

【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4年4月22日(2022.4.22)

【国際公開番号】WO2019/204537

【公表番号】特表2021-522206(P2021-522206A)

【公表日】令和3年8月30日(2021.8.30)

【出願番号】特願2020-558018(P2020-558018)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

10

A 6 1 P 2 5 / 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 5 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 5 / 2 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 5 / 1 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 9 / 1 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 5 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 7 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

20

A 6 1 P 1 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 3 / 1 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 / 1 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 1 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 3 1 / 0 4 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 / 1 8 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 1 7 / 0 6 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 P 2 7 / 0 2 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

A 6 1 K 3 1 / 5 5 3 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

30

C 0 7 D 5 1 9 / 0 0 ( 2 0 0 6 . 0 1 )

【 F I 】

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4 1 3 8

A 6 1 P 2 5 / 1 6

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 2 5 / 2 8

A 6 1 P 3 / 0 0

A 6 1 P 2 1 / 0 4

A 6 1 P 2 5 / 1 4

A 6 1 P 9 / 1 0

40

A 6 1 P 2 5 / 0 2

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 3 7 / 0 6

A 6 1 P 1 7 / 0 2

A 6 1 P 1 3 / 1 2

A 6 1 P 1 / 1 6

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 3 1 / 0 4

A 6 1 P 2 9 / 0 0

A 6 1 P 1 / 1 8

50

A 6 1 P 17/06

A 6 1 P 27/02

A 6 1 K 31/553

C 0 7 D 519/00 3 0 1

C 0 7 D 519/00 C S P

## 【手続補正書】

【提出日】令和4年4月14日(2022.4.14)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

10

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

その物理化学的特性及びインビトロにおけるRIP1キナーゼ阻害活性のデータと共に、本発明の例示的な化合物を表1に提供する。各表の最初の列の「方法」とは、上記実施例に示したとおり各化合物を調製するために用いた合成方法を指す。特定の実施例では、特定の立体異性体についてのキラルカラム保持時間(分)を提供する。特に指定しない限り、各構造に示す立体化学は、単一の立体異性体の相対配置を表し、そして、絶対配置(すなわち、「R」及び/又は「S」)は任意で割り当てられる。幾つかの実施態様では、方法が立体異性体の分離を含むと記載されている場合、表1の化合物の単一の立体異性体が提供される。

20

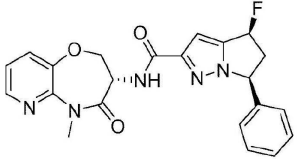
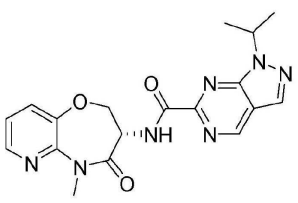
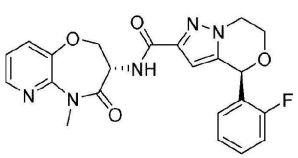
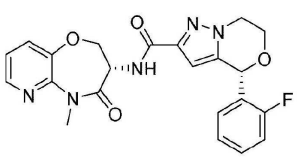
30

40

50

【表 2】

表 1

実施例番号 Ki (μM)	構造	立体		MS (m/z) 保持時間
実施例1 0.0052		単一の未知の 立体異性体	(4S, 6S)-4-フルオロ-6-フェニル-N-[(3S)-5-メチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル]-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-2-カルボキサミド	422.1 0.863分
実施例2 0.014		単一の既知の 立体異性体	1-イソプロピル-N-[(3S)-5-メチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル]ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド	382.2 0.958分
実施例3 0.024		単一の未知の 立体異性体	(4S)-4-(2-フルオロフェニル)-N-[(3S)-5-メチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキサミド	438.1 0.844分
実施例4 0.950		単一の未知の 立体異性体	(4R)-4-(2-フルオロフェニル)-N-[(3S)-5-メチル-4-オキソ-2,3-ジヒドロピリド[3,2-b][1,4]オキサゼピン-3-イル]-6,7-ジヒドロ-4H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-2-カルボキサミド	438.1 0.840分

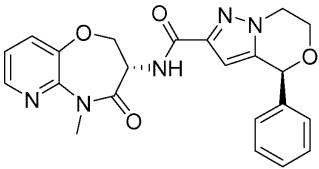
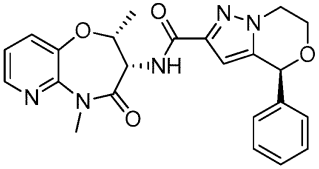
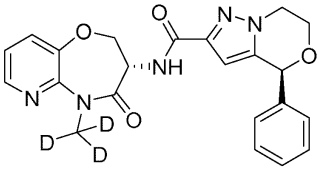
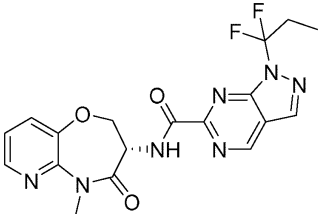
10

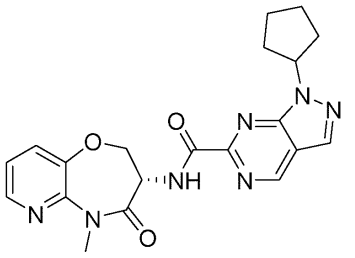
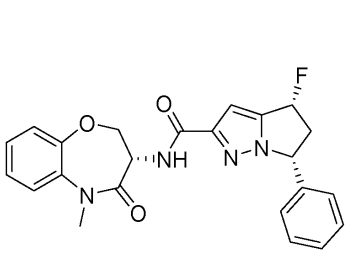
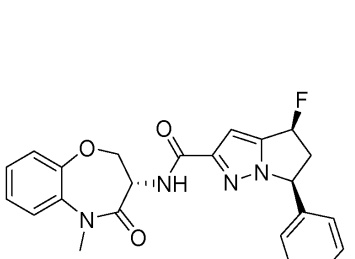
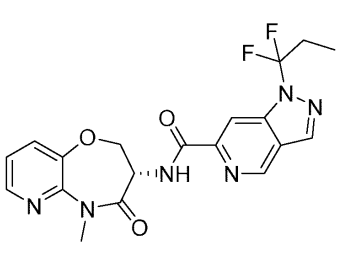
20

30

40

50

<p>実施例5 0.019</p>		<p>単一の未知の 立体異性体</p>	<p>(4S)-4-フェニル-N- [(3S)-5-メチル-4-オキ ソ-2,3-ジヒドロピリ ド[3,2-b][1,4]オキサゼピ ン-3-イル]-6,7-ジヒド ロ-4H-ピラゾロ[5,1- c][1,4]オキサジン-2- カルボキサミド</p>	<p>420.2 1.105分</p>	10
<p>実施例6 0.007</p>		<p>単一の既知の 立体異性体</p>	<p>(4S)-4-フェニル-N- [(2R,3S)-2,5-ジメチル- 4-オキソ-2,3-ジヒドロ ピリド[3,2-b][1,4]オキ サゼピン-3-イル]-6,7- ジヒドロ-4H-ピラゾロ [5,1-c][1,4]オキサジン -2-カルボキサミド</p>	<p>420.2 1.015分</p>	20
<p>実施例7 0.028</p>		<p>単一の既知の 立体異性体</p>	<p>(4S)-4-フェニル-N- [(3S)-4-オキソ-5-(トリ ジュウテリオメチル)- 2,3-ジヒドロピリ ド[3,2-b][1,4]オキサゼピ ン-3-イル]-6,7-ジヒド ロ-4H-ピラゾロ[5,1- c][1,4]オキサジン-2- カルボキサミド</p>	<p>423.0 0.885分</p>	30
<p>実施例8 0.018</p>		<p>単一の既知の 立体異性体</p>	<p>1-(1,1-ジフルオロプロ ピル)-N-[(3S)-5-メチル -4-オキソ-2,3-ジヒド ロピリド[3,2-b][1,4]オキ サゼピン-3-イル]ピラゾ ロ[3,4-d]ピリミジン-6- カルボキサミド</p>	<p>418.1 0.865分</p>	40

<p>実施例9 0.011</p>		<p>単一の既知の 立体異性体</p>	<p>1-シクロペンチル-N- [(3S)-5-メチル-4-オキ ソ-2,3-ジヒドロピリド [3,2-b][1,4]オキサゼピ ン-3-イル]ピラゾロ [3,4-d]ピリジン-6- カルボキサミド</p>	<p>408.2 1.691分</p>	10
<p>実施例10 5.4</p>		<p>単一の未知の 立体異性体</p>	<p>(4R,6R)-4-フルオロ-6- フェニル-N-[(3S)-5-メ チル-4-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1,5-ベンゾオキサ ゼピン-3-イル]-5,6-ジ ヒドロ-4H-ピロロ[1,2- b]ピラゾール-2-カルボ キサミド</p>	<p>421.1 0.915分</p>	20
<p>実施例11 0.0044</p>		<p>単一の未知の 立体異性体</p>	<p>(4S,6S)-4-フルオロ-6- フェニル-N-[(3S)-5-メ チル-4-オキソ-2,3-ジヒ ドロ-1,5-ベンゾオキサ ゼピン-3-イル]-5,6-ジ ヒドロ-4H-ピロロ[1,2- b]ピラゾール-2-カルボ キサミド</p>	<p>421.1 0.895分,</p>	30
<p>実施例12 0.005</p>		<p>単一の既知の 立体異性体</p>	<p>1-(1,1-ジフルオロプロ ピル)-N-[(3S)-5-メチル -4-オキソ-2,3-ジヒドロ ピリド[3,2-b][1,4]オキ サゼピン-3-イル]ピラゾ ロ[4,3-c]ピリジン-6-カ ルボキサミド</p>	<p>417.2 1.072分,</p>	40

## 【 手 続 補 正 2 】

【 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

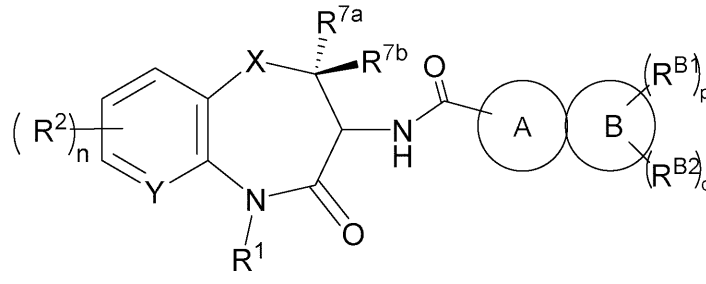
【 補 正 の 内 容 】

【 特 許 請 求 の 範 囲 】

【 請 求 項 1 】

式 I の 化 合 物 :

## 【化 6 5】



(I)

10

—又はその薬学的に許容し得る塩（式中：—

R<sup>1</sup>は、水素、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、及びCD<sub>3</sub>からなる群から選択され；

各R<sup>2</sup>は、独立して、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>チオアルキル、シアノ、フェニル、ベンジル、CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル、C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアリアル、CH<sub>2</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアリアル)、及びCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>ヘテロアリアル)からなる群から選択され；

20

nは、0、1、又は2であり；

Xは、O、S、S(O)、SO<sub>2</sub>、CH<sub>2</sub>、CH(CH<sub>3</sub>)、C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、CF<sub>2</sub>、及びCHCF<sub>3</sub>からなる群から選択され；

Yは、N又はCであり；

A環及びB環は、縮合して、多環式環系を形成し、

前記A環は、

(i) その唯一のヘテロ原子として、(a) 2若しくは3個の窒素原子、(b) 1個の窒素原子及び1個の酸素原子、又は(c) 1個の窒素原子及び1個の硫黄原子を有する5員複素環式芳香環；あるいは

(ii) その唯一のヘテロ原子として1~3個の窒素原子を有する6員複素環式芳香環；

30

のいずれかであり、

前記A環は、場合により、炭素原子において、フルオロ、クロロ、メチル、及びトリフルオロメチルからなる群から選択される1個の置換基によって置換されており；そして、

前記B環は、5~7員の炭素環式環、5~7員の複素環式環、又は5~6員のヘテロアリアル環であり、前記複素環式環又はヘテロアリアル環は、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択される1~3個のヘテロ原子を有し；

pは、1若しくは2であり、そして、qは、0若しくは1であるか；又はpは0であり、そして、qは1であり；

各R<sup>B1</sup>は、独立して、ハロゲン、重水素、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>チオアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>、及びシアノからなる群から選択され；2個のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル置換基が、共に、架橋又はスピロ環式の環を形成してもよく；そして、前記B環における窒素原子が置換されている場合、置換基は、ハロゲン、シアノ、又は前記窒素原子に直接結合している酸素若しくは硫黄の原子を有するC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、若しくはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>チオアルキルのいずれでもなく；

40

R<sup>B2</sup>は、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>チオアルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-N(R<sup>N</sup>)<sub>2</sub>、フェニル、ベンジル、CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル)、CH<sub>2</sub>-(4~6員のヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-(4~6員のヘテロシクリル)、5~6員のヘテロアリアル、及び

50

CH<sub>2</sub> - (5 ~ 6 員のヘテロアリール) からなる群から選択され ; RB<sub>2</sub> がフェニル又はベンジルである場合、前記フェニル環は、場合により、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、及びシアノからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されており ;

R<sup>7a</sup> 及び R<sup>7b</sup> は、それぞれ独立して、H、ハロゲン、及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択されるか ; 又は R<sup>7a</sup> 及び R<sup>7b</sup> は、これら両方が結合している炭素原子と共にシクロプロピルを形成し得 ; そして、

各 R<sup>N</sup> は、独立して、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキルからなる群から選択されるか ; 又は 2 個の R<sup>N</sup> が、これら両方が結合している窒素原子と共に 4 ~ 6 員の複素環式環を形成するが ;

10

ただし、n が 2 である場合、1 個の R<sup>2</sup> だけが、フェニル、ベンジル、CH<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロシクリル、C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアリール、CH<sub>2</sub> - (C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (C<sub>4</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub> - (C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアリール)、又は CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (C<sub>5</sub> - C<sub>6</sub> ヘテロアリール) であり得る)。

【請求項 2】

前記 A 環及び前記 B 環が、共に、

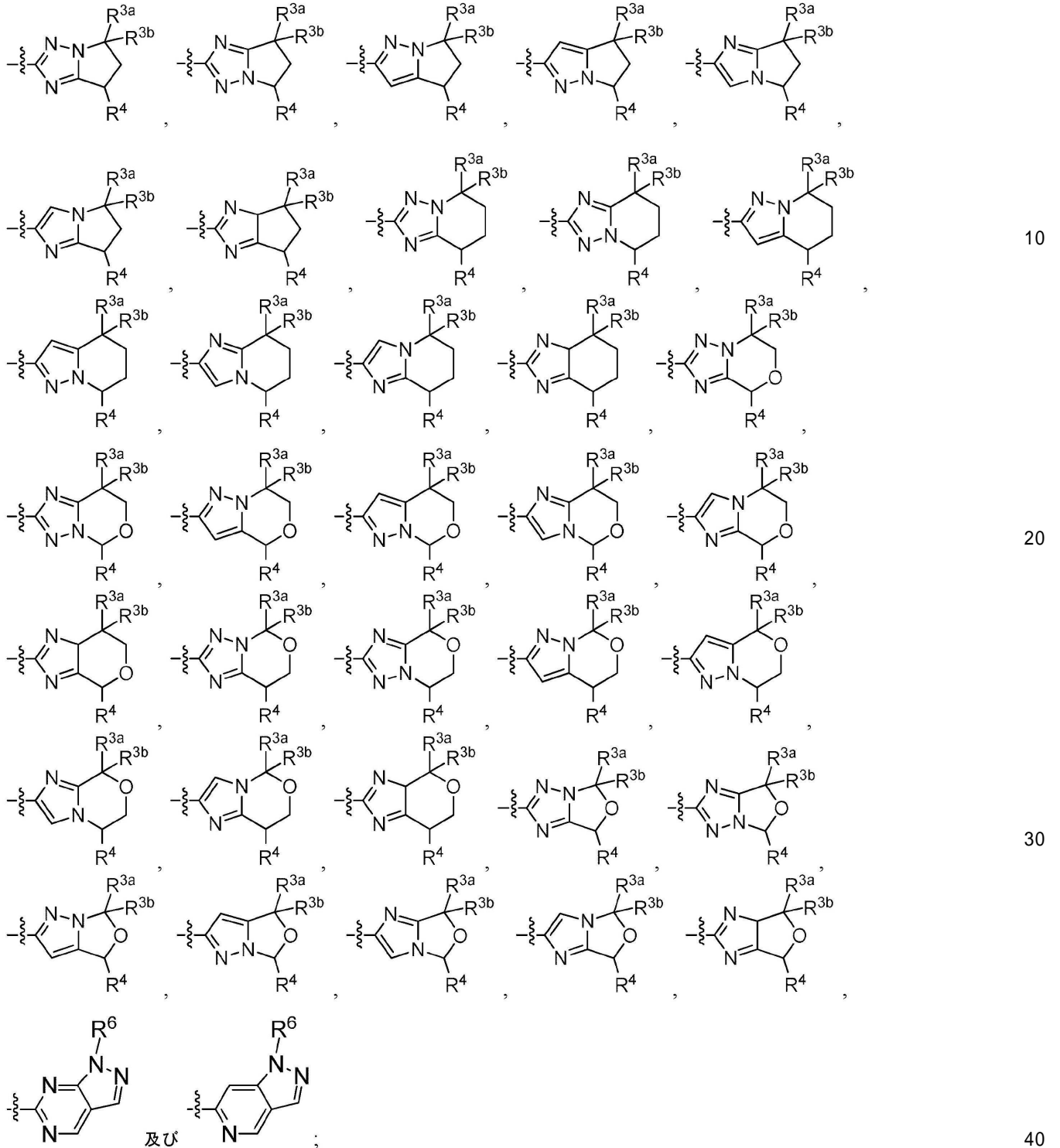
20

30

40

50

## 【化 6 6】



(式中、

R<sup>3a</sup>及びR<sup>3b</sup>のうちの一方はHであり、そして、他方は、水素、重水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、シアノ、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルキル、シクロプロピル、C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>アルコキシ、及びC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>ハロアルコキシからなる群から選択されるか；又は

R<sup>3a</sup>及びR<sup>3b</sup>のそれぞれは、独立して、重水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、シアノ、及びメチルからなる群から選択されるが、ただし、R<sup>3a</sup>及びR<sup>3b</sup>の両方がOH又はCNではあり得ないか；又は

R<sup>3a</sup>及びR<sup>3b</sup>は、これら両方が結合している炭素原子と共に1,1-シクロプロピル

ンを形成し；

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> チオアルキル、フェニル、ベンジル、CH<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、CH<sub>2</sub> - (4 ~ 6 員のヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (4 ~ 6 員のヘテロシクリル)、5 ~ 6 員のヘテロアリール、及び CH<sub>2</sub> - (5 ~ 6 員のヘテロアリール) からなる群から選択され；フェニル環が存在するとき、それは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、及びシアノからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよく；

10

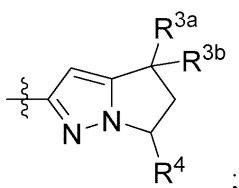
そして、  
R<sup>6</sup> は、H、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、及び C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキルからなる群から選択される)

からなる群から選択される、請求項 1 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 3】

前記 A 環及び前記 B 環が、共に、

【化 67】



20

(式中、

R<sup>3a</sup> 及び R<sup>3b</sup> は、以下のとおり選択され；

R<sup>3a</sup> 及び R<sup>3b</sup> のうちの一方は H であり、そして、他方は、水素、重水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、シクロプロピル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、及び C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルコキシからなる群から選択される；又は

R<sup>3a</sup> 及び R<sup>3b</sup> のそれぞれは、独立して、重水素、フルオロ、クロロ、ヒドロキシル、シアノ、及びメチルからなる群から選択されるが、ただし、R<sup>3a</sup> 及び R<sup>3b</sup> の両方が O H 若しくは CN ではあり得ない；又は

30

R<sup>3a</sup> 及び R<sup>3b</sup> は、これら両方が結合している炭素原子と共に 1, 1 - シクロプロピレンを形成する；そして、

R<sup>4</sup> は、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> チオアルキル、フェニル、ベンジル、CH<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル)、CH<sub>2</sub> - (4 ~ 6 員のヘテロシクリル)、CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> - (4 ~ 6 員のヘテロシクリル)、5 ~ 6 員のヘテロアリール、及び CH<sub>2</sub> - (5 ~ 6 員のヘテロアリール) からなる群から選択され；フェニル環が存在するとき、それは、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ハロアルコキシ、及びシアノからなる群から選択される 1 ~ 3 個の置換基によって置換されていてもよい) である、請求項 2 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

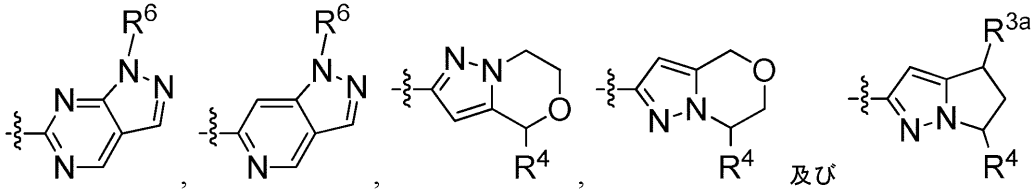
40

【請求項 4】

前記 A 環及び前記 B 環が、共に、

50

## 【化 6 8】



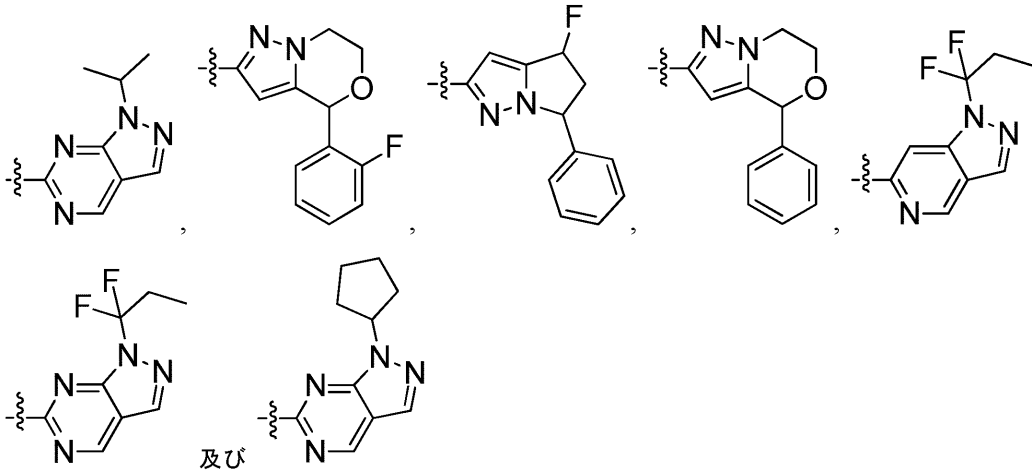
からなる群から選択される、請求項 2 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 5】

前記 A 環及び前記 B 環が、共に、

10

## 【化 6 9】



20

である、請求項 4 記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 6】

X が、O 又は CH<sub>2</sub> である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 7】

30

R<sup>1</sup> が、メチル又は CD<sub>3</sub> である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 8】

R<sup>2</sup> が、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> シクロアルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> ハロアルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> チオアルキル、シアノ、フェニル、及びベンジルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 9】

n が 0 である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

40

## 【請求項 10】

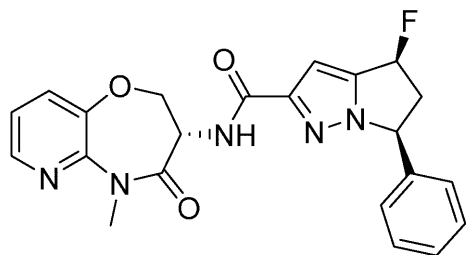
R<sup>7a</sup> 及び R<sup>7b</sup> が、それぞれ独立して、H 及び C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキルからなる群から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

## 【請求項 11】

前記化合物が、

50

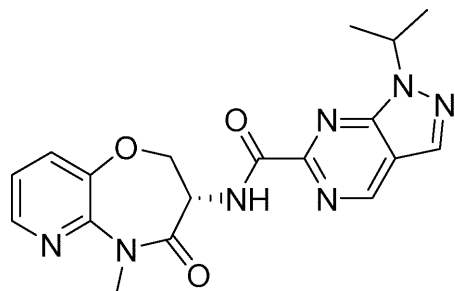
## 【化70】



(4S, 6S) - 4 - フルオロ - 6 - フェニル - N - [(3S) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル] - 5, 6 - ジヒドロ - 4H - ピロロ [1, 2 - b] ピラゾール - 2 - カルボキサミド ;

10

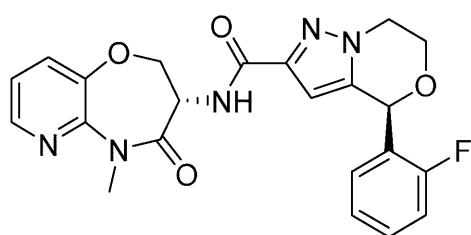
## 【化71】



1 - イソプロピル - N - [(3S) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル] ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ;

20

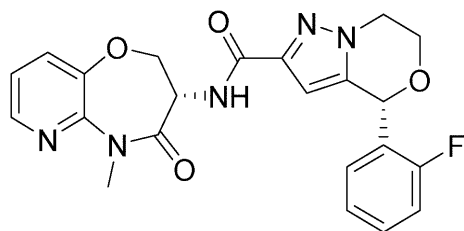
## 【化72】



(4S) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - N - [(3S) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

30

## 【化73】

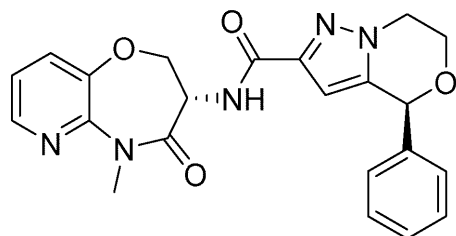


(4R) - 4 - (2 - フルオロフェニル) - N - [(3S) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロピリド [3, 2 - b] [1, 4] オキサゼピン - 3 - イル] - 6, 7 - ジヒドロ - 4H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

40

50

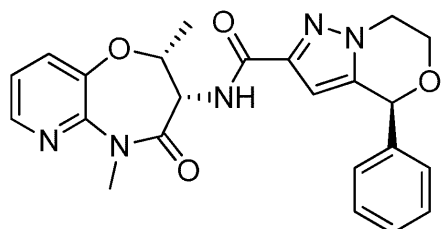
## 【化 7 4】



(4S) - 4 - フェニル - N - [ (3S) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロ  
 ピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 - イル ] - 6 , 7 - ジヒドロ - 4 H -  
 ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

10

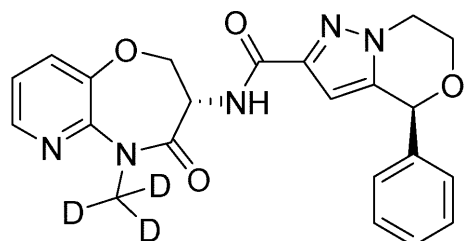
## 【化 7 5】



(4S) - 4 - フェニル - N - [ (2R, 3S) - 2 , 5 - ジメチル - 4 - オキソ - 2 ,  
 3 - ジヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 - イル ] - 6 , 7 - ジヒ  
 ドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - カルボキサミド ;

20

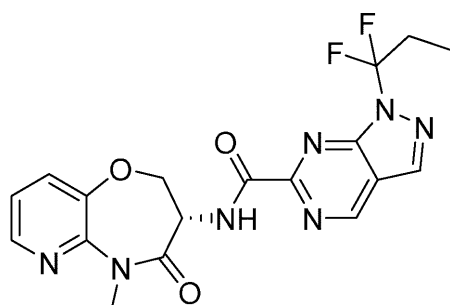
## 【化 7 6】



(4S) - 4 - フェニル - N - [ (3S) - 4 - オキソ - 5 - (トリジュウテリオメチル  
 ) - 2 , 3 - ジヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 - イル ] - 6 ,  
 7 - ジヒドロ - 4 H - ピラゾロ [ 5 , 1 - c ] [ 1 , 4 ] オキサジン - 2 - カルボキサミ  
 ド ;

30

## 【化 7 7】



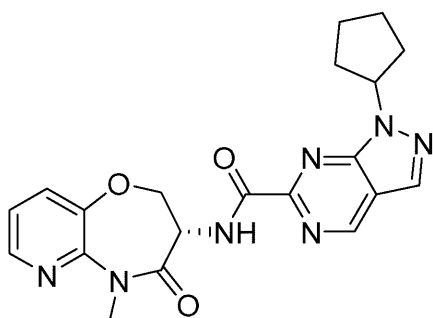
1 - ( 1 , 1 - ジフルオロプロピル ) - N - [ (3S) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 ,  
 3 - ジヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 - イル ] ピラゾロ [ 3 ,

40

50

4 - d ]ピリミジン - 6 - カルボキサミド ;

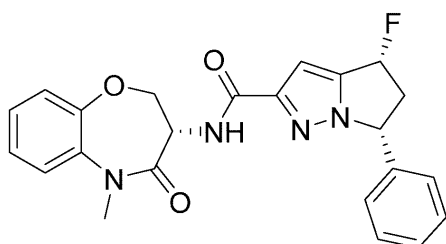
【化 7 8】



10

1 - シクロペンチル - N - [ ( 3 S ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリ  
ド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 - イル ] ピラゾロ [ 3 , 4 - d ] ピリミジ  
ン - 6 - カルボキサミド ;

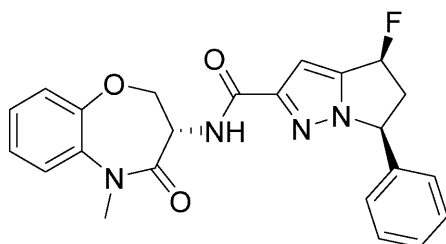
【化 7 9】



20

( 4 R , 6 R ) - 4 - フルオロ - 6 - フェニル - N - [ ( 3 S ) - 5 - メチル - 4 - オキ  
ソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 5 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル ] - 5 , 6 - ジヒドロ -  
4 H - ピロロ [ 1 , 2 - b ] ピラゾール - 2 - カルボキサミド ;

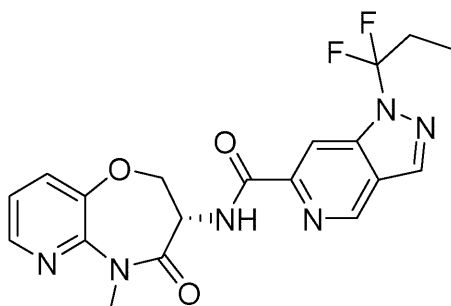
【化 8 0】



30

( 4 S , 6 S ) - 4 - フルオロ - 6 - フェニル - N - [ ( 3 S ) - 5 - メチル - 4 - オキ  
ソ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 , 5 - ベンゾオキサゼピン - 3 - イル ] - 5 , 6 - ジヒドロ -  
4 H - ピロロ [ 1 , 2 - b ] ピラゾール - 2 - カルボキサミド ; 及び

【化 8 1】



40

50

1 - ( 1 , 1 - ジフルオロプロピル ) - N - [ ( 3 S ) - 5 - メチル - 4 - オキソ - 2 , 3 - ジヒドロピリド [ 3 , 2 - b ] [ 1 , 4 ] オキサゼピン - 3 - イル ] ピラゾロ [ 4 , 3 - c ] ピリジン - 6 - カルボキサミド

からなる群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 12】

100nM未満のRIP1キナーゼ阻害活性 $K_i$ を有する、請求項11記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 13】

請求項1~12のいずれか一項記載の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と、薬学的に許容し得る担体とを含む医薬組成物。 10

【請求項 14】

処置的活性物質として使用するための、請求項1~12のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項13記載の医薬組成物。

【請求項 15】

パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、仮性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、及び脱髄性疾患からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための、請求項1~12のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項13記載の医薬組成物。 20

【請求項 16】

パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、仮性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、及び脱髄性疾患からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための、請求項1~12のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項13記載の医薬組成物の使用。 30

【請求項 17】

パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、仮性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、及び脱髄性疾患からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための医薬を調製するための、請求項1~12のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項13記載の医薬組成物の使用。

【請求項 18】

ヒトにおける疾患又は障害を処置する方法であって、有効処置量の請求項1~12のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項13記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含み、前記疾患又は障害が、パーキンソン病、レビー小体型認知症、多系統萎縮症、パーキンソンプラス症候群、タウオパチー、アルツハイマー病、前頭側頭型認知症、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症、原発性側索硬化症、ハンチントン病、虚血、脳卒中、頭蓋内出血、脳出血、筋ジストロフィー、進行性筋萎縮症、仮性球麻痺、進行性球麻痺、脊髄性筋萎縮症、遺伝性筋萎縮症、末梢神経障害、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、及び脱髄性疾患からなる群から選択される方法。 40

【請求項 19】

前記疾患又は障害が、アルツハイマー病である、請求項18記載の方法。 50

## 【請求項 20】

前記疾患又は障害が、多発性硬化症である、請求項 18 記載の方法。

## 【請求項 21】

前記疾患又は障害が、パーキンソン病である、請求項 18 記載の方法。

## 【請求項 22】

前記疾患又は障害が、筋萎縮性側索硬化症である、請求項 18 記載の方法。

## 【請求項 23】

前記疾患又は障害が、ハンチントン病である、請求項 18 記載の方法。

## 【請求項 24】

前記疾患又は障害が、脊髄性筋萎縮症である、請求項 18 記載の方法。

10

## 【請求項 25】

炎症性腸疾患、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋梗塞、脳卒中、外傷性脳損傷、アテローム性動脈硬化症、腎臓、肝臓、及び肺の虚血再灌流傷害、シスプラチン誘導性腎傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、膵炎、乾癬、網膜色素変性症、網膜変性症、慢性腎疾患、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項 13 記載の医薬組成物。

## 【請求項 26】

炎症性腸疾患、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋梗塞、脳卒中、外傷性脳損傷、アテローム性動脈硬化症、腎臓、肝臓、及び肺の虚血再灌流傷害、シスプラチン誘導性腎傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、膵炎、乾癬、網膜色素変性症、網膜変性症、慢性腎疾患、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項 13 記載の医薬組成物の使用。

20

## 【請求項 27】

炎症性腸疾患、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋梗塞、脳卒中、外傷性脳損傷、アテローム性動脈硬化症、腎臓、肝臓、及び肺の虚血再灌流傷害、シスプラチン誘導性腎傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、膵炎、乾癬、網膜色素変性症、網膜変性症、慢性腎疾患、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される疾患又は障害を処置するための医薬を調製するための、請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項 13 記載の医薬組成物の使用。

30

## 【請求項 28】

ヒトにおける疾患又は障害を処置する方法であって、有効な処置量の請求項 1～12 のいずれか一項記載の化合物若しくはその薬学的に許容し得る塩、又は請求項 13 記載の医薬組成物を前記ヒトに投与することを含み、前記疾患又は障害が、炎症性腸疾患、過敏性腸症候群（IBS）、クローン病、潰瘍性大腸炎、心筋梗塞、脳卒中、外傷性脳損傷、アテローム性動脈硬化症、腎臓、肝臓、及び肺の虚血再灌流障害、シスプラチン誘導性腎傷害、敗血症、全身性炎症反応症候群（SIRS）、膵炎、乾癬、網膜色素変性症、網膜変性症、慢性腎疾患、急性呼吸促迫症候群（ARDS）、及び慢性閉塞性肺疾患（COPD）からなる群から選択される方法。

40

## 【請求項 29】

前記疾患又は障害が、過敏性腸障害である、請求項 28 記載の方法。