

【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】令和6年8月9日(2024.8.9)

【公開番号】特開2022-166188(P2022-166188A)
 【公開日】令和4年11月1日(2022.11.1)
 【年通号数】公開公報(特許)2022-201
 【出願番号】特願2022-129619(P2022-129619)
 【国際特許分類】

C 0 7 D 207/26(2006.01) 10
 A 6 1 K 38/05(2006.01)
 A 6 1 K 31/4015(2006.01)
 C 0 7 D 495/04(2006.01)
 C 0 7 D 403/12(2006.01)
 A 6 1 K 31/4188(2006.01)
 A 6 1 K 31/4155(2006.01)
 A 6 1 K 31/427(2006.01)
 A 6 1 P 31/14(2006.01)
 A 6 1 P 43/00(2006.01)
 C 0 7 K 5/06(2006.01) 20

【F I】

C 0 7 D 207/26 C S P
 A 6 1 K 38/05 Z N A
 A 6 1 K 31/4015
 C 0 7 D 495/04 1 0 3
 C 0 7 D 403/12
 A 6 1 K 31/4188
 A 6 1 K 31/4155
 A 6 1 K 31/427
 A 6 1 P 31/14 30
 A 6 1 P 43/00 1 2 1
 C 0 7 K 5/06

【手続補正書】

【提出日】令和6年7月31日(2024.7.31)

【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

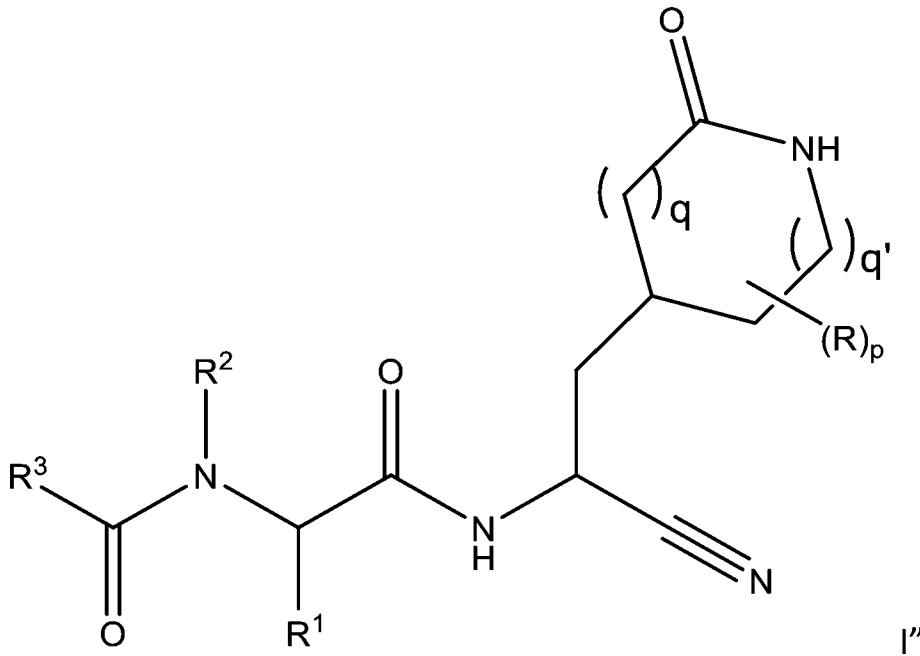
【補正の内容】 40

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式I”の化合物

【化 1】



10

20

またはその溶媒和物もしくは水和物、または前記化合物、その溶媒和物もしくは水和物の薬学的に許容できる塩

[式中、

Rは存在ごとに独立に、ヒドロキシまたはオキソであり、

qおよびq'はそれぞれ独立に、0、1および2から選択され、

pは、0、1または2であり、

R¹は、シアノで、または1～5個のフルオロで置換されていてもよいC₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルキニル、ならびにトリフルオロメチルおよびC₁～C₃アルキルから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい、または1～5個のフルオロで置換されていてもよい(C₃～C₆シクロアルキル)-C₁～C₃アルキルからなる群から選択され、

30

R²は、水素であるか、またはR²およびR¹は、それらが結合している窒素および炭素原子と一緒にあって、1～4個のR^{2a}で置換されていてもよいピロリジンまたはペリジン環であり、

R^{2a}は存在ごとに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、1～3個のフルオロで置換されていてもよいC₁～C₆アルキルおよび1～3個のフルオロで置換されていてもよいC₁～C₆アルコキシからなる群から選択されるか、または2個のR^{2a}基は、隣接する炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にいる場合、1～4個のR^{2b}で置換されていてもよい縮合C₃～C₆シクロアルキルであるか、または2個のR^{2a}基は、同じ炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にいる場合、1～4個のR^{2b}で置換されていてもよいスピロC₃～C₆シクロアルキルであり、

40

R^{2b}は存在ごとに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、1～3個のフルオロまたはヒドロキシで独立に置換されていてもよいC₁～C₃アルキル、および1～3個のフルオロまたはヒドロキシで独立に置換されていてもよいC₁～C₃アルコキシから選択され、

R³は、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈アルコキシ、(C₁～C₆アルコキシ)-C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルキニル、C₂～C₆アルキニルオキシ、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルと縮合していてもよいC₃～C₁₂シクロアルキル、(C₃～C₁₂シクロアルキル)-C₁～C₆アルキル、C₃～C₁₂シクロアルコキシ、(C₃～C₁₂シクロアルコキシ)-C₁～C₆アルキル、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルと縮合していてもよい4～12員ヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキルはN、

50

O および $S(O)_n$ から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む)、(4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - $C_1 \sim C_6$ アルキル (前記ヘテロシクロアルキル部分は N 、 O および $S(O)_n$ から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む)、 $C_4 \sim C_6$ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい $C_6 \sim C_{10}$ アリール、($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - $C_1 \sim C_6$ アルキル、 N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含み、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルと縮合していてもよい 5 ~ 10 員ヘテロアリール、ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む ($C_6 \sim C_{10}$ アリール) - (5 ~ 10 員ヘテロアリール) - 、ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 5 個のヘテロ原子を含む (5 ~ 10 員ヘテロアリールオキシ) - $C_1 \sim C_6$ アルキル、各ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - 、ヘテロシクロアルキル部分が N 、 O および $S(O)_n$ から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む (4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) - (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - 、ヘテロシクロアルキル部分が N 、 O および $S(O)_n$ から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含み、ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む (5 ~ 6 員ヘテロアリール) - (4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) - かなる群から選択され、各 R^3 基が、1 ~ 5 個の R^4 で置換されていてもよく、 R^4 は存在ごとに独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、アミノ、1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、1 ~ 10 個のフルオロで置換されていてもよいジ ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アミノ、1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む (5 ~ 6 員ヘテロアリール) アミノ - 、ヘテロシクロアルキル部分が N 、 O および $S(O)_n$ から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む (4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル) アミノ - 、1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ - $C_1 \sim C_3$ アルキル、1 ~ 3 個のフルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル - $C(O)NH$ - 、1 ~ 5 個のフルオロで、または 1 個の R^5 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル - $OC(O)NH$ - 、1 ~ 5 個のフルオロで、または 1 個の R^5 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル - $NHC(O)NH$ - 、1 ~ 5 個のフルオロで、または 1 個の R^5 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル - $S(O)_2NH$ - 、1 ~ 5 個のフルオロで、または 1 個の R^5 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル - $C(O)$ - 、1 ~ 5 個のフルオロで、または 1 個の R^5 で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル - $S(O)_n$ - かなる群から選択され、 R^5 は、フェニル、フェノキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル部分が N 、 O および $S(O)_n$ から独立に選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル - ならびにヘテロアリール部分が N 、 O および S から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 員ヘテロアリール - から選択され、各 R^5 は、1 ~ 3 個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシで独立に置換されていてもよく、 n は存在ごとに独立に、0、1 および 2 から選択され、
 ただし、式 I " の化合物は、

10

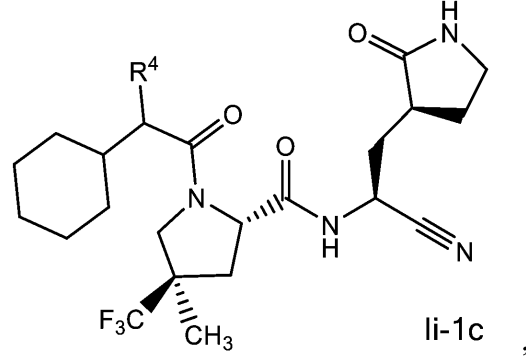
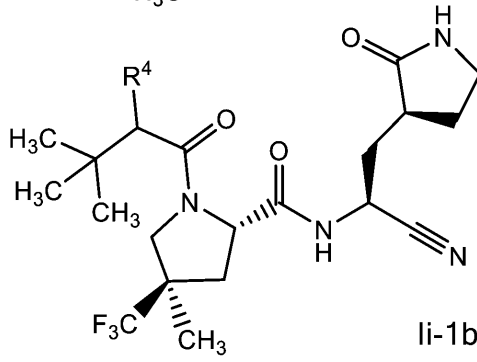
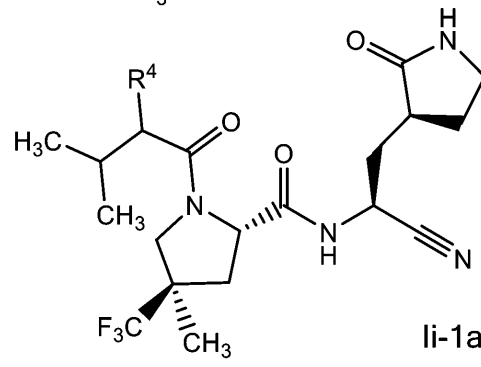
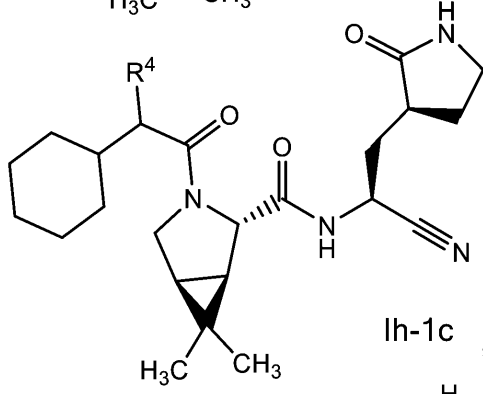
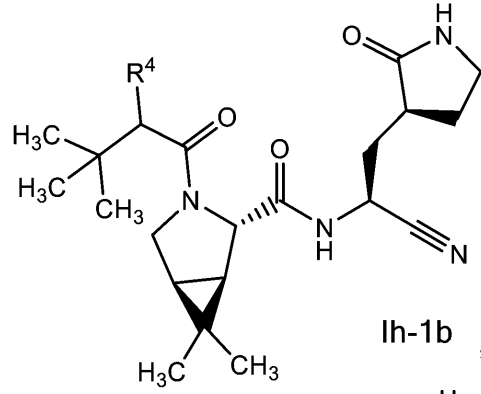
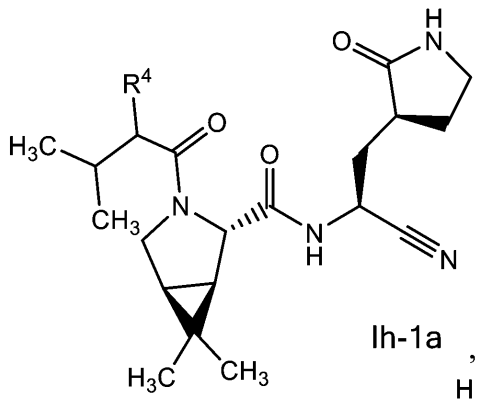
20

30

40

50

【化 2 - 1】



10

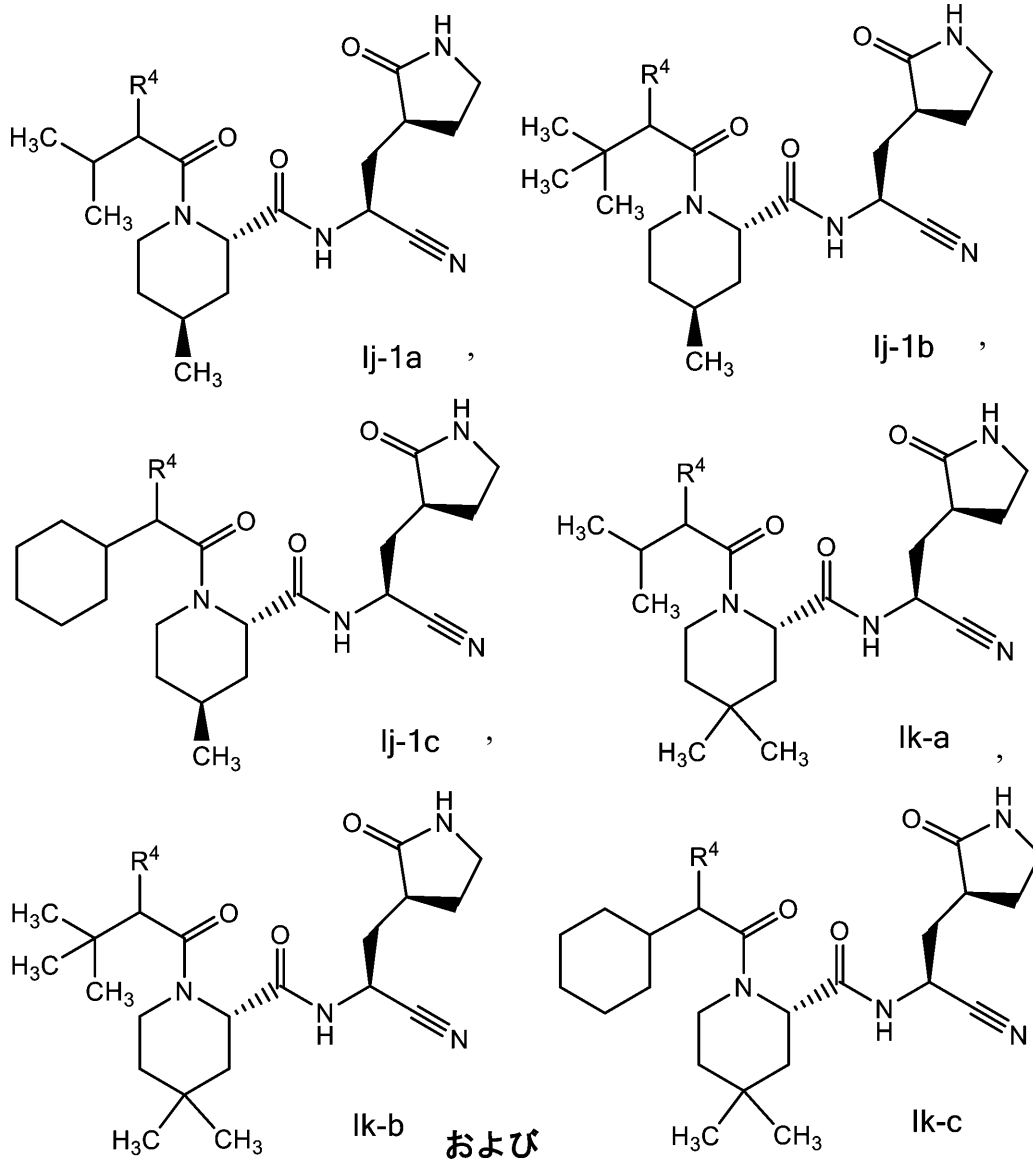
20

30

40

50

【化 2 - 2】



10

20

30

40

[式中、 R^4 は、1～5個のフルオロで置換されていてもよい(C₁～C₆アルキル)アミノ、1～5個のフルオロで置換されていてもよいC₁～C₆アルキル-C(O)NH-、および1～5個のフルオロで置換されていてもよいC₁～C₆アルキル-S(O)₂NH-からなる群から選択される]

からなる群から選択される化合物ではなく、

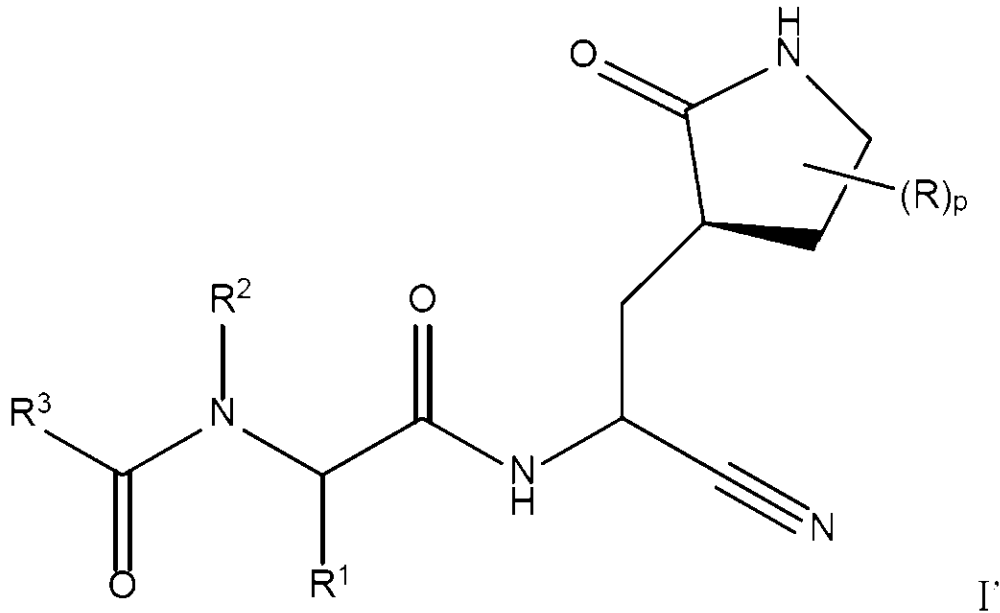
更に、式I''の化合物は、N-(メトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-(4R)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキサピロリジン-3-イル]エチル}-4-(トリフルオロメチル)-L-プロリンアミドでもない]

【請求項 2】

前記式I''の化合物が、式I'の化合物

50

【化 3】



10

20

30

40

50

[式中、

R は存在ごとに独立に、ヒドロキシまたはオキソであり、

p は、0、1 または 2 であり、

R¹ は、シアノで、または 1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルキニル、ならびにトリフルオロメチルおよび C₁ ~ C₃ アルキルから選択される 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよい、または 1 ~ 5 個のフルオロで置換されていてもよい (C₃ ~ C₆ シクロアルキル) - C₁ ~ C₃ アルキルからなる群から選択され、

R² は、水素であるか、または R² および R¹ は、それらが結合している窒素および炭素原子と一緒にあって、1 ~ 4 個の R^{2a} で置換されていてもよいピロリジンまたはペリジン環であり、

R^{2a} は存在ごとに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、1 ~ 3 個のフルオロで置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルキルおよび 1 ~ 3 個のフルオロで置換されていてもよい C₁ ~ C₆ アルコキシからなる群から選択されるか、または 2 個の R^{2a} 基は、隣接する炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にいる場合、1 ~ 4 個の R^{2b} で置換されていてもよい縮合 C₃ ~ C₆ シクロアルキルであるか、または 2 個の R^{2a} 基は、同じ炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にいる場合、1 ~ 4 個の R^{2b} で置換されていてもよいスピロ C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり、

R^{2b} は存在ごとに独立に、フルオロ、ヒドロキシ、1 ~ 3 個のフルオロまたはヒドロキシで独立に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ アルキル、および 1 ~ 3 個のフルオロまたはヒドロキシで独立に置換されていてもよい C₁ ~ C₃ アルコキシから選択され、

R³ は、C₁ ~ C₈ アルキル、C₁ ~ C₈ アルコキシ、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) - C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₂ ~ C₆ アルキニルオキシ、5 ~ 6 員ヘテロアリアルまたはフェニルと縮合していてもよい C₃ ~ C₁₂ シクロアルキル、(C₃ ~ C₁₂ シクロアルキル) - C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₁₂ シクロアルコキシ、(C₃ ~ C₁₂ シクロアルコキシ) - C₁ ~ C₆ アルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリアルまたはフェニルと縮合していてもよい 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル (前記ヘテロシクロアルキルは N、O および S (O)_n から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む)、(4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル) - C₁ ~ C₆ アルキル (前記ヘテロシクロアルキル部分は N、O および S (O)_n から独立に選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む)、C₄ ~ C₆ シクロアルキルまたは 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい C₆ ~ C₁₀ アリ

ール、 $(C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-C_1 \sim C_6$ アルキル、N、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含み、 $C_5 \sim C_6$ シクロアルキルと縮合していてもよい5~10員ヘテロアリール、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含む(5~10員ヘテロアリール) $-C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含む($C_6 \sim C_{10}$ アリール) $-(5 \sim 10$ 員ヘテロアリール) $-$ 、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含む(5~10員ヘテロアリールオキシ) $-C_1 \sim C_6$ アルキル、各ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む(5~6員ヘテロアリール) $-(5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) $-$ 、ヘテロシクロアルキル部分がN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含み、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む(4~7員ヘテロシクロアルキル) $-(5 \sim 6$ 員ヘテロアリール) $-$ 、ヘテロシクロアルキル部分がN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含み、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む(5~6員ヘテロアリール) $-(4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル) $-$ からなる群から選択され、各R³基が、1~5個のR⁴で置換されていてもよく、R⁴は存在ごとに独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、アミノ、1~5個のフルオロで置換されていてもよい($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、1~10個のフルオロで置換されていてもよいジ($C_1 \sim C_6$ アルキル)アミノ、1~5個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル、1~5個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、1~5個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_3$ アルコキシ $-C_1 \sim C_3$ アルキル、1~3個のフルオロまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルで置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、1~5個のフルオロで置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $-C(O)NH-$ 、1~5個のフルオロで、または1個のR⁵で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $-OC(O)NH-$ 、1~5個のフルオロで、または1個のR⁵で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $-NHC(O)NH-$ 、1~5個のフルオロで、または1個のR⁵で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $-S(O)_2NH-$ 、1~5個のフルオロで、または1個のR⁵で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $-C(O)-$ 、1~5個のフルオロで、または1個のR⁵で置換されていてもよい $C_1 \sim C_6$ アルキル $-S(O)_n-$ からなる群から選択され、R⁵は、フェニル、フェノキシ、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル部分がN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含む4~7員ヘテロシクロアルキル $-$ ならびにヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む5~6員ヘテロアリール $-$ から選択され、各R⁵は、1~3個のハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキルおよび $C_1 \sim C_3$ アルコキシで独立に置換されていてもよく、nは存在ごとに独立に、0、1および2から選択される。]である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

10

20

30

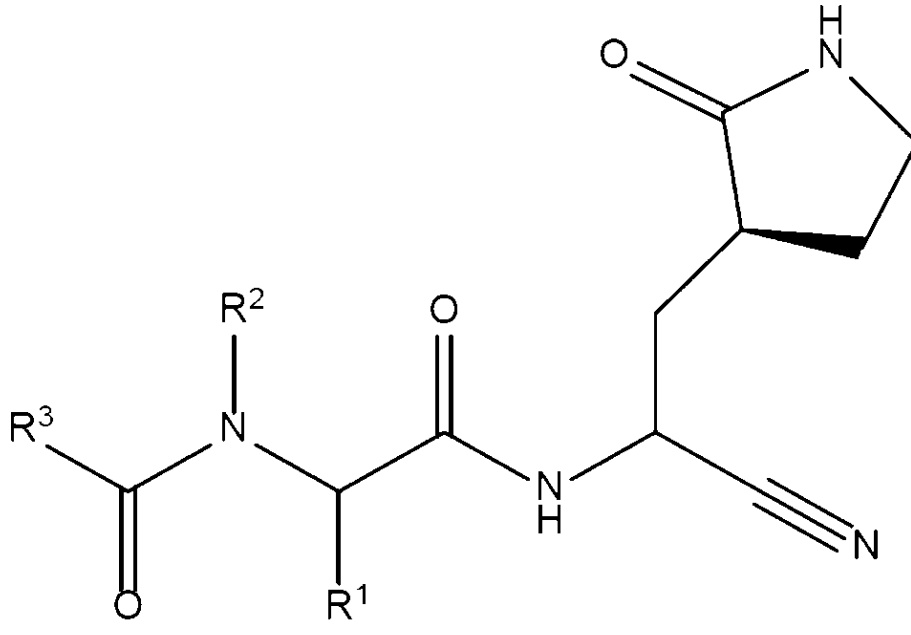
40

【請求項3】

前記式I''の化合物が、式I'の化合物

50

【化 4】



I

10

20

30

40

50

〔式中、

R^1 は、シアノで、または1～5個のフルオロで置換されていてもよい C_1 ～ C_6 アルキル、 C_2 ～ C_6 アルキニル、ならびにトリフルオロメチルおよび C_1 ～ C_3 アルキルから選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい、または1～5個のフルオロで置換されていてもよい(C_3 ～ C_6 シクロアルキル) - C_1 ～ C_3 アルキルからなる群から選択され、

R^2 は、水素であるか、または R^2 および R^1 は、それらが結合している窒素および炭素原子と一緒にあって、1～4個の R^{2a} で置換されていてもよいピロリジンまたはピペリジン環であり、

R^{2a} は存在ごとに独立に、フルオロ、1～3個のフルオロで置換されていてもよい C_1 ～ C_6 アルキルおよび1～3個のフルオロで置換されていてもよい C_1 ～ C_6 アルコキシからなる群から選択されるか、または2個の R^{2a} 基は、隣接する炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にいる場合、1～4個の R^{2b} で置換されていてもよい縮合 C_3 ～ C_6 シクロアルキルであるか、または2個の R^{2a} 基は、同じ炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にいる場合、1～4個の R^{2b} で置換されていてもよいスピロ C_3 ～ C_6 シクロアルキルであり、

R^{2b} は存在ごとに独立に、フルオロ、1～3個のフルオロで置換されていてもよい C_1 ～ C_3 アルキル、および1～3個のフルオロで置換されていてもよい C_1 ～ C_3 アルコキシから選択され、

R^3 は、 C_1 ～ C_8 アルキル、 C_1 ～ C_8 アルコキシ、(C_1 ～ C_6 アルコキシ) - C_1 ～ C_6 アルキル、 C_2 ～ C_6 アルキニル、 C_2 ～ C_6 アルキニルオキシ、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルと縮合していてもよい C_3 ～ C_{12} シクロアルキル、(C_3 ～ C_{12} シクロアルキル) - C_1 ～ C_6 アルキル、 C_3 ～ C_{12} シクロアルコキシ、(C_3 ～ C_{12} シクロアルコキシ) - C_1 ～ C_6 アルキル、5～6員ヘテロアリールまたはフェニルと縮合していてもよい4～12員ヘテロシクロアルキル(前記ヘテロシクロアルキルはN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む)、(4～12員ヘテロシクロアルキル) - C_1 ～ C_6 アルキル(前記ヘテロシクロアルキル部分はN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む)、 C_4 ～ C_6 シクロアルキルまたは4～7員ヘテロシクロアルキルと縮合していてもよい C_6 ～ C_{10} アリール、(C_6 ～ C_{10} アリール) - C_1 ～ C_6 アルキル、N、OおよびSから独立に選択される1～5個のヘテロ原子を含み、 C_5 ～ C_6 シクロアルキルと縮合していてもよい5

~ 10員ヘテロアリール、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含む(5~10員ヘテロアリール) - C₁~C₆アルキル、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含む(C₆~C₁₀アリール) - (5~10員ヘテロアリール) - 、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~5個のヘテロ原子を含む(5~10員ヘテロアリールオキシ) - C₁~C₆アルキル、各ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む(5~6員ヘテロアリール) - (5~6員ヘテロアリール) - 、ヘテロシクロアルキル部分がN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含み、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む(4~7員ヘテロシクロアルキル) - (5~6員ヘテロアリール) - 、ヘテロシクロアルキル部分がN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1~3個のヘテロ原子を含み、ヘテロアリール部分がN、OおよびSから独立に選択される1~4個のヘテロ原子を含む(5~6員ヘテロアリール) - (4~7員ヘテロシクロアルキル) - からの群から選択され、各R³基が、1~5個のR⁴で置換されていてもよく、R⁴は存在ごとに独立に、オキソ、ハロ、ヒドロキシ、シアノ、フェニル、ベンジル、アミノ、1~5個のフルオロで置換されていてもよい(C₁~C₆アルキル)アミノ、1~10個のフルオロで置換されていてもよいジ(C₁~C₆アルキル)アミノ、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルコキシ、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₃アルコキシ - C₁~C₃アルキル、1~3個のフルオロまたはC₁~C₃アルキルで置換されていてもよいC₃~C₆シクロアルキル、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル - C(O)NH - 、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル - S(O)₂NH - 、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル - C(O) - 、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル - S(O)_n - からの群から選択され、nは存在ごとに独立に、0、1および2から選択される。]

10

20

である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項4】

R¹が、(CH₃)₂CHCH₂ - 、(CH₃)₃CCH₂ - 、シアノメチル、2 - シアノエチル、2, 2 - ジフルオロエチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、3, 3 - ジフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロプロピル、3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - メチルプロピル、シクロプロピルメチル、(2, 2 - ジフルオロシクロプロピル)メチル、[1 - (トリフルオロメチル)シクロプロピル]メチル、(2 - メチルシクロプロピル)メチル、(3, 3 - ジフルオロシクロプロピル)メチル、シクロペンチルメチルおよびプロピニルからの群から選択され、R²が、水素である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項5】

R²およびR¹が、それらが結合している窒素および炭素原子と一緒にあって、1~4個のR^{2a}で置換されていてもよいピロリジンまたはピペリジン環である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項6】

R^{2a}が、存在ごとに独立に、フルオロ、メチル、イソプロピル、トリフルオロメチルおよびtert - ブトキシからの群から選択されるか、または2個のR^{2a}基が、隣接する炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にあって、1~4個のR^{2b}で置換されていてもよい縮合シクロペンタンもしくはシクロプロパンであるか、または2個のR^{2a}基が、同じ炭素に結合しており、それらが結合している炭素と一緒にあって、1~4個のR^{2b}で置換されていてもよいスピロシクロプロパンである、請求項5に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項7】

R^{2b}が、存在ごとに独立に、フルオロ、メチルおよびメトキシから選択される、請求項

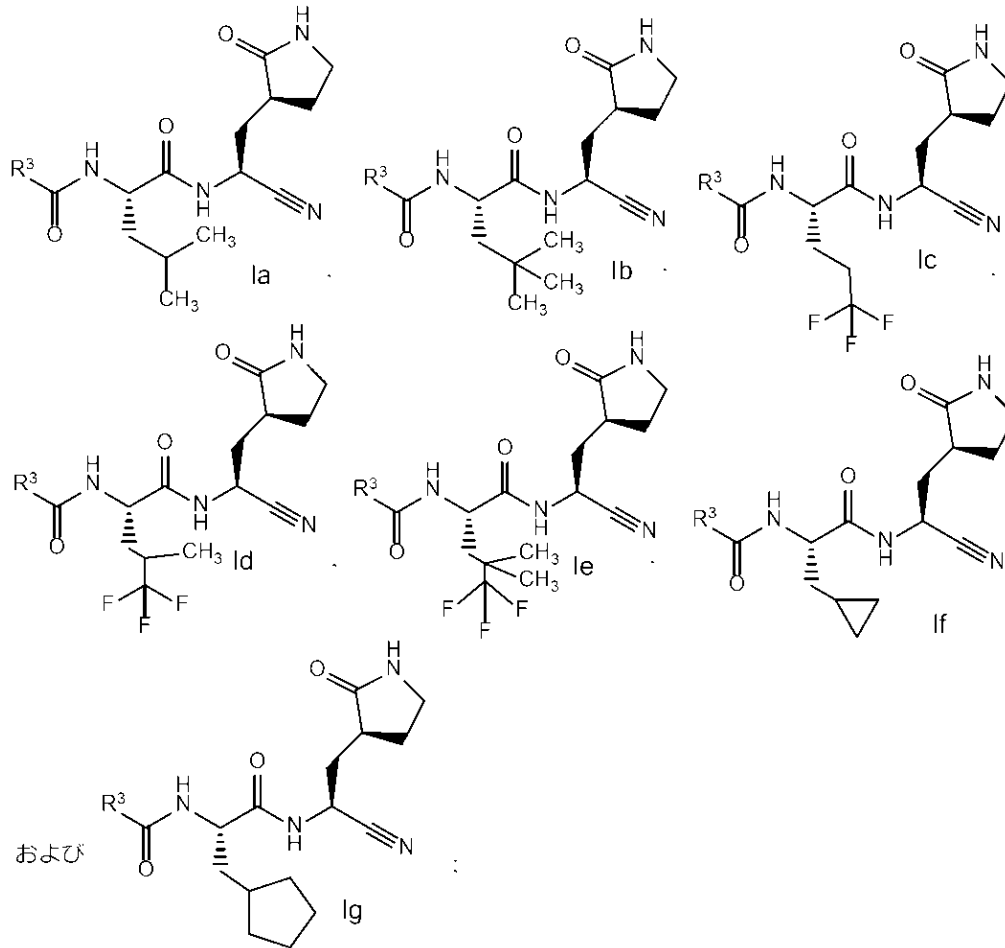
50

6に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項8】

式I”の化合物が、以下の式IaからIg

【化5】



10

20

30

から選択される一つの式で表される化合物である、請求項1に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項9】

R³が、C₁~C₆アルキルおよび(C₃~C₆シクロアルキル)-C₁~C₃アルキル(ここで、それぞれの基は、1~4個のR⁴で置換されていてもよい)からなる群から選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項10】

R³が、(CH₃)₂CHCH(R⁴)-、(CH₃)₃CCH(R⁴)-および(シクロヘキシル)CH(R⁴)-からなる群から選択される、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項11】

R⁴が、1~5個のフルオロで置換されていてもよい(C₁~C₆アルキル)アミノ、1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル-C(O)NH-、および1~5個のフルオロで置換されていてもよいC₁~C₆アルキル-S(O)₂NH-からなる群から選択される、請求項9に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項12】

R⁴が、CF₃C(O)NH-、CF₃S(O)₂NH-、CH₃C(O)NH-、C₂H₅CH₂C(O)NH-およびCF₃CH₂NH-からなる群から選択される、請求項11に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

50

【請求項 13】

R⁴が、CF₃C(O)NH-またはCF₃S(O)₂NH-である、請求項 12 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 14】

R³が、5～6員ヘテロアリアルまたはフェニルと縮合していてもよい4～12員ヘテロシクロアルキル（前記ヘテロシクロアルキルはN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む）、または（4～12員ヘテロシクロアルキル）-C₁～C₆アルキル（前記ヘテロシクロアルキル部分はN、OおよびS(O)_nから独立に選択される1～4個のヘテロ原子を含む）であり、それぞれの基が、1～5個のR⁴で置換されていてもよい、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

10

【請求項 15】

R³の4～12員ヘテロシクロアルキル部分が、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホニル、オキサニル、テトラヒドロフラニル、ピラニル、2-オキソ-1,3-オキサゾリジニル、オキサビシクロ[2.2.1]ヘプチル、1-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デシル、1,1-ジオキソド-1,2-チアゾリジニルおよび1,1-ジオキソド-1,2-チアジンアニルからなる群から選択され、それぞれの基が、1～3個のR⁴で置換されていてもよい、請求項 14 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 16】

R³が、C₁～C₆アルキルである、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

20

【請求項 17】

R³が、メトキシ、エトキシおよびプロパ-2-オキシからなる群から選択される、請求項 16 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 18】

R³が、5～6員ヘテロアリアルまたはフェニルと縮合していてもよいC₃～C₁₂シクロアルキル、（C₃～C₁₂シクロアルキル）-C₁～C₆アルキル、C₃～C₁₂シクロアルコキシ、および（C₃～C₁₂シクロアルコキシ）-C₁～C₆アルキルからなる群から選択され、それぞれの基が、1～3個のR⁴で置換されていてもよい、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

30

【請求項 19】

R³が、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、1-（シクロヘキシルオキシ）エチル、シクロヘキシルオキシメチル、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチルおよびシクロヘキシルエチルからなる群から選択され、それぞれの基が、1～3個のR⁴で置換されていてもよい、請求項 18 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 20】

R³が、フェニル、ベンジルおよびフェネチルからなる群から選択され、それぞれの基が、1～3個のR⁴で置換されていてもよい、請求項 1 から 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

40

【請求項 21】

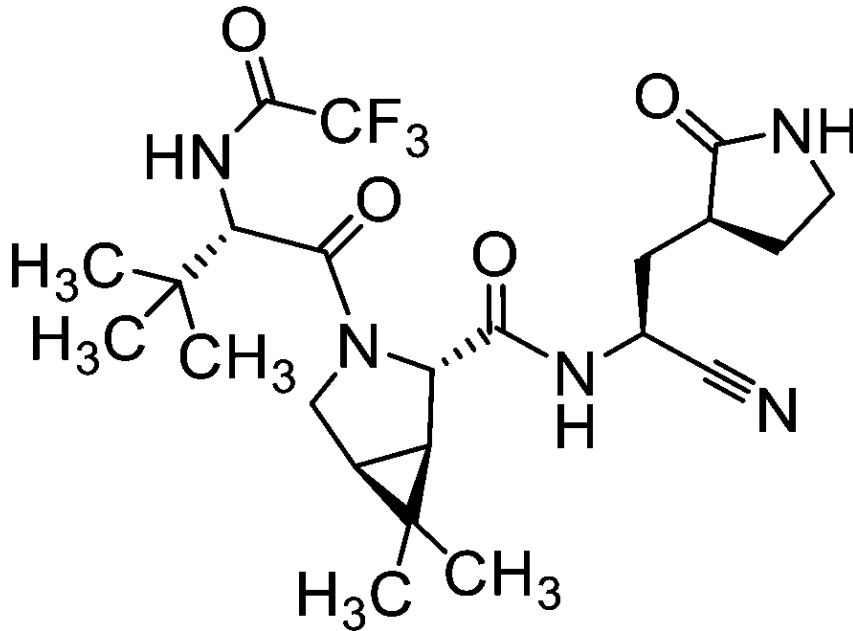
R⁴が、フルオロ、クロロ、ジメチルアミノ、トリフルオロメチル、CF₃C(O)NH-およびCF₃S(O)₂NH-からなる群から選択される、請求項 20 に記載の化合物またはその薬学的に許容できる塩。

【請求項 22】

構造

50

【化 6】



10

を有する化合物 (1R, 2S, 5S) - N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [(3S) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6, 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - パリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド、またはその溶媒和物もしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物であり、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、乳剤、懸濁剤、シロップ剤または液剤の経口剤型の形態である医薬組成物。

20

【請求項 2 3】

1.0 mg から 1500 mg の (1R, 2S, 5S) - N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [(3S) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6, 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - パリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミドを含む、請求項 2 2 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 4】

100 mg、150 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、450 mg、500 mg、550 mg、600 mg、650 mg、700 mg または 750 mg の (1R, 2S, 5S) - N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [(3S) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6, 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - パリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミドを含む、請求項 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 5】

医薬組成物が錠剤である、請求項 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 6】

希釈剤、崩壊剤、流動化促進剤および滑沢剤からなる群から選択される一つまたは複数の成分を含む、請求項 2 5 に記載の錠剤。

40

【請求項 2 7】

微結晶性セルロース、ラクトース水和物、クロスボドン、コロイド状二酸化ケイ素、粒内ナトリウムステアリルフマル酸塩および粒外ナトリウムステアリルフマル酸塩からなる群から選択される一つまたは複数の成分を含む、請求項 2 6 に記載の錠剤。

【請求項 2 8】

100 mg、150 mg または 250 mg の (1R, 2S, 5S) - N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [(3S) - 2 - オキシピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6, 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - パリル] - 3 - アザビ

50

シクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミドを含む、請求項27に記載の錠剤。

【請求項29】

100mgの(1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-6,6-ジメチル-3-[3-メチル-N-(トリフルオロアセチル)-L-バリル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド、246.67mgの微結晶性セルロース、123.33mgのラクトース水和物、15.00mgのクロスポビドン、5.00mgのコロイド状二酸化ケイ素、5.00mgの粒内ナトリウムステアシルフマル酸塩および5.00mgの粒外ナトリウムステアシルフマル酸塩を含む、請求項25に記載の錠剤。

【請求項30】

被覆されている、請求項29に記載の錠剤。

10

【請求項31】

150mgの(1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-6,6-ジメチル-3-[3-メチル-N-(トリフルオロアセチル)-L-バリル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド、370.00mgの微結晶性セルロース、185.00mgのラクトース水和物、22.50mgのクロスポビドン、7.50mgのコロイド状二酸化ケイ素、7.50mgの粒内ナトリウムステアシルフマル酸塩および7.50mgの粒外ナトリウムステアシルフマル酸塩を含む、請求項25に記載の錠剤。

【請求項32】

被覆されている、請求項31に記載の錠剤。

20

【請求項33】

250mgの(1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-6,6-ジメチル-3-[3-メチル-N-(トリフルオロアセチル)-L-バリル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミド、460.00mgの微結晶性セルロース、230.00mgのラクトース水和物、30.00mgのクロスポビドン、10.00mgのコロイド状二酸化ケイ素、10.00mgの粒内ナトリウムステアシルフマル酸塩および10.00mgの粒外ナトリウムステアシルフマル酸塩を含む、請求項25に記載の錠剤。

【請求項34】

被覆されている、請求項33に記載の錠剤。

30

【請求項35】

錠剤が、 -73.3 ± 0.1 ppmに化学シフトを有する ^{19}F 固体NMRピークならびに 31.0 ± 0.1 ppm、 27.9 ± 0.1 ppmおよび 178.9 ± 0.2 ppmに化学シフトを有する ^{13}C 固体NMRピークにより特徴づけられる(1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-6,6-ジメチル-3-[3-メチル-N-(トリフルオロアセチル)-L-バリル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミドを含む、請求項25に記載の医薬組成物。

【請求項36】

錠剤が、 -73.6 ± 0.1 ppmに化学シフトを有する ^{19}F 固体NMRピークならびに 26.9 ± 0.1 ppm、 21.6 ± 0.1 ppmおよび 41.5 ± 0.1 ppmの ^{13}C 固体NMRピークからなる群から選択される1つまたは複数のピークにより特徴づけられる(1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-6,6-ジメチル-3-[3-メチル-N-(トリフルオロアセチル)-L-バリル]-3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2-カルボキサミドを含む、請求項25に記載の医薬組成物。

40

【請求項37】

錠剤が、(1R, 2S, 5S)-N-{(1S)-1-シアノ-2-[(3S)-2-オキソピロリジン-3-イル]エチル}-6,6-ジメチル-3-[3-メチル-N-(

50

トリフルオロアセチル) - L - バリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド、メチル tert - ブチルエーテル溶媒和物を含む、請求項 25 に記載の医薬組成物。

【請求項 38】

(2 S , 4 R) - 4 - tert - ブチル - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 - { N - [(トリフルオロメチル) スルホニル] - L - バリル } ピペリジン - 2 - カルボキサミド；

(2 R , 4 S) - 4 - tert - ブチル - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 1 - { N - [(トリフルオロメチル) スルホニル] - L - バリル } ピペリジン - 2 - カルボキサミド；

3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル - (4 R) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 4 - (トリフルオロメチル) - L - プロリンアミド；

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (メチルカルバモイル) - L - バリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

メチル { (2 S) - 1 - [(1 R , 2 S , 5 S) - 2 - ({ (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } カルバモイル) - 6 , 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル] - 3 , 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル } カルバマート；

N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル - (4 R) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 4 - (トリフルオロメチル) - L - プロリンアミド；

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 S , 5 S , 6 R) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 S , 5 S , 6 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 - (ヒドロキシメチル) - 6 - メチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 3 - [3 - (ヒドロキシメチル) - N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル] - 6 , 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 R) - 2 , 5 - ジオキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - バリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [5 , 5 , 5 - トリフルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) ペンタノイル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド；

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 3 - [3 - シクロブチル - N - (トリフルオロアセチル)

10

20

30

40

50

- L - アラニル] - 6 , 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 3 - [3 - シクロブチル - N - (トリフルオロアセチル) - D - アラニル] - 6 , 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [3 - (ピリジン - 2 - イル) - N - (トリフルオロアセチル) - L - アラニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 3 - { N - [(4 - フルオロフェノキシ) アセチル] - 3 - メチル - L - バリル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド ;

3 - メチル - N - [(4 - メチルフェニル) アセチル] - L - バリル - (4 R) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 4 - (トリフルオロメチル) - L - プロリンアミド ;

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - N - (トリフルオロアセチル) - L - アラニル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド ;

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 3 - [(2 S) - 4 , 4 - ジフルオロ - 2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) プタノイル] - 6 , 6 - ジメチル - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド ; および

(1 R , 2 S , 5 S) - N - { (1 S) - 1 - シアノ - 2 - [(3 S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6 , 6 - ジメチル - 3 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセトアミド) - 3 - (トリフルオロメチル) ペンタノイル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド

からなる群から選択される化合物またはその溶媒和物もしくは水和物。

【請求項 39】

請求項 38 に記載の化合物またはその溶媒和物もしくは水和物、および薬学的に許容できる担体を含む医薬組成物。

【請求項 40】

患者においてコロナウイルス感染を処置するために用いられる、請求項 39 に記載の医薬組成物。

【請求項 41】

前記コロナウイルス感染が COVID - 19 である、請求項 40 に記載の医薬組成物。

【請求項 42】

構造

10

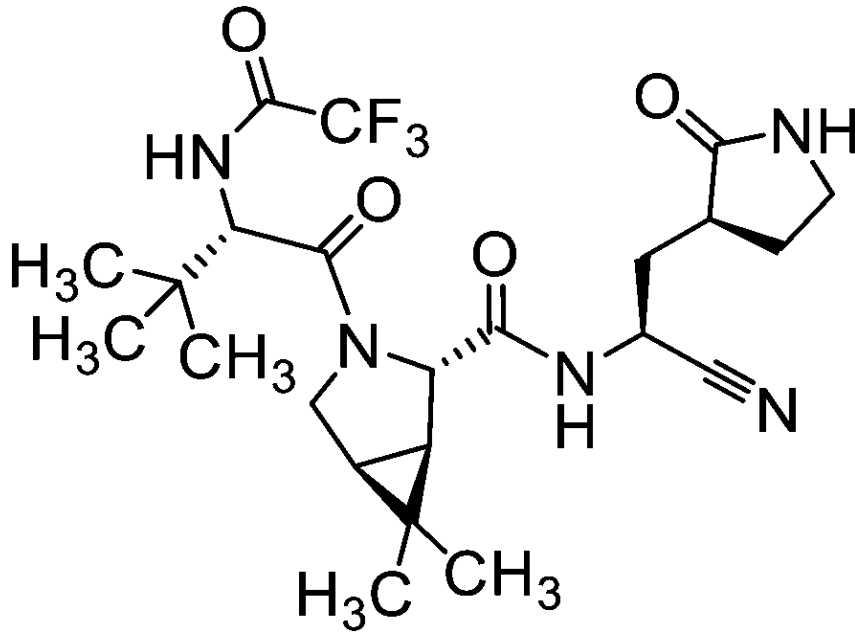
20

30

40

50

【化 7】



10

を有する化合物 (1R, 2S, 5S) - N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6, 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - パリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミド、およびリトナビルを含む組合せ。

20

【請求項 4 3】

(1R, 2S, 5S) - N - { (1S) - 1 - シアノ - 2 - [(3S) - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル] エチル } - 6, 6 - ジメチル - 3 - [3 - メチル - N - (トリフルオロアセチル) - L - パリル] - 3 - アザビシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 2 - カルボキサミドおよびリトナビルが、別々の剤形である、請求項 4 2 に記載の組合せ。

【請求項 4 4】

コロナウイルス感染を処置するために用いられる、請求項 4 2 または 4 3 に記載の組合せ。

30

【請求項 4 5】

前記コロナウイルス感染が COVID - 19 である、請求項 4 4 に記載の組合せ。

40

50