

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-532950(P2019-532950A)

【公表日】令和1年11月14日(2019.11.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-046

【出願番号】特願2019-517227(P2019-517227)

【国際特許分類】

C 07 D 487/04	(2006.01)
C 07 D 498/04	(2006.01)
C 07 D 417/12	(2006.01)
C 07 D 401/12	(2006.01)
C 07 D 403/12	(2006.01)
A 61 K 31/5383	(2006.01)
A 61 K 31/407	(2006.01)
A 61 K 31/427	(2006.01)
A 61 K 31/4439	(2006.01)
A 61 K 31/4184	(2006.01)
A 61 P 35/00	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 25/00	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 P 27/02	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 9/00	(2006.01)
A 61 P 3/00	(2006.01)
A 61 P 25/18	(2006.01)
A 61 P 25/28	(2006.01)
A 61 P 21/00	(2006.01)
A 61 P 25/16	(2006.01)
A 61 P 21/02	(2006.01)
A 61 P 25/14	(2006.01)
A 61 P 9/10	(2006.01)
C 07 D 471/04	(2006.01)

【F I】

C 07 D 487/04	1 3 7
C 07 D 498/04	1 1 2 Q
C 07 D 417/12	C S P
C 07 D 401/12	
C 07 D 403/12	
A 61 K 31/5383	
A 61 K 31/407	
A 61 K 31/427	
A 61 K 31/4439	
A 61 K 31/4184	
A 61 P 35/00	
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 25/00	
A 61 P 35/02	

A 6 1 P	43/00
A 6 1 P	27/02
A 6 1 P	3/10
A 6 1 P	9/00
A 6 1 P	3/00
A 6 1 P	25/18
A 6 1 P	25/28
A 6 1 P	21/00
A 6 1 P	25/16
A 6 1 P	21/02
A 6 1 P	25/14
A 6 1 P	9/10
C 0 7 D	471/04
	1 0 2

【手続補正書】

【提出日】令和2年10月1日(2020.10.1)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

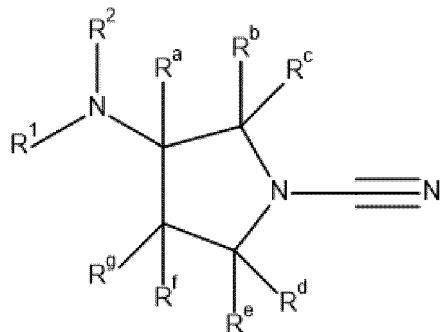
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ミトコンドリア機能不全又は癌に関する障害又は状態の治療における使用のための、式(I)の化合物：

【化1】



(I)

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

R^aは、水素、シアノ及び任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキルから選択され、あるいはR^aは、R^b又はR^cと結合して、任意選択的に置換されたC₃～C₄シクロアルキル環を形成し、

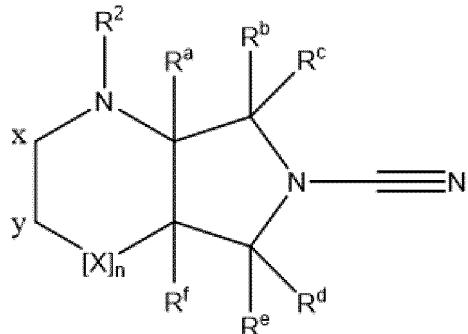
R^b、R^c、R^d及びR^eは、各々独立して、水素、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキル及び1個以上のスピロ環基から選択され、R^bはR^cと結合して、若しくはR^dはR^eと結合して又はR^bはR^aと結合して、任意選択的に置換されたC₃～C₄シクロアルキルを形成し、あるいはR^eはR^fと結合して、任意選択的に置換されたC₃～C₄シクロアルキルを形成し、

R^f及びR^gは、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキル、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルコキシ及びスピロ環基から選択され、R^f及びR^gが結合して又はR^fはR^eと結合して、任意選択的に置換されたC₃～C₄シ

クロアルキルを形成し、あるいはR⁹はR^aと結合して、任意選択的に置換されたC₃～C₄シクロアルキルを形成し、

R¹は、水素及び任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキルから選択され、あるいはR¹は、R⁹と結合して、構造(IA)を形成し、

【化2】



(IA)

nは、0又は1であり、

Xは、O、N(R^h)及びC(Rⁱ)(R^j)から選択され、

x位及びy位は、任意選択的に置換されてもよく、

R^hは、水素、C(O)R'、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキル、及び任意選択的に置換された3～6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から選択され、

R'は、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキル、及び任意選択的に置換された3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキル環から選択され、

Rⁱ及びR^jは、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキル、任意選択的に置換されたC₁～C₃アルコキシ、及び任意選択的に置換された3～6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から選択され、

XがO又はN(R^h)である場合、R'はフルオロ又は任意選択的に置換されたC₁～C₃アルコキシではなく、

R²は、非置換であってもよいし又は1個以上の同じでも若しくは異なってもよいQ^{1a}及びQ^{1b}-R³から選択される基で置換されてもよい、5～10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール若しくはアリール環であり、

Q^{1a}は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシリル、SR⁶、NR⁶R⁷、CONR⁶R⁷、C₀～C₃-アルキレン-NR⁶COR⁷、NR⁶CONR⁷R⁸、COR⁶、C(O)OR⁶、SO₂R⁶、SO₂NR⁶R⁷、NR⁶SO₂R⁷、NR⁶SO₂NR⁷R⁸、NR⁶C(O)OR⁷、任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキル、任意選択的に置換されたC₁～C₆アルコキシ、及び任意選択的に置換されたC₂～C₆アルケニルから選択され、

Q^{1b}は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、OR⁹、SO、SO₂、CO、C(O)O、C₀～C₃アルキレン-C(O)NR⁶-C₀～C₃アルキレン、C₀～C₃アルキレン-NR⁶-C₀～C₃アルキレン、C₀～C₃アルキレン-NR⁶C(O)-C₀～C₃アルキレン、NR⁶CONR⁷、SO₂NR⁶、NR⁶SO₂、NR⁶SO₂NR⁷、NR⁶C(O)O、NR⁶C(O)OR⁹、任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキレン、及び任意選択的に置換されたC₂～C₆アルケニレンから選択され、

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

R⁶、R⁷及びR⁸は、各々独立して、水素及び任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキルから選択され、

R⁹は、任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキレンであり、

R^3 は、非置換であってもよいし、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 $S\ R^{10}$ 、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニル、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $Q^{2a} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - O - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - S - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CONR^{11} - Q^{2a} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - COR^{10}$ 、 $Q^{2a} - CO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}COR^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}C(O)O$ 、 R^{11} 、 $Q^{2a} - NR^{10}C(O)O - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO_2R^{10}$ 、 $Q^{2a} - SO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - CONR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CONR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - CO_2R^{10}$ 、 $Q^{2a} - CO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、及び $Q^{2a} - NR^{10}SO_2NR^{11} - Q^{2b} - R^{13}$ から各々独立して選択される1個以上の置換基で置換されてもよく、

Q^{2a} 及び Q^{2b} は、各々独立して、共有結合、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、及び任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンから選択され、

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、各々独立して、水素及び任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され

R^{13} は、任意選択的に置換されたヘテロシクリル、任意選択的に置換されたヘテロアリール、任意選択的に置換されたアリール、及び任意選択的に置換されたシクロアルキルから選択される）であって、

前記ミトコンドリア機能不全に関する障害又は状態が、パーキンソン病、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病、虚血症、脳卒中、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症、シヌクレイン、パーキン及びPIN1の変異に関連するパーキンソン病、及びパーキンが変異している常染色体劣性若年性パーキンソン病から選択される神経変性疾患；多発性硬化症；ミトコンドリア脳症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群；レーベル遺伝性視神経症；ダノン病；糖尿病；糖尿病性腎症；代謝障害；心不全；心筋梗塞を引き起こす虚血性心疾患；精神疾患；統合失調症、多発性スルファターゼ欠損症；ムコリピドーシスI I；ムコリピドーシスI I I；ムコリピドーシスI V；G M I - ガングリオシドーシス；神経セロイドリポフスチン症；アルパーズ病；バース症候群；ベータ酸化欠損；カルニチン-アシル-カルニチン欠乏症；カルニチン欠乏症；クレアチニン欠乏症候群；コエンザイムQ10欠損症；複合体I欠損症；複合体II欠損症複合体I I I欠損症；複合体I V欠損症；複合体V欠損症；COX欠損症；慢性進行性外眼筋麻痺症候群；C P T I 欠損症；C P T I I 欠損症；グルタル酸尿症I I型；カーンズ・セイヤー症候群；乳酸アシドーシス；長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症；リー病又は症候群；致死性小児心筋症；ルフト病；グルタル酸尿症I I型；中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症；ミオクローヌステンカン症候群・赤色ぼろ線維症候群；ミトコンドリア細胞変性；ミトコンドリア劣性運動失調症候群；ミトコンドリアDNA枯渇症候群；筋神経胃腸障害及び脳症；ピアソン症候群；ピルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；ピルビン酸カルボキシラーゼ欠損症；POLG変異；中／短鎖3-ヒドロキシアシル-CoAデヒドロゲナーゼ欠損症；極長鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症；認知機能及び筋力の年齢依存性の低下から選択され、そして

前記癌が、乳癌、卵巣癌、前立腺癌、肺癌、腎臓癌、胃癌、結腸癌、精巣癌、頭頸部癌、膵臓癌、脳腫瘍、メラノーマ、骨腫瘍、組織器官の癌、血液細胞の癌、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、大腸癌、非小細胞肺癌、アポトーシス経路が調節不全である癌、及びBCL-2ファミリーのタンパク質が変異している又は過剰発現若しくは過少発現している癌から選択される、医薬組成物。

【請求項2】

式中、 R^a は、水素、シアノ及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

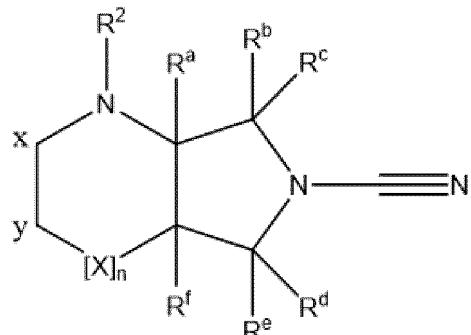
R^b 、 R^c 、 R^d 及び R^e は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

R^f 及び R^g は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル及び $C_1 \sim$

C_3 アルコキシから選択され、

R^1 は、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、又は R^1 は、 R^9 と結合して、構造(I A)を形成し、

【化3】



(I A)

n は、0又は1であり、

Xは、O、N(R^h)及びC(R^i)(R^j)から選択され、

x位及びy位は、非置換であってもよいし、又は各々、 $C_1 \sim C_3$ アルキルによって独立して置換されてもよく、

R^h は、水素、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、C(O) $C_1 \sim C_3$ アルキル、及び3~6員の単環式ヘテロアリール、アリール、ヘテロシクリル又はシクロアルキル環から選択され、

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

XがO又はN(R^h)である場合、 R^f はフルオロ又は $C_1 \sim C_3$ アルコキシではなく、

R^2 は、非置換であってもよいし又は1個以上の同じでも若しくは異なってもよい Q^{1a} 及び $Q^{1b} - R^3$ から選択される基で置換されてもよい、5~10員の単環式若しくは二環式ヘテロアリール若しくはアリール環であり、

Q^{1a} は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^6 、 NR^6R^7 、 $CONR^6R^7$ 、 $C_0 \sim C_3$ -アルキレン-N R^6COR^7 、 $NR^6CONR^7R^8$ 、 COR^6 、 $C(O)O$ R^6 、 SO_2R^6 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 $NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^6C(O)O$ R^7 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ及び $C_2 \sim C_6$ アルケニルから選択され、

Q^{1b} は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、 OR^9 、 SO 、 SO_2 、 CO 、 $C(O)O$ 、 $C_0 \sim C_3$ アルキレン-C(O)NR⁶-C₀~C₃アルキレン、C₀~C₃アルキレン-NR⁶-C₀~C₃アルキレン、C₀~C₃アルキレン-NR⁶C(O)-C₀~C₃アルキレン、NR⁶CONR⁷、SO₂NR⁶、NR⁶SO₂、NR⁶SO₂NR⁷、NR⁶C(O)O、NR⁶C(O)OR⁹、C₁~C₆アルキレン及びC₂~C₆アルケニレンから選択され、

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

R^6 、 R^7 及び R^8 は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^9 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンであり、

R^3 は、非置換であってもよいし、又はハロ、シアノ、オキソ、ニトロ、ヒドロキシル、 SR^{10} 、 $C_1 \sim C_6$ 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、 $Q^{2a} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - O - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - S - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CONR^{11} - Q^{2a} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - N R^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - COR^{10}$ 、 $Q^{2a} - CO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}COR^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}C(O)O - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO_2R^{10}$ 、 $Q^{2a} - SO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - CONR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CONR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - CO_2R^{10}$ 、 $Q^{2a} - CO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2$

R^{11} 、 $Q^{2a} - N R^{10} S O_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - N R^{10} S O_2 N R^{11} R^{12}$ 、及び $Q^{2a} - N R^{10} S O_2 N R^{11} - Q^{2b} - R^{13}$ から各々独立して選択される1個以上の置換基で置換されてもよく、

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

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択され、

R^{13} は、3～10員の単環式若しくは二環式ヘテロシクリル、ヘテロアリール、シクロアルキル又はアリール環である、

請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及び R^j は、各々独立して、水素及びメチルから選択される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、 R^h 、 R^i 及び R^j は、各々、水素である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

R^1 は、水素及びメチルから選択される、請求項1～4の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項6】

式中、 R^1 は、 R^9 と結合して、構造(I A)を形成し、

n は、0又は1であり、

X は、O、N(R^h)及びC(R^i)(R^j)から選択され、

x 位及び y 位は、非置換であってもよいし、又は各々、メチルによって独立して置換されてもよく、

R^h は、水素、メチル及びアセチルから選択され、

R^i 及び R^j は、各々独立して、水素及びメチルから選択される、

請求項1～4の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項7】

X は、O及び $C H_2$ から選択され、

x 位及び y 位は、非置換である、請求項6に記載の医薬組成物。

【請求項8】

R^2 は、アリール、及び窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む5～10員の単環式又は二環式ヘテロアリールから選択され、 R^2 は、非置換であるか、又は1～4個の同じでも若しくは異なってもよい Q^{1a} 及び $Q^{1b} - R^3$ から選択される基で置換された、請求項1～7の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項9】

R^2 は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル及びチアゾリルから選択され、 R^2 は、非置換であるか、又は1～2個の同じでも若しくは異なってもよい Q^{1a} 及び $Q^{1b} - R^3$ から選択される基で置換された、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

(i) m は0であり、 Q^1 は、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、 $C_1 \sim C_3$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシ及び $C_1 \sim C_3$ ハロアルコキシから選択され、あるいは

(ii) m は1であり、 Q^1 は、共有結合である、請求項1～9の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項11】

R^3 は、アリール、及び窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む、5～10員の単環式又は二環式ヘテロアリールから選択され、 R^3 は、非置換であるか、又はシアノで置換された、請求項1～10の何れか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 2】

1 - フェニルヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (6 - フェニルピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (6 - フルオロベンゾ [d] チアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (4 - フェニルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (5 - フェニルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (6 - フェニルピリジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (4 - フェニルピリミジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(3 a S , 6 a S) - 1 - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a R) - 4 - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

1 - (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) オクタヒドロ - 6 H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - カルボニトリル、

3 - ((5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (メチル (5 - フェニルチアゾール - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

3 - (メチル (5 - フェニルピリジン - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

(3 a R , 6 a R) - 1 - (6 - (トリフルオロメトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - カルボニトリル、

2 - ((3 a R , 6 a R) - 5 - シアノヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 1 (2 H) - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 6 - カルボニトリル、

(3 a R , 6 a R) - 1 - (6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] ピロール - 5 (1 H) - カルボニトリル、

(R) - 3 - (メチル (6 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) アミノ) ピロリジン - 1 - カルボニトリル、

r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (2 ' - シアノ - [3 , 4 ' - ビピリジン] - 6 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (2 ' - シアノ - [3 , 4 ' - ビピリジン] - 6 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a S , 7 a R) - 4 - (6 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

(4 a R , 7 a S) - 4 - (6 - (2 - シアノピリジン - 4 - イル) ピリダジン - 3 - イル) ヘキサヒドロピロロ [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (5 - (3 - シアノフェニル) ピリジン - 6 - イル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (5 - (3 - シアノフェニル) ピリミジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (5 - (3 - シアノフェニル) ピラジン - 2 - イル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (4 - シアノ - [2 , 3 ' - ピピリジン] - 6 ' - イル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

及び

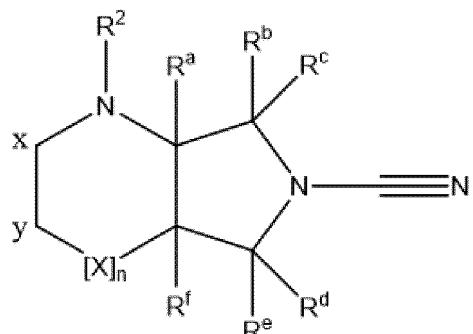
r a c - (4 a R , 7 a S) - 4 - (2 - シアノ - [2 , 3 ' - ピピリジン] - 6 ' - イル) ヘキサヒドロピロ口 [3 , 4 - b] [1 , 4] オキサジン - 6 (2 H) - カルボニトリル、

から選択される式 (I) の化合物、それらの互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

(I A) である式 (I) の化合物：

【化 4】



(I A)

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

R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、X、n、x、y 及び R² は、請求項 1 ~ 11 の何れか一項に記載の通りである、(I A) である)。

【請求項 14】

R² は、アリール、及び窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 6 員の単環式又は 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環から選択され、

R² は、非置換であるか、又は

(i) ハロ、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ ハロアルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ、及び C₁ ~ C₃ ハロアルコキシ、並びに

(i i) フェニル、及び窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 6 員の単環式ヘテロアリール (ここで、フェニル又はヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロ、シアノ、C₁ ~ C₃ アルキル、C₁ ~ C₃ ハロアルキル、C₁ ~ C₃ アルコキシ及び C₁ ~ C₃ ハロアルコキシから選択される基で置換される)

から選択される基で置換された、請求項 13 に記載の式 (I A) の化合物。

【請求項 15】

R² は、非置換であるか、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む、5 ~ 6 員の単環式若しくは 9 ~ 10 員の二環式ヘテロアリール環で置

換された、請求項 1 4 に記載の式 (I A) の化合物。

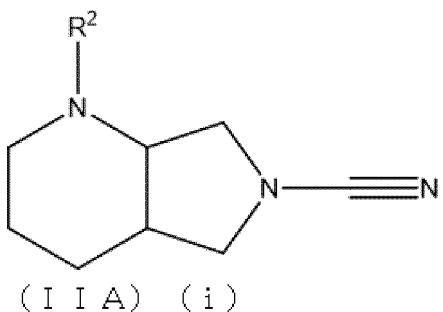
【請求項 1 6】

R^2 は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアゾリル及び任意選択的にフェニルから選択され、 R^2 は、非置換であるか、又はフルオロ、シアノ、メトキシ、 $C F_3$ 、 $O C F_3$ 、フェニル、ピリジニル、シアノフェニル及びシアノピリジニルから選択される 1 個の基によって置換された、請求項 1 4 又は 1 5 に記載の式 (I A) の化合物。

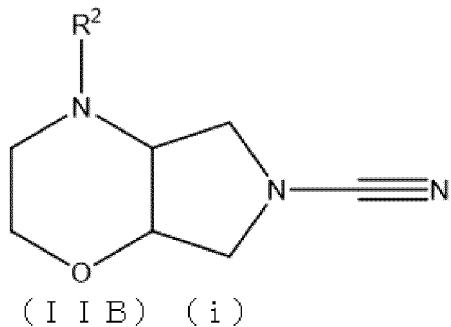
【請求項 1 7】

(I I A) (i)、(I I B) (i) 及び (I I C) (i) から選択される請求項 1 3 ~ 1 6 の何れか一項に記載の式 (I A) の化合物：

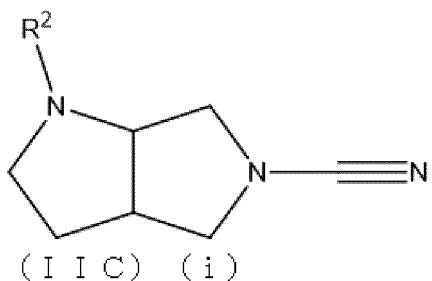
【化 5】



【化 6】



【化 7】

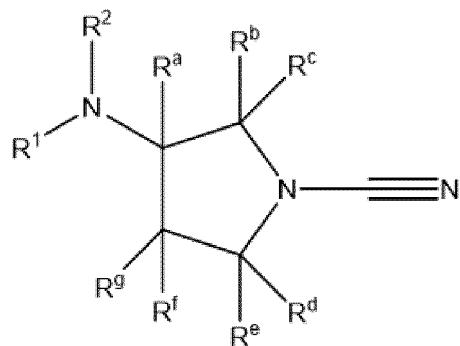


、その互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 1 8】

(I B) である式 (I) の化合物：

【化 8】



(I B)

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

R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g 、及び R^2 は、請求項1～11の何れか一項に記載の通りであり、 R^1 は、水素及び C_1 ～ C_3 アルキルから選択される）。

【請求項 19】

R^2 は、アリール、及び窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む、5～6員の单環式又は9～10員の二環式ヘテロアリール環から選択され、非置換であるか、又は

(i) ハロ、シアノ、 C_1 ～ C_3 アルキル、 C_1 ～ C_3 ハロアルキル、 C_1 ～ C_3 アルコキシ及び C_1 ～ C_3 ハロアルコキシ、並びに

(i i) フェニル、及び窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～3個のヘテロ原子を含む、5～6員の单環式ヘテロアリール（ここで、フェニル又はヘテロアリール環は、非置換であるか、又はハロ、シアノ、 C_1 ～ C_3 アルキル、 C_1 ～ C_3 ハロアルキル、 C_1 ～ C_3 アルコキシ及び C_1 ～ C_3 ハロアルコキシから選択される基で置換される）

から選択される基で置換された、請求項18に記載の式(I B)の化合物。

【請求項 20】

R^2 は、非置換であるか、又は窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個のヘテロ原子を含む、5～6員の单環式若しくは9～10員の二環式ヘテロアリール環で置換された、請求項19に記載の式(I B)の化合物。

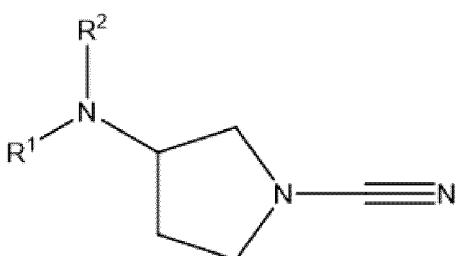
【請求項 21】

R^2 は、ベンゾイミダゾリル、ピリジニル及びチアゾリルから選択され、 R^2 は、非置換であるか、又はフルオロ、シアノ、メトキシ、 CF_3 、 $O CF_3$ 、フェニル、ピリジニル、シアノフェニル及びシアノピリジニルから選択される1個の $Q^1 (R^3)_m$ 基によって置換された、請求項20に記載の式(I B)の化合物。

【請求項 22】

(I B) (i) である請求項18～21の何れか一項に記載の式(I B)の化合物：

【化 9】



(I B) (i)

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

【請求項 23】

医薬として使用するための請求項 1 2 ~ 2 2 の何れか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

請求項 1 2 ~ 2 2 の何れか一項に記載の化合物を 1 つ以上の薬学的に許容される賦形剤とともに含む、医薬組成物。