

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6959247号
(P6959247)

(45) 発行日 令和3年11月2日 (2021.11.2)

(24) 登録日 令和3年10月11日 (2021.10.11)

(51) Int.Cl.

F I

C O 7 D 471/10 (2006.01)

A 6 1 K 31/438 (2006.01)

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/496 (2006.01)

A 6 1 K 31/506 (2006.01)

C O 7 D 471/10 1 O 1

A 6 1 K 31/438

A 6 1 K 31/444

A 6 1 K 31/496

A 6 1 K 31/506

請求項の数 19 (全 124 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-546518 (P2018-546518)
 (86) (22) 出願日 平成29年3月2日 (2017.3.2)
 (65) 公表番号 特表2019-507177 (P2019-507177A)
 (43) 公表日 平成31年3月14日 (2019.3.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/GB2017/050565
 (87) 国際公開番号 W02017/149313
 (87) 国際公開日 平成29年9月8日 (2017.9.8)
 審査請求日 令和2年1月14日 (2020.1.14)
 (31) 優先権主張番号 1603779.8
 (32) 優先日 平成28年3月4日 (2016.3.4)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 英国 (GB)

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

最終頁に続く

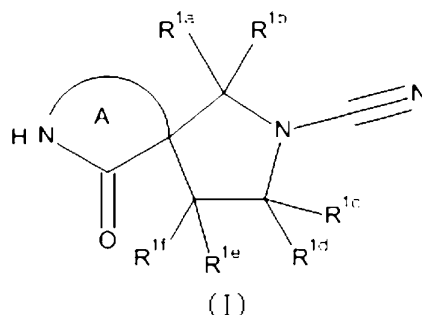
(54) 【発明の名称】 脱ユビキチン化酵素 (DUB) 阻害剤としてのスピロ縮合ピロリジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中、

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、又は R^{1a} と R^{1b} は一緒に、3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成し、 R^{1c} と R^{1d} は一緒に、3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成し、又は R^{1d} は R^{1e} と一緒になって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成し；

R^{1e} と R^{1f} はそれぞれ独立して、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合

により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は 5 員もしくは 6 員のヘテロアリール環もしくはアリール環を表し、又は R^{1e} は、 R^{1d} 又は R^{1f} と一緒になって 3 ~ 6 員のシクロアルキル環を形成し；

環 A は、5 ~ 11 員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、これは場合により 1 ~ 4 つの $-Q^1-(R^2)_n$

(ここで各 $-Q^1-(R^2)_n$ は同じか又は異なり、

n は 0 又は 1 であり；

Q^1 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^{4a}$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、場合により置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、場合により置換された $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、場合により置換された $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-OR^5$ 、 $-SO$ 、 $-SO_2$ 、 $-CO$ 、 $-C(O)O$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-CONR^3$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^3$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^3CO$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン $-NR^3CONR^4$ 、 $-C_0 \sim C_3$ アルキレン、 $-SO_2NR^3$ 、 $-NR^3SO_2$ 、 $-NR^3SO_2NR^4$ 、 $-NR^3C(O)O$ 、 $-NR^3C(O)OR^5$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

R^2 は、3 ~ 10 員環のヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールもしくはアリール環を表し、これらは、場合により、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^{7a}$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{2a}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$ 、 $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-COR^6$ 、 $-Q^{2b}-CO-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6COR^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-SO_2R^6$ 、 $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-CONR^6R^7$ 、 $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-CO_2R^6$ 、 $-Q^{2b}CO_2-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6SO_2R^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 、及び $-Q^{2b}-NR^6SO_2NR^7-Q^{2c}-R^8$ から選択される 1 ~ 4 つの置換基で置換されてよく、

Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO$ 、 $-SO_2$ 、 $-CO$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

Q^{2b} 及び Q^{2c} は、それぞれ独立して、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

R^3 、 R^4 、及び R^{4a} は、それぞれ独立して、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^5 は、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンを表し；

R^6 、 R^7 、及び R^{7a} は、それぞれ独立して、水素又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；

R^8 は、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、5 ~ 10 員のヘテロアリール、5 ~ 10 員のアリール、又は 3 ~ 10 員のシクロアルキルを表し、 R^8 は、場合により、フッ素、塩素、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシにより置換されてよく；

ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 Q^1 、 Q^{2a} 、 Q^{2b} 及び Q^{2c} のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキレン及びアルケニレン基は、場合により、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ及び SF_5 から選択される 1 ~ 4 つ

10

20

30

40

50

の基で置換されてよい。)で置換されてよく、アルキレンは介在するヘテロ原子を含まない。]

の化合物もしくはその互変異性体、又は当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬的に許容し得る塩。

【請求項 2】

環 A が 1 ~ 4 個のヘテロ原子の環を含む、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 A が 9、10 又は 11 員の縮合二環式ヘテロシクリル環である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

環 A が、インドリン - 2 - オン、3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン、1H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 2 (3H) - オン、3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン、1, 5 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 4] オキサゼピン - 2 (3H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン、及び 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オンから選択される、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

環 A が 5 又は 6 員の単環式ヘテロシクリル環である、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

環 A が、ピペリジン - 2 - オン、ピペラジン - 2 - オン及びピロリジン - 2 - オンから選択される、請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

環 A が、置換されていないか、又は 1、2、又は 3 つの - Q¹ - (R²)_n [ここで、各 - Q¹ - (R²)_n は同一又は異なる] で置換されている、請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

n が 1 であり、Q¹ が共有結合及び C₁ - C₃ アルキレンから選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R² が 5 もしくは 6 員の単環式の、又は 9 もしくは 10 員の二環式の、場合により置換されたヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリールあるいはアリール環である、請求項 1 ~ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R² が、ピペリジニル、ピロリル、フェニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、インダゾリル、ピリジニル、ジヒドロピリジニル、ベンゾチアゾリル、及びピリミジニルから選択される、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R² は、非置換であるか、あるいは、ハロゲン、シアノ、オキソ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、- CONR⁶R⁷、- NR⁶COR⁷、- Q^{2a} - R⁸ -、及び Q^{2b} - NR⁶SO₂ - Q^{2c} - R⁸ から選択される 1 又は 2 つの置換基で置換され、ここで、アルキル又はアルコキシは、場合により、フッ素で置換され、Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、- CO -、- SO₂ -、又は - C₁ ~ C₃ アルキレンであり、Q^{2b} は、共有結合又は C₁ ~ C₃ アルキレンであり、及び Q^{2c} は共有結合であり、そして R⁶ 及び R⁷ はそれぞれ独立して、水素又は C₁ ~ C₃ アルキルから選択され、R⁸ は、フェニル、ピペラジニル、シクロプロピル、モルホニル及びピペリジニルから選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2】

n は 0 であり； Q^1 は、オキソ、メチル、エチル、 CF_3 、メトキシ、ハロゲン及び $C(O)NR^3R^4$ から選択され； R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素又はメチルである、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1f} 、及び R^{1e} がそれぞれ水素である、請求項 1 ~ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

以下：

- 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル； 10
- 7' - クロロ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - メトキシ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - ([1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル； 20
- 7' - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (3 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 2' - オキソ - 7' - (4 - フェノキシフェニル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル； 30
- 7' - (4 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 5 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N - メチルピコリンアミド；
- 7' - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル； 40
- 4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N - メチルベンズアミド；
- 7' - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル；
- 7' - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル； 50

7' - (3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド ;

7' - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

2' - オキソ - 7' - (ピリミジン - 5 - イル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド ;

3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 7' - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド ;

N - (4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド ;

7' - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

2' - オキソ - 7' - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - (2 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド ;

7' - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (3 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

7' - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

2' - オキソ - 6' - フェニル - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (4 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (3 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (4 - フルオロフェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (3 - フルオロフェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

10

20

30

40

50

1 - シアノ - N , N - ジメチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド ;

1 - シアノ - N - メチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド ;

2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル ;

(R) - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル ;

(S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

(S) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

(S) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

(R) - 2' - オキソ - 6' - フェニル - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

(S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

(S) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

;

(S) - 7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;

(S) - 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド

10

20

30

40

50

- [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 (S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 (S) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 (S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル ;
 ;
 (S) - 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 (8 R) - 8 - メチル - 7 , 10 - ジオキソ - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル ;
 7 , 10 - ジオキソ - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル ;
 (8 S) - 8 - メチル - 7 , 10 - ジオキソ - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル ;
 7 , 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル ;
 8 - エチル - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル ;
 8 - ベンジル - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル ;
 8 - メチル - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル ;
 2 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ベンゾ [e] [1 , 4] オキサゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 8 - メチル - 7 , 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル ;
 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 7 - (1 , 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル ;
 (R) - 7' - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;
 (R) - 7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;
 7' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;
 6' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;
 (R) - 7' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

(S) - 7' - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ
- 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

(R) - 6' - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ
- 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

1' - シアノ - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ
[ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキ
サミド;

2 - オキソ - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド
[2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

7 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリ
ド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
;

6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリ
ド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
;

(S) - 7 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピ
ロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボ
ニトリル;

(S) - 6 - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピ
ロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボ
ニトリル;

(S) - 1' - シアノ - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒド
ロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 6 -
カルボキサミド;

1' - シアノ - 2 - オキソ - N - フェニル - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3
- b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキサミド;

1' - シアノ - N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピ
ロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキ
サミド;

7 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ
スピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カ
ルボニトリル;

(R) - 7 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 -
ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン]
- 1' - カルボニトリル;

(S) - 7 - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 -
ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン]
- 1' - カルボニトリル;

7 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ
- 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピ
ロリジン] - 1' - カルボニトリル;

(R) - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2
- オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3,
3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

(S) - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2
- オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3,
3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ -
1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロ
リジン] - 1' - カルボニトリル;

10

20

30

40

50

(R) - 7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

(S) - 7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

(R) - 7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

10

(S) - 7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル;

2' - オキソ - 7' - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 7' - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド;

7' - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

20

7' - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

30

2' - オキソ - 6' - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

2' - オキソ - 6' - (4 - フェノキシフェニル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

5 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) - N - メチルピコリンアミド;

6' - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

40

4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) - N - メチルベンズアミド;

6' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

6' - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル;

50

6' - (3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) - フェニル) シクロプロパンスルホンアミド ;

4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド ;

2' - オキソ - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) フェニル) アセトアミド ;

N - (4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) フェニル) アセトアミド ;

6' - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (3, 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

2' - オキソ - 6' - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - (2 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) フェニル) アセトアミド ;

6' - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (3 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (3, 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

N - ベンジル - 4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) ベンズアミド ;

10

20

30

40

50

6' - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

6' - (4 - (モルホリノメチル)フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル ;

3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 6' - イル) - N, N - ジメチルベンズアミド、及び

6' - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル、

から成る群から選択される、請求項 1 に記載の式 I の化合物、その互変異性体、又は当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬的に許容し得る塩。

10

【請求項 15】

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の化合物、その互変異性体、又は当該化合物もしくは当該互変異性体の医薬的に許容し得る塩を含む、医薬組成物。

【請求項 16】

癌又は炎症の治療のための、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

癌が、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、大腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳癌、黒色腫、骨癌、組織器官の癌、血液細胞の癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、及び非小細胞肺癌からなる群より選択される、請求項 16 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 18】

CNS 障害；神経変性疾患；パーキンソン病；アルツハイマー病；筋萎縮性側索硬化症 (ALS)；ハンチントン病；虚血；脳卒中；レビー小体型認知症；前頭側頭型認知症；多発性硬化症 (MS)；ミトコンドリアミオパシー；脳症；乳酸アシドーシス；脳卒中様症状 (MELAS) 症候群；レーベル遺伝性視神経症 (LHON)；癌；神経障害；運動失調；色素性網膜炎 - 母系遺伝性ライ症候群 (NARP - MILS)；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神医学的疾患、統合失調症；複数のスルファターゼ欠損 (MSD)；ムコリピドーシス II (MLII)；ムコリピドーシス III (MLIII)；ムコリピドーシス IV (MLIV)；GM1 - ガングリオシドーシス (GM1)；ニューロンセロイド - リポフシノーゼ (NCL1)；アルパー病；パース症候群；ベータ酸化酵素欠陥；カルニチン - アシル - カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏；クレアチン欠乏症候群；補酵素 Q10 欠損；複合体 I 欠乏症；複合体 II 欠乏症；複合体 III 欠乏症；複合体 IV 欠乏症；複合体 V 欠損欠乏症；COX 欠損；慢性進行性外眼筋麻痺症候群 (CPEO)；CPT I 欠損；CPT II 欠損；グルタル酸性尿症 II 型；ケーンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損 (LCHAD)；リー疾患又は症候群；致死的幼児心筋症 (LIC)；ルフト病；グルタル酸性尿症 II 型；中鎖アシル - CoA デヒドロゲナーゼ欠損 (MCAD)；ミオクロニー性てんかん及びぼろ赤色線維症 (MERRF) 症候群；ミトコンドリア細胞病；ミトコンドリア性劣性運動失調症候群；ミトコンドリア DNA 枯渇症候群；筋神経胃腸管障害及び脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損；POLG 突然変異；中ノ短鎖 3 - ヒドロキシアシル - CoA デヒドロゲナーゼ (M/SCHAD) 欠損；及び非常に長鎖のアシル - CoA デヒドロゲナーゼ (VLCAD) 欠損；及び、年齢依存的な認知機能及び筋力の低下から選択される、ミトコンドリア機能障害を伴う状態の治療のための、請求項 15 に記載の医薬組成物。

30

40

【請求項 19】

1 つ以上の医薬的に許容し得る賦形剤を更に含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

本発明は、脱ユビキチン化酵素（DUB）の阻害剤の製造のための新規化合物と製造方法とに関する。具体的には本発明は、セザンヌ（Cezanne）1の阻害に関する。本発明はさらに、癌の治療におけるDUB阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

（発明の背景）

本明細書における先行技術文献のリスト又は議論は、必ずしも、その文書が最先端技術の一部であることを又は一般的な知識であることを認めるものではない。

【0003】

ユビキチンは、76個のアミノ酸からなる小さなタンパク質であり、細胞内のタンパク質機能の調節に重要である。ユビキチン化と脱ユビキチン化は、それらによりユビキチンが標的タンパク質と共有結合するか又は切断される酵素的に媒介されるプロセスである。これらのプロセスは、細胞周期の進行、アポトーシス、細胞表面受容体の修飾、DNA転写の調節及びDNA修復を含む多くの細胞機能の調節への関与が示唆されている。従ってユビキチン系は、炎症、ウイルス感染、代謝機能障害、CNS障害、及び発癌を含む様々な疾患状態の病因への関与が示唆されている。

【0004】

ユビキチン分子は、脱ユビキチン化酵素（DUB）によってタンパク質から切断され、そのうち約95種のDUBがヒト細胞に存在し、配列相同性に基づいてサブファミリーに分けられる。卵巣腫瘍（OTU）ファミリーは、少なくとも14種の活性DUBからなり、OTUドメインの存在とユビキチン鎖を連結特異的に切断する傾向とを特徴とする。またセザンヌ1（OTUD7Bとしても知られている）は、843個のアミノ酸のタンパク質であり、これは、K11ユビキチン鎖結合に対する親和性を有することが生化学的に証明されているOTUファミリーメンバーA20に対する類似性により同定された。

【0005】

セザンヌ1は、標準及び非標準NF- κ B経路の両方の負の制御因子として作用することが証明されている。セザンヌ1は、RIP1タンパク質上のK63鎖を処理することにより標準経路に作用し、阻害性成分TRAF3（TNF受容体関連因子3）の脱ユビキチン化により非標準経路に作用することが証明されている。これは、HIF1（低酸素症誘導性因子1）タンパク質レベルを調節することによって低酸素症において役割を果たすことが証明されている。セザンヌ1 siRNAは、低酸素下でHIF1（低酸素誘導性因子1）タンパク質レベルを低下させ、従ってHIF1 標的遺伝子発現を低下させた。セザンヌ1のノックダウンは、低酸素状態後にさらに高レベルのアポトーシスを引き起こした。HIF1 は発癌性を有し、セザンヌ1は低酸素状態において生存促進作用を有するため、セザンヌ1は薬理的介入の良好な標的であることが示唆されている。

【0006】

セザンヌ1は、Zap70ユビキチン化（Hu et al 2016 Journal of Exploratory Medicine）を調節することにより、T細胞活性化と炎症反応を促進することが知られている。これは、セザンヌ1の阻害が炎症反応の低下をもたらすことを示す。炎症の治療のためにセザンヌ1などのDUBを阻害する化合物に対するニーズが引き続き存在する。

【0007】

セザンヌ1は、EGFR（表皮増殖因子受容体）のインターナリゼーション及び分解に拮抗することによって、細胞増殖、遊走、及び浸潤において役割を果たすことが証明されている。セザンヌ1及びセザンヌ2は、EGFRのDUB酵素を見つける遺伝子スクリーニングにおいて同定された。セザンヌ1の過剰発現は、より高レベルのリン酸化EGFR、より低レベルのユビキチン化EGFR、及びEGFR安定化をもたらした。MDA-MB-231乳癌細胞では、セザンヌ1のノックダウンにより、侵襲と遊走が減少した。Pareja et al. (2012)による癌ゲノムアトラスの解析（2012）は、セザンヌ1が乳癌において過剰発現され、乳房腫瘍の3分の1で遺伝子の増幅が見られたことを証明した。セザンヌ1の発現レベルは、予後不良と相関していた。文献に少数のDUB阻害剤が公開さ

10

20

30

40

50

れているが、DUB活性が認められる癌又は他の適応症の治療のために、セザンヌ1及びUSP30などのDUBを阻害する化合物及び医薬組成物に対するニーズが引き続き存在する。

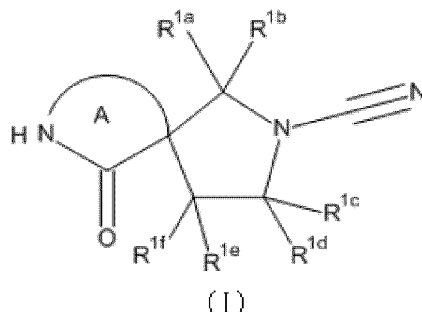
【発明の概要】

【0008】

(発明の概要)

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物、

【化1】



10

【0009】

又はその医薬的に許容し得る塩が提供され、ここで

20

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、又は R^{1a} と R^{1b} は一緒に、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し、 R^{1c} と R^{1d} は一緒に、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し、又は R^{1d} は R^{1e} と一緒に、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し；

R^{1e} と R^{1f} はそれぞれ独立して、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリール環若しくはアリール環を表し、又は R^{1e} は、 R^{1f} 又は R^{1d} を有する、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し；

環Aは、5～11員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、これは場合によりさらに置換されてよい。

30

【0010】

1つの態様において、本発明はまた、本発明の化合物と1種以上の医薬的に許容し得る賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0011】

別の態様において、本発明の化合物は、癌の治療に有用である。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】哺乳動物細胞から精製されたセザンヌ1の画像を提供する。FLAGで精製したタンパク質又は示した濃度のBSAをSDS-PAGEで分離し、インペリアル(Imperial)タンパク質染色法(Pierce Biotechnology)で染色した。

40

【図2】蛍光偏光アッセイを用いて測定したセザンヌ1のタンパク質分解活性を示すグラフである。記載された種々の量の精製セザンヌ1を、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合したTAMRA標識ペプチドと共にインキュベートした。

【発明を実施するための形態】

【0013】

(発明の詳細な説明)

用語の以下の定義及び説明は、本明細書及び請求項の両方を含む全書類を通じて使用される。本明細書に記載された化合物(例えば式Iの化合物)への参照は、その下位グループの実施態様を含む式I及びIIへの参照を含む。

【0014】

50

式 I の化合物のいずれかの基が場合により置換されるとして言及されている場合、その基は置換されていてもされていなくてもよい。置換は、同じであっても異なってもよい。1 つ以上の置換基によるものでもよい。置換基の数及び性質が、立体的に望ましくない組み合わせを避けるように選択されることは理解されるであろう。

【 0 0 1 5 】

本明細書の文脈において、特に別の指定がなければ、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルケニル、又は置換基（又はリンカー基）、又はある置換基内のアルキル、アルケニル部分 (moiety) は直鎖状でも分岐していてもよい。アルキル、アルキレン、及びアルケニル鎖はまた、酸素などの介在ヘテロ原子含むこともできる。

【 0 0 1 6 】

$C_1 \sim C_6$ アルキルは、直鎖又は分枝鎖であってもよい $x \sim y$ 個の炭素原子を有する飽和脂肪族炭化水素基を指す。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、1 ~ 6 個の炭素原子を含み、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、及び C_6 を含む。「分岐した」とは、基内に少なくとも 1 つの炭素分岐点が存在することを意味する。例えば、tert-ブチル及びイソプロピルは両方とも分岐基である。 $C_1 \sim C_6$ アルキル基の例には、メチル、エチル、プロピル、2-メチル-1-プロピル、2-メチル-2-プロピル、2-メチル-1-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-3-ブチル、2,2-ジメチル-1-プロピル、2-メチルペンチル、3-メチル-1-ペンチル、4-メチル-1-ペンチル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、2,2-ジメチル-1-ブチル、3,3-ジメチル-1-ブチル、2-エチル-1-ブチル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、及び n-ヘキシルが含まれる。 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 Q^1 の定義内の、及び R^2 の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ は、置換されていなくても又は本明細書に記載の置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。従って置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの例には、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CN 、 CH_2OH 、及び CH_2CH_2OH が含まれる。

【 0 0 1 7 】

$C_x \sim C_y$ アルキレン基又は部分は、直鎖又は分枝鎖であってもよく、上記で定義した $C_x \sim C_y$ アルキルから 1 個少ない水素原子を有する二価の炭化水素基を指す。 $C_1 \sim C_6$ アルキレンは酸素などの介在するヘテロ原子を含むことができ、従ってアルキレンオキシ基を含む。本明細書で使用するアルキレンオキシはまた、その又は 1 つの酸素原子（例えば、単一酸素原子）がアルキレン鎖（例えば $CH_2CH_2OCH_2$ 又は CH_2OCH_2 ）内に位置する実施態様も包含する。 $C_1 \sim C_6$ アルキレン基の例には、メチレン、メチレンオキシ、エチレン、エチレンオキシ、n-プロピレン、n-プロピレンオキシ、n-ブチレン、n-ブチレンオキシ、メチルメチレン、及びジメチルが含まれる。特に別の指定がなければ、 R^5 、 Q^1 、 Q^{2a} 、 Q^{2b} 、及び Q^{2c} の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_1 \sim C_4$ アルキレン、及び $C_1 \sim C_3$ アルキレンは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。

【 0 0 1 8 】

$C_2 \sim C_6$ アルケニルは、少なくとも 2 つの炭素原子及び少なくとも 1 つの二重結合を含有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖基を指し、 $C_2 \sim C_4$ アルケニルを含む。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、1-ヘキセニル、2-メチル-1-プロペニル、1,2-ブタジエニル、1,3-ペンタジエニル、1,4-ペンタジエニル、及び 1-ヘキサジエニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 Q^1 の定義内及び R^2 の置換基の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルケニルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。

【 0 0 1 9 】

$C_2 \sim C_6$ アルケニレンは、上記で定義した $C_2 \sim C_6$ アルケニルから 1 個少ない水素原子を有する直鎖又は分枝鎖の炭化水素基を指す。 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンの例には、エテニレン、プロペニレン、及びブテニレンが含まれる。特に別の指定がなければ、 Q^1 、 Q^{2a} 、

10

20

30

40

50

Q^{2b} 、及び Q^{2c} の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルケニレンは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。

【0020】

$C_2 \sim C_6$ アルキニルは、少なくとも 2 個の炭素原子及び少なくとも 1 個の三重結合とを含む直鎖又は分枝鎖の炭化水素鎖基を指す。アルケニル基の例には、エチニル、プロピニル、2 - プロピニル、1 - ブチニル、2 - ブチニル、及び 1 - ヘキシニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 Q^1 の定義内及び R^2 の定義内の $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。

【0021】

$C_1 \sim C_6$ アルコキシは、上記の $C_x \sim C_y$ アルキルの定義による $-O-C_x \sim C_y$ アルキル基を有する基又は基の一部をいう。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシは、1 ~ 6 個の炭素原子を含み、 C_1 、 C_2 、 C_3 、 C_4 、 C_5 、及び C_6 を含む。 $C_1 \sim C_6$ アルコキシの例には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、及びヘキソキシが含まれる。本明細書で使用されるアルコキシはまた、その又は 1 つの酸素原子（例えば、単一の酸素原子）がアルキル鎖内に位置する実施態様（例えば $CH_2CH_2OCH_3$ 又は CH_2OCH_3 ）を包含する。従ってアルコキシは、炭素を介して分子の残部に結合していてもよく（例えば $-CH_2CH_2OCH_3$ ）、又は代替的にアルコキシは、酸素を介して分子の残部に結合していてもよい（例えば $-OC_{1-6}$ アルキル）。ある例では、アルコキシは酸素を介して分子の残部に結合しているが、このアルコキシ基は別の酸素原子をさらに含む（例えば $-OCH_2CH_2OCH_3$ ）。特に別の指定がなければ、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 Q^1 の定義内及び R^2 の置換基の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシの例には、 OCF_3 、 $OCHF_2$ 、 OCH_2CF_3 、 $CH_2CH_2OCH_3$ 、及び $CH_2CH_2OCH_2CH_3$ が含まれる。

【0022】

用語「ハロゲン」又は「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素、又はヨウ素原子、特に塩素又はフッ素原子を指す。

用語「オキソ」は、 $=O$ を意味する。

用語「アミノ」は、 $-NR'R''$ を意味し、 R' と R'' は、それぞれ独立して水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキルを表す。

用語「アミド (amido)」は、 $-C(O)NR'R''$ を意味し、 R' と R'' は、それぞれ独立して水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキルを表す。

【0023】

疑義を回避するために、本明細書に開示され、かつ R^2 、 R^8 、及び環 A の定義内のシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール環は、不安定な環構造を含まず、又はヘテロアリール及びヘテロ環系の場合には、 $O-O$ 、 $O-S$ 、又は $S-S$ 結合を含まないことを理解されたい。ヘテロ環系には、架橋、縮合、及びスピロ環系が含まれる。置換基は存在する場合、炭素原子であってもよい任意の適切な環原子に結合していてもよく、又はヘテロアリール及びヘテロ環式環系の場合、ヘテロ原子に結合してもよい。例えばフェニル環上の置換は、置換位置で炭素から窒素への環原子の変化を含んで、ピリジン環をもたらしてもよい。

【0024】

「シクロアルキル」は、単環式飽和の又は部分的に不飽和の非芳香環を指し、ここで環のすべては炭素原子であり、示されている数の環原子を有する。例えば $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルは、3 ~ 10 個の炭素原子を含む単環式又は二環式炭化水素環を指す。 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルの例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、及びデカヒドロナフタレニルである。二環式シクロアルキル基は、ビスシクロヘプタン及びビスシクロオクタンなどの架橋環系を含む。特に別の指定がなければ、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^8 の定義内のシクロアルキルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換され

10

20

30

40

50

ていてもよい。

【 0 0 2 5 】

「アリール」基ノ部分は、少なくとも1つの芳香族基を含み、5から10個の炭素原子の環員を有する単環式又は二環式炭化水素基を指す。アリール基の例にはフェニル及びナフチルが含まれる。二環式環は、両方の環が芳香族である縮合芳香環、例えばナフタレニルでもよい。好適なアリール基は、フェニル及びナフチルであり、より好ましくはフェニルである。特に別の指定がなければ、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^8 の定義内のアリールは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される「ヘテロアリール」は、少なくとも1個～最大5個のヘテロ原子、特にN、O、及びSから選択される1、2、又は3個のヘテロ原子を含有し、残りの環原子は当業者に公知の安定した組み合わせの炭素原子である多価不飽和、単環式又は二環式の5～10員の芳香族部分を意味する。ヘテロアリール環の窒素及び硫黄原子は場合により酸化され、窒素原子は場合により四級化されている。ヘテロアリール環は、単一の芳香環であるか、又は縮合環の1つが芳香族であり他方が少なくとも部分的に飽和している縮合二環式環であることができる、ある例において、二環式ヘテロアリールは、全体縮合環系が芳香族であるものである。二環式ヘテロアリールは、縮合環のいずれかで少なくとも1つのヘテロ原子を有することができる。置換基である基への二環式環の結合は、ヘテロ原子含有環又は炭素のみを含有する環を介してもよい。置換基である基へのヘテロアリールの結合点は、炭素原子又はヘテロ原子を介してもよい。環Aがヘテロアリールである例では、その環は芳香環であり、さら芳香環又は部分飽和環に縮合してもよい。例には、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサジナニル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、テトラヒドロフラニル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、4H-キノリジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、インドリニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、キノキサリニル、及びジヒドロベンゾキサジニルが含まれる。特に別の指定がなければ、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^8 の定義内のヘテロアリールは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の1つ以上で置換されていてもよい。

【 0 0 2 7 】

環を説明するときに本明細書中で使用される「ヘテロシクリル (heterocyclyl)」又は「ヘテロ環 (heterocyclic)」は、特に別の指定がなければ、単環式の飽和しているか又は部分的に不飽和の非芳香環、又は二環式の飽和しているか又は部分的に不飽和の環を意味し、この二環式環系は、非芳香族、又は例えば3～10員を有する二環式環であり、少なくとも1員～最大5員、特に環の1、2、又は3員は、例えばN、O、及びSから選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子は当業者に公知の安定な組み合わせの炭素原子である。ヘテロ環窒素と硫黄原子は場合により酸化され、窒素原子は場合により四級化される。本明細書で使用されるヘテロ環は、別の系に縮合して二環を形成する環でもよく、すなわちヘテロ環炭素の1つ又は2つは芳香族でもよく、例えば縮合フェニル、ピリジル、ピラゾリル等であってもよい。ヘテロシクリルは、炭素又はヘテロ原子を介して分子の残りの部分に結合されてもよく、ヘテロシクリルが二環式環である場合、結合は、ヘテロ原子含有環又は縮合環を介してもよい。環Aのヘテロシクリルは、5～11員の単環式又は二環式環である。環Aが二環式である場合、第二の環(すなわち、-NH-C(O)-を含まない部分)は芳香族、例えば縮合フェニル又はピリジニルであってもよい。環Aが二環式である場合、一般に任意のさらなる置換基が第2の環上にあるであろう。ヘテロシクリル基の例には、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニ

10

20

30

40

50

ル、ジヒドロフラニル（例えば 2, 3 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば 3, 4 - ジヒドロピラニル、3, 6 - ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4 H - キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾキサジニル、及びテトラヒドロイソキノリニルが含まれる。ヘテロシクリル環 A の例には、ピペリジン - 2 - オン、インドリン - 2 - オン、ピペラジン - 2 - オン、ピロリジン - 2 - オン、3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1 H) - オン、1 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 2 (3 H) - オン、3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン、1, 5 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 4] オキサゼピン - 2 (3 H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 5 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 7 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、3, 4 - ジヒドロ - 1, 8 - ナフチリジン - 2 (1 H) - オン、及び 3, 4 - ジヒドロピラジノ [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1 H) - オン、及び 1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4 H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オンが含まれる。特に別の指定がなければ、 R^2 及び R^8 の定義内のヘテロシクリルは、置換されていなくても、本明細書で定義される置換基の 1 つ以上で置換されていてもよい。置換されたヘテロシクリル環の例には、4, 5 - ジヒドロ - 1 H - マレイミド、テトラメチレンスルホキシド及びヒダントイニルが含まれる。単環式又は二環ヘテロ環 A は、本明細書に記載されるように場合によりさらに置換することができる。

【0028】

任意の基に適用される「場合により置換された (optionally substituted)」は、所望であれば、その基が、同じか又は異なり得る 1 つ以上の置換基（例えば、1, 2, 3、又は 4 個の置換基）で置換されていてもよいことを意味する。

【0029】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、 R^6 、 R^7 、 R^{7a} 、 Q^1 の定義内の、及び R^2 の置換基の定義内の、「置換された」及び「場合により置換された」 $C_1 \sim C_6$ アルキル ($C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_2$ アルキルを含む)、及び $C_2 \sim C_6$ アルコキシ ($C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、及び $C_1 \sim C_2$ アルコキシを含む)、及び $C_2 \sim C_6$ アルケニル ($C_2 \sim C_4$ アルケニルを含む)、及び $C_2 \sim C_6$ アルキニル ($C_2 \sim C_4$ アルキニルを含む)、及び R^5 、 Q^1 、 Q^{2a} 、 Q^{2b} 、及び Q^{2c} の定義内の $C_1 \sim C_6$ アルキレン ($C_1 \sim C_3$ アルキレンを含む) 及び $C_1 \sim C_6$ アルケニレンの適切な置換基の例には、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 (ニトロの既知の模倣物 (mimetic))、特に、ハロゲン (好ましくはフッ素又は塩素)、ヒドロキシル、及びシアノが含まれる。他の適切な置換基には、アミド、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ C_{1-3} カルバモイル、ジ C_{1-3} カルバモイルが含まれ、任意の水和物カルビル部分は、それ自体がハロゲン、例えばフッ素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、又は SF_5 (ニトロの既知の模倣物) によって置換されてよい。

【0030】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、 R^{1f} 、 R^2 、 R^8 、環 A の定義内の「置換された」及び「場合により置換された」環、すなわちシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、及びヘテロアリール環の適切な置換基の例には、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニ

10

20

30

40

50

ル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ C_{1-3} カルバモイル、ジ C_{1-3} カルバモイル、又はヒドロカルビル部分自体が、ハロゲン、例えばフッ素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、又は SF_5 で置換されている上記の任意の置換基が含まれる。

【0031】

「置換された」及び「場合により置換された」環の適切な置換基の例には、特にフッ素、塩素、オキソ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アミノ、アミド、ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はアリールが含まれ、ここで、アルキル又はアルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される1つ以上（例えば、1、2、3つ）の置換基で場合により置換される。

10

【0032】

従って置換された基は、例えばBr、Cl、F、CN、Me、Et、t-Bu、OMe、OEt、OPr、 $C(CH_3)_3$ 、 $CH(CH_3)_2$ 、 CF_3 、 OCF_3 、 $C(O)NHCH_3$ 、シクロプロピル、フェニル等を含む。アリール基の場合、置換基は、アリール環中の環炭素原子からの環の形態、例えばO-CH₂-Oであってもよい。

【0033】

酸素原子を含む基、例えばヒドロキシ及びアルコキシでは、酸素原子は硫黄で置換されて、チオ(SH)及びチオアルキル(S-アルキル)などの基を生成することができる。チオアルキル基内では、硫黄原子はさらに酸化されてスルホキシド又はスルホンを生成することができ、従って、任意の置換基は、S(O)-アルキル及びS(O)₂-アルキルなどの基を生成することができる。

20

【0034】

用語「治療する」又は「治療している」又は「治療」は、一時的な又は永久的な症状を改善、緩和するための、症状の原因を排除するための、又は記載の障害又は状態の症状の出現を予防するか又は遅らせるための、予防及び手段を含む。本発明の化合物は、ヒト及びヒト以外の動物の治療に有用である。

【0035】

化合物の用量は、障害の症状の発生を予防するのに有効な、又は患者が患う障害のいくつかの症状を治療するのに有効な量である。「有効量」又は「治療有効量」又は「有効用量」は、所望の薬理学的又は治療的效果を誘発するのに十分な量、従って障害の有効な予防又は治療をもたらすのに十分な量を意味する。障害の予防は、障害の症状の出現を医学的に有意な程度まで遅らせることによって明らかになる。障害の治療は、障害に伴う症状の低下により、又は障害の症状の再発の改善によって明らかにされる。

30

【0036】

本発明の化合物の医薬的に許容し得る塩には、特に限定されるものではないが、付加塩（例えば、リン酸塩、硝酸塩、硫酸塩、ホウ酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、クエン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩及びハロゲン化水素酸塩）、有機塩基（例えば、リチウム、カリウム、及びナトリウム）から誘導される塩、アミノ酸（例えば、グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、システイン、メチオニン、及びプロリン）の塩、無機塩基（トリエチルアミン、水酸化物、化コリン、チアミン、及びN-N'-ジアセチルエチレンジアミン）の塩が含まれる。他の医薬的に許容し得る塩には、アンモニウム塩、置換アンモニウム塩、及びアルミニウム塩が含まれる。さらなる医薬的に許容し得る塩には、本発明の化合物の4級アンモニウム塩が含まれる。

40

【0037】

塩の一般的な製造方法は、当業者に公知である。このような塩は、従来法により、例えば、標準的方法（例えば、真空中、凍結乾燥、又はろ過）を使用して、場合により溶媒中の、又はその塩が不溶性である媒体中で、ある化合物の遊離酸又は遊離塩基と、適切な酸又は塩基の1つ以上の同等物との反応により、次に前記溶媒又は前記媒体の除去により生成することができる。塩はまた、例えば適切なイオン交換樹脂を使用して、塩の形態の化

50

化合物の対イオンを別の対イオンと交換することによって調製することができる。

【0038】

本発明が異なる鏡像異性体及び／又はジアステレオ異性体形態で存在する場合、本発明は、場合により純粋な形態で又は他の異性体との混合物で存在する場合でも、異性体混合物又はラセミ体で調製されるこれらの化合物に関する。鏡像異性体は、平面偏光を反対方向に等しい量だけ回転させる能力のみが異なり、それぞれ(+) / (S)又は(-) / (R)として示される。個々の鏡像異性体又は異性体は、例えば生成物又は中間体の光学分割のような当該技術分野で公知の方法(例えば、キラルクロマトグラフィー分離、例えばキラルHPLC、又は不斉合成アプローチ)によって調製することができる。同様に、本発明の化合物が別の互変異性体(例えばケト/エノール、アミド/イミド酸)として存在する場合、本発明は、単離されている個々の互変異性体、及びあらゆる割合の互変異性体の混合物に関する。

10

【0039】

同位体

本発明の化合物は、1つ以上の同位体置換を含み、特定の元素への言及は、その範囲内の、元素の全ての同位体を含む。例えば水素への言及は、その範囲内で ^1H 、 ^2H (D)、及び ^3H (T)を含む。同様に、炭素及び酸素への言及は、それらの範囲内で、それぞれ ^{12}C 、 ^{13}C 、及び ^{14}C 、及び ^{16}O 、及び ^{18}O を含む。同位体の例は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{36}Cl 、 ^{18}F 、 ^{123}I 、 ^{125}I 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、及び ^{35}S を含む。

20

【0040】

同様に、特定の官能基への言及は、その範囲内で、その文脈が他の意味を示さない限り、同位体変種を含む。例えば、エチル基などのアルキル基への言及は、例えば全ての5つの水素原子が重水素同位体形態(ペルデューテロエチル基)であるエチル基のように、その基内の1つ以上の水素原子が重水素又はトリチウム同位体の形態である変種を包含する。

【0041】

同位体は、放射性又は非放射性であり得る。1つの実施態様において、化合物は放射性同位体を含まない。そのような化合物は治療的使用に好ましい。しかし他の実施態様では、化合物は1つ以上の放射性同位体を含むことができる。そのような放射性同位体を含む化合物は、診断的用途において有用であり得る。

30

【0042】

式(I)のいくつかの同位体標識化合物、例えば放射性同位体を取り込んだものは、薬物及び／又は基質の組織分布試験において有用である。放射性同位体、すなわち ^3H 及び ^{14}C は、その取り込みやすさと容易な検出手段の観点から、この目的のために特に有用である。より重い同位体、すなわち ^2H による置換は、例えばインビボ半減期の延長又は必要投与量の減少などの向上した代謝安定性から生じるいくつかの治療上の利点を提供し、従って、いくつかの状況では好適となり得る。 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{15}O 、及び ^{13}N などの陽電子放出同位体による置換は、受容体占有率を調べるための陽電子放出断層撮影(PET)試験に有用であり得る。同位体標識された式(I)の化合物は、一般に当業者に公知の従来法の教示により、又は従来使用されている非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用する付随する実施例及び調製法に記載されたものと同様のプロセスにより、調製することができる。

40

【0043】

結晶及び非晶質形態

式(I)の化合物は、結晶又は非晶質形態及び結晶形態で存在することができ、結晶形態の一部は多形として存在することができ、これは本発明の範囲に含まれる。式(I)の化合物の多形形態は、特に限定されるものではないが、赤外線スペクトル、ラマンスペクトル、X線粉末回折、示差走査熱量測定、熱重量分析、及び固体核磁気共鳴を含む多くの従来の分析技術を使用して、特性決定し識別することができる。

50

【 0 0 4 4 】

従って、更なる実施態様において本発明は、結晶形態の記載した任意の実施態様の化合物を提供する。この化合物は、50%～100%結晶性であり、より具体的には少なくとも50%結晶性、又は少なくとも60%結晶性、又は少なくとも70%結晶性、又は少なくとも80%結晶性、又は少なくとも90%結晶性、又は少なくとも95%結晶性、又は少なくとも98%結晶性、又は少なくとも99%結晶性、又は少なくとも99.5%結晶性、又は少なくとも99.9%結晶性、例えば100%結晶性であり得る。あるいは、この化合物は非晶質形態であってもよい。

【 0 0 4 5 】

本明細書に記載の本発明は、どのように調製されたものでも開示された任意の化合物の結晶形態、溶媒和物、及び水和物に関する。本明細書に開示されたいずれかの化合物が、カルボン酸塩又はアミノ基のような酸性又は塩基性中心を有する程度に、前記化合物の全ての塩形態は本発明に含まれる。薬学的用途の場合、塩は医薬的に許容し得る塩とみなされるべきである。

【 0 0 4 6 】

本発明は、前記化合物及びその塩の任意の溶媒和物に関する。好適な溶媒和物は、非毒性の医薬的に許容し得る溶媒分子の本発明の化合物の固体構造（例えば結晶構造）に取り込むことによって形成される溶媒和物である（以下、溶媒和性溶媒と呼ぶ）。そのような溶媒の例には、水、アルコール（例えば、エタノール、イソプロパノール、ブタノール）、及びジメチルスルホキシドが含まれる。溶媒和物は、本発明の化合物を溶媒和性溶媒を含む溶媒又は溶媒混合物で再結晶することによって調製することができる。ある例で溶媒和物が形成されているどうかは、化合物の結晶を、熱重量分析（TGE）、示差走査熱量測定（DSC）、及びX線結晶解析などの公知の標準的技術を使用する分析に供することにより決定することができる。

【 0 0 4 7 】

溶媒和物は、化学量論的又は非化学量論的溶媒和物であり得る。具体的な溶媒和物は水和物であってもよく、水和物の例には、半水和物、一水和物、及び二水和物が含まれる。これらを製造し性状解析するための溶媒和物及び方法のより詳細な議論については、Brynet al., Solid-State Chemistry of Drugs, Second Edition, published by SSCI, Inc of West Lafayette, IN, USA, 1999, ISBN 0-967-06710-3.を参照されたい。

【 0 0 4 8 】

本発明は、エステル誘導体及び/又は本発明の関連化合物と同じ生物学的機能を有するか又は提供する誘導体を含む、本明細書に記載の化合物の薬学的に機能的な誘導体に関する。すなわち本発明の目的のために、この用語は、本明細書で定義される化合物のプロドラッグも含む。

【 0 0 4 9 】

関連化合物の用語「プロドラッグ」は、経口投与又は非経口投与後に、インビボで代謝されて、実験的に検出可能な量で、所定の時間範囲内（6～24時間の投与間隔内、すなわち1日1回から4回）で、その化合物を生成する任意の化合物を含む。

【 0 0 5 0 】

化合物のプロドラッグは、そのようなプロドラッグが哺乳動物被験体に投与される場合、インビボで修飾が切断されるように、その化合物上に存在する官能基を修飾することにより調製することができる。修飾は、典型的には親化合物をプロドラッグ置換基で合成することによって達成される。プロドラッグは、インビボで切断されて遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシル、又はカルボニル基を再生する任意の基に、ある化合物中のそれぞれヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシル、又はカルボニル基が結合される化合物を含む。

【 0 0 5 1 】

プロドラッグの例には、特に限定されるものではないが、ヒドロキシル官能基のエステル及びカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、N-アシル誘導体、及びN-マ

10

20

30

40

50

ンニヒ塩基が含まれる。プロドラッグに関する一般的な情報は、例えば Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. 1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985)中に見いだされる。

【0052】

本発明の化合物は、インビボで代謝され得る。式(I)の化合物の代謝物も本発明の範囲内である。用語「代謝物」は、細胞又は生物、好ましくは哺乳動物における本発明の化合物のいずれかから誘導される全ての分子を指す。好ましくは、この用語は、生理学的条件下で、そのような細胞又は生物体中存在する任意の分子とは異なる分子に関する。

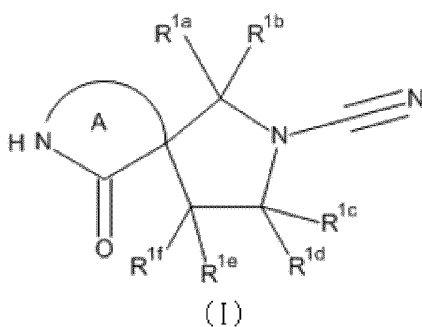
【0053】

本発明に記載の治療は、単一の治療法として適用できるか、又は本発明の化合物以外に、従来の外科的治療法又は放射線療法又は化学療法を含み得る。さらに、式(I)の化合物はまた、小分子治療薬又は抗体に基づく治療薬を含む癌に関連する状態の治療のための既存の治療薬と組み合わせて使用することができる。

【0054】

本発明の第1の態様によれば、式(I)の化合物

【化2】



【0055】

又はその医薬的に許容し得る塩が提供され、ここで

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表すか、又は R^{1a} と R^{1b} は一緒に、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し、 R^{1c} と R^{1d} は一緒に、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し、又は R^{1d} は R^{1e} と一緒に、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し；

R^{1e} と R^{1f} はそれぞれ独立して、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリアル環若しくはアリアル環を表し、又は R^{1e} は、 R^{1f} 又は R^{1d} を有する、場合により置換されたシクロアルキル環を形成し；

環Aは、5～11員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、これは場合によりさらに置換されてよい。

【0056】

R^{1a} は水素を表し得る。 R^{1a} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 R^{1a} は、水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 R^{1a} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素を表し得る。アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 、特にフッ素から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0057】

R^{1b} は水素を表し得る。 R^{1b} は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 R^{1b} は、水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 R^{1b} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R^{1a} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素を表し得る。アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 、特にフッ素から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0058】

R^{1c} は水素を表し得る。 R^{1c} は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 R^{1c} は、水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 R^{1c} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素を表し得る。アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 、特にフッ素から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0059】

R^{1d} は水素を表し得る。 R^{1d} は $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し得る。 R^{1d} は、水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、例えばメチル又はエチルを表し得る。 R^{1d} が $C_1 \sim C_6$ アルキルである場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素を表し得る。アルキルは、置換されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 、特にフッ素から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

10

【0060】

代替的に、 R^{1a} と R^{1b} は一緒にシクロアルキル環を形成し得る。さらに又は代替的に、しかし好ましくは代替的に、 R^{1c} と R^{1d} は一緒にシクロアルキル環を形成し得る。シクロアルキル環は、3、4、5、又は、6個の原子、特に3又は4個の原子はを含み得る。 R^{1a} と R^{1b} が一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成する場合、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} は水素であり得る。 R^{1c} と R^{1d} が一緒にシクロアルキル環を形成する場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素であり得る。

【0061】

R^{1e} は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリール又はアリール環を表し得る。アルキル及びアルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される1つ以上の置換基で置換されてよい。ヘテロアリール又はアリール環は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ C_{1-3} カルバモイル、ジ C_{1-3} カルバモイル、又はヒドロカルビル部分が、それ自体がハロゲン、例えばフッ素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、又は SF_5 により置換されている上記のいずれかで置換されていてもよい。具体的には、ヘテロアリール又はアリール環は、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい。 R^{1e} は、水素、フッ素、置換されていないか又は置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は置換されていないか若しくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシを表し得る。 R^{1e} は、水素又はメチルを表し得る。 R^{1e} は水素を表し得る。 R^{1e} はフッ素を表し得る。 R^{1e} はメチルを表し得る。 R^{1e} はメトキシを表し得る。 R^{1e} は CF_3 を表し得る。 R^{1e} は OCF_3 を表し得る。 R^{1e} が、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリール又はアリール環を表す場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、及び R^{1f} は、それぞれ水素を表し得る。

20

30

40

【0062】

R^{1f} は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリール又はアリール環を表し得る。アルキル及びアルコキシは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される1つ以上の置換基で置換されてよい。ヘテロアリール又はアリール環は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_2

50

、 C_6 アルケニルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、ジ $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ C_{1-3} カルバモイル、ジ C_{1-3} カルバモイル、又はヒドロカルビル部分が、それ自体がハロゲン、例えばフッ素、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、又は SF_5 により置換されている上記のいずれかで置換されていてもよい。具体的には、ヘテロアリアル又はアリアル環は、ハロゲン、シアノ、アミノ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されていてもよい。 R^{1f} は、水素、フッ素、置換されていないか又は置換された $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は置換されていないか若しくは置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシを表し得る。 R^{1f} は、水素又はメチルを表し得る。 R^{1f} は水素を表し得る。 R^{1f} はフッ素を表し得る。 R^{1f} はメチルを表し得る。 R^{1f} はメトキシを表し得る。 R^{1f} は CF_3 を表し得る。 R^{1f} は OCF_3 を表し得る。 R^{1f} が、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリアル又はアリアル環を表す場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、及び R^{1e} は、それぞれ水素を表し得る。

【0063】

R^{1e} が水素である場合、 R^{1f} は、水素、フッ素、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、又は場合により置換された5員若しくは6員のヘテロアリアル又はアリアル環を表し得る。

【0064】

代替的に、 R^{1e} 及び R^{1f} は一緒にシクロアルキル環を形成し得る。代替的に、 R^{1e} 及び R^{1d} は一緒にシクロアルキル環を形成し得る。シクロアルキル環は、3、4、5、又は6個の原子、特に3又は4個の原子を含むことができる。 R^{1e} と R^{1f} が一緒 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成する場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は水素であり得る。 R^{1e} と R^{1d} が一緒に $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル環を形成する場合、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1f} は、それぞれ水素であり得る。

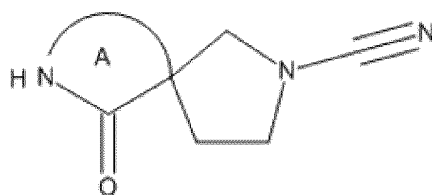
【0065】

R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} の定義内のシクロアルキル環は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1つ以上の置換基で置換されたですアルコキシ、 C_{1-3} アルキルアミノ、 C_{2-6} アルケニルアミノ、 $C_1 \sim C_3$ アシルアミノ、カルボキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシカルボニル、カルボキサミジル、カルバモイル、モノ C_{1-3} カルバモイル、及びジ C_{1-3} カルバモイルから選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、ここで、任意のヒドロカルビル部分は、それ自体が1つ以上のハロゲン、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、又は SF_5 、特にフッ素により置換されてよい。具体的には、シクロアルキル環は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、アミノ、ヒドロキシ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1個の又は2個の置換基で置換されていてもよく、ここで、アルキル及びアルコキシは、1つ以上のハロゲン、特にフッ素で置換されていてもよい。

【0066】

本化合物は、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} がそれぞれ水素を表す形態であってもよい。そのような場合、前記化合物は、式：

【化3】



(IA)

【0067】

10

20

30

40

50

であるか、又はその医薬的に許容し得る塩でもよく、ここで

環 A は 5 ~ 11 員の単環式又は二環式ヘテロシクリル環であり、これは場合によりさらに置換されてよい。

【0068】

環 A は、単環式又は二環式であってもよい。環が二環式である場合、第二の環（ピロリジン環に直接結合していない環）は、芳香族であるか、飽和又は部分的に飽和されていてもよい。好ましくは、第 2 の環は芳香族である。

【0069】

環 A は、5 ~ 11 員（例えば、5、6、7、8、9、10、又は 11 員）のヘテロシクリル環を表すことができ、これは、場合により一つ以上（例えば、1、2、3、又は 4 つ）の $-Q^1-(R^2)_n$ でさらに置換されてよい。

10

【0070】

代替的に、環 A は、9、10、又は 11 員（例えば、5、6、7、8、9、10、又は 11 員）のヘテロ環を表すことができ、これは、場合により一つ以上（例えば、1、2、3、又は 4 つ）の $-Q^1-(R^2)_n$ でさらに置換されてよい。

【0071】

環 A は、アミド窒素に加えて、1 つ以上（例えば、1、2、又は 3 つ）のヘテロ原子を含んでよく、ここで、追加のヘテロ原子は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される。具体的には、環 A は、窒素及び酸素から選択される 1 つ以上の追加のヘテロ原子をさらに含み得る。環 A が二環式環である場合、追加のヘテロ原子は、第 1 の環（すなわち、 $-NH-C(O)-$ を含有する環）、及び / 又は第 2 の環（すなわち、 $-NH-C(O)-$ を含まない縮合環部分）中であってよい。

20

【0072】

環 A は、ピペリジン - 2 - オン、インドリン - 2 - オン、ピペラジン - 2 - オン、ピロリジン - 2 - オン、3,4-ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン、1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン - 2 (3H) - オン、3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン - 2 (1H) - オン、1,5-ジヒドロベンゾ [e] [1,4] オキサゼピン - 2 (3H) - オン、3,4-ジヒドロ - 1,5-ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3,4-ジヒドロ - 1,6-ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3,4-ジヒドロ - 1,7-ナフチリジン - 2 (1H) - オン、3,4-ジヒドロ - 1,8-ナフチリジン - 2 (1H) - オン、及び 3,4-ジヒドロピラジノ [2,3-b] ピラジン 2 (1H) - オン、及び 1,2,3,5-テトラヒドロ - 4H-ピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン - 4 - オンから選択することができる。

30

【0073】

より具体的には、環 A は、ピロリジン - 2 - オン、ピペラジン - 2 - オン、3,4-ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン、1H-ピリド [2,3-b] [1,4] オキサジン - 2 (3H) - オン、3,4-ジヒドロピリド [2,3-b] ピラジン - 2 (1H) - オン、1,5-ジヒドロベンゾ [e] [1,4] オキサゼピン - 2 (3H) - オン、及び 1,2,3,5-テトラヒドロ - 4H-ピリド [2,3-b] [1,4] ジアゼピン - 4 - オンから選択される。

40

【0074】

本明細書に記載の全ての場合において、環 A は、1 つ以上の $-Q^1-(R^2)_n$ でさらに置換されてよく、ここで、 $-Q^1-(R^2)_n$ の各存在は同じか又は異なっており、ここで、

n は 0 又は 1 であり；

Q^1 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^3$ 、 $-NR^3R^4$ 、 $-CONR^3R^4$ 、 $-NR^3COR^4$ 、 $-NR^3CONR^4R^{4a}$ 、 $-COR^3$ 、 $-C(O)OR^3$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^3R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $NR^3SO_2NR^4R^{4a}$ 、 $-NR^3C(O)OR^4$ 、場合により置換された $-C_1 \sim C_6$ アルキル、場合により置換された $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、場合により置換された $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、場合により置換された $-C_2$

50

~ C₆アルキニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、-OR⁵-、-SO-、-SO₂-、
-CO-、-C(O)O-、-C₀~C₃アルキレン-CONR³-C₀~C₃アルキレン、
-C₀~C₃アルキレン-NR³-C₀~C₃アルキレン、-C₀~C₃-アルキレン-NR³CO-
C₀~C₃アルキレン、-C₀~C₃アルキレン-NR³CONR⁴-C₀~C₃アルキレン、
-SO₂NR³-、-NR³SO₂-、-NR³SO₂NR⁴-、-NR³C(O)O-、-NR³C(O)OR⁵-、
場合により置換されたC₁~C₆アルキレン、又は場合により置換されたC₂~C₆アルケニレンを表し；

R³、R⁴、及びR^{4a}は、それぞれ独立してC₁~C₆アルキルを表し；及び

R⁵は、場合により置換されたC₁~C₆アルキレンを表す。

【0075】

nが1である場合、R²は、場合により置換された3~10員ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はアリール環を表す（nが0である場合、Q¹が存在し、R²は存在しない）。

環Aは、1、2、3、4個の-Q¹-(R²)_nでさらに置換されてよい。置換は、アミドの一部を形成するオキソ置換に加えて行われる。

【0076】

具体的には、環Aは、さらに置換されていなくても、1、2、又は3つの-Q¹-(R²)_nでさらに置換されていてもよい。環Aが1つ又は2つの-Q¹-(R²)_nでさらに置換されていてもよい。-Q¹-(R²)_nの各存在は、同一であっても異なっても。代替的に環Aは、1つの-Q¹-(R²)_nでさらに置換されていてもよい。-Q¹、R²、及びnは、本明細書で定義される通りである。場合によっては、環Aはさらに置換されていなくてもよい。

【0077】

特定の実施態様において、環Aはさらに置換された環で置換され、すなわち環Aは、一つ以上の-Q¹-(R²)_n部分で置換され、ここでnは、前記部分の少なくとも一方について1である。一般に環Aは、1つの-Q¹-(R²)_n（ここで、nは1である）のみで置換され、これは、他の環ではない置換基に加えて行われてよい。

【0078】

本明細書に記載の全ての場合において、Q¹は、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、又は臭素）、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR³（例えばチオール）、-NR³R⁴（例えば、アミノ又はN,N-ジメチルアミノ）、-CONR³R⁴（例えばアミド）、-NR³COR⁴（N-アセチル）、-NR³CONR⁴R^{4a}、-COR³（例えばアセチル）、-C(O)OR³（例えば、メトキシカルボニル又はエトキシカルボニル）、-SO₂R³（例えばメチルスルホニル）、-SO₂NR³R⁴（例えばジメチルアミノスルホニル）、-NR³SO₂R⁴、NR³SO₂NR⁴R^{4a}、-NR³C(O)OR⁴、場合により置換された-C₁~C₄アルキル（例えばプロピル、イソブチル、又はtert-ブチル）、場合により置換されたC₁~C₂アルキル（例えば、メチル又はエチル）、場合により置換された-C₁~C₆アルコキシ、場合により置換された-C₂~C₆アルケニル、場合により置換された-C₂~C₆アルキニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、-OR⁵-、-SO-、-SO₂-、-CO-、-C(O)O-、-C₀~C₃アルキレン-CONR³-C₀~C₃アルキレン、-C₀~C₃アルキレン-NR³-C₀~C₃アルキレン（例えばメチルアミノ）、-C₀~C₃-アルキレン-NR³CO-C₀~C₃アルキレン、-NR³CONR⁴-、-SO₂NR³-、-NR³SO₂-、-NR³SO₂NR⁴-、-NR³C(O)O-、-NR³C(O)OR⁵-、場合により置換されたC₁~C₄アルキレン（例えば、メチレン又はエチレン）、又は場合により置換された-C₂~C₄アルケニレン（例えばビニル）から選択することができ、ここで、R³、R⁴、R^{4a}、及びR⁵は上記で定義したものである。

【0079】

1つの実施態様において、Q¹は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、-SR³、-NR³R⁴、-CONR³R⁴、-NR³COR⁴、-NR³CONR⁴R^{4a}、-COR³、-C(O)OR³、-SO₂R³、-SO₂NR³R⁴、NR³SO₂R⁴、NR³SO₂

10

20

30

40

50

NR^4R^{4a} 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、場合により置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキル、場合により置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_2$ アルキル、場合により置換された $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、場合により置換された $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、場合により置換された $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{OR}^5-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CO}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{CONR}^4-$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2-$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5-$ 、場合により置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_4$ アルキレン、又は場合により置換された $-\text{C}_2\sim\text{C}_4$ アルケニレンから選択され、ここで、 R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、及び R^5 は、上記で定義した通りである。

【0080】

10

n が0である場合、環Aは、ハロゲン（例えば、フッ素、塩素、又は臭素）、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-\text{SR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{NR}^4\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^3$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$ 、 $\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4\text{R}^{4a}$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^4$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、又は $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニルから独立して選択される1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）の Q^1 置換基でさらに置換されてよく、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、又はアルキニルは、選択されていないか、又はハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される1つ以上の置換基で置換されていてもよく、そして R^3 、 R^4 、 R^{4a} 、及び R^5 は定義した通りである。

20

【0081】

具体的には、 n が0である場合、 Q^1 は、オキソ、メチル、エチル、 CF_3 、メトキシ、ハロゲン（例えばフッ素又は塩素）、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ を表すことができ、ここで、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素又はメチルである。

【0082】

具体例において、 n は0であり、環Aは、ハロゲン（例えば、フッ素又は塩素）、オキソ、1つ以上のフッ素（例えば CF_3 ）で場合により置換された $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルから独立して選択された、1つ以上（例えば、1、2、3、又は4つ）の Q^1 の置換基で場合により置換された5員若しくは6員のヘテロシクリル環を表す。

【0083】

30

代替的に、 n は0であり、環Aは、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキル又は $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ又は $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルコキシ（ここで、アルキル又はアルコキシは、1つ以上のフッ素、例えば CF_3 で場合により置換される）、又は $\text{C}(\text{O})\text{NR}^3\text{R}^4$ （ここで、 R^3 及び R^4 はそれぞれ独立して水素及びメチルを表す）で場合により置換された、9員若しくは10員のヘテロシクリル環を表す。

【0084】

n が1である場合、 Q^1 は、共有結合であるか、又は酸素原子、硫黄原子、 $-\text{OR}^5-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキレン- CONR^3 、 $\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキレン、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR^3 、 $\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキレン、 $-\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキレン- NR^3CO 、 $\text{C}_0\sim\text{C}_3$ アルキレン、 $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $-\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキレン、又は $-\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニレンから選択されるリンカーであり、ここで、アルキレン又はアルケニレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され、及び R^3 、 R^4 、及び R^5 は上記で定義した通りである。

40

【0085】

具体的には、 n が1である場合、 Q^1 は、共有結合であるか、又は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{OR}^5-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{CONR}^3$ 、 $-\text{NR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{CO}$ 、 $-\text{NR}^3\text{CONR}^4$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^3$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2$ 、 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{NR}^4$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^3\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$

50

アルキレン、又は - C₂ ~ C₆アルケニレンから選択されるリンカーから選択され、ここで、アルキレン又はアルケニレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び S F₅ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され、及び R³、R⁴、及び R⁵ は上記で定義した通りである。

【 0 0 8 6 】

具体的には、n が 1 である場合、Q¹ は、共有金結合、又は C₁ ~ C₆アルキレン、例えば C₁ ~ C₃アルキレンであり、ここで、アルキレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び S F₅ から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換されている。

【 0 0 8 7 】

環 A は、直接又はリンカーを介して更なる環で置換され、すなわち、環 A は、少なくとも一つ - Q¹ - (R²)_n (ここで、n は 1 である) で置換されている。

【 0 0 8 8 】

本明細書に記載の全ての場合において、R² は、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表す。R² は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカヒドロナフタレニル、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、イソベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロフィリジニル、キノキサリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル (例えば 2 , 3 - ジヒドロフラニル、2 , 5 - ジヒドロフラニル)、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピロアニル (例えば、3 , 4 - ジヒドロピラニル、3 , 6 - ジヒドロピラニル)、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4 H - キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾキサジニル、及びテトラヒドロイソキノリニルから選択され得る。

【 0 0 8 9 】

R² は、場合により置換された 5 員若しくは 6 員の単環式ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表し得る。

あるいは、R² は、場合により置換された 9 員若しくは 10 員の二環式ヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリアル、又はアリアル環を表し得る。

特に R² は、フェニル、ピラゾリル、インダゾリル、ピリジニル、ベンゾチアゾリル、及びピリミジニルから選択される。さらに具体的には、R² はフェニルである。

【 0 0 9 0 】

本明細書に記載の全ての場合において、R² は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、- S R⁶、- N R⁶ R⁷、- C O N R⁶ R⁷、- N R⁶ C O R⁷、- N R⁶ C O N R⁷ R^{7a}、- C O R⁶、- C (O) O R⁶、- S O₂ R⁶、- S O₂ N R⁶ R⁷、- N R⁶ S O₂ R⁷、N R⁶ S O₂ N R⁷ R^{7a}、- N R⁶ C (O) O R⁷、- C₁ ~ C₆アルキル、- C₁ ~ C₆アルコキシ、- C₂ ~ C₆アルケニル、- C₂ ~ C₆、- Q^{2a} - R⁸、- Q^{2b} - N R⁶ C O N R⁷ R^{7a}、- Q^{2b} - N R⁶ C O N R⁷ - Q^{2c} - R⁸、- Q^{2b} - N R⁶ R⁷、- Q^{2b} - N R⁶ - Q^{2c} - R⁸、- Q^{2b} - C O R⁶、- Q^{2b} - C O - R⁸、- Q^{2b} - N R⁶ C O R⁷、- Q^{2b} - N R⁶ C O -

10

20

30

40

50

$Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^{2b} - NR^6C(O)O - Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - SO_2R^6$ 、 $-Q^{2b} - SO_2 - Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - CONR^6R^7$ 、 $-Q^{2b} - CONR^6 - Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - CO_2R^6$ 、 $-Q^{2b}CO_2 - Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b} - SO_2NR^6 - Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^2 - NR^6SO_2R^7$ 、 $-Q^2 - NR^6SO_2 - Q^{2c} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 、及び $-Q^{2b} - NR^6SO_2NR^7 - Q^{2c} - R^8$ から選択される 1 個以上の置換基で場合により置換されてよく、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、又はアルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される 1 つ以上の置換基で場合により置換され、ここで、

【0091】

Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-$ 、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

10

Q^{2b} 及び Q^{2c} は、それぞれ独立して、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し；

R^6 、 R^7 、及び R^{7a} は、それぞれ独立して、水素又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し；及び

R^8 は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

【0092】

R^2 は、ハロゲン、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^{7a}$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^7$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{2b} - NR^6CONR^7R^{7a}$ 、 $-Q^{2b} - NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b} - C(O)R^6$ 、 $-Q^{2b} - NR^6C(O)R^7$ 、 $-Q^{2b} - NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^{2b} - SO_2R^6$ 、 $Q^{2b} - C(O)NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b} - CO_2R^6$ 、 $-Q^{2b} - SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b} - NR^6SO_2R^7$ 、及び $-Q^{2b} - NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ から独立して選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、又は 4 つ）、特に 1 つ又は 2 つの置換基で置換されてよく、ここで、 Q^{2b} は、共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し、及び R^6 、 R^7 、及び R^{7a} は、それぞれ独立して、水素又は場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル基を表し、ここで、任意のアルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アルキレン、又はアルケニレンは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される 1 つ以上（例えば、1、2、3、又は 4 つ）の置換基で場合により置換される。

20

30

【0093】

具体的には、 R^2 は、ハロゲン（例えばフッ素）、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1 つ以上の置換基で置換されてよく、ここで、アルキル又はアルコキシは、場合により、フッ素、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-Q^{2a} - R^8$ 、 $-Q^{2b} - NR^6SO_2 - Q^{2c} - R^8$ で置換され、 Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、又は $-C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 Q^{2b} は、共有結合又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、及び Q^{2c} は共有結合であり、そして R^6 及び R^7 それぞれ独立して、水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 R^8 は、3 ~ 10 員の場合により置換されたシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環であり、具体的には 3 ~ 6 員の単環式シクロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、又はアリール環である。より詳しくは、 R^8 は、フェニル、ピペラジニル、シクロプロピル、モルホリニル、及びピペリジニルから選択される。

40

【0094】

より具体的には、 R^2 は、ハロゲン（例えば、塩素又はフッ素）、シアノ、オキソ、メチル、*i*-プロピル、OMe、OCF₃、O-*i*-プロピル、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、 $-NHC(O)Me$ 、ピペリジニル、 $-NH SO_2$ -シクロプロピ

50

ル、 Q^{2a} - フェニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されてよく、ここで、 Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、又はメチレンであり、 Q^{2a} - ピペラジニルから選択される 1 つ以上の置換基で置換されてよく、ここで Q^{2a} は、共有結合又は $-CO-$ 、及び Q^{2a} 酸素 - モルホリニル（ここで Q^{2a} は、 $-CO-$ 又は $-SO_2-$ である）である。

【0095】

具体的には、 R^2 は、非置換、一置換、又は二置換されている。

【0096】

いくつかの例において、 R^2 は、場合により、直接又は連結基を介して結合して、3 ~ 10 員のヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はアリール環で置換されている。連結基は、酸素原子、カルボニル、 $-SO_2-$ 、 $NHSO_2-$ 、又は場合により置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり得る。連結基は、例えば酸素、 $-CO-$ 、又はアルキレン鎖、例えばメチレン又はメチレンオキシであり得る。例えば R^2 は、フェニル、ピペリジニル、ピペラジニル、及びモルホリニルから選択される 5 員若しくは 6 員環で置換されていてよい。 R^2 は、環置換に加えて、ハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される 1 つ以上の非環置換基でさらに置換されてよく、ここで、アルキル又はアルコキシは、フッ素、 $-C(O)NHMe$ 、 $-C(O)N(CH_3)_2$ 、及び $-NHC(O)Me$ で場合により置換されてよい。

【0097】

いくつかの例において、 R^2 は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカヒドロナフタレニル、フェニル、ナフチル、ナフタレニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、フリル、ピロリル、オキサゾリル、チアゾリル、ピラゾリル、テトラゾリル、インドリル、インドリジニル、イソインドリル、インドリニル、プリニル、フラザニル、イミダゾリル、インダゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、オキサジアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾチオフエニル、イソベンゾチオフエニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ナフチリジニル、プテリジニル、ピラジニル、キノリニル、イソキノリニル、シノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、イミダゾピリジニル、ピラゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イソインドリニル、トリアジニル、ジヒドロフリジニル、キノキサリニル、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ジアゼパニル、ジヒドロフラニル（例えば 2, 3 - ジヒドロフラニル、2, 5 - ジヒドロフラニル）、ジオキサニル、モルホリニル、オキサゾリジニル、オキサジナニル、インドリニル、イソインドリニル、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、チオモルホリニル、ジヒドロピラニル（例えば 3, 4 - ジヒドロピラニル、3, 6 - ジヒドロピラニル）、ホモピペラジニル、ジオキサニル、ヘキサヒドロピリミジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、4H - キノリジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフエニル、チアゾリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾキサジニル、及びテトラヒドロイソキノリニルから選択される 3 ~ 10 員のヘテロシクリル、シクロアルキル、ヘテロアリール、又はアリール環を表し、これは、置換されていないか、又はハロゲン（例えば、フッ素又は塩素）、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $-SR^6$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-CONR^6R^7$ 、 $-NR^6COR^7$ 、 $-NR^6CONR^7R^{7a}$ 、 $-COR^6$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^7$ 、 $-NR^6SO_2R^7$ 、 $NR^6SO_2NR^7R^{7a}$ 、 $-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $-C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $-C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-Q^{2a}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6CONR^7R^{7a}$ 、 $-Q^{2b}-NR^6CONR^7-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-COR^6$ 、 $-Q^{2b}-CO-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6COR^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6CO-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-NR^6C(O)OR^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6C(O)O-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-SO_2R^6$ 、 $-Q^{2b}-SO_2-Q^{2c}-R^8$ 、 $Q^{2b}-CONR^6R^7$ 、 $-Q^{2b}-CONR^6-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-CO_2R^6$ 、 $-Q^{2b}-CO_2-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}-SO_2NR^6R^7$ 、 $-Q^{2b}-SO_2NR^6-Q^{2c}-R^8$ 、 $-Q^{2b}$ の $NR^6SO_2R^7$ 、 $-Q^{2b}-NR^6SO_2-Q^{2c}$

10

20

30

40

50

- R^8 、- Q^{2a} - $NR^6SO_2NR^7R^8$ 、及び - Q^{2b} - $NR^6SO_2NR^7$ - Q^{2c} - R^8 から選択される一つ以上（例えば、1、2、又は3つ）の置換基で置換されていてもよく、ここで、アルキル、アルコキシ、アルケニル、又はアルキニルは、ハロゲン、ヒドロキシル、チオール、シアノ、アミノ、ニトロ、及び SF_5 から選択される1つ以上の置換基で場合により置換され、 Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、- SO -、- SO_2 -、- CO -、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は場合により置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し、 Q^{2b} 及び Q^{2c} は、それぞれ独立して共有結合、場合により置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、又は置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンを表し、 R^6 、 R^7 、及び R^{7a} は、それぞれ独立して、水素又は置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルを表し、及び R^8 は、場合により置換されたヘテロシクリル、場合により置換されたヘテロアリール、場合により置換されたアリール、又は場合により置換されたシクロアルキルを表す。

10

【0098】

具体的には、 R^2 は、フェニル、ピラゾリル、インダゾリル、ピリジニル、ベンゾチアゾリル、及びピリミジニルから選択されてよく、ここで環は、置換されていないか、又はハロゲン、シアノ、オキソ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシから選択される1つ以上（例えば、1、2、又は3つ）の置換基で置換されており、ここでアルキル又はアルコキシは、任意にフッ素、- $CONR^6R^7$ 、- NR^6COR^7 、- Q^{2a} - R^8 、- Q^{2b} - NR^6SO_2 - Q^{2c} - R^8 で場合により置換され、ここで Q^{2a} は、共有結合、酸素原子、- CO -、- SO_2 -、又は - $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 Q^{2b} は、共有結合又は $C_1 \sim C_3$ アルキレンであり、 Q^{2c} は共有結合であり、 R^6 及び R^7 は、それぞれ独立して、水素又は $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、 R^8 は、3 ~ 10 員の場合により置換されたシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、又はヘテロアリール環である。

20

【0099】

本発明は、さらに式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩に関し、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、及び R^{1d} は、それぞれ独立して、水素、及び場合によりフッ素で置換された $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され；

R^{1e} 及び R^{1f} は、それぞれ独立して、水素、フッ素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシアルキルから選択され、ここで、アルキル又はアルコキシは、フッ素により場合により置換され；

環 A は、さらに1、2、又は3つの - Q^1 - (R^2)_n で場合により置換された単環式又は二環式の5 ~ 10 員環ヘテロシクリルであり、 R^2 及び n は本明細書中で定義された通りである。

30

【0100】

本発明はさらに、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩に関し、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素を表し；

環 A は、ピロリジン - 2 - オン、ピペラジン - 2 - オン、3, 4 - ジヒドロキノリン - 2 (1H) - オン、1H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 2 (3H) オン、3, 4 - ジヒドロピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2 (1H) - オン、1, 5 - ジヒドロベンゾ [e] [1, 4] オキサゼピン - 2 (3H) - オン、及び1, 2, 3, 5 - テトラヒドロ - 4H - ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 4 - オンから選択され、ここで環は場合により、1、2、又は3つの - Q^1 - (R^2)_n でさらに置換され、ここで Q^1 、 R^2 、及び n は、本明細書で定義されたとおりである。

40

【0101】

本発明はさらに、式 (I) の化合物、又はその医薬的に許容し得る塩に関し、ここで、 R^{1a} 、 R^{1b} 、 R^{1c} 、 R^{1d} 、 R^{1e} 、及び R^{1f} はそれぞれ水素を表し；

環 A は、1、2、又は3つの - Q^1 - (R^2)_n でさらに場合により置換された単環式又は二環式の5 ~ 10 員のヘテロシクリル環を表し；

n は0又は1であり；

R^2 は、ピペリジニル、ピロリル、フェニル、ピラゾリル、イソキサゾリル、インダゾリル、ピリジニル、ジヒドロピリジニル、ベンゾチアゾリル、及びピリミジニルから選択

50

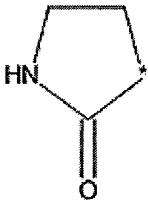
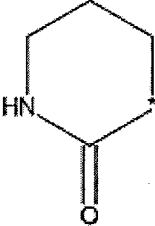
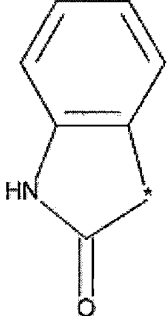
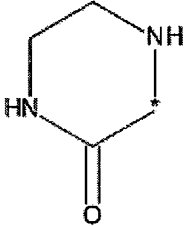
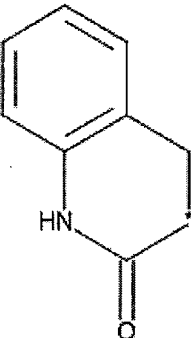
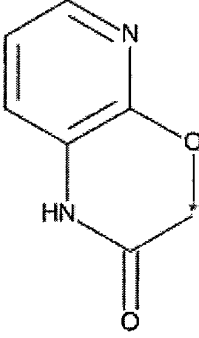
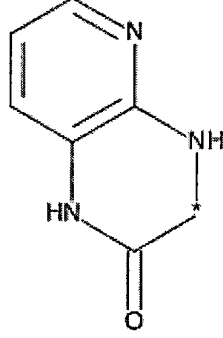
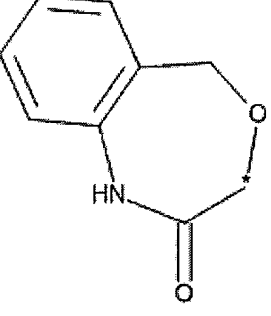
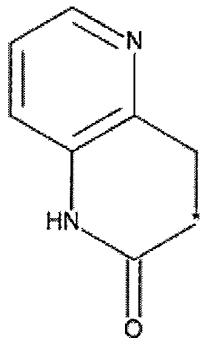
され；

Q¹は本明細書で定義される通りである。

【0102】

Aで表される単環式及び二環式ヘテロシクリル環の例は、以下のものが含まれる：

【表1-1】

 <p>ピロリジン-2-オン</p>	 <p>ピペリジン-2-オン</p>	 <p>インドリン-2-オン</p>
 <p>ピペラジン-2-オン</p>	 <p>3,4-ジヒドロキノリン-2(1<i>H</i>)-オン</p>	 <p>1<i>H</i>-ピリド[2,3-<i>b</i>][1,4]オキサジン-2(3<i>H</i>)-オン</p>
 <p>3,4-ジヒドロピリド[2,3-<i>b</i>]ピラジン-2(1<i>H</i>)-オン</p>	 <p>1,5-ジヒドロベンゾ[<i>e</i>][1,4]オキサゼピン-2(3<i>H</i>)-オン</p>	 <p>3,4-ジヒドロ-1,5-ナフチリジン-2(1<i>H</i>)-オン</p>

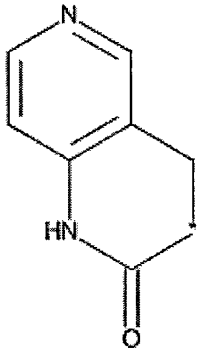
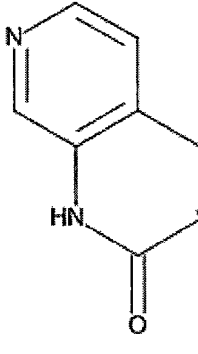
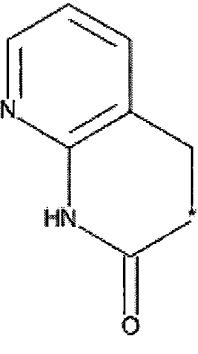
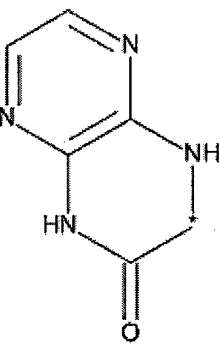
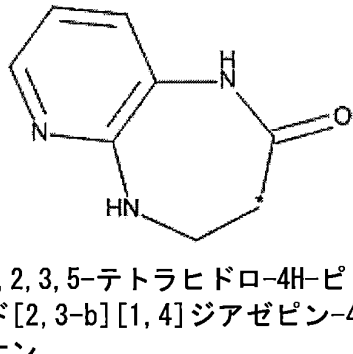
10

20

30

40

【表 1 - 2】

 <p>3,4-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-2(1<i>H</i>)-オン</p>	 <p>3,4-ジヒドロ-1,7-ナフチリジン-2(1<i>H</i>)-オン</p>	 <p>3,4-ジヒドロ-1,8-ナフチリジン-2(1<i>H</i>)-オン</p>
 <p>3,4-ジヒドロピラジノ[2,3-<i>b</i>]ピラジン-2(1<i>H</i>)-オン</p>	 <p>1,2,3,5-テトラヒドロ-4<i>H</i>-ピリド[2,3-<i>b</i>][1,4]ジアゼピン-4-オン</p>	

ここで、*は、分子の残りの部分、すなわちスピロサイクルを形成するピロリジンシアナミドへの結合点を表し、環は、1つ以上の $-Q^1-(R^2)_n$ で場合により置換される。

【0103】

式 I の新規化合物の例には以下が含まれる：

- 2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-クロロ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-メトキシ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-(3-シアノフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 7'-(1-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
- 2'-オキソ-7'-(4-フェノキシフェニル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル

【 0 1 0 4 】

7' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (4 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

5 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N - メチルピコリンアミド

10

7' - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N - メチルベンズアミド

7' - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

20

【 0 1 0 5 】

7' - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

30

7' - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) シクロプロパンスルホンアミド

7' - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

2' - オキソ - 7' - (ピリミジン - 5 - イル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド

40

3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド

N - (4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド

【 0 1 0 6 】

7' - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (3 , 5 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H

50

- スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 2' - オキソ - 7' - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1' , 4' - ジヒドロ
- 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- N - (2 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド
- 7' - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 7' - (3 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 7' - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 7' - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 【 0 1 0 7 】
- 2' - オキソ - 6' - フェニル - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 6' - (4 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 6' - (3 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 6' - (4 - フルオロフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 6' - (3 - フルオロフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 1 - シアノ - N , N - ジメチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド
- 1 - シアノ - N - メチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド
- 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 【 0 1 0 8 】
- 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

- 7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 3 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 2, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- 【0109】
- (R) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- (S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (R) - 2' - オキソ - 6' - フェニル - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- (S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (8R) - 8 - メチル - 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- 【0110】
- 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- (8S) - 8 - メチル - 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- 7, 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- 8 - エチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- 8 - ベンジル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- 8 - メチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル

10

20

30

40

50

2 - オキソ - 1 , 5 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ベンゾ [e] [1 , 4] オキサゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

8 - メチル - 7 , 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル

【 0 1 1 1 】

2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - クロロ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

10

7' - メトキシ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - ([1 , 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (2 - フルオロ - 5 - メチルフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

20

7' - (3 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

2' - オキソ - 7' - (4 - フェノキシフェニル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (4 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

30

7' - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

【 0 1 1 2 】

5 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N - メチルピコリンアミド

7' - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N - メチルベンズアミド

40

7' - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7' - (3 - メチル - 1 H - インダゾール - 6 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒ

50

- ドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
【 0 1 1 3 】
 N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - フェニル) シクロプロパンスルホンアミド 10
 7' - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 2' - オキソ - 7' - (ピリミジン - 5 - イル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド
 3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド
 N - (4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド 20
 7' - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
【 0 1 1 4 】
 2' - オキソ - 7' - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル 30
 N - (2 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - イル) フェニル) アセトアミド
 7' - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (3 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 7' - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル 40
 2' - オキソ - 6' - フェニル - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (4 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (3 - シアノフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (4 - フルオロフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (3 - フルオロフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ 50

[ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

【 0 1 1 5 】

1 - シアノ - N , N - ジメチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド

1 - シアノ - N - メチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド

2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

10

7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

2 - オキソ - 6 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

20

2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

【 0 1 1 6 】

7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

30

7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル

(R) - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル

(S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

(S) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

40

(S) - 2 - オキソ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

(R) - 2' - オキソ - 6' - フェニル - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

(S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

【 0 1 1 7 】

(S) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

50

- (S) - 7 - (4 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル 10
- (S) - 7 - (3 - シアノフェニル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (8R) - 8 - メチル - 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- (8S) - 8 - メチル - 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- 【0118】
- 7, 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル 20
- 8 - エチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- 8 - ベンジル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- 8 - メチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 1, 5 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ベンゾ [e] [1, 4] オキサゼピン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 2 - オキソ - 1, 2, 4, 5 - テトラヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] ジアゼピン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル 30
- 8 - メチル - 7, 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル
- 【0119】
- 2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- 7 - (1, 4 - ジメチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル 40
- (R) - 7' - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- (R) - 7' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 7' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
- 6' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H 50

- スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 (R) - 7' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 (S) - 7' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 (R) - 6' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 1' - シアノ - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ
 [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキ
 サミド 10
- 2 - オキソ - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド
 [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
 7 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリ
 ド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリ
 ド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
 【 0 1 2 0 】
- (S) - 7 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピ
 ロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボ
 ニトリル 20
- (S) - 6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピ
 ロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボ
 ニトリル
- (S) - 1' - シアノ - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒド
 ロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 -
 カルボキサミド
- 1' - シアノ - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3
 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキサミド
- 1' - シアノ - N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ
 [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキ
 サミド 30
- 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロ
 スピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カ
 ルボニトリル
- (R) - 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 -
 ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン]
 - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 -
 ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン]
 - 1' - カルボニトリル 40
- 【 0 1 2 1 】
- 7 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ
 - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピ
 ロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (R) - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2
 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 ,
 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
- (S) - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2
 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 ,
 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル 50

7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

(R) - 7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

(S) - 7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

10

(R) - 7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

(S) - 7 - (6 - メトキシ - 2 - メチルピリジン - 3 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

【 0 1 2 2 】

2 ' - オキソ - 7 ' - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

20

4 - (1 - シアノ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 7 ' - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド

7 ' - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

7 ' - (1 - メチル - 1 H - ピロール - 2 - イル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

6 ' - ([1 , 1 ' - ビフェニル] - 4 - イル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

30

6 ' - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

6 ' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

2 ' - オキソ - 6 ' - (3 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

2 ' - オキソ - 6 ' - (4 - フェノキシフェニル) - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

6 ' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

40

5 - (1 - シアノ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 6 ' - イル) - N - メチルピコリンアミド

6 ' - (2 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

【 0 1 2 3 】

4 - (1 - シアノ - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 6 ' - イル) - N - メチルベンズアミド

6 ' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' - ジヒドロ - 2 ' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3 ' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

6 ' - (3 - ((2 - クロロベンジル) オキシ) フェニル) - 2 ' - オキソ - 1 ' , 4 ' -

50

- ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' -
 H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (5 - フルオロ - 2 - イソプロポキシフェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒ
 ドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (3 - メチル - 1H - インダゾール - 6 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒ
 ドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1
 ' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニト
 リル 10
- 6' - (1 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒ
 ドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒ
 ドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 【 0 1 2 4 】
 N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリ
 ジン - 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) - フェニル) シクロプロパンスルホンアミド
 4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン -
 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド
 2' - オキソ - 6' - (ピリミジン - 5 - イル) - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ 20
 [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 N - (3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリ
 ジン - 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) フェニル) アセトアミド
 N - (4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリ
 ジン - 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) フェニル) アセトアミド
 6' - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1
 ' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニト
 リル
 6' - (1 - メチル - 1H - ピロール - 2 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル 30
 6' - (4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (3 , 5 - ジメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' -
 ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 【 0 1 2 5 】
 2' - オキソ - 6' - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニル) - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 N - (2 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリ
 ジン - 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) フェニル) アセトアミド
 6' - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジ 40
 ヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (3 - (モルホリノスルホニル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ
 - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1 , 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) - 2' - オキ
 ソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カル
 ボニトリル
 6' - (2 - メチルベンゾ [d] チアゾール - 5 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジ
 ヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 【 0 1 2 6 】
 6' - (3 , 5 - ジメチルイソキサゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒ 50

ドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (2 - クロロ - 5 - (トリフルオロメトキシ) フェニル) - 2' - オキソ - 1' ,
 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' -
 ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 N - ベンジル - 4 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ
 [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) ベンズアミド
 6' - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒド
 ロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 6' - (4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'
 'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル
 3 - (1 - シアノ - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H - スピロ [ピロリジン -
 3 , 3' - キノリン] - 6' - イル) - N , N - ジメチルベンズアミド、及び
 6' - (2 - メチルピリジン - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2'-H
 - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル。

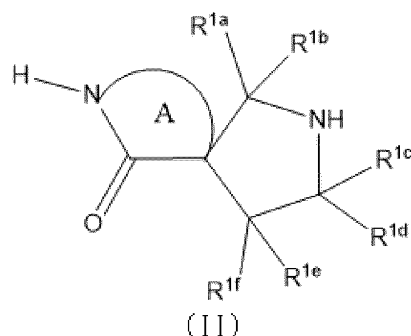
【 0 1 2 7 】

上に列挙した化学化合物の各々は、本発明の特定の独立した態様を表すことに留意すべきである。

【 0 1 2 8 】

本発明のさらなる態様において、式 I I のアミンに臭化シアンを反応させて N - C N 化合物を形成することを含む、式 (I) の化合物又は医薬的に許容し得る塩の調製方法が提供される：

【 化 4 】



【 0 1 2 9 】

ここで、 $R^{1a} \sim R^{1e}$ 、及び A は、別のところで定義したとおりである。

【 0 1 3 0 】

本発明の更なる態様において、本発明の化合物を含む医薬組成物が提供される。

【 0 1 3 1 】

本発明の医薬組成物は、任意の医薬的に許容し得る担体、補助剤、又はビヒクルと組み合わせた本発明の化合物のいずれかを含む。医薬的に許容し得る担体の例は当業者に公知であり、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、潤滑剤、及び分散剤を、投与様式及び剤形の性質に応じて含む。組成物は、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、エリキシル剤、トローチ剤、坐剤、シロップ剤、及び懸濁液と溶液とを含む液体剤の形態であってもよい。本発明の文脈における用語「医薬組成物」は、活性薬剤と、追加的に 1 つ以上の医薬的に許容し得る担体とを含む組成物を意味する。組成物は、例えば希釈剤、補助剤、賦形剤、ビヒクル、保存剤、充填剤、崩壊剤、湿潤剤、乳化剤、懸濁化剤、甘味剤、香味剤、香料、抗菌剤、抗真菌剤、滑沢剤、及び分散剤から選択される成分を、投与様式及び剤形の性質に応じて含む。

【 0 1 3 2 】

本発明の化合物は、DUB阻害、特にセザンヌ1、及びUSP30阻害に関連する障害及び疾患の治療に使用することができる。

【0133】

本発明の別の態様によれば、治療に使用するための式(I)の化合物又はその医薬組成物が提供される。特に本発明の化合物は、癌の治療において、より詳細にはDUB活性に関連する癌の治療において使用される。本発明の化合物は、特に限定されるものではないが、セザンヌ1及びUSP30を含む任意のDUB酵素に対して有用であり得る。

【0134】

前記化合物は、DUB活性に関連する癌の治療のための医薬の製造に使用され得る。

【0135】

本発明の更なる態様において、セザンヌ1又はUSP30に関連する癌の治療及び/又は予防方法が提供され、この方法は、本発明の化合物又はその医薬組成物の医薬的に有効な量を、セザンヌ1又はUSP30活性に関連する癌を患っている個体に投与することを含む。

【0136】

本明細書に開示の化合物又は組成物は、癌を治療するために使用することができる。「癌」又は「腫瘍」への参照は、特に限定されるものではないが、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、大腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳癌、黒色腫、骨癌、又は組織器官の癌、及びリンパ腫及び白血病などの血液細胞の癌を含む。特定の癌には、リンパ腫、多発性骨髄腫、結腸直腸癌、及び非小細胞肺癌が含まれる。

【0137】

本明細書に開示の化合物又は組成物は、セザンヌ1活性に関連する追加の疾患を治療するために使用することができる。

【0138】

本発明の化合物又はその医薬組成物は、1つ以上のさらなる薬剤と組み合わせることができる。本化合物は、例えば化学療法剤又は他の調節タンパク質の阻害剤などの、1つ以上の追加の抗腫瘍治療薬と組み合わせてもよい。1つの実施態様において、前記1つ以上の抗腫瘍治療薬は化学療法剤である。化学療法剤は、オラパリブ、マイトマイシンC、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イオン化放射線(IR)、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、テモゾロミド、タキサン、5-フルオロピリミジン、ゲムシタビン、及びドキシソルビシンをから選択され得る。更なる実施態様において、追加の抗腫瘍治療剤はBH-3模倣物である。さらなる実施態様において、BH-3に模倣体は、特に限定されるものではないが、ABT-737、ABT-199、ABT-263、及びオバトクアックス(Obatoclax)から選択してもよい。

【0139】

上記したように、セザンヌ1の阻害は炎症応答の低下につながるため、本発明の化合物(式(I))は炎症の治療に使用することができる。

【0140】

上記したように本発明の化合物は、USP30阻害に関連する障害及び疾患の治療に有用であり得る。従って本発明の化合物は、ミトコンドリア機能障害に関連する成分を有する障害又は疾患の治療に有用であり得る。

【0141】

ミトコンドリア機能障害は、ミトコンドリアの欠陥から生じ、赤血球以外の体のあらゆる細胞に存在する特殊な区画である。ミトコンドリアが機能しなくなると、細胞内で生成されるエネルギーが徐々に減少して、細胞の損傷や死亡に至ることさえある。このプロセスが体全体で繰り返されると、これが発生している被験体の生命が極めて危険になる。ミトコンドリアの病気は、脳、心臓、肝臓、骨格筋、腎臓、及び内分泌や呼吸器系などのエネルギー要求の厳しい臓器で最も頻繁に表れる。

【0142】

ミトコンドリア機能障害を伴う状態は、マイトファジー欠損を伴う状態、ミトコンドリ

10

20

30

40

50

アDNAの変異を伴う状態、ミトコンドリア酸化ストレスを伴う状態、ミトコンドリア膜電位の欠損を伴う状態、ミトコンドリア合成、ミトコンドリアの形又は形態の欠陥、及びリソソーム蓄積欠陥を伴う状態から選択することができる。

【0143】

特に、ミトコンドリア機能障害を伴う状態は、神経変性疾患、多発性硬化症(MS)、ミトコンドリアミオパチー、脳症、乳酸アシドーシス、及び脳卒中様症状(MELAS)症候群；レーベル遺伝性視神経症(LHON)；癌；神経障害、運動失調、色素性網膜炎-母系遺伝性ライ症候群(NARP-MILS)；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神医学的疾患、例えば統合失調症；複数のスルファターゼ欠損(MSD)；ムコリピドーシスII(MLII)；ムコリピドーシスIII(MLIII)；ムコリピドーシスIV(MLIV)；GM1-ガングリオシドーシス(GM1)；ニューロンセロイド-リポフシノーゼ(NCL1)；アルパー病；バース症候群；ペータ酸化酵素欠陥；カルニチン-アシル-カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏；クレアチン欠乏症候群；補酵素Q10欠損；複合体I欠乏症；複合体II欠乏症；複合体III欠乏症；複合体IV欠乏症；複合体V欠損欠乏症；COX欠損；慢性進行性外眼筋麻痺症候群(CPEO)；CPTI欠損；CPTII欠損；グルタル酸性尿症II型；ケーンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損(LCHAD)；リー疾患又は症候群；致死的幼児心筋症(LIC)；ルフト病；グルタル酸性尿症II型；中鎖アシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損(MCAD)；ミオクロニー性てんかん及びぼろ赤色線維症(MERRF)症候群；ミトコンドリア細胞病；ミトコンドリア性劣性運動失調症候群；ミトコンドリアDNA枯渇症候群；筋神経胃腸管障害及び脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損；POLG突然変異；中/短鎖3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ(M/SCHAD)欠損；及び非常に長鎖のアシル-CoAデヒドロゲナーゼ(VLCAD)欠損；及び、年齢依存的な認知機能及び筋力の低下から選択される。

【0144】

ミトコンドリア機能障害を伴う状態は、CNS障害、例えば神経変性疾患であり得る。神経変性疾患には、特に限定されるものではないが、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症(ALS)、ハンチントン病、虚血、脳卒中、レビー小体型認知症、及び前頭側頭型認知症が含まれる。

【0145】

剤形

本発明の医薬組成物は、経口、非経口、又は粘膜経路投与用に設計することができ、組成物の選択又は具体的な形態は投与経路に依存する。従って経口投与のために組成物は、例えば、錠剤、トローチ、糖衣錠、フィルム、粉末、エリキシル、シロップ、分散液を含む液体調製物、懸濁液、エマルジョン、溶液、噴霧、カシェ剤、顆粒剤、カプセル剤などの形態であってもよい。粘膜への投与のために、組成物は、噴霧、吸入剤、分散液、懸濁液、エマルジョン、溶液、ゲル、パッチ、フィルム、軟膏、クリーム、ローション、坐薬などの形態であってもよい。非経口投与のために、組成物は、溶液、分散液、エマルジョン、又はリポソーム組成物を含む懸濁液などの液体調製物の形態である。

【0146】

非経口投与のための本発明の調製物には、滅菌水性、水性有機、及び有機溶液、懸濁液、及びエマルジョンが含まれる。

【0147】

このような剤形は、医薬製剤分野で公知の技術に従って調製される。噴霧又は吸入の形態である場合、医薬組成物は鼻内投与されてもよい。この目的のための適切な製剤は、当業者に知られている。

【0148】

本発明の医薬組成物は、注射によって投与することができ、リポソーム調製物を含む注射用の滅菌液体製剤の形態であり得る。本発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の

形態であってもよい。これらは、医薬組成物が室温で固体であり、体温で液体であって、活性化合物の放出を可能にするように処方される。

【 0 1 4 9 】

剤形は、患者の要求、治療される状態の重篤度、及び使用される化合物に依存して変わり得る。特定の状況のための適切な投与量の決定は、当業者の技術範囲内である。一般に治療は、化合物の最適用量より少ない用量で開始される。その後、その状況で最適効果に達するまで投与量を少しずつ増加させる。

【 0 1 5 0 】

もちろん、化合物の有効用量の大きさは、治療される症状の重症度、及び具体的な化合物、そして投与経路の性質によって変化する。適切な投与量の選択は、過度の負担なしに、当業者の範囲内にある。1日の用量範囲は、ヒト及びヒト以外の動物の体重 1 k g あたり約 1 0 m g ~ 約 1 0 0 m g であり、用量当たり約 1 0 ~ 3 0 m g / k g 体重であり得る。上記の用量は、1日当たり 1 ~ 3 回投与することができる。

【 0 1 5 1 】

合成方法

本発明の化合物は、種々の合成経路によって調製することができる。本発明の特定の化合物への例示的経路を以下に示す。本発明の代表的な化合物は、以下に記載され以下のスキームでより詳しく例示される一般的な合成方法に従って合成することができる。スキームは例示であり、本発明は、示される化学反応及び条件によって制限されると解釈されるべきではない。スキームで使用する種々の出発物質の調製は、当業者の技術の範囲内である。当業者であれば、適切な場合には、スキーム内の個々の変換を異なる順序で完了することができることを理解する。以下のスキームは、本発明の中間体や標的化合物が調製される一般的な合成法を記載する。追加の代表的な化合物、及びその立体異性体、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体及びその鏡像異性体は、一般的なスキームで調製された中間体、及び当業者に公知物質、及び化合物、及び試薬を用いて合成することができる。全てのそのような化合物、立体異性体、ラセミ混合物、ジアステレオ異性体、及び鏡像異性体は、本発明の範囲に包含されることが意図される。

【 0 1 5 2 】

列記された全ての単一の鏡像異性体は、キラル分取 H P L C 又は超臨界流体クロマトグラフィー (S F C) により、対応するラセミ混合液から調製された。

【 0 1 5 3 】

すべての化合物は、液体クロマトグラフィー質量分析 (L C M S) 及び / 又は ^1H N M R によって性状解析された。

【 0 1 5 4 】

略語：

A B P R	自動背圧レギュレータ	
A I B N	アゾビスイソブチロニトリル	
B o c	t e r t - ブトキシカルボニル	
b r	ブロード (N M R シグナル)	
C A S	ケミカルアブストラクトサービス	40
d	二重線 (N M R シグナル)	
D C M	ジクロロメタン	
D I P E A	ジイソプロピルエチルアミン	
D M F	N , N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	ジメチルスルホキシド	
d p p f	1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	
E S	エレクトロスプレー	
E t O A c	酢酸エチル	
h	時間	
H A T U	1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1 H - 1 , 2 , 3 - ト	50

リアゾロ [4 , 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー
I P A	プロパン - 2 - オール
L C M S	液体クロマトグラフィー - 質量分析
L i H M D S	リチウムビス (トリメチルシリル) アミド
m	多重項 (N M R シグナル)
M e C N	アセトニトリル
M e O H	メタノール
M T B E	メチル t e r t - ブチルエーテル
N B S	N - プロモスクシンイミド
N - B u	n - ブチル
N M R	核磁気共鳴
P E	石油エーテル
P h	フェニル
P r e	分取
p s i	ポンド / 平方インチ
r t	室温
R T	保持時間
s	一重項 (N M R シグナル)
t	三重項 (N M R シグナル)
T B D	1 , 5 , 7 - トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] デカ - 5 - エン
T E A	トリエチルアミン
T F A	トリフルオロ酢酸
T H F	テトラヒドロフラン
T L C	薄層クロマトグラフィー
【 0 1 5 5 】	
L C M S 法	
【 表 2 】	

方法 1		
カラム	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7μm 又は等価値	
移動相	(A) 5mM 酢酸アンモニウム + 水中0.1% 蟻酸 (B) MeCN 中0.1% 蟻酸	
流速	0.55 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	0.40	5
	0.80	35
	1.20	55
	2.50	100
	3.30	100
	3.31	5
	4.00	5

【表 3】

方法 2		
カラム	BEH C18, 50x2.1mm, 1.7 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 5mM 酢酸アンモニウム +水中0.1% 蟻酸 (B) MeCN中0.1% 蟻酸	
流速	0.45 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	2
	0.50	2
	5.00	90
	6.00	95
	7.00	95
	7.01	2
	8.00	2

10

【表 4】

方法 3		
カラム	X-bridge C18, 50x4.6mm, 3.5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中0.1% アンモニア (B) MeCN中0.1% アンモニア	
流速	1.0 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	5.00	90
	5.80	95
	7.20	95
	7.21	5
	10.00	5

20

30

【表 5】

方法 4		
カラム	X-bridge C18, 250x4.6mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中0.1% アンモニア (B) MeCN中0.1% アンモニア	
流速	1.0 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	5.00	5
	10.00	30
	15.00	30
	25.00	60
	30.00	90
	35.00	90
	35.01	5
	40.00	5

40

【表 6】

方法 5		
カラム	CHIRALPAK IC, 250x4.6mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 5mM 酢酸アンモニウム +水中0.1% 蟻酸 (B) IPA中0.1% 蟻酸	
流速	3 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	55
	10.00	55
	10.01	95
	11.00	95
	11.01	2
	12.00	2

10

【表 7】

方法 6		
カラム	Chiral ART SA 250x4.6mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 液体 CO ₂ (B) IPA中0.1% アンモニア	
流速	3.0 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	2
	2.00	2
	10.00	50
	15.00	50

20

【表 8】

方法 7		
カラム	Xbridge C18, 150x19mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中20mM 酢酸アンモニウム (B) MeCN:MeOH (50:50)	
流速	15 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	0
	32.00	10
	32.01	100
	35.00	100
	35.01	0
	40.00	0

30

40

【表 9】

方法 8		
カラム	Agilent TC-C18, 50x2.1mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中0.04% TFA (B) MeCN中0.02% TFA	
流速	0.8 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.00	1
	0.40	1
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	1
	4.50	1

10

【表 10】

方法 9		
カラム	YMC Triart C18 150x4.6mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中10mM 酢酸アンモニウム (B) MeCN	
流速	1.0 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	0
	5.00	0
	10.00	30
	13.00	70
	15.00	90
	17.00	90
	17.01	0
	20.00	0

20

30

【表 11】

方法 10		
カラム	XBridge ShieldRP18, 2.1x50mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中0.05% NH ₃ .H ₂ O (B) MeCN	
流速	0.80 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	5
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	5
	4.50	5

40

【表 1 2】

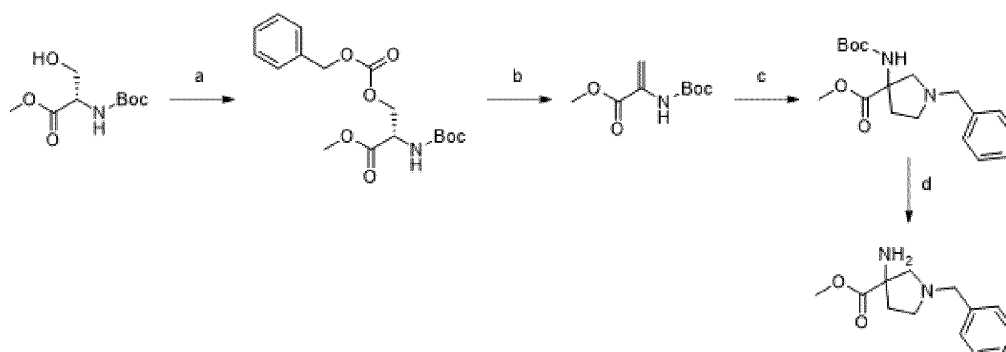
方法 11		
カラム	Agilent TC-C18, 2.1x50mm, 5 μ m 又は等価値	
移動相	(A) 水中0.04% TFA (B) MeCN中0.02% TFA	
流速	0.80 mL/分	
勾配	時間	%B
	0.01	10
	3.40	100
	4.00	100
	4.01	10
	4.50	10

【 0 1 5 6 】

中間体 A

3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル

【化 5】



【 0 1 5 7 】

工程 a

DCM (600 ml) 中のメチル (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリネート (CAS 番号 2766 - 43 - 0 ; 30 g、136.9 ミリモル) の攪拌溶液に、- 50 でピリジン (27.03 g、342.1 ミリモル) を加えた。反応混合液にクロロ蟻酸ベンジル (23.35 g、136.9 ミリモル) を - 50 でゆっくり加え、反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合物を 10 % クエン酸溶液 (1500 ml) に注ぎ、有機相を分離し、水相を DCM (2 x 300 ml) で再抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20 % EtOAc) により精製して、メチル - O - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリネート (22.0 g、62.323 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 3、4.98 分、MS: ES+ 354.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.49 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.36 - 7.39 (m, 5 H), 5.16 (s, 2 H), 4.35 - 4.40 (m, 2 H), 4.21 - 4.27 (m, 1 H), 3.64 (s, 3 H), 1.38 (s, 9 H)。

【 0 1 5 8 】

工程 b

DMF (150 ml) 中のメチル - O - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - セリネート (22.0 g、62.3 ミリモル) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (17.2 g、124.6 ミリモル) を室温に加え、反応混合液を 65 で 1 時間攪拌した。混合液を室温に冷却し、水 (2000 ml) に注ぎ、EtOAc (2 x 500 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し

、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中5% EtOAc）により精製して、2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) アクリル酸メチル (11.0 g、54.726ミリモル) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.39 (s, 1 H), 5.60 (s, 1 H), 5.49 (s, 1 H), 3.72 (s, 3 H), 1.42 (s, 9 H)。

【 0 1 5 9 】

工程 c

DCM (250 ml) 中の 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) アクリル酸メチル (11 g、54.726ミリモル) 及び N - (メトキシメチル) - N - (トリメチルシリルメチル) ベンジルアミン (CAS 番号 93102-05-7; 12.97 g、54.7ミリモル) の攪拌溶液に、窒素雰囲気下、0 で TFA (0.3 ml) を加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。得られた反応混合液を DCM (200 ml) で希釈し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (1500 ml) で洗浄した。有機層を分離し、水相を DCM (2 x 200 ml) で再抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。生じた残留物を精製して、フラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中5~20% EtOAc）により精製して、1 - ベンジル - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (9.0 g、26.9ミリモル) を得た。LCMS: 方法 3、4.69分、MS: ES+ 335.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.59 (s, 1 H), 7.28 (m, 4 H), 7.22 - 7.26 (m, 1 H), 3.57 - 3.63 (m, 5 H), 2.99 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.68 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.58 - 2.61 (m, 1 H), 2.47 - 2.49 (m, 1 H), 2.17 - 2.21 (m, 1 H), 1.97 - 1.99 (m, 1 H), 1.36 (s, 9 H)。

【 0 1 6 0 】

工程 d

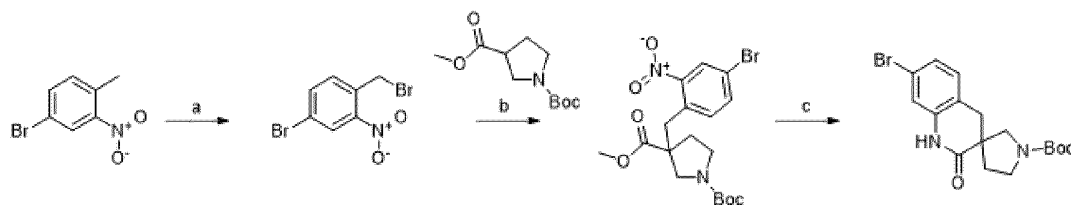
DCM (15 ml) 中の 1 - ベンジル - 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0.8 g、2.39ミリモル) の攪拌溶液に、0 で TFA (4 ml) を加えた。反応混合液を室温で16時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、DCM (2 x 20 ml) を使用して共沸蒸留した。得られた残留物を EtOAc (50 ml) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 x 50 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0.57 g、定量的) を得た。この物質を、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 1、0.90分、MS: ES+ 235.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.22 - 7.33 (m, 5 H), 3.63 (s, 3 H), 3.58 (s, 2 H), 2.88 (d, J=9.2 Hz, 1 H), 2.68 (q, J=7.2 Hz, 1 H), 2.54 - 2.58 (m, 1 H), 2.38 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H), 1.61 - 1.68 (m, 1 H)。

【 0 1 6 1 】

中間体 B

7' - ブロモ - 2' - オキシ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル

【 化 6 】



【 0 1 6 2 】

試薬と条件: a) NBS、AIBN、CCl₄、76、16時間、B) LiHMDS、THF、-78、1時間; rt、16時間、c) Fe、NH₄Cl、THF/水、60、16時間。

【 0 1 6 3 】

工程 a

CCl₄ (600 ml) 中の 4 - ブロモ - 1 - メチル - 2 - ニトロ - ベンゼン (60 g、277 ミリモル、1.0 当量) 及び NBS (59.3 g、333 ミリモル、1.2 当量) の混合液に、AIBN (5.47 g、33.3 ミリモル、0.12 当量) を、室温で N₂ 下で加えた。混合液を 76 で 16 時間撹拌した。反応混合液を濾過し、濾液を 2 M NaHCO₃ (2 × 250 ml) と食塩水 (400 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 5 % の EtOAc / PE) により精製して、4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - ニトロ - ベンゼン (40 g、135 ミリモル、48.8 % の収率) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 8.04 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.49 (m, 5H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0164】

工程 b

THF (450 ml) 中の 3 - メチルピロリジン - 1, 3 - カルボン酸 1 - (tert - ブチル) (31.1 g、135 ミリモル、1.0 当量) の混合液に、LiHMDS (1 M、203 ml、1.5 当量) を、-78 で N₂ 下で滴下して加えた。混合物を -78 で 30 分間撹拌し、次に THF (150 ml) 中の 4 - ブロモ - 1 - (ブロモメチル) - 2 - ニトロ - ベンゼン (40 g、135 ミリモル、1.0 当量) の溶液を加え、-78 で滴下して加えた。混合液を -78 で 1 時間撹拌し、次に室温で 16 時間撹拌した。LCMS は、所望の化合物が検出されたことを示した。反応混合液を飽和 NH₄Cl 溶液 (500 ml) の添加によりクエンチし、次に EtOAc (5 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 1000 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 30 % EtOAc / PE) で精製した。3 - [(4 - ブロモ - 2 - ニトロ - フェニル) メチル] - ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (15 g、33.8 ミリモル、24.9 % 収率) を黄色の液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 8.04 (d, J=10.0 Hz, 1H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.13 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.23-3.49 (m, 5H), 2.25-2.37 (m, 1H), 1.78-1.92 (m, 1H), 1.46 (s, 9H)。

【0165】

工程 c

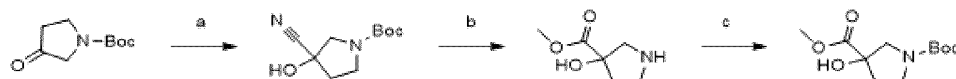
THF (250 ml) 及び水 (250 ml) 中の 3 - [(4 - ブロモ - 2 - ニトロフェニル) メチル] THF 中のピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) - 3 - メチル (15 g、33.8 ミリモル、1.0 当量) の混合液に、Fe (18.9 g、338 ミリモル、10.0 当量) 及び NH₄Cl (18.1 g、338 ミリモル、11.8 ml、10.0 当量) を 0 で加えた。混合液を 60 で 16 時間撹拌した。反応混合液を濾過し、濾液を水 (50 ml) で希釈し、EtOAc (5 × 500 ml) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2 × 60 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残留物を得た。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶離液 0 ~ 5 % DCM / MeOH) で精製した。7' - ブロモ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (12 g、31.4 ミリモル、93.0 パーセントの収率) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.34 (s, 1H), 7.07-7.16 (m, 2H), 7.03 (s, 1H), 3.50-3.57 (m, 1H), 3.24-3.34 (m, 1H), 3.06 (dd, J=10.8, 2.8 Hz, 1H), 2.89 (q, J=11.6 Hz, 2H), 1.94-2.02 (m, 1H), 1.63-1.75 (m, 1H), 1.37 (s, 9H)。

【0166】

中間体 C

3 - ヒドロキシピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 tert - ブチル 3 - メチル

【化 7】



【0167】

試薬と条件：a) NaCN 、 NaHCO_3 、 Et_2O 、水；b) HCl 、1,4-ジオキサン、水；c) Boc_2O 、 EtOAc 、 NaHCO_3 （水溶液）；d) Cs_2CO_3 、DMF；e) Fe 、 NH_4Cl 、THF、水；f) TFA、DCM；g) CNBr 、 K_2CO_3 、THF。

【0168】

10

工程 a

ジエチルエーテル（50 ml）及び水（8 ml）中の N-Boc-3-ピロリジン（CAS 番号 101385-93-7；4.0 g、21.6 ミリモル）の攪拌溶液に、水（5 ml）中の NaHCO_3 （3.6 g、43 ミリモル）を 0 で加えた、反応混合液に NaCN （3.17 g、64.8 ミリモル）を 0 で加えた。反応混合液を 24 時間攪拌した。得られた反応混合液を水（500 ml）に注ぎ、ジエチルエーテル（2 × 300 ml）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3-シアノ-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（4.21 g、19.9 ミリモル）を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） ppm: 6.90 (s, 1 H), 3.48 - 3.63 (m, 2 H), 3.36 - 3.44 (m, 1 H), 3.20 - 3.32 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 2.13 - 2.20 (m, 1 H), 1.42 (s, 9 H)。

20

【0169】

工程 b

MeOH （10.5 ml）中の 3-シアノ-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル（4.2 g、19.8 ミリモル）の攪拌溶液に、0 で 1,4-ジオキサン（42 ml）中の 4 M HCl を加えた。反応混合液を 3 時間攪拌した。過剰の溶媒を減圧下で蒸留して、3-ヒドロキシピロリジン-3-カルボン酸メチル HCl 塩（4.2 g、定量的）を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS：方法 3、1.140 分、MS: ES+ 146.07。

30

【0170】

工程 c

EtOAc （42 ml）中の 3-ヒドロキシピロリジン-3-カルボン酸メチル塩酸塩（4.2 g、23204 ミリモル）の攪拌溶液に、飽和 NaHCO_3 溶液（42 ml）を室温で加えた。反応混合液に Boc 無水物（10.12 g、46.4 ミリモル）を室温で加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた反応混合液を飽和 NaHCO_3 （200 ml）に注ぎ、 EtOAc （2 × 100 ml）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中 30% EtOAc ）により精製して、3-ヒドロキシピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 3-メチル（2.2 g、8.979 ミリモル）を得た。LCMS：方法 1、1.90 分、MS: ES+ 246.2; ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） ppm: 5.87 (s, 1 H), 3.68 (s, 3 H), 3.41 - 3.52 (m, 2 H), 3.28 - 3.32 (m, 2 H), 2.09 - 2.18 (m, 1 H), 1.91 - 1.94 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

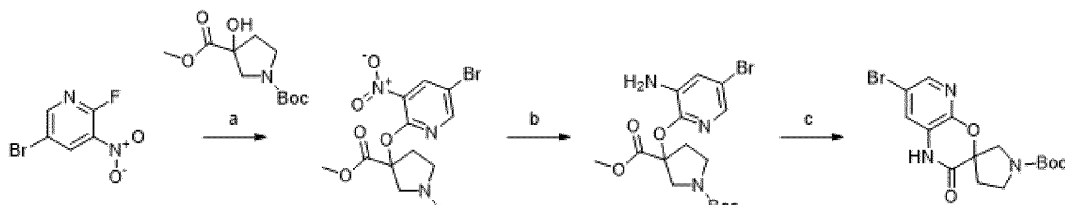
40

【0171】

中間体 D

7-ブロモ-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボン酸 tert-ブチル

【化 8】



【 0 1 7 2 】

工程 a

THF (30 ml) 中の 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (中間体 C、0.5 g、2.04 ミリモル) の攪拌溶液に、ナトリウムビス (トリメチルシリル) アミド溶液 (THF 中 1 M ; 2.04 ml、2.04 ミリモル) を - 78 で滴下して加えた。反応混合液を - 78 で 5 分間攪拌した。THF (1 ml) 中の 2 - フルオロ - 3 - ニトロ - 5 - プロモピリジン (CAS 番号 886372 - 98 - 1 ; 0.493 g、2.24 ミリモル) の溶液を、- 78 で反応混合液に加えた。反応混合液を - 78 ~ - 40 で 5 時間攪拌した。得られた反応混合液を、- 40 で飽和塩化アンモニウム溶液 (20 ml) をゆっくり加えることによりクエンチした。得られた反応混合液を室温まで暖め、同じ方法で調製された同じスケールで他の 3 つのバッチと合わせた。反応混合液を水 (50 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、食塩水 (30 ml) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 12 % EtOAc) により精製して、3 - ((5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 tert - ブチル 3 - メチル (1.65 g、3.697 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、2.539 分、MS: ES+ 390.2, 392.2 (M-2) (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.78 (s, 1 H), 8.63 (s, 1 H), 4.00 (d, J=12.0 Hz, 1 H), 3.70 (d, J=12.8 Hz, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.48 - 3.54 (m, 1 H), 3.37 - 3.46 (m, 1 H), 2.39 - 2.45 (m, 2 H), 1.39 (d, J=6.4 Hz, 9 H)。

【 0 1 7 3 】

工程 b

THF : 水 (1 : 1 ; 8 ml) 中の 3 - ((5 - プロモ - 3 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.8 g、1.793 ミリモル) の攪拌溶液に、鉄粉 (1.0 g、17.927 ミリモル) 及び塩化アンモニウム (0.957 g、17.93 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 70 で 18 時間加熱した。得られた反応混合液を室温に冷却して、同じ方法で調製した同じスケールの別の 1 つのバッチと合わせた。反応混合液をセライトハイフローで濾過した。セライト床を EtOAc (100 ml) で洗浄した。合わせた濾液を水 (50 ml) に注いだ。有機相を分離し、水相を EtOAc (3 × 50 ml) で再抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 ml) で洗浄した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、7 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチルと 3 - ((3 - アミノ - 5 - プロモピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (1.45 g、定量的) の約 2 : 3 混合物を得た。得られた混合液をさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS : 方法 1、2.218 分、2.429 分、MS: ES+ 328.0, 329.0 (M+2) (M-56), 416.1, 418.1。

【 0 1 7 4 】

工程 c

THF (20 ml) 中の 7 - プロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸 tert

- ブチルと 3 - ((3 - アミノ - 5 - ブロモピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - (t e r t - ブチル) 3 - メチル (0 . 7 g 、 1 . 6 8 9 ミリモル) の約 2 : 3 混合物に、 1 , 5 , 7 - トリアザビシクロ [4 . 4 . 0] デカ - 5 - エン (0 . 2 3 5 g 、 1 . 6 8 9 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 3 時間撹拌した。得られた反応混合液を、同一の方法で同じスケールで調製した他の 1 つのバッチと合わせた。得られた反応混合液を真空下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 2 5 % E t O A c) により精製して、 7 - ブロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (1 . 3 g 、 3 . 6 1 8 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1 、 2 . 1 2 5 分、MS: ES+ 328.0, 330.0 (M+2) (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.21 (s, 1 H), 7.96 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.40 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.75 (m, 1 H), 3.52 - 3.60 (m, 2 H), 3.64 - 3.44 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H), 2.20 - 2.22 (m, 1 H), 1.40 (d, J=10.0 Hz, 9 H)

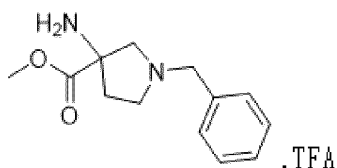
10

【 0 1 7 5 】

中間体 E

3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル T F A 塩

【 化 9 】



20

【 0 1 7 6 】

工程 a

D C M (3 0 0 m l) 中の B o c - L - セリンメチルエステル (C A S 番号 2 7 6 6 - 4 3 - 0 ; 3 0 . 0 g 、 1 3 6 . 9 ミリモル) の溶液に、ピリジン (2 8 . 8 m l 、 3 4 2 ミリモル) を - 5 0 で加え、 1 5 分間撹拌した。反応混合液にクロロ蟻酸ベンジル (2 5 . 6 7 g 、 1 5 0 . 5 ミリモル) を - 5 0 で滴下して加えた。反応混合液の温度を徐々に室温まで上昇させた。得られた反応混合液を室温で 1 5 時間撹拌した。さらに 1 5 時間後、ピリジン (2 2 . 0 m l 、 2 7 4 ミリモル) 及びクロロ蟻酸ベンジル (2 3 . 3 g 、 1 3 6 . 9 ミリモル) を - 5 0 で加え、反応混合液を室温で 5 時間撹拌した。得られた反応混合液を 5 0 % クエン酸溶液 (5 0 0 m l) でクエンチし、E t O A c (3 x 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を集め、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (5 0 m l) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を n - ヘキサン (2 0 0 m l) で粉碎して、メチル O - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - L - セリネート (3 3 . 2 5 g 、 9 4 . 1 5 5 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 3 、 4 . 9 4 分、MS: ES+ 354.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.48 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.32 - 7.41 (m, 5 H), 5.14 (s, 2H), 4.36 - 4.40 (m, 2H), 4.23 - 4.26 (m, 1H), 3.63 (s, 3H), 1.37 (s, 9H)。

30

【 0 1 7 7 】

工程 b

D M F (3 3 0 m l) 中のメチル O - ((ベンジルオキシ) カルボニル) - N - (t e r t - ブトキシカルボニル) - L - セリネート (3 3 . 0 g 、 9 3 . 4 8 ミリモル) の溶液に、K₂ C O ₃ (2 5 . 8 8 g 、 1 8 6 . 9 7 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 6 5 で 1 時間加熱した。得られた反応混合液を水 (1 0 0 0 m l) に注ぎ、E t O A c (3 x 1 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (3 x 5 0 m l) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 3 % E t O A c) により精製して、2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) アクリル酸メチル (1 0 . 3 9 g 、 5 1 . 6 6 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1 、 2 . 2 5 分。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.37 (s, 1H), 5.64 (s,

40

50

1H), 5.49 (s, 1), 3.72 (s, 3H), 1.41 (s, 9H)。

【0178】

工程 c

DCM (103 ml) 中の 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) アクリレート (10.3 g, 51.24 ミリモル) の溶液に、TFA (0.26 ml) を 0 で加えた。反応混合液に N - (メトキシメチル) - N - (トリメチルシリルメチル) - ベンジルアミン (13.35 g, 56.37 ミリモル) をゆっくり加えた。反応混合液を 0 で 15 分間攪拌し、次に室温で 15 時間攪拌した。15 時間後、未反応の出発物質を得て、再度 N - (メトキシメチル) - N - (トリメチルシリルメチル) - ベンジルアミン (3.64 g, 15.373 ミリモル) を反応混合液に 0 でゆっくり加えた。反応混合液を室温でさらに 15 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (250 ml) に注ぎ、Na₂CO₃ を用いて塩基性化した。得られた混合液を DCM (2 × 150 ml) で抽出し、合わせた有機相を食塩水溶液 (50 ml) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の 20% EtOAc) により精製して、1 - ベンジル - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (13.80 g, 41294 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 3、4.68 分、MS: ES+ 335.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.59 (s, 1H), 7.21 - 7.33 (m, 5H), 3.57 - 3.62 (m, 5H), 2.99 (d, J=10 Hz, 1 H), 2.67 (d, J=10 Hz, 1 H), 2.50 - 2.61 (m, 2H), 2.14 - 2.18 (m, 1H), 1.98 - 1.99 (m, 1H), 1.35 (s, 9H)。

【0179】

工程 d

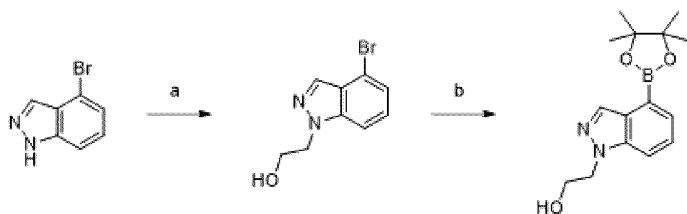
DCM (20 ml) 中の 1 - ベンジル - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (2.00 g, 5.99 ミリモル) の溶液に、TFA (2 ml) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮し、得られた残留物をジエチルエーテル (2 × 10 ml) で粉砕して、3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル TFA 塩 (2.50 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 1、0.70 分、MS: ES+ 235.4。

【0180】

中間体 F

2 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インダゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オール

【化10】



【0181】

工程 a

DMF (20 ml) 中の 4 - ブロモ - 1H - インダゾール (CAS 番号 186407-74-9; 1.000 g, 5.076 ミリモル) の溶液に、2 - ブロモエタノール (0.43 ml, 6.091 ミリモル) と K₂CO₃ (1.400 g, 10.145 ミリモル) を室温で加えた。得られた混合物を氷冷水 (50 ml) に注いだ。得られた沈降物を濾過して集め、ヘキサン (50 ml) で洗浄し、高真空下で乾燥した。得られた固体物質は、LCMS により 2 : 1 の位置異性体比を含んでいた。所望の生成物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 23% EtOAc) により単離して、2 - (4 - ブロモ - 1H - インダ

ゾール - 1 - イル) エタン - 1 - オール (0 . 7 0 0 g、2 . 9 0 4 ミリモル) を得た。
 L C M S : 方法 1、1 . 6 2 9 分、MS: ES+ 241.20, 243.20; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
) ppm: 8.03 (s, 1 H), 7.71 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.28 - 7.36 (m, 2 H), 4.87 (t
 , J= 5.6 Hz, 1 H), 4.62 (t, J= 5.2 Hz, 2 H), 3.78 - 3.82 (m, 2 H)。

【 0 1 8 2 】

工程 b

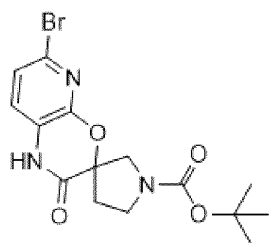
1, 4 - ジオキサン (1 0 m l) 中の 2 - (4 - ブロモ - 1 H - インダゾール - 1 - イ
 ル) エタン - 1 - オール (0 . 7 0 0 g、2 . 9 0 4 ミリモル) の溶液に、ビス (ピナコ
 ラト) ジボラン (1 . 1 0 2 g、4 . 3 5 6 ミリモル) 及び K O A c (0 . 5 6 9 g、5
 . 8 0 8 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 0 分間脱気した後、P d C l
 2 (d p p f) (0 . 2 1 2 g、0 . 2 9 0 ミリモル) を加えた。反応混合液を 1 0 0
 で 1 時間加熱した。得られた混合液を室温に冷却し、減圧下で濃縮した。得られた残留物
 を n - ヘキサン (1 0 m l) で洗浄して、2 - (4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル -
 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 1 - イル (1 . 0 g
) を得た。L C M S : 方法 1、1 . 8 8 0 分、MS: ES+ 289.50 [M+1]。この物質をさらなる
 精製に直接使用した。

【 0 1 8 3 】

中間体 G

6 - ブロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4]
 オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボン酸 t e r t - ブチル

【 化 1 1 】



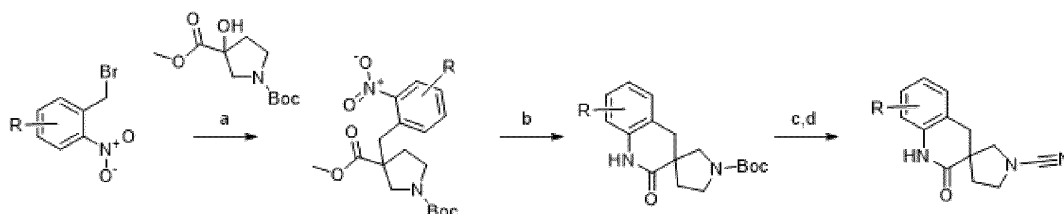
【 0 1 8 4 】

これは、中間体 D と同様の方法で 2 , 6 - ジブロモ - 3 - ニトロピリジン (C A S 番号
 5 5 3 0 4 - 8 0 - 8) を用いて調製した。L C M S : 方法 1、1 . 8 9 2 分、MS: ES+
 384.40, 386.40, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.23 (br s, 1 H), 7.31 (d, J=
 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.74 (m, 1 H), 3.52 - 3.62 (m, 3
 H), 2.33 - 2.39 (m, 1 H), 2.21 - 2.24 (m, 1 H), 1.42 (d, J= 10.4 Hz, 9 H)。

【 0 1 8 5 】

スキーム 1

【 化 1 2 】



【 0 1 8 6 】

試薬と条件: a) i) L i H M D S、ヘキサン、T H F; b) 1 0 % P d / C、H₂、
 M e O H 又は F e、N H₄C l、T H F、水; c) T F A、D C M; d) C N B r、K₂C
 O₃、T H F

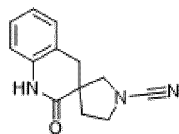
【 0 1 8 7 】

実施例 1

2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

スキーム 1 による合成

【化 1 3】



【0188】

10

工程 a

無水 THF (15 ml) 中のピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 tert - ブチルメチル (CAS 番号 122684 - 33 - 7 ; 1.0 g、4.367 ミリモル) の攪拌溶液に、ヘキサン中 1 M の LiHMDS (1.08 g、6.55 ミリモル) を - 78 で加えた。反応混合液を - 78 で 0.5 時間攪拌し、次に臭化 2 - ニトロベンジル (1.03 g、4.803 ミリモル) を - 78 で加えた。得られた反応混合液を室温に温め、16 時間攪拌した。次に、混合液を飽和塩化アンモニウム溶液 (20 ml) に注ぎ、水 (100 ml) で希釈し、EtOAc (5 x 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の 6 % EtOAc) により精製して、3 - (2 - ニトロベンジル) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.48 g、1.319 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、2.41 分、MS: ES+ 365.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.68 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.36 - 7.41 (m, 1 H), 3.57 - 3.64 (m, 1 H), 3.34 - 3.42 (m, 6 H), 3.11 - 3.20 (m, 2 H), 2.15 - 2.19 (m, 1 H), 1.88 - 1.93 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

20

【0189】

工程 b

MeOH (10 ml) 中の 3 - (2 - ニトロベンジル) ピロリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.2 g、0.549 ミリモル) の攪拌溶液に、10 % 若しくは Pd / C (0.2 g) を室温で加えた。反応混合液を室温で 0.5 時間 H₂ ガスでパージした。得られた反応混合液を注意深くセライトハイフローを通して濾過し、減圧下で濃縮して、2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.14 g、0.463 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、2.20 分、MS: ES+ 247.4 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, MeOD) ppm: 7.19 - 7.24 (m, 2 H), 7.02 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.71 - 3.76 (m, 2 H), 3.49 - 3.69 (m, 2 H), 2.93 - 3.06 (m, 2 H), 2.14 - 2.24 (m, 1 H), 1.77 - 1.89 (m, 1 H) 1.47 (s, 9 H)。

30

【0190】

工程 c

DCM (1 ml) 中の 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.13 g、0.43 ミリモル) の攪拌溶液に、TFA (1 ml) を室温で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮して、1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 2' - オン TFA 塩 (0.09 g、0.285 ミリモル) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS : 方法 1、1.46 分、MS: ES+ 203.3。

40

【0191】

工程 d

THF (10 ml) 中の 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' -

50

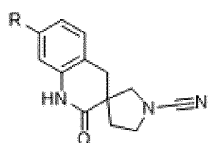
キノリン] - 2' - オン T F A 塩 (0 . 0 8 g、0 . 2 5 3 ミリモル) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0 . 1 7 4 g、1 . 2 6 5 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液に臭化シアン (0 . 0 3 2 g、0 . 3 0 4 ミリモル) を室温で加え、混合液を室温で 0 . 5 時間攪拌した。得られた反応混合液を濾過し、基準 T H F を減圧下で除去した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 3 0 % E t O A c) により精製して、2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル (0 . 0 2 2 g、0 . 0 9 6 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 2、3 . 2 6 分、MS: ES+ 228.4; 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.36 (s, 1 H), 7.16 - 7.20 (m, 2 H), 6.93- 6.97 (m, 1 H), 6.88 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.02 (d, J= 16 Hz, 1 H), 2.89 (s, J=15.6 Hz, 1 H), 1.97 - 2.04 (m, 1 H), 1.72 - 1.79 (m, 1 H)。

10

【 0 1 9 2 】

表 1 の化合物は、実施例 1 に記載したものと同様の手順を用いて合成した。

【 化 1 4 】



20

【表 1 3】

表 1

実施例	R-	名前	ハロゲン化 ベンジル CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分間)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
2	Cl-	7'-クロロ-2'-オキソ-1',4'- ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリ ジン-3,3'-キノリン]-1-カル ボニトリル	52311-59-8	2	3.710	262.18	10.64 (s, 1 H), 7.22 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 6.99 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.90 (s, 1 H), 3.67 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.49 - 3.52 (m, 1 H), 3.39 - 3.42 (m, 1 H), 3.22 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 3.01 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.90 (d, J = 17.2 Hz, 1 H), 1.98 - 2.02 (m, 1 H), 1.73 - 1.78 (m, 1 H).
3	MeO-	7'-メトキシ-2'-オキソ-1',4'- ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロ リジン-3,3'-キノリン]-1-カ ルボニトリル	57559-52-1	3	3.171	ES- 256.20	10.28 (s, 1 H), 7.09 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 6.51 - 6.54 (dd, J = 8.4, 2.4 Hz, 1 H), 6.46 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.69 (s, 3 H), 3.65 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.48 - 3.53 (m, 1 H), 3.37 - 3.43 (m, 1 H), 3.20 (d, J = 9.2 Hz, 1 H), 2.79 - 2.94 (m, 2 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H), 1.71 - 1.78 (m, 1 H).

【 0 1 9 3 】

スキーム 2

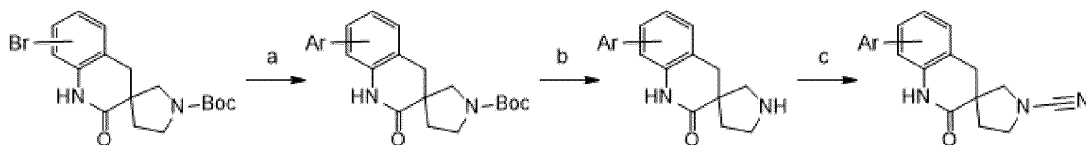
10

20

30

40

【化 15】



【0194】

試薬と条件：a) ArB(OH)_2 、 Cs_2CO_3 、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ 、1,4-ジオキサン、水；) TFA 、 DCM 又は HCl/EtOAc ；c) CNBr 、 K_2CO_3 、 THF 又は CNBr 、 NaHCO_3 、 EtOH 。

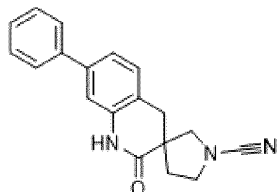
10

【0195】

実施例 4

2'-オキソ-7'-フェニル-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
スキーム 2 による合成

【化 16】



20

【0196】

工程 a

1,4-ジオキサン：水（8：2、10 ml）中の7'-ブromo-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボン酸 tert-ブチル（中間体 B；0.25 g、0.655 ミリモル）の攪拌溶液に、フェニルボロン酸（0.16 g、1.311 ミリモル）及び Cs_2CO_3 （0.427 g、1.311 ミリモル）を室温で加えた。反応混合液を室温で20分間脱気した後、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ （0.075 g、0.065 ミリモル）を加えた。反応混合液を80℃で8時間加熱した。得られた反応混合液を室温に冷却し、水（30 ml）に注ぎ、 EtOAc （5×25 ml）で抽出した。合わせた有機相を分離し、食塩水（2×20 ml）で洗浄した。有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中18% EtOAc ）により精製して、2'-オキソ-7'-フェニル-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボン酸 tert-ブチル（0.21 g、0.552 ミリモル）を得た。
LCMS：方法1、2.54分、MS：ES+ 323.4 (M-56)。

30

【0197】

工程 b ~ c

上記中間体を使用して、実施例1の工程 c ~ d と同様の方法で、標題化合物を合成した。
LCMS：方法2、4.23分、MS：ES+ 304.3； $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) ppm 10.45 (s, 1 H), 7.57 - 7.59 (m, 2 H), 7.45 - 7.49 (m, 2 H), 7.35 - 7.39 (m, 1 H), 7.25 - 7.28 (m, 2 H), 7.14 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 3.71 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 3.52 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.07 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.95 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H)。

40

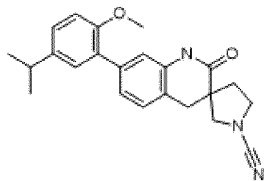
【0198】

実施例 5

7'-(5-イソプロピル-2-メトキシフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル
スキーム 2 による合成

50

【化 17】



【 0 1 9 9 】

工程 a

1, 4 - ジオキサン (1 m l) 及び水 (0 . 2 m l) 中の 7' - ブロモ - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (中間体 B ; 0 . 2 ミリモル)、(5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) ボロン酸 (0 . 2 ミリモル)、及び Cs_2CO_3 (0 . 6 ミリモル、3 当量) の溶液に、 $Pd(PPh_3)_4$ (0 . 2 当量) を室温で窒素下で加えた。反応混合液を 100 で 16 時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を分取 TLC (PE / EtOAc = 1 : 1) により精製して、7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2' - オキソ - 2', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチルを得た。

10

【 0 2 0 0 】

工程 b

EtOAc (1 m l) 中の 7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2' - オキソ - 2', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチルの溶液に、HCl / EtOAc (4 M、1 m l) を加えた。反応混合液を室温で 2 時間撹拌した。得られた残留物を減圧下で濃縮した。残留物 7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 2' (4' H) - オンを、更に処理することなく直接次の工程に使用した。

20

【 0 2 0 1 】

工程 c

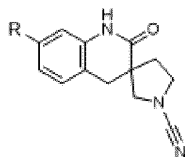
EtOH (2 m l) 中の 7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 1' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 2' (4' H) - オンの溶液に、臭化シアン (0 . 2 ミリモル) 及び $NaHCO_3$ (0 . 6 ミリモル) を加えた。反応混合液を室温で 16 時間撹拌した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。粗物質を分取逆相 HPLC (A : 水中の 0 . 078 % の CH_3COONH_4 、B : MeCN) により精製して、7' - (5 - イソプロピル - 2 - メトキシフェニル) - 2' - オキソ - 2', 4' - ジヒドロ - 1' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル (37 . 25 mg、99 . 2 μ mol) を得た。LCMS : 方法 8 , 3 . 353 分、MS: ES+ 376.1。

30

【 0 2 0 2 】

表 2 の化合物は、実施例 5 について記載されたものと同様の手順を用いて合成された。

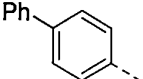
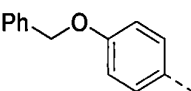
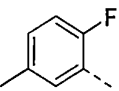
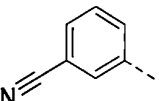

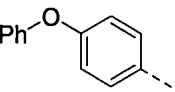
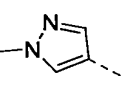
【化 18】



40

【表 1 4 - 1】

表 2

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
6		7'-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	5122-94-1	11	2.862	380.1
7		7'-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	146631-00-7	11	2.835	410.1
8		7'-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	166328-16-1	8	3.214	336.1
9		7'-(3-シアノフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	1072945-82-4	8	2.761	329
10		7'-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	847818-74-0	10	2.59	308.1
11		2'-オキソ-7'-(4-フェノキシフェニル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	51067-38-0	11	2.848	396.1
12		7'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	1022151-50-3	10	2.567	308.1

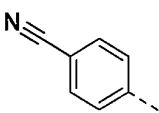
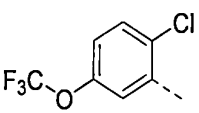
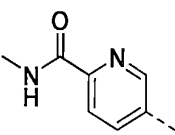
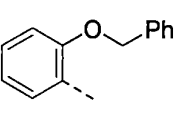
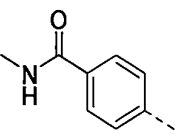
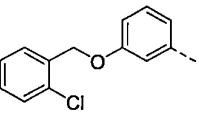
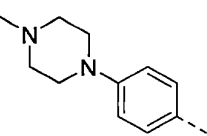
10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
13		7'-(4-シアノフェニル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒド ロ-2'H-スピロ[ピロリジ ン-3,3'-キノリン]-1-カル ボニトリル	126747-1 4-6	8	2.974	329.1
14		7'-(2-クロロ-5-(tri フルオロメトキシ)フェニ ル)-2'-オキソ-1',4'-ジ ヒドロ-2'H-スピロ[ピロ リジン-3,3'-キノリン]- 1-カルボニトリル	1022922- 16-2	11	3.133	422.1
15		5-(1-シアノ-2'-オキソ- 1',4'-ジヒドロ-2'H-ス ピロ[ピロリジン-3,3'- キノリン]-7'-イル)-N- メチルピコリンアミド	1006876- 27-2	10	2.615	362.1
16		7'-(2-(ベンジルオキシ) フェニル)-2'-オキソ-1' ,4'-ジヒドロ-2'H-スピ ロ[ピロリジン-3,3'-キノ リン]-1-カルボニトリ ル	190661-2 9-1	11	3.104	410.1
17		4-(1-シアノ-2'-オキソ- 1',4'-ジヒドロ-2'H-ス ピロ[ピロリジン-3,3'- キノリン]-7'-イル)-N- メチルベンズアミド	121177-8 2-0	8	2.702	361
18		7'-(3-((2-クロロベン ジ)ル)オキシ)フェニル)-2' -オキソ-1',4'-ジヒドロ -2'H-スピロ[ピロリジン -3,3'-キノリン]-1-カル ボニトリル	845551-4 5-3	11	3.244	444.1
19		7'-(4-(4-メチルピペラ ジン-1-イル)フェニル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒド ロ-2'H-スピロ[ピロリジ ン-3,3'-キノリン]-1-カル ボニトリル	229009-4 0-9	8	2.492	402.2

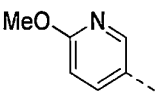
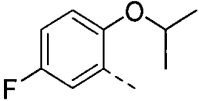
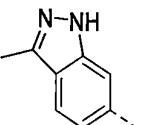
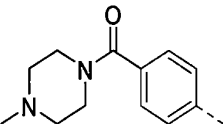
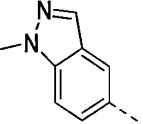
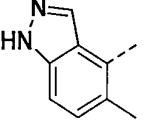
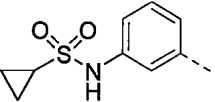
10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
20		7'-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	13472-61-2	8	2.875	335.1
21		7'-(5-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	480438-63-9	8	3.271	380.1
22		7'-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	1245816-26-5	8	2.853	358.1
23		7'-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	832114-06-4	8	2.148	430
24		7'-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	590418-08-9	8	2.688	358
25		7'-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	1245816-10-7	8	2.87	358.1
26		N-(3-(1-シアノ-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-7'-イル)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド	1072945-67-5	8	2.486	423

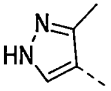
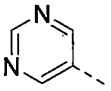
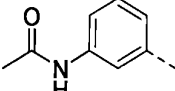
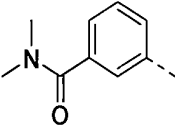
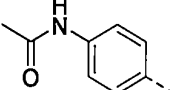
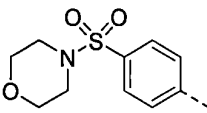
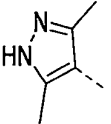
10

20

30

40

【表 1 4 - 4】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
27		7'-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	936250-20-3	10	2.045	308
28		2'-オキソ-7'-(ピリミジン-5-イル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	109299-78-7	10	1.921	306
29		N-(3-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-7'-イル)フェニル)アセトアミド	521069-03-4	8	2.278	361
30		3-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-7'-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド	373384-14-6	10	2.291	375
31		N-(4-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-7'-イル)フェニル)アセトアミド	101251-09-6	8	2.459	361
32		7'-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	486422-68-8	8	2.701	453
33		7'-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	857530-80-4	10	2.57	322.1

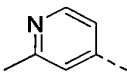
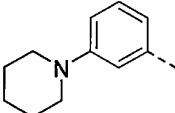
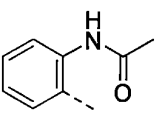
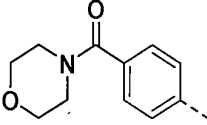
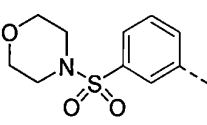
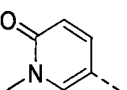
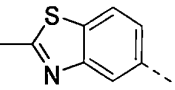
10

20

30

40

【表 1 4 - 5】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
34		7'-(2-メチルピリジン-4-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	579476-6 3-4	8	2.321	319.1
35		2'-オキソ-7'-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	852227-9 7-5	11	1.828	387.1
36		N-(2-(1-シアノ-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-7'-イル)フェニル)アセトアミド	169760-1 6-1	8	2.292	361.1
37		7'-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	656239-3 8-2	8	2.304	417.1
38		7'-(3-(モルホリノスルホニル)フェニル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	871329-6 0-1	8	2.952	453.1
39		7'-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	1002309- 52-5	10	1.852	335.1
40		7'-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2'-オキソ-1', 4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3, 3'-キノリン]-1-カルボニトリル	590417-6 7-7	8	2.677	375.1

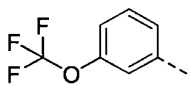
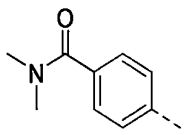
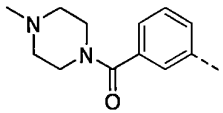
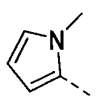
10

20

30

40

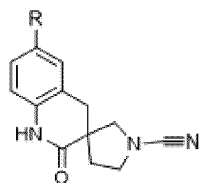
【表 1 4 - 6】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
88		2'-オキソ-7'-(3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	179113-90-7	11	3.222	388.0
89		4-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-7'-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド	405520-68-5	10	2.813	375.2
90		7'-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	957060-92-3	8	2.842	430.3
91		7'-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	911318-81-5	8	2.907	307.0

【0203】

表 3 . 1 及び 3 . 2 の化合物は、中間体 B / 実施例 4 に記載されたものと同様の手順を使用して、4 - ブロモ - 2 - (ブロモメチル) - 1 - ニトロベンゼンを用いて合成された。

【化 1 9】



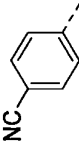
10

20

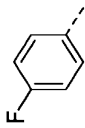
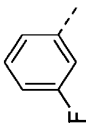
30

【表 15 - 1】

表 3. 1

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
41	Ph-	2'-オキソ-6'-フェニル- 1',4'-ジヒドロ-2'H-ス ピロ[ピロリジン-3,3'- キノリン]-1-カルボニト リル	98-80-6	3	4.39	304.1	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m , 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.99 (d , J = 8.4 Hz, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3. 46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3. 10 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H) , 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
42		6'-(4-シアノフェニル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒド ロ-2'H-スピロ[ピロリジ ン-3,3'-キノリン]-1-カ ルボニトリル	126747-1 4-6	2	3.97	329.24	10.54 (s, 1 H), 7.84 - 7.91 (m, 4 H), 7.61 - 7.65 (m, 2 H), 7.00 (d, J = 8 .4 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.51 - 3.54 (m, 1 H), 3.40 - 3. 46 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.11 (d, J = 16 Hz, 1 H), 3.00 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
43		6'-(3-シアノフェニル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒド ロ-2'H-スピロ[ピロリジ ン-3,3'-キノリン]-1-カ ルボニトリル	150255-9 6-2	2	3.95	329.24	10.51 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.78 (d, J = 7. 2 Hz, 1 H), 7.59 - 7.65 (m, 3 H), 6.9 9 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.53 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.28 (m, 1 H), 3.10 (d, J = 16.4 Hz, 1 H), 3.00 (d , J = 16.4 Hz, 1 H), 2.01 - 2.08 (m, 1 H), 1.77 - 1.82 (m, 1 H).

【表 15 - 2】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
44		6'-(4-フルオロフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	1765-93-1	2	4.03	322.24	10.45 (s, 1 H), 7.64 - 7.68 (m, 2 H), 7.47 - 7.51 (m, 2 H), 7.27 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.41 - 3.46 (m, 1 H), 3.26 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.09 (d, J = 15.6 Hz, 1 H), 2.97 (d, J = 16.0 Hz, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.76 - 1.81 (m, 1 H).
45		6'-(3-フルオロフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	768-35-4	2	4.04	322.34	10.49 (s, 1 H), 7.54 - 7.58 (m, 2 H), 7.44 - 7.49 (m, 3 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.71 (d, J = 8 Hz, 1 H), 3.51 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.27 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.10 (d, J = 16 Hz, 1 H), 2.98 (d, J = 16 Hz, 1 H), 1.99 - 2.07 (m, 1 H), 1.76 - 1.83 (m, 1 H).

10

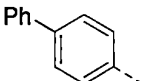
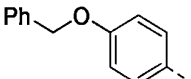

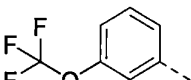
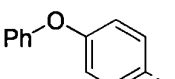
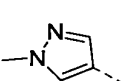
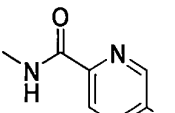
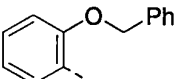
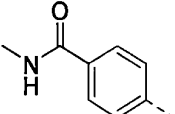
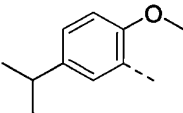
20

30

40

【表 16 - 1】

表 3. 2

実施例	R	名前	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
92		6'-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H- スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリ ン]-1-カルボニトリル	11	3.029	380.1
93		6'-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H- スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリ ン]-1-カルボニトリル	10	3.243	410.1
94		6'-(1-メチル-1H-ピラゾール-5- イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ -2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノ リン]-1-カルボニトリル	10	1.827	308.1
95		2'-オキソ-6'-(3-(トリフルオロメ トキシ)フェニル)-1',4'-ジヒド ロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'- キノリン]-1-カルボニトリル	10	3.172	388.1
96		2'-オキソ-6'-(4-フェノキシフェ ニル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピ ロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1 -カルボニトリル	8	3.428	396.1
97		6'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4- イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ -2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノ リン]-1-カルボニトリル	10	1.768	308.1
98		5-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジ ヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3 ,3'-キノリン]-6'-イル)-N-メチ ルピコリンアミド	10	1.857	362.1
99		6'-(2-(ベンジルオキシ)フェニル)- 2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H- スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリ ン]-1-カルボニトリル	10	3.197	410.1
100		4-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジ ヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3 ,3'-キノリン]-6'-イル)-N-メチ ルベンズアミド	8	2.306	361.2
101		6'-(5-イソプロピル-2-メトキシ フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒ ドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3 '-キノリン]-1-カルボニトリル	8	3.302	376.2

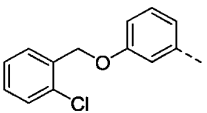
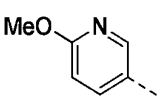
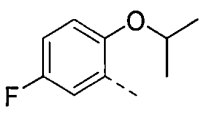
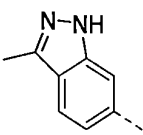
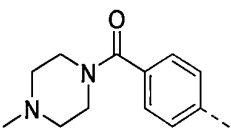
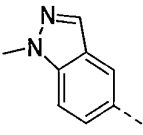
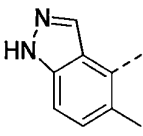
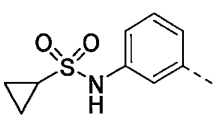
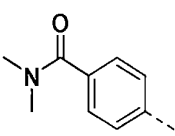
10

20

30

40

【表 16 - 2】

実施例	R	名前	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
102		6'-(3-((2-クロロベンジル)オキシ)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	11	3.134	444.1
103		6'-(6-メトキシピリジン-3-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.570	335.1
104		6'-(5-フルオロ-2-イソプロポキシフェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	3.185	380.2
105		6'-(3-メチル-1H-インダゾール-6-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.564	358.2
106		6'-(4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.032	430.2
107		6'-(1-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.551	358.2
108		6'-(5-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.586	358.2
109		N-(3-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)フェニル)シクロプロパンスルホンアミド	8	2.651	423.1
110		4-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド	10	1.976	375.1

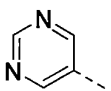
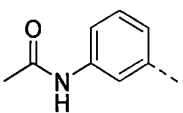
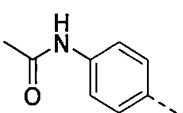
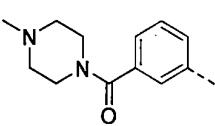
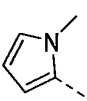
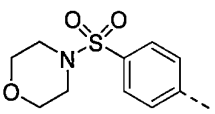
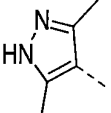
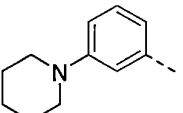
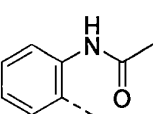
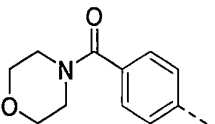
10

20

30

40

【表 16 - 3】

実施例	R	名前	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
111		2'-オキソ-6'-(ピリミジン-5-イル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	1.573	306.1
112		N-(3-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)フェニル)アセトアミド	8	2.382	361.1
113		N-(4-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)フェニル)アセトアミド	8	2.315	361.2
114		6'-(3-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.049	430.2
115		6'-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.671	307.1
116		6'-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.612	453.1
117		6'-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	1.660	322.1
118		2'-オキソ-6'-(3-(ピペリジン-1-イル)フェニル)-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	11	1.886	387.2
119		N-(2-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)フェニル)アセトアミド	10	1.874	361.1
120		6'-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.347	417.2

10

20

30

40

【表 16 - 4】

実施例	R	名前	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
121		6'-(3-(モルホリノスルホニル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	2.207	470.2
122		6'-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	1.538	335.1
123		6'-(2-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	2.750	375.1
124		6'-(3,5-ジメチルイソキサゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	2.324	323.2
125		6'-(2-クロロ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	3.215	422.1
126		6'-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	1.966	402.3
127		N-ベンジル-4-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)ベンズアミド	10	2.769	437.2
128		6'-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	10	1.984	308.2
129		6'-(4-(モルホリノメチル)フェニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	1.906	403.3

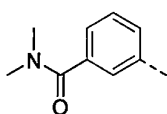
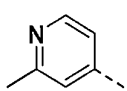
10

20

30

40

【表 16 - 5】

実施例	R	名前	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+
130		3-(1-シアノ-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-6'-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド	10	2.275	375.1
131		6'-(2-メチルピリジン-4-イル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボニトリル	8	1.706	319.2

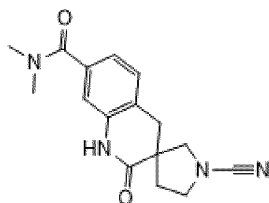
10

【0204】

実施例 46

1-シアノ-N,N-ジメチル-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-7'-カルボキサミド

【化20】



20

【0205】

工程 a

MeOH (20 ml) 中の 7'-ブromo-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1-カルボン酸 tert-ブチル (中間体 B; 0.75 g, 1.967 mmol) の攪拌溶液に、オートクレーブ中で酢酸ナトリウム (0.81 g, 9.837 mmol) と PdCl₂(dppf) DCM 錯体 (0.32 g) を室温に加えた。反応混合液を 120 °C で 30 kPa の一酸化炭素圧下で 4 日間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、セライトハイフローを通して濾過し、MeOH (5 × 30 ml) で洗浄した。濾液を真空下で濃縮し、得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 38% EtOAc) で精製して、2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1,7'-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) 7'-メチル (0.37 g, 1.025 mmol) を得た。LCMS: 方法 1、2.159 分、MS: ES+ 305.08 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.44 (s, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.83 (s, 3 H), 3.57 (t, J=9.6 Hz, 1 H), 3.35 - 3.36 (m, 2 H), 2.96 - 3.11 (m, 3 H), 1.91 - 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.74 (m, 1 H), 1.39 (d, J=4.8 Hz, 9 H)。

30

40

【0206】

工程 b

THF : 水 (1 : 1, 20 ml) 中の 2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリジン-3,3'-キノリン]-1,7'-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル) (0.35 g, 0.969 mmol) の攪拌溶液に、NaOH (0.077 g, 1.939 mmol) を室温に加えた。反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた反応混合液を希 HCl (30 ml) で酸性化し、EtOAc (10 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、1-(tert-ブトキシカルボニル)-2'-オキソ-1',4'-ジヒドロ-2'H-スピロ[ピロリ

50

ジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボン酸 (0 . 2 6 g、0 . 7 4 9 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1 . 9 2 9 分、MS: ES+ 291.1 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.92 (br s, 1 H), 10.43 (s, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.54 - 3.59 (m, 1 H), 3.22 - 3.34 (m, 2 H), 2.95 - 3.10 (m, 3 H), 1.99 - 2.01 (m, 1 H), 1.68 - 1.73 (m, 1 H), 1.38 (d, J=4.4 Hz, 9 H)。

【 0 2 0 7 】

工程 c

THF (1 0 m l) 中の 1 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボン酸 (0 . 2 5 g、0 . 7 2 ミリモル) の攪拌溶液に、HATU (0 . 4 1 g、1 . 0 8 ミリモル) 及び DIPEA (0 . 1 8 5 g、1 . 4 4 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 2 5 分間攪拌した。反応混合液にジメチルアミン (THF 中 2 M、0 . 7 2 m l、1 . 4 4 ミリモル) の溶液を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (5 0 m l) に注ぎ、EtOAc (5 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を分離し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (2 5 m l) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 8 0 % EtOAc) により精製して、7' - (ジメチルカルバモイル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロスピロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 6 g、0 . 6 9 6 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1 . 9 0 9 分、MS: ES+ 318.18 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.36 (s, 1 H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.95 - 6.97 (m, 1 H), 6.87 (d, J=1.2 Hz, 1 H), 3.54 - 3.60 (m, 1 H), 3.36 - 3.69 (m, 1 H), 3.21 - 3.28 (m, 1 H), 3.07 - 3.11 (m, 1 H), 2.88 - 3.03 (m, 8 H), 1.96 - 2.06 (m, 1 H), 1.67 - 1.75 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

【 0 2 0 8 】

工程 d

THF (3 m l) 中の 7' - (ジメチルカルバモイル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 5 g、0 . 6 6 9 ミリモル) の攪拌溶液に、TFA (0 . 2 5 m l) を室温で滴下して加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を真空下で濃縮した。得られた粗物質をヘキサンで洗浄し、真空下で乾燥して、N, N - ジメチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド TFA 塩 (0 . 2 1 g、0 . 5 4 2 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1 . 2 8 9 分、MS: ES+ 274.21; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.6 (s, 1 H), 9.04 (s, 1 H), 8.99 (s, 1 H), 7.25 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.99 (d, 1.2 Hz, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.66 (t, J=4.8 Hz, 1 H), 3.32 - 3.41 (m, 1 H), 3.16 (t, J=7.6 Hz, 2 H), 3.00 - 3.06 (m, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 6 H), 2.01 - 2.07 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H)。

【 0 2 0 9 】

工程 e

THF (1 2 m l) 中の N, N - ジメチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド TFA 塩 (0 . 2 g、0 . 5 1 6 ミリモル) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (0 . 3 5 6 g、2 . 5 8 4 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を濾過し、THF (3 0 m l) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (カラムをヘキサン中に充填し、EtOAc の勾配を徐々に 1 0 0 % に増加させた) により精製して、1 - シアノ N, N - ジメチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド (0 . 1 3 g、0 . 4 3 5 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 2、2 . 8 3 3 分、MS: ES+ 299.21; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.46 (s, 1 H), 7.24 (d, J=7.6 Hz, 1 H)

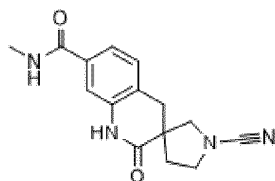
, 6.97 (dd, $J=1.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 6.89 (s, 1 H), 3.69 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.51 - 3.56 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 3.24 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.05 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.91 - 2.97 (m, 6 H), 2.00 - 2.07 (m, 1 H), 1.74 - 1.81 (m, 1 H)。

【 0 2 1 0 】

実施例 4 7

1 - シアノ - N - メチル - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 7' - カルボキサミド

【 化 2 1 】



10

【 0 2 1 1 】

工程 a ~ e

標題化合物を、実施例 4 6 同様の手順で、工程 c においてメチルアミン (T H F 中 2 M) を使用して合成した。L C M S : 方法 2 室温 2 . 4 9 3 分、MS: ES+ 285.27; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.47 (s, 1 H), 8.35 (d, $J=4.8$ Hz, 1 H), 7.35 - 7.39 (m, 2 H), 7.26 (d, $J=8$ Hz, 1 H), 3.68 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.49 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.44 (m, 1 H), 3.22 (d, $J=9.6$ Hz, 1 H), 3.06 (d, $J=16.0$ Hz, 1 H), 2.95 (d, $J=16.4$ Hz, 1 H), 2.75 (d, $J=4.4$ Hz, 3 H), 1.97 - 2.03 (m, 1 H), 1.74 - 1.78 (m, 1 H)。

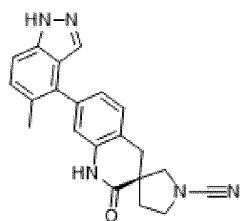
20

【 0 2 1 2 】

実施例 1 3 2

(R) - 7' - (5 - メチル - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

【 化 2 2 】



30

【 0 2 1 3 】

工程 a

M e O H (1 2 0 m l) 中の 4 - ブロモ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (C A S 番号 5 5 1 - 1 2 - 2 ; 1 0 . 0 0 0 g、4 3 . 4 7 8 ミリモル) の溶液に、マロン酸イソプロピリデン (C A S 番号 2 0 3 3 - 2 4 - 1 ; 6 . 2 6 0 g、4 3 . 4 7 8 ミリモル)、1 , 4 - ジヒドロ - 2 , 6 - ジメチル - 3 , 5 - ピリジンジカルボン酸ジエチル (C A S 番号 1 1 4 9 - 2 3 - 1 ; 1 1 . 0 0 0 g、4 3 . 4 7 8 ミリモル)、及び L - プロリン (C A S 番号 1 4 7 - 8 5 - 3 ; 0 . 9 9 g、8 . 6 9 0 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 1 5 % 酢酸エチル) により精製して、5 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロベンジル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (1 4 . 5 0 0 g、4 0 . 5 0 3 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1、3 . 2 6 9 分、MS: ES+ 358.0, 359.0。

40

【 0 2 1 4 】

50

工程 b

MeOH (120 ml) 中の 5 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロベンジル) - 2, 2 - ジメチル - 1, 3 -ジオキサン - 4, 6 - ジオン (14.00 g、39.106 ミリモル) の溶液に、ヨウ化 N, N - ジメチルメチレンイミニウム (CAS 番号 33797 - 51 - 2; 18.08 g、97.297 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 70 ° で 16 時間加熱した。得られた反応混合液を室温に冷却し、減圧下で蒸留した。得られた混合液をジエチルエーテル (500 ml) に溶解し、飽和 NaHCO₃ 溶液 (3 × 100 ml) で洗浄した。合わせた有機相を、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 15 % EtOAc) により精製して、2 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロベンジル) アクリル酸エチル (10.00 g、31.847 ミリモル) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程で使用した。

【0215】

工程 c

MeCN (80 ml) 中の 2 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロベンジル) アクリル酸エチル (10.00 g、31.847 ミリモル) の溶液に、MeCN (20 ml) 中の N - (メトキシメチル) - N - (トリメチルシリルメチル) ベンズアミン (CAS 番号 93102 - 05 - 7; 9.829 g、41.471 ミリモル) の溶液を 0 ° で加えた。反応混合液に AgF (4.444 g、35.030 ミリモル) を 0 ° で徐々に加えた。反応混合液を室温で 16 時間撹拌した。得られた混合液をセライトで濾過し、EtOAc (100 ml) で洗浄した。濾液を水 (100 ml) で希釈し、EtOAc (10 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 11 % EtOAc) により精製して、1 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロベンジル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (11.500 g、26.558 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1.904、MS: ES + 433.1, 435.1。

【0216】

工程 d

THF (100 ml) 中の 1 - ベンジル - 3 - (4 - ブロモ - 2 - ニトロベンジル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (11.50 g、26.558 ミリモル) の溶液に、水 (100 ml) 中の NH₄Cl (14.20 g、265.47 ミリモル) の溶液を加え、次に Fe 粉末 (14.81 g、265.41 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 80 ° で 16 時間加熱した。得られた混合液を室温に冷却し、セライトを通して濾過し、EtOAc (5 × 100 ml) で洗浄した。得られた濾液を水 (200 ml) で希釈し、EtOAc (10 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン中 80 ~ 100 % 酢酸エチル) により精製して、1 - ベンジル - 7' - ブロモ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 2' - オンピリジン (7.140 g、19.245 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1.781、MS: ES+ 371.1, 373.1。

【0217】

工程 e

1, 4 - ジオキサン: 水 (4:1、12 ml) 中の 1 - ベンジル - 7' - ブロモ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 2' - オンピリジン (0.300 g、0.801 ミリモル) 及び 5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イルボロン酸 (CAS 番号 1245816 - 10 - 7; 0.214 g、1.216 ミリモル) の撹拌溶液に、Cs₂CO₃ (0.528 g、1.624 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 15 分間脱気した後、Pd (PPh₃)₄ (0.046 g、0.039 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 80 ° で 16 時間加熱した。得られた混合液を室温に冷却し、水 (20 ml) で希釈し、EtOAc (5 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、フラッシュクロ

マトグラフィー (n - ヘキサン中 40 ~ 80 % EtOAc) により精製して、1 - ベンジル - 7' - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 2' - オン (0.200 g、0.473 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1.783 分、MS: ES+ 423.52。

【0218】

工程 f

THF (10 ml) 中の 1 - ベンジル - 7' - (5 - メチル - 1H - インダゾール - 4 - イル) - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 2' - オン (0.180 g、0.426 ミリモル) の溶液に、 K_2CO_3 (0.058 g、0.420 ミリモル) 及び CNBr (0.045 g、0.426 ミリモル) を 0 加えた。反応混合液を室温に温め、室温で 6 時間攪拌した。得られた混合液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (5 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (DCM 中 10 % MeOH) により精製し、さらに分取 TLC により (DCM 中 3 % MeOH) を用いて精製して、所望の化合物のラセミ体 (0.037 g、0.104 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1.776 分、MS: ES+ 358.40, 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 13.05 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 - 3.02 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09 - 2.14 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H)。

【0219】

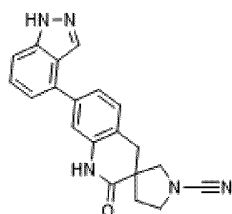
鏡像異性体を、キラル SFC 精製により、キラルパック IB 250 × 20.0 mm、5 ミクロンカラムで、液体 CO_2 中の 25 % IPA を 13 分かけて流速 70.0 ml / 分で、そして 100 バールの ABPR を使用して分離して、標題化合物を得た。実施例 63 から類推して、絶対立体構造が割り当てられた。LCMS: 方法 1 RT 1.888 分、MS: ES+ 358.32; Chiral HPLC: Column Chiralpak IB 250 × 4.6 mm, 5 micron, 流速 1 ml/min, 6.82 分, n - ヘキサン中 40 % IPA RT 9.320 分; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 13.05 (s, 1 H), 10.40 (s, 1 H), 7.64 (s, 1 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.28 - 7.34 (m, 2 H), 7.00 - 7.02 (m, 1 H), 6.95 (s, 1 H), 3.75 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.56 - 3.58 (m, 1 H), 3.45 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J = 9.6 Hz, 1 H), 3.09 - 3.13 (m, 1 H), 2.98 - 3.02 (m, 1 H), 2.28 (s, 3 H), 2.09 - 2.14 (m, 1 H), 1.82 - 1.87 (m, 1 H)。

【0220】

実施例 133

7' - (1H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1', 4' - ジヒドロ - 2'H - スピロ [ピロリジン - 3, 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

【化 23】



【0221】

これは、実施例 132 の工程 a ~ e と同様の方法で、インダゾール - 4 - ボロン酸 (CAS 番号 1023595 - 17 - 6) を用いて調製した。LCMS: 方法 3 RT 3.815 分、MS: ES+ 343.99; 1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 13.24 (s, 1 H), 10.44 (s, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 1 H), 7.31

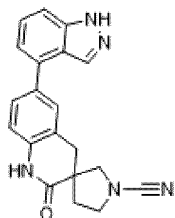
- 7.36 (m, 3 H), 7.20 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.73 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.53 - 3.58 (m, 1 H), 3.41 - 3.50 (m, 1 H), 3.28 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.08 - 3.12 (m, 1 H), 2.88 - 2.97 (m, 1 H), 2.06 - 2.12 (m, 1 H), 1.79 - 1.86 (m, 1 H)。

【 0 2 2 2 】

実施例 1 3 4

6' - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2' - オキソ - 1' , 4' - ジヒドロ - 2' H - スピロ [ピロリジン - 3 , 3' - キノリン] - 1 - カルボニトリル

【 化 2 4 】



10

【 0 2 2 3 】

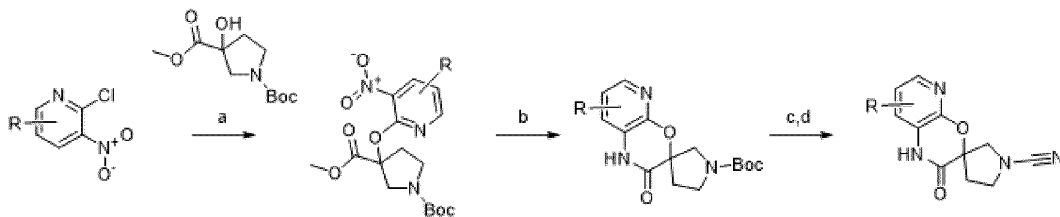
これは、実施例 1 3 3 と同様の方法で、最初の工程で 5 - ブロモ - 2 - ニトロベンズアルデヒド (C A S 番号 2 0 3 5 7 - 2 0 - 4) を用いて調製した。L C M S : 方法 3 R T 3 . 5 1 7 分、MS: ES+ 344.06; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 13.19 (s, 1 H), 10.50 (s, 1 H), 8.23 (s, 1 H), 7.56 - 7.59 (m, 2 H), 7.50 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.40 (t, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.20 (d, J= 6.4 Hz, 1 H), 7.04 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.73 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 1 H), 3.39 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 (d, J= 9.6 Hz, 1 H), 3.02 - 3.17 (m, 2 H), 2.03 - 2.09 (m, 1 H), 1.78 - 1.88 (m, 1 H)。

20

【 0 2 2 4 】

スキーム 3

【 化 2 5 】



30

【 0 2 2 5 】

試薬と条件 : a) C s ₂ C O ₃、DMF、6 0 ; b) F e、NH₄Cl、THF、水、6 0 ; c) T F A、DCM、0 ; d) C N B r、K₂C O ₃、THF、0 。

【 0 2 2 6 】

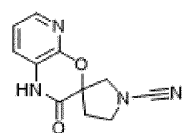
実施例 4 8

2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1 - カルボニトリル

40

スキーム 3 による合成

【 化 2 6 】



【 0 2 2 7 】

工程 a

50

DMF (10 ml) 中の 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (CAS 番号 5470 - 18 - 8; 0.5 g、3.154 ミリモル) の溶液に、3 - ヒドロキシピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (中間体 C; 0.62 g、2.524 ミリモル) 及び Cs_2CO_3 (3.08 g、9.463 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 60 で 16 時間撹拌した。得られた反応混合液を冷水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 x 70 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより中性アルミナ (ヘキサン中 25% EtOAc) により精製して、3 - ((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.12 g、0.327 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、2.20 分、MS: ES+ 36 8.5; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.51 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.44 (dd, $J=1.6$ Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 3.97 - 4.04 (m, 1 H), 3.68 - 3.71 (m, 1 H), 3.63 (s, 3 H), 3.44 - 3.48 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 2 H), 1.38 (s, 9 H)。

【0228】

工程 b

THF : 水 (1 : 1、10 ml) 中の 3 - ((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) オキシ) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.1 g、0.272 ミリモル) の撹拌溶液に、鉄粉 (0.15 g、2.724 ミリモル) 及び NH_4Cl (0.15 g、2.724 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 60 で 16 時間撹拌した。得られた反応混合液をセライト床を通して濾過した。濾液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (2 x 30 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより中性アルミナ (DCM 中 5% MeOH) を用いて精製して、2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (0.065 g、0.213 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、1.95 分、MS: ES+ 306.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 11.09 (s, 1 H), 7.85 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 7.29 (dd, $J=1.6$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 7.09 (dd, $J=4.8$ Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.68 - 3.76 (m, 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 2 H), 3.39 - 3.45 (m, 1 H), 2.32 - 2.40 (m, 1 H), 2.14 - 2.17 (m, 1 H), 1.39 (s, 9 H)。

【0229】

工程 c

DCM (5 ml) 中の 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸 tert - ブチル (0.06 g、0.197 ミリモル) の溶液に、TFA (0.3 ml) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 1 時間撹拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を DCM (3 x 5 ml) を用いて共沸蒸留し、ヘキサン (2 x 3 ml) で粉碎して、スピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 2 (1 H) - オン TFA 塩 (0.08 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法 1、0.44 分、MS: ES+ 206.2; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 11.29 (s, 1 H), 9.48 (br, s, 1 H), 7.80 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 7.33 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 7.13 (t, $J=6.0$ Hz, 1 H), 3.77 - 3.81 (m, 1 H), 3.63 - 3.66 (m, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 2.31 - 2.36 (m, 2 H)。

【0230】

工程 d

THF (5 ml) 中のスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 2 (1 H) - オン TFA 塩 (0.08 g、0.25 ミリモル) の撹拌溶液に、 K_2CO_3 (0.17 g、1.253 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 5 分間撹拌した。臭化シアン (0.032 g、0.301 ミリモル) を反応混合液に 0 で加えた。反応混合液を 0 で 15 分間撹拌した。得られた反応混合液を濾過し、過剰の THF を減圧下で蒸留した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィーにより中

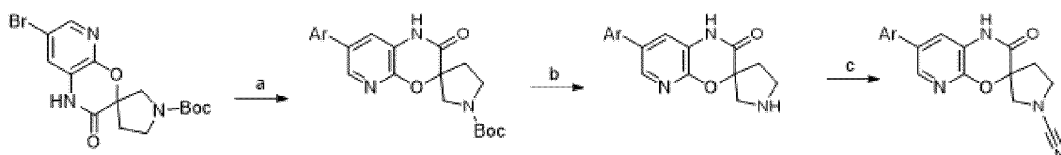
性アルミナ（DCM中5% MeOH）を使用して精製して、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル（0.04 g、0.174ミリモル）を得た。LCMS：方法3、2.40分、MS: ES+ 231.1; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 11.18 (s, 1 H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.30 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H), 7.10 (dd, $J=4.8$ Hz, 7.2 Hz, 1 H), 3.86 (d, $J=11.2$ Hz, 1 H), 3.71 (d, $J=11.6$ Hz, 1 H), 3.57 - 3.67 (m, 2 H), 2.35 - 2.43 (m, 1 H), 2.21 - 2.25 (m, 1 H)。

【0231】

スキーム4

【化27】

10



【0232】

試薬と条件：a) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、1,4-ジオキサン、水；b) TFA、DCM；c) 臭化シアン、 K_2CO_3 、THF。

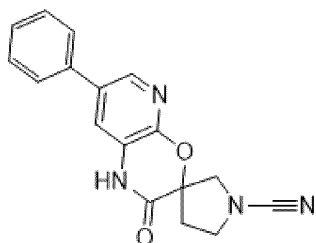
【0233】

実施例49

20

2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

【化28】



30

【0234】

工程a

1,4-ジオキサン：水（4：1，10ml）中の7-ブromo-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸tert-ブチル（中間体D：0.25 g、0.651ミリモル）の攪拌溶液に、 Cs_2CO_3 （0.423 g、1.301ミリモル）を室温に加えた。反応混合液を20分間脱気した後、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.075 g、0.065ミリモル）及びフェニルボロン酸（0.158 g、1.301ミリモル）を室温に加えた。反応混合液を90℃で18時間加熱した。得られた反応混合液を室温に冷却し、水（20ml）に注ぎ、EtOAc（3×30ml）で抽出した。合わせた有機相を分離し、食塩水（20ml）で洗浄した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（ヘキサン中30% EtOAc）により精製して、2-オキソ-7-フェニル-1,2-ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸tert-ブチル（0.22 g、0.783ミリモル）を得た。LCMS：方法1、2.328分、MS: ES+ 382.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm 11.19 (s, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.62 (d, $J=7.2$ Hz, 2 H), 7.50 (t, $J=7.6$ Hz, 3 H), 7.41 (d, $J=7.2$ Hz, 1 H), 3.72 - 3.80 (m, 1 H), 3.54 - 3.62 (m, 2 H), 3.44 - 3.51 (m, 1 H), 2.18 - 2.24 (m, 1 H), 2.33 - 2.41 (m, 1 H), 1.42 (d, $J=10.0$ Hz, 9 H)。

40

50

【 0 2 3 5 】

工程 b

DCM (1 0 m l) 中の 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 1 g 、 0 . 5 5 1 ミリモル) の攪拌溶液に、T F A (1 . 0 5 m l) を室温に加えた。反応混合液を 5 時間攪拌した。得られた反応混合液を真空下で濃縮した。得られた残留物を D C M (2 × 2 0 m l) で共沸蒸留した。得られた物質をジエチルエーテル (2 × 2 0 m l) で洗浄し、真空下で乾燥して、7 - フェニルスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 2 (1 H) - オン T F A 塩 (0 . 2 1 g 、 0 . 5 3 1 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1 、 1 . 5 7 8 分、MS: ES + 282.18。

10

【 0 2 3 6 】

工程 c

T H F (1 0 m l) 中の 7 - フェニルスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 2 (1 H) - オン T F A 塩 (0 . 2 g 、 0 . 5 0 6 ミリモル) の攪拌溶液に、K₂C O₃ (0 . 2 0 8 , 1 . 5 1 7 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 1 0 分間攪拌した。臭化シアン (0 . 0 6 3 g 、 0 . 6 0 7 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 3 0 分間攪拌した。得られた反応混合液を水 (1 0 m l) に注ぎ、E t O A c (3 × 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を分離し、食塩水 (2 0 m l) で洗浄した。合わせた有機相を N a₂S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M 中 1 . 4 % M e O H) により精製して、2 - オキソ - 7 - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル (0 . 0 8 5 g 、 0 . 2 7 8 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1 、 1 . 8 5 5 分、MS: ES+ 307.37 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.28 (s, 1 H), 8.17 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=1.2 Hz, 2 H), 7.50 (t, J=7.2 Hz, 3 H), 7.41 (J=7.6 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=1.6 Hz, 1 H), 3.77 (dd, J=1.2 Hz, 11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.32 (m, 1 H)。

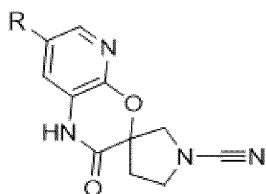
20

【 0 2 3 7 】

表 4 の化合物は、実施例 4 9 と同様の方法で調製された。

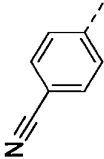
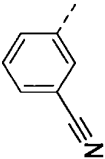
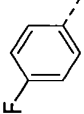
30

【 化 2 9 】



【表 17 - 1】

表 4

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
50		7-(4-シアノフェニル)- 2-オキソ-1,2-ジヒドロ スピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'- ピロリジン]-1'-カルボ ニトリル	126747-1 4-6	2	3.38	332.13	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 3.89 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, J = 11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
51		7-(3-シアノフェニル)- 2-オキソ-1,2-ジヒドロ スピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'- ピロリジン]-1'-カルボ ニトリル	150255-9 6-2	2	3.39	332.08	11.34 (s, 1 H), 8.27 (d, J = 2 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, J = 8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.70 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d, J = 10.8 Hz, 1 H), 3.77 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
52		7-(4-フルオロフェニル)- 2-オキソ-1,2-ジヒドロ スピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'- ピロリジン]-1'-カルボ ニトリル	1765-93- 1	2	3.53	325.14	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).

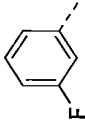
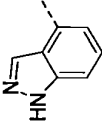
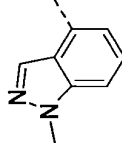
10

20

30

40

【表 17 - 2】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400. MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
53		7-(3-フルオロオロフェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	768-35-4	2	3.64	325.09	11.29 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
135		7-(1H-インダゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	1023595-17-6	3	2.826	346.98	13.33 (s, 1 H), 11.24 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.66 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.59 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.45 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.78 - 3.81 (m, 1 H), 3.61 - 3.73 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).
136		7-(1-メチル-1H-インダゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	1001907-60-3	3	2.988	361.10	11.23 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.63 - 7.69 (m, 2 H), 7.51 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.10 (s, 3 H), 3.89 - 3.92 (m, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.64 - 3.71 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H).

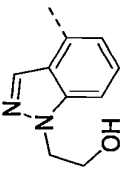
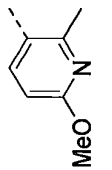
10

20

30

40

【表 17 - 3】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
137		7-(1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-インダゾール-4-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	Intermediate F	3	2.596	391.15	11.24 (s, 1 H), 8.20 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.70 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.46 (t, J=8.4 Hz, 1 H), 7.23 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 4.86 - 4.88 (m, 1 H), 4.46 - 4.49 (m, 2 H), 3.87 - 3.90 (m, 1 H), 3.77 - 3.83 (m, 3 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.31 - 2.34 (m, 1 H).
138		7-(6-メトキシ-2-メチルピリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	459856-1 2-3	3	3.107	352.10	11.24 (s, 1 H), 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.24 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 3.88 - 3.90 (m, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.76 - 3.79 (m, 1 H), 3.62 - 3.70 (m, 2 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 3.37 (s, 3 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H).

【0238】

実施例 54

2-オキソ-6-フェニル-1,2-ジヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]オキサジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル

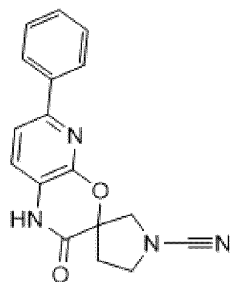
10

20

30

40

【化 3 0】



【 0 2 3 9】

10

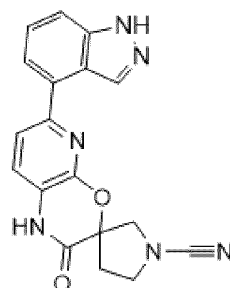
これは、実施例 4 9 と同様の方法により、中間体 G 及び 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロピリジンを用いて調製した。LCMS : 方法 2 RT 3 . 6 2 4 分、MS: ES+ 307.21; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.25 (s, 1 H), 7.97 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 7.69 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 4 H), 3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.64 - 3.68 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.30 - 2.32 (m, 1 H)。

【 0 2 4 0】

実施例 1 3 9

6 - (1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル
【化 3 1】

20



【 0 2 4 1】

30

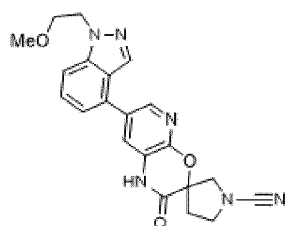
これは、実施例 1 3 5 と同様の方法により、中間体 G 及び 2 , 6 - ジクロロ - 3 - ニトロ - ピリジンを用いて調製した。LCMS : 方法 3 RT 2 . 9 4 7 分、MS ES+ 347.0 5; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 13.20 (s, 1 H), 11.31 (s, 1 H), 8.59 (s, 1 H), 7.80 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.63 (d, J= 7.2 Hz, 1 H), 7.58 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.41 - 7.44 (m, 2 H), 3.88 - 3.91 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 3.67 - 3.71 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H)。

【 0 2 4 2】

実施例 1 4 0

7 - (1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル
【化 3 2】

40



【 0 2 4 3】

これは、中間体 F / 実施例 1 3 7 と同様の方法で 2 - ブロモエチルメチルエーテル (C

50

A S 番号 6 4 8 2 - 2 4 - 2) を用いて調製した。L C M S : 方法 3 R T 3 . 0 7 2 分、MS: ES+ 405.15; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 11.26 (s, 1 H), 8.23 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 7.73 (d, $J = 8.8$ Hz, 1 H), 7.64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H), 7.48 (t, $J = 8.4$ Hz, 1 H), 7.26 (d, $J = 6.8$ Hz, 1 H), 4.61 - 4.63 (m, 2 H), 4.00 - 4.03 (m, 1 H), 3.77 - 3.90 (m, 3 H), 3.61 - 3.71 (m, 2 H), 3.20 (s, 3 H), 2.41 - 2.44 (m, 1 H), 2.32 - 2.36 (m, 1 H)。

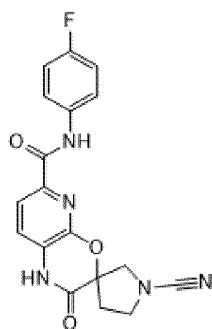
【 0 2 4 4 】

実施例 1 4 1

1' - シアノ - N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキ
サミド

10

【 化 3 3 】



20

【 0 2 4 5 】

工程 a

無水 Me OH (5 m l) 中の 6 - ブロモ - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸 t e r t - ブチル (中間体 G ; 0 . 3 0 0 g 、 0 . 7 8 3 ミリモル) の溶液に、オートクレープで調製された Na O A c (0 . 3 2 2 g 、 3 . 9 1 2 ミリモル) に室温で加えた。反応混合液を 3 0 分間脱気した後、Pd Cl ₂ (d p p f) D C M 錯体 (0 . 0 4 6 g 、 0 . 0 3 9 ミリモル) を室温に加え、オートクレープで 2 5 キロ / c m ² の H ₂ 圧を加えた。反応混合液を 1 0 0 で 4 8 時間加熱した。得られた反応混合液を、同一の方法で同じスケールで調製した他の 1 つのバッチと組み合わせた。得られた反応混合液を室温に冷却し、セライトを通して濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M 中 1 . 7 % Me OH) により精製して、2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] - オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' , 6 - ジカルボン酸 1' - (t e r t - ブチル) 6 - メチル (0 . 4 0 0 g 、 1 . 1 0 2 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1、1 . 6 5 8 分、MS: ES+ 364.58 [M+1]。

30

【 0 2 4 6 】

工程 b

T H F : 水 (1 : 1、5 m l) 中の 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' , 6 - ジカルボン酸 1' - (t e r t - ブチル) 6 - メチル (0 . 4 0 0 g 、 1 . 1 0 2 ミリモル) の溶液に、Na O H (0 . 0 8 8 g 、 2 . 2 0 3 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (5 0 m l) に注ぎ、飽和クエン酸溶液を用いて酸性化した。得られた混合液を E t O A c (3 x 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を Na ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して、1' - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボン酸 (0 . 3 5 0 g 、 1 . 0 0 3 ミリモル) を加えた。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。L C M S : 方法 1、1 .

40

50

5 0 7 分。MS: ES+ 350.60 [M+1]。

【 0 2 4 7 】

工程 c

T H F (5 m l) 中の 1' - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボン酸 (0 . 3 3 0 g 、 0 . 9 4 5 ミリモル) の溶液に、H A T U (0 . 5 3 8 g 、 1 . 4 1 8 ミリモル) 及び D I P E A (0 . 2 4 4 g 、 1 . 8 9 0 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 3 0 分間攪拌した。反応混合液に 4 - フルオロアニリン (C A S 番号 3 7 1 - 4 0 - 4 , 0 . 1 2 6 g 、 1 . 1 3 4 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。得られた混合液を水 (5 0 m l) に注ぎ、E t O A c (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を N a ₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M 中 2 . 2 % M e O H) により精製して、6 - ((4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 5 0 g 、 0 . 5 6 5 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1、2 . 0 5 9 分、MS: ES+ 443.70 [M+1]。

10

【 0 2 4 8 】

工程 d

D C M (1 0 m l) 中の 6 - ((4 - フルオロフェニル) カルバモイル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボン酸 t e r t - ブチル (0 . 2 5 0 g 、 0 . 5 6 5 ミリモル) に、T F A (1 . 2 5 m l 、 5 V) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を M T B E (3 × 5 m l) を用いて共蒸留した。得られた残留物を M T B E (2 × 5 m l) で粉碎した。得られた残留物を高真空下で乾燥して、N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキサミド T F A 塩 (0 . 2 5 0 g) を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。L C M S : 方法 1、1 . 4 0 6 分、MS: ES+ 343.50 [M+1]。

20

【 0 2 4 9 】

工程 e

T H F (5 m l) 中の N - (4 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキサミド T F A 塩 (0 . 2 5 0 g 、 0 . 5 4 8 ミリモル) の溶液に、K₂ C O₃ (0 . 2 3 4 g 、 1 . 6 9 5 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 5 分間攪拌した。反応混合液を 0 に冷却し、C N B r (0 . 0 5 8 g 、 0 . 5 4 7 ミリモル) で処理した。反応混合液を 1 時間攪拌し、次に水 (5 0 m l) に注いだ。得られた沈殿物を濾過して集め、高真空下で乾燥して、標題化合物 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 4 0 8 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 3 R T 3 . 5 5 8 分、MS ES- 366.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.52 (s, 1 H), 10.38 (s, 1 H), 7.85 - 7.86 (m, 3 H), 7.43 - 7.45 (m, 1 H), 7.13 - 7.18 (m, 2 H), 3.90 - 3.93 (m, 1 H), 3.80 - 3.83 (m, 1 H), 3.62 - 3.68 (m, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 1 H), 2.29 - 2.33 (m, 1 H)。

30

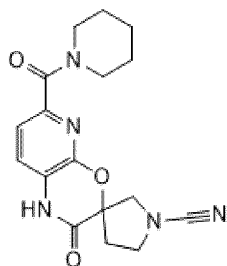
40

【 0 2 5 0 】

実施例 1 4 2

2 - オキソ - 6 - (ピペリジン - 1 - カルボニル) - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

【化 3 4】



【 0 2 5 1】

10

これは、実施例 1 4 1 と同様の方法により工程 c でピペリジンを使用して調製された。

L C M S : 方法 2 R T 2 . 8 5 9 分、MS ES+ 342.42; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.34 (s, 1 H), 7.36 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.26 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 3.84 - 3.87 (m, 1 H), 3.75 - 3.77 (m, 1 H), 3.50 - 3.70 (m, 6 H), 2.36 - 2.42 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.45 - 1.61 (m, 6 H)。

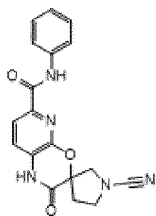
【 0 2 5 2】

実施例 1 4 3

1' - シアノ - 2 - オキソ - N - フェニル - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキサミド

【化 3 5】

20



【 0 2 5 3】

これは、実施例 1 4 1 と同様の方法により工程 c でアニリンを使用して調製された。 L C M S : 方法 3 R T 3 . 3 3 7 分、MH+ ES- 348.05; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.55 (s, 1 H), 10.29 (s, 1 H), 7.85 - 7.90 (m, 3 H), 7.47 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.34 (t, J= 8.0 Hz, 2 H), 7.10 (t, J= 7.2 Hz, 1 H), 3.93 - 3.96 (m, 1 H), 3.83 - 3.86 (m, 1 H), 3.63 - 3.73 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H)。

30

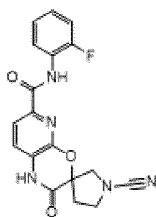
【 0 2 5 4】

実施例 1 4 4

1' - シアノ - N - (2 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 , 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] オキサジン - 3 , 3' - ピロリジン] - 6 - カルボキサミド

【化 3 6】

40



【 0 2 5 5】

これは、実施例 1 4 1 と同様の方法により工程 c で 2-フルオロアニリンを使用して調製された。 L C M S : 方法 3、R T 3 . 3 9 2 分、MS ES- 366.05; ¹H NMR (400 MHz, DM

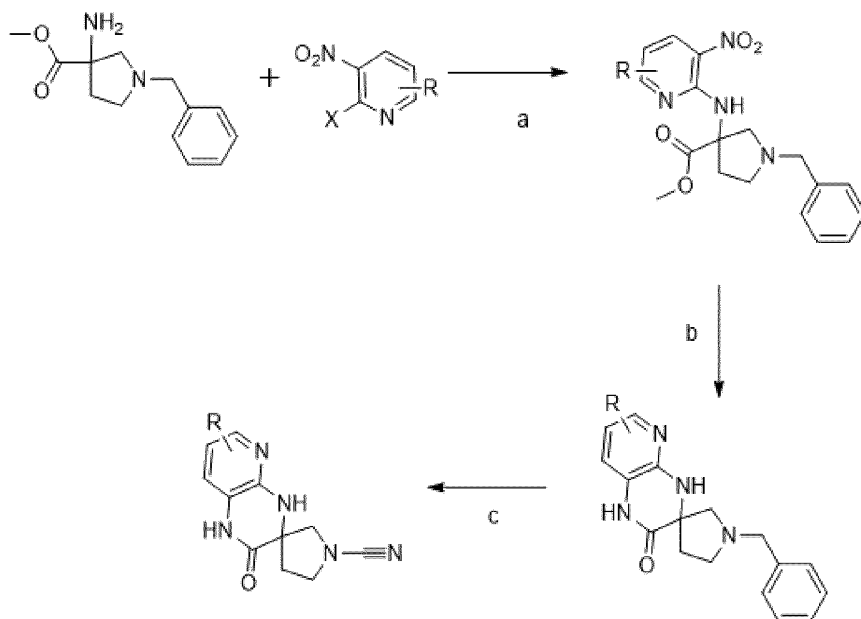
50

SO-d6) ppm: 11.58 (s, 1 H), 10.07 (s, 1 H), 7.93 - 7.95 (m, 1 H), 7.89 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J= 7.6 Hz, 2 H), 7.29 - 7.32 (m, 1 H), 7.22 - 7.24 (m, 2 H), 3.91 - 3.93 (m, 1 H), 3.85 - 3.88 (m, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 2 H), 2.41 - 2.45 (m, 1 H), 2.33 - 2.36 (m, 1 H)。

【 0 2 5 6 】

スキーム 5

【 化 3 7 】



10

20

【 0 2 5 7 】

試薬と条件：(a) K_2CO_3 、トルエン；b) Fe、 NH_4Cl 、THF、水；c) $CNBr$ 、 K_2CO_3 、THF。

【 0 2 5 8 】

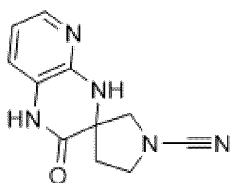
実施例 55

2 - オキシ - 1 , 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 3 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

30

スキーム 5 による合成

【 化 3 8 】



【 0 2 5 9 】

40

工程 a

トルエン (1 5 m l) 中の 3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (中間体 A、0 . 3 g、1 . 2 8 0 ミリモル) 及び 2 - フルオロ - 3 - ニトロピリジン (C A S 番号 1 4 8 0 - 8 7 - 1 ; 0 . 2 3 6 g、1 . 6 6 5 ミリモル) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0 . 2 6 5 g、1 . 9 2 1 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を 1 2 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、水 (5 0 m l) に注ぎ、EtOAc (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 0 ~ 1 5 % EtOAc) により精製して、1 - ベンジル - 3 - ((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 1 7 g、0 . 4 7 7 ミリモル) を得

50

た。LCMS：方法1、1.82分、MS: ES+ 357.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.45 - 8.47 (m, 1 H), 8.37 - 8.40 (m, 1 H), 7.90 (br, s, 1 H), 7.33 (d, J=4.4 Hz, 4 H), 7.23 - 7.28 (m, 1 H), 6.83 - 6.87 (m, 1 H), 6.74 - 6.77 (m, 1 H), 3.60 - 3.70 (m, 2 H), 3.54 (s, 3 H), 3.07 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 2.90 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.83 - 2.89 (m, 1 H), 2.55 - 2.62 (m, 1 H), 2.12 - 2.16 (m, 1 H)。

【0260】

工程 b

THF (5 ml) 中の 1 - ベンジル - 3 - ((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0.19 g、0.534 ミリモル) の攪拌溶液に、水 (5 ml) 中の塩化アンモニウム (0.285 g、5.331 ミリモル) の溶液を室温で加えた。鉄粉 (0.29 g、5.337 ミリモル) を室温で加え、反応混合液を 60

で 2 時間加熱した。混合液を室温に冷却し、水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (2 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2 % MeOH) により精製して、1' - ベンジル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 2 - オン (0.08 g、0.272 ミリモル) を得た。LCMS：方法1、1.39分、MS: ES+ 295.5; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.46 (s, 1 H), 7.65 (dd, J=1.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 7.30 - 7.31 (m, 4 H), 7.21 - 7.24 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H), 6.97 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 6.60 - 6.63 (m, 1 H), 3.58 (s, 2 H), 2.84 - 2.87 (m, 1 H), 2.63 (q, J=9.6 Hz, 2 H), 2.38 - 2.43 (m, 2 H), 1.81 - 1.84 (m, 1 H)。

【0261】

工程 c

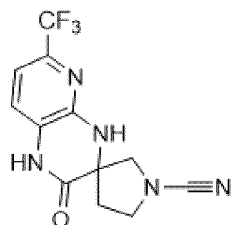
THF (10 ml) 中の 1' - ベンジル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 2 - オン (0.07 g、0.238 ミリモル) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (0.066 g、0.476 ミリモル) を 0 で加えた。反応物を 0 で 5 分間攪拌した。反応混合液に臭化シアン (0.025 g、0.238 ミリモル) を 0 で加え、反応混合液を室温で 16 時間攪拌した。得られた混合液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (DCM 中 2 % MeOH) により精製して、2 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル (0.03 g、0.131 ミリモル) を得た。LCMS：方法3、2.44分、MS: ES+ 230.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, J=1.6 Hz, 5.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.65 - 6.69 (m, 1 H), 3.78 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.71 (m, 1 H), 3.46 (q, J= 8.0 Hz, 1 H), 3.26 - 3.29 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H)。

【0262】

実施例 56

2 - オキソ - 6 - (トリフルオロメチル) - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

【化39】



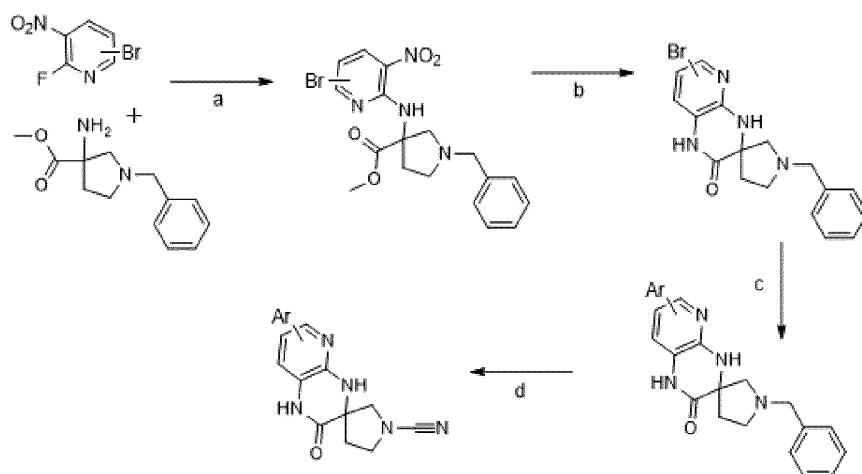
【0263】

これは、実施例 5 5 と同様の方法により、工程 a で 2 - クロロ - 3 - ニトロ - 6 - トリフルオロメチルピリジン (CAS 番号 1 1 7 5 1 9 - 0 8 - 1) を使用して調製した。LCMS: 方法 2、3.439 分、MS: ES+ 298.18; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 11.08 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.10 - 7.15 (m, 2 H), 3.80 (d, $J=10.4$ Hz, 1 H), 3.67 - 3.73 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.37 (d, $J=10.0$ Hz, 1 H), 2.33 - 2.42 (m, 1 H), 1.96 - 2.02 (m, 1 H)。

【0264】

スキーム 6

【化 40】



【0265】

試薬と条件: (a) K_2CO_3 、トルエン; b) Fe、 NH_4Cl 、THF、水; c) $\text{ArB}(\text{OH})_2$ 、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、 Cs_2CO_3 、1,4-ジオキサン、水; d) CNBr 、 K_2CO_3 、THF。

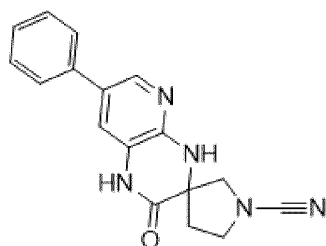
【0266】

実施例 57

2 - オキシ - 7 - フェニル - 1,4 - ジヒドロ - 2H - スピロ [ピリド [2,3 - b] ピラジン - 3,3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

スキーム 6 に従って調製した

【化 41】



【0267】

工程 a ~ b

これらは、実施例 5 5 の工程 a 及び b と同様の方法により、工程 a で 5 - ブロモ - 2 - フルオロ - 3 - ニトロピリジン (CAS 番号 8 8 6 3 7 2 - 9 8 - 1) を使用して行った。

【0268】

工程 c

これは、実施例 4 の工程 a と同様の方法により、フェニルボロン酸を使用して行った。

【0269】

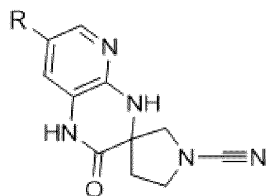
工程 d

標題化合物は、実施例 5 5 の工程 c と同様の方法を使用して生成された。LCMS：方法 3、3.616 分、MS: ES+ 306.0; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 10.83 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.37 - 7.57 (m, 5 H), 7.29 - 7.37 (m, 2 H), 3.80 - 3.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.49 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 2.33 - 2.35 (m, 1 H), 1.99 - 2.00 (m, 1 H)。

【0270】

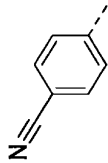
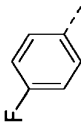
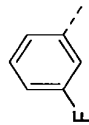
表 5 の化合物は、実施例 5 7 と同様の方法で調製された。

【化 4 2】



【表 18 - 1】

表 5

実施例	R	名前	ポリオン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
58		7-(4-シアノフェニル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピラジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	126747-1 4-6	2	3.223	ES- 32 9.08	10.89 (s, 1 H), 8.15 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.81 (s, 1 H), 7.75 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.31 (d, J=2 Hz, 1 H), 3.82 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.46 - 3.52 (m, 1 H), 3.38 - 3.40 (m, 1 H), 2.32 - 2.39 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H).
59		7-(4-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピラジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	1765-93-1	3	3.693	324.03	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).
60		7-(3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピラジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	768-35-4	3	3.751	323.96	10.83 (s, 1 H), 8.08 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).

10

20

30

40

【表 18 - 2】

実施例	R	名前	ボロン酸 CAS番号	LCMS 法	LCMS RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm
145		7-(5-メチル-1H-イン ダゾール-4-イル)-2- オキソ-1,4-ジヒドロ- 2H-スピロ[ピリド[2,3 -b]ピラジン-3,3'-ピ ロリジン]-1'-カルボ ニトリル	1245816- 10-7	3	2.665	ES- 35 8.10	13.04 (s, 1 H), 10.77 (s, 1 H), 7.77 (d, J= 2.0 Hz, 1 H), 7.71 (s, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.43 (d, J= 8.4 Hz, 1 H), 7.29 (d, J= 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (s, 1 H), 3.86 (d, J= 10.0 Hz, 1 H), 3.72 - 3.73 (m, 1 H), 3.50 - 3.52 (m, 1 H), 3.43 (d, J= 10.0 Hz, 1 H), 2.39 - 2.42 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 1.96 - 2.05 (m, 1 H).
146		7-(1,4-ジメチル-1H- ピラゾール-5-イル)-2- オキソ-1,4-ジヒドロ- 2H-スピロ[ピリド[2, 3-b]ピラジン-3,3'-ピ ロリジン]-1'-カルボ ニトリル	1047644- 76-7	3	2.367	ES- 32 2.10	10.73 (s, 1 H), 7.64 - 7.66 (m, 2 H), 7.23 (s, 1 H), 6.91 (s, 1 H), 3.75 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.65 (m, 1 H), 3.59 (s, 3 H), 3.32 - 3.44 (m, 1 H), 3.29 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 2.24 - 2.36 (m, 1 H), 1.87 - 1.99 (m, 1 H), 1.85 (s, 3 H).

【0271】

実施例 61

3 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - 1 H - スピロ [ピリド [2 , 3 - b] ピラジン - 2 , 3 ' - ピロリジン] - 1 ' - カルボニトリル

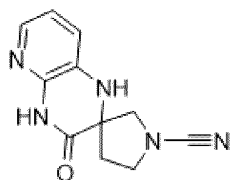
10

20

30

40

【化 4 3】



【 0 2 7 2 】

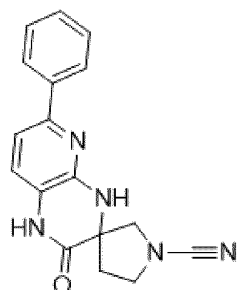
実施例 5 7 に記載の方法と同様の方法により、工程 a で 3 - フルオロ - 2 - ニトロピリジンを使用して合成した。LCMS：方法 2 RT 2.247 分、MS：ES+ 230.25; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.02 (s, 1 H), 7.65 (d, J=5.2 Hz, 1 H), 7.06 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.84 - 6.87 (m, 1 H), 6.76 (s, 1 H), 3.78 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.47 - 3.53 (m, 1 H), 3.29 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.21 - 2.36 (m, 1 H), 1.84 - 1.90 (m, 1 H)。

【 0 2 7 3 】

実施例 1 4 7

2 - オキソ - 6 - フェニル - 1, 4 - ジヒドロ - 2 H - スピロ [ピリド [2, 3 - b] ピラジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

【化 4 4】



【 0 2 7 4 】

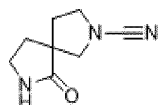
これは、実施例 5 7 と同様の方法により、工程 a で 6 - ブロモ - 2 - クロロ - 3 - ニトロピリジン (CAS 番号 1430341-84-6) を使用して調製された。LCMS：方法 2、3.675 分、MS: 306.32; ES+ 306.32; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.81 (s, 1 H), 7.92 - 7.94 (m, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 7.40 - 7.44 (m, 2 H), 7.32 - 7.36 (m, 1 H), 7.26 (d, J= 8.0 Hz, 1 H), 7.10 (d, J= 7.6 Hz, 1 H), 3.80 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 3.68 - 3.73 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.39 (d, J= 10.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.96 - 2.03 (m, 1 H)。

【 0 2 7 5 】

実施例 6 2

6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル

【化 4 5】



【 0 2 7 6 】

工程 a

DCM (15 ml) 中の 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (CAS 番号 1194376-44-7; 0.2 g、0.83 ミリモル) の溶液に、TFA (0.19 ml、2.4 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物

をDCM (2 × 5 ml) を用いて共沸蒸留した。得られた残留物をジエチルエーテル (2 × 5 ml) で粉砕して、2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 1 - オン TFA 塩 (0.31 g、定量的) を得た。この物質をさらに精製することなく直接次の工程に使用した。LCMS: 方法 4, 2.26 分、MS: ES+ 140.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 5.01 (br s, 1H), 3.34 - 3.41 (m, 2 H), 3.20 - 3.32 (m, 4 H), 3.12 - 3.18 (m, 1 H), 2.04 - 2.14 (m, 2 H), 1.94 - 2.02 (m, 2 H)。

【0277】

工程 b

DMF (10 ml) 中の 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 1 - オン TFA 塩 (0.30 g、1.10 ミリモル) の溶液に、K₂CO₃ (0.48 g、3.50 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 10 分間攪拌した。反応混合液を 0 に冷却した。反応混合液に臭化シアン (0.15 g、1.40 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (40 ml) に注ぎ、25% IPA: CHCl₃ 混合液 (5 × 40 ml) で抽出した。合わせた有機相を集め、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質 (0.186 g) を得て、これを分取 HPLC [移動相: (A) 10 mM 酢酸アンモニウム水 (B) 100% MeCN、カラム: Phenomenex Luna C8 (250 × 21.2) mm、5 μm、流速: 17 ml / 分] により精製して、標題化合物 (0.088 g、0.53 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 7, 3.192 分、MS: ES+ 166.00; Chiral HPLC: Method 5, RT 4.81 min, 6.01 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.87 (s, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.17 - 3.21 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H)。

【0278】

実施例 63

(R) - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル
【化 46】



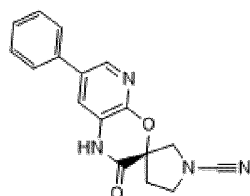
【0279】

実施例 62 を、分取 HPLC [移動相: (A) n - ヘキサン中 0.1% 蟻酸 (B) IPA 中 0.1% 蟻酸、カラム: CHIRALPAK IC SFC (250 × 21) mm、5 μm、流速: 15 ml / 分] を使用して鏡像異性体分離に供して、2 つの鏡像異性体生成物を得た。キラル HPLC: 方法 E、4.53 分、6.00 分。絶対立体構造は、X 線結晶解析によって割り当てられた。LCMS: 方法 7, 3.16 分、MS: ES+ 166.0; Chiral HPLC: Method 5, 4.53 min; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 7.87 (s, 1 H), 3.51 - 3.55 (m, 1 H), 3.38 - 3.45 (m, 1 H), 3.31 - 3.36 (m, 2 H), 3.17 - 3.21 (m, 2 H), 1.92 - 2.06 (m, 3 H), 1.80 - 1.85 (m, 1 H)。

【0280】

実施例 64

(S) - 2 - オキソ - 7 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロスピロ [ピリド [2, 3 - b] [1, 4] オキサジン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル
【化 47】



【0281】

実施例 49 を、キラル SFC [移動相 : (A) 液体二酸化炭素 (L i q . C O ₂) 及び (B) IPA : MeCN (50 : 50) 、カラム : CHIRALCEL OJ-H 250 × 21 . 0 m m 、5 ミクロン、カラム流量は 75 . 0 m l / 分、A B P R は 100 b a r であった] を使用して鏡像異性体分離に供して、2 つの鏡像異性体生成物を得た。キラル HPLC : カラム CHIRALART SA 250 × 4 . 6 m m 5 μ m 、100 % MeOH 、6 . 82 及び 8 . 37 分。絶対立体構造は、実施例 63 からの類推により割り当てられた。LCMS : 方法 2、3 . 570 分、MS : ES - 305 . 07 ; キラル HPLC : CHIRALART SA カラム 250 × 4 . 6 m m 5 μ m 、6 . 82 分、100 % MeOH ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.27 (s, 1 H), 8.17 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.62 (d, J=7.2 Hz, 2 H), 7.48- 7.52 (m, 3 H), 7.41 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 3.88 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.62- 3.69 (m, 2 H), 2.38 - 2.44 (m, 1 H), 2.28 -2.32 (m, 1 H)。

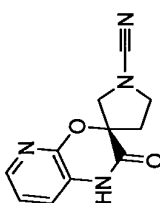
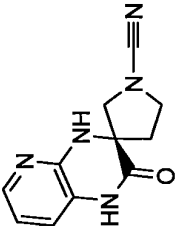
10

【 0 2 8 2 】

表 6 の単一の鏡像異性体を、実施例 64 と同様の方法でラセミ体から分離した。

【表 19 - 1】

表 6

実施例	構造	名前	ラセミ体 例番号	キラル HPLC法	キラル HPLC RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
65		(S)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-5-ピロリジン-1'-カルボニトリル	48	CHIRALART SA 250x4 6mm 5 μm 移動相: IPA: MeCN (50:50)	9.92	230.93	11.17 (s, 1 H), 7.87 (dd, J = 4.8, 1.6 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.08 - 7.12 (m, 1 H), 3.86 (d, J = 11.2 Hz, 1 H), 3.57 - 3.72 (m, 3 H), 2.33 - 2.43 (m, 1 H), 2.20 - 2.25 (m, 1 H).
66		(S)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピロリジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル	55	CHIRALPAK IC 250x4 6mm 5 μm 移動相: IPA: MeCN (50:50)	4.12	229.93	10.71 (s, 1 H), 7.70 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.02 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.65 - 6.68 (m, 1 H), 3.77 (d, J = 10.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.70 (m, 1 H), 3.39 - 3.52 (m, 1 H), 3.29 - 3.32 (m, 1 H), 2.26 - 2.33 (m, 1 H), 1.90 - 1.97 (m, 1 H).

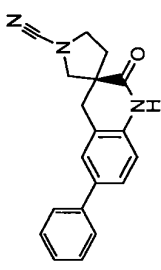
10

20

30

40

【表 19 - 2】

実施例	構造	名前	ラセミ体 例番号	キラル HPLC法	キラル HPLC RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
67		(R)-2'-オキソ-6'- アゼニル-1',4'- ジヒドロ-2'-H- スピロ[ピロリジ ン-3,3'-キノリ ン]-1-カルボニ トリル	41	CHIRALART SA 250x4 .6mm 5 μm 移動相: IPA	7.75	304.41	10.45 (s, 1 H), 7.62 - 7.64 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 2 H), 7.42 - 7.46 (m, 2 H), 7.30 - 7.34 (m, 1 H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 3.69 - 3.71 (m, 1 H), 3.48 - 3.57 (m, 1 H), 3.42 - 3.46 (m, 1 H), 3.25 - 3.29 (m, 1 H), 3.10 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.98 (d, J=16.0 Hz, 1 H), 2.02 - 2.07 (m, 1 H), 1.77 - 1.84 (m, 1 H).
68		(S)-2'-オキソ-7'- アゼニル-1,4-ジ ヒドロ-2H-スピ ロ[ピロリド[2,3-b]ピラジン-3,3'- ピロリジン]-1'- カルボニトリル	57	CHIRALART SA 250x4 .6mm 5 μm 移動相: IPA	6.6	306.07	10.83 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 3 H), 7.42 - 7.45 (m, 2 H), 7.27 - 7.34 (m, 2 H), 3.80 - 3.82 (m, 1 H), 3.69 - 3.70 (m, 1 H), 3.48 - 3.49 (m, 1 H), 3.38 - 3.41 (m, 1 H), 2.23 - 2.34 (m, 1 H), 1.94 - 2.01 (m, 1 H).

10

20

30

40

【表 19 - 3】

実施例	構造	名前	ラセミ体 例番号	キラル HPLC法	キラル HPLC RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
69		(S)-7-(3-フルオ ロフェニル)-2- オキソ-1,2-ジヒ ドロスピロ[ピリ ド[2,3-b][1,4] オキサジン-3,3'- -ピロリジン]-1'- -カルボニトリル	53	CHIRALPAK IC 250x4 6mm 5 μm 移動相: IPA	16.85	325.09	11.28 (s, 1 H), 8.23 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.46 - 7.57 (m, 4 H), 7.23 - 7.27 (m, 1 H), 3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.67 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.44 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).
70		(S)-7-(4-シアノ フェニル)-2- オキソ-1,2-ジヒ ドロスピロ[ピリ ド[2,3-b][1,4] オキサジン-3,3'- -ピロリジン]-1'- カルボニトリル	50	CHIRALPAK OJ-H 250 x4.6mm 5μ m 移動相: IPA: MeCN (80:20) 中 0.3% ジエチル アミン	11.88	332.28	11.33 (s, 1 H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 7.96 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.84 (d, J=8.4 Hz, 2 H), 7.54 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 3.89 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 - 3.79 (dd, J=11.2, 1.2 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.39 - 2.41 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H).
71		(S)-7-(3-シアノ フェニル)-2- オキソ-1,2-ジヒ ドロスピロ[ピリ ド[2,3-b][1,4] オキサジン-3,3'- -ピロリジン]-1'- カルボニトリル	51	CHIRALPAK OJ-H 250 x4.6mm 5μ m 移動相: IPA	5.04	332.18	11.37 (s, 1 H), 8.27 (d, J=2.4 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 7.97 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J=8 Hz, 1 H), 7.70 (t, J=7.6 Hz, 1 H), 7.53 - 7.54 (m, 1 H), 3.89 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 3.77 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.60 - 3.72 (m, 2 H), 2.39 - 2.45 (m, 1 H), 2.27 - 2.33 (m, 1 H).

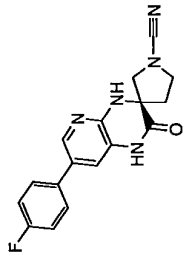
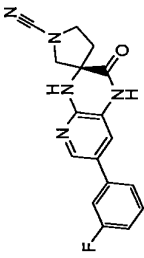
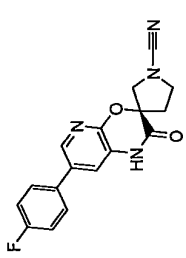
10

20

30

40

【表 19 - 4】

実施例	構造	名前	ラセミ体 例番号	キラル HPLC法	キラル HPLC RT (分)	MS ES+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm
72		(S)-7-(4-フルオ ロフェニル)-2- オキソ-1,4-ジヒ ドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピ ラジン-3,3'-ピ ロリジン]-1'-カル ボニトリル	59	CHIRALPAK OJ-H 250 x4.6mm 5μ m 移動相: IPA	10.63	323.84	10.82 (s, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.55 - 7.58 (m, 3 H), 7.23 - 7.29 (m, 3 H), 3.80 (d, J=10.4 Hz, 1 H), 3.66 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.49 (m, 1 H), 3.37 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.30 - 2.36 (m, 1 H), 1.94 - 2.00 (m, 1 H).
73		(S)-7-(3-フルオ ロフェニル)-2- オキソ-1,4-ジヒ ドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピ ラジン-3,3'-ピ ロリジン]-1'-カル ボニトリル	60	CHIRALPAK OJ-H 250 x4.6mm 5μ m 移動相: IPA	7.4	324.20	10.85 (s, 1 H), 8.08 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.67 (s, 1 H), 7.45 - 7.51 (m, 1 H), 7.37 - 7.40 (m, 2 H), 7.27 (d, J=2.0 Hz, 1 H), 7.13 - 7.17 (m, 1 H), 3.81 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.67 - 3.72 (m, 1 H), 3.45 - 3.51 (m, 1 H), 3.35 (d, J=14.4 Hz, 1 H), 2.31 - 2.37 (m, 1 H), 1.95 - 2.01 (m, 1 H).
74		(S)-7-(4-フルオ ロフェニル)-2- オキソ-1,4-ジヒ ドロスピロ[ピリ ド[2,3-b][1,4] オキサジン-3,3' -ピロリジン]-1'- カルボニトリル	52	CHIRALPAK OJ-H 250 x4.6mm 5μ m 移動相: IPA	10.92	325.24	11.28 (s, 1 H), 8.16 (d, J=2 Hz, 1 H), 7.55 - 7.68 (m, 2 H), 7.45 - 7.46 (m, 1 H), 7.30 - 7.35 (m, 2 H), 3.88 (d, J=11.2 Hz, 1 H), 3.76 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 3.59 - 3.71 (m, 2 H), 2.37 - 2.45 (m, 1 H), 2.26 - 2.32 (m, 1 H).

【0283】

実施例 75

(S)-7-(3-シアノフェニル)-2-オキソ-1,4-ジヒドロ-2H-スピロ[ピリド[2,3-b]ピラジン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル

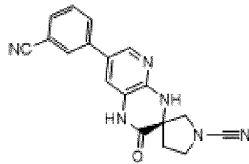
10

20

30

40

【化 4 8】



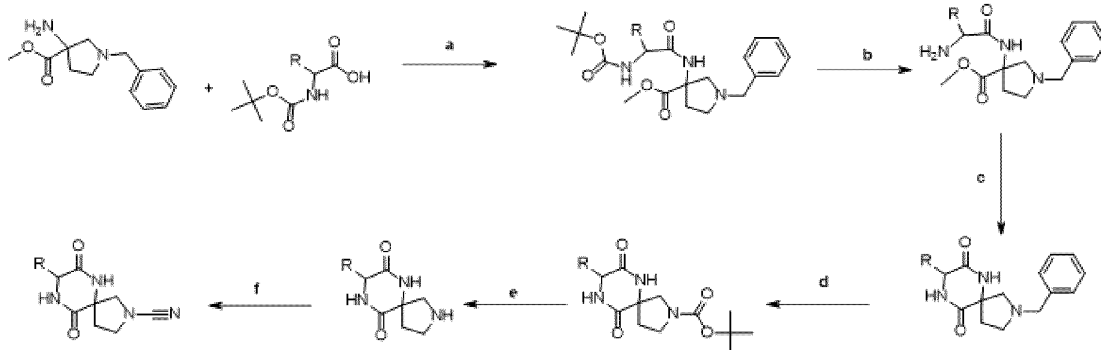
【 0 2 8 4】

実施例 70 に記載の方法と同様の方法により、3 - シアノフェニルボロン酸 (CAS 番号 150255 - 96 - 2) を使用して合成した。LCMS : 方法 3、3.598 分、MS : ES + 330.89 ; キラル HPLC、カラム CHIRALPAK IC250 x 4.6 mm 5 μm 移動相 : IPA : MeCN (50 : 50) RT 4.72 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 10.86 (s, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.87 (d, J=6.8 Hz, 1 H), 7.72 - 7.82 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 3.79 - 3.82 (m, 1 H), 3.65 - 3.76 (m, 1 H), 3.47 - 3.49 (m, 1 H), 3.48 - 3.43 (m, 1 H), 2.28 - 2.35 (m, 1 H), 1.91 - 2.03 (m, 1 H)。

【 0 2 8 5】

スキーム 7

【化 4 9】



【 0 2 8 6】

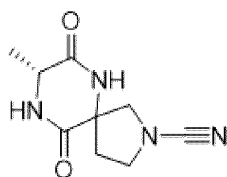
試薬と条件 : a) HATU、DIPEA、THF ; b) TFA、DCM ; (c) TBD、THF ; d) Pd(OH)₂、ポリメチルヒドロキシシラン、(Boc)₂O、EtOH ; e) TFA、DCM ; f) CNBr、K₂CO₃、THF。

【 0 2 8 7】

実施例 76

(8R) - 8 - メチル - 7, 10 - ジオキソ - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4.5] デカン - 2 - カルボニトリル

【化 5 0】



【 0 2 8 8】

工程 a

THF (32.6 ml) 中の Boc - D - アラニン (CAS 番号 7764 - 95 - 6 ; 1.63 g、8.615 ミリモル) の溶液に、HATU (4.09 g、10.775 ミリモル) 及び DIPEA (3.75 ml、21.55 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル TFA 塩 (中間体 E ; 2.50 g、7.181 ミリモル) を反応混合液に加えた。反応

混合液を室温で1時間撹拌した。得られた反応混合液を飽和NaHCO₃溶液(200 ml)に注いだ。得られた混合液をEtOAc(2×200 ml)で抽出した。合わせた有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中65%EtOAc)により精製して、1-ベンジル-3-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパンアミド)ピロリジン-3-カルボン酸メチル(2.30 g、5.675ミリモル)を得た。LCMS: 方法1、1.67分、MS: ES+ 406.7。

【0289】

工程 b

DCM(23 ml)中の1-ベンジル-3-((R)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパンアミド)ピロリジン-3-カルボン酸メチル(2.30 g、5.675ミリモル)の溶液に、TFA(4.6 ml)を室温に加えた。反応混合液を室温で1時間撹拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル(2×10 ml)で粉碎して、3-((R)-2-アミノプロパンアミド)-1-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸メチルTFA塩(2.5 g、定量的)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS: 方法4、3.542分、MS: ES+ 306.07。

【0290】

工程 c

THF(25 ml)中の3-((R)-2-アミノプロパンアミド)-1-ベンジルピロリジン-3-カルボン酸メチルTFA塩(2.5 g、5.966ミリモル)の溶液に、TBD(1.66 g、11.933ミリモル)を室温に加えた。反応混合液を室温で1.5時間撹拌した。得られた反応混合液を水(150 ml)に注ぎ、EtOAc(3×150 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(ヘキサン中60%EtOAc)により精製して、(8R)-2-ベンジル-8-メチル-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-7,10-ジオン(0.90 g、3.296ミリモル)を得た。LCMS: 方法3、3.04分、MS: ES+ 274.5。

【0291】

工程 d

エタノール(8 ml)中の(8R)-2-ベンジル-8-メチル-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-7,10-ジオン(0.40 g、1.464ミリモル)の溶液に、20%Pd(OH)₂(50%水分)(0.40 g)を室温に加えた。反応混合液にポリ(メチルヒドロシロキサン)(0.40 g)を室温で滴下して加え、次に(Boc)₂O(0.672 ml、2.928ミリモル)を室温に加えた。反応混合液を室温で1時間撹拌した。得られた反応混合液を、同じ方法で調製した同じスケールの別のバッチと組み合わせ、反応混合液をセライトパッドで濾過し、MeOH(3×100 ml)で洗浄した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。得られた混合液を飽和NaHCO₃(100 ml)に注ぎ、EtOAc(2×100 ml)で抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中4%MeOH)により精製して、(8R)-8-メチル-7,10-ジオキソ-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.50 g、1.765ミリモル)を得た。LCMS: 方法1、1.70分、MS: ES+ 284.2。

【0292】

工程 e

DCM(8 ml)中の(8R)-8-メチル-7,10-ジオキソ-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.20 g、0.706ミリモル)の溶液に、TFA(0.4 ml)を室温に加えた。反応混合液を室温で1時間撹拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエー

10

20

30

40

50

ル(2×2ml)で粉碎して、(8R)-8-メチル-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-7,10-ジオンTFA塩(0.25g、定量的)を得た。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS:方法3、0.803分、MS: ES+ 184.1, 0.88分。

【0293】

工程 f

THF:DMF(9:1)(10ml)中の(8R)-8-メチル-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-7,10-ジオンTFA塩(0.25g、0.841ミリモル)の溶液に、K₂CO₃(0.35g、2.525ミリモル)を室温に加えた。反応混合液に臭化シアン(0.107g、1.009ミリモル)を室温に加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中4.3%MeOH)により精製して、標題化合物をジアステレオ異性体の混合物として得た(0.10g、0.480ミリモル)。LCMS:方法3、1.306分、MS: ES+ 209.06, 1.52 min, MS: ES+ 209.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 8.61 (s, 2H), 8.40 (s, 2H), 4.01 - 4.04 (m, 2H), 3.77 (d, J=10 Hz, 1H), 3.32 - 3.79 (m, 7H), 2.37 - 2.50 (m, 1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 1.92 - 2.06 (m, 2H), 1.23 - 1.28 (m, 6H)。

10

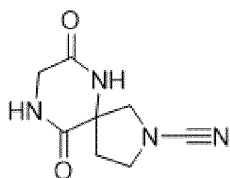
【0294】

実施例 77

7,10-ジオキソ-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボニトリル

20

【化51】



【0295】

実施例 76 に記載の方法と同様の方法により、工程 a で Boc-L-グリシンを使用して合成した。LCMS:方法7,2.89分、MS: ES+ 195.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.69 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 0.71 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.60 (q, J=7.2 Hz, 1H), 3.51 - 3.55 (m, 1H), 3.47 (d, J=14.8 Hz, 1H), 2.32 - 2.41 (m, 1H), 1.96 - 2.03 (m, 1H)。

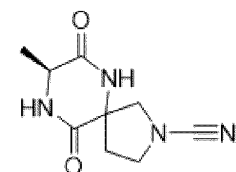
30

【0296】

実施例 78

(8S)-8-メチル-7,10-ジオキソ-2,6,9-トリアザスピロ[4.5]デカン-2-カルボニトリル

【化52】



40

【0297】

実施例 76 に記載の方法と同様方法により、工程 a で Boc-L-アラニンを使用して合成した。LCMS:方法9,9.39,9.53分、MS: ES- 207.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.63 (d, J=3.6 Hz, 2H), 8.42 (s, 2H), 4.00 - 4.39 (m, 2H), 3.78 (d, J=10 Hz, 1H), 3.45 - 3.66 (m, 6H), 3.37 (d, J=10 Hz, 1H), 2.37 - 2.44 (m,

50

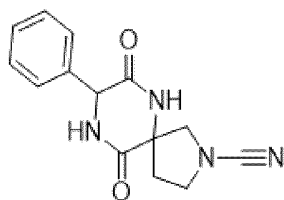
1H), 2.26 - 2.33 (m, 1H), 1.93 - 2.06 (m, 2H), 1.24 - 1.28 (m, 6H)。

【 0 2 9 8 】

実施例 7 9

7, 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2, 6, 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル

【 化 5 3 】



10

【 0 2 9 9 】

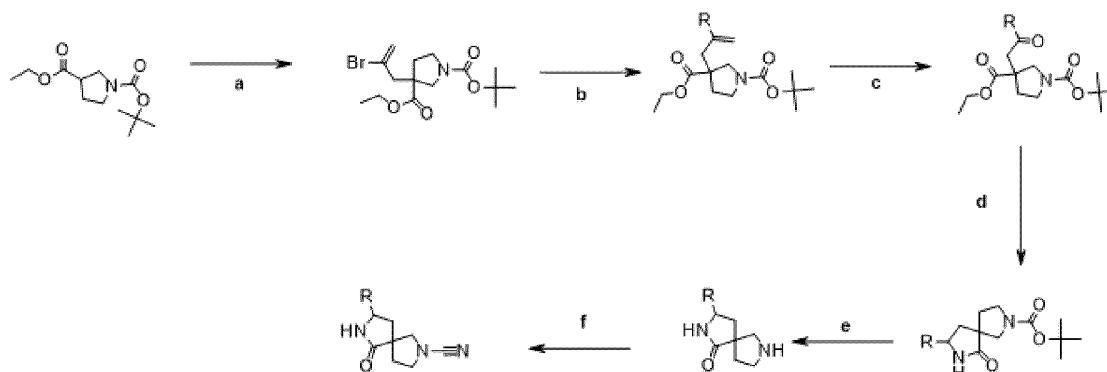
実施例 7 6 に記載の方法と同様方法により、工程 a で 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニル酢酸を使用して合成した。LCMS: 方法 2、2.51, 2.63 分、MS: ES- 269.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.86 (s, 2H), 8.78 (s, 2H), 7.33 - 7.42 (m, 10H), 5.06 - 5.08 (m, 2H), 3.83 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.74 (d, J=10 Hz, 1H), 3.50 - 3.67 (m, 4H), 3.47 (d, J=10 Hz, 1H), 3.22 (d, J=10 Hz, 1H), 2.44 - 2.50 (m, 1H), 2.33 - 2.35 (m, 1H), 2.06 - 2.11 (m, 1H), 1.84 - 1.87 (m, 1H)。

20

【 0 3 0 0 】

スキーム 8

【 化 5 4 】



30

【 0 3 0 1 】

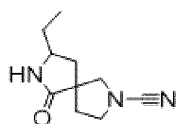
試薬と条件: a) LDA、2, 3 - ジブロモプロペン、THF; b) K₂BF₃、PdCl₂(dppf)、Cs₂CO₃、トルエン、水; c) K₂SO₄・2H₂O、過ヨウ素酸ナトリウム、アセトン、水; d) NH₄OAc、NaCNBH₃、EtOH、MgSO₄; e) TFA、DCM; f) CNBr、Na₂CO₃、THF。

【 0 3 0 2 】

実施例 8 0

8 - エチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボニトリル

【 化 5 5 】



【 0 3 0 3 】

工程 a

無水 THF (30 ml) 中のジイソプロピルアミン (3.72 ml、26.3 ミリモル

50

の溶液に、ヘキサン中の 1.6 M の $n\text{-BuLi}$ (15.4 ml、24.6 ミリモル) を -78 で加えた。反応混合液を -78 で 45 分間撹拌した。反応混合液に 1-BOC-3-ピロリジンカルボン酸エチル (CAS 番号 170844-49-2; 2.00 g、8.22 ミリモル) を -78 で加え、反応混合液を -78 で 1 時間撹拌した。反応混合液に 2,3-ジブロモプロペン (CAS 番号 513-31-5, 1; 23 ml、12.33 ミリモル) を -78 で加えた。得られた反応混合液を 0 で加温した。得られた反応混合液を同じ他の方法で調製した同じスケールの 1 つの他のバッチと合わせ、飽和塩化アンモニウム溶液 (100 ml) を加えてクエンチした。得られた混合液を EtOAc (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5% EtOAc) で精製して、3-(2-ブロモアリル)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)3-エチル (4.00 g、11077 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、2.58 分、MS: ES+ 362.7。

【0304】

工程 b

トルエン: 水 (9:1) (5 ml) 中の、3-(2-ブロモアリル)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)3-エチル (0.50 g、1.395 ミリモル) 及びエチルトリフルオロホウ酸カリウム (CAS 番号 44248-07-9; 0.23 g、1.661 ミリモル) の溶液に、 Cs_2CO_3 (1.35 g、4.163 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で窒素で 20 分間脱気した後、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.10 g、0.14 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を 80 で 15 時間加熱した。次に、得られた反応混合液を、同じ方法で調製した同じスケールの別の 1 つのバッチとで合わせ、次に室温に冷却し、水 (100 ml) に注ぎ、EtOAc (2 x 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物を、フラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 8% EtOAc) により精製して、3-(2-メチレンブチル)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)3-エチル (0.32 g、1.028 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、2.886 分、MS: ES+ 312.1。

【0305】

工程 c

アセトン: 水 (1:1) (10 ml) 中の 3-(2-メチレンブチル)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)3-エチル (0.30 g、0.964 ミリモル) の溶液に、オスミウム酸カリウム (VI) 二水和物 (0.014 g、0.040 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を 10 に冷却した。メタ過ヨウ素酸ナトリウム (0.83 g、3.840 ミリモル) を 10 で 15 分かけて少しずつ加えた。得られた反応液を 1 時間撹拌した。得られた反応混合液を水 (75 ml) で希釈し、EtOAc (2 x 75 ml) で抽出した。合わせた有機相を、食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濾過して、3-(2-オキソブチル)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)3-エチル (0.30 g、0.957 ミリモル) を得た。LCMS: 方法 1、2.313 分、MS: ES+ 214.18 (M-Boc)。

【0306】

工程 d

エタノール (9 ml) 中の 3-(2-オキソブチル)ピロリジン-1,3-ジカルボン酸 1-(tert-ブチル)3-エチル (0.30 g、0.957 ミリモル) (9 ml) の溶液に、酢酸アンモニウム (1.11 g、14.388 ミリモル) 及び NaCNBH_3 (0.24 g、3.831 ミリモル) を室温で加えた。 MgSO_4 (0.81 g、6.715 ミリモル) を室温で加え、反応混合液を 80 で 15 時間加熱した。得られた混合液を減圧下で濃縮した。得られた混合液を EtOAc (100 ml) に溶解し、飽和 NaHCO_3 溶液 (50 ml)、水 (50 ml)、食塩水 (50 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (

DCM中1.5%のMeOH)により精製して、8-エチル-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.045g、0.167ミリモル)を得た。LCMS:方法1、2.04分、MS:ES+ 213.2 (M-56)。

【0307】

工程 e

DCM(3ml)中の8-エチル-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-2-カルボン酸tert-ブチル(0.04g、0.159ミリモル)の溶液に、TFA(0.5ml)を室温に加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル(5ml)で共沸蒸留して、3-エチル-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-1-オンTFA塩(0.03g、0.106ミリモル)を得た。MS:ES+ 169.2。

【0308】

工程 f

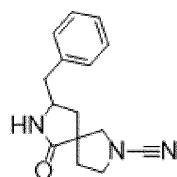
THF(2ml)中の3-エチル-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-1-オンTFA塩(0.03g、0.106ミリモル)の溶液に、NaHCO₃(0.018g、0.212ミリモル)を室温に加えた。反応混合液に臭化シアン(0.012g、0.117ミリモル)を室温に加えた。反応混合液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合液を水(50ml)に注ぎ、EtOAc(2×30ml)で抽出した。合わせた有機相を集め、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー(DCM中1%MeOH)により精製して、標題化合物をジアステレオ異性体の混合液として得た(0.008g、0.041ミリモル)。LCMS:方法3、2.78分、MS:ES+ 194.0; ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) ppm: 5.96 (s, 2H), 3.80 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.67 - 3.73 (m, 2H), 3.49 - 3.58 (m, 5H), 3.35 (d, J=9.2 Hz, 1H), 3.27 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.14 - 2.43 (m, 4H), 1.52 - 1.92 (m, 8H), 0.97 (t, J=14.8 Hz, 6H)。

【0309】

実施例 8 1

8-ベンジル-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-2-カルボニトリル

【化56】



【0310】

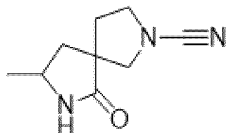
実施例80に記載の方法と同様の方法により、工程bでベンジルトリフルオロホウ酸カリウムを使用して合成した。LCMS:方法3、3.57分、MS:ES+ 356.1; ¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.12 (s, 1H), 7.29 - 7.31 (m, 2H), 7.22 - 7.24 (m, 3H), 3.78 - 3.81 (m, 2H), 3.47 - 3.52 (m, 2H), 3.23 (d, J=9.2 Hz, 1H), 2.89 (dd, J=4.8 Hz, 13.2 Hz, 1H), 2.58 - 2.63 (m, 1H), 1.96 - 2.05 (m, 2H), 1.59 - 1.70 (m, 2H)。

【0311】

実施例 8 2 及び 8 3

8-メチル-6-オキソ-2,7-ジアザスピロ[4,4]ノナン-2-カルボニトリル

【化 57】



【0312】

工程 a

THF (80 ml) 中のピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (CAS 番号 170844 - 49 - 2; 4.0 g、16.46 ミリモル) の溶液を - 78 に冷却した。反応混合液に THF 中の LiHMDS の 1 M 溶液 (21 ml、21.39 ミリモル) を - 78 で滴下して加えた。得られた反応混合液を - 78 で 30 分間攪拌した。反応混合液に 2 - (ブロモメチル) プロブ - 1 - エン (CAS 番号 1458 - 98 - 6; 3.1 g、23.054 ミリモル) を - 78 でゆっくり加えた。得られた反応混合液を室温まで温めた。得られた反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を水素 NH₄Cl 水溶液 (20 ml) で希釈し、EtOAc (3 × 80 ml) で抽出した。合わせた有機相を集め、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 6 % EtOAc) により精製して、3 - (2 - メチルアリル) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - エチル (3.50 g、11.78 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、2.63 分、MS: ES+ 298.4。

【0313】

工程 b

MeOH : DCM (1 : 1、40 ml) 中の 3 - (2 - メチルアリル) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - エチル (3.50 g、11.78 ミリモル) の溶液を、- 78 に冷却した。オゾンガスを反応混合液中に - 78 で 1 時間パージした。得られた反応混合液を窒素ガスで 10 分間パージした。得られた反応混合液に - 78 でジメチルスルフィド (2.10 g、35.35 ミリモル) を滴下して加えた。得られた反応混合液を室温に加温し、1 時間攪拌した。反応混合液を真空下で濃縮し、得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 18 ~ 19 % の EtOAc) により精製して、3 - (2 - オキソプロピル) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - エチル (1.89 g、6.32 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、2.06 分、MS: ES+ 300.3。

【0314】

工程 c

THF : 酢酸 (9 : 1、10 ml) 中の 3 - (2 - オキソプロピル) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - エチル (0.50 g、1.67 ミリモル) の溶液に、CH₃COONH₄ (0.64 g、8.36 ミリモル) を室温で加えた。得られた反応混合液を室温で 10 分間攪拌した。反応混合液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.06 g、5.01 ミリモル) を室温で加え、得られた反応混合液を 70 で 20 時間加熱した。この混合液を、同じ方法で調製した同じスケールの別の 2 つのバッチとで合わせ、水 (80 ml) に注ぎ、固体 NaHCO₃ で中和した。混合液を EtOAc (3 × 80 ml) で抽出し、合わせた有機相を集め、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を得て、これを、カラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 85 % EtOAc) により精製して、8 - メチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナン - 2 - カルボン酸 tert - ブチル (1.0 g、3.93 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、1.91 分、MS: ES+ 255.5。

【0315】

工程 d

DCM (5 ml) 中の 8 - メチル - 6 - オキソ - 2, 7 - ジアザスピロ [4, 4] ノナ

ン - 2 - カルボン酸 *tert* - ブチル (0 . 4 g、1 . 5 7 ミリモル) の溶液に、T F A (1 . 3 0 m l、1 5 . 7 4 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を、ジエチルエーテル (2 × 1 9 m l) で粉碎して、3 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 1 - オン T F A 塩 (0 . 4 0 g、定量的) を得た。この物質を更に処理することなく直接次の工程に使用した。L C M S : 方法 4 , 2 . 0 9 7 分、MS: ES+ 155.0。

【 0 3 1 6 】

工程 e

T H F (5 m l) 中の 3 - メチル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 1 - オン T F A 塩 (0 . 4 0 g、1 . 4 9 ミリモル) の溶液に、K₂C O₃ (0 . 8 2 g、5 . 9 7 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 1 0 分間攪拌した。臭化シアン (0 . 1 9 g、1 . 7 9 ミリモル) を 0 で反応混合液に加え、0 でさらに 3 0 分間攪拌した。得られた反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮して、標題化合物 (0 . 5 0 g、定量的) を粗物質として得た。L C M S : 方法 1、1 . 5 1 分、MS: ES+ 180.2。得られた粗物質を、分取 H P L C [移動相 : (A) 水中の 2 0 m M 酢酸アンモニウム (B) 1 0 0 % M e C N : メタノール (5 0 : 5 0)、カラム : X ブリッジ C 1 8、1 5 0 × 1 9 m m、5 μ m、流速 : 1 5 m l / 分] に供すると、これは、実施例 8 2 (0 . 0 5 5 g、0 . 2 7 ミリモル) 及び実施例 8 3 (0 . 0 5 8 g、0 . 3 2 ミリモル) を与えた。

【 0 3 1 7 】

実施例 8 2

8 - メチル - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル : ジアステレオ異性体 1

L C M S : 方法 2、2 . 3 8 3 分、MS: ES+ 179.90 ; キラル H P L C : 方法 6、R T 8 . 2 5 分、8 . 4 2 分、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.97 (s, 1 H), 3.58 - 3.63 (m, 1 H), 3.35 - 3.54 (m, 3 H), 3.25 - 3.28 (m, 1 H), 2.18 - 2.23 (m, 1 H), 1.87 - 1.90 (m, 2 H), 1.54 - 1.59 (m, 1 H), 1.11 (d, J=6.0 Hz, 3 H)。

【 0 3 1 8 】

実施例 8 3

8 - メチル - 6 - オキソ - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル : ジアステレオ異性体 2

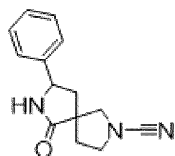
L C M S : 方法 2、2 . 4 0 6 分、MS: ES+ 179.90 ; キラル H P L C : 方法 6、R T 8 . 1 6 分、8 . 3 4 分、¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.99 (s, 1 H), 3.52 - 3.63 (m, 2 H), 3.37 - 3.42 (m, 2 H), 3.24 - 3.26 (m, 1 H), 2.22 - 2.27 (m, 1 H), 2.07 - 2.12 (m, 1 H), 1.75 - 1.78 (m, 1 H), 1.50 - 1.55 (m, 1 H), 1.11 (d, J=6.40 Hz, 3 H)。

【 0 3 1 9 】

実施例 8 4

6 - オキソ - 8 - フェニル - 2 , 7 - ジアザスピロ [4 , 4] ノナン - 2 - カルボニトリル : ジアステレオ異性体 1

【 化 5 8 】



【 0 3 2 0 】

スキーム 8 に従って合成した。工程 a ~ e は、実施例 8 0 について記載されたものと同様の方法により工程 b でフェニルトリフルオロホウ酸カリウムを使用して行った。工程 f 及び以後のジアステレオ異性体分離は、実施例 8 2 と 8 3 の工程 e と同様の方法を使用して行った。2 つのラセミ体ジアステレオ異性体を得られ、L C M S R T 方法 2 , 3 .

25及び3.29分であった。これらのうちの1つは例として含めるのに適切な生物学的特性を示した。LCMS：方法2、3.29分、MS：ES+ 242.3; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.45 (s, 1H), 7.27 - 7.42 (m, 5H), 4.71 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.47 - 3.57 (m, 2H), 3.35 - 3.40 (m, 2H), 2.55 - 2.60 (m, 1H), 2.09 - 2.17 (m, 1H), 1.77 - 1.82 (m, 1H), 1.68 - 1.74 (m, 1H)。

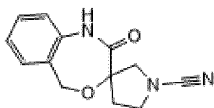
【0321】

実施例85

2 - オキシ - 1, 5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [ベンゾ [e] [1, 4] オキサゼピン - 3, 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル

【化59】

10



【0322】

工程a

DMF (10 ml) 中の3 - ヒドロキシピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (中間体C、0.7 g、2.857ミリモル) の溶液に、 K_2CO_3 (1.18 g、8.571ミリモル) 及び臭化2 - ニトロベンジル (CAS番号3958 - 60 - 9; 0.74 g、3.428ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を16時間攪拌し、次に水 (150 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 100 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中の中性酸化アルミニウム、5% EtOAc) により精製して、3 - ((2 - ニトロベンジル) オキシ) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.13 g、0.342ミリモル) を得た。LCMS：方法1、2.557分、MS：ES+ 325.5 (M-56); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.76 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 7.57 - 7.60 (m, 1H), 4.78 - 4.91 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.58 - 3.61 (m, 2H), 3.41 - 3.48 (m, 1H), 3.33 - 3.35 (m, 1H), 2.26 - 2.28 (m, 2H), 1.38 (d, $J=13.6$ Hz, 9H)。

20

【0323】

工程b

THF：水 (1：1、6 ml) 中の3 - ((2 - ニトロベンジル) オキシ) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.12 g、0.315ミリモル) の溶液に、鉄粉 (0.176 g、3.158ミリモル) と塩化アンモニウム (0.168 g、3.158ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を70℃で16時間加熱した。得られた反応混合液を室温に冷却し、セライトハイフローで濾過した。セライト床をEtOAc (2 × 10 ml) で洗浄した。合わせた濾液を水 (50 ml) に注ぎ、EtOAc (3 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機相を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、3 - ((2 - アミノベンジル) オキシ) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.1 g、0.285ミリモル) を得た。LCMS：方法1、2.339分、MS：ES+ 351.38; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) ppm: 6.99 - 7.03 (m, 2H), 6.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.34 - 4.38 (m, 1H), 4.24 - 4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.55 - 3.69 (m, 2H), 3.41 - 3.46 (m, 1H), 3.29 - 3.32 (m, 1H), 2.19 - 2.34 (m, 2H), 1.39 (d, $J=4.0$ Hz, 9H)。

30

40

【0324】

工程c

THF (5 ml) 中の3 - ((2 - アミノベンジル) オキシ) ピロリジン - 1, 3 - ジカルボン酸 1 - (tert - ブチル) 3 - メチル (0.08 g、0.228ミリモル) の溶液に、TBD (0.04 g、0.457ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を70℃

50

で1時間加熱した。得られた反応混合液を室温に冷却し、水(50 ml)に注ぎ、EtOAc(2×30 ml)で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中10% MeOH)により精製して、2-オキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[ベンゾ[e][1,4]オキサゼピン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(0.03 g、0.094ミリモル)を得た。LCMS: 方法1、2.229分、MS: ES+ 263.13 (M-56); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.39 (s, 1 H), 7.21 - 7.28 (m, 2 H), 7.12 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 6.99 - 7.03 (m, 1 H), 4.64 (s, 2 H), 3.61 - 3.67 (m, 1 H), 3.43 - 3.57 (m, 2 H), 3.08 - 3.16 (m, 1 H), 2.28 - 2.33 (m, 1 H), 2.14 - 2.16 (m, 1 H), 1.39 (d, J=4.0 Hz, 9 H)。

10

【0325】

工程 d

DCM(2 ml)中の2-オキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[ベンゾ[e][1,4]オキサゼピン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボン酸tert-ブチル(0.027 g、0.085ミリモル)の攪拌溶液に、TFA(0.13 ml)を0 で加えた。反応混合液を0 で30分間攪拌した。得られた反応混合液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をDCM(3×5 ml)で共沸蒸留した。得られた物質をヘキサン(2×2 ml)で粉碎し、高真空で乾燥させて、1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[ベンゾ[e][1,4]オキサゼピン-3,3'-ピロリジン]-2-オンTFA塩(0.02 g、0.06ミリモル)を得た。LCMS: 方法1、1.365分、MS: ES+ 219.28; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.59 (s, 1 H), 9.20 (br, s, 2 H), 7.26 - 7.30 (m, 2 H), 7.15 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.03 - 7.05 (m, 1 H), 4.62 - 4.72 (m, 2 H), 3.29 - 3.58 (m, 4 H), 2.27 - 2.39 (m, 2 H)。

20

【0326】

工程 e

THF(5 ml)中の1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[ベンゾ[e][1,4]オキサゼピン-3,3'-ピロリジン]-2-オンTFA塩(0.02 g、0.0602ミリモル)の攪拌溶液に、K₂CO₃(41.5 g、0.301ミリモル)を0 で加えた。反応混合液に臭化シアン(0.0076 g、0.0723ミリモル)を0 で加えた。反応混合液を0 で10分間攪拌した。得られた反応混合液を真空下で濃縮し、得られた粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(DCM中2% MeOH)により精製して、2-オキソ-1,5-ジヒドロ-2H-スピロ[ベンゾ[e][1,4]オキサゼピン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル(0.009 g、0.037ミリモル)を得た。LCMS: 方法3、3.414分、MS: ES+ 244.02; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.48 (s, 1 H), 7.24 - 7.29 (m, 2 H), 7.14 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.02 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 4.64 - 4.72 (m, 2 H), 3.75 (d, J=10.8 Hz, 1 H), 3.57 - 3.68 (m, 2 H), 3.43 - 3.51 (m, 1 H), 2.29 - 2.37 (m, 1 H), 2.17 - 2.23 (m, 1 H)。

30

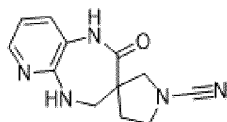
【0327】

実施例 86

2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロスピロ[ピリド[2,3-b][1,4]ジアゼピン-3,3'-ピロリジン]-1'-カルボニトリル

40

【化60】



【0328】

工程 a

DCM(50 ml)中の2-シアノアクリル酸エチル(2.2 g、17.6ミリモル)

50

の攪拌溶液 (5 0 m l) に、T F A (0 . 4 8 g、4 . 2 2 4 ミリモル) 及び N - ベンジル - 1 - メトキシ - N - ((トリメチルシリル) メチル) メタンアミン (C A S 番号 9 3 1 0 2 - 0 5 - 7 ; 5 . 0 g、2 1 . 1 2 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を 1 0 に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (1 0 0 m l) でクエンチした。得られた混合液を D C M (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を水 (5 0 m l) で洗浄した。得られた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 3 % E t O A c) により精製して、1 - ベンジル - 3 - シアノピロリジン - 3 - カルボン酸エチル (2 . 4 g、9 . 3 0 2 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1、1 . 7 1 4 分、MS: ES+ 258.8; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 7.25 - 7.36 (m, 5 H), 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2 H), 3.67 (dd, J=13.2 Hz, 18.0 Hz, 2 H), 3.14 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.88 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 2.81 - 2.85 (m, 1 H), 2.53 - 2.57 (m, 1 H), 2.44 - 2.47 (m, 1 H), 2.33 - 2.40 (m, 1 H), 1.23 (t, J=7.2 Hz, 3 H)。

【 0 3 2 9 】

工程 b

M e O H (2 5 m l) 中の 1 - ベンジル - 3 - シアノピロリジン - 3 - カルボン酸エチル (2 . 4 g、9 . 2 9 8 ミリモル) の攪拌溶液に、慎重にラネーニッケル (水中 5 0 %) (4 . 8 g、2 . 0 容量 w / w) を室温でオートクレーブに加えた。反応混合液を室温で 2 5 0 p s i の水素圧で 4 8 時間攪拌した。反応混合液を慎重にセライト床を通して濾過し、メタノール (2 0 m l) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、3 - (アミノメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルと 3 - (アミノメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルの混合物 (2 . 2 g) を得た。L C M S : 方法 4, 3 . 8 2 5 分、4 . 1 3 3、MS: ES+ 249.01, 262.97。得られた混合液を更に処理することなく直接次の工程に使用した。

【 0 3 3 0 】

工程 c

トルエン (1 5 m l) 中の 3 - (アミノメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル及び 3 - (アミノメチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルの混合物 (2 . 2 g、8 . 3 9 6 ミリモル) の攪拌溶液に、2 - フルオロ - 3 - ニトロピリジン (1 . 3 g、9 . 2 3 6 ミリモル) 及び K₂ C O₃ (1 . 7 4 g、1 2 5 9 5 ミリモル) を室温に加えた。反応混合液を 1 2 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、水 (1 5 0 m l) に注ぎ、E t O A c (3 × 1 0 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を水 (1 0 0 m l) で洗浄した。有機相を分離し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (ヘキサン中 1 5 % E t O A c) により精製して、1 - ベンジル - 3 - (((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルと 1 - ベンジル - 3 - (((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルの混合物 (1 . 6 g) を得た。L C M S : 方法 1、1 . 7 8 2 分、1 . 8 6 5 分、MS: ES+ 371.18, 385.18。

【 0 3 3 1 】

工程 d

M e O H (2 5 m l) 中の 1 - ベンジル - 3 - (((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチルと 1 - ベンジル - 3 - (((3 - ニトロピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピロリジン - 3 - カルボン酸エチルの混合物 (1 . 6 g) の攪拌溶液に、慎重にラネーニッケル (水中 5 0 %) (3 . 2 g、2 . 0 容量 w / w) を室温に加えた。反応混合液を水素ガスで 2 時間パージした。反応混合液をセライト床を通して濾過し、M e O H (1 5 m l) で洗浄し、濾液を真空下で濃縮して、3 - (((3 - アミノピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルと 3 - (((3 - アミノピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルの混合物 (1 . 4 4 g) を得た。L C M

S : 方法 1、1 . 4 3 4 分、1 . 5 3 7 分、MS: ES+ 341.33, 355.34。

【 0 3 3 2 】

工程 e

酢酸 (2 0 m l) 中の 3 - (((3 - アミノピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチルと 3 - (((3 - アミノピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸エチルの混合物 (1 . 4 g) の溶液を、1 2 0 で 2 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、飽和 N a H C O ₃ 溶液 (2 5 0 m l) に注ぎ、E t O A c (3 × 5 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を分離し、D M 水 (5 0 m l) で洗浄した。有機相を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をでカラムクロマトグラフィー (D C M 中 0 . 5 % M e O H) により精製して、1' - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 2 (1 H) - オン (0 . 3 1 3 g、1 . 0 1 6 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 1、1 . 2 7 1 分、MS: ES+ 309.13; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.57 (s, 1 H), 7.69 (dd, J=1.2 Hz, 4.4 Hz, 1 H), 7.29 - 7.31 (m, 4 H), 7.23 - 7.24 (m, 1 H), 7.19 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 6.83 - 6.88 (m, 1 H), 6.53 - 6.56 (m, 1 H), 3.51 - 3.60 (m, 2 H), 3.28 (t, J=4.8 Hz, 2 H), 2.73 (d, J=9.6 Hz, 1 H), 2.55 - 2.60 (m, 2 H), 2.38 - 2.42 (m, 1 H), 2.03 - 2.10 (m, 1 H), 1.67 - 1.72 (m, 1 H)。

【 0 3 3 3 】

工程 f

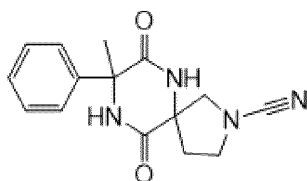
T H F (5 m l) 中の 1' - ベンジル - 4 , 5 - ジヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 2 (1 H) - オン (0 . 3 1 g、1 . 0 0 6 ミリモル) の攪拌溶液に、K₂ C O₃ (0 . 2 7 8 g、2 . 0 1 2 ミリモル) 及び臭化シアン (0 . 1 0 7 g、1 . 0 0 6 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 3 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (5 0 m l) に注ぎ、D C M (3 × 2 5 m l) で抽出した。合わせた有機相を分離し、水 (5 0 m l) で洗浄した。有機相を分離し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をフラッシュクロマトグラフィー (D C M 中 0 . 5 % M e O H) により精製して、2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル (0 . 2 4 5 g、定量的) を得た。得られた粗物質を分取 H P L C 精製 [移動相 : (A) 1 0 0 % の水、(B) 1 0 0 % M e C N、カラム : ウォータース X ブリッジ C 1 8 2 5 0 × 1 9 m m、5 ミクロン、流速 1 1 . 0 m l / 分] に供し、2 - オキソ - 1 , 2 , 4 , 5 - テトラヒドロスピロ [ピリド [2 , 3 - b] [1 , 4] ジアゼピン - 3 , 3' - ピロリジン] - 1' - カルボニトリル (0 . 0 7 7 g、0 . 3 1 7 ミリモル) を得た。L C M S : 方法 4 , 2 . 9 3 9 分、MS: ES+ 243.99; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.85 (s, 1 H), 7.75 (dd, J=1.6 Hz, 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 6.89 (t, 4.8 Hz, 1 H), 6.61 (dd, J=4.4 Hz, 7.6 Hz, 1 H), 3.69 (d, J=10.0 Hz, 1 H), 3.48 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 3.35 - 3.36 (m, 1 H), 3.30 - 3.31 (m, 1 H), 3.20 - 3.24 (m, 1 H), 2.09 - 2.16 (m, 1 H), 1.88 - 1.95 (m, 1 H)。

【 0 3 3 4 】

実施例 8 7

8 - メチル - 7 , 1 0 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル

【 化 6 1 】



10

20

30

40

50

【 0 3 3 5 】

工程 a

MeCN (5 0 m l) 中の 2 - アミノ - 2 - フェニルプロパン酸 (C A S 番号 5 6 5 - 0 7 - 1 ; 4 . 0 g 、 2 4 . 2 1 ミリモル) の攪拌溶液に、水酸化テトラメチルアンモニウム 1 0 % 水溶液 (2 1 . 8 m l 、 2 4 . 2 1 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液に Boc 無水物 (7 . 9 2 g 、 3 6 . 0 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 4 8 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (2 0 0 m l) に注ぎ、ジエチルエーテル (3 × 2 5 m l) で洗浄した。水層を 5 % クエン酸溶液 (約 7 0 m l) で酸性化し、EtOAc (3 × 3 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニルプロパン酸 (4 . 2 g 、 1 5 . 8 4 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、2 . 1 6 2 分、MS: ES+ 264.28; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.74 (s, 1 H), 7.43 (d, J=8.0 Hz, 2 H), 7.33 (t, J=7.2 Hz, 2 H), 7.26 (t, J=7.2 Hz, 1 H), 7.14 (br s, 1 H), 1.72 (s, 3 H), 1.36 (s, 9 H)。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

10

【 0 3 3 6 】

工程 b

無水THF (1 0 m l) 中のメチル 2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニルプロパン酸 (1 . 1 3 g 、 4 . 2 7 ミリモル) の溶液に、HATU (4 . 8 6 g 、 1 2 . 8 1 ミリモル) 及び DIPEA (2 . 2 m l 、 1 2 . 8 1 ミリモル) を 0 で加えた。反応混合液を 0 で 3 0 分間攪拌した。反応混合液に 3 - アミノ - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (中間体 A、1 g 、 4 . 2 7 ミリモル) を 0 で加えた。得られた反応混合液を室温で 1 6 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (2 0 m l) に注ぎ、DCM (6 × 2 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 5 0 ~ 6 0 & EtOAc) により精製して、1 - ベンジル - 3 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニルプロパンアミド) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (2 . 5 9 g 、 定量的) を得た。LCMS : 方法 1、2 . 0 1 5 分、MS: ES+ 82.28。

20

【 0 3 3 7 】

工程 c

DCM (5 m l) 中の 1 - ベンジル - 3 - (2 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - フェニルプロパンアミド) ピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (1 . 2 g 、 2 . 4 9 ミリモル) の攪拌溶液に、TFA (1 2 m l) を 0 で加えた。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。得られた反応混合液を真空下で濃縮した。得られた残留物を n - ペンタン (3 × 1 0 m l) で粉碎し、高真空下で乾燥した。得られた粗残留物を素早く飽和 NaHCO₃ 溶液に注ぎ、pH 7 ~ 8 になるまで充分攪拌した。得られた混合液を MeOH : DCM (1 : 9、5 × 1 5 m l) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、3 - (2 - アミノ - 2 - フェニルプロパンアミド) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 7 7 6 g 、 2 . 0 3 6 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 3、4 . 1 6 7 分、MS: ES+ 382.05。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

30

40

【 0 3 3 8 】

工程 d

無水THF (1 0 m l) 中の 3 - (2 - アミノ - 2 - フェニルプロパンアミド) - 1 - ベンジルピロリジン - 3 - カルボン酸メチル (0 . 7 7 6 g 、 2 . 0 3 6 ミリモル) (1 0 m l) の溶液に、TBD (0 . 7 0 8 g 、 5 . 0 9 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 1 2 時間攪拌した。得られた反応混合液を水 (2 0 m l) に注ぎ、EtOAc (3 × 4 0 m l) で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル (2 × 1 5 m l) で粉碎し、真空下で乾

50

燥して、2 - ベンジル - 8 - メチル - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 , 10 - ジオン (0 . 380 g、1 . 08 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 1、1 . 586 分、MS: ES+ 350.48。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【 0339 】

工程 e

MeOH (15 ml) 中の 2 - ベンジル - 8 - メチル - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 , 10 - ジオン (0 . 380 g、1 . 08 ミリモル) の攪拌溶液に、酢酸を (2 ml) を室温で加えた。反応混合液に Pd / C (50 % 水分) (65 mg) を室温で加えた。反応混合液を室温で H₂ で 1 . 5 時間バージした。反応混合液をセライトハイフローを通して慎重に濾過した。セライト床を MeOH (2 × 5 ml) で洗浄した。合わせた濾液を真空下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテル (2 × 10 ml) で粉碎し、高真空下で乾燥して、8 - メチル - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 , 10 - ジオン (0 . 384 g、1 . 203 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 3、2 . 338 , 2 . 551 分、MS: ES+ 259.98。この物質をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。

【 0340 】

工程 f

THF : DMF (2 : 1、8 ml) 中の 8 - メチル - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 7 , 10 - ジオン (0 . 384 g、1 . 482 ミリモル) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (0 . 519 g、3 . 764 ミリモル) を室温で加えた。反応混合液を室温で 15 分間攪拌した。反応混合液に臭化シアン (0 . 159 g、1 . 504 ミリモル) を加えた。反応混合液を室温で 45 分間攪拌した。得られた反応混合液を氷冷水 (30 ml) に注いだ。得られた沈殿物を真空下で濾過し、水 (20 ml) で洗浄し、風乾した。得られた固体物質をジエチルエーテル (3 × 10 ml) で粉碎し、高真空下で乾燥して、8 - メチル - 7 , 10 - ジオキソ - 8 - フェニル - 2 , 6 , 9 - トリアザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボニトリル (0 . 148 g、0 . 520 ミリモル) を得た。LCMS : 方法 2 , 2 . 820 , 2 . 907 分、MS: ES+ 285.24, 285.29; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 9.18 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 7.40 - 7.43 (m, 5 H), 3.61 - 3.63 (m, 1 H), 3.33 - 3.51 (m, 2 H), 3.17 - 3.18 (m, 1 H), 1.97 - 2.01 (m, 1 H), 1.81 - 1.85 (m, 1 H), 1.60 (s, 3 H)。

【 0341 】

本発明の化合物の生物学的活性

略語 :

TAMRA カルボキシテトラメチルローダミン

PCR ポリメラーゼ連鎖反応

PBS リン酸緩衝化生理食塩水

EDTA エチレンジアミン四酢酸

トリス 2 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 1 , 3 - プロパンジオール

NP - 40 ノニデット P - 40、オクチルフェノキシポリエトキシエタノール

BSA ウシ血清アルブミン

DMSO ジメチルスルホキシド

【 0342 】

インビトロセザンヌ 1 阻害アッセイ

セザンヌ 1 の発現と精製

セザンヌ 1 構築物を PCR 増幅し、N 末端 FLAG タグを有する pFLAG - CMV - 6 c ベクター (Sigma-Aldrich) にクローニングした。HEK293T 細胞を、TransIT - LT1 トランスフェクション試薬 (Mirus) を製造業者の説明書に従って使用して、FLAG - セザンヌ 1 でトランスフェクトした。トランスフェクションの 48 時間後に細胞を採取した。細胞を PBS で 1 回洗浄し、溶解緩衝液 (50 mM トリス、pH 7 .

5、150 mM NaCl、3 mM EDTA、0.5% NP40、10%グリセロール、5 mMベータメルカプトエタノール、プロテアーゼ阻害剤（コンプリートミニ、Roche）及びホスファターゼ阻害剤（PhosSTOPミニ、Roche）に掻き取った。溶解物を氷上で30分間インキュベートし、4で4000 rpmで10分間遠心分離した。可溶性上清を、低塩緩衝液（20 mMトリス、pH 7.5、150 mM NaCl、0.5 mM EDTA、5 mMのベータメルカプトエタノール）で平衡化したFLAGアフィニティー樹脂（EZView Red ANTI-FLAGM2アフィニティーゲル、Sigma-Aldrich）に加え、4で3時間、回転しながらインキュベートした。樹脂を2000 rpmで2分間遠心分離し、上清を除去した。樹脂を低塩緩衝液で2回洗浄し、高塩緩衝液で（20 mMトリス、pH 7.5、500 mM NaCl、0.5 mM EDTA、5 mMベータメルカプトエタノール、10

プロテアーゼ阻害剤（完全ミニ、Roche）及びホスファターゼ阻害剤（PhosSTOPミニ、Roche）で1回洗浄した。結合したセザンヌ1を溶出するために、溶出緩衝液（10 mMトリス、pH 7.5、150 mM NaCl、0.5 mM EDTA、10%グリセロール、0.5% NP40、5 mMベータメルカプトエタノール、0.15 mg/ml 3xFLAGペプチド（Sigma-Aldrich））を樹脂に加え、4で回転しながら2.5時間インキュベートした。樹脂を4000 rpmで30秒間遠心分離し、精製FLAG-セザンヌ1を含む上清を取り出し、-80で保存した。

【0343】

精製したFLAG-タンパク質を、図1に示すようにSDS-PAGEを使用してBSAに対して、分子量を性状解析した（左側のスケールはキロダルトンである）。

【0344】

セザンヌ1生化学的動態アッセイ

反応は、二重測定で黒色の384ウェルプレート（小容量、Greiner 784076）中で、最終反応容積21 µlで行った。セザンヌ1を反応緩衝液（40 mMトリス、pH 7.5、0.005%ツイーン20、0.5 mg/ml BSA、5 mMベータメルカプトエタノール）で、0、0.001、0.050、0.01、及び0.05 µl/ウェル相当に希釈した。緩衝液は、最適温度、pH、還元剤、塩、インキュベーション時間、及び界面活性剤のために最適化された。反応は、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合したTAMRA標識ペプチド50 nMを蛍光偏光基質として添加することにより開始した。反応物を室温でインキュベートし、2分毎に120分間読み取った。読み取りは、Pherastar Plus（BMG Labtech）で行った。励起540 nm； 発光590 nm。図2は、蛍光偏光アッセイを使用して測定されたセザンヌ1のタンパク質分解活性のグラフを示す。示した種々の量の精製セザンヌ1は、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合したTAMRA標識ペプチドと共にインキュベートされた。

【0345】

セザンヌ1生化学IC₅₀アッセイ

希釈プレートは、96ウェルポリプロピレンV底プレート（Greiner #651201）中で50% DMSOで最終濃度の21倍で調製した（100 µMの最終濃度については2100 µM）。典型的な8点希釈系列は、最終濃度が100、30、10、3、1、0.3、0.1、0.03 µMである。反応は、二重測定で黒色の384ウェルプレート（小容量、Greiner 784076）中で、最終反応容積21 µlで行った。1 µlの50% DMSO又は希釈化合物のいずれかをプレートに加えた。セザンヌ1を反応緩衝液（40 mMトリス、pH 7.5、0.005%ツイーン20、0.5 mg/ml BSA、5 mMベータメルカプトエタノール）で、0.005 µl/ウェル相当に希釈し、10 µlの希釈セザンヌ1を化合物に加えた。酵素及び化合物を室温で30分間インキュベートした。反応は、蛍光偏光基質として、イソペプチド結合を介してユビキチンに結合されたTAMRA標識ペプチドの50 nMの添加により開始された。基質の添加直後、及び室温で2時間のインキュベーション後に、反応を読み取った。読み取りは、Pherastar Plus（BMG Labtech）で行った。励起540 nm； 発光590 nm。

【0346】

セザンヌ 1 生化学 I C 5 0 アッセイにおける例示化合物の活性。

範囲：

$A < 0.1 \mu\text{M}$ 、

$0.1 < B < 1 \mu\text{M}$ 、

$1 < C < 10 \mu\text{M}$ 、

$D > 10 \mu\text{M}$ 。

【表 20 - 1】

Example	IC50 range
1	C
2	C
3	C
4	C
5	C
6	C
7	C
8	C
9	C
10	C
11	C
12	C
13	C
14	C
15	C
16	B
17	C
18	B
19	B
20	C
21	B
22	B
23	B
24	A
25	B
26	B
27	C
28	B
29	C
30	B
31	C
32	C
33	C
34	C
35	C
36	B
37	C
38	C
39	C
40	B
41	B
42	B
43	B

10

20

30

40

50

【表 20 - 2】

Example	IC50 range
44	B
45	B
46	C
47	C
48	B
49	B
50	B
51	B
52	B
53	B
54	B
55	C
56	C
57	B
58	B
59	B
60	B
61	C
62	D
63	C
64	B
65	C
66	B
67	B
68	B
69	B
70	B
71	B
72	B
73	B
74	B
75	B
76	C
77	C
78	C
79	C
80	D
81	C
82	D
83	D
84	D
85	C
86	B

10

20

30

40

【表 2 0 - 3】

Example	IC50 range
87	B
88	C
89	C
90	B
91	C
92	C
93	B
94	B
95	B
96	C
97	B
98	B
99	C
100	B
101	B
102	C
103	B
104	B
105	B
106	C
107	B
108	B
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	B
115	B
116	B
117	B
118	B
119	B
120	B
121	B
122	C
123	B
124	B
125	B
126	B
127	B
128	B
129	B

10

20

30

40

【表 20 - 4】

Example	IC50 range
130	B
131	B
132	B
133	B
134	B
135	A
136	A
137	A
138	B
139	B
140	B
141	C
142	C
143	B
144	B
145	A
146	B
147	C

10

20

【図 1】

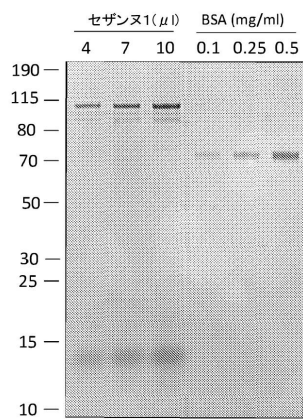
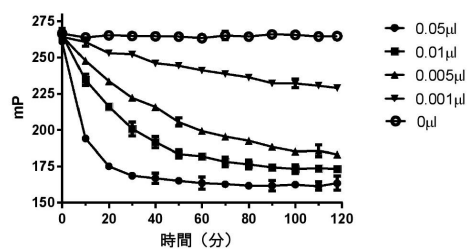


図1:哺乳動物細胞からのFLAG-セザンヌ1の発現と精製

【図 2】

図2:イソペプチド結合基質を使用する化合物の
大量処理スクリーニングのためのセザンヌ1動態アッセイ

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/4545 (2006.01)	A 6 1 K	31/4545
C 0 7 D	498/20 (2006.01)	C 0 7 D	498/20
A 6 1 K	31/5386 (2006.01)	A 6 1 K	31/5386
C 0 7 D	471/20 (2006.01)	C 0 7 D	471/20
A 6 1 K	31/499 (2006.01)	A 6 1 K	31/499
C 0 7 D	487/10 (2006.01)	C 0 7 D	487/10
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1

(74)代理人 100150810

弁理士 武居 良太郎

(74)代理人 100164563

弁理士 佐々木 貴英

(72)発明者 マーク イアン ケンブ

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

(72)発明者 マーティン リー ストックリー

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

(72)発明者 マイケル デイビッド ウッドロー

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

(72)発明者 アリソン ジョーンズ

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

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 2 / 1 2 1 3 6 1 (WO, A 1)

特表 2 0 1 0 - 5 0 2 6 2 0 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus / REGISTRY (STN)