

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成30年6月7日 (2018.6.7)

【公表番号】特表2017-519729(P2017-519729A)

【公表日】平成29年7月20日 (2017.7.20)

【年通号数】公開・登録公報2017-027

【出願番号】特願2016-567425(P2016-567425)

【国際特許分類】

C 0 7 D 491/18 (2006.01)

C 0 7 D 493/08 (2006.01)

A 6 1 K 31/443 (2006.01)

A 6 1 K 31/422 (2006.01)

A 6 1 K 31/4155 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

A 6 1 K 31/343 (2006.01)

A 6 1 K 31/4525 (2006.01)

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 19/02 (2006.01)

A 6 1 K 38/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/497 (2006.01)

A 6 1 K 31/351 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 491/18 C S P

C 0 7 D 493/08 A

A 6 1 K 31/443

A 6 1 K 31/422

A 6 1 K 31/4155

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/343

A 6 1 K 31/4525

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 19/02

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/497

A 6 1 K 31/351

【手続補正書】

【提出日】平成30年4月18日 (2018.4.18)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

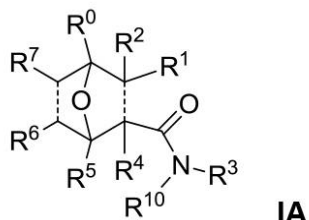
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I A

【化 1】



[式中、

「-----」は、単結合または二重結合を表し、

R^0 は、水素および $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

R^1 は、シアノ、6 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクリル、フェニル、ならびに 5 員から 9 員のヘテロアリールから選択され、

式中、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、アミノおよび $C_1 \sim 6$ アルキルアミノから選択され、

R^{14a} および R^{14b} は、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ および $-S(O)_2R^{15}$ からそれぞれ独立に選択され、式中、 R^{15} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、非置換であり、または、ハロ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルおよび $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されており、

R^3 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、5 員および 6 員のシクロアルキル、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、6 員および 10 員のヘテロシクリル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから選択され、

式中、

R^3 の、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、ならびにフェニルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{16} は、水素または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^3 の、前記フェニルまたはヘテロシクロアルキル置換基は、非置換であり、または、ハロおよびシアノから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されており、

R^2 および R^4 は、それぞれ、水素もしくは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、または R^2 および R^4 は一緒になって、前記二環式環へ縮合しているシクロプロピル環を形成し、または R^2 および R^4 は一緒になって結合を形成して R^2 および R^4 が結合している前記 2 個の炭素の間に二重結合をもたらす、

R^5 は、水素もしくは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、または R^5 および R^{10} は、それらが結合している前記原子と一緒に、前記二環式環へ縮合している 5 員または 6 員の環を形成し、

R^6 および R^7 は、それぞれ、水素もしくは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、または R^6 および R^7 は一緒になって結合を形成して R^6 および R^7 が結合している前記 2 個の炭素の間

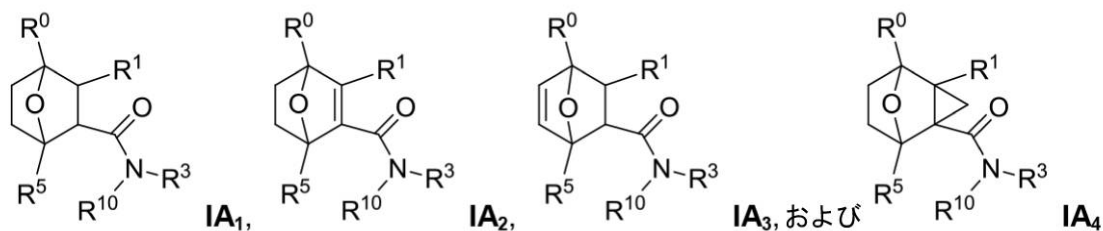
に二重結合をもたらし、

R^{10} は、水素または C_{1-6} アルキルである]

の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 2】

【化 2】



から選択される式のものである、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 3】

R^1 が、フェニル、または 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、前記フェニルまたはヘテロアリールが、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、アミノおよび C_{1-6} アルキルアミノから選択され、

R^{14a} および R^{14b} は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 、および $-C(O)OR^{15}$ から選択され、式中、 R^{15} は、 C_{1-6} アルキルであり、

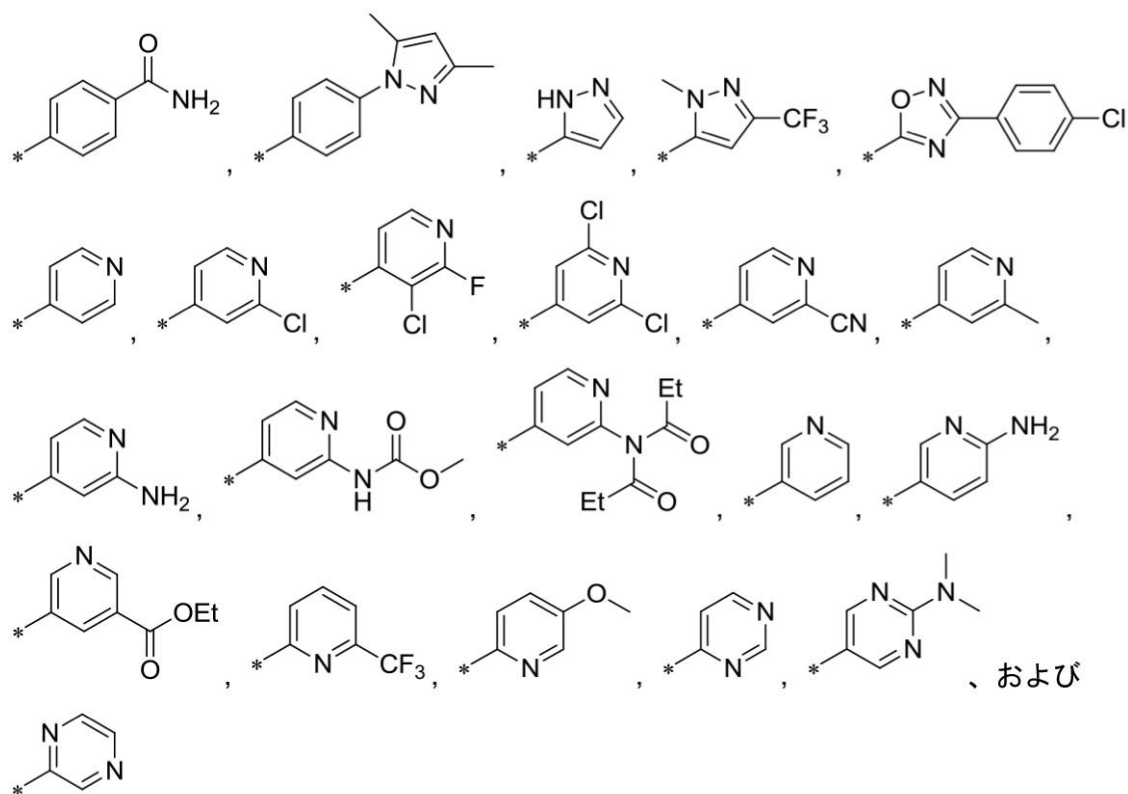
R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、非置換であり、または、ヒドロキシ、ハロ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されている、

請求項 1 または 2 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 4】

R^1 は、

【化 3】



から選択され、式中、「*」は、 R^{16} の、二環式コア環への結合点を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 5】

R^3 は、フェニル、または 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、

式中、

R^3 の、前記フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、ならびにフェニルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

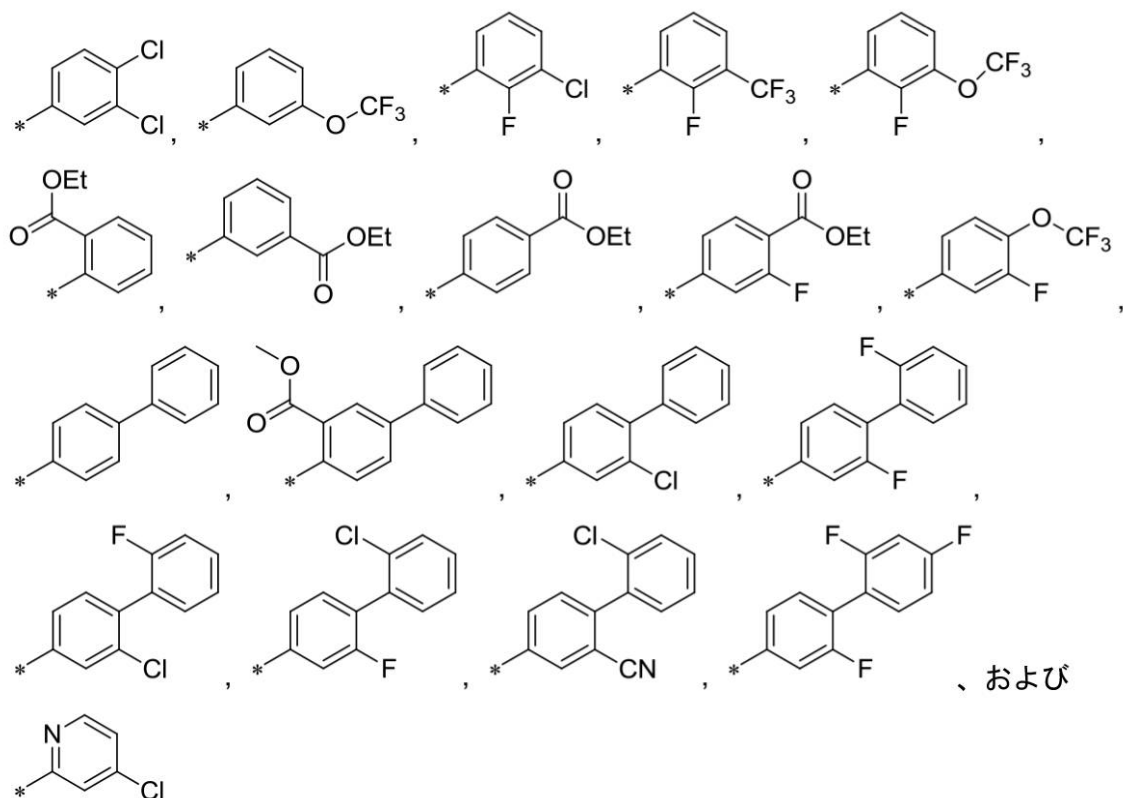
R^{16} は、 C_{1-6} アルキルであり、

R^3 の、前記フェニルまたはヘテロシクロアルキル置換基は、非置換であり、または、ハロまたはシアノから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されている、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 6】

R^3 は、

【化 4】

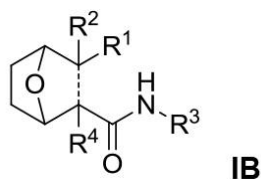


から選択され、式中、「*」は、 R^3 の N への前記結合点を表す、請求項 1 から 4 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 7】

前記化合物が、式 I B

【化 5】



〔式中、

「-----」は、単結合または二重結合を表し、

R^1 は、フェニル、または 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、

式中、

R^1 の、前記フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキル、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルまたはアミノであり、

R^{14a} および R^{14b} は、独立に、水素、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $-C(O)R^{15}$ および $-C(O)OR^{15}$ から選択され、式中、 R^{15} は、 $C_1 \sim 4$ アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、非置換であり、または、ハロ、ヒドロキシおよび $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

R^3 は、フェニル、または 5 員または 6 員のヘテロアリールであり、前記フェニルもしくはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 C_1

～₆ ハロアルキル、C₁～₆ アルコキシ、C₁～₆ ハロアルコキシ、-C(O)R^{1 6}、
-C(O)OR^{1 6}、5員および6員のヘテロシクロアルキル、ならびにフェニルから独立に選択される1～2つの置換基で置換されており、

式中、

R^{1 6}は、C₁～₆ アルキルであり、

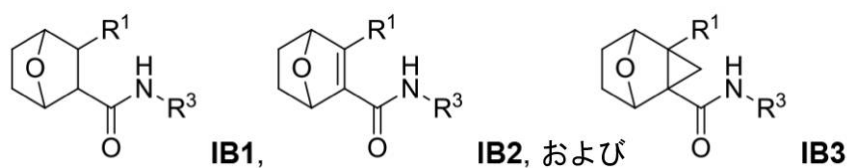
前記ヘテロシクロアルキルまたはフェニルは、非置換であり、またはハロおよびシアノから選択される1～2つの置換基で置換されており、

R²およびR⁴は、独立に、水素もしくはC₁～₆ アルキルであり、またはR²およびR⁴は一緒になって、前記二環式環へ縮合しているシクロプロピルを形成し、またはR²およびR⁴は一緒になって結合を形成してR²およびR⁴が結合している前記2個の炭素の間に二重結合をもたらす]

のものである、請求項1に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項8】

【化6】

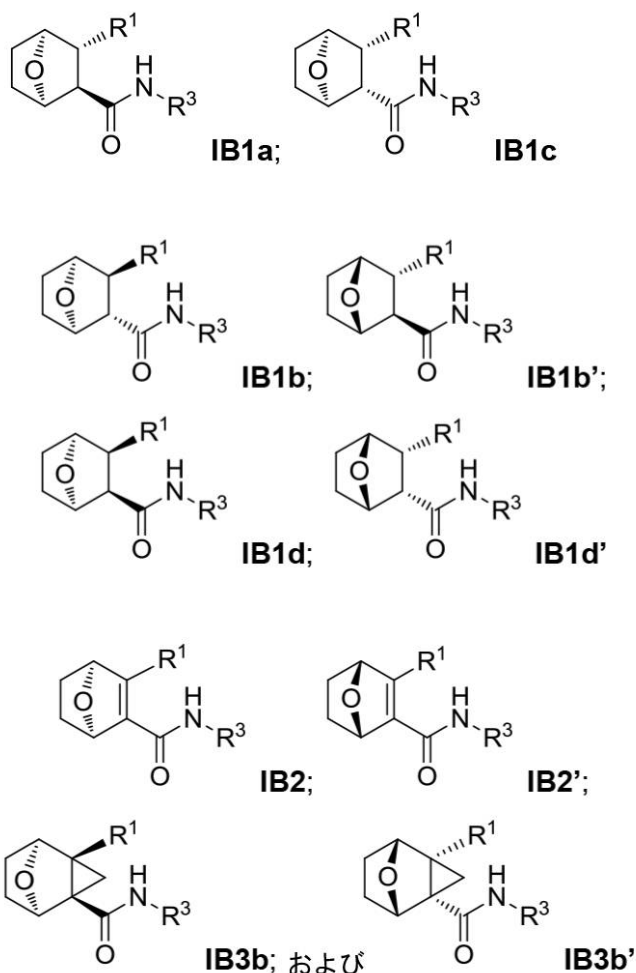


から選択される式のものである、請求項7に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項9】

式

【化 7】



から選択される式のものである、請求項 7 または 8 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 10】

R^1 が、5 員または 6 員のヘテロアリールであり、非置換であり、または、ハロ、 $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルおよび NHR^{14b} から独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、式中、 R^{14b} は、水素または $C_1 \sim 4$ アルキルである、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

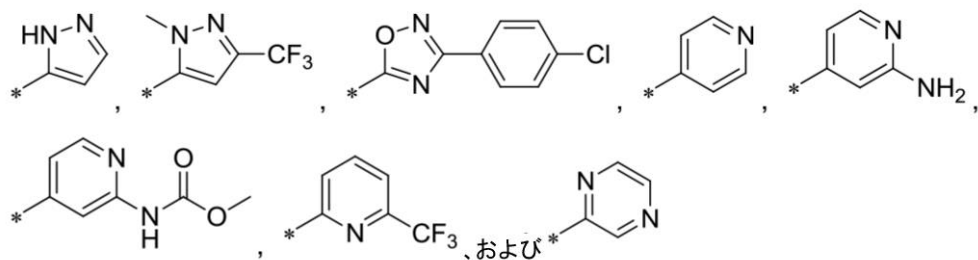
【請求項 11】

R^1 が、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択され、前記ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルは、非置換であり、または $-NH_2$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ またはトリフルオロメチルで置換されている、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 12】

R^1 が、

【化 8】



から選択され、式中、「*」は、 R^1 の、前記二環式コア環への前記結合点を表す、請求項 7 から 9 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

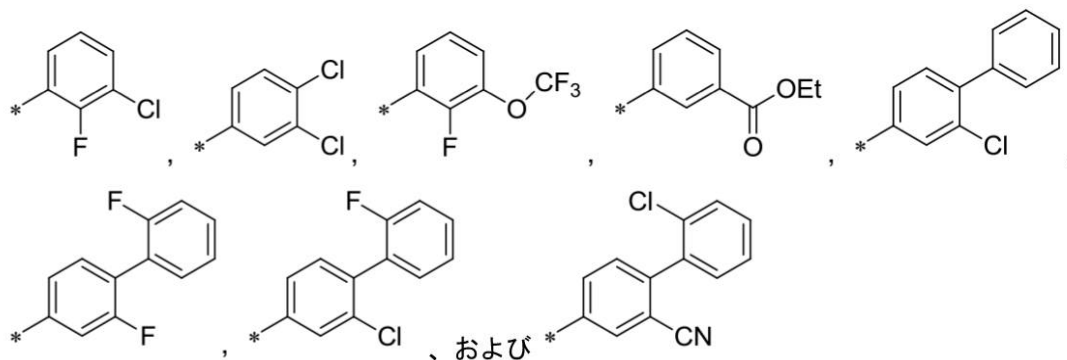
【請求項 13】

R^3 が、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、フェニル、 $-C(O)R^{16}$ 、および $-C(O)OR^{16}$ から独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されたフェニルであり、式中、 R^{16} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^3 の前記フェニル置換基が、非置換であり、または、ハロおよびシアノから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されている、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 14】

R^3 が、

【化 9】



から選択され、式中、「*」は、 R^3 の N への前記結合点を表す、請求項 7 から 12 のいずれか一項に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

【請求項 15】

以下：

(1R, 2R, 3S, 4S) - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - (エチルスルホンアミド)ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド；

エチル 2 - ((1R, 2S, 3R, 4S) - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド)ベンゾエート；

(1R, 2R, 3S, 4S) - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド；

(1R, 2R, 3S, 4S) - N - (3, 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ[2.2.1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 R , 3 R , 4 R) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

メチル 4 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - カルボキシレート ;

(1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - (N - プロピオニルプロピオンアミド) ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

メチル (4 - ((1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - 3 - ((3 , 4 - ジクロロフェニル) カルバモイル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ピリジン - 2 - イル) カルバメート ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - プロピオンアミドピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (3 - (4 - クロロフェニル) - 1 , 2 , 4 - オキサジアゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - 2 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリミジン

- 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - (ジメ
 チルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2
 - カルボキサミド ;
 メチル 5 - クロロ - 2 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル)
 - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;
 (1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) - N - (3 , 4 - ジ
 クロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 ' - クロロ - 2 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフ
 ェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1
] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - 2 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフ
 ェニル] - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 -
 オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル
) - 3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ
 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (4 - (3 ,
 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) フェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2
 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4
 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミ
 ド ;
 (1 S , 4 S) - N - (2 ' - クロロ - 2 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4
 - イル) - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール -
 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド
 ;
 (1 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル
) - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ
 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (ピ
 リジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド
 ;
 (1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - (ジメ
 チルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2
 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (4 - カルバモイルフェニル) - N - (3 , 4 - ジ
 クロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - (3 ,
 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサ
 ミド ;
 (1 S , 4 R) - N - (2 - フェニルピリミジン - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 -
 イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イ
 ル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 -
 カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4
 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミ
 ド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ピ

リジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 2 - フルオロ - 4 - (3 - (6 - (トリフルオロメチル)ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 S , 4 S) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 5 - ((1 S , 2 S , 3 S , 4 R) - 3 - ((3 , 4 - ジクロロフェニル) カルバモイル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ニコチネート ;

(1 S , 4 S) - 3 - シアノ - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 5 - ((1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - 3 - ((3 , 4 - ジクロロフェニル) カルバモイル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) ニコチネート ;

(1 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ)フェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリミジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

メチル 5 - クロロ - 2 - ((1 S , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - 3 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 2 - モルホリノ - 4 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4

- ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - シアノ - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - N - (5 - メチル - 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 R) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリミジン - 5 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (2 - メチル - 2 H - インダゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 2 - フルオロ - 4 - ((1 S , 4 R) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (6 - アセトアミドピリジン - 3 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

tert - ブチル 4 - ((1 S , 2 S , 3 S , 4 R) - 3 - ((3 , 4 - ジクロロフェニル) カルバモイル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 , 6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (4 ' - クロロ - 2 ' - シアノ - 2 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4] オクタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 ' - クロロ - 2 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1

]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - 3 - シアノ - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 -
オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (2 - (ジメチルアミノ) ピリミジン - 5 - イル) - 7 - オキサビ
シクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (
ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4]オクタン - 2 -
カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプ
タン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 6 - ジ
ヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 -
カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール -
5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イ
ル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [
2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール -
5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (2 ' - クロロ - 2 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフ
ェニル] - 4 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 .
1 . 0 2 , 4]オクタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサ
ビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - N - (
2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [
2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

t e r t - ブチル 4 - ((1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - 3 - ((3 , 4 - ジクロロフェ
ニル) カルバモイル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - イル) - 5 ,
6 - ジヒドロピリジン - 1 (2 H) - カルボキシレート ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル
- 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [
2 . 2 . 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イ
ル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4]オ
クタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2
' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2
. 1]ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (6 - (トリ
フルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1]ヘプタン -
2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 1 , 4 - ジメチル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ

[2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (2 - クロロ - 2 ' - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4] オクタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - 3 - (3 - クロロ - 2 - フルオロピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - クロロピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 R , 3 R , 4 R) - 3 - シアノ - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S , 3 R , 4 R) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4] オクタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (3 - フルオロピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' , 4 ' - トリフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4] オクタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 4 S , 5 S) - N - (2 ' - クロロ - 2 - シアノ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) - 8 - オキサトリシクロ [3 . 2 . 1 . 0 2 , 4] オクタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - 3 - (2 , 6 - ジクロロピリジン - 4 - イル) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 2 S , 3 S , 4 S) - 3 - (2 - アミノピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 R , 3 S , 4 S) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S , 3 S , 4 R) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 3 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S , 3 S , 4 R) - N - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S , 3 S , 4 R) - N - (2 ' - クロロ - 2 - フルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - ((2 R) - 6 - (トリフルオロメチル) ピペリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 S , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

エチル 3 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 S , 4 S) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 S , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキ

サビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

メチル 5 - クロロ - 2 - ((1 S , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 S , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

メチル 4 - フルオロ - 3 - ((1 S , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 S , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - N - (4 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 S , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 4 S) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (5 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

i

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (1 - アセチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

i

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

i

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (4 - クロロ - 2 - シアノフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサ

ビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - 3 - (5 - メトキシピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 3 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

エチル 4 - ((1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - シクロヘキシル - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (2 - クロロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (5 - クロロ - 4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (3 , 4 - ジクロロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 , 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1 , 4] ジオキシ - 5 - イル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (3 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 3 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビスクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;

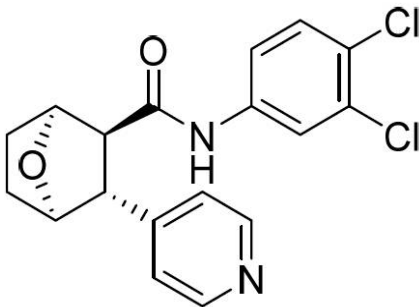
(1 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル

) - 3 - (2 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル)
 - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - エン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメチル) フェ
 ニル) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2
 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメトキシ) フ
 ェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン -
 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (5 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (4 - メチルピリジン - 2 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2
 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (2 - フルオロ - 3 - (トリフルオロメトキシ) フ
 ェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン -
 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - N - (2 , 2 ' - ジフルオロ - [1 , 1 ' - ビフェニル
] - 4 - イル) - 3 - (1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール -
 5 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (4 - クロロピリジン - 2 - イル) - 3 - (ピリジ
 ン - 4 - イル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド ;
 エチル 4 - ((1 R , 2 R , 3 R , 4 S) - 3 - (ピラジン - 2 - イル) - 7 - オキサ
 ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド) ベンゾエート ; および
 (1 R , 2 S , 3 R , 4 S) - N - (4 - シアノフェニル) - 3 - (ピリジン - 4 - イ
 ル) - 7 - オキサビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド

から選択される、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【請求項 16】

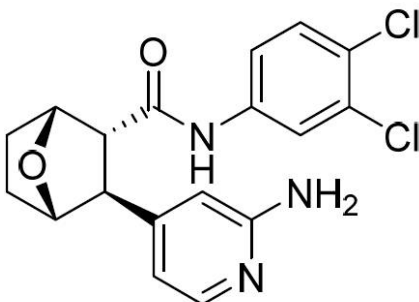
【化 10】



である、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【請求項 17】

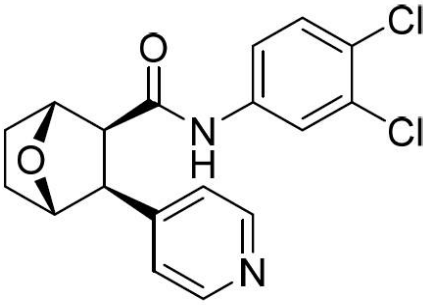
【化 11】



である、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【請求項 1 8】

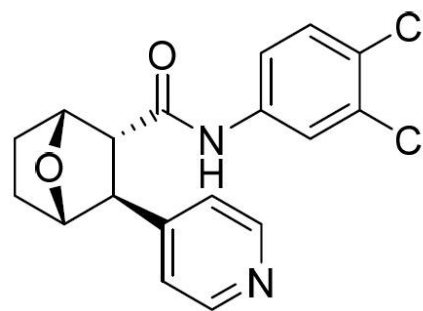
【化 1 2】



である、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【請求項 1 9】

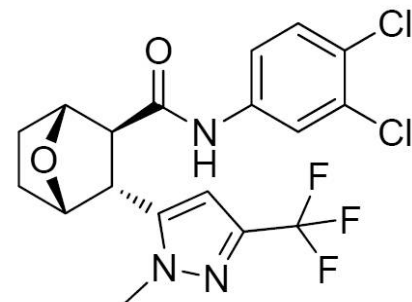
【化 1 3】



である、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 0】

【化 1 4】



である、請求項 1 に記載の化合物、または医薬として許容されるその塩。

【請求項 2 1】

請求項 1 から 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩もしくは立体異性体、および医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 2 2】

アンジオポエチン様タンパク質 3 (ANGPTL3)、経口サケカルシトニン、SD-6010、ビタミン D3、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、酢酸ルサラチド、アボカドダイズ不けん化物、ステロイド、および非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、ならびにヒアルロン酸から選択される作用剤をさらに含む、請求項 2 1 に記載の組成物。

【請求項 2 3】

それを必要とする哺乳類における関節炎または関節傷害を治療、寛解または予防するた

めの、請求項 2 1 または 2 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4】

前記関節炎が、骨関節炎、外傷性関節炎または自己免疫性関節炎である、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化を誘導するための、任意で第 2 の作用剤と組み合わせての使用のための、請求項 2 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

前記第 2 の作用剤が、アンジオポエチン様タンパク質 3 (ANGPTL3)、経口サケカルシトニン、SD-6010、ビタミン D3、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、酢酸ルサラチド、アボカドダイズ不けん化物、ステロイド、および非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、ならびにヒアルロン酸から選択される、請求項 2 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 7】

関節を修復するための、請求項 2 1 または 2 2 に記載の医薬組成物。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0369

【補正方法】変更

【補正の内容】

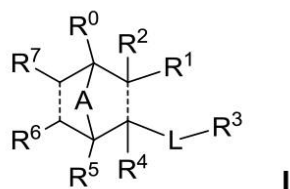
【0369】

本明細書に記載されている実施例および実施形態は、例示の目的にすぎず、それらに照らした種々の変形形態または変更形態が当業者に示唆され、本出願の精神および範囲ならびに添付の特許請求の範囲内に含まれることが理解されよう。本明細書に引用されている全ての刊行物、特許、および特許出願は、全ての目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

本発明は以下の態様を包含し得る。

[1] 式 (I)

【化 92 - 1】



[式中、

「-----」は、単結合または二重結合を表し、

A は、 $CR^{8a}R^{8b}$ 、 NR^9 または O であり、式中、 R^{8a} 、 R^{8b} および R^9 は、それぞれ独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり、

L は、 $^*-C(O)NR^{10}$ または $^*-C(O)O-$ であり、式中、「*」は、L の、A を含有する二環式環への結合点を表し、 R^{10} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^0 は、水素および C_{1-6} アルキルから選択され、

R^1 は、ハロ、シアノ、 $-C(O)R^{11}$ 、 $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ 、 $-C(O)ONR^{12a}R^{12b}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、5 員および 6 員のヘテロシクリル、フェニル、ならびに 5 員から 9 員のヘテロアリールから選択され、

式中、

R^{11} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^{12a} および R^{12b} は、それぞれ独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり、
 R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリー
 ルは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル
 、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5員および6員のヘ
 テロシクロアルキル、フェニル、ならびに5員および6員のヘテロアリールから独立に選
 択される1~2つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、アミノおよび C_{1-6}
 アルキルアミノから選択され、

R^{14a} および R^{14b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$
 および $-S(O)_2R^{15}$ からそれぞれ独立に選択され、式中、 R^{15} は、
 水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、ハ
 ロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキルおよびヒドロキシから独立に選択される1
 ~2つの置換基でさらに置換されており、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、3員から6員のシクロアルキル、
 (159)、4員から7員のヘテロシクロアルキル、5員から10員のヘテロシクリル、
 フェニル、および5員から9員のヘテロアリールから選択され、

式中、

R^3 の、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルま
 たはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6}
 ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、
 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、5員および6員のヘテロシクロアルキル、な
 らびにフェニルから独立に選択される1~2つの置換基で置換されており、

式中、

R^{16} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^3 の前記フェニルまたはヘテロシクロアルキル置換基は、非置換であり、または
 、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択される1
 ~2つの置換基でさらに置換されており、

R^2 および R^4 は、それぞれ、水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、または R^2 お
 よび R^4 は一緒になって、Aを含有する前記二環式環へ縮合しているシクロプロピル環を
 形成し、または R^2 および R^4 は一緒になって結合を形成して R^2 および R^4 が結合して
 いる2個の炭素の間に二重結合をもたらし、

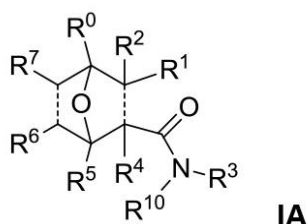
R^5 は、水素または C_{1-6} アルキルであり、または R^5 および R^{10} は、それらが
 結合している原子と一緒にあって、Aを含有する前記二環式環へ縮合している5員または
 6員の環を形成し、

R^6 および R^7 は、それぞれ、水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、または R^6 およ
 び R^7 は一緒になって結合を形成して R^6 および R^7 が結合している前記2個の炭素の間に
 二重結合をもたらす]

の化合物、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体。

[2] 式IA

【化92-2】



[式中、

「-----」は、単結合または二重結合を表し、

R^0 は、水素および C_{1-6} アルキルから選択され、

R^1 は、シアノ、 $-C(O)NR^{12a}R^{12b}$ 、6 員のヘテロシクロアルキル、6 員のヘテロシクリル、フェニル、ならびに 5 員から 9 員のヘテロアリールから選択され、

式中、

R^{12a} および R^{12b} は、それぞれ独立に、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、 C_{1-6} アルキル、アミノおよび C_{1-6} アルキルアミノから選択され

、
 R^{14a} および R^{14b} は、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ および $-S(O)_2R^{15}$ からそれぞれ独立に選択され、式中、 R^{15} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、非置換であり、または、ハロ、ヒドロキシ、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} ハロアルキルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されており、

R^3 は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、5 員および 6 員のシクロアルキル、(159)、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、6 員および 10 員のヘテロシクリル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから選択され、

式中、

R^3 の、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクリル、フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、ならびにフェニルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{16} は、水素または C_{1-6} アルキルであり、

R^3 の、前記フェニルまたはヘテロシクロアルキル置換基は、非置換であり、または、ハロおよびシアノから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されており、

R^2 および R^4 は、それぞれ、水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、または R^2 および R^4 は一緒になって、前記二環式環へ縮合しているシクロプロピル環を形成し、または R^2 および R^4 は一緒になって結合を形成して R^2 および R^4 が結合している前記 2 個の炭素の間に二重結合をもたらす、

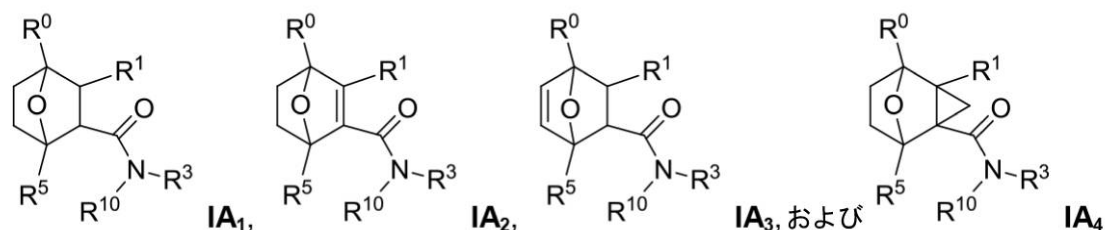
R^5 は、水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、または R^5 および R^{10} は、それらが結合している前記原子と一緒に、前記二環式環へ縮合している 5 員または 6 員の環を形成し、

R^6 および R^7 は、それぞれ、水素もしくは C_{1-6} アルキルであり、または R^6 および R^7 は一緒になって結合を形成して R^6 および R^7 が結合している前記 2 個の炭素の間に二重結合をもたらす]

のものである、上記 [1] に記載の化合物。

[3]

【化 9 2 - 3】



から選択される式のものである、上記 [1] または [2] に記載の化合物。

[4] R^1 が、フェニル、5 員または 6 員のヘテロアリールであり、前記フェニルまたはヘテロアリールが、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ならびに 5 員および 6 員のヘテロアリールから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アミノおよび $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノから選択され、

R^{14a} および R^{14b} は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ から選択され、式中、 R^{15} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、非置換であり、または、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されており、

式中、

R^{13} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、アミノおよび $C_{1 \sim 6}$ アルキルアミノから選択され、

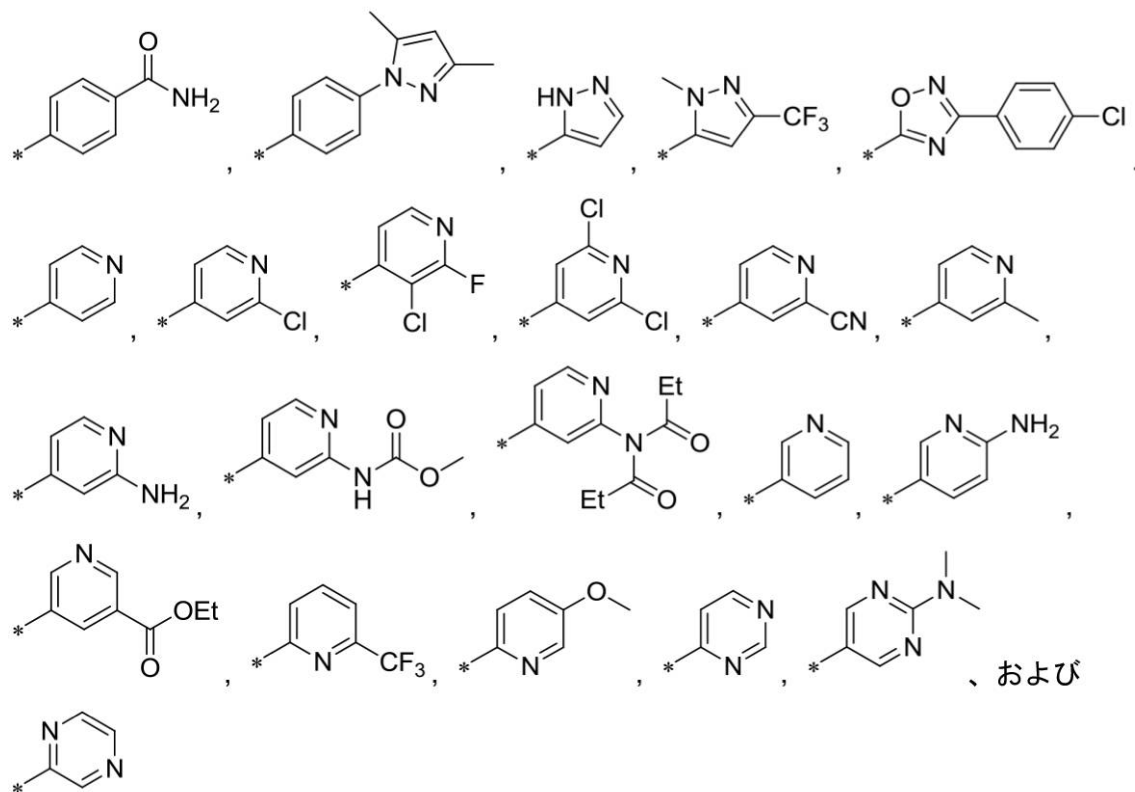
R^{14a} および R^{14b} は、それぞれ独立に、水素、 $C_{1 \sim 6}$ アルキル、 $-C(O)R^{15}$ 、 $-C(O)OR^{15}$ から選択され、式中、 R^{15} は、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキルまたはフェニル置換基は、非置換であり、または、ヒドロキシ、ハロ、 $C_{1 \sim 6}$ アルキルおよび $C_{1 \sim 6}$ ハロアルキルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されている、

上記 [1] から [3] のいずれか一項に記載の化合物。

[5] R^1 は、

【化 9 2 - 4】



から選択され、式中、「*」は、 R^1 の、二環式コア環への結合点を表す、上記 [1] から [3] のいずれか一項に記載の化合物。

[6] R^3 は、フェニル、5 員または 6 員のヘテロアリールであり、
式中、

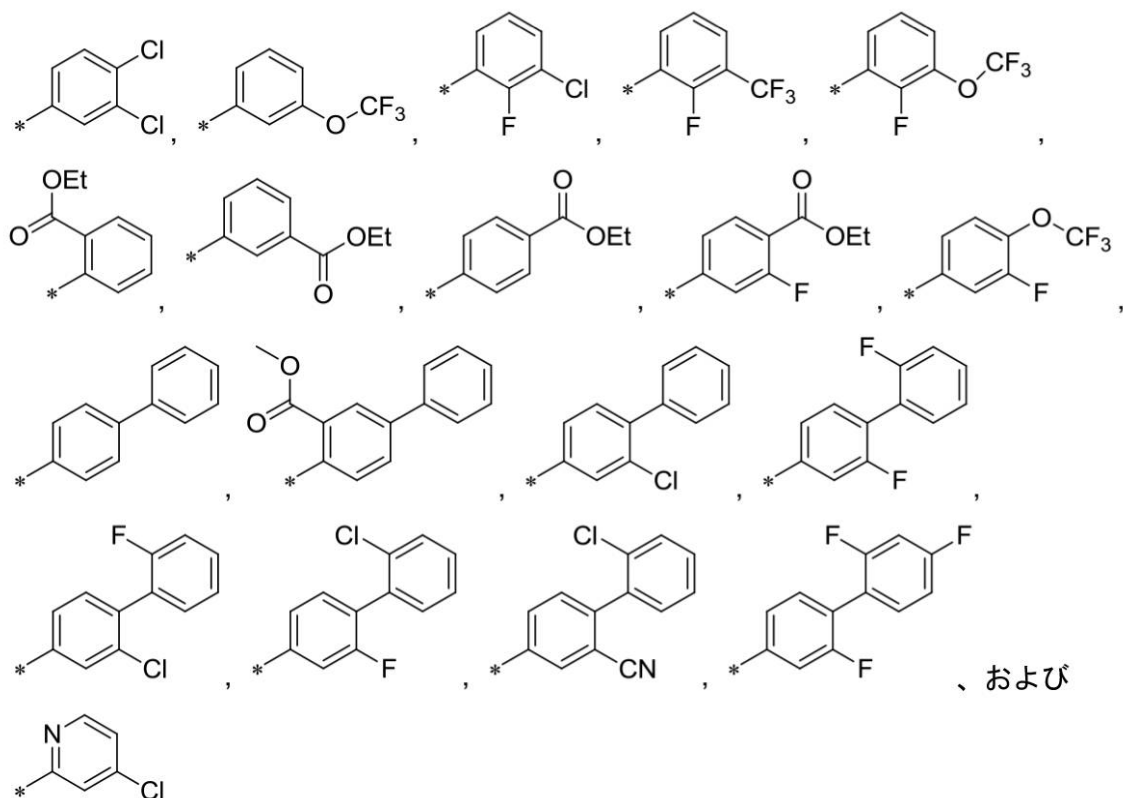
R^3 の、前記フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、 $-S(O)_2R^{16}$ 、5 員および 6 員のヘテロシクロアルキル、ならびにフェニルから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、

式中、
 R^{16} は、 C_{1-6} アルキルであり、

R^3 の、前記フェニルまたはヘテロシクロアルキル置換基は、非置換であり、または、ハロまたはシアノから独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基でさらに置換されている、
上記 [1] から [5] のいずれか一項に記載の化合物。

[7] R^3 は、

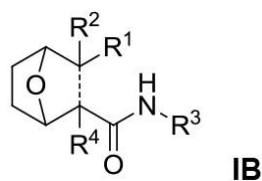
【化 9 2 - 5】



から選択され、式中、「 $*$ 」は、 R^3 の、前記二環式環への前記結合点を表す、上記 [1] から [5] のいずれか一項に記載の化合物。

[8] 式 I B

【化 9 2 - 6】



[式中、

「-----」は、単結合または二重結合を表し、

R^1 は、フェニル、5員または6員のヘテロアリールであり、

式中、

R^1 の、前記フェニルまたはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、 $-C(O)R^{13}$ 、 $-C(O)OR^{13}$ 、 $-NR^{14a}R^{14b}$ 、5員および6員のヘテロシクロアルキル、フェニル、ならびに5員および6員のヘテロアリールから独立に選択される1~2つの置換基で置換されており、

式中、

R^{13} は、 C_{1-6} アルキルまたはアミノであり、

R^{14a} および R^{14b} は、それぞれ独立に、水素、 C_{1-6} アルキル、 $-C(O)R^{15}$ および $-C(O)OR^{15}$ から選択され、式中、 R^{15} は、 C_{1-4} アルキルであり、

R^1 の、前記ヘテロシクロアルキル、フェニルまたはヘテロアリール置換基は、非置換であり、または、ハロ、ヒドロキシおよび C_{1-6} アルキルから独立に選択される1~2つの置換基で置換されており、

R^3 は、フェニル、5員または6員のヘテロアリールであり、前記フェニルもしくはヘテロアリールは、非置換であり、または、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハ

ロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ 、5員および6員のヘテロシクロアルキル、ならびにフェニルから独立に選択される1～2つの置換基で置換されており、

式中、

R^{16} は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

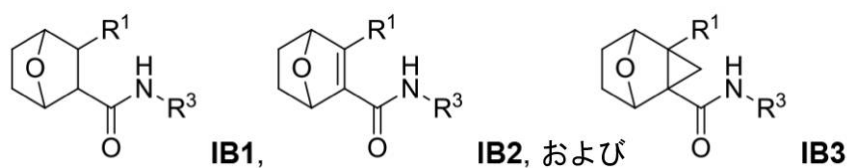
前記ヘテロシクロアルキルまたはフェニルは、非置換であり、またはハロおよびシアノから選択される1～2つの置換基で置換されており、

R^2 および R^4 は、独立に、水素もしくは $C_1 \sim 6$ アルキルであり、または R^2 および R^4 は一緒になって、前記二環式環へ縮合しているシクロプロピルを形成し、または R^2 および R^4 は一緒になって結合を形成して R^2 および R^4 が結合している前記2個の炭素の間に二重結合をもたらす]

のもの、または医薬として許容されるその塩、またはその立体異性体である、上記[1]に記載の化合物。

[9]

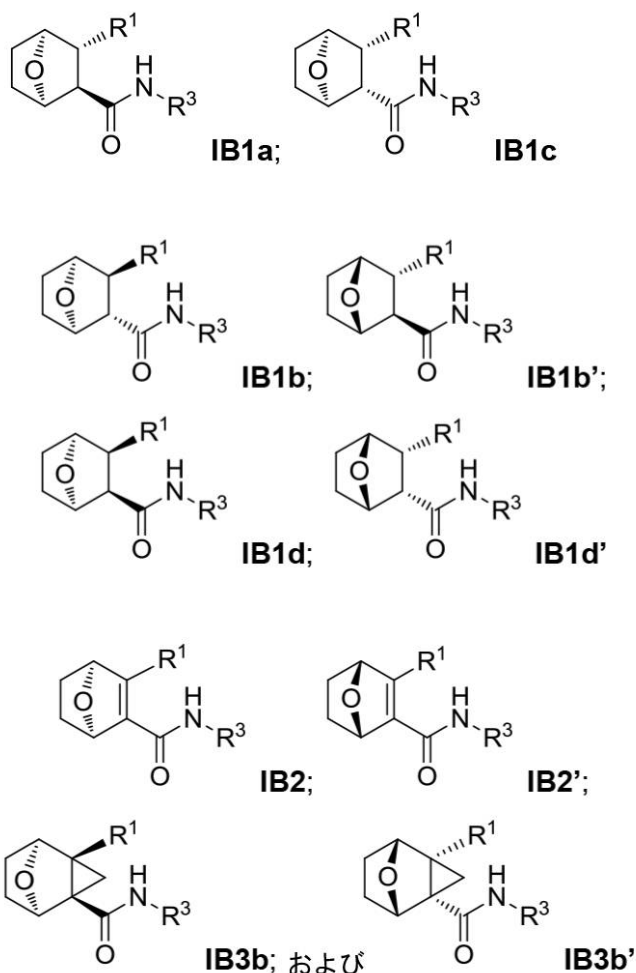
【化92-7】



から選択される式のものである、上記[8]に記載の化合物。

[10] 式

【化 9 2 - 8】



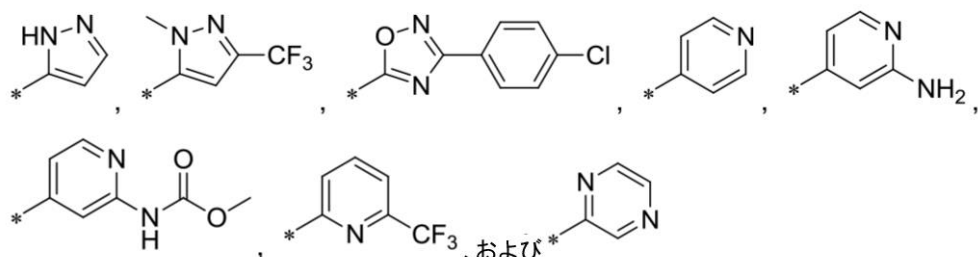
から選択される式のものである、上記〔 8 〕または〔 9 〕に記載の化合物。

〔 1 1 〕 R^1 が、5 員または 6 員のヘテロアリールであり、非置換であり、または、ハロ、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキルおよび NHR^{1-4b} から独立に選択される 1 ~ 2 つの置換基で置換されており、式中、 R^{1-4b} は、水素または C_{1-4} アルキルである、上記〔 8 〕から〔 1 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 1 2 〕 R^1 が、ピラゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択され、前記ピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニルまたはピラジニルは、非置換であり、または $-NH_2$ 、 $-NHC(O)OCH_3$ またはトリフルオロメチルで置換されている、上記〔 8 〕から〔 1 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 1 3 〕 R^1 が、

【化 9 2 - 9】



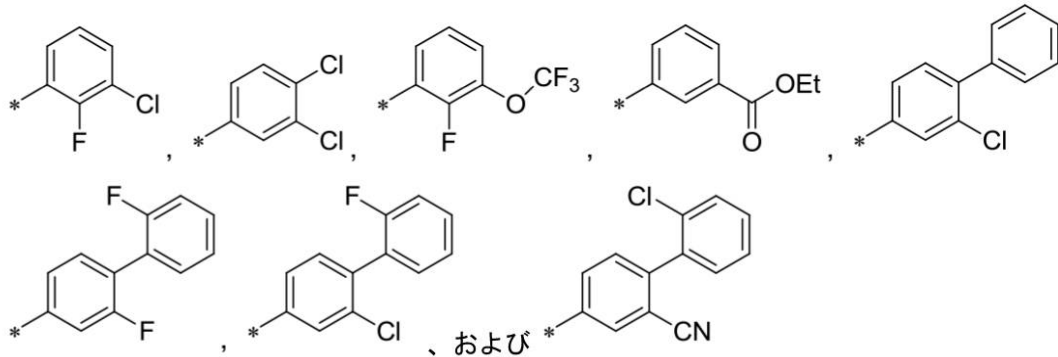
から選択され、式中、「*」は、 R^1 の、前記二環式コア環への前記結合点を表す、上記〔 8 〕から〔 1 0 〕のいずれか一項に記載の化合物。

〔 1 4 〕 R^3 が、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6}

アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、フェニル、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、 $-C(O)R^{16}$ 、 $-C(O)OR^{16}$ から独立に選択される 1～2 つの置換基で置換されたフェニルであり、式中、 R^{16} は、 C_{1-6} アルキルであり、 R^3 の前記フェニル置換基が、非置換であり、または、ハロおよびシアノから独立に選択される 1～2 つの置換基でさらに置換されている、上記 [8] から [13] のいずれか一項に記載の化合物。

[15] R^3 が、

【化 92 - 10】



から選択され、式中、「 $*$ 」は、 R^1 の、前記二環式コア環への前記結合点を表す、上記 [8] から [13] のいずれか一項に記載の化合物。

[16] 表 3、および明細書の 31～38 頁に記載される化合物のリストから選択される、上記 [1] に記載の化合物、またはその鏡像異性体。

[17] 上記 [1] から [16] のいずれか一項に記載の化合物、またはその塩もしくは立体異性体、および医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

[18] 関節内送達用に製剤化されている医薬組成物であって、上記 [1] から [16] のいずれか一項に記載の医薬として有効な量の化合物、またはその塩もしくは立体異性体、および医薬として許容される賦形剤を含む医薬組成物。

[19] アンジオポエチン様タンパク質 3 (ANGPTL3)、経口サケカルシトニン、SD-6010 (iNOS 阻害薬)、ビタミン D3 (コレカルシフェロール)、コラーゲン加水分解物、FGF18、BMP7、酢酸ルサラチド、アボカダイズ不けん化物 (ASU)、ステロイド、および非ステロイド性抗炎症剤 (NSAID)、ならびにヒアルロン酸から選択される作用剤をさらに含む、上記 [17] または [18] に記載の組成物。

[20] それを必要とする哺乳類における関節炎または関節傷害を治療、寛解または予防する方法であって、前記哺乳類の関節に、治療有効量の、上記 [1] から [16] のいずれか一項に記載の化合物、または上記 [16] から [18] のいずれか一項に記載の医薬組成物を投与して、それにより前記哺乳類における関節炎または関節傷害を治療、寛解または予防するステップを含む、方法。

[21] 前記関節炎が、骨関節炎、外傷性関節炎または自己免疫性関節炎である、上記 [20] に記載の方法。

[22] 前記化合物または医薬組成物の投与が、マトリックスまたは生体適合性スキャフォールド中で起こる、上記 [20] または [21] に記載の方法。

[23] 間葉系幹細胞から軟骨細胞への分化を誘導する方法であって、間葉系幹細胞を、上記 [1] から [16] のいずれか一項に記載の十分な量の化合物、またはその塩もしくは立体異性体、または上記 [17] から [19] のいずれか一項に記載の医薬組成物と接触させて、それにより前記幹細胞から軟骨細胞への分化を誘導するステップを含む方法。

[24] 前記接触が、哺乳類においてインビトロまたはインビボで実施され、インビボの場合は、前記幹細胞が前記哺乳類中に存在する、上記 [23] に記載の方法。

[25] 前記化合物との接触が、マトリックスまたは生体適合性スキャフォールド中で

起こる、上記〔 2 3 〕または〔 2 4 〕に記載の方法。

〔 2 6 〕 前記化合物との接触が、1種または複数のさらなる軟骨形成因子と併せて起こる、上記〔 2 3 〕から〔 2 5 〕のいずれか一項に記載の方法。

〔 2 7 〕 前記化合物との接触が、アンジオポエチン様タンパク質3 (A N G P T L 3)、経口サケカルシトニン、S D - 6 0 1 0 (i N O S 阻害薬)、ビタミンD3 (コレカルシフェロール)、コラーゲン加水分解物、F G F 1 8、B M P 7、酢酸ルサラチド、アボカドダイズ不けん化物 (A S U)、ステロイド、および非ステロイド性抗炎症剤 (N S A I D)、ならびにヒアルロン酸から選択される作用剤と併せて起こる、上記〔 2 3 〕から〔 2 5 〕のいずれか一項に記載の方法。