

【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 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 417/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383 (2006.01)

A 6 1 K 31/407 (2006.01)

A 6 1 K 31/427 (2006.01)

A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/4184 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 27/02 (2006.01)

A 6 1 P 3/10 (2006.01)

A 6 1 P 9/00 (2006.01)

A 6 1 P 3/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 21/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 21/02 (2006.01)

A 6 1 P 25/14 (2006.01)

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 3 7

C 0 7 D 498/04 1 1 2 Q

C 0 7 D 417/12 C S P

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 403/12

A 6 1 K 31/5383

A 6 1 K 31/407

A 6 1 K 31/427

A 6 1 K 31/4439

A 6 1 K 31/4184

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 1 0 5

A 6 1 P 25/00

A 6 1 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

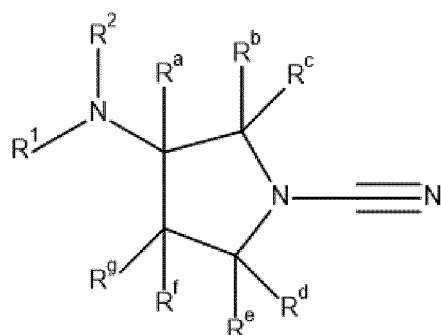
【補正の内容】

【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：

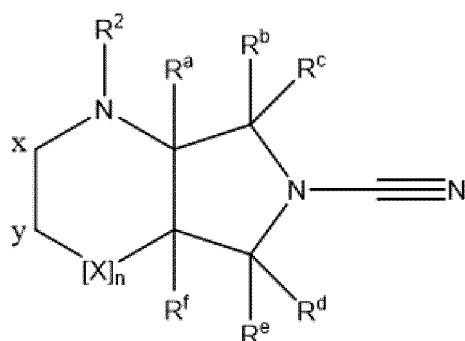
【化1】



クロアルキルを形成し、あるいは  $R^g$  は  $R^a$  と結合して、任意選択的に置換された  $C_3 \sim C_4$  シクロアルキルを形成し、

$R^1$  は、水素及び任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキルから選択され、あるいは  $R^1$  は、 $R^g$  と結合して、構造 (I A) を形成し、

【化 2】



(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、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  $C_1 \sim C_3$  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  $C_1 \sim C_3$  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、

$R^i$  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  $C_1 \sim C_3$  アルキル、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_3$  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、 $R^f$  はフルオロ又は任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_3$  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- $NR^6COR^7$ 、 $NR^6CONR^7R^8$ 、 $COR^6$ 、 $C(O)OR^6$ 、 $SO_2R^6$ 、 $SO_2NR^6R^7$ 、 $NR^6SO_2R^7$ 、 $NR^6SO_2NR^7R^8$ 、 $NR^6C(O)OR^7$ 、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、及び任意選択的に置換された  $C_2 \sim C_6$  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- $C(O)NR^6$ - $C_0 \sim C_3$  アルキレン、 $C_0 \sim C_3$  アルキレン- $NR^6$ - $C_0 \sim C_3$  アルキレン、 $C_0 \sim C_3$  アルキレン- $NR^6C(O)$ - $C_0 \sim C_3$  アルキレン、 $NR^6CONR^7$ 、 $SO_2NR^6$ 、 $NR^6SO_2$ 、 $NR^6SO_2NR^7$ 、 $NR^6C(O)O$ 、 $NR^6C(O)OR^9$ 、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、

$R^3$  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、

$R^9$  は、任意選択的に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンであり、

$R^{13}$ 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、 $SR^{10}$ 、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、 $Q^{2a} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - O - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - S - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CONR^{11}R^{12}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CONR^{11} - Q^{2a} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - COR^{10}$ 、 $Q^{2a} - CO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}COR^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}CO - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}C(O)OR^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}C(O)O - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO_2R^{10}$ 、 $Q^{2a} - SO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - CONR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - CONR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - CO_2R^{10}$ 、 $Q^{2a} - CO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $Q^{2a} - SO_2NR^{10} - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、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PINK1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II；ムコリピドーシスIII；ムコリピドーシスIV；GM1-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II欠損症；複合体IV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；CPT II欠損症；CPT III欠損症；グルタル酸尿症II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II型；中鎖アシルCoAデヒドロゲナーゼ欠損症；ミオクロヌステんかん症候群・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；ビルビン酸デヒドロゲナーゼ欠損症；ビ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、

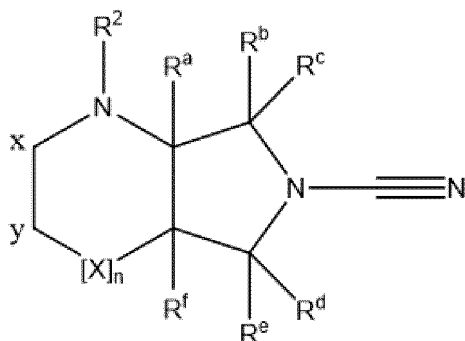
$R^b$ 、 $R^c$ 、 $R^d$ 及び $R^e$ は、各々独立して、水素及び $C_1 \sim C_3$ アルキルから選択され、

$R^f$ 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<sub>3</sub>アルコキシから選択され、

R<sup>1</sup>は、水素及びC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルから選択され、又はR<sup>1</sup>は、R<sup>9</sup>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<sup>h</sup>)及びC(R<sup>i</sup>)(R<sup>j</sup>)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<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキルによって独立して置換されてもよく、

R<sup>h</sup>は、水素、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C(O)C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>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<sup>i</sup>及びR<sup>j</sup>は、各々独立して、水素、フルオロ、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>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<sup>h</sup>)である場合、R<sup>f</sup>はフルオロ又はC<sub>1</sub>~C<sub>3</sub>アルコキシではなく、

R<sup>2</sup>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<sup>1a</sup>及びQ<sup>1b</sup>-R<sup>3</sup>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<sup>1a</sup>は、オキソ、ハロ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシル、SR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、CONR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>-アルキレン-NR<sup>6</sup>COR<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、COR<sup>6</sup>、C(O)OR<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>R<sup>6</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>7</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニルから選択され、

Q<sup>1b</sup>は、共有結合、酸素原子、硫黄原子、OR<sup>9</sup>、SO、SO<sub>2</sub>、CO、C(O)O、C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-C(O)NR<sup>6</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>6</sup>-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン-NR<sup>6</sup>C(O)-C<sub>0</sub>~C<sub>3</sub>アルキレン、NR<sup>6</sup>CONR<sup>7</sup>、SO<sub>2</sub>NR<sup>6</sup>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>、NR<sup>6</sup>SO<sub>2</sub>NR<sup>7</sup>、NR<sup>6</sup>C(O)O、NR<sup>6</sup>C(O)OR<sup>9</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレン及びC<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニレンから選択され、

R<sup>3</sup>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<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>及びR<sup>8</sup>は、各々独立して、水素及びC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルから選択され、

R<sup>9</sup>は、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキレンであり、

R<sup>3</sup>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<sup>10</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>~C<sub>6</sub>アルキニル、Q<sup>2a</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-O-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-S-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-SO-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>R<sup>12</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>CONR<sup>11</sup>-Q<sup>2a</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-COR<sup>10</sup>、Q<sup>2a</sup>-CO-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>COR<sup>11</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>CO-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>C(O)O-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-SO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、Q<sup>2a</sup>-SO<sub>2</sub>-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-CONR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、Q<sup>2a</sup>-CONR<sup>10</sup>-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-CO<sub>2</sub>R<sup>10</sup>、Q<sup>2a</sup>-CO<sub>2</sub>-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>R<sup>11</sup>、Q<sup>2a</sup>-SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>-Q<sup>2b</sup>-R<sup>13</sup>、Q<sup>2a</sup>-NR<sup>10</sup>SO<sub>2</sub>

$R^{11}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2 - Q^{2b} - R^{13}$ 、 $Q^{2a} - NR^{10}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、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、 $C_1 \sim C_6$ 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、 $R^g$ と結合して、構造（ＩＡ）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 $CH_2$ 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 12】

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、

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

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

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

rac - (4aR, 7aS) - 4 - (4 - シアノ - [2, 3' - 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(2H) - カルボニトリル、

及び

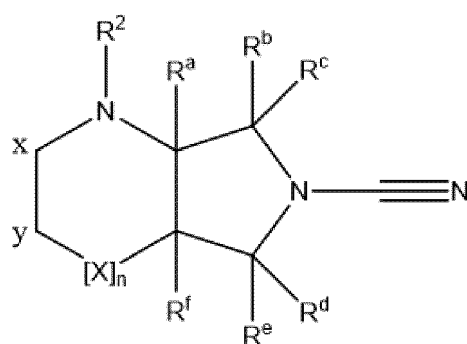
rac - (4aR, 7aS) - 4 - (2 - シアノ - [2, 3' - ビピリジン] - 6' - イル)ヘキサヒドロピロロ[3, 4 - b][1, 4]オキサジン - 6(2H) - カルボニトリル、

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】

(IA)である式(I)の化合物：

【化4】



(IA)

、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<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、R<sup>c</sup>、R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>、R<sup>f</sup>、X、n、x、y 及び R<sup>2</sup>は、請求項1～11の何れか一項に記載の通りである、(IA)である）。

【請求項14】

R<sup>2</sup>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、

R<sup>2</sup>は、非置換であるか、又は

(i) ハロ、シアノ、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルコキシ、並びに

(ii) 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、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>アルコキシ及びC<sub>1</sub>～C<sub>3</sub>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)の化合物。

【請求項15】

R<sup>2</sup>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 14 に記載の式 (I A) の化合物。

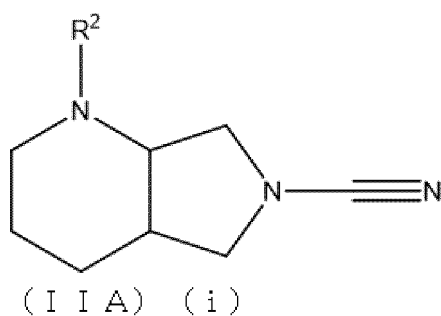
【請求項 16】

$R^2$  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、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、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 14 又は 15 に記載の式 (I A) の化合物。

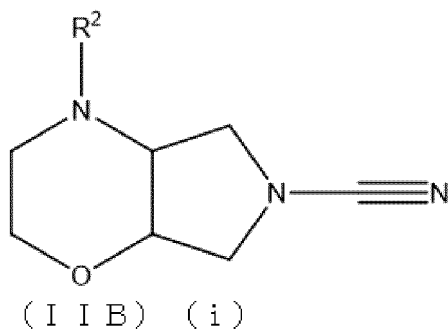
【請求項 17】

(I I A) (i)、(I I B) (i) 及び (I I C) (i) から選択される請求項 13 ~ 16 の何れか一項に記載の式 (I A) の化合物：

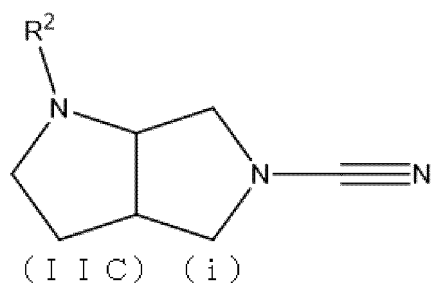
【化 5】



【化 6】



【化 7】

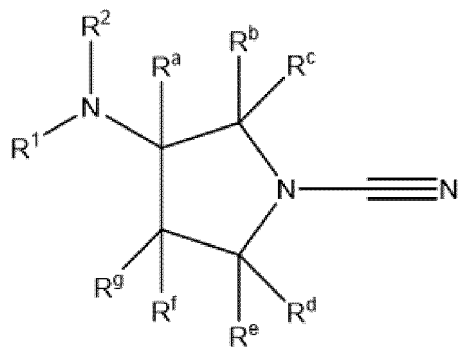


、その互変異性体、又は前記化合物若しくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩。

【請求項 18】

(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 $C_1 \sim C_3$ 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、非置換であるか、又は

(i) 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、並びに

(ii) 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、 $C_1 \sim C_3$ 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 19 に記載の式 (I B) の化合物。

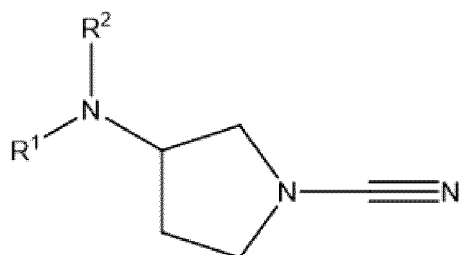
## 【請求項 21】

$R^2$ 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、 $CF_3$ 、 $OCF_3$ 、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。