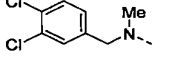
10

20

30

40

【表 14 - 2】

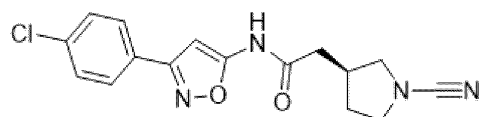
実施例	R	名称	LCMS 方法	LCMS 保持時間 (分)	MS
29		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-((2-フェニルチアゾール-4-イル)メチル)アセトアミド	E	2.545	ES+339.1
30		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチル-N-((5-フェニル-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)アセトアミド	E	2.231	ES+322.1
31		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジル)アセトアミド	G	2.785	ES+328.1
32		N-(ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-メチルアセトアミド	F	3.404	ES+299.0
33		2-(1-シアノピロリジン-3-イリデン)-N-(3,4-ジクロロベンジル)-N-メチルアセトアミド	G	2.982	ES+324.0

【0315】

実施例 34 (S)-N-(3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド

【0316】

【化 47】



【0317】

工程 a. 水(45 ml)中の3-(4-クロロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル(CAS 番号 4640-66-8; 3.000 g、16.70 mmol)及びNH₂O H・HCl(1.390 g、20.00 mmol)の溶液に、NaOH(1.330 g、33.41 mmol)を0 で数回に分けて添加した。反応混合物を100 に3時間加熱した。得られた反応混合物を室温に冷却し、水(250 ml)に注ぎ、次いでEtOAc(4×50 ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中32% EtOAc)により精製し、3-(4-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-アミン(1.800 g、9.277 mmol)を得た。LCMS: 方法C、1.777分、MS: ES+195.19; ¹H NMR(400 MHz、DMSO) ppm 7.75(d、J=8.8、2H)、7.51(d、J=8.8、2H)、6.83(s、2H)、5.42(s、1H)。

【0318】

工程 b . ピリジン (6 m l) 中の 3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - アミン (0 . 1 7 0 g 、 0 . 8 7 6 m m o l) 及び (S) - 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 (C A S 番号 2 0 4 6 8 8 - 6 1 - 9 ; 0 . 2 0 0 g 、 0 . 8 7 6 m m o l) の溶液に、 POCl_3 (0 . 2 5 m l 、 2 . 6 2 8 m m o l) を 0 で滴加した。反応混合物を室温で 3 0 分間撹拌した。得られた反応混合物を水 (1 0 0 m l) に注ぎ、 EtOAc (3 × 2 5 m l) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 3 6 % EtOAc) によって精製して、t e r t - ブチル (S) - 3 - (2 - ((3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) - ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 5 3 g 、 0 . 3 7 7 m m o l) を得た。LCMS 方法 C : 2 . 3 9 6 分、MS : $\text{ES} + 4 0 6 . 5 3$ 。

【 0 3 1 9 】

工程 c . t e r t - ブチル (S) - 3 - (2 - ((3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 7 0 m m o l) の溶液に、TFA (1 . 5 m l 、 1 0 体積) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 1 時間撹拌し、次いで減圧下で濃縮し、DCM (3 × 1 0 m l) を用いて共沸蒸留した。得られた物質を真空下で乾燥して、(S) - N - (4 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド TFA 塩 (0 . 1 5 0 g 、 定量的) を得た。LCMS : 方法 C 、 1 . 5 5 2 分、MS : $\text{ES} + 3 0 6 . 4 3$ 。

【 0 3 2 0 】

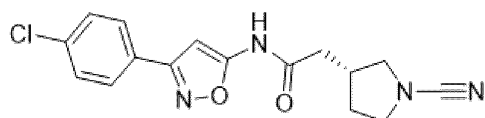
工程 d . THF (5 m l) 中の (S) - N - (4 - (4 - クロロフェニル) フラン - 2 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) アセトアミド TFA 塩 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 5 7 m m o l) の溶液に、 K_2CO_3 (0 . 1 4 8 g 、 1 . 0 7 3 m m o l) を 0 で添加した。反応混合物を 5 分間撹拌し、次いで臭化シアン (0 . 0 4 5 g 、 0 . 4 2 9 m m o l) で処理した。反応混合物をゆっくり室温に温め、1 時間撹拌した。得られた混合物を水 (5 0 m l) に注ぎ、 EtOAc (3 × 1 5 m l) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 7 2 % EtOAc) により精製し、表題化合物 (0 . 0 7 5 g 、 0 . 2 2 6 m m o l) を得た。LCMS : 方法 A 、 4 . 3 9 9 分、MS : $\text{ES} + 3 3 1 . 0 2$; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) p p m 1 1 . 8 1 (s 、 1 H) 、 7 . 8 9 (d 、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ 、 2 H) 、 7 . 5 7 (d 、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ 、 2 H) 、 6 . 7 7 (s 、 1 H) 、 3 . 5 3 - 3 . 5 7 (m 、 1 H) 、 3 . 4 2 - 3 . 4 7 (m 、 1 H) 、 3 . 3 5 - 3 . 3 9 (m 、 1 H) 、 3 . 0 5 - 3 . 0 9 (m 、 1 H) 、 2 . 5 6 - 2 . 6 0 (m 、 3 H) 、 2 . 0 2 - 2 . 0 6 (m 、 1 H) 、 1 . 5 7 - 1 . 6 2 (m 、 1 H) 。

【 0 3 2 1 】

実施例 3 5 (R) - N - (3 - (4 - クロロフェニル) イソオキサゾール - 5 - イル) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) アセトアミド

【 0 3 2 2 】

【 化 4 8 】



【 0 3 2 3 】

実施例 3 4 に記載されているものと同様の手順を使用して、表題化合物を合成した。LCMS : 方法 A 、 4 . 5 2 7 分、MS : $\text{ES} + 3 3 1 . 0 2$; $^1\text{H NMR}$ (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) p p m 1 1 . 7 7 (s 、 1 H) 、 7 . 8 6 (d 、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ 、 2 H) 、 7 . 5 2 (d 、 $J = 8 . 4 \text{ H z}$ 、 2 H) 、 6 . 7 4 (s 、 1 H) 、 3 . 5 0

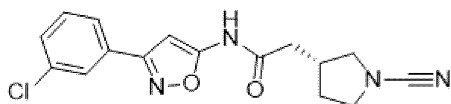
- 3.54 (m, 1H)、3.39 - 3.42 (m, 1H)、3.34 - 3.36 (m, 1H)、3.03 - 3.07 (m, 1H)、2.53 - 2.64 (m, 3H)、1.99 - 2.02 (m, 1H)、1.54 - 1.59 (m, 1H)。

【0324】

実施例36 (R)-N-(3-(3-クロロフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド

【0325】

【化49】



10

【0326】

実施例34に記載されているものと同様の手順を使用し、工程aにおいて3-(3-クロロフェニル)-3-オキソプロパンニトリル(CAS番号21667-62-9)を使用して、表題化合物を合成した。LCMS:方法A、4.358分、MS:ES+330.95;キラルSFC:方法Z、4.25分;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 11.82(s, 1H)、7.92(s, 1H)、7.83 - 7.85(m, 1H)、7.51 - 7.59(m, 2H)、6.83(s, 1H)、3.53 - 3.55(m, 1H)、3.42 - 3.47(m, 1H)、3.35 - 3.39(m, 1H)、3.06 - 3.10(m, 1H)、2.56 - 2.60(m, 3H)、1.99 - 2.08(m, 1H)、1.55 - 1.65(m, 1H)。

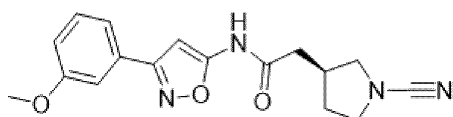
20

【0327】

実施例37 (S)-N-(3-(3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-イル)-2-(1-シアノピロリジン-3-イル)アセトアミド

【0328】

【化50】



30

【0329】

実施例34の工程b~dについて記載されたものと同様の手順を使用し、工程bにおいて3-(3-メトキシフェニル)イソオキサゾール-5-アミン(CAS番号119162-46-8)を使用して、表題化合物を合成した。LCMS:方法A、3.937分、MS:ES+327.03;キラルSFC:方法Z、4.73分;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 11.75(s, 1H)、7.34 - 7.39(m, 3H)、7.03 - 7.04(m, 1H)、6.73(s, 1H)、3.80(s, 3H)、3.50 - 3.54(m, 1H)、3.36 - 3.41(m, 1H)、3.31 - 3.34(m, 1H)、3.03 - 3.07(m, 1H)、2.53 - 2.56(m, 3H)、2.00 - 2.02(m, 1H)、1.54 - 1.59(m, 1H)。

40

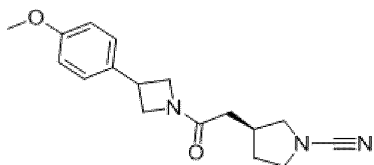
【0330】

実施例38 (S)-3-(2-(3-(4-メトキシフェニル)アゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピロリジン-1-カルボニトリル

(一般的方法Aに従って調製)

【0331】

【化 5 1】



【0332】

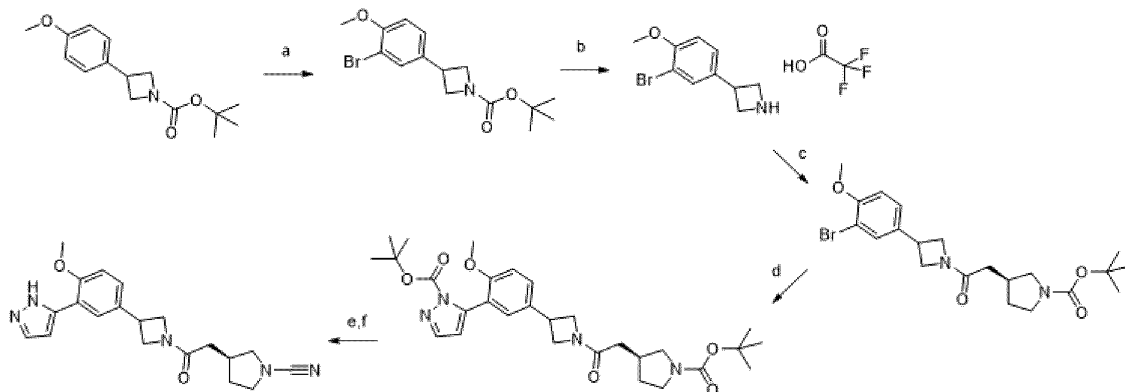
実施例 1 について記載されたものと同様の手順を使用し、工程 a において (S) - 2 - (1 - (tert - ブトキシカルボニル)ピロリジン - 3 - イル)酢酸 (CAS 番号 204688 - 61 - 9) を使用して、表題化合物を合成した。LCMS : 方法 A、3.22 6 分, MS : ES + 300.1 ; キラル SFC : 方法 Y、4.62 分; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 7.30 (d、J = 8.4 Hz 2H)、6.93 (d、J = 8.8 Hz 2H)、4.46 - 4.50 (m、1H)、4.20 - 4.26 (m、1H)、4.07 - 4.09 (m、1H)、3.75 - 3.80 (m、5H)、3.50 - 3.54 (m、1H)、3.43 - 3.46 (m、2H)、3.00 - 3.04 (m、1H)、2.43 - 2.49 (m、1H)、2.17 - 2.30 (m、2H)、1.99 - 2.06 (m、1H)、1.53 - 1.58 (m、1H)。

【0333】

実施例 39 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル)フェニル)アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル)ピロリジン - 1 - カルボニトリル

【0334】

【化 5 2】



【0335】

工程 a. MeCN (20 ml) 中の N - ブロモスクシンイミド (1.680 g、9.51 mmol) の攪拌溶液に、MeCN (5 ml) 中の tert - ブチル 3 - (4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (中間体 A、工程 a、2.500 g、9.51 mmol) を不活性雰囲気下、0 で添加し、次いで室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 ml) で希釈し、EtOAc (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (化合物をヘキサン中 10% EtOAc で溶出した) により精製し、tert - ブチル 3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル)アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2.700 g、7.90 mmol) を得た。LCMS : 方法 C、1.862 分, MS : ES + 286.2、288.2 (M - 56)、¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm 7.54 (d、J = 2.4 Hz、1H)、7.26 (dd、J₁ = 2.4 Hz、J₂ = 8.8 Hz、1H)、6.92 (d、J = 8.4 Hz、1H)、4.34 (t、J = 8.8 Hz、2H)、3.95 - 3.99 (m、2H)、3

． 9 3 (s 、 3 H) 、 3 . 6 7 - 3 . 7 1 (m 、 1 H) 、 1 . 4 6 (s 、 9 H) 。

【 0 3 3 6 】

工程 b . D C M (2 7 m l) 中の t e r t - ブチル 3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート (2 . 7 0 0 g 、 7 . 9 0 m m o l) の攪拌溶液に、 T F A (8 . 1 m l) を 0 で滴加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、 D C M (3 × 2 0 m l) から共沸蒸留して、 3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アゼチジン T F A 塩 [3 . 5 0 0 g 、 9 . 8 3 m m o l (粗製物)] を得た。 L C M S : 方法 C 、 1 . 2 8 4 分、 M S : E S + 2 4 2 . 2 、 2 4 4 . 2 。

【 0 3 3 7 】

工程 c . D M F (7 m l) 中の (S) - 2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) 酢酸 (0 . 6 4 3 g 、 2 . 8 1 m m o l) の攪拌溶液に、 D I P E A (2 . 4 m l 、 1 4 . 0 m m o l) 及び H A T U (1 . 6 0 0 g 、 4 . 2 1 m m o l) を 0 で添加した。得られた反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0 に冷却し、 D M F (3 m l) 中の 3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アゼチジン T F A 塩 (1 . 0 0 0 g 、 2 . 8 0 m m o l) の溶液をゆっくり添加した。攪拌を室温でさらに 1 6 時間続けた。反応混合物を水 (1 0 0 m l) で希釈し、 E t O A c (2 × 1 0 0 m l) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (化合物をヘキサン中 9 5 % E t O A c で溶出した) により精製し、 t e r t - ブチル (S) - 3 - (2 - (3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 8 5 0 g 、 1 . 8 7 6 m m o l) を得た。 L C M S : 方法 C 、 1 . 7 0 6 分、 M S : E S + 4 5 3 . 4 / 4 5 5 . 4 。

【 0 3 3 8 】

工程 d . 1 , 4 - ジオキサン : 水 (6 : 1 、 7 m l) 中の t e r t - ブチル (S) - 3 - (2 - (3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0 . 2 7 0 g 、 0 . 6 0 m m o l) 及び (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ボロン酸 (0 . 1 5 1 g 、 0 . 7 2 m m o l) の混合物に、 K₂CO₃ (0 . 1 6 4 g 、 1 . 1 9 m m o l) を添加した。得られた混合物を窒素で 2 0 分間脱気した後、 P d C l₂ (d p p f) (0 . 0 4 3 g 、 0 . 0 6 m m o l) を添加し、得られた反応混合物を 8 0 で 2 時間加熱した。得られた反応混合物を室温に冷却し、水 (5 0 m l) で希釈し、 E t O A c (2 × 5 0 m l) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (化合物を D C M 中 3 % M e O H で溶出した) により精製し、 t e r t - ブチル (S) - 5 - (5 - (1 - (2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アセチル) - アゼチジン - 3 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 2 7 5 g 、 0 . 5 1 m m o l) を得た。 L C M S : 方法 C 、 1 . 8 2 8 分、 M S : E S + 5 4 1 . 6 。

【 0 3 3 9 】

工程 e . D C M (3 m l) 中の t e r t - ブチル (S) - 5 - (5 - (1 - (2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アセチル) - アゼチジン - 3 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 2 7 0 g 、 0 . 6 1 m m o l) の溶液に、 T F A (1 m l) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを D C M (3 × 1 0 m l) から共沸蒸留し、減圧下で乾燥して、 (S) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン T F A 塩 (0 . 4 5 0 g 、 粗製物) を得た。 L C M S : 方法 C 、 1 . 2 6 3 分、 M S : E S + 2 4 1 . 5 。

【 0 3 4 0 】

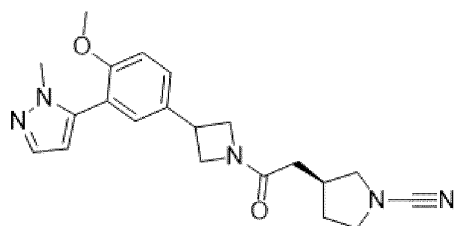
工程 f. THF (5 ml) 中の (S) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン TFA 塩 (0.450 g、前の工程からの粗製物) の溶液を 0 で冷却し、 K_2CO_3 (0.683 g、4.95 mmol) を添加した。反応混合物を 0 で 15 分間撹拌した。臭化シアン (0.105 g、0.99 mmol) を 0 で反応混合物に添加し、45 分間撹拌した。得られた反応混合物を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (化合物を DCM 中 4% MeOH で溶出した) により精製し、(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (0.120 g、0.33 mmol) を得た。LCMS: 方法 A、2.90 分、MS: ES + 366.22, 1H NMR (400 MHz、TFA を一滴添加した DMSO-d₆) ppm 7.89 (brs、1H)、7.79 (d、J = 2.0 Hz、1H)、7.36 (d、J = 8.4 Hz、1H)、7.13 (d、J = 8.4 Hz、1H)、6.90 (brs、1H)、4.52 - 4.48 (m、1H)、4.28 - 4.24 (m、1H)、4.15 - 4.11 (m、1H)、3.89 (s、3H)、3.86 - 3.83 (m、2H)、3.52 - 3.50 (m、1H)、3.45 - 3.40 (m、1H)、3.36 - 3.30 (m、1H)、3.04 - 2.99 (m、1H)、2.31 - 2.18 (m、2H)、2.06 - 2.00 (m、1H)、1.60 - 1.52 (m、1H)、1.23 (brs、1H)。

【0341】

実施例 40 (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) - ピロリジン - 1 - カルボニトリル

【0342】

【化 53】



【0343】

工程 a. 1, 4 - ジオキサン: 水 (2.5 : 1、7 ml) 中の tert - ブチル (S) - 3 - (2 - (3 - (3 - ブロモ - 4 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.220 g、0.49 mmol) 及び 1 - メチル - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (0.151 g、0.73 mmol) の混合物に、 K_2CO_3 (0.134 g、0.97 mmol) を室温で添加した。得られた混合物を窒素で 20 分間脱気した後、 $PdCl_2(dppf)$ (0.035 g、0.05 mmol) を添加し、得られた混合物を 100 で 6 時間加熱した。反応物を室温に冷却し、水 (30 ml) で希釈し、EtOAc (2 × 30 ml) 中に抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM で溶出) により精製し、tert - ブチル (S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソ - エチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (0.275 g、0.61 mmol) を得た。LCMS: 方法 C、1.577 分、MS: ES + 455.47。

【0344】

工程 b . D C M (5 m l) 中の t e r t - ブチル (S) - 5 - (5 - (1 - (2 - (1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 3 - イル) アセチル) - アゼチジン - 3 - イル) - 2 - メトキシフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート (0 . 2 7 0 g 、 0 . 5 9 m m o l) の溶液に、T F A (1 . 4 m l) を 0 で添加した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮して残渣を得て、これを D C M (3 × 1 5 m l) から共沸蒸留し、減圧下で乾燥して、(S) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン T F A 塩 (0 . 4 0 0 g 、粗製物) を得た。L C M S : 方法 C 、 1 . 3 2 2 分、M S : E S + 3 5 5 . 5 。

【 0 3 4 5 】

工程 c . T H F (7 m l) 中の (S) - 1 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (ピロリジン - 3 - イル) エタン - 1 - オン T F A 塩 (0 . 3 9 5 g 、 0 . 8 4 m m o l 、 前の工程からの粗製物) の溶液を 0 に冷却し、K₂C O₃ (0 . 5 8 2 g 、 4 . 2 2 m m o l) を添加した。反応混合物を 0 で 5 分間撹拌した。臭化シアン (0 . 0 8 9 g 、 0 . 8 4 m m o l) を 0 で反応混合物に添加し、2 0 分間撹拌した。得られた反応混合物を水 (3 0 m l) に注ぎ、E t O A c (2 × 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (化合物をヘキサン中 8 0 % ~ 1 0 0 % E t O A c で溶出した) により精製し、(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキシエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (0 . 0 5 5 g 、 0 . 1 5 m m o l) を得た。L C M S : 方法 B 、 3 . 2 6 7 分、M S : E S + 3 8 0 . 4 8 ; ¹H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d 6) p p m 7 . 4 8 - 7 . 4 5 (m 、 2 H) 、 7 . 2 7 (s 、 1 H) 、 7 . 1 7 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 1 H) 、 6 . 2 7 (s 、 1 H) 、 4 . 5 1 - 4 . 4 9 (m 、 1 H) 、 4 . 2 5 - 4 . 1 5 (m 、 2 H) 、 3 . 8 4 - 3 . 8 3 (m 、 2 H) 、 3 . 8 1 (s 、 3 H) 、 3 . 6 3 (s 、 3 H) 、 3 . 5 2 - 3 . 5 0 (m 、 1 H) 、 3 . 4 0 - 3 . 4 9 (m 、 2 H) 、 3 . 0 4 - 3 . 0 0 (m 、 1 H) 、 2 . 2 9 - 2 . 2 0 (m 、 2 H) 、 2 . 0 2 (b r s 、 1 H) 、 1 . 5 9 - 1 . 5 3 (m 、 1 H) 。

【 0 3 4 6 】

表 4 の実施例を、本明細書に記載の方法に従って合成した。

【 0 3 4 7 】

【表 15 - 1】

表 4

実施例	名称
4 1	2- (1-シアノピロリジン-3-イル) -N- (5-フェニル-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル) アセトアミド
4 2	(S) -N- (3- (3-クロロフェニル) イソオキサゾール-5-イル) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセトアミド
4 3	(R) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) -N- (3- (3-メトキシフェニル) イソオキサゾール-5-イル) アセトアミド
4 4	2- (1-シアノピロリジン-3-イル) -N- (ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) アセトアミド
4 5	2- (1-シアノピロリジン-3-イル) -N- (4- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) アセトアミド
4 6	N- (5-シアノピリジン-2-イル) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセトアミド
4 7	2- (1-シアノピロリジン-3-イル) -N- (1- (ピリジン-2-イル) アゼチジン-3-イル) アセトアミド
4 8	(S) -N- (5- (3-クロロフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセトアミド
4 9	N- (5- (3-シアノフェニル) -1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセトアミド
5 0	(S) -N- (3- (3-クロロフェニル) イソオキサゾール-5-イル) -2- ((S) -1-シアノピロリジン-3-イル) プロパンアミド
5 1	(R) -N- (3- (3-シアノフェニル) イソオキサゾール-5-イル) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセトアミド
5 2	(S) -3- (2- (3- (4-シアノフェニル) アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボニトリル
5 3	(R) -N- (3- (3-クロロフェニル) イソオキサゾール-5-イル) -2- ((S) -1-シアノピロリジン-3-イル) プロパンアミド
5 4	(R) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) -N- (3- (3- (トリフルオロメトキシ) フェニル) イソオキサゾール-5-イル) アセトアミド
5 5	(R) -N- (5- (3-シアノフェニル) イソオキサゾール-3-イル) -2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセトアミド
5 6	(S) -3- (2- (3- (3-シアノフェニル) アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボニトリル
5 7	(S) -6- (1- (2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセチル) アゼチジン-3-イル) ニコチノニトリル
5 8	3- (2- (3- (4-ヒドロキシフェニル) アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボニトリル
5 9	(S) -3- (2- (3- (4-シアノ-3-メチルフェニル) アゼチジン-1-イル) -2-オキソエチル) ピロリジン-1-カルボニトリル
6 0	(S) -4- (1- (2- (1-シアノピロリジン-3-イル) アセチル) アゼチジン-3-イル) -N, N-ジメチルベンズアミド

10

20

30

40

【表 15 - 2】

実施例	名称
6 1	(S) - 3 - (1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (ジアステレオマー 1)
6 2	(S) - 3 - (1 - (3 - (4 - シアノフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル (ジアステレオマー 2)
6 3	(R) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド
6 4	(S) - 2 - (1 - シアノピロリジン - 3 - イル) - N - (5 - フェニル - 1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル) アセトアミド
6 5	(S) - 3 - (2 - (3 - (5 - イソプロポキシピリジン - 2 - イル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル
6 6	(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル
6 7	(S) - 3 - (2 - (3 - (4 - メトキシ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル
6 8	(S) - 3 - (2 - (3 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシフェニル) アゼチジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) ピロリジン - 1 - カルボニトリル

【 0 3 4 8 】

本発明の化合物の生物活性

略記：

T A M R A	カルボキシテトラメチルローダミン
P C R	ポリメラーゼ連鎖反応
P B S	リン酸緩衝生理食塩水
E D T A	エチレンジアミン四酢酸
T r i s	2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1, 3 - プロパンジオール
N P - 4 0	Nonidet P - 40、オクチルフェノキシポリエトキシエタノール
B S A	ウシ血清アルブミン
P N S	末梢神経系
B H 3	Bcl - 2 相同性ドメイン 3
P T E N	ホスファターゼ及びテンシンホモログ

【 0 3 4 9 】

インビトロUSP30阻害アッセイ

USP30 生化学反応速度論アッセイ。黒色の384ウェルプレート(small volume、Greiner784076)において、21μLの最終反応体積で、二つ組で反応を行った。USP30CD(57-517、#64-0057-050 Ubiquigent)を反応緩衝液(40mM Tris、pH7.5、0.005%Tween20、0.5mg/mlBSA、5mM -メルカプトエタノール)中で0、0.005、0.01、0.05、0.1及び0.5μl/ウェルの当量に希釈した。緩衝液を、至適温度、pH、還元剤、塩、インキュベーション時間及び洗浄剤について最適化した。イソペプチド結合を介してユビキチンに結合した50nMのTAMRA標識ペプチドを蛍光偏光基質として添加することにより、反応を開始した。反応物を室温でインキュベートし、2分間毎に120分間読み取った。読み取りはPherastar Plus(BMG Labtech)で行った。励起光540nm； 蛍光590nm。

【 0 3 5 0 】

USP30 生化学 IC50 アッセイ

希釈プレート、96ウェルポリプロピレンV底プレート(Greiner #651201)において、50% DMSO中、最終濃度の21倍(100 μ Mの最終濃度に対して2100 μ M)で調製した。典型的な8点希釈系列は、100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 μ M最終であろう。黒色の384ウェルプレート(small volume、Greiner 784076)において、21 μ Lの最終反応体積で、二つ組で反応を行った。1 μ Lの50% DMSO又は希釈化合物のいずれかをプレートに添加した。USP30を反応緩衝液(40 mM Tris、pH 7.5、0.005% Tween 20、0.5 mg/mL BSA、5 mM β -メルカプトエタノール)中で0.05 μ L/ウェルの当量に希釈し、10 μ Lの希釈USP30を化合物に添加した。酵素及び化合物を30分間室温でインキュベートした。イソペプチド結合を介してユビキチンに結合した50 nMのTAMRA 標識ペプチドを蛍光偏光基質として添加することにより、反応を開始した。基質添加直後及び室温で2時間のインキュベーション後に反応を読み取った。読み取りはPherastar Plus (BMG Labtech)で行った。

10

励起光540 nm; 蛍光590 nm。

【0351】

USP30 生化学 IC50 アッセイにおける例示化合物の活性

範囲:

$0.001 < A^* < 0.01 \mu\text{M}$;

$0.01 < A < 0.1 \mu\text{M}$;

$0.1 < B < 1 \mu\text{M}$;

$1 < C < 10 \mu\text{M}$.

20

【0352】

【表 16 - 1】

実施例	I C 5 0 範囲
1	B
2	B
3	B
4	C
5	B
6	B
7	B
8	B
9	B
10	B
11	C
12	B
13	B
14	B
15	C
16	C
17	B
18	B
19	B
20	B
21	C
22	A
23	B
24	B
25	B
26	B
27	B
28	B
29	B
30	B
31	C
32	B
33	B
34	B
35	B
36	A*
37	B
38	A
39	A

10

20

30

40

【表 1 6 - 2】

実施例	I C 5 0 範囲
4 0	A
4 1	B
4 2	A
4 3	A
4 4	C
4 5	B
4 6	C
4 7	B
4 8	B
4 9	B
5 0	A *
5 1	A *
5 2	B
5 3	A
5 4	A *
5 5	A *
5 6	B
5 7	B
5 8	B
5 9	A
6 0	B
6 1	C
6 2	B
6 3	C
6 4	B
6 5	B
6 6	C
6 7	A
6 8	A

10

20

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 P	25/18	(2006.01)	A 6 1 P	25/18	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	31/4025	(2006.01)	A 6 1 K	31/4025	
A 6 1 K	31/428	(2006.01)	A 6 1 K	31/428	
A 6 1 K	31/40	(2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	31/4439	(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 K	31/422	(2006.01)	A 6 1 K	31/422	
A 6 1 K	31/423	(2006.01)	A 6 1 K	31/423	
A 6 1 K	31/437	(2006.01)	A 6 1 K	31/437	
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)	A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/427	(2006.01)	A 6 1 K	31/427	
A 6 1 K	31/4155	(2006.01)	A 6 1 K	31/4155	
A 6 1 K	31/433	(2006.01)	A 6 1 K	31/433	
A 6 1 K	31/4245	(2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
C 0 7 D	403/06	(2006.01)	C 0 7 D	403/06	
C 0 7 D	417/12	(2006.01)	C 0 7 D	417/12	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	471/04	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 8 Q
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	25/02	(2006.01)	C 0 7 D	471/04	1 0 6 A
A 6 1 P	3/00	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
A 6 1 P	3/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	1 0 1
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	25/02	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	A 6 1 P	3/00	
			A 6 1 P	3/08	
			A 6 1 P	21/00	
			C 0 7 D	403/12	

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100138210

弁理士 池田 達則

(72)発明者 マーティン リー ストックリー

イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティー, バブラハム リサーチ キャンパス, モネータ (ビルディング 2 8 0), シーノオー ミッション セラピューティクス リミティド

(72)発明者 マーク イアン ケンブ

イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー 2 2 3 エーティー, バブラハム リサーチ キャンパス, モネータ (ビルディング 2 8 0), シーノオー ミッション セラピュー

- ティクス リミティド
- (72)発明者 アンドリュー マディン
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ
サーチ キャンパス, モネータ(ビルディング 280), シー/オー ミッション セラピュー
ティクス リミティド
- (72)発明者 マイケル デイビッド ウッドロー
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ
サーチ キャンパス, モネータ(ビルディング 280), シー/オー ミッション セラピュー
ティクス リミティド
- (72)発明者 アリスン ジョーンズ
イギリス国, ケンブリッジ ケンブリッジシャー シービー22 3エーティー, バブラハム リ
サーチ キャンパス, モネータ(ビルディング 280), シー/オー ミッション セラピュー
ティクス リミティド

審査官 三上 晶子

- (56)参考文献 国際公開第2016/046530(WO, A1)
中国特許出願公開第1400018(CN, A)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C07D201/00 - 521/00
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
CAplus/REGISTRY(STN)