

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-517740

(P2024-517740A)

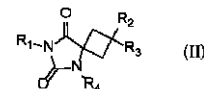
(43)公表日 令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	401/04 (2006.01)	C 0 7 D	401/04	C S P	4 C 0 5 0
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	31/14		4 C 0 6 3
A 6 1 K	31/4725(2006.01)	A 6 1 K	31/4725		4 C 0 6 5
C 0 7 D	401/06 (2006.01)	C 0 7 D	401/06		4 C 0 7 2
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14		4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全130頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-566500(P2023-566500)	(71)出願人	523405812		
(86)(22)出願日	令和4年4月29日(2022.4.29)		カールソン, ジェンス		
(85)翻訳文提出日	令和5年12月20日(2023.12.20)		スウェーデン王国 ウブサラ 7 5 6 5 1		
(86)国際出願番号	PCT/EP2022/061628		, スネルスタバーゲン 2 6 エル		
(87)国際公開番号	WO2022/229458	(71)出願人	523405823		
(87)国際公開日	令和4年11月3日(2022.11.3)		ダニエルソン, ヘレナ		
(31)優先権主張番号	2150555-7		スウェーデン王国 ウブサラ 7 5 2 2		
(32)優先日	令和3年4月30日(2021.4.30)		9, ノルランドガタン 3 4 イー		
(33)優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)	(71)出願人	523405834		
(31)優先権主張番号	2130172-6		ムーディ, リンドン		
(32)優先日	令和3年6月22日(2021.6.22)		スウェーデン王国 ウブサラ 7 5 4 2		
(33)優先権主張国・地域又は機関	スウェーデン(SE)	(71)出願人	523405845		
(31)優先権主張番号	2230036-2		サンドストレム, アンジャ		
			スウェーデン王国 ウブサラ 7 5 2 3		
		最終頁に続く	最終頁に続く		

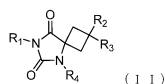
(54)【発明の名称】 置換ヒダントイン化合物、その調製方法、並びにコロナウイルス疾患の治療及び／又は予防におけるその使用

(57)【要約】

本開示は、式 (I I) の化合物を提供し、式中、 R_1 は、少なくとも1個の窒素原子を含む、任意選択的に置換された単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであり、他の可変要素は、本明細書で定義される通りである。化合物は、コロナウイルスメインプロテアーゼ (M^{PRO}) の阻害剤である。化合物の調製のための方法、及び化合物の使用、例えば、COVID-19などのコロナウイルス疾患の治療及び／又は予防における使用も、開示される。



【化1】



【選択図】

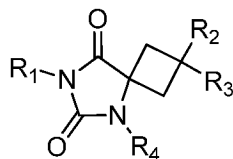
なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

【化 1】



式 I I

10

式中、

R_1 が、少なくとも 1 個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、3、又は 4 つの置換基で置換されており：

- a) 0、1、2、又は 3 つの F で置換された $C_1 - C_4$ アルキル、
- b) 0、1、2、又は 3 つの F で置換された $C_1 - C_4$ アルコキシ、
- c) CN、
- d) OH、
- e) オキソ、
- f) NO_2 、

20

g) NR_aR_b であって、式中、 R_a が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 R_b が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 $C_1 - C_4$ アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成する、 NR_aR_b 、

30

h) 5～6 員の単環式飽和、部分的不飽和、又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 $C_1 - C_4$ アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 R_b が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、各々が独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 $C_1 - C_4$ アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、H、 $C_1 - C_3$ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する

40

50

窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、5～6員の単環式飽和、部分的不飽和、又は芳香族のヘテロシクリル、

i) F、Cl、Br、I、

j) $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ であって、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、ヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され得、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a が、H、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 R_b が、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ から選択され、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、各々が独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ から選択され、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ 、

k) 0、1、2、3、又は4つの置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 NR_aR_b から選択され、式中、 R_a が、H、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 R_b が、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ から選択され、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ から選択され、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ であり、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_b$ 、 $C(=S)NR_aR_b$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_b$ から選択され、式中、 R_c が、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、

それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、フェニル、並びに

R₂が、以下からなる群から選択され：

a) H、

b) F、Cl、又はBr、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C₁－C₄アルキル、

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C₁－C₄アルキル、

10

20

30

40

50

10

20

30

50

シクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され得、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、各々が独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_c、

h) 単環式若しくは二環式(bicyclic)飽和、部分的不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、前記単環式又は二環式(bicyclic)ヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、ヘテロシクリル、

R₃が、以下からなる群から選択され：

a) F、Cl、又はBr、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、前記置

換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 $NRaRb$ から選択され、式中、Raが、H、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、Rbが、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、Ra及びRbが、各々独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はRa及びRbが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はRa及びRbが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、Ra及びRbが、各々独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はRa及びRbが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はRa及びRbが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、 C_1-C_4 アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルコキシであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和、又は芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 $NRaRb$ から選択され、式中、Raが、H、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、Rbが、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、Ra及びRbが、各々独立して、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はRa及びRbが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はRa及びRbが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、Rcが、H、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロ

10

20

30

40

50

シクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C₁－C₄アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つのF、Cl、Br、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されたC₃－C₆シクロアルキル、

e) 0、1、2、3、又は4つの置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、フェニル、

f) C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであって、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、ヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され得、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、各々が独立して、F、Cl、B

10

20

30

40

50

r、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_c、

10

g) 単環式又は二環式(bicyclic)飽和、部分的不飽和、又は芳香族のヘテロシクリルであって、前記単環式又は二環式(bicyclic)ヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、ヘテロシクリル、

20

30

並びに

R₄が、H、C₁－C₃アルキル、C₂－C₃アルケニル、又はC₂－C₃アルキニルであり、F、Cl、Br、OH、CF₃、オキソ、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルコキシ、フェニル、単環式又は二環式ヘテロシクリルからなる群から選択される0、1、2、又は3つの置換基で置換されており、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキ

40

50

ル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、NR_aR_bであり、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、

前記式(II)の化合物が、

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R₁が、少なくとも1個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は3つの置換基で置換されており：

- a) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁－C₄アルキル、
- b) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁－C₄アルコキシ、
- c) CN、
- d) OH、
- e) F、Cl、又はBr、
- f) オキソ又はNO₂、

g) NR_aR_b（式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁－C₃アルキルから選択される）、

h) 5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は2個の置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁－C₃アルキルから選択される、5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリル、

R₂が、以下からなる群から選択され、

- a) H
- b) F、Cl、又はBr、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、及びヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルキル、

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルコキシ、

e) 0、1、2、又は3つのF、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されたC₃－C₆シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Br、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択され、

g) 単環式又は二環式（bicyclic）飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、前記単環式又は二環式（bicyclic）ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、ハロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

R₃が、以下からなる群から選択され、

- a) F、Br、又はCl、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、前記置換基は、各々独立して、F、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されたC₃－C₆シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、フェニル、

並びに

f) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

又は

R₂及びR₃が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、C₃－C₆シクロアルキルを形成し、

並びに

R₄が、H又はC₁－C₃アルキルである、請求項1に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

R₁が、少なくとも1個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は3つの置換基で置換されており、

a) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁－C₄アルキル、

b) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁－C₄アルコキシ、

c) CN、

d) OH、

e) オキソ、

f) NO₂、

g) NR_aR_b（式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁－C₃アルキルから選択される）、

h) 5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は2個の置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁－C₃アルキルから選択される、5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリル、

R₂が、以下からなる群から選択され、

a) H

b) F、Cl、又はBr、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、及びヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルキル、

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、前記置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルコキシ、

e) 0、1、2、又は3つのF、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されたC₃－C₆シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、フェニル、

並びに

g) 単環式又は二環式(bicyclic)飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、前記単環式又は二環式(bicyclic)ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、ハロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

R₃が、以下からなる群から選択され、

a) F又はBr、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、前記置換基は、各々独立して、F、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

式中、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置

10

20

30

40

50

換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、フェニル、

並びに

f) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

10

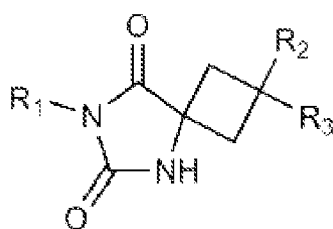
又は

R_2 及び R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、

R_4 が、Hであり、

それによって、式 I :

【化 2】



式 I

20

の化合物を提供する、請求項 2 に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

R_1 が、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピリミジン、ピラジン、及びモルホリンからなる群から選択されるか、又は

30

R_1 の少なくとも 1 つの窒素を含む前記二環式ヘテロシクリルが、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R_1 が、イソキノリニル、5-ブromo-4-メチルピリド-3-イル、4-メチルピリド-3-イル、5-フルオロピリド-3-イル、5-ブromoピリド-3-イル、4-トリフルオロメチルピリド-3-イル、3-トリフルオロメチルピリド-2-イル、N-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 4-テトラゾール-5-イル、6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-5-イル、5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] アゼピン-5-イル、及び 4-メチルフラザン-3-イルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 6】

R_1 が、0、1、2 つの置換基で置換されたピリド-3-イルであり、前記置換基は、各々独立して、 $C_1 - C_3$ アルキル、F、Cl、及び Br から選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 7】

R_1 が、0、1、2つの置換基で置換されたイソキノリン-4-イルであり、前記置換基は、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R_2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R_2 が、Hである、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 10】

R_3 が、

0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであり、前記置換基は、各々独立して、F、Cl、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルから選択される、又は

tert-ブチル、シクロブチル、又はフェニルから選択される、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

2-tert-ブチル-7-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

20

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンではない、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

30

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

40

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-プロモピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピ

50

- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-ブロモフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
7-(イソキノリン-4-イル)-2-(オートリル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(7-(イソキノリン-4-イル)-6, 8-ジオキソ-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-2-イル)ベンゾニトリル、
2-(3-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(4-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2, 6-ジクロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロチオフエン-3-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(3-クロロチオフエン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(3-ブロモチオフエン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
7-(イソキノリン-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(ベンジルオキシ)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロフェニル)-7-(フタラジン-1-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロフェニル)-7-(1, 6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロフェニル)-7-(2, 7-ナフチリジン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ
- [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリド [3, 4-b] ピラジン-8-イル)-5

- 、 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (5-フルオロイソキノリン-4-イル) -5, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (6-フルオロイソキノリン-4-イル) -5, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (7-フルオロイソキノリン-4-イル) -5, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-
 イル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7- (6-メトキシイソキノリン-4-イル) -5, 7-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7- (6-メチルイソキノリン-4-イル) -5, 7-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (6, 7, 8-トリフルオロイソキノリン-4-イ
 ル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (6- (ジメチルアミノ) -7, 8-ジフルオロイ
 ソキノリン-4-イル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 例えば、本明細書に記載の異性体 1、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (2-フルオロピリジン-3-イル) -5, 7-ジ
 アザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (4-イソプロピルピリジン-3-イル) -5, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 7- (4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ピリジン-3-イル) -2-
 - (2-クロロフェニル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン
 、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (5- (ジメチルアミノ) ピリジン-3-イル) -
 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (ピリミジン-5-イル) -5, 7-ジアザスピロ
 [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-プロモフェニル) -7- (イソキノリン-4-イル) -5-メチル-5, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-クロロフェニル) -7- (イソキノリン-4-イル) -5-メチル-5, 7-
 ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7- (イソキノリン-4-イル) -5-メチル-5, 7-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2- (2-シクロブチル-7- (イソキノリン-4-イル) -6, 8-ジオキソ-5,
 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-5-イル) アセトアミド、
 2-シクロブチル-5- ((2, 6-ジクロロピリジン-4-イル) メチル) -7- (イ
 ソキノリン-4-イル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン
 、
 2- (2-シクロブチル-7- (イソキノリン-4-イル) -6, 8-ジオキソ-5,
 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-5-イル) アセトニトリル、
 5-アリル-2-シクロブチル-7- (イソキノリン-4-イル) -5, 7-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-5-エチル-7- (イソキノリン-4-イル) -5, 7-ジアザス
 ピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7- (イソキノリン-4-イル) -5- (ピリジン-2-イルメチ
 ル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、
 5- ((1H-イミダゾール-2-イル) メチル) -2-シクロブチル-7- (イソキ
 ノリン-4-イル) -5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、
5-アセチル-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

5-(1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリダジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-フェノキシピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

7-(3-クロロイソキノリン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1, 6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(シンノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4, 5-c]ピリジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-5-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの1つ以上である、請求項1若しくは2に記載の化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩。

【請求項13】

(2S, 4S)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

10

20

30

40

50

(2 R, 4 R) - 2 - シクロブチル - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - フェニル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (5 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - tert - ブチル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (5 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - シクロブチル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (5 - プロモ - 4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - tert - ブチル - 7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - tert - ブチル - 7 - [(3 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル] - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (4 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - フェニル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - tert - ブチル - 7 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (5 - プロモピリジン - 3 - イル) - 2 - シクロブチル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - [4 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル] - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - フェニル - 7 - {[3 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] メチル} - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - tert - ブチル - 7 - (1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - (1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - [(1 - メチル - 2 - オキソピロリジン - 3 - イル) メチル] - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - [2 - オキソ - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピロリジン - 3 - イル] - 2 - フェニル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - フェニル - 7 - {[1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] メチル} - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - [(1 - メチル - 1 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 5 - イル) メチル] - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - [1 - (4 - メチル - 4 H - 1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル) エチル] - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - フェニル - 7 - {[1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1 H - 1, 2, 3, 4 - テトラゾール - 5 - イル] メチル} - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - tert - ブチル - 7 - {[6 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル] メチル} - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - {[6 - (トリフルオロメチル) - [1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - a] ピリジン - 3 - イル] メチル} - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタ

10

20

30

40

50

ン－６，８－ジオン、

２－フェニル－７－（{５Ｈ，６Ｈ，７Ｈ，８Ｈ，９Ｈ－〔１，２，４〕トリアゾロ〔４，３－ａ〕アゼピン－３－イル}メチル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－シクロブチル－７－〔（４－メチル－１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）メチル〕－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

のうちの１つ以上である、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物、又は上記化合物のうちのいずれか１つの薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

薬学的に許容される賦形剤、担体、及び／又は希釈剤と混合して、先行請求項のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、

10

薬学的組成物。

【請求項１５】

治療法における医薬として使用するための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、

あるいは

請求項１４に記載の薬学的組成物。

【請求項１６】

コロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び／又は予防において使用するための、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、あるいは、

20

請求項１４に記載の薬学的組成物。

【請求項１７】

前記疾患又は障害が、ＣＯＶＩＤ－１９である、請求項１６に記載の使用のための化合物又は薬学的組成物。

【請求項１８】

コロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び／又は予防のための医薬の製造のための、

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、あるいは

30

請求項１４に記載の薬学的組成物の使用。

【請求項１９】

前記疾患又は障害が、ＣＯＶＩＤ－１９である、請求項１８に記載の使用又は薬学的組成物。

【請求項２０】

コロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び／又は予防のための方法であって、治療有効量の

請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、あるいは

40

請求項１４に記載の薬学的組成物を、

それを必要とするヒト又は動物などの患者に投与するステップを含む、方法。

【請求項２１】

前記疾患又は障害が、ＣＯＶＩＤ－１９である、請求項２０に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本開示は、置換ヒダントイン誘導体に関する。より具体的には、本開示は、置換５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、その調製方法、並びにコロナウイルス疾患、例えば、ＣＯＶＩＤ－１９の治療及び／又は予防におけるコロナウイルスメインプロテアーゼ（略称Ｍ^{Pr}）の阻害剤としてのその使用に関する。

50

【背景技術】

【0002】

新型コロナウイルス疾患2019（略称COVID-19）は、重症急性呼吸器症候群コロナウイルス2（略称SARS-CoV-2）に起因する感染症である。SARS-CoV-2ウイルスは、この世代で最大の健康危機を引き起こし、COVID-19は、すでに世界中で300万人超の死者を出している。有望なワクチン接種の取り組みにもかかわらず、抗ウイルス薬は、将来のコロナウイルスの流行を制御するために重要となる可能性が高い。SARS-CoV-2は、最近の歴史の中で3番目の致命的なコロナウイルスであるため、引き続き流行し、我々の社会にとって大きな脅威となる可能性が高い。抗ウイルス剤が、感染した患者を治療するために、並びに感染するリスクが高い患者に予防的に投与するために必要である。

10

【0003】

特許文献1は、ウイルス複製の阻害剤に関する。好ましい実施形態は、ヒダントイン部分を含む、式(I)の化合物を提供する。

【0004】

非特許文献1（Nature, Vol. 258, 11 June 2020, 289）は、SARS-CoV-2からのMP^rの構造及びその阻害剤の発見に関する。結晶構造及びドッキングデータは、識別された薬物リードが、全てのコロナウイルス間で高度に保存されているSARS-CoV-2 MP^rの基質結合ポケットに結合することができることを示すことが述べられている。非特許文献2（ACS Comb. Sci. 2018, 20, 35-43）は、2, 2, 2-トリフルオロエチルカルバメート及びα-アミノエステルを*in situ*生成した反応によるヒダントインライブラリーの並行合成に関する。リード類似性基準（MW 200-350, cLogP 1-3）に従って設計された1158個のヒダントインのライブラリーが調製された。非特許文献3（J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 2905-2929）は、コロナウイルスに対する広域スペクトル活性を有するSARS-CoV-2メインプロテアーゼ阻害剤の識別のための超大規模バーチャルスクリーニングに関する。

20

【0005】

SARS-CoV-2ゲノムによってコードされるタンパク質の中で、キモトリプシン様メインプロテアーゼ（略称MP^r）が有望な薬物標的として浮上している。この酵素の阻害は、ウイルス複製にとって不可欠であるウイルスRNAの翻訳によって生成されるポリペプチドのプロセッシングをブロックする。2002年のSARS-CoV流行後、MP^rの阻害剤が識別され、これらのいくつかは最近、高度の相同性を示すSARS-CoV-2プロテアーゼに対して活性であることが確認された。しかしながら、これらのうちの多くは、限定された薬物類似性を有するペプチド模倣物又は無差別阻害剤であり得る、活性部位システインと反応する共有結合修飾因子である。したがって、好ましい生理化学的特性を有するMP^rの新規の非共有結合阻害剤が必要である。したがって、本開示の1つの目的は、SARS-CoV-2メインプロテアーゼ（MP^r）の阻害剤である化合物の提供である。

30

【先行技術文献】

40

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】国際公開WO2017/047146 A2号公報

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Nature, Vol. 258, 11 June 2020, 289

【非特許文献2】ACS Comb. Sci. 2018, 20, 35-43

【非特許文献3】J. Am. Chem. Soc. 2022, 144, 2905-2929

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

50

【 0 0 0 8 】

上述の必要性を満たすこと、及び／又はこれまでの既知の技術によって提供されていない利益及び態様を提供することが、本開示の目的である。

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 9 】

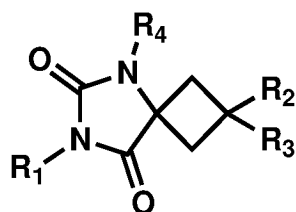
上述の目的は、添付の独立請求項 1、14、15、16、18、及び 20 に記載されるように、完全に又は少なくとも部分的に達成される。実施形態は、添付の従属特許請求の範囲及び以下の説明及び実施例に記載される。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 0 】

10

本開示は、式 I I の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供し；
【化 1】



式 I I

20

式中、

R₁ が、少なくとも 1 個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、3、又は 4 つの置換基で置換されており：

- a) 0、1、2、又は 3 つの F で置換された C₁ - C₄ アルキル、
- b) 0、1、2、又は 3 つの F で置換された C₁ - C₄ アルコキシ、
- c) CN、
- d) OH、
- e) オキソ、
- f) NO₂、

30

g) NR_a R_b であって、式中、R_a が、H、C₁ - C₃ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_b が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C(=O) R_c、C(=O) O R_c、C(=O) N R_a R_c、C(=S) N R_a R_c、C(=S) O R_c、C(=O) S R_c、S(=O)₂ R_c、S(=O) R_c、S(=O)₂ N R_a R_c から選択され、式中、R_c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及び N R_a R_b から選択され、式中、R_a 及び R_b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C(=O) R_c、C(=O) O R_c、C(=O) N R_a R_c、C(=S) N R_a R_c、C(=S) O R_c、C(=O) S R_c、S(=O)₂ R_c、S(=O) R_c、S(=O)₂ N R_a R_c から選択され、式中、R_c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成する、N R_a R_b、

40

h) 5～6 員の単環式飽和、部分的不飽和、又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及び N R_a R_b から選択され、式中、R_a が、H、C₁ - C₃ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_b が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C(=O) R_c、C(=O) O R_c、C(=O) N R_a R_c、C(=S) N R

50

a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々が独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及びN R a R b から選択され、式中、R a 及びR b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR a 及びR b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR a 及びR b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、5～6員の単環式飽和、部分的不飽和、又は芳香族のヘテロシクリル、

i) F、Cl、Br、I、

j) C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c であって、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、ヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され得、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及びN R a R b から選択され、式中、R a が、H、C₁ - C₃ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R b が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々が独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及びN R a R b から選択され、式中、R a 及びR b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR a 及びR b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR a 及びR b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c、

k) 0、1、2、3、又は4つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、N R a R b から選択され、式中、R a が、H、C₁ - C₃ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R b が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及びN R a R b から選択され、式中、R a 及びR b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR a 及びR b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR a 及びR b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R

10

20

30

40

50

c、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、フェニル、並びに

R_2 が、以下からなる群から選択され：

a) H 、

b) F 、 Cl 又は Br 、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであって、置換基は、各々独立して、 F 、 OH 、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 Rb が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員環の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、 C_1-C_4 アルキル、

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルコキシであって、置換基は、各々独立して、 F 、 OH 、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 $NRaRb$ から選択され、

10

20

30

40

50

式中、 R_a が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 R_b が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ であり、式中、 R_c が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は R_a 及び R_b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、 C_1-C_4 アルコキシ、

e) 0、1、2、又は3つの F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換された C_3-C_6 シクロアルキル、

f) 0、1、2、3、又は4つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 NR_aR_b から選択され、式中、 R_a が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 R_b が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、 $C(=S)NR_aR_c$ 、 $C(=S)OR_c$ 、 $C(=O)SR_c$ 、 $S(=O)_2R_c$ 、 $S(=O)R_c$ 、 $S(=O)_2NR_aR_c$ から選択され、式中、 R_c が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)R_c$ 、 $C(=O)OR_c$ 、 $C(=O)NR_aR_c$ 、

10

20

30

40

50

$C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、フェニル、

g) $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であって、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、ヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され得、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 Rb が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々が独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ 、

h) 単環式若しくは二環式(bicyclic)飽和、部分的不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式(bicyclic)ヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 Rb が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ 、

10

20

30

40

50

= S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成するか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成する、ヘテロシクリル、

R₃ が、以下からなる群から選択され：

a) F、Cl、又は Br、

b) 0、1、2、又は 3 つの置換基で置換された C₁ - C₄ アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、OH、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、単環式若しくは二環式飽和、部分的に不飽和若しくは芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は 4 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、N R a R b から選択され、式中、R a が、H、C₁ - C₃ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R b が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及び N R a R b から選択され、式中、R a 及び R b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成するか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成し、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c であり、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及び N R a R b から選択され、式中、R a 及び R b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成するか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成する、C₁ - C₄ アルキル、

c) 0、1、2、又は 3 つの置換基で置換された C₁ - C₄ アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、OH、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和、又は芳香族のヘテロシクリルであって、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は 4 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、N R a R b から選択され、式中、R a が、H、C₁ - C₃ アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R b が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁ - C₄ アルキル、及び N R a R b から選択され、式中、R a 及び R b が、各々独立して、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、C (=O) R c、C (=O) O R c、C (=O) N R a R c、C (=S) N R a R c、C (=S) O R c、C (=O) S R c、S (=O)₂ R c、S (=O) R c、S (=O)₂ N R a R c から選択され、式中、R c が、H、C₁ - C₃ アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成するか、又は R a 及び R b が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4 ~ 6 員の複素環を形成する、C₁ - C₄ アルコキシ、

10

20

30

40

50

$=O$) $NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成し、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成する、 C_1-C_4 アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つの F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換された C_3-C_6 シクロアルキル、

e) 0、1、2、3、又は4つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、 $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、及びシクロプロピルから選択され、 Rb が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員環の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員複素環を形成し、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であり、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 Br 、 OH 、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び $NRaRb$ から選択され、式中、 Ra 及び Rb が、各々独立して、 H 、 C_1-C_3 アルキル、アリール、 $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ から選択され、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであるか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員環の複素環を形成するか、又は Ra 及び Rb が、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員環の複素環を形成する、フェニル、

f) $C(=O)Rc$ 、 $C(=O)ORc$ 、 $C(=O)NRaRc$ 、 $C(=S)NRaRc$ 、 $C(=S)ORc$ 、 $C(=O)SRc$ 、 $S(=O)_2Rc$ 、 $S(=O)Rc$ 、 $S(=O)_2NRaRc$ であって、式中、 Rc が、 H 、 C_1-C_3 アルキル、フェニル、ヘテ

ロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され得、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、各々が独立して、置換基は、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_c、

g) 単環式又は二環式(bicyclic)飽和、部分的不飽和、又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式(bicyclic)ヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は2つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成するか、又はR_a及びR_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6員の複素環を形成する、ヘテロシクリル、並びに

R₄が、H、C₁－C₃アルキル、C₂－C₃アルケニル、又はC₂－C₃アルキニルであり、F、Cl、Br、OH、CF₃、オキソ、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルコキシ、フェニル、単環式又は二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され

る 0、1、2、又は 3 つの置換基で置換されており、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、2、3、又は 4 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、NR_aR_bから選択され、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及び NR_aR_bから選択され、式中、R_a及び R_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a及び R_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は R_a及び R_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成し、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cであり、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルから選択され、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及び NR_aR_bから選択され、式中、R_a及び R_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、ヘテロシクリルであるか、又は R_a及び R_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成する、NR_aR_bであり、式中、R_aが、H、C₁－C₃アルキル、及びシクロプロピルから選択され、R_bが、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであり、式中、フェニル及びヘテロシクリルが、0、1、又は 2 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、Br、OH、CF₃、C₁－C₄アルキル、及び NR_aR_bから選択され、R_a及び R_bが、各々独立して、H、C₁－C₃アルキル、アリール、C(=O)R_c、C(=O)OR_c、C(=O)NR_aR_c、C(=S)NR_aR_c、C(=S)OR_c、C(=O)SR_c、S(=O)₂R_c、S(=O)R_c、S(=O)₂NR_aR_cから選択され、式中、R_cが、H、C₁－C₃アルキル、フェニル、又はヘテロシクリルであるか、又は R_a及び R_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成するか、又は R_a及び R_bが、それらが結合する窒素原子と一緒に結合し、4～6 員の複素環を形成し、

式 I I の化合物が、

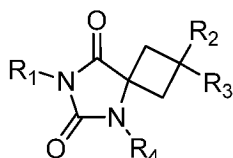
- 2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は
- 2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は
- 2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩、又は
- 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は
- 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]

-] オクタン-6, 8-ジオンの立体異性体、又は
 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]
] オクタン-6, 8-ジオンの塩ではない。

【0011】

式ⅠⅠの化合物は、式ⅠⅠⅠaの化合物又はその薬学的に許容される塩であり得る。したがって、式ⅠⅠⅠaの化合物又はその薬学的に許容される塩が提供され、

【化2】



式ⅠⅠⅠa

10

式中、

R_1 が、少なくとも1個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は3つの置換基で置換されており：

- 0、1、2、又は3つのFで置換された C_1-C_4 アルキル、
- 0、1、2、又は3つのFで置換された C_1-C_4 アルコキシ、
- CN、
- OH、
- F、Cl、又はBr、
- オキソ又は NO_2 、

20

g) NR_aR_b (式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H及び C_1-C_3 アルキルから選択される)、

h) 5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は2個の置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、 CF_3 、 C_1-C_4 アルキル、及び NR_aR_b から選択され、式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H及び C_1-C_3 アルキルから選択される、5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリル、

30

R_2 が、以下からなる群から選択され：

- H
- F、Cl、又はBr、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、及びヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルキル、

40

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルコキシ、

- 0、1、2、又は3つのF、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-

50

C₄ アルコキシ、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルで置換された C₃ - C₆ シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Br、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₄ シクロアルキル、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルから選択される、フェニル、及び

g) 単環式又は二環式 (bicyclic) 飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式 (bicyclic) ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つの F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₄ シクロアルキル、ハロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

R₃ が、以下からなる群から選択され、

a) F、Br、又は Cl、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C₁ - C₄ アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルから選択される、C₁ - C₄ アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C₁ - C₄ アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、C₃ - C₆ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルから選択される、C₁ - C₄ アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つの F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルで置換された C₃ - C₆ シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₄ シクロアルキル、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルから選択される、フェニル、及び

f) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つの F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁ - C₄ アルキル、C₁ - C₄ アルコキシ、C₃ - C₄ シクロアルキル、フルオロ C₁ - C₄ アルキル、ヒドロキシ C₁ - C₄ アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

又は

R₂ 及び R₃ が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、C₃ - C₆ シクロアルキルを形成し、

R₄ が、H又は C₁ - C₃ アルキルであり、

式 I I I a の化合物が、

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

10

20

30

40

50

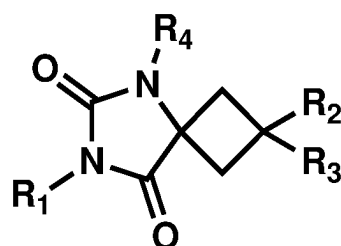
- 2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩、又は
- 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は
- 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は
- 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩ではない。

【0012】

更に、式ⅠⅠの化合物は、式ⅠⅠⅠbの化合物又はその薬学的に許容される塩であり得る。したがって、式ⅠⅠⅠbの化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物が提供され、

10

【化3】



式ⅠⅠⅠb

20

式中、

R₁が、少なくとも1個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は3つの置換基で置換されており：

- 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁-C₄アルキル、
- 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁-C₄アルコキシ、
- CN、
- OH、
- F、Cl、Br

30

g) NR_aR_b（式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁-C₃アルキルから選択される）、

h) 5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は2個の置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁-C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁-C₃アルキルから選択される、5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリル、

R₂が、以下からなる群から選択され、

40

- H、
- F、Cl、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁-C₄アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、OH、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁-C₄アルキル、C₁-C₄アルコキシ、フルオロC₁-C₄アルキル、及びヒドロキシC₁-C₄アルキルから選択される、C₁-C₄アルキル、

- 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁-C₄アルコキシであって、置

50

換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルコキシ、

e) 0、1、2、又は3つのF、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換された C_3-C_6 シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Br、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、フェニル、及び

g) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、ハロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

R₃が、以下からなる群から選択され：

a) F又はCl、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換された C_3-C_6 シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、フェニル、並びに

f) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

又は

R₂及びR₃が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

R₄が、H又は C_1-C_3 アルキルであり、

式ⅠⅠⅠの化合物が、

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

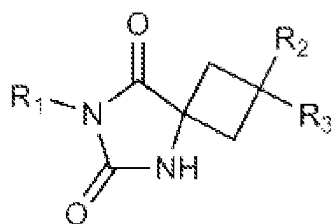
2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩ではない。

10

【0013】

式ⅠⅠの化合物は、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩であり得る。本開示の実施形態は、式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供し：

【化4】



20

式中、

R₁が、少なくとも1個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は3つの置換基で置換されており：

a) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁-C₄アルキル、

b) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁-C₄アルコキシ、

c) CN、

d) OH、

e) オキソ、

f) NO₂、

g) NR_aR_b（式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁-C₃アルキルから選択される）、

h) 5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、0、1、又は2個の置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CF₃、C₁-C₄アルキル、及びNR_aR_bから選択され、式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁-C₃アルキルから選択される、5～6員の単環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリル、

30

40

並びに

R₂が、以下からなる群から選択され：

a) H、

b) F、Cl、又はBr、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁-C₄アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、OH、C₃-C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で

50

置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、及びヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルキル、

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、OH、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルコキシ、

e) 0、1、2、又は3つのF、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されたC₃－C₆シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、フェニル、
並びに

g) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、ハロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、
R₃が、以下からなる群から選択され、

a) Brの場合、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたC₁－C₄アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、C₃－C₆シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、C₁－C₄アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されたC₃－C₆シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルから選択される、フェニル、
並びに

f) 単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、NO₂、C₁－C₄アルキル、C₁－C₄アルコキシ、C₃－C₄シクロアルキル、フルオロC₁－C₄アルキル、ヒドロキシC₁－C₄アルキルで置換されている、ヘテロシク

10

20

30

40

50

リル、
又は

R_2 及び R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、
式 I の化合物が、

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供する。

【0014】

要約、明細書、及び特許請求の範囲などの本文書全体で使用される用語及び表現は、別途指示がない限り、以下のように本明細書で定義されるように解釈されるものとする。各用語の意味は、各出現において独立している。本明細書で使用される用語又は表現は、明示的に定義されていないものは、本開示及び文脈に照らして当該技術分野で使用されるその通常の意味を有すると解釈されるものとする。以下の用語及び表現の定義は、本文書全体に適用されるものとする。

【0015】

「 C_1-C_n アルキル」（ここで、 n は、1 以上の整数である）という用語は、1～ n 個の炭素原子の直鎖又は分岐鎖の飽和アルキル鎖を示す。例えば、 C_1-C_4 アルキルは、1 個、2 個、3 個、又は 4 個の炭素原子を有するアルキル鎖を意味し、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、sec-ブチル、及び tert-ブチルを含む。同様に、 C_1-C_3 アルキルという用語には、メチル、エチル、 n -プロピル、及びイソプロピルが含まれる。

【0016】

「フルオロ C_1-C_n アルコキシ」（ここで、 n は、1 以上の整数である）という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも 1 個の C 原子が、1 個、2 個、又は 3 個のフッ素原子で置換されている、上記で定義されるフルオロ C_1-C_n アルコキシを表す。例えば、「フルオロ C_1-C_n アルコキシ」には、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、フルオロメトキシ、及びトリフルオロエトキシが含まれるが、これらに限定されない。

【0017】

「 C_1-C_n アルコキシ」（ここで、 n は、1 以上の整数である）という用語は、酸素原子に結合している、上記に定義される C_1-C_n アルキル基を示す。例えば、「 C_1-C_4 アルコキシ」には、メトキシ、エトキシ、 n -プロポキシ、イソプロポキシ、及びブトキシが含まれるが、これらに限定されない。

【0018】

「 C_3-C_n シクロアルキル」（ここで、 n は、3 以上の整数である）という用語は、3～ n 個の炭素原子で構成される飽和又は不飽和の非芳香族単環式環を示す。例えば、「 C_3-C_6 シクロアルキル」には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが含まれる。「 C_3-C_4 シクロアルキル」は、シクロプロピル及びシクロブチルを含むと理解される。

【0019】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ C_1-C_n アルキル」(ここで、 n は、1以上の整数である)という用語は、少なくとも1個のC原子が1つのヒドロキシ基で置換されている、上記で定義される C_1-C_n アルキルを表す。典型的なヒドロキシ C_1-C_n アルキル基は、1個のC原子が1つのヒドロキシ基で置換されている C_1-C_n アルキルである。例示的なヒドロキシ C_1-C_n アルキルは、ヒドロキシメチル及びヒドロキシエチルなどのヒドロキシ C_1-C_4 アルキルを含む。

【0020】

「フルオロ C_1-C_n アルキル」(ここで、 n は、1以上の整数である)という用語は、本明細書で使用される場合、上記で定義される C_1-C_n アルキルを表し、少なくとも1個のC原子は、1個、2個、又は3個のフルオロ原子で置換されている。典型的なフルオロ C_1-C_n アルキル基は、 C_1-C_n アルキルであり、1個のC原子は、1個、2個、又は3個のフルオロ原子で置換されている。例示的なフルオロ C_1-C_n アルキル基としては、フルオロメチル、ジフルオロメチル、及びトリフルオロメチルなどのフルオロ C_1-C_4 アルキルが挙げられる。

10

【0021】

「 C_2-C_n アルケニル」(ここで、 n は、2以上の整数である)という用語は、基又は基の一部として本明細書で使用される場合、飽和炭素-炭素結合及び少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有し、2～ n 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素ラジカルを示す。例示的なアルケニル基としては、1-プロペニル、2-プロペニル(又はアリル)、イソプロペニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0022】

「 C_2-C_n アルキニル」(ここで、 n は、2以上の整数である)という用語は、基又は基の一部として本明細書で使用される場合、飽和炭素-炭素結合及び少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有し、2～ n 個の炭素原子を有する直鎖又は分岐鎖の炭化水素ラジカルを示す。例示的なアルキニル基としては、エチニル、プロピニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

「オキソ」という用語は、二重結合酸素、すなわち炭素原子に結合したときにカルボニル部分を形成すること、及び1個又は2個のオキソ基がそれぞれ硫黄原子に結合したときにスルホキシド又はスルホンを示す。「オキソ」という基は、原子価が許容する場合にのみ置換基として存在することができることに留意されたい。

30

【0024】

「単環式ヘテロシクリル」という用語は、3員、4員、5員、又は6員の飽和又は不飽和複素環を意図する。例えば、単環式ヘテロシクリルは、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、ピロール、イミダゾリン、ピラゾリジン、イソキサゾリジン、チアゾリジン、イソチアゾリジン、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、ピペリジン、ピリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、チオフエン、フラン、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラヒドロフラン、ジヒドロフランなどであり得る。

40

【0025】

本明細書で使用される場合、「二環式ヘテロシクリル」という用語は、2つの環が1個、2個、又はそれ以上の原子を共有し、当該環系が6～14個の原子、好ましくは6～10個の原子で構成される、一緒に連結された2つの環の安定な環系を意図する。環系は、炭素原子と、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1個以上のヘテロ原子と、を含む。二環式ヘテロシクリルの例としては、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサゾリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾチアジノリル、ベンゾイソチアジノリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾ-1,2,3-トリアゾリル、ベンゾ-1,2,4-トリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾピリミジル、ベンゾピリダジニル、ベンゾ

50

ピリダジニル、ベンゾピラゾリル、フタラジニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

「ヘテロシクリル」という用語は、上記に定義される単環式ヘテロシクリル及び二環式ヘテロシクリルを含むことが意図される。

【0027】

「置換された」という用語は、分子又は分子の一部において、少なくとも1個の水素原子が置換基で置き換えられていることを指す。

【0028】

本明細書に記載のR₁の少なくとも1つの窒素を含む単環式ヘテロシクリルは、限定されないが、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピリミジン、ピラジン、及びモルホリンからなる群から選択され得るか、又は本明細書に記載のR₁の少なくとも1つの窒素を含む二環式ヘテロシクリルは、限定されないが、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、及びイソキノリニル、特にイソキノリニル、フタラジニルからなる群から選択され得る。

10

【0029】

例えば、本明細書に記載のR₁は、5-ブロモ-4-メチルピリド-3-イル、4-メチルピリド-3-イル、5-フルオロピリド-3-イル、5-ブromoピリド-3-イル、4-トリフルオロメチルピリド-3-イル、3-トリフルオロメチルピリド-2-イル、N-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 4-テトラゾール-5-イル、6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-5-イル、5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-5-イル、及び4-メチルフラザン-3-イルからなる群から選択されるか、又は本明細書に記載のR₁の少なくとも1つの窒素を含む二環式ヘテロシクリルは、インドリル、イソインドリル、ベンズイミダゾリル、キノリニル、及びイソキノリニル、特にイソキノリニル、フタラジニルからなる群から選択され得るが、これらに限定されない。

20

30

【0030】

更に、本明細書に記載のR₁は、5-フルオロイソキノリン-4-イル、6-フルオロイソキノリン-4-イル、7-フルオロイソキノリン-4-イル、6, 7, 8-トリフルオロイソキノリン-4-イル、6-(ジメチルアミノ)-7, 8-ジフルオロイソキノリン-4-イル、6-メトキシイソキノリン-4-イル、6-メチルイソキノリン-4-イル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル、フタリジン-1-イル、1, 6-ナフチリジン-8-イル、2, 7-ナフチリジン-4-イル、ピリド[3, 4-b]ピラジン-8-イル、4-メチルピリジン-3-イル、4-イソプロピルピリジン-3-イル、5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル、5-ブromoピリジン-3-イル、5-フルオロピリジン-3-イル、2-フルオロピリジン-3-イル、5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル、(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル、3-メチルピリジン-2-イル、及びピリミジン-5-イルからなる群から選択され得る。

40

【0031】

可変要素の定義で使用されるラジカルには、別途指示がない限り、可能性のある全ての異性体が含まれる。例えば、ピリジルは、2-ピリジル、3-ピリジル、及び4-ピリジルを含み、ペンチルは、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチルなどを含む。

【0032】

式II又はIIIの化合物の1つの構成において、R₄は、Hである。

50

【0033】

式Ⅰ、式Ⅱ、式ⅡⅡa、又は式ⅡⅡbの化合物などの本明細書に記載の化合物の1つの構成において、 R_1 は、0、1、2つの置換基で置換されたピリド-3-イルであり、置換基は、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される。

【0034】

式Ⅰ、式Ⅱ、式ⅡⅡa、又は式ⅡⅡbの化合物などの本明細書に記載の化合物の代替的な構成において、 R_1 は、0、1、2つの置換基で置換されたイソキノリ-4-イルであり、置換基は、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される。

10

【0035】

式Ⅰ、式Ⅱ、式ⅡⅡa、又は式ⅡⅡbの化合物などの本明細書に記載の化合物の代替的な構成において、 R_1 は、0、1、2、3、又は4つの置換基で置換されたイソキノリン-4-イルであり、置換基は、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択されるか、又は環炭素は、窒素原子で置き換えられる。

【0036】

本明細書に記載の R_2 は、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、F、Cl、及びBrからなる群から選択され得る。例えば、 R_2 は、Hであり得る。更に、 R_2 は、メチルであり得る。

【0037】

20

本明細書に記載の R_3 は、0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであり得、置換基は、各々独立して、F、Cl、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択される。例えば、 R_3 は、tert-ブチル、シクロブチル、又はフェニルであり得る。

【0038】

式Ⅰ、式Ⅱ、式ⅡⅡa、又は式ⅡⅡbの化合物などの本明細書に記載の化合物の構成において、 R_3 は、F、Cl、Br、CN、 CF_3 、OMe、Meからなる群から選択される0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルである。

【0039】

更に、 R_3 は、シクロブチル、tert-ブチル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2,6-ジクロロフェニル、2-クロロ-3-フルオロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2-クロロ-5-フルオロフェニル、2-クロロ-6-フルオロフェニル、2-ブロモフェニル、2-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-メトキシフェニル、2-(トリフルオロメチル)フェニル、o-シアノフェニル、o-トリル、3-クロロチオフェン-2-イル、3-ブロモチオフェン-2-イル、2-クロロチオフェン-3-イル、1H-ピラゾール-1-イル、1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル、及びベンジルオキシからなる群から選択され得る。

30

【0040】

式Ⅱ、式ⅡⅡa、又は式ⅡⅡbの化合物などの本明細書に記載の化合物の1つの構成において、 R_4 は、 C_1-C_3 アルキルであり、F、Cl、OH、 CF_3 、オキソ、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルコキシからなる群から選択される0、1、2、又は3つの置換基で置換され得る。

40

【0041】

更に、 R_4 は、水素、メチル、エチル、アリル、シアノメチル、2,6-ジクロロピリジン-4-イル、ピリジン-2-イルメチル、1H-イミダゾール-2-イル、1H-ピラゾール-5-イル、2-オキソ-ピロリジン-1-イル、アセチル、2-オキソ-2-アミノ-フェニル、及び2-オキソ-2-(ピリジン-2-イル)エチルからなる群から選択され得る。

【0042】

50

本開示はまた、本明細書に記載の化合物であって、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば異性体2、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-ブromo-4-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-ブromo-4-メチルピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-ブromo-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-ブromoピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

2-(2-ブromoフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2-(2-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-(o-トリル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(7-(イソキノリン-4-イル)-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ベンゾニトリル、

2-(3-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(4-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

2-(4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

2-(2,6-ジクロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若し

10

20

30

40

50

くは 2、

2 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 1 若しくは 2、

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - フェニル - 5 , 7 - ジアザスピロ
[3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロチオフエン - 3 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7
- ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体
1 若しくは 2、

2 - (3 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7
- ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体
1 若しくは 2、

2 - (3 - ブロモチオフエン - 2 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7
- ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体
1 若しくは 2、

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 , 7 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (1 - ベンジル - 1 H - 1 , 2 , 3 - トリアゾール - 4 - イル) - 7 - (イソキノ
リン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば
、本明細書に記載の異性体 1、

2 - (ベンジルオキシ) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4]
[3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (フタラジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ
[3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 4 9、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (1 , 6 - ナフチリジン - 8 - イル) - 5 , 7 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (2 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (ピリド [3 , 4 - b] ピラジン - 8 - イル) - 5
, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (5 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7
- ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (6 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7
- ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (7 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7
- ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 4
- イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - (6 - メトキシイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザス
ピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - (6 - メチルイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザス

10

20

30

40

50

ロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(6, 7, 8-トリフルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(6-(ジメチルアミノ)-7, 8-ジフルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリミジン-5-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-ブromoフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-6, 8-ジオキソ-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-5-イル)アセトアミド、

2-シクロブチル-5-(2, 6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-6, 8-ジオキソ-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-5-イル)アセトニトリル、

5-アリル-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-5-エチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

5-(1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

5-アセチル-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

5-(1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリダジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-フェノキシピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-

10

20

30

40

50

メチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

7-(5-プロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(3-クロロイソキノリン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1, 6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(シンノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0043】

本開示は、式 I の化合物であって、

(2s, 4s)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

(2r, 4r)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オ

10

20

30

40

50

クタン-6, 8-ジオン、

7-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(3-メチルピリジン-2-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4-2-オキソピロリジン] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン

2-シクロブチル-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-[2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[1-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)エチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-3-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ

10

20

30

40

50

[4, 3-a] ピリジン-3-イル}メチル}-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4] トリアゾロ[4, 3-a] アゼピン-3-イル}メチル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩を提供する。

【0044】

10

本開示は、以下のうちの1つ以上である、式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する：

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

20

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

30

2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン。

【0045】

更に、本開示は、式Iの化合物であって、

40

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1, 2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリダジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-フェノキシピリジン-3-イル)-5, 7-

50

ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、異性体 1、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、異性体 2、

7-(5-ブromo-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(3-クロロイソキノリン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4, 5-ジフルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1, 6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(シンノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン異性体 1、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供する。

【0046】

更に、本開示は、式 I 又は式 II の化合物であって、

2-(3-ブromochiofen-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(3-クロロチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(フタラジン-1-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

10

20

30

40

50

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (6 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピ
ロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン異性体 2

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - フェニル - 5 , 7 - ジアザスピロ
[3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピ
ロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2 - (2 - クロロチオフエン - 3 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体
2、

2 - (3 - ブロモチオフエン - 2 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体
1、

2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 2、

2 - (7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4]
オクタン - 2 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 1、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 2、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピ
ロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5 , 7 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 ,
7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性
体 2、

2 - (2 , 6 - ジクロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジア
ザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2 - (3 - クロロチオフエン - 2 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体
1、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (7 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 -
ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - (2 - (トリフルオロメチル) フェニル) - 5
, 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (1 , 6 - ナフチリジン - 8 - イル) - 5 , 7 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (2 , 7 - ナフチリジン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジ
アザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロイソキノリン - 4
- イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

10

20

30

40

50

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (2 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (5 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

7 - (4 - (1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - クロロフェニル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (4 - イソプロピルピリジン - 3 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩若しくは組成物を提供する。

10

【0047】

本開示はまた、化合物であって、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2 - (7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 6, 8 - ジオキソ - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) ベンゾニトリル、

20

2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - フェニル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2 - (3 - ブロモチオフェン - 2 - イル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

30

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (フタラジン - 1 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体49、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (6 - フルオロイソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩も提供する。

40

【0048】

本開示はまた、化合物であって、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 6, 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2 - (7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 6, 8 - ジオキソ - 5, 7 - ジアザスピロ [3. 4] オクタン - 2 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5, 7 -

50

7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2-(3-クロロチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2-(3-ブロモチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0049】

本開示はまた、化合物であって、

2-(2-クロロフェニル)-7-(フタラジン-1-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 49、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1,6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2,7-ナフチリジン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリド [3,4-b] ピラジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(1,6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0050】

本開示はまた、化合物であって、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(6-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(7-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(6-メトキシイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許

10

20

30

40

50

容される塩も提供する。

【0051】

本開示はまた、化合物であって、

2-(2-クロロフェニル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0052】

本開示はまた、化合物であって、

2-(2-クロロチオフェン-3-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2-(3-クロロチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2-(3-ブromochioフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリダジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0053】

本開示はまた、化合物であって、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体1若しくは2、

2-シクロブチル-7-(6-メトキシイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

のうちの1つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0054】

10

20

30

40

50

本開示はまた、化合物であって、

7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 2 - フェニル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 2 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩も提供する。

【 0 0 5 5 】

本開示はまた、化合物であって、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - シクロブチル - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 - メチル - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、

2 - (2 - シクロブチル - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 5 - イル) アセトアミド、

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩も提供する。

【 0 0 5 6 】

本開示はまた、化合物であって、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 2、

2 - (2 - ブロモフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2 - (7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 6 , 8 - ジオキソ - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 2 - イル) ベンゾニトリル、

2 - (2 - クロロ - 4 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロ - 5 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) - 7 - (イソキノリン - 4 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (フタラジン - 1 - イル) - 5 , 7 - ジアザスピロ [3 . 4] オクタン - 6 , 8 - ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 4 9、

2 - (2 - クロロフェニル) - 7 - (1 , 6 - ナフチリジン - 8 - イル) - 5 , 7 - ジ

10

20

30

40

50

アザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(6-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1

、

のうちの 1 つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか 1 つの薬学的に許容される塩も提供する。

【0057】

本開示はまた、2-(2-ブロモフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体 1 若しくは 2 又はその薬学的に許容される塩も提供する。

10

【0058】

本開示はまた、化合物であって、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-(3-メチルフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

20

2-(1H-インドール-7-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フルオロ-7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-{3H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン-7-イル}-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

30

7-(2-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-1-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(1H-1, 3-ベンゾジアゾール-1-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(1H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

40

7-(5-メチル-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(4-フルオロ-1, 2-ベンゾオキサゾール-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(3-フルオロイソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-2-フルオロ-7-(イソキノリン-4-イル)-5,

50

- 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-
 ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(メトキシメチ
 ル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-(2-クロロフェニル)-7-(3, 4-ジヒドロ-2H-ピリド [4, 3-b]
 [1, 4] オキサジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-
 ジオン、
 2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1
 , 6-ナフチリジン-8-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-
 ジオン、
 7-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-クロ
 ロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-(2-クロロフェニル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾロ [4, 3-c] ピリ
 ジン-7-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-(トリフルオロ
 メチル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5, 7-
 ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-フェニル-7-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-5,
 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-tert-ブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5,
 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5, 7-
 ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-[(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]
 -5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 7-[2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]
 -2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾー
 ル-2-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル
)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-[1-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-
 イル)エチル]-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 3,
 4-テトラゾール-5-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-
 6, 8-ジオン、
 2-tert-ブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリア
 ザゾロ [4, 3-a] ピリジン-3-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オ
 クタン-6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4] トリアゾロ
 [4, 3-a] ピリジン-3-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタ
 ン-6, 8-ジオン、
 2-フェニル-7-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4] トリアゾロ [4,
 3-a] アゼピン-3-イル}メチル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン
 -6, 8-ジオン、
 2-シクロブチル-7-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)
 メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、
 2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル

）ピリジン－３－イル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、
２－（２－クロロフェニル）－７－（２－オキソ－５－（トリフルオロメチル）－１，
２－ジヒドロピリジン－３－イル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－
ジオン、

２－（２－クロロフェニル）－７－（４－（３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）
ピリジン－３－イル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、
のうちの１つ以上である、化合物、又は上記の化合物のうちのいずれか１つの薬学的に許
容される塩も提供する。

【００５９】

式Ⅰ、式Ⅱ、又は式Ⅲの化合物などの本明細書に記載の化合物は、以下の化合物
のうちの１つ以上、又はその薬学的に許容される塩を含む場合、又は含まない場合がある
。

２－tert－ブチル－７－〔（３－メチルピリジン－２－イル）メチル〕－５，７－
ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

７－（イソキノリン－４－イル）－２－（オトリル）－５，７－ジアザスピロ〔３．
４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－（３－クロロフェニル）－７－（イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザスピ
ロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－（４－クロロフェニル）－７－（イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザスピ
ロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体２、

７－（イソキノリン－４－イル）－２－メチル－２－フェニル－５，７－ジアザスピロ
〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体１若しくは２、

２－（１－ベンジル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）－７－（イソキノ
リン－４－イル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、例えば
、本明細書に記載の異性体１、

２－（ベンジルオキシ）－７－（イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザスピロ〔
３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－（２－クロロフェニル）－７－（６，７，８－トリフルオロイソキノリン－４－イル）
－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、例えば、本明細書に
記載の異性体１若しくは２、

２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－５－メチル－５，７－ジアザス
ピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－（２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－６，８－ジオキソ－５，
７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－５－イル）アセトアミド、

２－シクロブチル－５－（（２，６－ジクロロピリジン－４－イル）メチル）－７－（
イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン
、

２－（２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－６，８－ジオキソ－５，
７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－５－イル）アセトニトリル、

５－アリル－２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザス
ピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－シクロブチル－５－エチル－７－（イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザス
ピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－５－（ピリジン－２－イルメチ
ル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

５－（（１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メチル）－２－シクロブチル－７－（イソキ
ノリン－４－イル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－５－（（２－オキソピロリジン
－１－イル）メチル）－５，７－ジアザスピロ〔３．４〕オクタン－６，８－ジオン、

５－アセチル－２－シクロブチル－７－（イソキノリン－４－イル）－５，７－ジアザ

10

20

30

40

50

スピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

5-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(4-フェノキシピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

7-(3-クロロイソキノリン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-(2-クロロフェニル)-7-(シンノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、

ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、

2-(2-クロロフェニル)-7-(イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-5-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2。

【0060】

更に、本開示は、化合物2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6, 8-ジオン、例えば、本明細書に記載の異性体2、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0061】

本明細書に記載の式I、式II、式II Ia、若しくは式II Ibの化合物、又はその薬学的に許容される塩は、鏡像異性体、(-)-鏡像異性体及び/又は(+)-鏡像異性体の混合物として提供され得る。例えば、本明細書に記載の式I、式II、式II Ia、若しくは式II Ibの化合物、又はその薬学的に許容される塩は、ラセミ混合物として、又は実質的に鏡像異性体的に純粋な(-)鏡像異性体又は(+)鏡像異性体として提供され得る。

【0062】

また、本明細書に記載の式I、式II、式II Ia、若しくは式II Ibの化合物、又はその薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される賦形剤、担体、及び/又は希釈剤との混合物中に含む、薬学的組成物もまた、提供される。

【0063】

更に、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に記載の式I、式II、式II Ia、若しくは式II Ibの化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬剤、例えば、治療における薬剤として使用するための薬学的組成物が、提供される。

【0064】

また、本明細書に記載の式I、式II、式II Ia、若しくは式II Ibの本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、又はコロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び/又は予防に使用するための、本明細書に記載の薬学的組成物が、提供される。

【0065】

本明細書に記載のコロナウイルスは、SARS-CoV-2であり得ることを理解されるであろう。更に、本明細書に記載のコロナウイルスは、COVID-19などの疾患又は障害を引き起こし得ることが理解されるであろう。

【0066】

SARS-CoV-2又はそれに関連する疾患若しくは障害(COVID-19など)の治療及び/又は予防に使用するための、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に

10

20

30

40

50

記載の式Ⅰの式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠa、若しくは式ⅠⅠⅠbの化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物も、提供される。

【0067】

コロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び／又は予防のための医薬の製造に使用するための、本明細書に記載の式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物も、提供される。したがって、コロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び／又は予防のための医薬の製造のための、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に記載の式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠa、若しくは式ⅠⅠⅠbの化合物、又は本明細書に記載の薬学的組成物の使用が、提供される。

【0068】

SARS-CoV-2又はそれに関連する疾患又は障害（COVID-19など）の治療及び／又は予防のための医薬の製造に使用するための、本明細書に記載の式Ⅰの化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物も、提供される。したがって、SARS-CoV-2又はそれに関連する疾患若しくは障害（COVID-19など）の治療及び／又は予防のための医薬の製造のための、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に記載の式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠa、若しくは式ⅠⅠⅠbの化合物の使用が、提供される。

【0069】

コロナウイルスによって引き起こされる疾患又は障害の治療及び／又は予防のための方法も提供され、当該方法は、治療有効量の、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に記載の式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠa、若しくは式ⅠⅠⅠbの化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物を、治療及び／又は予防を必要とするヒト又は動物などの患者に投与するステップを含む。

【0070】

SARS-CoV-2又はそれに関連する疾患若しくは障害（COVID-19など）の治療及び／又は予防のための方法も提供され、当該方法は、治療有効量の、本明細書に記載の化合物、例えば、本明細書に記載の式Ⅰ、式ⅠⅠ、式ⅠⅠⅠa、若しくは式ⅠⅠⅠbの化合物、又はその薬学的に許容される塩、又は本明細書に記載の薬学的組成物を、治療及び／又は予防を必要とするヒト又は動物などの患者に投与するステップを含む。

【0071】

立体異性体

本開示の化合物は、立体異性体の混合物として、又は単一の立体異性体として提供され得る。例えば、本開示の化合物は、立体異性体1若しくは2として定義される単一の立体異性体として、又はそれらの混合物として提供され得る。

【0072】

薬学的に許容される塩

本開示の化合物は、薬学的に許容される塩の形態で提供され得る。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、そのような塩が可能である場合、薬学的に許容される非毒性酸、すなわち、薬学的に許容される酸付加塩から調製される塩を含む。

【0073】

薬学的に許容される塩の例としては、非毒性の無機及び有機酸付加塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ホウ酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、アコン酸塩、アスコルビン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、シンナミン酸塩、クエン酸塩、エンボン酸塩、エナン酸塩、フマル酸塩、グルタミン酸塩、グリコール酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、フタリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、ソルビン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、トルエンスルホン酸塩などが挙げられるが、これらに限定されない。酸のヘミ塩、例えば、ヘミスルフェートもまた、形成され得る。そのような塩は、当該技術分野において周知されており、かつ説明されている手順によって形成され得る。更なる例では、薬学的に許容される塩は、塩酸塩を含まない、すなわち、

10

20

30

40

50

塩酸の塩を含まない。

【0074】

薬学的に許容されるとは考えられない場合があるシュウ酸などの他の酸は、本開示の化合物及びその薬学的に許容される酸付加塩を得る際に中間体として有用な塩の調製において有用であり得る。

【0075】

溶媒和物、水和物

本開示のある特定の化合物は、溶媒和物又は水和物として存在し得る。本開示が全てのそのような異性体を包含することを理解されたい。

【0076】

共結晶

塩において、プロトン移動が、活性医薬成分と塩の対イオンとの間で生じ得る。しかしながら、場合によっては、陽子移動がないか、又は部分的な陽子移動のみが存在し、したがって、固体は真の塩ではない。陽子移動は実際には連続したものであり、温度とともに変化する可能性があることが認められており、したがって、塩が「共結晶」としてより良好に記載される点は、主観的であり得る。本明細書で使用される場合、「共結晶」という用語は、1つ以上の宿主分子（活性薬学的成分）及び1つ以上のゲスト（又は共形成体）分子が存在する多成分系を指す。ゲスト又は共形成体分子は、共結晶を溶媒和物から区別するためには、室温で固体として存在すると定義される。しかしながら、共結晶自体は、溶媒和物を形成し得る。共結晶では、一般に、水素結合などの非イオン力を介した相互作用が優勢である。

【0077】

多形体

本開示の化合物は、完全に非晶質から完全に結晶性の範囲の、連続した固体状態で存在し得る。したがって、異なる多形体の混合物などの全ての多形体が、特許請求される化合物の範囲内に含まれることを理解されたい。

【0078】

同位体標識化合物

本開示の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1個以上において、非天然の割合の原子同位体も含有し得る。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（ ^3H ）、ヨウ素-125（ ^{125}I ）又は炭素-14（ ^{14}C ）などの放射性同位体で放射性標識され得る。本開示の化合物のうちの全ての同位体変形は、放射性であるか否かにかかわらず、本開示の範囲内に包含されることが意図される。

【0079】

本開示の化合物は、それらの標識又は非標識形態で使用され得る。本開示の文脈において、標識された化合物は、自然界において通常見出される原子質量又は質量数とは異なる原子質量又は質量数を有する原子によって置き換えられる1個以上の原子を有する。標識は、当該化合物の容易な定量的検出を可能にする。

【0080】

本開示の標識化合物は、標識として少なくとも1つの放射性核種を含有し得る。陽電子放出放射性核種は、全て使用の候補である。本開示の文脈において、放射性核種は、 ^2H （重水素）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{19}F 、及び ^{18}F などの水素、炭素、窒素、フッ素、及び酸素の同位体から選択され得る。重水素（ ^2H ）による1個以上の水素原子の置換などのより重い同位体による置換は、いくつかの例では、代謝安定性の増加などの薬理学的利点を提供し得ることが知られている。

【0081】

本開示の標識化合物を検出するための物理的方法は、位置放出断層撮影（PET）、単一光子イメージングコンピューテッド断層撮影（SPECT）、磁気共鳴分光法（MRS）、磁気共鳴画像法（MRI）、及びコンピュータ軸X線断層撮影（CAT）、又はそれらの組み合わせから選択され得る。

10

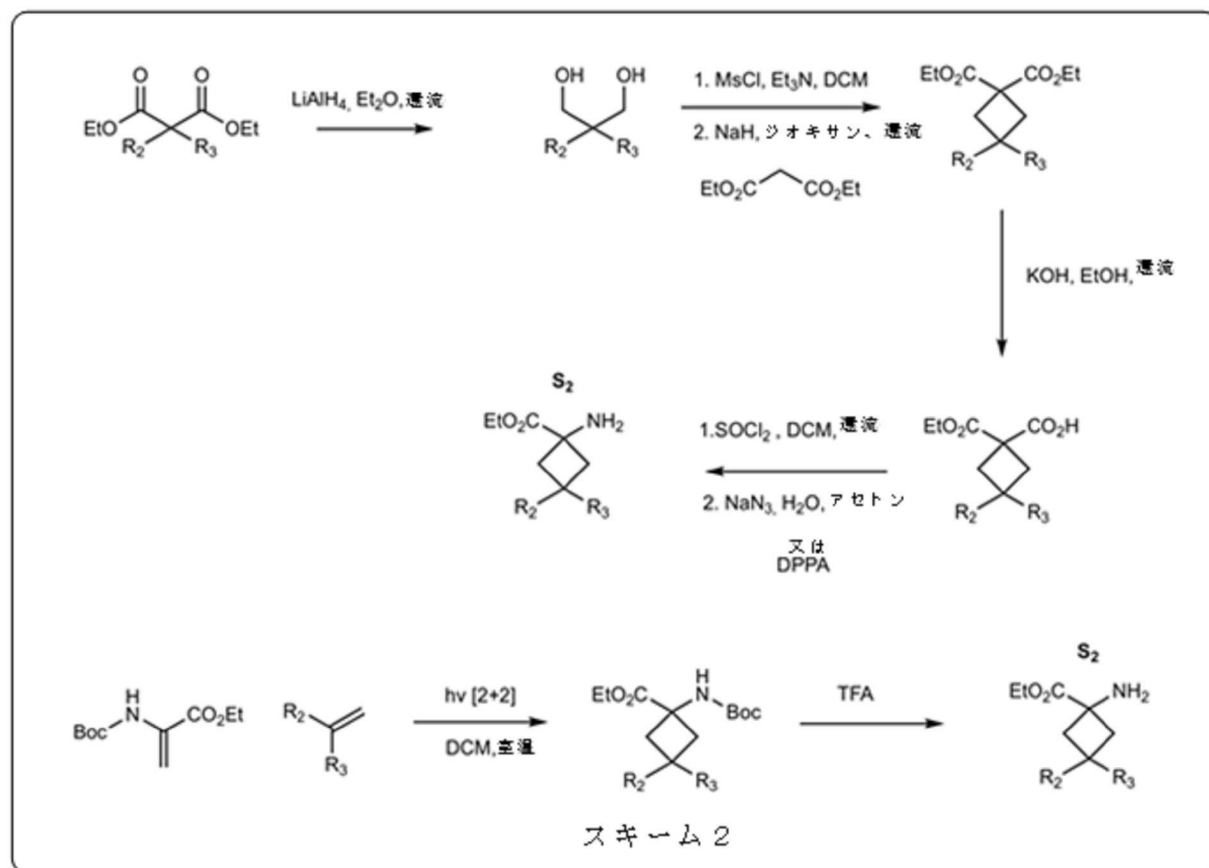
20

30

40

50

【化 6】



10

20

【0087】

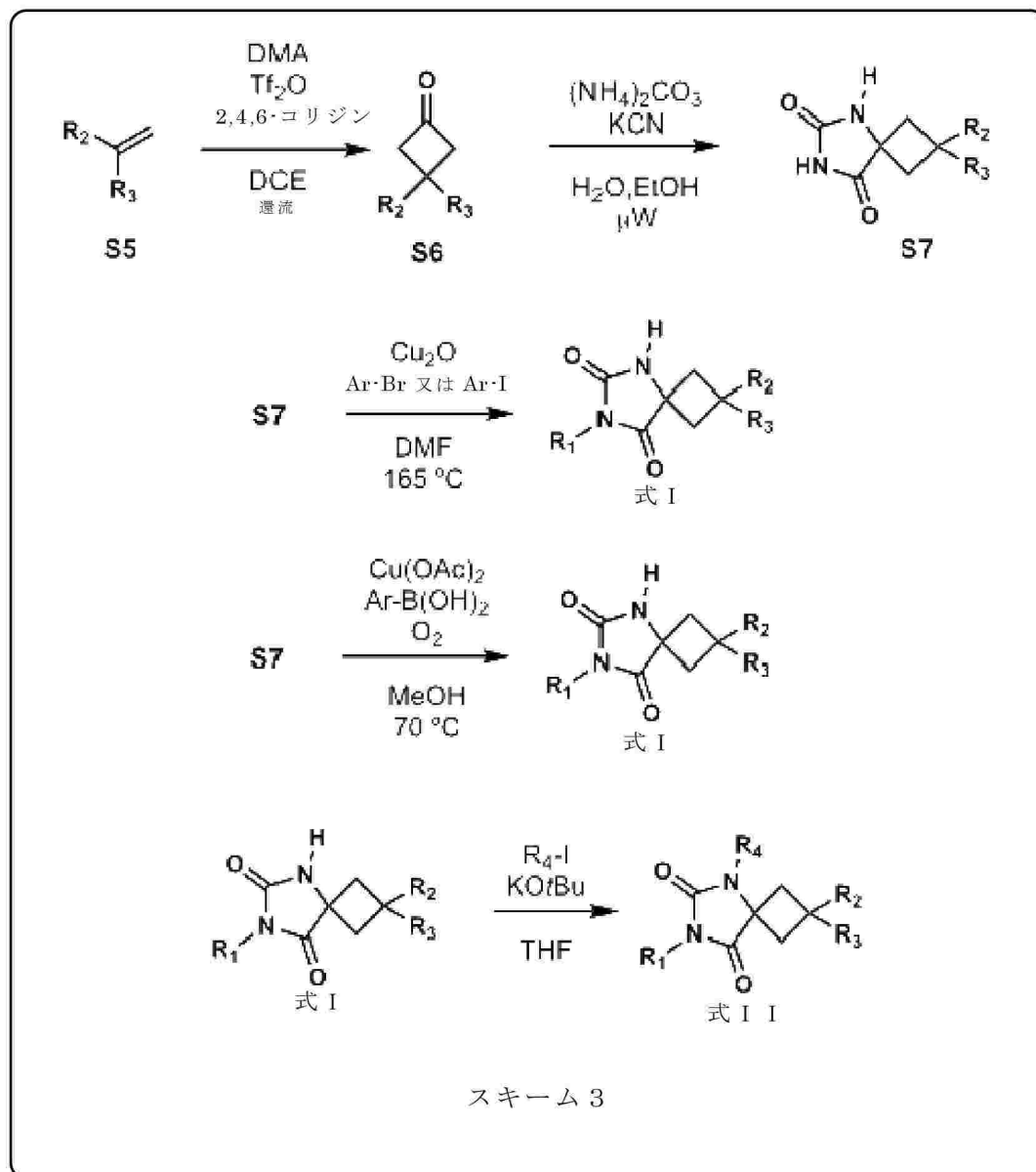
式Ⅰ、Ⅱ、又はⅢの化合物への代替的な経路は、スキーム 3 に示される。この経路では、出発物質は、スチレン誘導体であり、すなわち、 R_2 及び R_3 のうちの 1 つは、フェニル又は置換フェニルである。

30

40

50

【化 7】



10

20

30

【0088】

スキーム3の置換基 R_1 、 R_2 、 R_3 、及び R_4 は、式I、式II、式IIIIa、又は式IIIIbの化合物について本明細書に記載のようなものであり得ることを理解されたい。

【実施例】

【0089】

本文書では、別途明記しない限り、化合物の図面は、Chem Doodleバージョン7.0.1又はバージョン7.0.2、ChemDraw Professional 17.0、又はChem Draw Ultra 12.0を使用して作成されている。別途明記しない限り、化合物の命名は、IUPAC命名法及びChemAxon Marvin Suiteバージョン18.10.0、displayVersion 18.10、internalVersion 18.10.0-8214、buildTimestamp 2018-04-10 20:25:49 UTCを使用して行われている。名称及び化学構造が一致しない場合、構造が正しいとみなされるものとする。別途明記しない限り、化合物は、立体異性体の混合物として調製されている。

【0090】

40

50

略語

DCE	ジクロロエタン	
DCM	ジクロロメタン	
D i a s .	ジアステレオ異性体：	
D A B C Y L	4 - [[4 - (ジメチルアミノ) フェニル] ジアゼニル] 安息香酸	
DMA	ジメチルアセトアミド	
DMF	ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	
DTT	ジチオスレイトール	
EDANS	5 - ((2 - アミノエチル) アミノ) ナフタレン-1-スルホン酸	10
FRET	蛍光共鳴エネルギー移動	
equiv.	当量	
g	グラム	
h	時間	
HPLC	高速液体クロマトグラフィー	
IMAC	固定化金属親和性クロマトグラフィー	
LB	Luria Broth	
LC-MS	液体クロマトグラフィー-質量分析	
LCMS (ESI)	液体クロマトグラフィー質量分析 (エレクトロスプレーイオン化)	
M	モル	20
mM	ミリモル	
nM	ナノモル	
min.	分	
ml	ミリリットル	
μm	マイクロメートル	
MWCO	分子量カットオフ	
NCATS	国立先進トランスレーショナル科学センター	
NIH	国立衛生研究所	
NMR	核磁気共鳴	
nm	ナノメートル	30
MHz	メガヘルツ	
OD	光学密度	
OD ₆₀₀	600 nmでの光学密度	
on	一晩中	
rpm	毎分回転数	
rt	室温	
SDS PAGE	ドデシル硫酸ナトリウム-ポリアクリルアミドゲル電気泳動	
SEC	サイズ排除クロマトグラフィー	
TCEP	トリス (2 - カルボキシエチル) ホスフィン	
TEA	トリエチルアミン	40
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
TLC	薄層クロマトグラフィー	
Tris	トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン	
Tween	ポリソルベート	
UV	紫外線	
【0091】		
化学		
一般		
全ての試薬を、Fluorochem、Sigma-Aldrich、Enamine		50

及び Chemtronica から購入した。DCM、メタノール、DMF、及びアセトニトリル（99.9%）を、VWR International AB から購入し、一方、THF を、Sigma-Aldrich から購入した。試薬及び溶媒は、更に精製することなくそのまま使用した。空気又は湿気に敏感な試薬若しくは中間体を含む反応は全て、窒素雰囲気下で行った。反応のモニタリング及び純度の評価には、C18 Atlantis T3 カラム（3.0×50 mm、5 μm）を有する Agilent 1100 シリーズ HPLC を使用し、LC-MS を用いた。アセトニトリル-水（両方とも 0.1% HCOOH、流速 0.75 mL/分、及び 6 分間にわたる 5~95% のアセトニトリルの勾配を含む）を移動相として使用した。分子イオンの検出には、エレクトロスプレーイオン化を備えた Waters micromass ZQ（モデルコード：MM1）質量分析計を使用した。Merck からのシリカゲル 60 F₂₅₄ TLC プレートもまた、反応のモニタリング、特に化合物の精製中に使用されることがあった。現像した TLC の可視化は、UV 光（254 nm）を使用し、ニンヒドリン又はアニスアルデヒドで染色して行った。ワークアップ後、有機相を Na₂SO₄/MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過した後に、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーによる中間化合物の精製には、シリカゲル（Matrex、60 Å、35~70 μm、Grace Amicon）を使用した。分取逆相 HPLC は、Gilson 322 ポンプ、UV/Visible-156 検出器、及び 202 収集器を備えた Gilson HPLC 上の Kromasil C8 カラム（250×21.2 mm、5 μm）を用い、溶出液として 15 mL/分の流量のアセトニトリル-水勾配を使用し、流速 15 mL/分、210 又は 254 nm での検出を行った。別途明記しない限り、試験化合物は全て、HPLC によって精製した。合成した化合物の ¹H 及び ¹³C NMR スペクトルを、Agilent Technologies 400 NMR 分光計で 400 MHz 又は 100 MHz、又は Bruker Avance Neo 分光計で 500/600 MHz 又は 125/150 MHz、298 K で記録した。化学シフトは、溶媒の残留 ¹H 共鳴 [(CD₃)₂CO、δ 2.05；CDCl₃、δ 7.26；CD₃OD δ 3.31；DMSO-d₆ δ 2.50] を基準とした百万分率（ppm、δ）で報告されている。分裂パターンは、s（一重線）、d（二重線）、t（三重線）及び m（多重線）、br（広幅）として表す。カップリング定数（J 値）は、ヘルツ（Hz）で記載されている。化合物の純度は、高分解能 ¹H NMR 分光法（600 MHz）及び LCMS によって決定して、95% 以上であった。

10

20

30

【0092】

一般的な合成の説明

化合物をスキーム 1、2、及び 3 に示されるように調製した。より具体的には、本化合物を以下に記載されるように合成した。

【0093】

アミン S1 からのイソシアネートのトリホスゲン媒介形成、続いてアミノ酸エステル S2 の添加により、主要尿素エステル中間体 S3 が得られた（参考文献 1 を参照のこと）。ヒダントイン類似体は、NaH を使用して、塩基性条件下で尿素エステル中間体 S3 を環化することによって直接調製され得る（参考文献 1 を参照のこと）。代替的に、エステル S3 の加水分解で尿素酸中間体 S4 を得、これを TFA を使用して酸性条件下で環化してヒダントイン類似体を得た（参考文献 2 を参照のこと）。

40

【0094】

参考文献 1 から改変された、尿素エステル中間体 S3 の合成のための一般手順。

Et₃N（3 当量）を、0℃で、DCM（2 mL）中のアミン（S1、0.25 mmol、1 当量）の混合物に添加した。DCM（0.5 mL）中のトリホスゲン（0.5 当量）の溶液を、混合物に滴加した。反応物を 0℃で 45 分間攪拌した。次いで、アミノ酸エステル塩酸塩（S2、0.2 mmol）を一度に反応混合物に添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、DCM（15 mL）で希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮し、粗尿素エステル中間体 S3 を得、これを精製することなく次のステップにそのまま使用した。

50

【0095】

NaHを使用してヒダントイン類似体を形成するための尿素エステル中間体S3の環化のための一般手順（参考文献1）

NaH（3～6当量）を、0℃で、THF（2ml）中の尿素エステル中間体S3の混合物に添加した。混合物を0℃で15分間攪拌し、次いで、TFAで中和した。溶媒を除去し、残渣をDMSOに溶解し、濾過し、H₂O中5～100%のCH₃CNを使用してHPLCによって精製し、淡黄色の固体として所望の生成物を得た。H₂O（H₂O + 0.1% TFA）中の5～100%のCH₃CNを使用したHPLCによる再精製により、固体TFA塩として純粋な化合物を得た。

【0096】

TFAを使用してヒダントイン類似体を形成するための尿素エステル中間体S3の環化のための一般的な2ステップ手順（参考文献2）

NaOH（2当量）を、0℃で、MeOH（2ml）中の尿素エステル中間体S3の混合物に添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、その後、LCMSは、酸中間体S4への完全なエステル加水分解及び部分的な環化を示した。反応混合物をTFAで中和し、次いで濃縮乾固させた。残渣を、TFA（2ml）中に溶解し、60℃で一晩加熱した。次いで、溶液を冷却し、濃縮乾固した。残渣を、DMSO中に溶解し、濾過し、H₂O中の5～100%のCH₃CNを使用してHPLCにより精製し、淡黄色の固体として所望の生成物を得た。H₂O（H₂O + 0.1% TFA）中の5～100%のCH₃CNを使用したHPLCによる再精製により、固体TFA塩として純粋な化合物を得た。

【0097】

シクロブタン（S6）は、DMAとのTf₂Oが媒介する環化を介して対応するスチレン（S5）から形成される（参考文献3）。S6のマイクロ波によるBucherer-Bergs反応により、必要なヒダントイン環（S7）が形成された（参考文献4）。S7の銅が媒介するN-アリール化は、ヨウ化アリール／臭化アリール（参考文献5）又はボロン酸（参照6）を使用して行われ得る。N1アルキル化ヒダントイン（S8）を、ヨウ化アルキル及びtBuOKとのアルキル化によって調製した。

【0098】

シクロブタンS6形成のための一般手順（参考文献3）

DCE（1M）中のDMA（1.2当量）の溶液に、無水トリフルオロメタンスルホン酸（1.5当量）を、0℃にて、攪拌下で滴加した。添加は、白色固体沈殿物を伴った。混合物を同じ温度で30分間攪拌し、次いで、DCE（0.25M）中のスチレン（1当量）及び2, 4, 6-トリメチルピリジン（1.5当量）の混合物を滴加した。反応混合物を14時間還流した。反応混合物を室温に冷却し、水で処理し、次いで、更に8時間還流した。室温に冷却した後、水層をDCMで抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄下で乾燥させ、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0099】

ケトン中間体S6のヒダントインS7の形成への変換のための一般手順（参考文献4）

マイクロ波バイアルのケトン（1当量）を、エタノールに溶解した。新鮮な粉末の炭酸アンモニウム（5当量）及びシアン化カリウム（1.3当量）を、H₂O中に溶解し、混合物をバイアルに添加し、マイクロ波オープンにて、100℃で10分間照射した。完了後、反応混合物を氷浴中で冷却した。EtOHの大部分を減圧下で除去し、飽和NaHCO₃を反応混合物に添加し、水層をEtOAcで抽出した。有機層を混合し、Na₂SO₄下で乾燥させ、真空中で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。

【0100】

S7をアリールブロミド又はヨウ化物でN-アリール化してヒダントイン類似体を形成するための一般手順（参考文献5）

圧力管に、ヒダントイン（1当量）及び酸化銅（I）（0.2当量）及びハロゲン化アリール（2当量）を充填した（固体の場合）。管に、ゴム製隔壁を取り付け、高真空下で

10

20

30

40

50

真空化し、 N_2 で充填し戻した後に、アリールハライド（液体の場合）（2当量）及び無水DMFを添加した。次いで、ゴム製隔壁を、テフロン(登録商標)コーティングされたスクリーキャップに置き換えた後に、異種反応混合物を $165^{\circ}C$ で12時間加熱した。懸濁物を室温に冷却し、セライトのパッド（EtOAcで洗浄）を通して濾過し、濾液を真空中で濃縮した。次いで、粗反応混合物を、カラムクロマトグラフィーで精製して、標的化合物を得た。

【0101】

S7をアリールボロン酸でN-アリル化してヒダントイン類似体を形成するための一般手順（参考文献6）

MeOH中のヒダントイン（1当量）及び酢酸銅（II）（0.1当量）の溶液に、 O_2 下でアリールボロン酸（2当量）を添加した。混合物を、 $70^{\circ}C$ で12時間加熱した。溶媒をセライトのパッドを通して濾過し（MeOHで洗浄）、濾液を真空中で濃縮した。次いで、粗反応混合物をカラムクロマトグラフィーで精製して、標的化合物を得た。

10

【0102】

ヒダントイン類似体を形成するためのN-アルキル化のための一般手順

THF中のヒダントイン（1当量）の溶液に、tBuOK（1当量）を室温で添加した。3分後、ヨウ化アルキル（1当量）を添加し、混合物を5分間攪拌した。HCl（1N）を添加し、反応混合物をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 上で乾燥させた。溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物をDMSO中に溶解し、濾過し、 H_2O 中の5～100%の CH_3CN を使用してHPLCによって精製して、

20

所望の生成物S8を得た。

【0103】

合成された化合物を、表1A及び表1Bに示す。

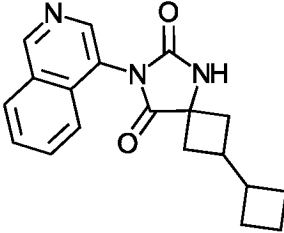
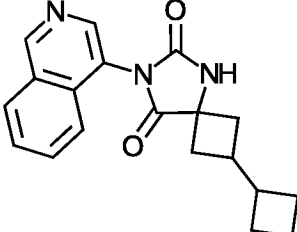
30

40

50

【表 1 A】

表 1 A

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名
	スペクトルデータ	
1		2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)- 5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	TFA 塩としての立体異性体混合物。 LCMS(ESI+):C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての 計算値:322.2、実測値:322.3。 ¹ H NMR(600MHz,CD ₃ OD)δ 9.51(s,1H),8.54(d,J=8.8Hz,1H),8.35(d,J=8.3Hz,1H), 8.02-7.98(m,1H),7.88(d,J=7.7Hz,1H),7.82-7.78(m,1H),2.80-1.69(m,12H). ¹³ C NMR(150MHz,CD ₃ OD)δ 178.7,177.3,156.7,156.4,153.1,153.0,140.6,140.5,135.5,135.1, 130.6,130.4,130.3,127.2,127.0,123.2,123.2,60.5,59.0,41.7,40.8,37.6,37.2,36.8,36.4,33.9, 32.6,26.2,25.9,18.8,18.7.	
2		2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)- 5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):C ₁₉ H ₂₀ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての 計算値:322.2、実測値:322.3。 ¹ H NMR(601MHz,DMSO)δ 9.43(s,1H),8.98(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.1Hz,1H), 7.86(t,J=7.6Hz,2H),7.78(t,J=7.5Hz,2H),7.66(d,J=8.4Hz,1H),2.66(m,2H),2.61(m,2H), 2.44(m,1H),2.36(m,2H),2.10(m,3H),1.96(m,3H),1.87-1.80(m,1H),1.77(m,1H),1.68(m,3H).	

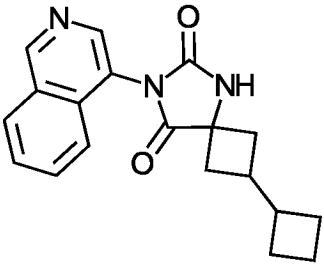
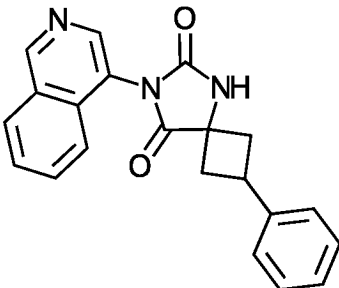
10

20

30

40

50

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名 スペクトルデータ
3		2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン 異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{19}H_{20}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:322.2、実測値:322.3。 ^1H NMR(601MHz,DMSO)δ 9.44(s,1H),9.26(s,1H),8.50(s,1H),8.28(d,J=8.2Hz,1H),7.87(dd,J=8.4,6.9Hz,1H),7.79(t,J=7.5Hz,1H),7.63(d,J=8.4Hz,1H),2.61-2.52(m,2H),2.50-2.47(m,1H),2.46-2.37(m,3H),1.97(m,2H),1.87-1.72(m,2H),1.63(m,2H).
4		7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン 化合物を、TFA 塩として提供した。 LCMS(ESI+):$C_{21}H_{18}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:344.1、実測値:344.2。 ^1H NMR(600MHz,CD₃OD)δ 9.55(s,1H),8.61(s,1H),8.38(d,J=8.3Hz,1H),8.06-8.03(m,1H),7.93-7.89(m,2H),7.38-7.33(m,4H),7.26-7.20(m,1H),3.79-3.72(m,1H),3.21-3.11(m,2H),2.75-2.65(m,2H). ^{13}C NMR(150MHz,CD₃OD)δ 178.5,156.4,153.0,145.2,140.3,135.7,135.2,130.7,130.3,129.7,127.7,127.1,123.3,59.1,42.0,41.6,32.7.

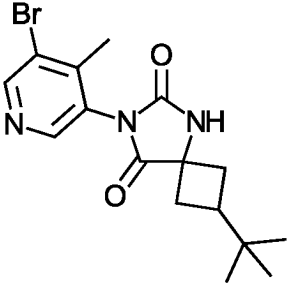
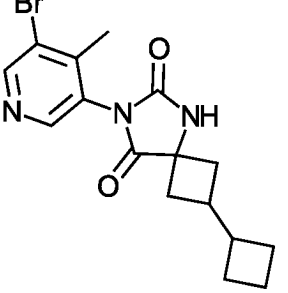
10

20

30

40

50

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名 スペクトルデータ
5		7-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン 立体異性体混合物。 LCMS(ESI+):$C_{16}H_{21}BrN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:386.1、実測値:386.2。 ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ 8.74(s,1H),8.49(s,1H),7.10(s,1H,dias),6.66(s,1H,dias),3.77-3.3 2.73-2.66(m,1H),2.59-2.42(m,2H),2.31(s,3H,dias).2.29(s,3H,dias),2.23-2.15(m,2H),0.89(s,9H,dias),0.87(s,9H,dias). ^{13}C NMR(150MHz,$CDCl_3$)δ 175.4,173.6,154.4,153.9,149.8,149.6,148.1,146.4,146.3,129.1,129.0,124.4,58.5,56.8,39.7,37.4,34.9,33.8,33.2,31.2,31.0,26.0,25.9,18.6,18.5.
6		7-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン 立体異性体混合物。 LCMS(ESI+):$C_{16}H_{19}BrN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:364.1、実測値:364.2。 ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ 8.75(s,1H),8.57(s,1H),7.35(br s,1H,dias),6.98(br s,1H,dias),2.71-2.34(m,5H),2.34(s,3H,dias),2.32(s,3H,dias),2.14-1.61(m,7H). ^{13}C NMR(150MHz,$CDCl_3$)δ 175.3,174.0,154.0,153.7,149.4,149.3,148.6,148.4,145.6,145.4,129.4,129.3,124.4,59.2,57.7,39.1,37.1,36.6,36.1,35.4,32.6,31.3,25.2,24.9,18.9,18.8,17.9,17.8.

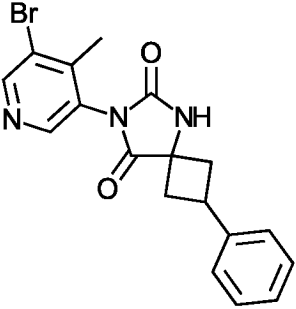
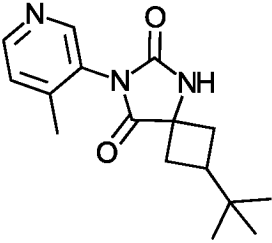
10

20

30

40

50

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名 スペクトルデータ
7		7-(5-ブロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン LCMS(ESI+):$C_{18}H_{17}BrN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:386.1、実測値:386.2。 ^1H NMR(500MHz,$CDCl_3$)δ 8.65(s,1H),8.32(s,1H),7.26-7.13(m,5H),6.89(s,1H),3.77-3.38(m,1H),3.03-2.96(m,2H),2.53-2.46(m,2H),2.22(s,3H) ^{13}C NMR(150MHz,$CDCl_3$)δ 175.3,154.3,151.2,147.4,146.7,143.1,128.7,128.4,126.8,126.2,124.1,57.7,40.9,40.5,31.1,18.3.
8		2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン 立体異性体混合物。 LCMS(ESI+):$C_{16}H_{22}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:288.2、実測値:288.3。 ^1H NMR(600MHz,$CDCl_3$)δ 8.52(t,J=5.0Hz,1H),8.45(d,J=4.0Hz,1H),7.30(t,J=4.6Hz,1H),6.60(br s,1H,dias),6.18(br s,1H,dias),2.78-2.11(m,8H),0.89(s,9H,dias),0.86(s,9H,dias). ^{13}C NMR(150MHz,CD_3OD)δ 175.6,173.9,154.9,154.4,149.1,149.0,148.8,148.7,146.5,128.1,128.0,125.9,58.4,56.6,39.8,37.3,34.9,34.4,33.7,33.2,31.2,31.0,26.0,25.9,17.7,17.6.

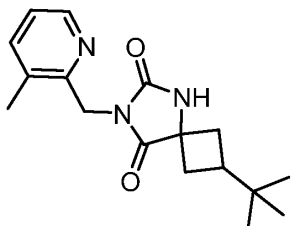
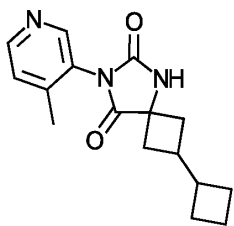
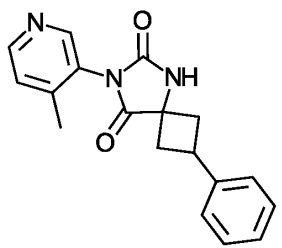
10

20

30

40

50

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名
	スペクトルデータ	
9		2-tert-ブチル-7-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
10		2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	立体異性体混合物。 LCMS(ESI+):C₁₆H₂₀N₃O₂(M+H)⁺についての計算値:286.2、実測値:286.3。 ¹H NMR(600MHz,CDCl₃)δ 8.54-8.42(m,2H),7.33-7.26(m,1H),7.22(br s,1H,dias),6.85(br s,1H,dias),2.72-2.29(m,5H),2.26(s,3H,dias),2.24(s,3H,dias),2.07-1.51(m,7H)。 ¹³C NMR(150MHz,CDCl₃)δ 175.7,174.5,154.9,154.5,148.6,148.5,148.4,147.1,128.3,128.2,126.1,59.0,57.5,40.4,39.1,37.1,36.6,36.0,35.5,32.6,31.3,25.2,24.9,17.9,17.7,17.7。	
11		7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C₁₈H₁₈N₃O₂(M+H)⁺についての計算値:308.1、実測値:308.2。 ¹H NMR(600MHz,CDCl₃)δ 8.66(s,1H),8.55(d,J=5.1Hz,1H),7.43(d,J=5.1Hz,1H),7.36-7.17(m,6H),3.85-3.78(m,1H),3.10-3.05(m,2H),2.68-2.61(m,2H),2.34(s,3H)。 ¹³C NMR(150MHz,CDCl₃)δ 175.3,154.1,149.0,147.2,146.9,143.2,128.7,128.6,126.8,126.6,126.4,57.6,41.0,40.6,31.3,18.1。	

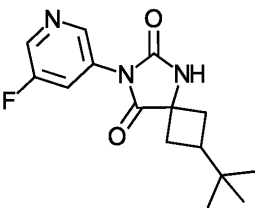
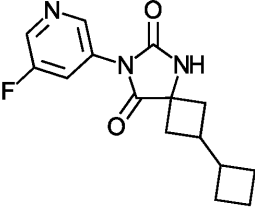
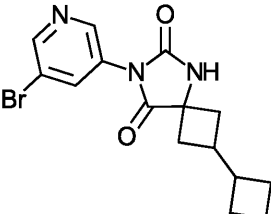
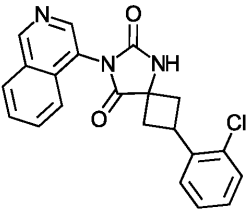
10

20

30

40

50

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名
	スペクトルデータ	
12		2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₁₅ H ₁₉ FN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:292.2、実測値:292.2	
13		2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₁₅ H ₁₇ FN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:290.1、実測値:290.1	
14		7-(5-ブロモピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₁₅ H ₁₇ BrN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:350.0、実測値:350.0	
15		2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₇ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:378.1、実測値:378.3。 ¹ H NMR(600MHz,DMSO-d ₆)δ 9.46(s,1H),9.00(s,1H),8.56(s,1H),8.29(d,J=8.2Hz,1H), 7.89(dd,J=7.3,0.4Hz,1H),7.80(t,J=7.5Hz,1H),7.77(d,J=8.4Hz,1H),7.52(d,J=7.4Hz,1H), 7.45(d,J=8.0Hz,1H),7.43(t,J=7.5Hz,1H),7.32-7.26(m,1H),3.89-3.74(m,1H),3.19-3.06(m,2H), 2.64-2.59(m,2H).	

10

20

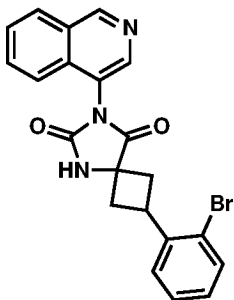
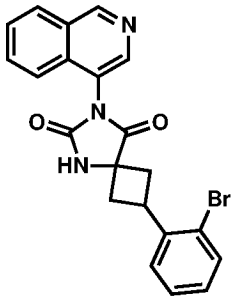
30

40

50

【表 1 B】

表 1 B

化合物 実施例 番号	化学構造	化学名
スペクトルデータ		
16		2-(2-ブロモフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
異性体 1 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₇ BrN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:422.1、実測値:422.2 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.37(s,1H),8.48(s,1H),8.25(d,J=8.3Hz,1H),7.92-7.87(m,1H),7.83-7.77(m,1H),7.73(d,J=8.4Hz,1H),7.58(d,J=8.0Hz,1H),7.55(d,J=7.7Hz,1H),7.39(t,J=7.5Hz,1H),7.16(t,J=7.6Hz,1H),4.20(p,J=9.4Hz,1H),3.06-2.89(m,4H).		
17		2-(2-ブロモフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
異性体 2 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₇ BrN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:422.1、実測値:422.2 ¹ H NMR(500MHz,DMSO)δ 9.43(s,1H),8.55(s,1H),8.27(d,J=8.1Hz,1H),7.88(t,J=7.6Hz,1H),7.79(t,J=7.5Hz,1H),7.75(d,J=8.4Hz,1H),7.61(d,J=7.9Hz,1H),7.51(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.46(t,J=7.5Hz,1H),7.22(td,J=7.7,1.8Hz,1H),3.89-3.80(m,1H),3.21-3.08(m,2H),2.61(m,2H).		

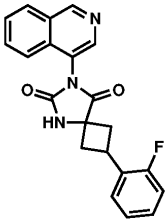
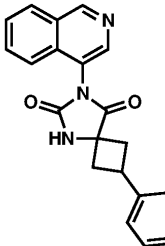
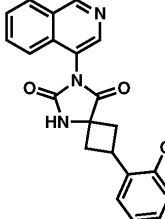
10

20

30

40

50

18		2-(2-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):$C_{21}H_{17}FN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:362.1、実測値:362.2 ^1H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.56(s,1H),8.60(s,1H),8.39(d,J=8.3Hz,1H),8.05(ddd,J=8.5,7.0,1.4Hz,1H),7.92(t,J=7.6Hz,1H),7.88(d,J=8.5Hz,1H),7.50(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.30-7.23(m,1H),7.19(t,J=7.6Hz,1H),7.07(dd,J=10.5,8.1Hz,1H),4.14(p,J=9.5Hz,1H),3.08(m,2H),2.97-2.82(m,2H).	
19		2-(2-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{21}H_{17}FN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:362.1、実測値:362.2 ^1H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.60(s,1H),8.65(s,1H),8.42(d,J=8.4Hz,1H),8.08(ddd,J=8.3,7.1,1.3Hz,1H),7.94(dd,J=8.5,6.0Hz,2H),7.40(td,J=7.8,2.0Hz,1H),7.27(tdd,J=7.6,5.1,1.7Hz,1H),7.20(td,J=7.4,1.2Hz,1H),7.11-7.05(m,1H),4.00-3.90(m,1H),3.22-3.12(m,2H),2.82-2.72(m,2H).	
20		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):$C_{22}H_{19}N_3O_3(M+H)^+$についての計算値:374.2、実測値:374.1 ^1H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.52(s,1H),8.56(s,1H),8.36(d,J=8.3Hz,1H),8.01(dd,J=8.5,7.0Hz,1H),7.89(t,J=7.6Hz,1H),7.83(d,J=8.5Hz,1H),7.31(d,J=7.5Hz,1H),7.22(td,J=7.8,1.6Hz,1H),6.95(t,J=7.6Hz,2H),4.13(p,J=9.5Hz,1H),3.85(s,3H),3.00(m,2H),2.90-2.75(m,2H).	

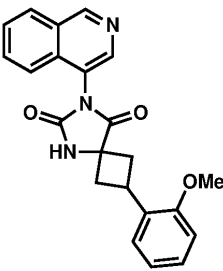
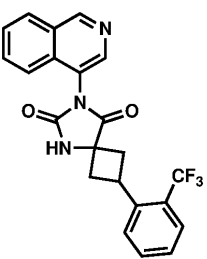
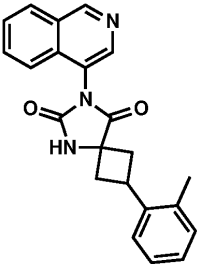
10

20

30

40

50

21		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-メトキシフェニル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{22}H_{19}N_3O_3(M+H)^+$についての計算値:374.2、実測値:374.1 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.42(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.29(d, J=8.2Hz, 1H), 7.98-7.92(m, 1H), 7.83(t, J=7.6Hz, 1H), 7.79(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28-7.19(m, 2H), 7.00-6.92(m, 2H), 3.97-3.88(m, 1H), 3.84(s, 3H), 3.15-3.06(m, 2H), 2.69(m, 2H).	
22		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{22}H_{17}F_3N_3O(M+H)^+$についての計算値:412.1、実測値:412.1 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.57-9.52(s, 1H), 8.64-8.57(s, 1H), 9.57-9.52(s, 1H), 8.40-8.34(m, 1H), 8.07-7.99(s, 1H), 7.94-7.65(m, 5H), 7.46-7.39(m, 1H), 4.37-4.12(m, 1H), 3.20-3.08(m, 2H), 2.96-2.73(m, 2H).	
23		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(o-トリル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{22}H_{20}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:358.2、実測値:358.3。 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.43(s, 1H), 8.53(s, 1H), 8.30(d, J=8.2Hz, 1H), 7.95(t, J=7.7Hz, 1H), 7.86-7.78(m, 2H), 7.33(d, J=7.7Hz, 1H), 7.23(t, J=7.3Hz, 1H), 7.17-7.10(m, 2H), 3.92(m, 1H), 3.20-3.12(m, 2H), 2.75-2.63(m, 2H), 2.31(s, 3H).	

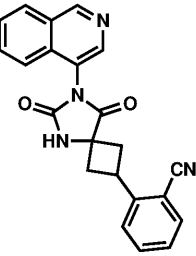
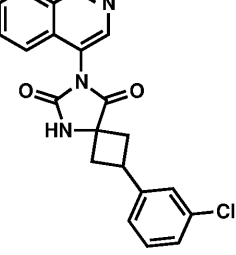
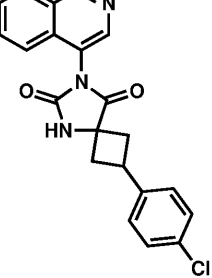
10

20

30

40

50

24		2-(7-(イソキノリン-4-イル)-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)ベンゾニトリル
	LCMS(ESI+):C₂₂H₁₇N₄O₂(M+H)⁺についての計算値:369.1、実測値:369.3 ¹H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.53(s,1H),8.61(s,1H),8.36(d,J=8.5Hz,1H),8.02(dd,J=8.4,7.0Hz,1H),7.90(t,J=7.4Hz,2H),7.75-7.71(m,2H),7.65(d,J=7.8Hz,1H),7.44(t,J=7.6Hz,1H),4.13(p,J=9.3Hz,1H),3.30-3.23(m,2H),2.84-2.75(m,2H).	
25		2-(3-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C₂₁H₁₇ClN₄O₂(M+H)⁺についての計算値:378.1、実測値:378.1. ¹H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.49(s,1H),8.57(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H),8.00(dd,J=8.4,6.8Hz,1H),7.91-7.84(m,2H),7.38(d,J=1.9Hz,1H),7.34(t,J=7.8Hz,1H),7.29-7.22(m,2H),3.76(p,J=9.2Hz,1H),3.21-3.11(m,2H),2.75-2.64(m,2H).	
26		2-(4-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C₂₁H₁₇ClN₄O₂(M+H)⁺についての計算値:378.1、実測値:378.3。 ¹H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.57(s,1H),8.61(s,1H),8.41-8.37(m,1H),8.05(ddd,J=8.4,7.1,1.2Hz,1H),7.94-7.89(m,2H),7.34(q,J=8.5Hz,4H),3.80-3.70(m,1H),3.21-3.11(m,2H),2.74-2.63(m,2H).	

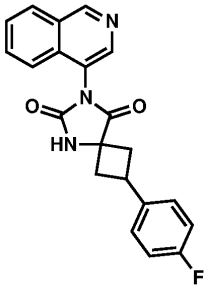
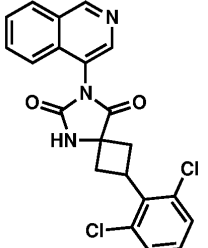
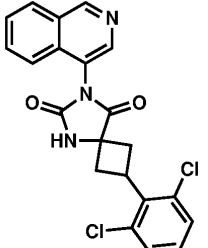
10

20

30

40

50

27		2-(4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₇ FN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:362.1、実測値:362.3 ¹ H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.60(s,1H),8.64(s,1H),8.41(d,J=8.2Hz,1H), 8.07(dd,J=8.4,7.0Hz,1H),7.967.91(m,2H),7.35(dd,J=8.3,5.3Hz,2H),7.08(t,J=8.6Hz,2H), 3.75(p,J=9.3Hz,1H),3.20-3.10(m,2H),2.73-2.63(m,2H).	
28		2-(2,6-ジクロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:412.1、実測値:411.9 ¹ H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.44(s,1H),8.52(s,1H),8.30(d,J=8.2Hz,1H),7.96-7.92(m,1H), 7.83(t,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.5Hz,1H),7.38(d,J=8.0Hz,2H),7.22(t,J=8.0Hz,1H), 4.59(tt,J=10.9,8.5Hz,1H),3.59(m,2H),2.97(m,1H),2.91(m,1H).	
29		2-(2,6-ジクロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₆ Cl ₂ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:412.1、実測値:411.9 ¹ H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.61(s,1H),8.65(s,1H),8.45-8.41(m,1H),8.09(t,J=7.7Hz,1H), 7.95(t,J=7.7Hz,2H),7.40(d,J=8.0Hz,2H),7.22(t,J=8.0Hz,1H),4.54-4.45(m,1H),3.44-3.34(m,2H), 3.26-3.16(m,2H).	

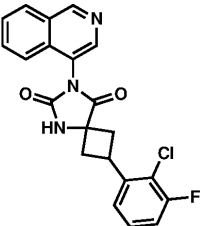
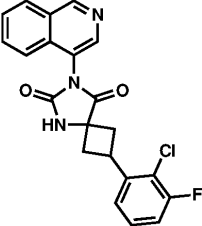
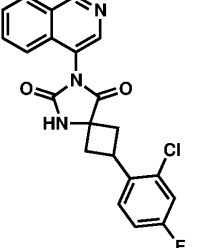
10

20

30

40

50

30		2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₆ ClFN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.51(s,1H),8.57(s,1H),8.34(d,J=8.3Hz,1H), 7.98(dd,J=8.6,7.0Hz,1H),7.87(t,J=7.5Hz,1H),7.82(d,J=8.6Hz,1H),7.37(m,2H), 7.16(td,J=7.1,4.4Hz,1H),4.24(p,J=9.4Hz,1H),3.08-2.91(m,4H).	
31		2-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₆ ClFN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.53(s,1H),8.61(s,1H),8.37(d,J=8.4Hz,1H), 8.06-8.00(m,1H),7.90(t,J=8.0Hz,2H),7.39(td,J=8.0,5.2Hz,1H),7.29(d,J=7.7Hz,1H), 7.17(t,J=8.6Hz,1H),4.12-4.03(m,1H),3.25(m,2H),2.72(m,2H).	
32		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₆ ClFN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.49(s,1H),8.55(s,1H),8.34(d,J=8.2Hz,1H), 7.98(ddd,J=8.2,6.9,1.2Hz,1H),7.87(t,J=7.6Hz,1H),7.82(d,J=8.4Hz,1H), 7.58(dd,J=8.7,6.0Hz,1H),7.23(dd,J=8.6,2.6Hz,1H),7.12(td,J=8.5,2.7Hz,1H), 4.18(p,J=9.4Hz,1H),3.05-2.89(m,4H).	

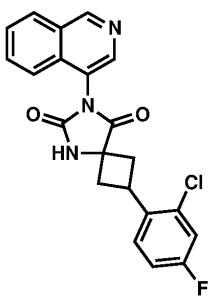
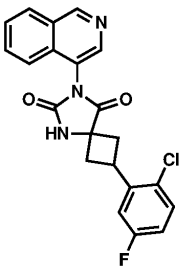
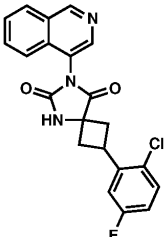
10

20

30

40

50

33		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{16}ClFN_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 9.57(s,1H),8.62(s,1H),8.40(d,J=8.3Hz,1H),8.08-8.02(m,1H), 7.92(t,J=8.1Hz,2H),7.48(dd,J=8.7,6.0Hz,1H),7.24(dd,J=8.6,2.6Hz,1H), 7.15(td,J=8.5,2.7Hz,1H),4.02(p,J=9.3Hz,1H),3.29-3.16(m,2H),2.75-2.65(m,2H).	
34		2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{16}ClFN_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 9.44(s,1H),8.53(s,1H),8.30(d,J=8.3Hz,1H),7.94(t,J=7.7Hz,1H), 7.84(t,J=7.6Hz,1H),7.78(d,J=8.5Hz,1H),7.41(dd,J=8.8,5.1Hz,1H),7.34(dd,J=9.9,3.0Hz,1H), 7.26(d,J=7.5Hz,1H),4.20(p,J=9.3Hz,1H),3.06-2.83(m,4H).	
35		2-(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{16}ClFN_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 9.56(s,1H),8.62(s,1H),8.41-8.37(m,1H),8.05(dd,J=8.5,6.9Hz,1H), 7.92(t,J=8.1Hz,2H),7.42(dd,J=8.8,5.2Hz,1H),7.25(dd,J=9.8,3.0Hz,1H), 7.03(td,J=8.4,2.9Hz,1H),4.04(p,J=9.3Hz,1H),3.28-3.19(m,2H),2.75-2.64(m,2H).	

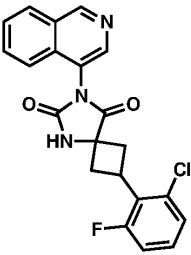
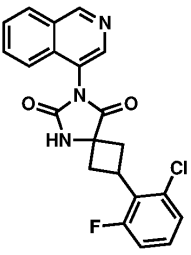
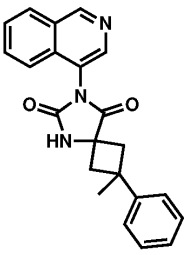
10

20

30

40

50

36		2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{16}ClFN_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.43(s, 1H), 8.51(s, 1H), 8.30(d, J=8.2Hz, 1H), 7.94(ddd, J=8.3, 7.0, 1.3Hz, 1H), 7.85-7.82(m, 1H), 7.77(d, J=8.4Hz, 1H), 7.29-7.23(m, 2H), 7.09(ddd, J=11.1, 6.5, 2.8Hz, 1H), 4.35(tt, J=10.6, 8.6Hz, 1H), 3.37(m, 2H), 2.99-2.86(m, 2H).	
37		2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{16}ClFN_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.59(s, 1H), 8.64(s, 1H), 8.41(d, J=8.3Hz, 1H), 8.10-8.05(m, 1H), 7.94(t, J=7.8Hz, 2H), 7.31-7.23(m, 2H), 7.12(ddd, J=11.0, 7.0, 2.5Hz, 1H), 4.24-4.15(m, 1H), 3.28-3.18(m, 2H), 3.14-3.03(m, 2H).	
38		7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{22}H_{20}N_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:358.2、実測値:358.3 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.53(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.36(d, J=8.2Hz, 1H), 8.02(dd, J=8.4, 6.9Hz, 1H), 7.89(t, J=7.6Hz, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 7.35-7.29(m, 4H), 7.18(tt, J=6.0, 2.6Hz, 1H), 3.36-3.30(m, 2H), 2.75-2.63(m, 2H), 1.67(s, 3H).	

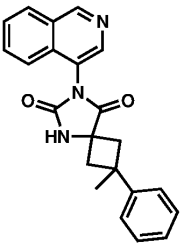
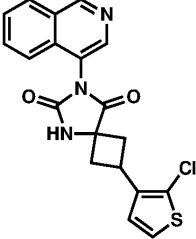
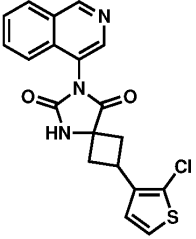
10

20

30

40

50

39		7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{22}H_{20}N_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:358.2、実測値:358.3. ^1H NMR(601MHz, MeOD) δ 9.59(s, 1H), 8.62(s, 1H), 8.42(d, J=8.3Hz, 1H), 8.08(ddd, J=8.1, 7.1, 1.3Hz, 1H), 7.97-7.93(m, 1H), 7.91(d, J=8.5Hz, 1H), 7.37(t, J=7.5Hz, 2H), 7.34-7.31(m, 2H), 7.21(td, J=7.2, 1.3Hz, 1H), 3.13-2.98(m, 4H), 1.69(s, 3H).	
40		2-(2-クロロチオフェン-3-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{19}H_{13}ClN_3O_2S(M+H)^+$ についての計算値:384.1、実測値:384.0 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.52(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.35(d, J=8.2Hz, 1H), 8.00(t, J=7.7Hz, 1H), 7.88(t, J=7.6Hz, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 7.32-7.26(m, 2H), 4.03(p, J=9.3Hz, 1H), 3.07-2.99(m, 2H), 2.97-2.84(m, 2H).	
41		2-(2-クロロチオフェン-3-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{19}H_{13}ClN_3O_2S(M+H)^+$ についての計算値:384.1、実測値:384.0 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.54(s, 1H), 8.59(d, J=13.7Hz, 1H), 8.38(d, J=8.1Hz, 1H), 8.02(td, J=9.1, 6.9Hz, 1H), 7.93-7.87(m, 2H), 7.31(d, J=5.7Hz, 1H), 7.14(d, J=5.7Hz, 1H), 3.91-3.81(m, 1H), 3.21-3.11(m, 2H), 2.78-2.67(m, 2H).	

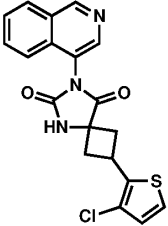
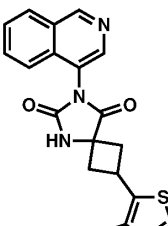
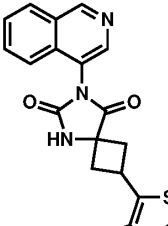
10

20

30

40

50

42		2-(3-クロロチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{19}H_{15}ClN_3O_2S(M+H)^+$ についての計算値:384.1、実測値:384.0 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.51(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.36(d, J=8.2Hz, 1H), 8.04-7.97(m, 1H), 7.92-7.87(m, 1H), 7.84(d, J=8.4Hz, 1H), 7.37(d, J=5.3Hz, 1H), 6.93(d, J=5.3Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.07-2.88(m, 4H).	
43		2-(3-クロロチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{19}H_{15}ClN_3O_2S(M+H)^+$ についての計算値:384.1、実測値:384.0 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.55(s, 1H), 8.61(s, 1H), 8.39(d, J=8.3Hz, 1H), 8.04(dd, J=8.4, 7.0Hz, 1H), 7.91(t, J=8.2Hz, 2H), 7.39(d, J=5.4Hz, 1H), 6.94(d, J=5.3Hz, 1H), 4.11-4.03(m, 1H), 3.24(m, 2H), 2.79-2.68(m, 2H).	
44		2-(3-ブロモチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{19}H_{15}BrN_3O_2S(M+H)^+$ についての計算値:428.0、実測値:427.9 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.50(s, 1H), 8.56(s, 1H), 8.34(d, J=8.3Hz, 1H), 8.02-7.96(m, 1H), 7.87(t, J=7.6Hz, 1H), 7.83(d, J=8.5Hz, 1H), 7.38(d, J=5.3Hz, 1H), 6.99(d, J=5.3Hz, 1H), 4.23(p, J=9.3Hz, 1H), 3.05-2.93(m, 4H).	

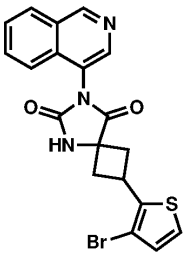
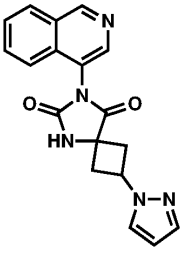
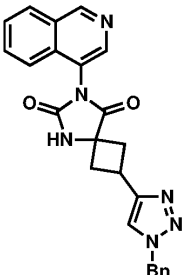
10

20

30

40

50

45		2-(3-ブロモチオフェン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{19}H_{15}BrN_3O_2S(M+H)^+$ についての計算値:428.0、実測値:427.9 ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 9.52(s,1H),8.59(s,1H),8.39-8.32(m,1H),8.04-7.97(m,1H), 7.92-7.85(m,2H),7.40(d,J=5.3Hz,1H),6.99(d,J=5.3Hz,1H),4.09-4.01(m,1H),3.25(m,2H), 2.72(m,2H).	
46		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(1H-ピラゾール-1-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+): $C_{18}H_{16}N_5O_2(M+H)^+$ についての計算値:334.1、実測値:334.2. ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 9.61(s,1H),8.66(s,1H),8.37(d,J=8.3Hz,1H),8.05-8.00(m,1H), 7.90(t,J=7.3Hz,2H),7.75(d,J=2.3Hz,1H),7.62(d,J=1.8Hz,1H),6.33(t,J=2.0Hz,1H), 5.08(p,J=8.3Hz,1H),3.30-3.11(m,4H).	
47		2-(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+): $C_{24}H_{21}N_6O_2(M+H)^+$ についての計算値:425.2、実測値:425.1. ^1H NMR(500MHz,MeOD) δ 9.39(s,1H),8.48(d,J=12.7Hz,1H),8.27(d,J=8.2Hz,1H), 7.95-7.70(m,5H),7.42-7.30(m,3H),7.20(d,J=7.4Hz,1H),5.61(s,2H),3.80(p,J=9.3Hz,1H), 3.12(m,1H),2.98-2.73(m,3H).	

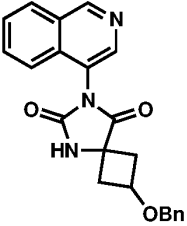
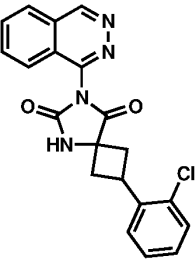
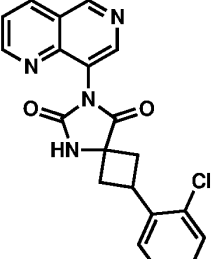
10

20

30

40

50

48		2-(ベンジルオキシ)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C₂₂H₁₉N₃O₃(M+H)⁺についての計算値:374.1、実測値:374.1. ¹H NMR(601MHz,DMSO-d₆)δ 9.43(s,1H),9.03(s,1H),8.50(s,1H),8.27(d,J=8.1Hz,1H),7.86(t,J=7.6Hz,1H),7.78(t,J=7.5Hz,1H),7.68(d,J=8.4Hz,1H),7.40-7.25(m,5H),4.47(s,2H),4.17-4.09(m,1H),2.94(m,2H),2.42(m,2H).	
49		2-(2-クロロフェニル)-7-(フタラジン-1-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C₂₀H₁₆ClN₄O₂(M+H)⁺についての計算値:379.1、実測値:379.2 ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ 8.91(d,J=10.0Hz,1H),7.57-7.42(m,1H),7.39-7.18(m,3H),6.69-6.34(m,4H),3.27-3.15(m,1H),2.38(m,2H),1.89(m,2H).	
50		2-(2-クロロフェニル)-7-(1,6-ナフチリジン-8-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C₂₀H₁₆ClN₄O₂(M+H)⁺についての計算値:379.1、実測値:379.2. ¹H NMR(500MHz,DMSO)δ 9.56(s,1H),9.17(dd,J=4.3,1.7Hz,1H),8.92(s,1H),8.82(s,1H),8.73(dd,J=8.4,1.7Hz,1H),7.81(dd,J=8.3,4.2Hz,1H),7.52(dd,J=7.8,1.7Hz,1H),7.46-7.40(m,2H),7.30(td,J=7.7,1.7Hz,1H),3.903.83(m,1H),3.10(m,1H),3.03(m,1H),2.64(m,2H).	

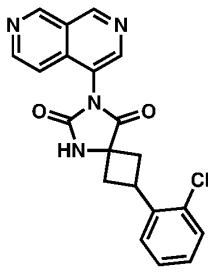
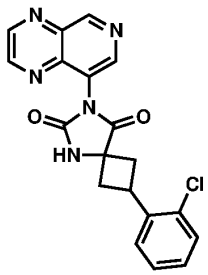
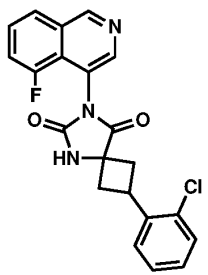
10

20

30

40

50

51		2-(2-クロロフェニル)-7-(2,7-ナフチリジン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{20}H_{16}ClN_4O_2(M+H)^+$についての計算値:379.1、実測値:379.2. ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.66-9.57(m, 2H), 8.83-8.73(m, 2H), 7.74(d, J=5.9Hz, 1H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.25(td, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 4.05(tt, J=10.3, 8.2Hz, 1H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.70(m, 2H).	
52		2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリド [3,4-b] ピラジン-8-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{19}H_{15}ClN_5O_2(M+H)^+$についての計算値:380.1、実測値:380.2. ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 9.67(s, 1H), 9.23(d, J=1.7Hz, 1H), 9.20(d, J=1.8Hz, 1H), 9.00(s, 1H), 8.97(s, 1H), 7.52(dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.47-7.40(m, 2H), 7.31(td, J=7.6, 1.6Hz, 1H), 3.90-3.81(m, 1H), 3.12(m, 1H), 3.03(m, 1H), 2.63(m, 2H).	
53		2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	立体異性体混合物。 LCMS(ESI+):$C_{21}H_{16}ClFN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:396.0、実測値:395.9. ^1H NMR(400MHz, メタノール-d_4) δ 9.33(m, J 1H), 8.38(d, 1H), 8.01(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.58-7.47(m, 1H), 7.28(m, 3H), 7.14(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.09-3.00(m, 1H), 2.94-2.77(m, 1H), 2.56(m, 2H).	

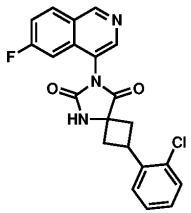
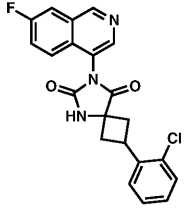
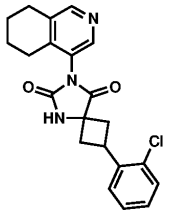
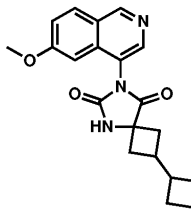
10

20

30

40

50

54		2-(2-クロロフェニル)-7-(6-フルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+): C₂₁H₁₆ClFN₃O₂(M+H)⁺についての計算値:396.1、実測値:396.0 ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.47(s, 1H), 8.59(s, 1H), 8.43(dd, J=9.1, 5.4Hz, 1H), 7.68(td, J=8.9, 2.4Hz, 1H), 7.55(dd, J=9.7, 2.4Hz, 1H), 7.46(d, J=7.6Hz, 1H), 7.41-7.34(m, 2H), 7.25(td, J=7.7, 1.6Hz, 1H), 4.11-4.01(m, 1H), 3.28-3.17(m, 2H), 2.77-2.62(m, 2H).	
55		2-(2-クロロフェニル)-7-(7-フルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+): C₂₁H₁₆ClFN₃O₂(M+H)⁺についての計算値:396.1、実測値:396.0 ¹H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.44(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.02(dd, J=8.7, 2.5Hz, 1H), 7.94(dd, J=9.3, 4.9Hz, 1H), 7.79(td, J=8.9, 2.6Hz, 1H), 7.46(d, J=7.7Hz, 1H), 7.41-7.35(m, 2H), 7.25(t, J=7.6Hz, 1H), 4.05(p, J=9.4Hz, 1H), 3.28-3.16(m, 2H), 2.70(m, 2H).	
56		2-(2-クロロフェニル)-7-(5,6,7,8-テトラヒドロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
57		2-シクロブチル-7-(6-メトキシイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+): C₂₀H₂₂N₃O₃(M+H)⁺についての計算値:352.2、実測値:352.1 ¹H NMR(601MHz, MeOD) δ 9.40(s, 1H), 8.51(d, J=8.7Hz, 1H), 8.33(d, J=9.1Hz, 1H), 7.56(dd, J=9.1, 2.4Hz, 1H), 7.05(dd, J=13.9, 2.4Hz, 1H), 4.01(s, 3H), 2.79-2.40(m, 5H), 2.29-1.63(m, 7H).	

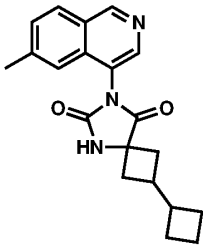
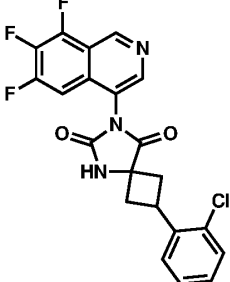
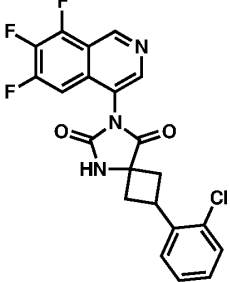
10

20

30

40

50

58		2-(シクロブチル)-7-(6-メチルイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	立体異性体混合物 LCMS(ESI+):C ₂₀ H ₂₂ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:336.2、実測値:336.1 ¹ H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.43(s,1H),8.49(d,J=8.9Hz,1H),8.24(d,J=8.4Hz,1H), 7.74(d,J=8.5Hz,1H),7.56(d,J=14.0Hz,1H),2.78-2.40(m,5H),2.62(s,3H),2.26-1.69(m,7H).	
59		2-(2-クロロフェニル)-7-(6,7,8-トリフルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₄ ClF ₃ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:432.0、実測値:431.9. ¹ H NMR(400MHz,メタノール-d ₄)δ 9.57(s,1H),8.64(s,1H),7.68-7.53(m,2H), 7.44-7.33(m,2H),7.26(m,1H),4.27-4.18(m,1H),3.08-2.88(m,4H).	
60		2-(2-クロロフェニル)-7-(6,7,8-トリフルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C ₂₁ H ₁₄ ClF ₃ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:(M+H) ⁺ :432.0、実測値:431.9. ¹ H NMR(400MHz,メタノール-d ₄)δ 9.57(s,1H),8.66(s,1H),7.65(m,1H), 7.56-7.20(m,4H),4.12-4.01(m,1H),3.28-3.19(m,2H),2.70(m,2H).	

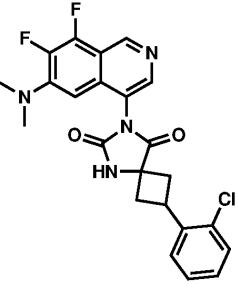
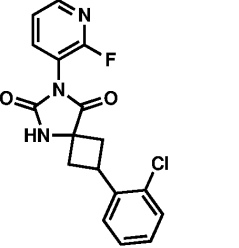
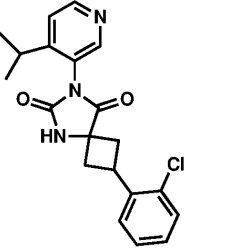
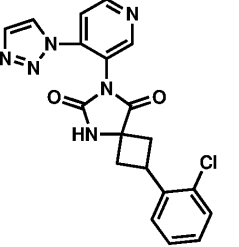
10

20

30

40

50

61		2-(2-クロロフェニル)-7-(6-(ジメチルアミノ)-7,8-ジフルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C ₂₃ H ₁₉ ClF ₂ N ₄ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:457.0、実測値:457.1。 ¹ H NMR(400MHz,メタノール-d ₄)δ 9.26(s,1H),8.40(s,1H),7.56-7.14(m,4H), 6.59-6.47(m,1H),4.14-4.03(m,1H),3.50(m,2H),3.15(d,6H),2.80-2.63(m,2H).	
62		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₁₇ H ₁₄ ClFN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:346.1、実測値:346.2.	
63		2-(2-クロロフェニル)-7-(4-イソプロピルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₂₀ H ₂₁ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:370.1、実測値:370.0	
64		7-(4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C ₁₉ H ₁₆ ClN ₆ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:395.1、実測値:395.0	

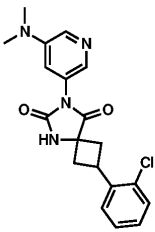
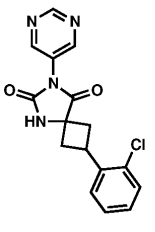
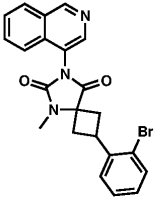
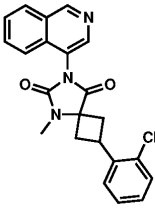
10

20

30

40

50

65		2-(2-クロロフェニル)-7-(5-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₈ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:371.1、実測値:371.1		
66		2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリミジン-5-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₆ H ₁₄ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:329.1、実測値:329.2。 ¹ H NMR(500MHz, MeOD)δ 9.13(s, 1H), 9.04(s, 2H), 7.45-7.31(m, 3H), 7.24(td, J=7.6, 1.7Hz, 1H), 4.03(tt, J=10.3, 8.2Hz, 1H), 3.13(m, 2H), 2.60(m, 2H).		
67		2-(2-ブロモフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₂₂ H ₁₆ BrN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:436.0、実測値:435.9。 ¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄)δ 9.26(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.79(m, 1H), 7.74-7.63(m, 2H), 7.50(d, 1H), 7.41(d, 1H), 7.33(m, 1H), 7.08(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.04(s, 3H), 3.02-2.89(m, 2H), 2.78(m, 2H).		
68		2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₂₂ H ₁₆ ClN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:392.1、実測値:391.8。 ¹ H NMR(500MHz, メタノール-d ₄)δ 9.27(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.16(d, 1H), 7.85-7.77(m, 1H), 7.70(m, 2H), 7.41(d, 1H), 7.35-7.26(m, 2H), 7.17(m, 1H), 4.07-3.96(m, 1H), 3.04(s, 3H), 2.98-2.91(m, 2H), 2.80(m, 2H).		

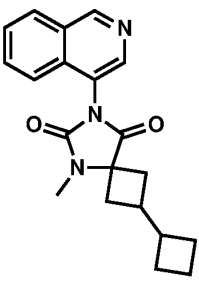
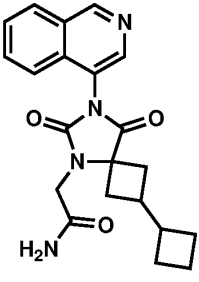
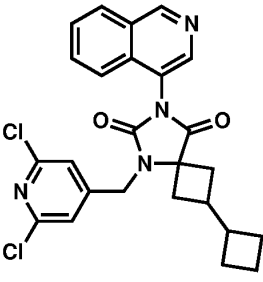
10

20

30

40

50

69		2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-メチル-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{19}H_{20}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:322.2、実測値:336.1. ^1H NMR(500MHz,メタノール-d_4)δ 9.25(d,1H),8.36(d,1H),8.12(m,1H),7.77(m,1H),7.72-7.55(m,2H),3.09(d,3H),2.71-2.21(m,6H),1.99(m,2H),1.78(s,2H),1.71-1.58(m,2H).	
70		2-(2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-5-イル)アセトアミド
	LCMS(ESI+):$C_{21}H_{23}N_4O_3(M+H)^+$についての計算値:379.18、実測値:379.0. ^1H NMR(500MHz,メタノール-d_4)δ 9.24(d,1H),8.38(d,1H),8.12(d,1H),7.85-7.61(m,3H),4.22(d,2H),2.35(m,5H),2.22-2.06(m,1H),1.95(m,2H),1.80-1.67(m,2H),1.61(m,2H).	
71		2-シクロプロチル-5-((2,6-ジクロロピリジン-4-イル)メチル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{25}H_{23}Cl_2N_4O_2(M+H)^+$についての計算値:481.1、実測値:480.9. ^1H NMR(500MHz,クロロホルム-d)δ 9.28(d,1H),8.45(d,1H),8.03(m,1H),7.73(m,1H),7.63(m,1H),7.46(m,1H),7.19(s,2H),4.75(d,1H),4.64(d,1H),2.69(m,1H),2.66-2.49(m,2H),2.45-2.22(m,2H),2.08-1.88(m,3H),1.80(m,2H),1.62-1.57(m,2H).	

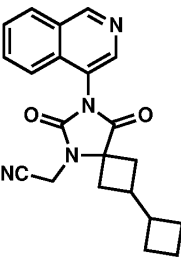
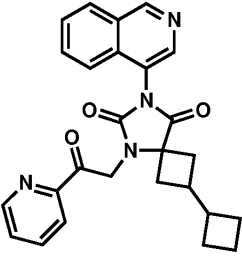
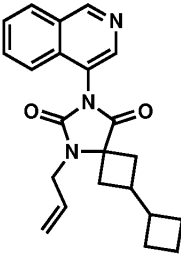
10

20

30

40

50

72		2-(2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-6,8-ジオキソ-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-5-イル)アセトニトリル
	LCMS(ESI+):$C_{21}H_{21}N_4O_2(M+H)^+$についての計算値:361.17、実測値:361.0。 ^1H NMR(500MHz, メタノール-d_4)δ 9.26(d, 1H), 8.38(d, 1H), 8.14(m, 1H), 7.85-7.73(m, 1H), 7.72-7.56(m, 2H), 3.21(s, 2H), 2.79-2.49(m, 3H), 2.38(m, 3H), 2.04-1.88(m, 2H), 1.88-1.78(m, 2H), 1.64(m, 2H).	
73		2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(2-オキソ-2-(ピリジン-2-イル)エチル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{20}H_{16}N_5O_3(M+H)^+$についての計算値:374.1、実測値:374。 ^1H NMR(500MHz, メタノール-d_4)δ 9.27(d, 1H), 8.73-8.63(m, 1H), 8.39(d, 1H), 8.22-8.12(m, 1H), 8.07-7.97(m, 1H), 7.93(m, 1H), 7.87-7.66(m, 3H), 7.59(m, 1H), 2.65-2.47(m, 3H), 2.41(m, 1H), 2.07(m, 2H), 1.97-1.84(m, 2H), 1.79(s, 2H), 1.78-1.64(m, 2H), 1.56(m, 2H).	
74		5-アリル-2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{22}H_{24}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:362.1、実測値:362.0。 ^1H NMR(500MHz, メタノール-d_4)δ 9.24(d, J=5.3Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.13(m, 1H), 7.77(m, 1H), 7.72-7.54(m, 2H), 5.96(m, 1H), 5.40-5.14(m, 2H), 4.18(m, 2H), 2.72-2.26(m, 6H), 1.94(m, 2H), 1.87-1.70(m, 2H), 1.63(m, 2H).	

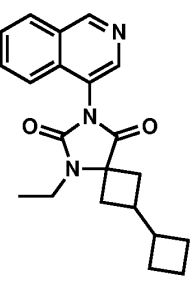
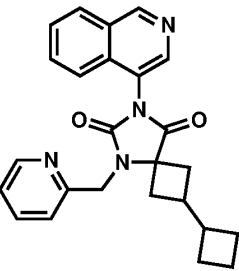
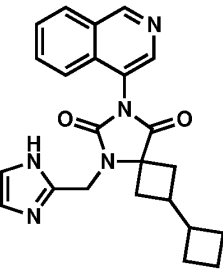
10

20

30

40

50

75		2-シクロプロチル-5-エチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{21}H_{24}N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:350.1、実測値:350.1。 ^1H NMR(500MHz,メタノール-d_4)δ 9.25(d,1H),8.34(d,1H),8.15(m,1H),7.86-7.48(m,3H),3.64(m,1H),3.51(m,1H),2.68-2.47(m,3H),2.39(m,1H),2.33-2.18(m,1H),2.08(m,1H),1.97(m,2H),1.88-1.58(m,4H),1.26(m,3H)。	
76		2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(ピリジン-2-イルメチル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{25}H_{25}N_4O_2(M+H)^+$についての計算値:413.2、実測値:413.0 ^1H NMR(500MHz,メタノール-d_4)δ 9.26(d,1H),8.58-8.33(m,2H),8.15(m,1H),7.91-7.59(m,4H),7.47(m,1H),7.28(m,1H),4.89(m,2H),2.60-2.39(m,3H),2.39-2.19(m,2H),2.17-2.01(m,2H),1.97-1.83(m,2H),1.74(m,1H),1.55(m,2H)。	
77		5-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)-2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{23}H_{24}N_5O_2(M+H)^+$についての計算値:402.1、実測値:402.0。 ^1H NMR(500MHz,メタノール-d_4)δ 9.38(s,1H),8.56(s,1H),8.26(s,1H),7.88(d,3H),7.10(s,2H),2.54(d,4H),2.27-1.78(m,8H),1.64(s,2H)。	

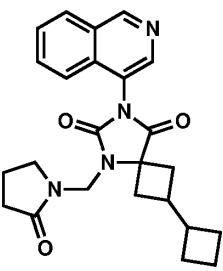
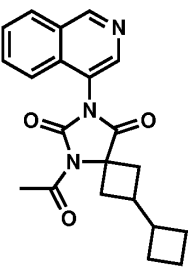
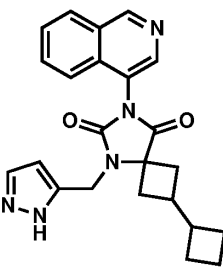
10

20

30

40

50

78		2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5-((2-オキシピロリジン-1-イル)メチル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{24}H_{27}N_4O_3(M+H)^+$についての計算値:419.2、実測値:418.9。 ^1H NMR(500MHz, メタノール-d_4)δ 9.26(d, 1H), 8.37(d, 1H), 8.15(d, 1H), 7.84-7.57(m, 3H), 5.09(m, 2H), 3.52(m, 2H), 2.57(m, 2H), 2.35(m, 4H), 2.04-1.91(m, 4H), 1.85-1.71(m, 2H), 1.62(m, 2H).	
79		5-アセチル-2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{21}H_{22}N_3O_3(M+H)^+$についての計算値:364.1、実測値:364.0。 ^1H NMR(500MHz, メタノール-d_4)δ 9.26(d, 1H), 8.37(m, 1H), 8.21-8.10(m, 1H), 7.85-7.53(m, 3H), 3.02-2.89(m, 1H), 2.68-2.58(m, 1H), 2.57-2.25(m, 5H), 2.16-2.05(m, 1H), 1.96(m, 2H), 1.78-1.70(m, 1H), 1.69-1.55(m, 2H).	
80		5-((1H-ピラゾール-5-イル)メチル)-2-シクロプロチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):$C_{23}H_{24}N_5O_2(M+H)^+$についての計算値:402.1、実測値:401.9。 ^1H NMR(500MHz, メタノール-d_4)δ 9.36-9.18(m, 1H), 8.49-8.34(m, 1H), 8.15(m, 1H), 7.91-7.46(m, 4H), 6.31(m, 1H), 4.85(s, 1H), 4.48(s, 1H), 3.65-3.52(m, 1H), 2.59-2.48(m, 2H), 2.30(m, 1H), 2.13-2.04(m, 1H), 2.01-1.86(m, 3H), 1.81-1.68(m, 2H), 1.66-1.40(m, 4H).	

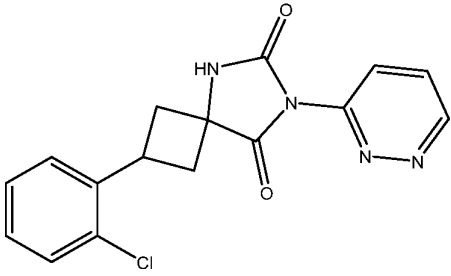
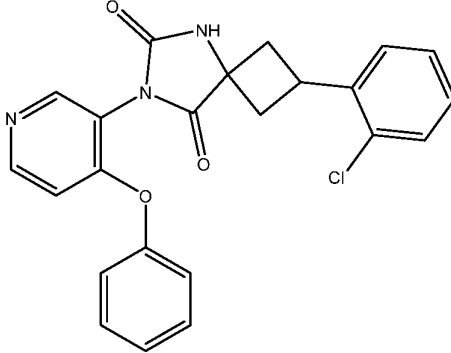
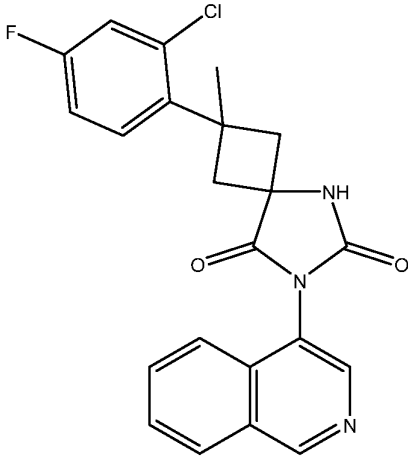
10

20

30

40

50

81		2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリダジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₆ H ₁₃ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:329.1、実測値:329.0		
82		2-(2-クロロフェニル)-7-(4-フェノキシピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₂₃ H ₁₈ ClN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ についての計算値:420.1、実測値:420.0		
83		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
異性体 1 LCMS(ESI+):C ₂₂ H ₁₈ ClFN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:410.1、実測値:410.1 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.52(s,1H),8.56(s,1H),8.33(d,J=8.2Hz,1H), 7.99(ddd,J=8.3,7.0,1.3Hz,1H),7.87(ddd,J=8.1,6.9,1.1Hz,1H),7.80(d,J=8.4Hz,1H), 7.32(dd,J=8.8,6.0Hz,1H),7.19(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),7.08(td,J=8.4,2.6Hz,1H), 3.40-3.35(m,2H),2.85-2.70(m,2H),1.72(s,3H).		

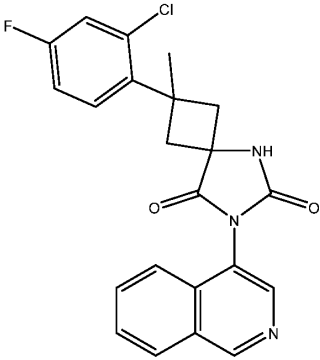
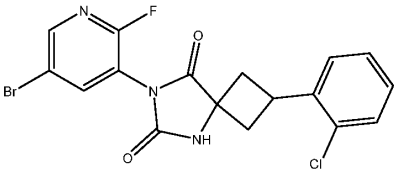
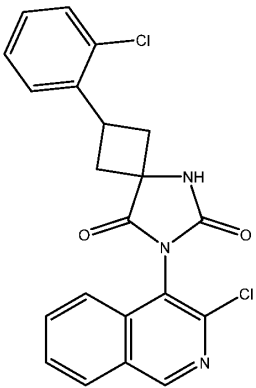
10

20

30

40

50

84		2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{22}H_{18}ClFN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:410.1、実測値:410.1 ^1H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.54(s,1H),8.58(d,J=10.2Hz,1H),8.36(d,J=8.2Hz,1H),8.02(ddd,J=8.4,6.9,1.2Hz,1H),7.91-7.83(m,2H),7.37(dd,J=8.7,5.9Hz,1H),7.22(dd,J=8.6,2.7Hz,1H),7.12(td,J=8.4,2.7Hz,1H),3.21-3.04(m,4H),1.76(s,3H).		
85		7-(5-ブロモ-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):$C_{17}H_{13}BrClFN_3O_2(M+H)^+$についての計算値:424.0、実測値:424.1 ^1H NMR(500MHz,MeOD)δ 8.41(dd,J=2.5,1.3Hz,1H),8.26(dd,J=7.9,2.4Hz,1H),7.43-7.31(m,3H),7.23(td,J=7.7,1.6Hz,1H),4.01(tt,J=10.4,8.2Hz,1H),3.10(m,2H),2.60(m,2H).		
86		7-(3-クロロイソキノリン-4-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):$C_{21}H_{16}Cl_2N_3O_2(M+H)^+$についての計算値:412.1、実測値:412.1 ^1H NMR(601MHz,MeOD)δ 9.29-9.24(m,1H),8.27(dd,J=8.2,1.8Hz,1H),7.96-7.92(m,1H),7.84-7.78(m,2H),7.46(d,J=7.7Hz,1H),7.42-7.34(m,2H),7.25(t,J=7.6Hz,1H),4.10-4.02(m,1H),3.28-3.20(m,1H),3.15(m,1H),2.76-2.68(m,2H).		

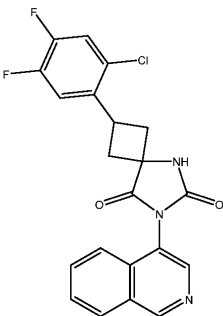
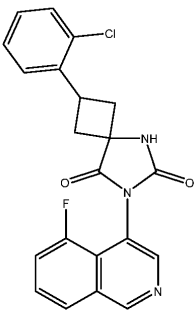
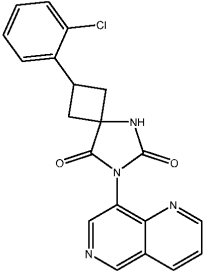
10

20

30

40

50

87		2-(2-クロロ-4,5-ジフルオロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{15}ClF_2N_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:414.1、実測値:414.1 ^1H NMR(500MHz, MeOD) δ 9.72(s, 1H), 8.78(s, 1H), 8.37(d, J=8.3Hz, 1H), 8.03(ddd, J=8.2, 6.9, 1.1Hz, 1H), 7.94-7.85(m, 2H), 7.47-7.39(m, 2H), 4.00(p, J=9.3Hz, 1H), 3.22(m, 2H), 2.72-2.60(m, 2H).	
88		2-(2-クロロフェニル)-7-(5-フルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	立体混合物 LCMS(ESI+): $C_{21}H_{16}ClF_2N_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:396.1、実測値:396.0 ^1H NMR(400MHz, メタノール- d_4) δ 9.33(m, 1H), 8.38(d, 1H), 8.01(m, 1H), 7.68(m, 1H), 7.57-7.41(m, 1H), 7.38-7.09(m, 4H), 4.03-3.85(m, 1H), 3.10-3.00(m, 1H), 2.91-2.76(m, 1H), 2.67-2.43(m, 2H).	
89		2-(2-クロロフェニル)-7-(1,6-ナフチリジン-8-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+): $C_{20}H_{16}ClFN_4O_2(M+H)^+$ についての計算値:379.1、実測値:379.2 ^1H NMR(500MHz, DMSO) δ 9.56(s, 1H), 9.17(dd, J=4.3, 1.7Hz, 1H), 8.92(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.73(dd, J=8.4, 1.7Hz, 1H), 7.81(dd, J=8.3, 4.2Hz, 1H), 7.52(dd, J=7.8, 1.7Hz, 1H), 7.46-7.40(m, 2H), 7.30(td, J=7.7, 1.7Hz, 1H), 3.89-3.83(m, 1H), 3.13-2.99(m, 2H), 2.69-2.57(m, 2H).	

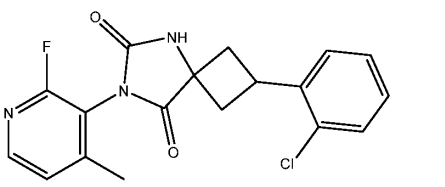
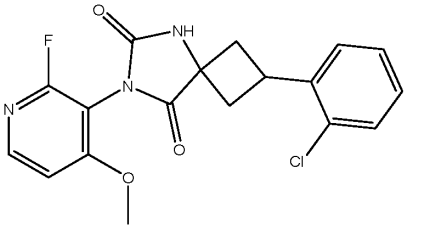
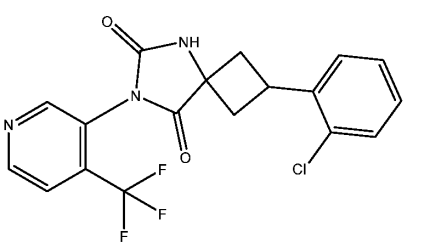
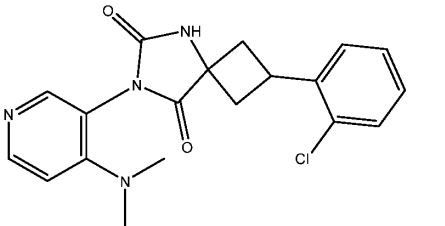
10

20

30

40

50

90		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₈ H ₁₆ ClFN ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:360.1、実測値:360.1 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 8.17(d,J=5.1Hz,1H),7.44-7.32(m,4H),7.24(td,J=7.6,1.7Hz,1H),4.03(tt,J=10.3,8.2Hz,1H),3.15-3.05(m,2H),2.69-2.60(m,2H),2.33(s,3H).		
91		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-メトキシピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₈ H ₁₆ ClFN ₃ O ₃ (M+H) ⁺ についての計算値:376.1、実測値:376.1 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 8.22(d,J=6.0Hz,1H),7.44-7.32(m,3H),7.24(td,J=7.6,1.7Hz,1H),7.20(d,J=6.0Hz,1H),4.05-3.95(m,1H),4.00(s,3H),3.10-3.02(m,2H),2.61(m,2H).		
92		2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₈ H ₁₄ ClF ₃ N ₃ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:396.1、実測値:396.2 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.04-8.92(m,1H),8.82(s,1H),7.92(d,J=4.9Hz,1H),7.46-7.30(m,3H),7.24(td,J=7.6,1.7Hz,1H),4.08-3.89(m,1H),3.17(m,1H),3.01(m,1H),2.63(m,2H).		
93		2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(ジメチルアミノ)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
LCMS(ESI+):C ₁₉ H ₂₀ ClN ₄ O ₂ (M+H) ⁺ についての計算値:371.1、実測値:371.2 ¹ H NMR(500MHz,MeOD)δ 8.36(s,1H),8.21(s,1H),7.43-7.32(m,3H),7.24(td,J=7.6,1.7Hz,2H),4.06-3.97(m,1H),3.22(s,6H),3.19-3.13(m,1H),3.04(m,1H),2.62(m,2H).		

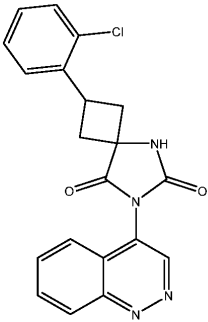
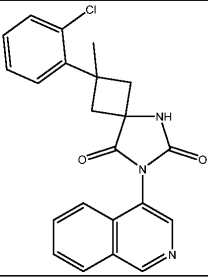
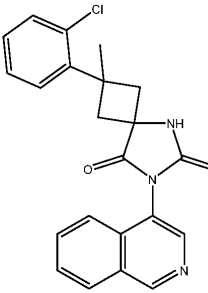
10

20

30

40

50

94		2-(2-クロロフェニル)-7-(シンノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+):C₂₀H₁₆ClN₄O₂(M+H)⁺についての計算値:379.1、実測値:379.2 ¹H NMR(500MHz,MeOD)δ 9.40(s,1H),8.59(dt,J=8.6,1.0Hz,1H),8.06(ddd,J=8.4,4.5,3.4Hz,1H),7.99-7.94(m,2H),7.49-7.42(m,1H),7.42-7.33(m,2H),7.25(td,J=7.6,1.6Hz,1H),4.10-4.01(m,1H),3.27-3.17(m,2H),2.75-2.66(m,2H).	
95		2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5,7 ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 1 LCMS(ESI+):C₂₂H₁₉ClN₃O₂(M+H)⁺についての計算値:392.1、実測値:392.1 ¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄)δ 8.39-8.34(m,1H),8.06-7.99(m,1H),7.93-7.87(m,1H),7.86-7.82(m,1H),7.38-7.14(m,6H),3.43-3.37(m,2H),2.85-2.71(m,2H),1.73(s,3H). ¹³C NMR(126MHz,MeOD)δ 177.7,157.0,148.8,146.8,135.4,133.3,131.7,131.6,130.9,130.7,129.0,128.7,128.5,128.2,128.2,123.4,58.9,46.1,38.5,29.1.	
96		2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-メチル-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):C₂₂H₁₉ClN₃O₂(M+H)⁺についての計算値:392.1、実測値:392.1 ¹H NMR(500MHz,メタノール-d₄)δ 9.58(s,1H),8.59(s,1H),8.39-8.34(m,1H),8.06-8.01(m,1H),7.93-7.85(m,2H),7.39-7.31(m,3H),7.25-7.16(m,2H),3.19-3.08(m,4H),1.77(s,3H). ¹³C NMR(126MHz,MeOD)δ 177.9,156.3,152.8,148.4,140.3,135.2,133.1,131.7,130.7,130.5,128.9,128.3,128.3,126.2,125.3,123.3,58.2,46.8,46.4,36.9,27.1.	

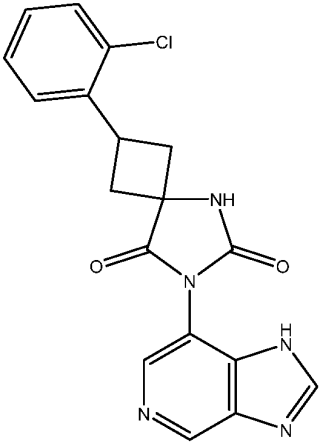
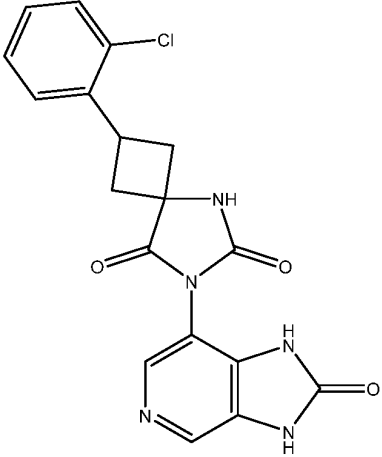
10

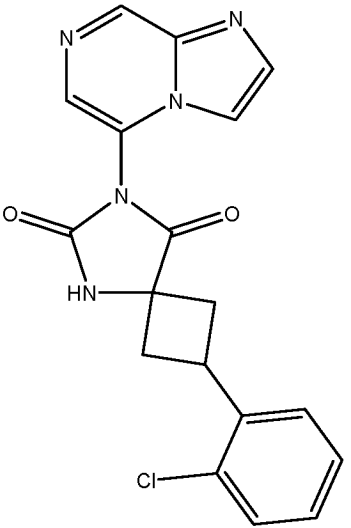
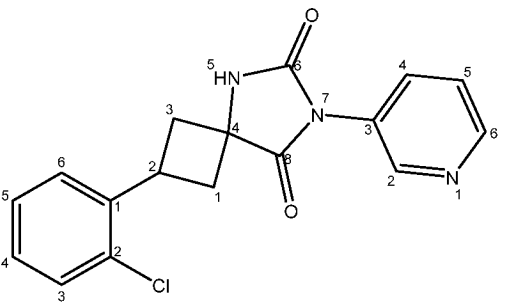
20

30

40

50

97		2-(2-クロロフェニル)-7-(1H-イミダゾ [4,5-c]ピリジン-7-イル)-5,7-ジアザスピ ロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
異性体 2: LCMS(ESI+):$C_{18}H_{15}ClN_5O_2(M+H)^+$についての計算値:368.1、実測値:368.1。 ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 11.56(s,1H),11.14(s,1H),8.85(s,1H),7.51-7.20(m,6H), 3.86-3.76(m,1H),3.13-3.05(m,2H),2.67-2.61(m,2H). ^{13}C NMR(126MHz,DMSO)δ 175.7,153.8,140.7,132.6,132.5,129.2,129.1,128.2,127.9,127.6, 127.6,127.4,127.3,127.2,56.9,38.1,36.5,28.8.		
98		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-2,3- ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン- 7-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン- 6,8-ジオン
異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{18}H_{15}ClN_5O_3(M+H)^+$についての計算値:383.1、実測値:383.1 ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 13.22(s,1H),8.94(s,1H),8.51(s,1H),7.57-7.48(m,1H), 7.47-7.36(m,2H),7.34-7.26(m,1H),3.90-3.79(m,1H),3.17-3.00(m,2H),2.66-2.53(m,2H). ^{13}C NMR(126MHz,DMSO)δ 175.8,153.8,140.7,140.36,132.6,132.6,129.3,128.2,127.6,127.6, 127.4,127.4,56.91,38.1,28.8.		

99		2-(2-クロロフェニル)-7-(イミダゾ[1,2-a]ピラジン-5-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	異性体 2 LCMS(ESI+):$C_{18}H_{15}ClN_5O_2(M+H)^+$についての計算値:368.1、実測値:368.1。 ^1H NMR(500MHz,DMSO-d_6)δ 9.25(s,1H),9.20(s,1H),8.28(s,1H),8.12(s,1H),7.94(s,1H),7.52-7.49(m,1H),7.46-7.39(m,2H),7.33-7.27(m,1H),3.87-3.77(m,1H),3.26-3.03(m,2H),2.63-2.55(m,2H). ^{13}C NMR(126MHz,DMSO)δ 175.3,152.2,143.1,140.5,135.8,132.6,129.3,128.3,127.6,127.5,121.2,113.2,57.5,28.9	
100		2-(2-クロロフェニル)-7-(ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
	LCMS(ESI+): $C_{17}H_{15}ClN_3O_2(M+H)^+$ についての計算値:328.1、実測値:328.0	

10

20

30

【 0 1 0 4 】

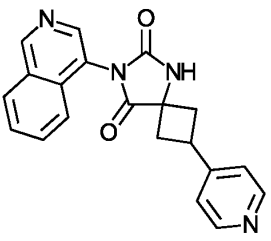
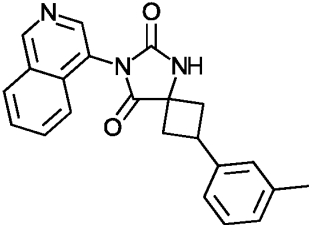
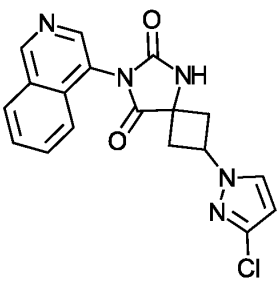
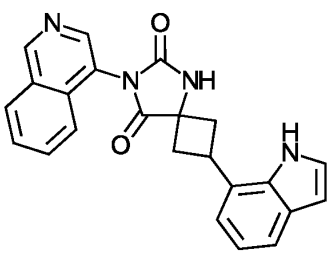
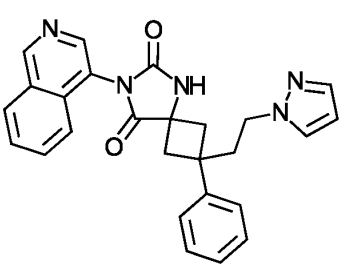
本開示の化合物はまた、表 2 A 及び表 2 B に列挙される予言的化合物を包含し得る。

40

50

【表 2 A】

表 2 A

実施例	化学構造	化学名
P3		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(ピリジン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P4		7-(イソキノリン-4-イル)-2-(3-メチルフェニル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P8		2-(3-クロロ-1H-ピラゾール-1-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P9		2-(1H-インドール-7-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P10		7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-2-[2-(1H-ピラゾール-1-イル)エチル]-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン

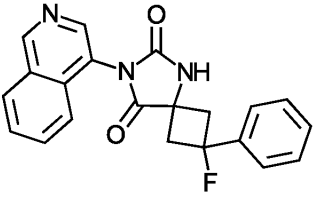
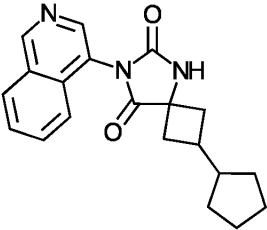
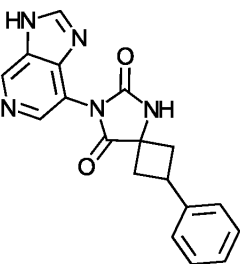
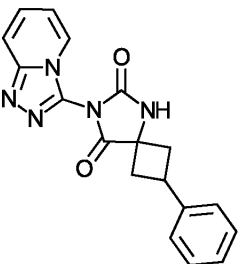
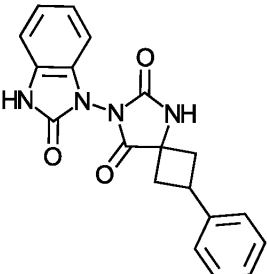
10

20

30

40

50

実施例	化学構造	化学名
P12		2-フルオロ-7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
P13		2-シクロペンチル-7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
P14		7-{3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-7-イル}-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
P15		2-フェニル-7-([1,2,4]トリアゾロ [4,3-a]ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン
P16		7-(2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-1-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ [3.4]オクタン-6,8-ジオン

10

20

30

40

50

実施例	化学構造	化学名
P17		7-(1H-1,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P18		7-(1H-1,2,3-ベンゾトリアゾール-1-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P19		7-(1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P20		7-(1H-インダゾール-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P21		7-(5-メチル-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P22		7-(4-フルオロ-1,2-ベンゾオキサゾール-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン

10

20

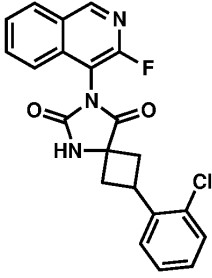
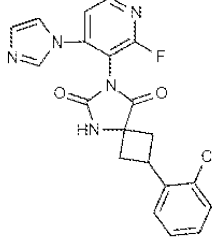
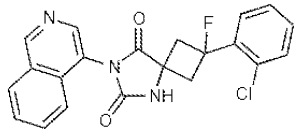
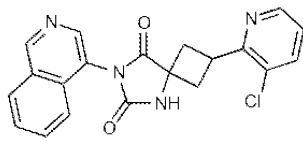
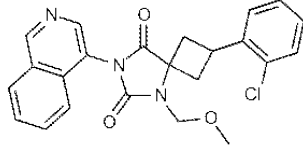
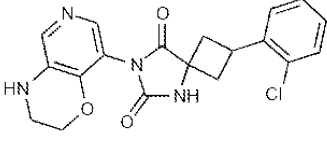
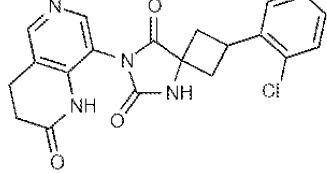
30

40

50

【表 2 B】

表 2 B

実施例	化学構造	化学名
P23		2-(2-クロロフェニル)-7-(3-フルオロイソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P24		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-フルオロ-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P25		2-(2-クロロフェニル)-2-フルオロ-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P27		2-(3-クロロピリジン-2-イル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P28		2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-5-(メトキシメチル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P29		2-(2-クロロフェニル)-7-(3,4-ジヒドロ-2H-ピリド [4,3-b][1,4]オキサジン-8-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン、
P30		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-8-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン

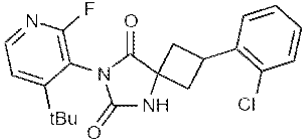
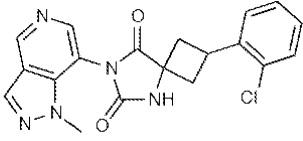
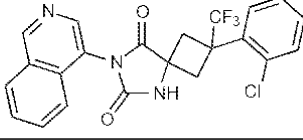
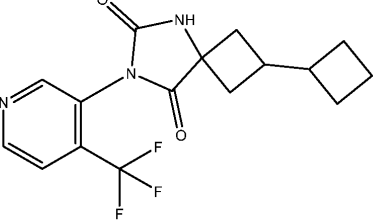
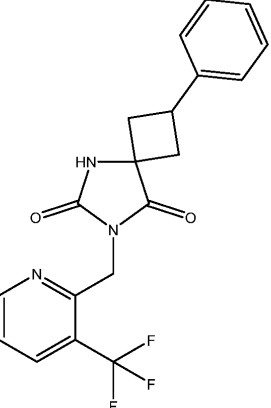
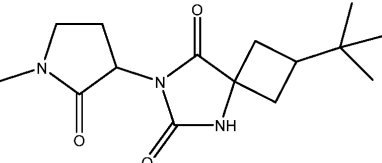
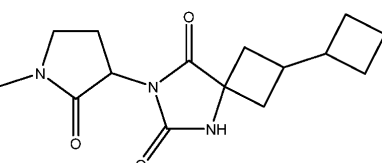
10

20

30

40

50

P31		7-(4-(tert-ブチル)-2-フルオロピリジン-3-イル)-2-(2-クロロフェニル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P32		2-(2-クロロフェニル)-7-(1-メチル-1H-ピラゾロ [4,3-c] ピリジン-7-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P33		2-(2-クロロフェニル)-7-(イソキノリン-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P34		2-シクロブチル-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P35		2-フェニル-7-[[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル]-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P36		2-tert-ブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン
P37		2-シクロブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン

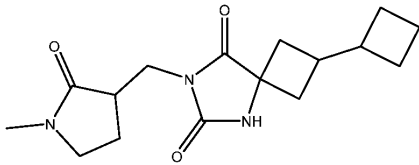
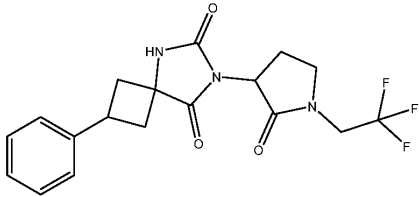
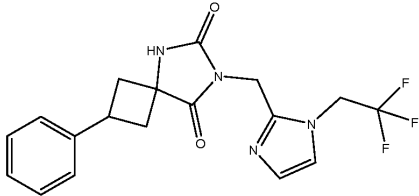
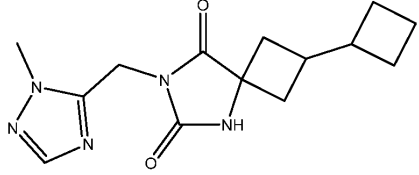
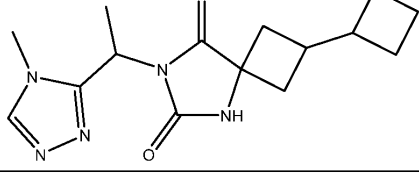
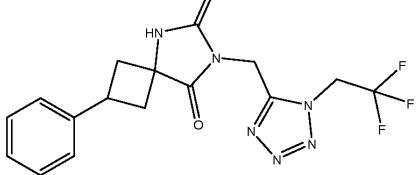
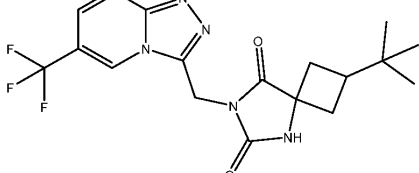
10

20

30

40

50

P38		2-シクロブチル-7-[(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P39		7-[2-オキソ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P40		2-フェニル-7-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P41		2-シクロブチル-7-[(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P42		2-シクロブチル-7-[1-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)エチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P43		2-フェニル-7-[[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-1,2,3,4-テトラゾール-5-イル]メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P44		2-tert-ブチル-7-[[6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル]メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン

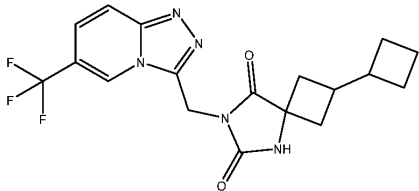
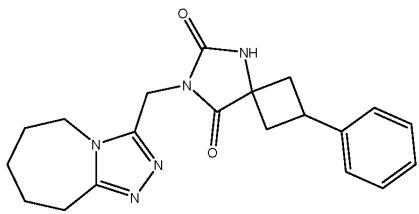
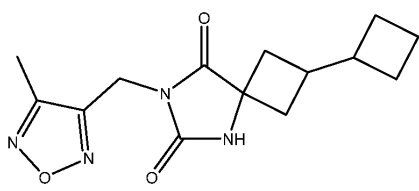
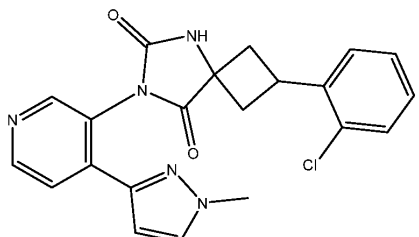
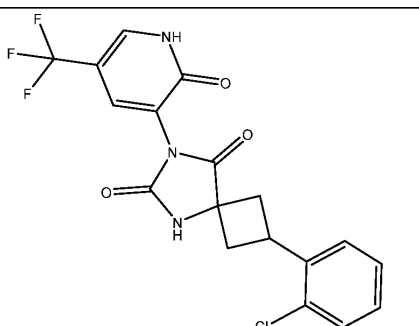
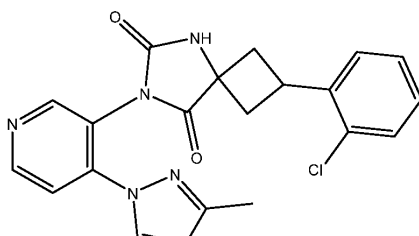
10

20

30

40

50

P45		2-シクロブチル-7-([6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピリジン-3-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P46		2-フェニル-7-([5H,6H,7H,8H,9H-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]アゼピン-3-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P47		2-シクロブチル-7-([4-メチル-1,2,5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P48		2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P49		2-(2-クロロフェニル)-7-(2-オキソ-5-(トリフルオロメチル)-1,2-ジヒドロピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン
P50		2-(2-クロロフェニル)-7-(4-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン

10

20

30

40

【0105】

生物学

酵素アッセイ

SARS-CoV-2 M^{Pr}プロテアーゼの発現及び精製。残基S1-Q306（中国単離株、NCBI受託番号YP_009725301）に対応するヌクレオチド配列を含有する、SARS-CoV M^{Pr}プロテアーゼの発現のために使用される公表されている構築物（参考文献7）を採用して、SARS-CoV-2 M^{Pr}プロテアーゼを生成した。この構築物を使用して、生成されたM^{Pr}プロテアーゼは、N末端GST（グルタチオンS-トランスフェラーゼ）タグに続いて、自動タンパク質分解のための

50

SARS-CoV-2 MPR^o 認識配列、及びC末端の6×Hisタグに続いて、HRV3Cプロテアーゼ認識配列に隣接する。

【0106】

いくつかの若干の調整を除き、SARS-CoV-2 MPR^oプロテアーゼの発現及び精製は、参考文献8に記載の手順に従って行った。SARS-CoV-2 MPR^oプロテアーゼのコード配列を含有するベクター (pGEX-6P-1) を、E. coli BL21 (DE3) -T1Rコンピテント細胞に形質転換した。カルベニシリン (100 µg/ml) を補充したL-Broth培地 (Formedium, Norfolk, UK) に新鮮な形質転換体を接種し、OD₆₀₀が1.5に達するまで37℃で増殖させた。次いで、スターター培養物を使用して、1%のグリセロール及びカルベニシリン (100 µg/ml) を補充した微量元素 (Formedium, Norfolk, UK) を含む自動誘導培地 (AIM) Terrific Brothベース中の主な培養物を接種した。培養物を、OD₆₀₀が2に達するまで、37℃で増殖させ、タンパク質発現を18℃で13.5時間一晩継続した。その後、細胞を遠心分離 (4500×g、4℃で10分) によって採取し、ベンゾナーゼヌクレアーゼ (10 µl/1.5リットル培養物、250 U/µl、E1014、Merck, Darmstadt、ドイツ) を補充したIMAC溶解緩衝液 (50mM Tris、300mM NaCl、pH8.0) 中に再懸濁し、超音波処理 (4s/4s 3分、80%振幅、Sonics Vibracell-V CX750、Sonics & Materials Inc.、Newtown、CT、USA) によって破壊した。溶解物を、4℃で20分間、49,000×gで遠心分離した。上清を濾過し (Corningボトルトップ真空フィルター、0.45 µm、Corning、NY、USA)、イミダゾールを10mMの最終濃度まで添加した後、AKTA Xpress FPLCシステム (Cytiva、Little Chalfont、UK) に装填したIMAC HisTrap HP 5 mlカラム (Cytiva、Little Chalfont、UK) に装填した。カラムを洗浄緩衝液 (50mM Tris、300mM NaCl、25mMイミダゾール、pH8.0) で洗浄し、結合したタンパク質を溶出緩衝液 (50mM Tris、300mM NaCl、500mMイミダゾール、pH8.0) で溶出した。結晶化実験のために、ゲル濾過緩衝液 (50mM Tris、300mM NaCl、pH8.0) で予備平衡化されたHiLoad 16/60 Superdex 200分取グレードカラム (Cytiva、Little Chalfont、UK) を使用するサイズ排除クロマトグラフィー (SEC) によってタンパク質を更に精製した。Hisタグを除去するために、タンパク質含有画分をプールし、0.5mM TCEP及び0.5mM DTTを補充したゲル濾過緩衝液中で4℃で一晩、HRV3Cプロテアーゼ (1 µg/500 µg 標的タンパク質、SAE0045、Merck、Darmstadt、ドイツ) で処理した。FRETアッセイでは、タンパク質を、IMAC精製ステップの直後にHRV3Cプロテアーゼで処理し、緩衝液を透析カセット (Slide-A-Lyzer透析カセット、10K MWCO、3ml、Thermo Fisher Scientific、Waltham、MA、USA) と透析 (透析緩衝液50mM Tris、300mM NaCl、0.5mM TCEP、及び0.5mM DTT、pH8.0) によって同時に4℃で夜間交換した。続いて、切断されたSARS-CoV-2 MPR^oプロテアーゼ試料を、HisTrap 1mlのカラム (Cytiva、Little Chalfont、UK) を使用してIMAC逆精製によって精製した。上記と同じ洗浄緩衝液を使用し、フロースルーが回収された。IMAC逆精製の後に、前述したのと同じカラム及び緩衝液を使用して第2のSECステップを行った。標的タンパク質を含有する画分を、SDS PAGEによって検査し、一緒にプールし、4,000×g、4℃でVivaspin (登録商標) 20mlの遠心濃縮器 (10kDa MWCO、Sartorius、Goettingen、ドイツ) で濃縮した。最終的に、タンパク質を液体窒素中でフラッシュ凍結させ、-80℃で保存した。

【0107】

10

20

30

40

50

酵素活性アッセイ。M^{Pr}° (D A B C Y L - L y s - H C o V - S A R S レプリカーゼポリタンパク質 1 a b (3 2 3 5 - 3 2 4 6) - G l u - E D A N S トリフルオロ酢酸塩、9 5 % 超純粋) のためのクエンチした蛍光発生基質をカスタム合成し、B a c h e m A G (スイス) から得た。

【0108】

タンパク質及び化合物。触媒活性アッセイに使用されるM^{Pr}°は、P r o t e i n S c i e n c e F a c i l i t y (P S F、K a r o l i n s k a I n s t i t u t e t、S t o c k h o l m、S w e d e n) から得られ、これは、前のセクションに記載されている。全ての試験化合物を、1 0 0 % D M S O (M e r c k K G a A、D a r m s t a d t、G e r m a n y) 中の1 0 m M ストックに溶解し、E C H O L D V ソースプレート (L a b c y t e, I n c、C a、U S A) に移した。

【0109】

M^{Pr}° 活性を、本質的に、S A R S - C o V - 2 M^{Pr}° プロテアーゼ酵素アッセイ (N I H、国立先進トランスレショナル科学センターのデータポータルで記載されているM^{Pr}° アッセイ) 3 0 のN C A T S プロトコルに記載されているように、クエンチされたF R E T 基質の加水分解の検出によって分析した。これを、2 0 m M T r i s、5 0 m M N a C l、及び0. 1 m M E D T A (M e r c k K G a A、D a r m s t a d t、ドイツ)、p H 7. 5 中、室温で行った。化合物を、E c h o 5 5 0 非接触ディスペンサー (L a b c y t e, I n c.、U S A) を用いて、C o r n i n g 3 5 7 5 非結合3 8 4 ウェルアッセイプレートに移した。M^{Pr}° (7 5 n M の最終濃度) を、1 6 チャネルのピペット (I n t e g r a V i a F l o、B e r g m a n L a b o r a A B、スウェーデン) を使用してアッセイプレートに添加し、E p p e n d o r f M i x m a t e 中、1 5 0 0 r p m で1 5 分間振とうした。パルス遠心分離の後、M^{Pr}° 蛍光基質 (D M S O 中5 m M の原液) をアッセイプレートに1 0 μ M の最終濃度まで添加し、したがって、L a b c y t e E C H O 5 5 0 非接触ディスペンサーを用いて、最終アッセイにおいて0. 2 % のD M S O で寄与した。1 0 分間のインキュベーション及びパルス遠心分離後、動態モードを使用し、3 4 0 n m での励起及び4 9 0 n m での放出を用いて、周囲温度でP e r k i n E l m e r E n v i s i o n プレートリーダーで、蛍光を測定した。活性を、各データポイント (1 0 0 * (R F U 試料 - R F U ブランク対照) / (R F U D M S O 対照 - R F U ブランク対照)) における対照活性のパーセントとして計算した。1 1 点用量応答曲線 (対数 (阻害剤) 対応答 - 可変スロープ (4 つのパラメータ) 及びI C 5 0 計算の非線形適合を、W i n d o w s ではG r a p h P a d P r i s m バージョン9. 1. 0、G r a p h P a d ソフトウェア、S a n D i e g o、C a l i f o r n i a U S A、www. g r a p h p a d. c o m を用いて行った。

【0110】

化合物スクリーニング。化合物を、3 つの濃度 (5 0、1 5、及び5 μ M) でスクリーニングし、1 1 点濃度系列 (1 : 3 希釈、開始濃度5 0 μ M) でヒットを再試験した。用量応答曲線を、1 0 m M の化合物ストックからのE c h o 5 5 0 非接触分注を使用して生成した。

【0111】

表 5 A、表 5 B、表 5 C、表 5 D、及び表 5 E は、I C 5 0 値を示す。

10

20

30

40

50

【表 5 A】

表 5 A

化合物番号	IC ₅₀ (μM)
1	0.38
2	0.38
3	0.26
4	0.44
5	2.7
6	2.0
7	2.0
8	4.0
9	>10
10	4.4
11	2.3
12	5.5
13	6.7
14	6.0
15	0.08

10

20

30

40

50

【表 5 B – C】

表 5B

表 5B

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
16	127
17	79
18	335
19	326
20	477
29	165
30	372
31	150
32	95
33	99
34	475
35	82
36	205
37	64
38	71
39	926
40	304
41	81
42	185
43	59
44	81
45	57
47	10800

表 5C

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
48	2580
49	64
54	66
55	187
57	340
58	361
67	140
68	453
69	562
70	944
71	1070
72	1360
73	1440
74	1510
75	1999
76	2470
77	2520
78	3060
79	3080
80	3820

10

20

30

40

50

【表 5 D】

表 5 D

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
21	477
22	197
23	925
24	86
25	931
26	698
27	441
28	291
50	105
51	141
52	394
53	253
56	145
59	6600
60	1370
62	201

10

20

30

40

50

【表 5 E】

表 5 E

化合物番号	IC ₅₀ (nM)
81	419
82	2500nM で 55%の活性
83	241
84	806
85	323
86	750nM で 57%の活性
87	115
88	253
89	105
90	223
91	>50 000
92	309
93	157
94	1800
95	69
96	408
97	287
98	1380
99	780
100	295

10

20

30

40

50

【0112】

表面プラズモン共鳴（SPR）バイオセンサアッセイ。

阻害剤とMP^rとの間の直接相互作用を確認し、表面プラズモン共鳴（SPR）バイオセンサ分析を使用して親和性を決定した。

【0113】

タンパク質産生

A v i タグ付きMP^rを、SPRバイオセンサアッセイに使用した。発現ベクター及び産生方法は、本質的に、いくつかの若干の改変を伴って、参考文献9に記載されるとおりである。C末端のA v i タグはH i s タグを置き換え、ベクターpGEX-P-1のB a m H I とX h o I との間に挿入された最終構築物G S T - 3 C - M P ^r - 3 C - A v i タグを与える。G S T - 3 C 部分は、発現時にMP^rによって自己触媒除去される。発現培養物の体積は、1～100mLのLB、すなわち、100μg/mLのアンプシリン（Sigma）及び25μg/mLのクロラムフェニコール（Sigma）を補充したLuriaブrosを8時間にわたって3つのステップで徐々に増加させた。10ミリリットルのスターター培養物を使用して、10mLのグリセロール、100μg/mLのアンプシリン、及び25μg/mLのクロラムフェニコールを補充した1リットルの自己誘導培地（Formedium、Hunstanton、Norfolk、UK）を接種した。培養物を37℃、220rpmで5時間増殖させ、次いで、18℃、220rpmに10～12時間切り替えた。細胞を遠心分離によって採取し、-80℃で保存した。細胞を、50mM Tris pH8、300mM NaCl、0.03μg/mLベンゾナーゼ（Merck）中に再懸濁した。細胞を、15秒オン／15秒オフのパルスを使用して

、氷上で5分間超音波処理によって溶解した。溶解物を、50,000×gでの遠心分離によって浄化した。次いで、上清を、50mLの管に注ぎ、製造業者のプロトコルに従って調製したストレプトアビジンマトリックス (Roche Diagnostics) を添加した。結合を、+4℃で1時間許容した。次いで、混合物を、重力流を使用して洗浄及び溶出するための使い捨てカラムに移した。50mM Tris (pH8)、300mM NaClにより洗浄し、溶出には、同じ緩衝液中の10mM及び50mMのビオチンを使用した。関連画分をプールし、10kDaのMWCO遠心フィルターデバイスを使用して濃縮した。過剰なビオチンを、PD10-クロマトグラフィーGEHC/Cytiva、Uppsala、スウェーデン) 及び/又は透析のいずれかによって除去した。

10

【0114】

相互作用分析

SPR実験は、25℃でBiacore S200機器及びCM5バイオセンサチップ (Cytiva、Uppsala、スウェーデン) を使用して行った。ストレプトアビジン (Sigma) をアミンカップリングによって固定化した。CM5チップ表面を、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (EDC) 及びN-ヒドロキシスクシンイミド (NHS) (Cytiva、Uppsala、スウェーデン) の1:1の混合物を注入することによって、又は流量10µL/分で7分間活性化した。ストレプトアビジン (Sigma) を酢酸ナトリウム緩衝液 (pH5.0) 中で250µg/mLに希釈し、流速2µL/分で10分間活性化表面上に注入した。次いで、1Mのエタノールアミン (Cytiva、Uppsala、スウェーデン) を7分間注射することによって表面を不活性化した。その後、バイオセンサチップを、1M NaCl/50mM NaOH溶液の4回のパルス注入で調整した。MP_{ro}を、1.02×泳動緩衝液 (50mM TrisHCl、pH7.5、0.05% Tween-20) 中で100µg/mLに希釈し、2µL/分の流量で注入し、8000~9000 RUの典型的な固定化レベルに達した。

20

【0115】

固定化後、10点濃度系列を使用して、50mMのTrisHCl、pH7.5、0.05% Tween-20中の30µL/分の流量で、化合物を表面上に注入した。会合相を60秒間モニタリングし、解離相を120秒間モニタリングした。センサグラムを、基準面からシグナルを減算し、1回のブランク注入からシグナルを減算することによって二重参照した。2%のDMSOを占める溶媒補正を行った。データを、Biacore S200評価ソフトウェア、v.3.1 (Cytiva、Uppsala、スウェーデン) を使用して分析した。K_D値の決定のために、非線形回帰分析によって、可逆的なワンステップの1:1の相互作用モデルに対応する式を適合させて、定常状態シグナルを表す、注入の終了時に得られた点を報告した。

30

【0116】

結果

SPRバイオセンサ分析は、化合物とMP_{ro}との間の相互作用が、可逆的活性部位結合競合阻害剤としてのそれらの作用様式に従って、可逆的なワンステップの1:1の相互作用によって十分に説明されることを示した。表6は、100nM未満のK_D値を有する化合物の選択について定常状態分析から決定された平衡解離定数 (K_D) を提供する。

40

【表 6】

表 6

化合物実施例番号	K _D (nM)
1	141±5
4	168±7
13	66000±14000
15	38±17
46	930
50	28
51	29
52	134
53	42
56	31
59	250
60	364
61	214
62	36
63	89
64	87
65	790
66	691

10

20

【0117】

ヒトプロテアーゼの阻害

本開示の化合物が他のプロテアーゼを阻害できるかどうかを試験するために、一般的なヒトプロテアーゼのパネルについて触媒アッセイを設定した。臨床候補薬物 P F - 0 7 3 2 1 3 3 2 も比較例で試験した。これらの結果を、表 7、表 8、及び表 9 に示す。

30

【表 7】

表 7：カテプシン S の阻害

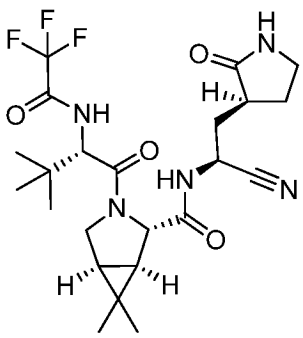
化合物実施例番号	カテプシン S の阻害(IC ₅₀ 、μ M)
1	>50
4	>50
15	>50

40

50

【表 8】

表 8：比較実施例。PF-07321332 によるカテプシン S の阻害

化合物名	化学構造	カテプシン S の阻害(IC ₅₀ 、 μ M)
PF-07321332		5.7 $\pm$ 2.1

10

【表 9】

表 9：ヒトプロテアーゼのセットにおける実施例 15 の化合物の酵素阻害

ヒトプロテアーゼ	IC ₅₀ 、 μ M
カテプシン K	>10
カテプシン D	>10
カテプシン B	>10
カテプシン L	>10
トロンビン	>10
カスパーゼ-2	>10
エラスターゼ	>10
カルパイン 1	>10
トリプシン	>10

20

30

【0118】

実施例 1、4、及び 15 の化合物などの本開示の化合物は、上記で試験したヒトプロテアーゼの全てについて 10 μ M 超の IC₅₀ 値を有していたことが観察された。したがって、本開示の化合物は、キモトリプシン様メインプロテアーゼ、MP^r° を選択的に阻害すると思われる。対照的に、比較化合物 PF-07321332 は、キモトリプシン様メインプロテアーゼ、MP^r° の選択的阻害剤ではないことを示す低い IC₅₀ 値 (6 μ M) を有した。

【0119】

結論

酵素及び表面プラズモン共鳴バイオセンサアッセイの結果によって上記に示されるように、式 I、II、又は III の化合物は、キモトリプシン様メインプロテアーゼ、MP^r° の阻害剤である。したがって、式 I、II、又は III の化合物は、本開示の目的を達成し、キモトリプシン様メインプロテアーゼ、MP^r° の阻害剤を提供する。更に、本開示の化合物は、キモトリプシン様メインプロテアーゼ、MP^r° を選択的に阻害する。

40

【0120】

参考文献

【0121】

参考文献 1：Chen, Y., et al. Enantioselective synthesis of 3, 5-disubstituted thiohydantoins and hydantoins. Tetrahedron 71, 9234-9

50

239 (2015) .

参考文献2: Hamuro, Y., et al. Resin-to-resin acyl- and aminoacyl-transfer reactions using oxime supports. *Journal of the American Chemical Society* 121, 1636 (1999) .

参考文献3: Chernykh, A., et al. Synthesis and Physicochemical Properties of 3-Fluorocyclobutylamines. *European Journal of Organic Chemistry*, 6466 (2015) .

参考文献4: Safari, J., et al. Microwave-Promoted Facile and Rapid Synthesis Procedure for the Efficient Synthesis of 5,5-Disubstituted Hydantoins. *Synthetic Communications* 43, 3115 (2013) .

参考文献5: Thilmany, P., et al. Copper-Mediated N-Arylations of Hydantoins. *Journal of Organic Chemistry* 84, 392 (2019) .

参考文献6: Wang, C., et al. Revisiting the SAR of the Antischistosomal Aryl Hydantoin (Ro 13-3978). *Journal of Medicinal Chemistry* 59, 10705 (2016) .

参考文献7: Xue, X., et al. Production of Authentic SARS-CoV M^{Pro} with Enhanced Activity: Application as a Novel Tag-cleavage Endopeptidase for Protein Overproduction. *Journal of Molecular Biology* 366, 965 (2007) .

参考文献8: Akaberi, D., et al. Mitigation of the replication of SARS-CoV-2 by nitric oxide in vitro. *Redox Biology* 37, 101734 (2020) .

参考文献9: Douangamath, A., et al. Crystallographic and electrophilic fragment screening of the SARS-CoV-2 main protease. *Nature Communications* 11, 5047 (2020) .

参考文献10: WO2017/047146 A2 .

参考文献11: *Nature*, Vol. 258, 11 June 2020, 289 .

参考文献12: *ACS Comb. Sci.* 2018, 20, 35-43 .

参考文献13: *J. Am. Chem. Soc.* 2022, 144, 2905-2929 .

【0122】

項目

項目1

式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物であって、

10

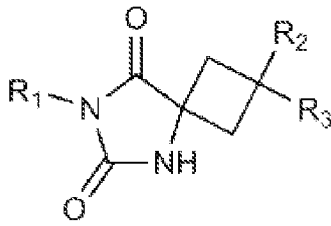
20

30

40

50

【化 8】



式 I

10

式中、

R_1 が、少なくとも 1 個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は 3 つの置換基で置換されており：

- a) 0、1、2、又は 3 つの F で置換された $C_1 - C_4$ アルキル、
- b) 0、1、2、又は 3 つの F で置換された $C_1 - C_4$ アルコキシ、
- c) CN、
- d) OH、
- e) オキソ、
- f) NO_2 、

20

g) NR_aR_b (式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H 及び $C_1 - C_3$ アルキルから選択される)、

h) 5～6 員の単環式ヘテロシクリルであって、0、1 又は 2 個の置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、 $C_1 - C_4$ アルキル、及び NR_aR_b (式中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、H 及び $C_1 - C_3$ アルキルから選択される) から選択される、5～6 員の単環式ヘテロシクリル、

R_2 が、以下からなる群から選択され：

- a) H
- b) F、Cl、又は Br、

30

c) 0、1、2、又は 3 つの置換基で置換された $C_1 - C_4$ アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は 3 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、 $C_1 - C_4$ アルキル、

d) 0、1、2、又は 3 つの置換基で置換された $C_1 - C_4$ アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、OH、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

40

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は 3 つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、

e) 0、1、2、又は 3 つの F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルで置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は 3 つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アル

50

キルから選択される、フェニル、

又は

R_2 及び R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 C_3-C_6 シクロアルキルを形成し、

並びに

g) 単環式又は二環式 (b i c y c y c l i c) 飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式 (b i c y c y c l i c) ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

10

R_3 が、以下からなる群から選択され：

a) F、Cl、又はBr、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであって、置換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルキル、

20

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルコキシであって、置換基は、各々独立して、F、OH、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つのF、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換された C_3-C_6 シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、フェニル、

30

並びに

f) 単環式又は二環式 (b i c y c y c l i c) 飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式 (b i c y c y c l i c) ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つのF、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

式Iの化合物が、

40

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオンの塩ではない、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物。

【0123】

項目2

R_1 が、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピリミジン、ピラジン、及びモルホリンか

50

らなる群から選択されるか、又は

R_1 の少なくとも1つの窒素を含む二環式ヘテロシクリルが、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンからなる群から選択される、項目1に記載の式Iの化合物。

【0124】

項目3

R_1 が、イソキノリニル、5-ブromo-4-メチルピリド-3-イル、4-メチルピリド-3-イル、5-フルオロピリド-3-イル、5-ブromoピリド-3-イル、4-トリフルオロメチルピリド-3-イル、3-トリフルオロメチルピリド-2-イル、N-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-イミダゾール-2-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、4-メチル-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1, 2, 4-テトラゾール-5-イル、6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-5-イル、5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-5-イル、及び4-メチルフラザン-3-イルからなる群から選択される、項目1に記載の式Iの化合物。

10

【0125】

項目4

R_1 が、0、1、2つの置換基で置換されたピリド-3-イルであり、前記置換基が、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される、項目1に記載の式Iの化合物。

20

【0126】

項目5

R_1 が、0、1、2つの置換基で置換されたイソキノリン-4-イルであり、前記置換基が、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される、項目1に記載の式Iの化合物。

【0127】

項目6

R_2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、F、Cl、及びBrからなる群から選択される、前述の項目のいずれか1つに記載の式Iの化合物。

30

【0128】

項目7

R_2 が、Hである、前述の項目のいずれか1つに記載の式Iの化合物。

【0129】

項目8

R_3 が、0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであり、前記置換基が、各々独立して、F、Cl、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択される、前述の項目のいずれか1つに記載の式Iの化合物。

40

【0130】

項目9

R_3 が、tert-ブチル、シクロブチル、又はフェニルである、項目1~7のいずれか1つに記載の式Iの化合物。

【0131】

項目10

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6, 8-ジオン、

(2s, 4s)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5, 7-ジアザスピロ[3. 4]オクタン-6, 8-ジオン、

50

(2r, 4r) - 2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(イソキノリン-4-イル) - 2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル) - 2-tert-ブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル) - 2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル) - 2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル] - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(4-メチルピリジン-3-イル) - 2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-プロモピリジン-3-イル) - 2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル} - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル) - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル] - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-[2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル] - 2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル} - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル] - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[1-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)エチル] - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]メチル} - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-3-イル]メチル} - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-3-イル]メチル} - 5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタ

10

20

30

40

50

ン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]アゼピン-3-イル}メチル)-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの1つ以上である、項目1に記載の式Iの化合物、又は上記化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩若しくは組成物。

【0132】

項目11

薬学的に許容される賦形剤、担体、及び／又は希釈剤と混合して、前述の項目のいずれか1つに記載の式Iの化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物。

【0133】

項目12

治療法における医薬として使用するための、項目1～10のいずれか1つに記載の式Iの化合物、又は項目11に記載の薬学的組成物。

【0134】

項目13

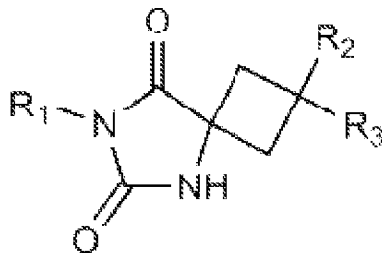
COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目1～10のいずれか一項に記載の式Iの化合物、又は項目12に記載の薬学的組成物。

【0135】

項目14

式IIIIbの化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物であって、

【化9】



式IIIIb

式中、

R₄が、H又はC₁～C₃アルキルであり、

R₁が、少なくとも1個の窒素原子を含む単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、前記単環式又は二環式ヘテロシクリルが、以下からなる群から選択される、0、1、2、又は3つの置換基で置換されており：

- a) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁～C₄アルキル、
- b) 0、1、2、又は3つのFで置換されたC₁～C₄アルコキシ、
- c) CN、
- d) OH、
- e) オキソ、
- f) NO₂、

g) NR_aR_b（式中、R_a及びR_bが、各々独立して、H及びC₁～C₃アルキルから選択される）、

h) 5～6員の単環式ヘテロシクリルであって、0、1又は2個の置換基で置換され、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、C₁～C₄アルキル、及びNR_aR_b（式

中、 R_a 及び R_b が、各々独立して、 H 及び $C_1 - C_3$ アルキルから選択される) から選択される、5～6員の単環式ヘテロシクリル、

R_2 が、以下からなる群から選択され：

a) H

b) F 、 Cl 、又は Br 、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された $C_1 - C_4$ アルキルであって、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、 $C_1 - C_4$ アルキル、

d) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された $C_1 - C_4$ アルコキシであって、置換基は、各々独立して、 F 、 OH 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、

e) 0、1、2、又は3つの F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルで置換された $C_3 - C_6$ シクロアルキル、

f) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、フェニル、

又は

R_2 及び R_3 が、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルを形成し、

並びに

g) 単環式又は二環式 (bicyclic) 飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式 (bicyclic) ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つの F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、 $C_3 - C_4$ シクロアルキル、フルオロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルで置換されている、単環式又は二環式 (bicyclic) 飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリル、

R_3 が、以下からなる群から選択され：

a) F 、 Cl 、又は Br 、

b) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された $C_1 - C_4$ アルキルであって、置換基は、各々独立して、 F 、 OH 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキル、 $C_1 - C_4$ アルコキシ、ハロ $C_1 - C_4$ アルキル、ヒドロキシ $C_1 - C_4$ アルキルから選択される、 $C_1 - C_4$ アルキル、

c) 0、1、2、又は3つの置換基で置換された $C_1 - C_4$ アルコキシであって、置換基は、各々独立して、 F 、 OH 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択され、

シクロアルキル、フェニル、及びヘテロシクリルが、0、1、2、又は3つの置換基で置換され、置換基は、各々独立して、 F 、 Cl 、 OH 、 CN 、 NO_2 、 $C_1 - C_4$ アルキ

ル、 C_1-C_4 アルコキシ、ハロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、 C_1-C_4 アルコキシ、

d) 0、1、2、又は3つの F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換された C_3-C_6 シクロアルキル、

e) 0、1、2、又は3つの置換基で置換されたフェニルであって、置換基は、各々独立して、F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルから選択される、フェニル、

並びに

f) 単環式又は二環式 (b i c y c y c l i c) 飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルであって、当該単環式又は二環式 (b i c y c y c l i c) ヘテロシクリルが、0、1、2又は3つの F、Cl、OH、CN、 NO_2 、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、 C_3-C_4 シクロアルキル、フルオロ C_1-C_4 アルキル、ヒドロキシ C_1-C_4 アルキルで置換されている、ヘテロシクリル、

式 I I の化合物が、

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオン、又は

2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオンの立体異性体、又は2-tert-ブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ [3.4] オクタン-6,8-ジオンの塩ではない、

コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは組成物。

【0136】

項目 15

R_1 が、ピロール、ピロリジン、イミダゾール、チアゾール、オキサゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピペリジン、ピリミジン、ピラジン、及びモルホリンからなる群から選択されるか、又は

R_1 の少なくとも1つの窒素を含む二環式ヘテロシクリルが、インドール、イソインドール、ベンズイミダゾール、キノリン、及びイソキノリンからなる群から選択される、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目 14 に記載の式 I I I の化合物、又はその薬学的組成物。

【0137】

項目 16

R_1 が、イソキノリニル、5-ブromo-4-メチルピリド-3-イル、4-メチルピリド-3-イル、5-フルオロピリド-3-イル、5-ブromoピリド-3-イル、4-トリフルオロメチルピリド-3-イル、3-トリフルオロメチルピリド-2-イル、N-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-オキソピロリジン-3-イル、N-(2,2,2-トリフルオロエチル)-イミダゾール-2-イル、1,2,4-トリアゾール-3-イル、4-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル、1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,4-テトラゾール-5-イル、6-(トリフルオロメチル)-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] ピリジン-5-イル、5H,6H,7H,8H,9H-[1,2,4] トリアゾロ [4,3-a] アゼピン-5-イル、及び4-メチルフラザン-3-イルからなる群から選択される、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目 14 に記載の式 I I I の化合物、

又はその薬学的組成物。

【0138】

項目 17

10

20

30

40

50

R_1 が、0、1、2つの置換基で置換されたピリド-3-イルであり、前記置換基が、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14に記載の式IIIの化合物、又はその薬学的組成物。

【0139】

項目18

R_1 が、0、1、2つの置換基で置換されたイソキノリン-4-イルであり、前記置換基が、各々独立して、 C_1-C_3 アルキル、F、Cl、及びBrから選択される、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14に記載の式IIIの化合物、又はその薬学的組成物。

10

【0140】

項目19

R_2 が、H、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 アルコキシ、F、Cl、及びBrから選択される、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14～18のいずれか1つに記載の式IIIの化合物、又はその薬学的組成物。

【0141】

項目20a

R_2 が、Hである、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14～19のいずれか1つに記載の式IIIの化合物、又はその薬学的組成物。

20

【0142】

項目20b

R_3 が、0、1、2、又は3つの置換基で置換された C_1-C_4 アルキルであり、前記置換基が、各々独立して、F、Cl、 C_3-C_6 シクロアルキル、フェニル、単環式又は二環式飽和、部分的に不飽和又は芳香族のヘテロシクリルから選択される、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14～20のいずれか1つに記載の式IIIの化合物、又はその薬学的組成物。

【0143】

項目21

R_3 が、tert-ブチル、シクロブチル、若しくはフェニルである、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14～20のいずれか1つに記載の式IIIの化合物、又はその薬学的組成物。

30

【0144】

項目22

2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

(2s,4s)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

(2r,4r)-2-シクロブチル-7-(イソキノリン-4-イル)-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

40

7-(イソキノリン-4-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-tert-ブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

7-(5-プロモ-4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5,7-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6,8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5,7-ジアザスピロ

50

ロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-[(3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(4-メチルピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(4-メチルピリジン-3-イル)-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(5-フルオロピリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-(5-ブromoピリジン-3-イル)-2-シクロブチル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(1-メチル-2-オキソピロリジン-3-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

7-[2-オキソ-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピロリジン-3-イル]-2-フェニル-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(1-メチル-1H-1, 2, 4-トリアゾール-5-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[1-(4-メチル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)エチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-{[1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-1, 2, 3, 4-テトラゾール-5-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-tert-ブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-3-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-{[6-(トリフルオロメチル)-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]ピリジン-3-イル]メチル}-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-フェニル-7-({5H, 6H, 7H, 8H, 9H-[1, 2, 4]トリアゾロ [4, 3-a]アゼピン-3-イル}メチル)-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

2-シクロブチル-7-[(4-メチル-1, 2, 5-オキサジアゾール-3-イル)メチル]-5, 7-ジアザスピロ [3. 4] オクタン-6, 8-ジオン、

のうちの1つ以上である、コロナウイルス疾患、例えば、COVID-19の治療及び／又は予防に使用するための、項目14に記載の式IIIの化合物、又は前述の化合物のうちのいずれか1つの薬学的に許容される塩若しくは組成物、又はその薬学的組成物。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061628

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61P31/14	C07D401/04 C07D401/14 C07D403/04 C07D409/14
	C07D471/04	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
C07D		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2007/047146 A2 (INTERMUNE INC [US]; ARRAY BIOPHARMA INC [US] ET AL.) 26 April 2007 (2007-04-26) page 23; compounds I-8 page 95; compound 20 claims	1-21
A	WO 2019/136442 A1 (KLEO PHARMACEUTICALS INC [US]) 11 July 2019 (2019-07-11) examples	1-21
	----- -/--	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date		"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)		"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
6 July 2022		15/07/2022
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bedel, Christian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2022/061628

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GORGULLA CHRISTOPH ET AL: "A multi-pronged approach targeting SARS-CoV-2 proteins using ultra-large virtual screening", ISCIENCE, vol. 24, no. 2, 5 January 2021 (2021-01-05), page 102021, XP055874292, US ISSN: 2589-0042, DOI: 10.1016/j.isci.2020.102021 the whole document	1-21
X,P	----- LUTTENS ANDREAS ET AL: "Ultralarge Virtual Screening Identifies SARS-CoV-2 Main Protease Inhibitors with Broad-Spectrum Activity against Coronaviruses", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 144, no. 7, 10 February 2022 (2022-02-10), pages 2905-2920, XP055938395, ISSN: 0002-7863, DOI: 10.1021/jacs.1c08402 Retrieved from the Internet: URL:https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jacs.1c08402> cited in the application page 2909; figure 3 -----	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2022/061628

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007047146	A2	26-04-2007	
		AU 2006303955 A1	26-04-2007
		BR PI0617271 A2	19-07-2011
		CA 2624166 A1	26-04-2007
		CN 101304976 A	12-11-2008
		CN 102304075 A	04-01-2012
		EP 1943228 A2	16-07-2008
		JP 2009513576 A	02-04-2009
		KR 20080066949 A	17-07-2008
		US 2009099186 A1	16-04-2009
		WO 2007047146 A2	26-04-2007

WO 2019136442	A1	11-07-2019	NONE

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
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 1 3
C 0 7 D 487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 6
C 0 7 D 413/04 (2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 4 4
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 2
A 6 1 K 31/501(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
A 6 1 K 31/4375(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 0
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/4375	
A 6 1 K 31/423(2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
C 0 7 D 498/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	
	A 6 1 K 31/423	
	A 6 1 K 31/55	
	C 0 7 D 498/04	1 1 1

(32)優先日 令和4年2月4日(2022.2.4)

(33)優先権主張国・地域又は機関

スウェーデン(SE)

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

9, テゲルガタン 6 1

(74)代理人 110000659

弁理士法人広江アソシエイツ特許事務所

(72)発明者 カールソン, ジェンス

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 6 5 1, スネルスタベーゲン 2 6 エル

(72)発明者 ダニエルソン, ヘレナ

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 2 2 9, ノルランドガタン 3 4 イー

(72)発明者 ムーディ, リンドン

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 4 2 3, ポルタルガタン 1 9

(72)発明者 サンドストレム, アンジャ

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 2 3 9, テゲルガタン 6 1

(72)発明者 アミン, モハマド エー.

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 2 3 8, エルジーエイチ 1 1 0 2, ジー 2 1, ヴィラベーゲン 1 ディー

(72)発明者 タティコンダ, タヌシャ

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 3 3 3, 1 2 0 3, ヴェストラ ヤーンヴェーグスガタン 1 1 エー

(72)発明者 ヴォ, ドウイ ドウック

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 4 2 2, エルジーエイチ 1 0 0 1, ルビーベーゲン 3 0

(72)発明者 ルテンス, アンドレアス

スウェーデン王国 ウプサラ 7 5 6 4 4, エルジーエイチ 1 3 0 7, ローゼンダールスベーゲン

10工一

Fターム (参考) 4C050 AA01 BB05 BB06 CC08 CC10 EE03 FF01 FF02 GG01 HH04
4C063 AA01 AA03 BB02 BB03 CC26 CC41 CC47 CC51 CC58 DD03
DD12 DD15 DD25 DD26 EE01
4C065 AA03 AA04 AA05 BB03 BB09 BB10 CC01 DD02 DD03 EE02
HH01 JJ01 JJ08 KK01 KK05 LL01 LL08 PP09
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE07 FF07 GG08 HH02 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC41 BC42 BC45 BC60 BC61 BC62 BC68
BC71 CB05 CB09 CB11 CB22 GA07 GA08 GA09