

明 細 書

発明の名称： 4員環構造で置換された3級アミド誘導体

技術分野

[0001] 本開示は、医薬として有用な第4級炭素で置換された3級アミド誘導体及びその製薬学的に許容される塩並びにこれらを含む医薬組成物、又はこれら組成物を含むCBP／P300が関与する病態の治療剤若しくは予防剤等に関する。

背景技術

[0002] 染色体はその構成成分であるDNAのメチル化修飾やヒストン（ヒストンH2A、H2B、H3、H4）の様々な修飾（アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化等）によりその高次構造を変化させ、遺伝子の複製や転写をダイナミックに制御している（非特許文献1）。

[0003] ヒストンのアセチル化は、真核生物でよく起こりうる翻訳後修飾であり、遺伝子の転写を促進する方向に働く。ヒストンのアセチル化修飾の際に機能するヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）は、ヒストンのリジン側鎖にアセチル基を転移させる酵素であり、アミノ酸配列の相同性、高次構造、およびその機能から大きく4つに分類される。それらはCBP／P300（E1A binding protein p300／CREB Binding Protein）、GCN5／PCAF（general control nonrepressed-protein 5／P300／CBP-associated factor）、MYST（MOZ、Ybf2／Sas3、Sas2、およびTip60）、およびRtt109（Regulator of Ty1 Transposition gene production 109）である。P300とそのパラログであるCBPは、90%以上のアミノ酸配列相同性があり、HATドメインに加え、CH1／CH2／CH3ドメイン（cysteine-histidine rich domains）、KIXドメイン、およびプロモドメイ

ンなどが存在する（非特許文献2）。

[0004] CBP/P300は、それぞれE1A adenoviral proteinおよびcAMP-regulated enhancer binding proteinの結合相手として発見された（非特許文献3～5）。その後、CBP/P300にはHAT活性が存在することが判明し（非特許文献6、7）、その基質特異性についても精査され、ヒストン（H2A、H2B、H3およびH4）のリジン残基以外に、p53（非特許文献8）、MyoD（非特許文献9）、STAT3（非特許文献10）、Androgen receptor（非特許文献11）等もアセチル化することが報告された。また、CBP/P300は分裂、増殖、分化などの数多くの生体反応にも関与する（非特許文献12）。

[0005] CBP/P300が様々ながんの増殖に重要な役割を果たしていることが報告されている。その例として、前立腺がん（非特許文献13、14）、肝臓がん（非特許文献15、16）、肺がん（非特許文献17～19）、乳がん（非特許文献20）、大腸がんおよび胃がん（非特許文献21）、血液がん（非特許文献22、23）、すい臓がん（非特許文献24）、膀胱がん（非特許文献25）、消化管間質腫瘍、（非特許文献26）、NUT midline carcinoma（非特許文献27）、卵巣がん（非特許文献28）、悪性ラブライド腫瘍及び類上皮肉腫（特許文献11）が挙げられる。

[0006] 以上のことから、CBP/P300の機能を阻害する薬剤は、抗腫瘍剤としての有用性が期待されている。これまでに、CBP/P300のHATドメインを標的とする低分子阻害剤としては、特許文献1～10および非特許文献29が開示されている。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開第2016/044770号

特許文献2：国際公開第2018/235966号

特許文献3：国際公開第2019/111980号

特許文献4：国際公開第2019/049061号

特許文献5：国際公開第2019/161157号

特許文献6：国際公開第2019/161162号

特許文献7：国際公開第2020/176558号

特許文献8：国際公開第2019/201291号

特許文献9：国際公開第2020/108500号

特許文献10：国際公開第2020/198567号

特許文献11：国際公開第2022/138944号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Genes Dev. 2002, 16 (14) : 1739-1742.

非特許文献2：Mol Genet Metab. 2016, 119 (1-2) : 37-43.

非特許文献3：Virology. 1985, 147 (1) : 142-153.

非特許文献4：Mol Cell Biol. 1986, 6 (5) : 1579-1589.

非特許文献5：Nature. 1993, 365 (6449) : 855-859.

非特許文献6：Cell. 1996, 87 (5) : 953-959.

非特許文献7：Nature. 1996, 384 (6610) : 641-643.

非特許文献8：Cell. 1997, 90 (4) : 595-606.

非特許文献9：J Biol Chem. 2000, 275 (44) : 34359-34364.

非特許文献10：Science. 2005, 307 (5707) : 269-273.

非特許文献11: J Biol Chem. 2000, 275 (27), 20853-20860.

非特許文献12: J Cell Sci. 2001, 114 (Pt 13): 2363-2373.

非特許文献13: Adv Exp Med Biol. 2008; 617: 535-540.

非特許文献14: Prostate. 2008, 68 (10): 1097-1104.

非特許文献15: Cancer Lett. 2011, 310 (2): 140-147.

非特許文献16: J Transl Med. 2011, 9: 5.

非特許文献17: Int J Clin Exp Pathol. 2014, 7 (2): 760-767.

非特許文献18: Nat Genet. 2012, 44 (10): 1104-1110.

非特許文献19: Clin Cancer Res. 2005, 11 (2 Pt 1): 512-519.

非特許文献20: Genes Cancer. 2016, 7 (3-4): 98-109.

非特許文献21: Oncogene. 1996, 12 (7): 1565-1569.

非特許文献22: Proc Natl Acad Sci U S A. 1997, 94 (16): 8732-8737.

非特許文献23: Blood. 2012, 120 (15): 3058-3068.

非特許文献24: Nat Genet. 2000, 24 (3): 300-303.

非特許文献25: Nat Genet. 2011, 43 (9): 875-87

8.

非特許文献26: Oncol Rep. 2016, 36 (5) : 2763-2770.

非特許文献27: J Biol Chem. 2015, 290 (5) : 2744-2758.

非特許文献28: Oncotarget. 2016, 7 (14) : 17790-17804.

非特許文献29: Bioorg Med Chem Lett. 2021, 39 : 127854-127859.

発明の概要

課題を解決するための手段

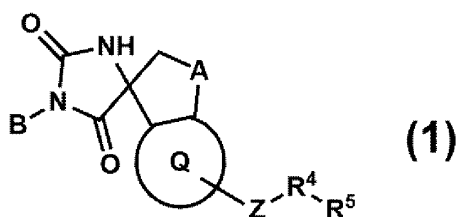
[0009] 本開示は、様々ながんにおいて、高発現、変異または機能亢進が報告されているCBP/P300を阻害することにより抗がん作用を発揮する化合物を提供することである。好ましくは、高いCBP/P300阻害活性を有するとともに、「静脈内投与により抗がん作用を発揮する高い水溶性」と、「経口投与による抗がん作用を発揮する高い経口吸収性」とを併せもつ化合物を提供する。すなわち、幅広いがん種の治療への適用が期待できる抗がん剤として非常に有用な化合物を提供する。

[0010] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本開示の化合物」と称することもある。）が、CBP/P300のHATドメインに対して強い阻害作用を有することにより優れた抗がん作用を示し、経口投与および静脈内投与に適した高い経口吸収性および水溶性を示すことを見出し、本開示を完成させるに至った。

[0011] すなわち、本開示は、以下の通りである。

[0012] [項1]

[化1]

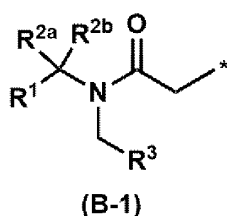


[式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

Bは、下記式（B-1）：

[化2]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表す]を表し、

環Qは、置換されていてもよい6～10員の芳香族炭化水素環、又は置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環を表し、

Zは、-O-、-N(R^{7a})-、置換されていてもよい6～10員の二価芳香族環基、置換されていてもよい5～10員の二価芳香族複素環基、又は置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基を表し、

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₃₋₁₀脂環式基を表し、

R^{2a}及びR^{2b}は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、ここにおいて、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキレン、又は置換されていてもよい4～6員の二価非アリールヘテロ環基を形成していてもよく、

R³は、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、置換されていてもよいC₃₋₁₀脂環式基、又は置換

されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基を表し、

R^4 は、単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、又は置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基を表し、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、 $-SO_2R^{7d}$ 、 $-CONR^{7e}R^{7f}$ 、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、又は置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールを表し、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、及び R^{7f} は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項2]

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、環Q及びZにおける置換されていてもよい6～10員の芳香族炭化水素環、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環、置換されていてもよい6～10員の二価芳香族炭化水素環基、置換されていてもよい5～10員の二価芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～6員の二価非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基、又は置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシが、それぞれ独立し

て

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12員のヘテロアリール、
- (5) C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{1-6} アルキルチオ
- (10) C_{3-10} 脂環式基、
- (11) 3～10員の非アリールヘテロ環基、
- (12) カルボキシル、
- (13) $-COR^{10}$ 、
- (14) $-CO_2R^{10}$ 、
- (15) $-CONR^{11}R^{12}$ 、
- (16) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (17) $-NR^{13}COR^{10}$ 、
- (18) $-NR^{13}CO_2R^{10}$ 、
- (19) $-NR^{13}SO_2R^{10}$ 、
- (20) $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、
- (21) $-NR^{13}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
- (22) $-SO_2R^{10}$ 、
- (23) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
- (24) $-OCOR^{10}$ 、
- (25) $-OCO_2R^{10}$ 、
- (26) $-OCONR^{11}R^{12}$ 、
- (27) スルホ、

- (28) リン酸基、
- (29) シアノ、及び
- (30) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、前記(3) C_{6-10} アリール、(4) 5～12員のヘテロアリール、(5) C_{1-6} アルキル、(6) C_{2-6} アルケニル、(7) C_{2-6} アルキニル、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{1-6} アルキルチオ、(10) C_{3-10} 脂環式基及び(11) 3～10員の非アリールヘテロ環基に示す基が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) C_{6-10} アリール、
- (d) 5～12員のヘテロアリール、
- (e) C_{1-6} アルキル、
- (f) C_{2-6} アルケニル、
- (g) C_{2-6} アルキニル、
- (h) C_{1-6} アルコキシ、
- (i) C_{3-10} 脂環式基、
- (j) 3～10員の非アリールヘテロ環基、
- (k) カルボキシル、
- (l) $-COR^{10}$ 、
- (m) $-CO_2R^{10}$ 、
- (n) $-CONR^{11}R^{12}$ 、
- (o) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (p) $-NR^{13}COR^{10}$ 、
- (q) $-NR^{13}SO_2R^{10}$ 、
- (r) $-SO_2R^{10}$ 、
- (s) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、

- (t) スルホ、
- (u) リン酸基、
- (v) シアノ、及び
- (w) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{10} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよく、

R^{13} が、水素原子又は C_{1-6} アルキルである、

項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 3]

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、環 Q 及び Z における置換されていてもよい 6～10 員の芳香族炭化水素環、置換されていてもよい 5～10 員の芳香族複素環、置換されていてもよい 6～10 員の二価芳香族炭化水素環基、置換されていてもよい 5～10 員の二価芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリール、置換されていてもよい 4～10 員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキレン、置換されていてもよい 4～6 員の二価非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい 4～10 員の二価非アリールヘテロ環基、又は置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシが、それぞれ独立し

て

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12員のヘテロアリール、
- (5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{3-10} 脂環式基、
- (10) 3～10員の非アリールヘテロ環基、
- (11) カルボキシル、
- (12) $-COR^{10}$ 、
- (13) $-CO_2R^{10}$ 、
- (14) $-CONR^{11}R^{12}$ 、
- (15) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (16) $-SO_2R^{10}$ 、
- (17) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
- (18) スルホ、
- (19) リン酸基、
- (20) シアノ、及び
- (21) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、

R^{10} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に

C₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、

項1～2のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項4]

R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、R^{7f}、R⁸、R^{9a}、R^{9b}、環Q及びZにおける置換されていてもよい6～10員の芳香族炭化水素環、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環、置換されていてもよい6～10員の二価芳香族炭化水素環基、置換されていてもよい5～10員の二価芳香族複素環基、置換されていてもよいC₆₋₁₀アリール、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換されていてもよいC₁₋₆アルケニル、置換されていてもよいC₁₋₆アルキニル、置換されていてもよいC₃₋₁₀脂環式基、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキレン、置換されていてもよい4～6員の二価非アリールヘテロ環基、置換されていてもよいC₁₋₆アルキレン、置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキレン、置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基、又は置換されていてもよいC₁₋₃アルコキシが、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) フェニル、
- (4) 5～6員のヘテロアリール、
- (5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、
- (6) C₁₋₆アルコキシ、
- (7) C₃₋₇脂環式基、
- (8) 3～7員の非アリールヘテロ環基、
- (9) -COR¹⁰、

- (10) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、
 (11) $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 (12) $-\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
 (13) $-\text{SO}_2\text{R}^{10}$ 、
 (14) $-\text{SO}_2\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ 、及び
 (15) シアノ

からなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{10} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

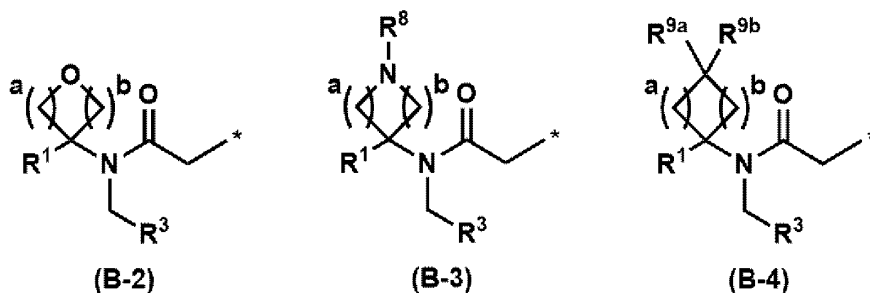
R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、

項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5]

B が、下記式 (B-2)、(B-3)、又は (B-4) :

[化3]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表し、

a は、0、1、又は 2 を表し、

b は、1、又は 2 を表し、

R⁸は、水素原子、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、

R^{9a}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表す]である、

項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[項6]

R¹が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである、

項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[項7]

R¹が、CF₃である、

項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[項8]

R³が、C₆₋₁₀アリール（該アリールは、ハロゲン原子及び置換されていてもよいC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[項9]

R³が、4-フルオロフェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルである、

項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[項10]

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルである、
項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項11〕

環Qが、6～10員の芳香族炭化水素環（該芳香族炭化水素環は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項12〕

環Qが、ベンゼン環（該ベンゼン環は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項13〕

aが、1、又は2である、

項1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項14〕

aが、1である、

項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項15〕

bが、1である、

項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

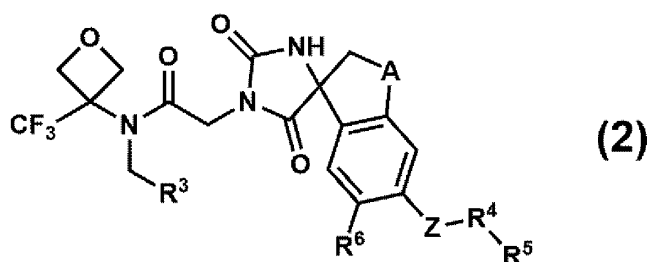
〔項16〕

a が 1 であり、かつ、b が 1 である、
 項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される
 塩。

[項 17]

式 (1) が、下記式 (2) :

[化4]



[式中、

A は、CHF、又はCH₂を表し、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

Zは、

—O—、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び—NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び—NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び—NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルから

なる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4 ～ 10 員の二価非アリールヘテロ環基 (該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^5 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

$-SO_2R^{7d}$ 、

$-CONR^{7e}R^{7f}$ 、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルケニル (該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルキニル (該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C₃₋₁₀脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-N R¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₆₋₁₀アリール（該アリールは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-N R¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-N R¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-N R¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁶は、水素原子、又はハロゲン原子を表し、

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、及びR^{7f}は、それぞれ独立して、

水素原子、又は

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]

である、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項18]

Aが、CHFである、

項 17 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 19]

R^6 が、水素原子である、

項 17 又は 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 20]

Z が、4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項 17～19 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 21]

Z が、5員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項 17～20 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 22]

R^4 が、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され

る同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 1 7～2 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 2 3]

R^5 が、

水素原子、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルコキシ (該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

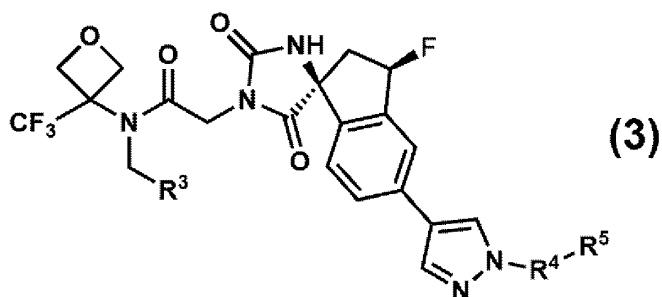
4～10 員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 1 7～2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 2 4]

式 (1) が、下記式 (3) :

[化5]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^5 は、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項25]

R^3 が、

4-フルオロフェニルである、

項24に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 2 6〕

R^3 が、

4-フルオロ-2-ピリジルである、

項 2 4 又は 2 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 2 7〕

R^4 が、

4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、

項 2 4～2 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 2 8〕

R^4 が、

4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、

項 2 4～2 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 2 9〕

R^4 が、

アゼチジニレン、又はピペリジニレンである、

項 2 4～2 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 0〕

R^5 が、

C_{1-6} アルキル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項 2 4～2 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 1〕

R^5 が、

C_{1-3} アルキル、又は

4～6員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項 2 4～3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 2〕

R^5 が、

メチルである、

項 2 4～3 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 3〕

R^5 が、

オキセタニルである、

項 2 4～3 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 4〕

R^{11} 及び R^{12} が、

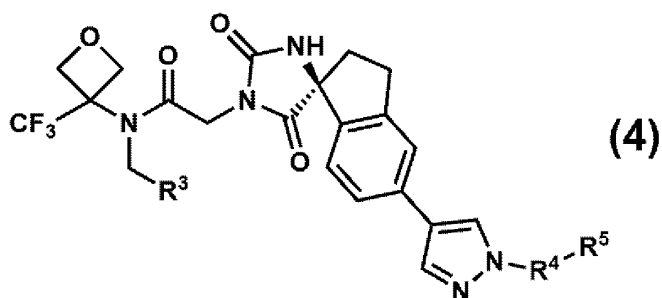
メチル基である、

項 2 4～3 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 5〕

式（1）が、下記式（4）：

[化6]



[式中、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁵は、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共に

C₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、
項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項36]

R⁴が、
4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、
項35に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項37]

R⁴が、
4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、
項35又は36のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項38]

R⁴が、
アゼチジニレンである、
項35～37のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項39]

R⁵が、
C₁₋₆アルキル、又は
4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、
項35～38のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項40]

R⁵が、
C₁₋₃アルキル、又は

4～6員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項35～39のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項41〕

R⁵が、

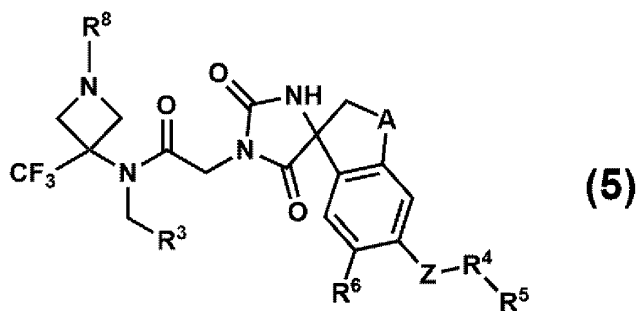
オキセタニルである、

項35～40のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項42〕

式（1）が、下記式（5）：

[化7]



〔式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

Zは、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異

なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基(該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基(該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^5 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

$-SO_2R^{7d}$ 、

$-CONR^{7e}R^{7f}$ 、

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルケニル(該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置

換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルキニル(該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ(該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} 脂環式基(該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、

5~10員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4~10員の非アリールヘテロ環基(該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^6 は、水素原子、又はハロゲン原子を表し、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、及び R^{7f} は、それぞれ独立して、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^8 は、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる

群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 8 員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]

である、

項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 3]

A が、CHF である、

項 4 2 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 4]

R^6 が、水素原子である、

項 4 2 又は 4 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 5]

Z が、4 ～ 10 員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

5 ～ 10 員の二価芳香族複素環基 (該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 4 2 ～ 4 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 6]

Z が、5 員の二価芳香族複素環基 (該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原

子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、

項4 2～4 5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項4 7]

R^4 が、

単結合、

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、

項4 2～4 6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項4 8]

R^5 が、

水素原子、

水酸基、

シアノ、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} 脂環式基 (該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又

は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^{7d} が、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 4 2 ～ 4 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 9]

R^8 が、

C_{1-6} アルキルである、

項 4 2 ～ 4 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 0]

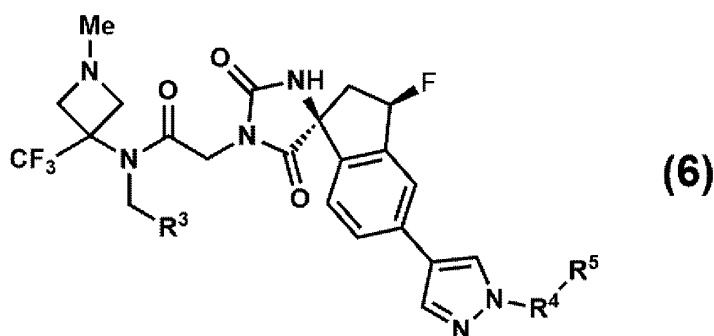
R^8 が、

メチル基である、 項 4 2 ～ 4 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 1]

式 (1) が、下記式 (6) :

[化 8]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は 4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁵は、

水素原子、

水酸基、

シアノ、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項52]

R³が、

4-フルオロフェニルである、

項51に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項53]

R^3 が、

4-フルオロ-2-ピリジルである、

項51又は52のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項54]

R^4 が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項51～53のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項55]

R^4 が、単結合である、

項51～54のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項56]

R^4 が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項51～54のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項57]

R^5 が、

水酸基、

シアノ

C₁₋₆アルキル、

C₃₋₁₀脂環式基、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基である、

項51～56のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項58]

R⁵が、

メチル基である、

項51～57のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項59]

R⁵が、

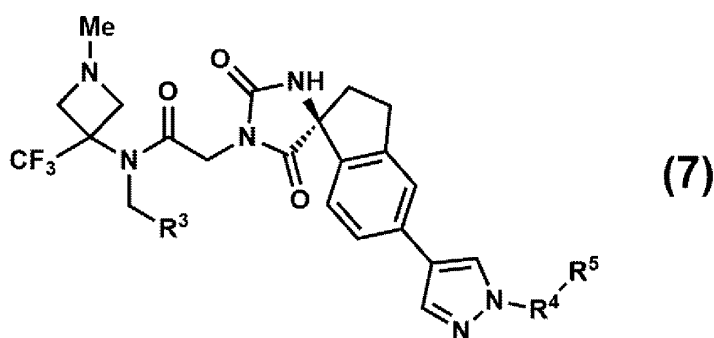
オキセタニルである、

項51～57のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項60]

式(1)が、下記式(7)：

[化9]



[式中、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁵は、

水素原子、

シアノ、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項61]

R⁴が、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていても

よい)である、

項60のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項62〕

R^4 が、単結合である、

項60又は61のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項63〕

R^4 が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項60～62のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項64〕

R^5 が、

C_{1-6} アルキル、又は

シアノである、

項60～63のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項65〕

R^5 が、

メチル基である、

項60～64のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項66〕

R^5 が、

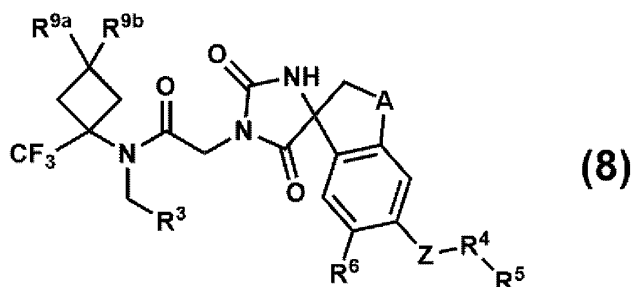
シアノである、

項60～64のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項67]

式(1)が、下記式(8)：

[化10]



[式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

Zは、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換

されていてもよい)、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基(該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^5 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

$-SO_2R^{7d}$ 、

$-CONR^{7e}R^{7f}$ 、

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルケニル(該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルキニル(該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-3} アルコキシ(該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} 脂環式基(該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{6-10} アリール(該アリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-N$

R^{11} R^{12} からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、

5～10 員のヘテロアリール (該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10 員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^6 は、水素原子、又はハロゲン原子を表し、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、及び R^{7f} は、それぞれ独立して、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^{9a} 及び R^{9b} は、それぞれ独立して、

水素原子、

ハロゲン原子、又は

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい] である、
項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 68]

Aが、CHFである、

項67に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項69]

R⁶が、水素原子である、

項67又は68のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項70]

Zが、4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項67～69のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項71]

Zが、5員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

項67～70のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項72]

R⁴が、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は

、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、

項67～71のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項73]

R^5 が、

水素原子、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} 脂環式基 (該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、

項67～72のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項74]

R^{9a} 及び R^{9b} が、

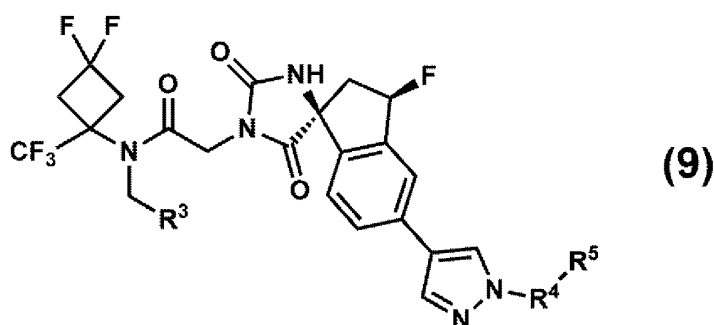
フッ素原子である、

項67～73のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項75]

式(1)が、下記式(9)：

[化11]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^5 は、

水素原子、

シアノ、

C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} アルケニル、

C_{1-6} アルキニル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、
項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項76]

R^3 が、
4-フルオロフェニルである、
項75に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項77]

R^3 が、
4-フルオロ-2-ピリジルである、
項75又は76のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項78]

R^4 が、
4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、
項75～77のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項79]

R^4 が、
4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、
項75～78のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項80]

R^4 が、
アゼチジニレンである、
項75～79のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容され

る塩。

〔項 8 1〕

R⁵が、

4～10員の非アリールヘテロ環基である、

項 7 5～8 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 8 2〕

R⁵が、

4～6員の非アリールヘテロ環基である、

項 7 5～8 1 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 8 3〕

R⁵が、

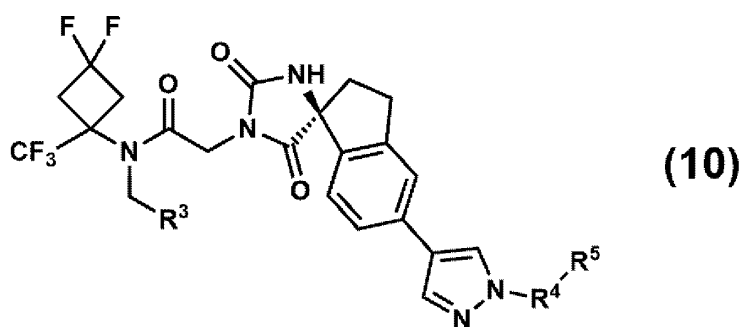
オキセタニルである、

項 7 5～8 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 8 4〕

式 (1) が、下記式 (10) :

[化12]



〔式中、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁵は、

水素原子、

シアノ、

C₁₋₆アルキル、

C₁₋₆アルケニル、

C₁₋₆アルキニル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項85]

R⁴が、

4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、

項84に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項86]

R⁴が、
4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、
項84又は85のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項87〕

R⁴が、
アゼチジニレンである、
項84～86のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項88〕

R⁵が、
4～10員の非アリールヘテロ環基である、
項84～87のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項89〕

R⁵が、
4～6員の非アリールヘテロ環基である、
項84～88のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項90〕

R⁵が、
オキセタニルである、
項84～89のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項91〕

以下の化合物から選択される、項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

N－〔（4－フルオロフェニル）メチル〕－2－〔（1' S）－5'－{

1 - [1 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N - [3 - (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド (実施例 1)、

2 - [(1' S) - 5' - {1 - [(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル) メチル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N - [(4-フルオロフェニル) メチル] - N - [3 - (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド (実施例 2)、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ-5' - {1 - [1 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N - [(4-フルオロフェニル) メチル] - N - [3 - (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド (実施例 3)、

N - [3, 3-ジフルオロ-1 - (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ-5' - {1 - [1 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N - [(4-フルオロフェニル) メチル] アセトアミド (実施例 4)、

N - [3, 3-ジフルオロ-1 - (トリフルオロメチル) シクロブチル] - N - [(4-フルオロフェニル) メチル] - 2 - [(1' S) - 5' - {1 - [1 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] アセトアミド (実施例 5)、

N - [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - 2 - [(1' S)

−5′ − {1 − [1 − (オキセタン−3−イル) アゼチジン−3−イル] − 1 H−ピラゾール−4−イル} − 2, 5−ジオキソ−2′, 3′ −ジヒドロスピロ [イミダゾリジン−4, 1′ −インデン] −1−イル] −N− [3 − (トリフルオロメチル) オキセタン−3−イル] アセトアミド (実施例6)

、

2 − [(1′ S, 3′ R) − 3′ −フルオロ−5′ − {1 − [1 − (オキセタン−3−イル) アゼチジン−3−イル] − 1 H−ピラゾール−4−イル} − 2, 5−ジオキソ−2′, 3′ −ジヒドロスピロ [イミダゾリジン−4, 1′ −インデン] −1−イル] −N− [(5−フルオロピリジン−2−イル) メチル] −N− [3 − (トリフルオロメチル) オキセタン−3−イル] アセトアミド (実施例7)、

N − [3, 3−ジフルオロ−1 − (トリフルオロメチル) シクロブチル] −N− [(5−フルオロピリジン−2−イル) メチル] −2 − [(1′ S) −5′ − {1 − [1 − (オキセタン−3−イル) アゼチジン−3−イル] − 1 H−ピラゾール−4−イル} − 2, 5−ジオキソ−2′, 3′ −ジヒドロスピロ [イミダゾリジン−4, 1′ −インデン] −1−イル] アセトアミド (実施例8)、

N − [3, 3−ジフルオロ−1 − (トリフルオロメチル) シクロブチル] −2 − [(1′ S, 3′ R) − 3′ −フルオロ−5′ − {1 − [1 − (オキセタン−3−イル) アゼチジン−3−イル] − 1 H−ピラゾール−4−イル} − 2, 5−ジオキソ−2′, 3′ −ジヒドロスピロ [イミダゾリジン−4, 1′ −インデン] −1−イル] −N− [(5−フルオロピリジン−2−イル) メチル] アセトアミド (実施例9)、

2 − [(1′ S, 3′ R) − 3′ −フルオロ−5′ − (1−メチル−1 H−ピラゾール−4−イル) − 2, 5−ジオキソ−2′, 3′ −ジヒドロスピロ [イミダゾリジン−4, 1′ −インデン] −1−イル] −N− [(4−フルオロフェニル) メチル] −N− [1−メチル−3 − (トリフルオロメチル) アゼチジン−3−イル] アセトアミド (実施例10)、

2 - { (1' S, 3' R) - 5' - [1 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 3' - フルオロ - 2, 5 - ジオキソ - 2' , 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル} - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - N - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトアミド (実施例 11) 、

N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - 2 - [(1' S) - 5' - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 2' , 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル] - N - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトアミド (実施例 12) 、

2 - { (1' S) - 5' - [1 - (2 - シアノプロパン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - 2, 5 - ジオキソ - 2' , 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル} - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - N - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトアミド (実施例 13) 、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' - フルオロ - 5' - (5 - メチル - 4, 5, 6, 7 - テトラヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピラジン - 3 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 2' , 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル] - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - N - [3 - (トリフルオロメチル) オキセタン - 3 - イル] アセトアミド (実施例 14) 、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' - フルオロ - 5' - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 2, 5 - ジオキソ - 2' , 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル] - N - [(4 - フルオロフェニル) メチル] - N - [1 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル] アセトアミド (実施例 15) 、

2 - [(1' S) - 5' - (5 - フルオロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール -

ル-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド(実施例16)、

2-[(1'S, 3'R)-3'-フルオロ-5'-(3-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド(実施例17)、

2-[(1'S)-5'-(3-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド(実施例18)、

2-{(1'S, 3'R)-3'-フルオロ-5'-[1-(オキサ-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル}-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド(実施例19)、

2-[(1'S, 3'R)-3'-フルオロ-5'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド(実施例20)、

N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-2-[(1'S)-5'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-

3-イル] アセトアミド (実施例 21)、

2- [(1' S, 3' R) - 5' - (1- { [3- (ジメチルアミノ) オキセタン-3-イル] メチル} - 1 H-ピラゾール-4-イル) - 3' - フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N- [(4-フルオロフェニル) メチル] - N- [3- (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド (実施例 22)、

2- [(1' S, 3' R) - 3' - フルオロ-5' - {1- [1- (オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [3- (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド (実施例 23)、

2- { (1' S, 3' R) - 3' - フルオロ-5' - [1- (オキセタン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル} - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 24)、

2- [(1' S, 3' R) - 3' - フルオロ-5' - {1- [(オキセタン-3-イル) メチル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 25)、

2- { (1' S, 3' R) - 5' - [1- (2-シアノプロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 3' - フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -

1-イル} -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 26)、

2- {(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5'-[1-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル} -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 27)、

2- [(1' R, 3' S) -3', 6'-ジフルオロ-5'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 28)、

2- [(1' S, 3' R) -3', 6'-ジフルオロ-5'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 29)、

2- [(1' S, 3' R) -5'- (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 30)、

2- {(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-5'-[1-(プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル} -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(ト

リフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 3 1)、
 2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-エチル-1 H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド (実施例 3 2)、

2-{(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-5'-[1-(プロパン-2-イル)-1 H-ピラゾール-4-イル]-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル}-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド (実施例 3 3)、

2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-シクロブチル-1 H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド (実施例 3 4)、

2-[(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-(1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]-N-{[4-(トリフルオロメチル)フェニル]メチル}アセトアミド (実施例 3 5)。

[項 9 2]

以下の化合物から選択される、項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

2-[(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-{1-[1-(オキサタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-1 H-ピラゾール-4-イル}-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4,

1' -インデン] - 1 -イル] - N - [(5 -フルオロピリジン - 2 -イル) メチル] - N - [3 - (トリフルオロメチル) オキセタン - 3 -イル] アセトアミド (実施例 7)、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ - 5' - (1 -メチル - 1 H -ピラゾール - 4 -イル) - 2, 5 -ジオキソ - 2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' -インデン] - 1 -イル] - N - [(4 -フルオロフェニル) メチル] - N - [1 -メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 -イル] アセトアミド (実施例 10)、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ - 5' - (1 -メチル - 1 H -ピラゾール - 4 -イル) - 2, 5 -ジオキソ - 2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' -インデン] - 1 -イル] - N - [(5 -フルオロピリジン - 2 -イル) メチル] - N - [1 -メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 -イル] アセトアミド (実施例 20)、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ - 5' - {1 - [1 - (オキセタン - 3 -イル) ピペリジン - 4 -イル] - 1 H -ピラゾール - 4 -イル} - 2, 5 -ジオキソ - 2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' -インデン] - 1 -イル] - N - [(5 -フルオロピリジン - 2 -イル) メチル] - N - [3 - (トリフルオロメチル) オキセタン - 3 -イル] アセトアミド (実施例 23)、

2 - {(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ - 5' - [1 - (オキセタン - 3 -イル) - 1 H -ピラゾール - 4 -イル] - 2, 5 -ジオキソ - 2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' -インデン] - 1 -イル} - N - [(5 -フルオロピリジン - 2 -イル) メチル] - N - [1 -メチル - 3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン - 3 -イル] アセトアミド (実施例 24)、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ - 5' - {1 - [(オキセタン - 3 -イル) メチル] - 1 H -ピラゾール - 4 -イル} - 2, 5 -ジオキソ - 2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' -インデン] -

1-イル] -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 25)、

2- [(1' S, 3' R) -5' - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3' -フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 30)、

2- {(1' S, 3' R) -3' -フルオロ-2, 5-ジオキソ-5' - [1-(プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] -1-イル} -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 31)、

2- [(1' S, 3' R) -5' - (1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3' -フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] -1-イル] -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 32)、

2- {(1' S, 3' R) -3' -フルオロ-2, 5-ジオキソ-5' - [1-(プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] -2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] -1-イル} -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例 33)、

2- [(1' S, 3' R) -5' - (1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル) -3' -フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] -1-イル] -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [1-メチル-3-(ト

リフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド (実施例34)。

〔項93〕

項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

〔項94〕

項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

〔項95〕

項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がん、非アルコール性脂肪肝疾患 (NAFLD)、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療剤及び／又は予防剤。

〔項96〕

項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの治療剤及び／又は予防剤。

〔項97〕

前記がんが、SMARCA欠損がん、SS18-SSX融合がん及びARID欠損がんからなる群から選択される少なくとも一種のがんである、項95又は96に記載の治療剤及び／又は予防剤。

〔項98〕

前記がんが、悪性ラブドイド腫瘍、類上皮肉種、非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、脊索腫様髄膜腫、神経上皮腫瘍、グリア神経細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、膠芽腫、脊索腫、筋上皮腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、滑膜肉腫、骨化性線維粘液腫瘍、副鼻腔類基底細胞がん、食道がん、甲状腺乳頭がん、甲状腺濾胞がん、胃腸間質腫瘍、膵臓未分化ラブドイド腫瘍、消化管ラブドイド腫瘍、腎髄質がん、子宮内膜がん、女性外陰領域の筋上皮腫類似腫瘍、大腸がん、中皮腫、肺腺がん、肺大細胞がん、肺神経内分泌腫瘍、胃食道接合部がん、胃がん、膀胱がん、肺扁平上皮がん、膵臓がん、髓芽細胞腫、腎明細胞がん、肝臓がん、肺多形がん、胸部肉腫、卵巣小細胞がん、胆

嚢原発腫瘍、子宮肉腫、卵巣顆粒膜腫瘍、副腎皮質がん、小細胞肺癌、卵巣がん、子宮体がん、神経芽細胞腫、卵巣粘液性腫瘍、鼻副鼻腔がん、胸腔肉腫、胆道がん、神経芽腫、メラノーマ、乳がん、分類不能円形細胞肉腫、横紋筋肉腫、及びユーイング肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、項 95～97 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

〔項 99〕

治療又は予防が必要な患者に、治療又は予防上の有効量の項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療又は予防するための方法。

〔項 100〕

がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療薬又は予防薬を製造するための、項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

〔項 101〕

がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療又は予防に使用するための、項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 102〕

併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤及び細胞増殖因子並びにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 103〕

併用薬物と組み合わせてなる、項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物

、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤及び細胞増殖因子並びにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物からなる群から選択される少なくとも１種以上である、医薬組成物。

発明の効果

[0013] 本開示により、第４級炭素で置換された３級アミド誘導体及びその製薬学的に許容される塩を含むＣＢＰ／Ｐ３００阻害剤が提供される。

本開示は、幅広い疾患および投与方法に適応可能な、ＣＢＰ／Ｐ３００の機能を阻害する薬剤を提供する。また、本開示は、これらの薬剤として使用し得る、第４級炭素で置換された３級アミド誘導体である式（１）で表される化合物およびこれらに関連する薬剤を提供する。

[0014] 本開示の化合物は、優れたＣＢＰ／Ｐ３００阻害活性を示し、ＣＢＰ／Ｐ３００が関与する疾患に対する治療薬として有用であり、具体的には、がん、非アルコール性脂肪肝疾患（ＮＡＦＬＤ）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患等の患者に適用可能である。

発明を実施するための形態

[0015] 以下、本開示につき、さらに詳しく説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語及び科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0016] 本明細書における用語について、以下に説明する。

[0017] 本明細書において、「置換されていてもよい」で定義される基における置

置換基の数は、置換可能であれば特に制限はない。置換基の数が指定され、その数の置換基で「置換されている」と記載される場合には、その数で置換されていることを示す。例えば、「2～5個の置換基で置換されている」とは、2個、3個、4個または5個の置換基で置換されていることを示す。また、特に指示した場合を除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

- [0018] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子等が挙げられる。好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。
- [0019] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が1～6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「C₆アルキル」とは、炭素原子数が6のアルキルを意味する。他の数字の場合も同様である。C₁₋₆アルキルとして、好ましくは「C₁₋₄アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキル」が挙げられる。「C₁₋₃アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル等が挙げられる。「C₁₋₄アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1, 1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル等が挙げられる。「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシル等が挙げられる。
- [0020] 「C₂₋₆アルケニル」とは、炭素原子数2～6個を有し、1～3個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルケニル」として好ましくは、「C₂₋₄アルケニル」が挙げられる。「C₂₋₄アルケニル」の具体例として、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニル等が挙げられる。「C₂₋₆アルケニル」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルケニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

- [0021] 「C₂₋₆アルキニル」とは、炭素原子数2～6個を有し、三重結合を1個含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルキニル」として、好ましくは「C₂₋₄アルキニル」が挙げられる。「C₂₋₄アルキニル」の具体例としては、例えば、プロピニル、メチルプロピニル、ブチニル等が挙げられる。「C₂₋₆アルキニル」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルキニル」の具体例として挙げたものに加え、メチルブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。
- [0022] 「C₁₋₆アルコキシ」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ等が挙げられる。
- 「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシ等が挙げられる。
- [0023] 「C₁₋₆アルキルチオ」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルキルチオ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルキルチオ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキルチオ」が挙げられる。「C₁₋₃アルキルチオ」の具体例としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、1-メチルエチルチオ等が挙げられる。「C₁₋₄アルキルチオ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキルチオ」の具体例として挙げたものに加え、ブチルチオ、1, 1-ジメチルエチルチオ、1-メチルプロピルチオ、2-メチルプロピルチオ等が挙げられる。「C₁₋₆アルキ

ルチオ」の具体例としては、例えば、前記「 C_{1-4} アルキルチオ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチルチオ、1, 1-ジメチルプロピルチオ、1, 2-ジメチルプロピルチオ、1-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

[0024] 「 C_{1-6} アルキレン」とは、炭素原子数1～6個を有し、直鎖状又は分枝鎖状の2価の飽和炭化水素基を意味する。「 C_{1-6} アルキレン」として、好ましくは「 C_{1-4} アルキレン」が挙げられ、より好ましくは「 C_{1-3} アルキレン」が挙げられる。「 C_{1-3} アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基等が挙げられる。「 C_{1-4} アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「 C_{1-3} アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ブチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基等が挙げられる。「 C_{1-6} アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「 C_{1-4} アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ペンチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチレン基、1-メチルブチレン基、2-メチルブチレン基、1-メチルペンチレン基、2-メチルペンチレン基、3-メチルペンチレン基、ヘキシレン基等が挙げられる。

[0025] 「 C_{2-6} アルケニレン」とは、炭素原子数2～6個を有し、1～3個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の2価の不飽和炭化水素基を意味する。「 C_{2-6} アルケニレン」として好ましくは、「 C_{2-4} アルケニレン」が挙げられる。「 C_{2-4} アルケニレン」の具体例として、例えば、ビニレン基、ビニリデン基、プロペニレン基、メチルプロペニレン基、ブテニレン基等が挙げられる。「 C_{2-6} アルケニル」の具体例として、例えば、前記「 C_{2-4} アルケニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンテニレン基、ヘキセニレン基等が挙げられる。

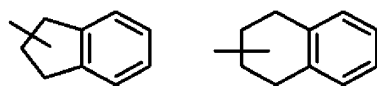
[0026] 「 C_{3-10} 脂環式基」とは、炭素原子数3～10の環状の飽和炭化水素基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。

。「C₃₋₁₀脂環式基」として、好ましくは「C₃₋₇脂環式基」が挙げられる。
。「C₃₋₇脂環式基」の具体例としては、例えば、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、シクロヘプチル等が挙げられる。

「C₃₋₁₀脂環式基」の具体例としては、例えば、前記「C₃₋₇脂環式基」の具体例として挙げたものに加え、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、アダマンチル等が挙げられる。

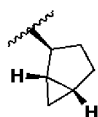
[0027] また、「C₃₋₁₀脂環式基」には、前記C₃₋₁₀脂環式基と芳香族炭化水素環とが縮環した二環式のものも包含される。当該縮環した化合物の具体例としては、例えば、下記で表される構造等が挙げられる。

[化13]



[0028] 上記架橋された構造の具体例としては、例えば、下記で表される構造等が挙げられる。

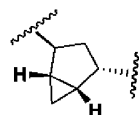
[化14]



[0029] 「C₃₋₁₀シクロアルキレン」とは、炭素原子数3～10の環状の2価の飽和炭化水素基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「C₃₋₁₀シクロアルキレン」として、好ましくは「C₃₋₇シクロアルキレン」が挙げられる。「C₃₋₇シクロアルキレン」の具体例としては、例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン等が挙げられる。「C₃₋₁₀シクロアルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₃₋₇シクロアルキレン」の具体例として挙げたものに加え、シクロオクチレン、シクロノニレン、シクロデシレン、アダマンチレン等が挙げられる。

[0030] 上記架橋された構造の具体例としては、例えば、下記で表される構造等が挙げられる。

[化15]



[0031] 「 C_{3-10} シクロアルケニレン」とは、炭素原子数3～10の環状の2価の不飽和炭化水素基を意味し、架橋された構造のものも含まれる。「 C_{3-10} シクロアルケニレン」の具体例としては、例えば、シクロブテニレン、シクロペンテニレン、シクロヘキセニレン等が挙げられる。

[0032] 「3～10員の飽和炭素環」とは、炭素原子数3～10の環状の飽和炭化水素を意味する。「3～10員の飽和炭素環」として、好ましくは「4～6員の飽和炭素環」が挙げられる。「4～6員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が挙げられる。「3～10員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、前記「4～6員の飽和炭素環」の具体例として挙げたものに加え、シクロプロパン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン等が挙げられる。

[0033] 「4～10員の非アリアルヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子と、2～9個の炭素原子とで構成される1価の非アリアルヘテロ環基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。環を構成する原子は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ のように酸化されたものを含んでもよい。「4～10員の非アリアルヘテロ環基」として、好ましくは、「4～6員の非アリアルヘテロ環基」が挙げられる。「4又は5員の非アリアルヘテロ環基」の具体例としては、例えば、オキセタニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル

、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフランニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。「4～10員の非アリアルヘテロ環基」としては、例えば、前記「4～6員の単環式の非アリアルヘテロ環基」の具体例として挙げたものに加え、アゼパニル等が挙げられる。本明細書において「アゼチジニレン」等は「アゼチジニル」等の二価の基をいう。

[0034] また、「4～10員の非アリアルヘテロ環基」には、前記4～10員の非アリアルヘテロ環基と6員の芳香族炭化水素環又は6員の芳香族複素環とが縮合環基を形成した二環式のものも含まれる。縮合環基を形成している6員の芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環等が挙げられる。縮合環基を形成している6員の芳香族複素環としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。縮合環基を形成している二環式の「4～10員の非アリアルヘテロ環基」の具体例としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリル、インダゾリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル等が挙げられる。

[0035] 「4～10員の二価非アリアルヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子と、2～9個の炭素原子とで構成される2価の非アリアルヘテロ環基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。環を構成する原子は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ のように酸化されたものを含んでもよい。「4～10員の二価非アリアルヘテロ環基」として、好ましくは、「4～6員の二価非アリアルヘテロ環基」が挙げられる。「4～6員の二価非アリアルヘテロ環基」の具体例としては、例えば、オキセタニレン、アゼチジニレン、テトラヒドロフリレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピペリジニレン、モルホリニレン、チオモルホリニレン、ジオキソチ

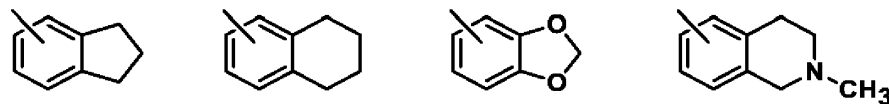
オモルホリニレン、ヘキサメチレンイミニレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、オキソイミダゾリジニレン、ジオキソイミダゾリジニレン、オキソオキサゾリジニレン、ジオキソオキサゾリジニレン、ジオキソチアゾリジニレン、テトラヒドロフラニレン、テトラヒドロピラニレン等が挙げられる。「4～10員の二価非アリアルヘテロ環基」としては、例えば、前記「4～6員の二価非アリアルヘテロ環基」の具体例として挙げたものに加え、アゼパニレン等が挙げられる。

[0036] また、「4～10員の二価非アリアルヘテロ環基」には、前記4～10員の二価非アリアルヘテロ環基と6員の芳香族炭化水素環又は6員の芳香族複素環とが縮合環基を形成した二環式のものも含まれる。縮合環基を形成している6員の芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環等が挙げられる。縮合環基を形成している6員の芳香族複素環としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。縮合環基を形成している二環式の「4～10員の二価非アリアルヘテロ環基」の具体例としては、例えば、ジヒドロインドリレン、ジヒドロイソインドリレン、ジヒドロプリニレン、ジヒドロチアゾロピリミジニレン、ジヒドロベンゾジオキサニレン、イソインドリレン、インダゾリレン、テトラヒドロキノリニレン、テトラヒドロイソキノリニレン、テトラヒドロナフチリジニレン等が挙げられる。

[0037] 「C₆₋₁₀アリアル」は、炭素原子数が6～10の芳香族炭化水素環基を意味する。「C₆₋₁₀アリアル」の具体例としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられる。好ましくは、フェニルが挙げられる。

[0038] また、「C₆₋₁₀アリアル」には、前記C₆₋₁₀アリアルとC₄₋₆脂環式基又は5～6員の非アリアルヘテロ環とが縮合環基を形成した二環式のものも含まれる。縮合環基を形成している二環式の「C₆₋₁₀アリアル」の具体例としては、例えば、下記で表される基等が挙げられる。

[化16]



[0039] 「芳香族炭化水素環」とは、上記「 C_{6-10} アリール」の環部分を意味する。

[0040] 「5～10員のヘテロアリール」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～4個の原子を含む、単環式の5～7員の芳香族複素環の環状基、又は二環式の8～10員の芳香族複素環の環状基を意味する。好ましくは、「5～7員の単環式のヘテロアリール」である。より好ましくは、ピリジル、ピリミジニル、キノリル、又はイソキノリルである。さらに好ましくは、ピリジルである。「5～7員の単環式のヘテロアリール」の具体例としては、例えば、ピリジル、ピリダジニル、イソチアゾリル、ピロリル、フリル、チエニル、チアゾリル、イミダゾリル、ピリミジニル、チアジアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピラジニル、トリアジニル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル等が挙げられる。「5～12員のヘテロアリール」の具体例としては、例えば、前記「5～7員の単環式のヘテロアリール」の具体例として挙げたものに加え、インドリル、インダゾリル、クロメニル、キノリル、イソキノリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾイミダゾリル等が挙げられる。

[0041] 「芳香族複素環」とは、上記「5～12員のヘテロアリール」の環部分を意味する。

[0042] 「3～10員のシクロアルカン」とは、炭素原子数3～10の環状の飽和炭化水素を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれ、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。「3～10員のシクロアルカン」の具体例としては、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、

シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

[0043] 「6～10員の芳香族炭化水素環」とは、炭素原子数6～10の環状の芳香族炭化水素を意味し、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。「6～10員の芳香族炭化水素環」の具体例としては、例えば、ベンゼン環、ナフタレン等が挙げられる。

[0044] 「5～10員の芳香族複素環」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～4個の原子を含む、単環式の4～7員の芳香族複素環、又は二環式の8～12員の芳香族複素環を意味し、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。好ましくは、「5～6員の芳香族複素環」、「5員の芳香族複素環」、又は「6員の芳香族複素環」が挙げられる。「5～6員の芳香族複素環」の具体例としては、例えば、フラン、チオフェン、オキサゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。「5員の芳香族複素環」の具体例としては、例えば、ピラゾール、フラン、チオフェン、オキサゾール等が挙げられる。「6員の芳香族複素環」の具体例としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。

[0045] 「6～10員の二価芳香族炭化水素環基」は、炭素原子数が6～10の単環式及び二環式の2価の芳香族炭化水素環基を意味する。「6～10員の二価芳香族炭化水素環基」として、好ましくは、「6員の二価芳香族炭化水素環基」が挙げられる。「6～10員の二価芳香族炭化水素環基」及び「6員の二価芳香族炭化水素環基」の具体例としては、例えば、2価のベンゼン環が挙げられる。

[0046] 「5～10員の二価芳香族複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～4個の原子を含む、単環式の2価の5～7員の芳香族複素環の環状基、又は二環式の2価の8～10員の芳香族複素環の環状基を意味する。好ましくは、「5～6員の二価芳香族複素環基」が挙げられ、より好ましくは、「5員の二価芳香族複素環基」が挙げられる。「5員の二価芳香族複素環基」の具体例としては、例えば、2価の

ピラゾール、2価のフラン、2価のチオフェン、2価のオキサゾール等が挙げられる。「5～10員の二価芳香族複素環基」及び「5～6員の二価芳香族複素環基」としては、例えば、前記「5員の二価芳香族複素環基」の具体例として挙げたものに加え、2価のピリジン、2価のピリミジン、2価のピラジン、2価のピリダジン等が挙げられる。

[0047] 「がん」とは、悪性腫瘍を意味し、癌、肉腫及び血液悪性腫瘍を包含する。「がん」の具体例としては、例えば、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性T細胞白血病、基底細胞癌、胆のう・胆管癌、膀胱癌、脳癌、乳癌、気管支癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、絨毛癌、絨毛上皮癌、尿路上皮癌、慢性白血病、慢性リンパ球性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸直腸癌、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、増殖機能異常変化（異形成症および化生）、胚性癌腫、子宮体癌、上皮肉腫、上衣細胞腫、上皮癌、赤白血病、食道癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞精巢癌、神経膠腫、グリア芽細胞腫、神経膠肉腫、重鎖病、血管芽細胞腫、肝臓癌、肝細胞癌、ホルモン非感受性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、悪性腫瘍および膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、脾臓、前立腺、皮膚および子宮の過剰増殖性障害、T細胞又はB細胞起源のリンパ性悪性疾患、白血病、リンパ腫、髄様癌、髄芽腫、メラノーマ、髄膜腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽細胞腫、NUT正中線癌（NMC）、非小細胞肺癌、乏突起細胞腫、口腔癌、骨原性肉腫、卵巣癌、脾臓癌、乳頭腺癌、乳頭癌、松果体腫、真性赤血球増加症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑液腫瘍、汗腺癌、甲状腺癌、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、ウィルムス腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、類

上皮肉種、非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、脊索腫様髄膜腫、神経上皮腫瘍、グリア神経細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、膠芽腫、脊索腫、筋上皮腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、滑膜肉腫、骨化性線維粘液腫瘍、副鼻腔類基底細胞がん、食道腺がん、甲状腺乳頭がん、甲状腺濾胞がん、胃腸間質腫瘍、膵臓未分化ラブドイド腫瘍、消化管ラブドイド腫瘍、腎髄質がん、子宮内膜がん、女性外陰領域の筋上皮腫類似腫瘍、大腸がん、及び中皮腫等が挙げられる。

[0048] 本開示における「CBP」及び「P300」は、ともに、クロマチン制御に関与するヒストンアセチルトランスフェラーゼであり、両者はパラログの関係にある。「CBP／P300」は、「CBP」及び「P300」を意味する。ヒストンアセチルトランスフェラーゼとは、主として、しかし専らではないが、ヒストンタンパク質のアミノ末端尾部上に存在するリジン残基にアセチル基を転移させる酵素である。CBP及びP300は、主として、しかし専らではないが、ヒストンH2A、H2B、H3、H4をアセチル化する。特に、ヒストンH3については、主として、しかし専らではないが、リジン18、リジン27、リジン56、リジン122（それぞれH3K18、H3K27、H3K56、H3K122）残基をアセチル化する。中でも、ヒストンH3K27のアセチル化は、開いたクロマチンのマーカーとして知られており、遺伝子の発現調節において重要な役割を担う（J Hum Genet. 2013 Jul; 58 (7) : 439-45）。ヒストン以外の基質としては、p53 (Cell. 1997 Aug; 90 (4) : 595-606)、MyoD (J Biol Chem. 2000 Nov; 275 (44) : 34359-34364)、STAT3 (Science. 2005 Jan; 307 (5707) : 269-273)、Androgen receptor (J Biol Chem. 2000 Jul; 275 (27) : 20853-20860) などが報告されている。本明細書では、「CBP」及び「P300」と表現した場合、タンパク質を通常意味するが、局面に応じて、それをコードする核酸または概念としての遺伝子を

指すことがあり、当業者は、文脈に応じて適切に理解することができる。

[0049] CBPおよびP300の重要な機能ドメインとして、HATドメイン、プロモドメイン(BRD)、CH1/CH2/CH3ドメイン(cysteine-histidine rich domains)、KIXドメインなどがある(Mol Genet Metab, 2016, 119(1-2): 37-43)。HATドメインは、主として、しかし専らではないが、ヒストンタンパク質のアミノ末端尾部上に存在するリジン残基にアセチル基を転移させる活性を有するドメインである。プロモドメインは、主として、しかし専らではないが、ヒストンタンパク質のアミノ末端尾部上で認められるN-アセチル化リジン残基を認識するタンパク質ドメインである。

[0050] 本明細書において使用される用語「CBP」は、別段の指定がない限り、霊長類(例えばヒト)ならびにげっ歯類(例えばマウスおよびラット)などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然CBPを指す。この用語は、プロセッシングされていないCBPおよび細胞におけるプロセッシングから生じるCBPの任意の形態を包含する。この用語は、CBPの天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーション又は対立遺伝子バリエーションも包含する。ヒトCBPは、UniProt Accession Number: Q92793として登録されている。ヒトCBPの代表的なアミノ酸配列は、UniProt Q92793-1(配列番号1)又はUniProt Q92793-2(配列番号2)で示される。

[0051] 本明細書において使用される用語「P300」は、別段の指定がない限り、霊長類(例えばヒト)ならびにげっ歯類(例えばマウスおよびラット)などの哺乳動物を含む任意の脊椎動物供給源由来の任意の天然P300を指す。この用語は、プロセッシングされていないP300および細胞におけるプロセッシングから生じるP300の任意の形態を包含する。この用語は、P300の天然に存在するバリエーション、例えば、スプライスバリエーション又は対立遺伝子バリエーションも包含する。ヒトP300は、UniProt Accession Number: Q09472として登録されている。ヒトP300

Oの代表的なアミノ酸配列は、UniProt Q09472-1（配列番号3）で示される。

[0052] 「CBP／P300阻害剤」とは、CBP及び／又はP300を不活性化、活性低下、及び／又は発現低下させる物質である。「CBP／P300の発現低下」は、転写前のレベル（例えば、ゲノムの段階）、転写レベル、転写後調節のレベル、翻訳レベル、翻訳後修飾のレベル等のいかなる段階で作用するものであってもよい。「CBP／P300阻害剤」として、好ましくは、HAT阻害剤及びBRD阻害剤であり、より好ましくは、HAT阻害剤である。

[0053] 「HAT阻害剤」とは、CBP及び／又はP300のヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）活性を阻害する化合物である。ヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性の検出においては、例えば、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ反応時に副産物として生成するCoA-SHを蛍光で検出する方法（例えば、Gao T. et al. Methods Mol Biol. 2013; 981: 229-38）、ラジオアイソトープで検出する方法（例えば、Lau OD et al. J Biol Chem. 2000; 275 (29): 21953-9）、アセチル化されたヒストンペプチドをTR-FRET法によって検出する方法（例えば、PerkinElmer社、LANCER Ultra製品やAlphaLISA製品）、及びNADHにより検出する方法（例えば、Berndsen et al. Methods. 2005; 36 (4): 321-31）等を利用することができる。HAT阻害剤としては、WO2016/044770、WO2016/044771、WO2016/044777、WO2018/235966、WO2019/111980、WO2019/049061、WO2019/161162、WO2019/161157、WO2019/201291、WO2020/108500に開示されている化合物が挙げられる。

[0054] 「BRD阻害剤」とは、CBP及び／又はP300のブロモドメイン（B

R D) の機能を阻害する化合物である。ブロモドメインの機能の検出においては、例えば、ブロモドメインとアセチル化リジン残基の結合を T R - F R E T 法によって検出する方法（例えば、*Acta Pharmacol Sin.* 2020 ; 41 (2) : 286-292）等を利用することができる。BRD 阻害剤としては、WO2017/205538、WO2016/086200、WO2018/073586、WO2019/055877、WO2017/140728、WO2019/191667、WO2019/195846 に開示されている化合物が挙げられる。

[0055] ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）活性とは、基質となるタンパク質のリジン残基にアセチル基を転移させる酵素活性である。基質としては、例えば、ヒストンタンパク質や p53 が挙げられる。

[0056] ブロモドメインとは、N-アセチル化リジン残基を認識するタンパク質ドメインである。N-アセチル化リジン残基は、例えば、ヒストンタンパク質のアミノ末端尾部上で認められる。

[0057] 式（1）、（2）、（3）、（4）、（5）、（6）、（7）、（8）、（9）又は（10）で表される本開示の化合物において、A、B、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、R^{7f}、R⁸、R^{9a}、R^{9b}、a、b、環Q及びZの好ましいものは以下のとおりであるが、本開示の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

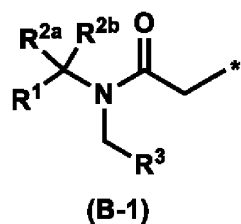
[0058] Aの好ましい態様としては、CHF、又はCH₂が挙げられる。

[0059] Aのより好ましい態様としては、CHFが挙げられる。

[0060] Aのより好ましい別の態様としては、CH₂が挙げられる。

[0061] Bの好ましい態様としては、下記式（B-1）が挙げられる。

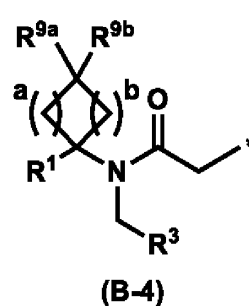
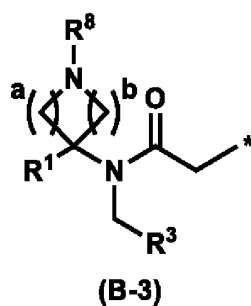
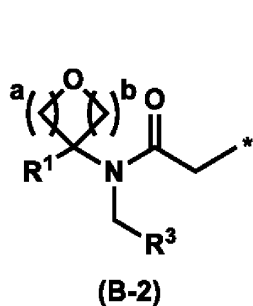
[化17]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表す]

Bのより好ましい態様としては、下記式(B-2)、(B-3)又は(B-4)が挙げられる。

[化18]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表す]

[0062] R¹の好ましい態様としては、C₁₋₆アルキル、又はC₃₋₁₀脂環式基（該アルキル、又は脂環式基は、同一又は異なる1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0063] R¹のより好ましい態様としては、C₁₋₆アルキル、又はC₃₋₁₀脂環式基（該アルキル、又は脂環式基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0064] R¹のさらに好ましい態様としては、1～3個のフッ素で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルが挙げられる。

R¹のさらにより好ましい態様としては、CF₃が挙げられる。

[0065] R^{2a}及びR^{2b}の好ましい態様としては、それぞれ独立して、同一又は異なる

る1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^{2a} 及び R^{2b} の別の好ましい態様としては、 R^{2a} 及び R^{2b} が結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキレン、又は4～6員の二価非アリールヘテロ環基（該シクロアルキレン、又は二価非アリールヘテロ環基は、同一又は異なる1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい）を形成する場合が挙げられる。

[0066] R^{2a} 及び R^{2b} の最も好ましい態様としては、 R^{2a} 及び R^{2b} が結合している炭素原子と一緒にあって、 C_{3-6} シクロアルキレン、又は4～6員の二価非アリールヘテロ環基（該シクロアルキレン、又は二価非アリールヘテロ環基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）を形成する場合が挙げられる。

[0067] R^3 の好ましい態様としては、 C_{6-10} アリール、5～10員のヘテロアリール、 C_{3-10} 脂環式基、又は4～10員の非アリールヘテロ環基（該アリール、ヘテロアリール、脂環式基又は非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0068] R^3 のより好ましい態様としては、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0069] R^3 のさらに好ましい態様としては、 C_{6-10} アリール又は5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、フッ素原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0070] R^3 のさらにより好ましい態様としては、4-フルオロフェニル、4-（ト

リフルオロメチル) フェニル又は4-フルオロ-2-ピリジルが挙げられ、より好ましくは、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルが挙げられる。

[0071] R^3 の最も好ましい態様としては、4-フルオロフェニルが挙げられる。

[0072] R^3 の別の最も好ましい態様としては、4-フルオロ-2-ピリジルが挙げられる。

[0073] R^4 の好ましい態様としては、単結合、 C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{3-10} シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、又は4~10員の二価非アリアルヘテロ環基(該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。

[0074] R^4 のより好ましい態様としては、単結合、 C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、又は4~10員の二価非アリアルヘテロ環基(該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。

[0075] R^4 のさらに好ましい態様としては、単結合、 C_{1-6} アルキレン、又は4~6員の二価非アリアルヘテロ環基が挙げられる。

[0076] R^4 のさらにより好ましい態様としては、単結合が挙げられる。

[0077] R^4 のさらにより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキレンが挙げられる。

[0078] R^4 のさらにより好ましい態様としては、4~6員の二価非アリアルヘテロ環基が挙げられる。

[0079] R^4 の最も好ましい態様としては、アゼチジニレンが挙げられる。

[0080] R^4 の別の最も好ましい態様としては、メチレンが挙げられる。

[0081] R^5 の好ましい態様としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、 $-SO_2R^{7d}$ 又は $-CONR^{7e}R^{7f}$ 、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルケニル（該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキニル（該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} 脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0082] R^5 のより好ましい態様としては、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されてい

てもよい)が挙げられる。

- [0083] R^5 のさらに好ましい態様としては、シアノ、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)、又は4~6員の非アリールヘテロ環基(該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。
- [0084] R^5 のさらにより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキル、又は4~6員の非アリールヘテロ環基が挙げられる。
- [0085] R^5 の最も好ましい態様としては、メチル基、又はオキセタンが挙げられる。
- [0086] R^6 の好ましい態様としては、水素原子、又はフッ素原子が挙げられる。
- [0087] R^6 のより好ましい態様としては、水素原子が挙げられる。
- [0088] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 及び R^{7f} の好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素原子、又は C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。
- [0089] R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 及び R^{7f} のより好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素原子、又はメチル基が挙げられる。
- [0090] R^8 の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。
- [0091] R^8 のより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。
- [0092] R^8 のさらに好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。
- [0093] R^{9a} 及び R^{9b} の好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} ア

ルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) が挙げられる。

[0094] R^{9a} 及び R^{9b} のより好ましい態様としては、それぞれ独立して、ハロゲン原子が挙げられる。

[0095] R^{9a} 及び R^{9b} のさらに好ましい態様としては、フッ素原子が挙げられる。

[0096] R^{10} の好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0097] R^{11} 及び R^{12} の好ましい態様としては、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0098] R^{11} 及び R^{12} の別の好ましい態様としては、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素非アリアルヘテロ環基を形成する場合が挙げられる。

[0099] R^{11} 及び R^{12} のさらに好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。

[0100] 環 Q の好ましい態様としては、6～10 員の芳香族炭化水素環（該芳香族炭化水素環は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0101] 環 Q のより好ましい態様としては、ベンゼン環（該ベンゼン環は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0102] 環 Q のさらに好ましい態様としては、ベンゼン環が挙げられる。

[0103] Z の好ましい態様としては、 $-O-$ 、6～10 員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、5～10 員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10 員の二価非アリアルヘテロ環基（該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択され

る同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)

Zのより好ましい態様としては、4～10員の二価非アリアルヘテロ環基(該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は5～10員の二価芳香族複素環基(該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。

Zのさらに好ましい態様としては、5員の二価芳香族複素環基(該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。

[0104] Zのさらにより好ましい態様としては、2価のピラゾール基が挙げられる。

[0105] aの好ましい態様としては、0、1、又は2が挙げられる。

[0106] aのより好ましい態様としては、1、又は2が挙げられる。

[0107] aのさらに好ましい態様としては、1が挙げられる。

[0108] bの好ましい態様としては、1、又は2が挙げられる。

[0109] bのより好ましい態様としては、1が挙げられる。

[0110] aおよびbのより好ましい態様としては、いずれも1である態様が挙げられる。

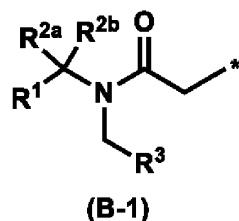
[0111] 式(1)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(A)が挙げられる。

(A)

Aが、CHF、又は CH_2 であり、

Bが、下記式(B-1)：

[化19]



〔式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表す〕であり、
環Qが、6～10員の芳香族炭化水素環（該芳香族炭化水素環は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Zが、-O-、6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R¹が、1～3個のフッ素で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルであり、
R^{2a}及びR^{2b}が、それらが結合している炭素原子と一緒に、C₃₋₆シクロアルキレン、又は4～6員の二価非アリールヘテロ環基（該シクロアルキレン、又は二価非アリールヘテロ環基は、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）を形成し、

R³が、C₆₋₁₀アリール（該アリールは、ハロゲン原子及び置換されていてもよいC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同

—又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^4 が、単結合、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^5 が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、 $-SO_2R^{7d}$ 又は $-CONR^{7e}R^{7f}$ 、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルケニル（該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキニル（該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} 脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン

原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 及び R^{7f} が、それぞれ独立して、水素原子、又は C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、である化合物又はその製薬学的に許容される塩。

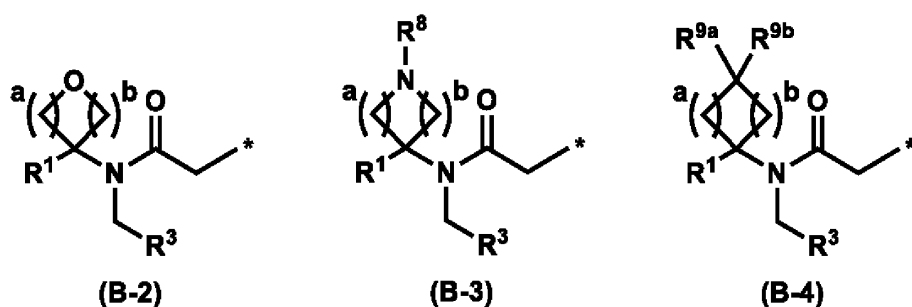
[0112] 式(1)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(B)が挙げられる。

(B)

Aが、CHF、又は CH_2 であり、

Bが、下記式(B-2)、(B-3)、又は(B-4)：

[化20]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表し、

aが、0、1、又は2であり、

bが、1、又は2であり、

R^8 が、水素原子、又は C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^{9a} 及び R^{9b} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である」であり、

環Qが、6～10員の芳香族炭化水素環（該芳香族炭化水素環は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Zが、 $-O-$ 、5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリアルヘテロ環基（該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^1 が、 CF_3 であり、

R^3 が、4-フルオロフェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、単結合、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は4～10員の二価非アリアルヘテロ環基（該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^5 が、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ、 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、 $-SO$

$_2R^{7d}$ 又は $-CONR^{7e}R^{7f}$ 、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルケニル（該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルキニル（該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} 脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 及び R^{7f} が、それぞれ独立して、水素原子、又は C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に

C₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、である化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0113] 式(2)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(C)が挙げられる。

(C)

Aが、CHF、又はCH₂であり、

R³が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

Zが、4～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R⁴が、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R⁵が、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又

は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^6 が、水素原子、又はハロゲン原子であり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり

、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0114] 式 (2) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (D) が挙げられる。

(D)

A が、CHF であり、

Z が、

4～10 員の二価非アリールヘテロ環基 (該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

5～10 員の二価芳香族複素環基 (該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^4 が、

単結合、

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10 員の二価非アリールヘテロ環基 (該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^5 が、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^6 が、水素原子であり、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり

、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0115] 式（3）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（E）が挙げられる。

（E）

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^5 が、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R¹¹及びR¹²が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルであり、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0116] 式（3）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（F）が挙げられる。

（F）

R³が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R⁴が、4～6員の二価非アリールヘテロ環基であり、

R⁵が、

C₁₋₃アルキル、又は

4～6員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0117] 式（3）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（G）が挙げられる。

（G）

R³が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、アゼチジニレン又はピペリジニレンであり、

R^5 が、オキセタニルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0118] 式(4)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(H)が挙げられる。

(H)

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、アゼチジニレンであり、

R^5 が、オキセタニルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0119] 式(5)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(I)が挙げられる。

(I)

Aが、CHF、又はCH₂であり、

Zが、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋

$_6$ アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^5 が、

水素原子、

水酸基

シアノ、

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} 脂環式基(該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基(該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^6 が、水素原子、又はハロゲン原子であり、

R^8 が、 C_{1-6} アルキルであり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり

、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0120] 式(5)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(J)が挙げられる。

(J)

Aが、CHFであり、

Zが、4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、 R^4 が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^5 が、

水酸基、

シアノ、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} 脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^6 が、水素原子であり、

R^8 が、メチル基であり、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、

、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリアルヘテロ環基を形成していてもよい、である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0121] 式(6)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(K)が挙げられる。

(K)

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^5 が、

水酸基、

シアノ

C_{1-6} アルキル、

C_{3-10} 脂環式基、又は

4～10員の非アリアルヘテロ環基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0122] 式(6)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(L)が挙げられる。

(L)

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルから

なる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^5 が、

メチル基、又は

オキセタニルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0123] 式 (6) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (M) が挙げられる。

(M)

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は 4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、単結合であり、

R^5 が、メチル基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0124] 式 (7) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (N) が挙げられる。

(N)

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は 4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、単結合であり、

R^5 が、メチル基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0125] 式 (8) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (O) が挙げられる。

(O)

A が、 CHF 、又は CH_2 であり、

Z が、5 員の二価芳香族複素環基 (該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $\text{NR}^{11}\text{R}^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は 4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^5 が、4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^6 が、水素原子、又はハロゲン原子であり、

R^{9a} 及び R^{9b} が、フッ素原子である

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0126] 式（9）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（P）が挙げられる。

（P）

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、4～6員の二価非アリールヘテロ環基であり、

R^5 が、4～6員の非アリールヘテロ環基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0127] 式（9）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（Q）が挙げられる。

（Q）

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、アゼチジニレンであり、

R^5 が、オキセタニルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0128] 式（10）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（R）が挙げられる。

（R）

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、4～6員の二価非アリールヘテロ環基であり、

R^5 が、4～6員の非アリールヘテロ環基である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0129] 式(10)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(S)が挙げられる。

(S)

R^3 が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルであり、

R^4 が、アゼチジニレンであり、

R^5 が、オキセタニルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0130] 本開示の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与又は直腸内投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01～1000mg、更に好ましくは約0.1～500mgを1～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01mg～300mg、更に好ましくは約1mg～100mgを投与することができる。その投与スケジュールとしては、例えば単回投与、1日1回3日間連日投与、又は1日2回1週間連続投与、等を挙げることができる。さらに上記記載の各投与方法を、約1日間～約60日間の間隔をあけて繰り返すこともできる。

[0131] 本開示の化合物は、非経口投与又は経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、パップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。添加剤は、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。具体的には、例えば、

乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分 α 化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

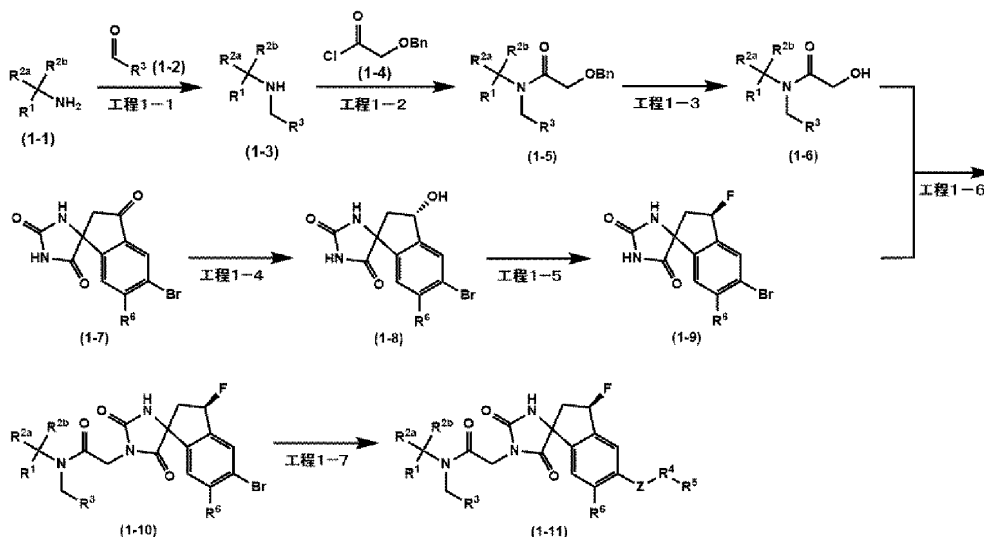
[0132] 以下に、式(1)～(10)で表される本開示の化合物の製造方法について、例を挙げて説明するが、本開示の化合物の製造法は、これらに限定されるものではない。下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、塩を形成していてもよい。

[0133] 本開示の化合物は、公知化合物を出発原料として、例えば以下の製造法A、B、C、及びDの方法、若しくはそれらに準じた方法又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせることで製造することができる。

[0134] 製造法A

式(1)で表される化合物のうち、AがCHFであり、Qがベンゼン環である化合物(1-11)は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化21]



[式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および Z は、前記〔項1〕と同義であり、 R^6 は、前記〔項16〕と同義である。]

[0135] 工程1-1：化合物(1-3)の製造工程

化合物(1-3)は、不活性溶媒中、化合物(1-1)と化合物(1-2)とを還元剤の存在下で反応させることにより製造される。

[0136] 還元剤の具体例としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。

[0137] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリジノン等が挙げられる。

[0138] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは0℃から25℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0139] 工程1-2：化合物(1-5)の製造工程

化合物(1-5)は、不活性溶媒中、塩基存在下、化合物(1-3)と化合物(1-4)を用いたアミド化反応によって製造される。

[0140] 塩基の具体例としては、例えば、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

[0141] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチル-2-ピロリジノン、*N,N*-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

- [0142] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは25℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。
- [0143] 工程1-3：化合物(1-6)の製造工程
化合物(1-6)は、化合物(1-5)のベンジル基を脱保護することにより製造される。例えば、水素雰囲気下でのパラジウム／炭素、水酸化パラジウム／炭素等の金属触媒を用いた接触還元等が適用される。
- [0144] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から100℃、好ましくは0℃から25℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。
- [0145] 工程1-4：化合物(1-8)の製造工程
化合物(1-8)は、化合物(1-7)と還元剤を反応させることにより製造される。なお、化合物(1-7)はWO2016/044770に記載されている方法を用いて合成することができる。
- [0146] 還元剤の具体例としては、例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。
- [0147] 反応温度は、特に限定されないが、通常-78℃から150℃、好ましくは-78℃から25℃の範囲から選択される。反応時間は、通常30分から72時間、好ましくは30分から24時間である。
- [0148] 工程1-5：化合物(1-9)の製造工程
化合物(1-9)は、不活性溶媒中、化合物(1-8)とフッ素化剤を反応させることにより製造される。
- [0149] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルプロピレン尿素等

の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

[0150] フッ素化剤の具体例としては、例えば、（ジエチルアミノ）サルファートリフルオリド、FLUOLEAD™等が挙げられる。

[0151] 反応温度は、特に限定されないが、通常−78℃から150℃、好ましくは−78℃から25℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0152] 工程1-6：化合物（1-10）の製造工程

化合物（1-10）は、不活性溶媒中、光延試薬の存在下、化合物（1-6）と化合物（1-9）を用いた光延反応により製造される。

[0153] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

[0154] 光延試薬としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）、アゾジカルボン酸ビス（2-メトキシエチル）、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドおよびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられ、シアノメチレントリメチルホスホラン（角田試薬）も用いることが可能である。

[0155] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0156] 工程1-7：化合物（1-11）の製造工程

化合物（1-11）は、不活性溶媒中、化合物（1-10）に種々のカップリング試薬を用いたパラジウム触媒的クロスカップリング反応を行うことにより製造される。

[0157] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチル

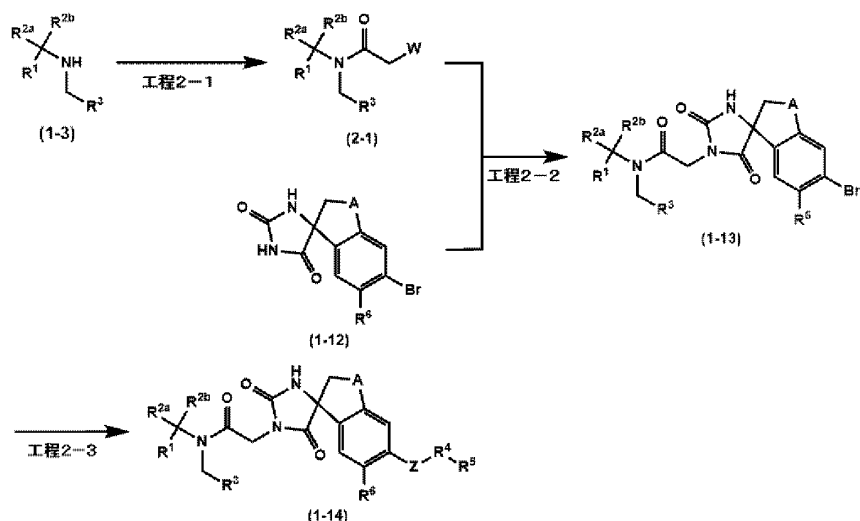
プロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

- [0158] パラジウム試薬の具体的例としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（トリート e r t –ブチルホスフィン）パラジウム（0）、[1、1′ –ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド等が挙げられる。
- [0159] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。
- [0160] カップリング試薬の具体例としては、例えば、Zが結合したボロン酸、Zが結合したボロン酸ピナコールエステル等が挙げられる。
- [0161] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは25℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

製造法B

式（1）で表される化合物のうち、Qがベンゼン環である化合物（1-14）は、下記の製法によっても製造することができる。

[化22]



〔式中、A、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、およびZは、前記〔項1〕と同義である。R⁶は、前記〔項16〕と同義である。Wは、ハロゲン原子を示す。〕

[0162] 工程2-1：化合物(2-1)の製造工程

化合物(2-1)は、不活性溶媒中、化合物(1-3)にアミド化剤を反応させることにより製造される。

[0163] アミド化剤の具体例としては、例えば、クロロアセチルクロリド、ブromoアセチルクロリド、クロロ酢酸無水物等が挙げられる。

[0164] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン等のハロゲン化炭化水素；トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒、ピリジン等が挙げられる。

[0165] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは25℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0166] 工程2-2：化合物(1-13)の製造工程

化合物(1-13)は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物(2-1)と化合物(1-12)を用いたアルキル化反応により製造される。

[0167] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

[0168] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

[0169] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0170] 工程2-3：化合物(1-14)の製造工程

化合物(1-14)は、不活性溶媒中、化合物(1-13)に種々のカップリング試薬を用いたパラジウム触媒的クロスカップリング反応を行うことにより製造される。

[0171] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

[0172] パラジウム試薬の具体的例としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド等が挙げられる。

[0173] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

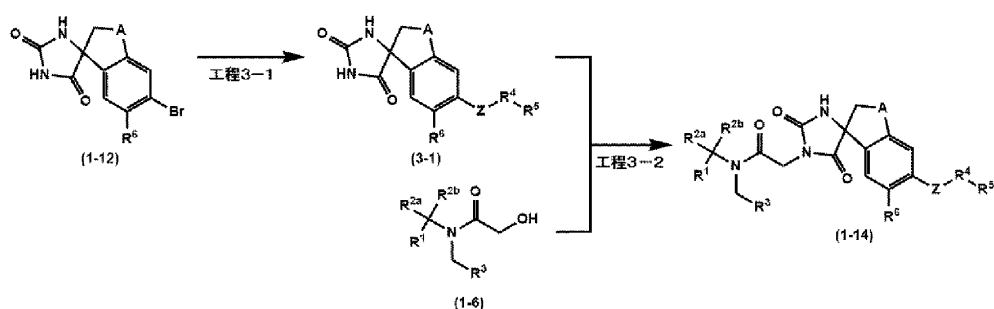
[0174] カップリング試薬の具体例としては、例えば、Zが結合したボロン酸、Zが結合したボロン酸ピナコールエステル等が挙げられる。

[0175] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは25℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0176] 製造法C

式(1)で表される化合物のうち、Qがベンゼン環である化合物(1-14)は、下記の製法によっても製造することができる。

[化23]



[式中、A、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、およびZは、前記〔項1〕と同義である。R⁶は、前記〔項16〕と同義である。]

[0177] 工程3-1：化合物(3-1)の製造工程

化合物(3-1)は、不活性溶媒中、化合物(1-12)に種々のカップリング試薬を用いたパラジウム触媒的クロスカップリング反応を行うことにより製造される。

[0178] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

[0179] パラジウム試薬の具体的例としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（トリ-tert-ブチルホスフィン）パラジウム（0）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド等が挙げられる。

[0180] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0181] カップリング試薬の具体例としては、例えば、Zが結合したボロン酸、Zが結合したボロン酸ピナコールエステル等が挙げられる。

[0182] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは25℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0183] 工程3-2：化合物(1-14)の製造工程

化合物(1-14)は、不活性溶媒中、光延試薬の存在下、化合物(3-1)と化合物(1-6)を用いた光延反応により製造される。

[0184] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

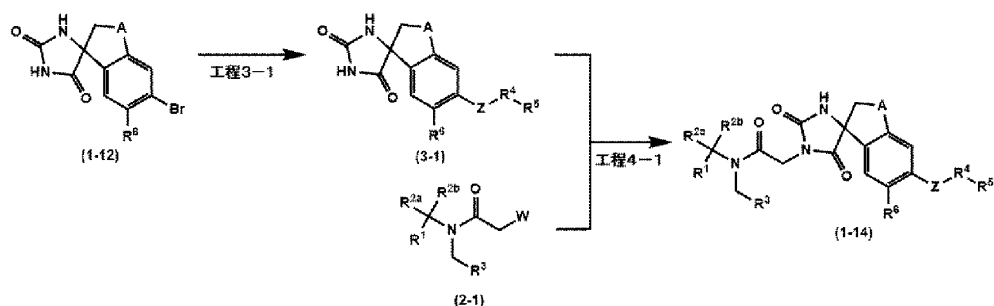
[0185] 光延試薬としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）、アゾジカルボン酸ビス（2-メトキシエチル）、N, N, N', N'-テトラメチルアゾジカルボキサミドおよびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられ、シアノノメチレントリメチルホスホラン（角田試薬）も用いることが可能である。

[0186] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0187] 製造法D

式(1)で表される化合物のうち、Qがベンゼン環である化合物(1-14)は、下記の製法によっても製造することができる。

[化24]



[式中、A、R¹、R^{2a}、R^{2b}、R³、R⁴、R⁵、およびZは、前記〔項1

〕と同義である。R⁶は、前記〔項 16〕と同義である。Wは、ハロゲン原子を示す。]

[0188] 工程 4-1 : 化合物 (1-14) の製造工程

化合物 (1-14) は、不活性溶媒中、塩基の存在下、化合物 (3-1) と化合物 (2-1) を用いたアルキル化反応により製造される。

[0189] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン (THF)、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N,N-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

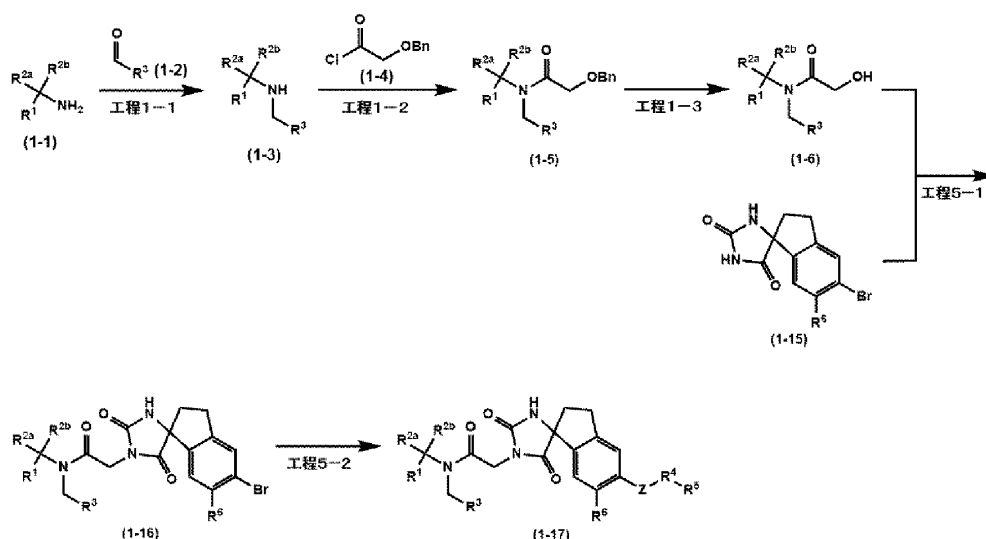
[0190] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基；ナトリウムメトキシド、カリウム tert-ブトキシド等の金属アルコキシド等が挙げられる。

[0191] 反応温度は、特に限定されないが、通常 0℃ から 100℃ の範囲から選択される。反応時間は、通常 1 時間から 72 時間、好ましくは 1 時間から 24 時間である。

[0192] 製造法 E

式 (1) で表される化合物のうち、A が CH₂ であり、Q がベンゼン環である化合物 (1-17) は、例えば下記の製法により製造することができる。

[化25]



〔式中、 R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および Z は、前記〔項1〕と同義であり、 R^6 は、前記〔項16〕と同義である。〕

[0193] 工程5-1：化合物(1-16)の製造工程

化合物(1-16)は、不活性溶媒中、光延試薬の存在下、化合物(1-6)と化合物(1-15)を用いた光延反応により製造される。なお、化合物(1-15)はWO2016/044770に記載されている方法を用いて合成することができる。

[0194] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。

[0195] 光延試薬としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIAD）、アゾジカルボン酸ビス（2-メトキシエチル）、 N 、 N 、 N' 、 N' -テトラメチルアゾジカルボキサミドおよびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられ、シアノメチレントリメチルホスホラン（角田試薬）も用いることが可能である。

[0196] 反応温度は、特に限定されないが、通常 0°C から 100°C の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時

間である。

[0197] 工程5-2：化合物（1-17）の製造工程

化合物（1-17）は、不活性溶媒中、化合物（1-16）に種々のカップリング試薬を用いたパラジウム触媒的クロスカップリング反応を行うことにより製造される。

[0198] 不活性溶媒の具体例としては、例えば、トルエン等の芳香族炭化水素；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル、アセトン、メチルエチルケトン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、N, N-ジメチルプロピレン尿素等の非プロトン性極性溶媒等が挙げられる。

[0199] パラジウム試薬の具体的例としては、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム（0）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、ビス（トリ-*tert*-ブチルホスフィン）パラジウム（0）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド等が挙げられる。

[0200] 塩基の具体例としては、例えば、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。

[0201] カップリング試薬の具体例としては、例えば、Zが結合したボロン酸、Zが結合したボロン酸ピナコールエステル等が挙げられる。

[0202] 反応温度は、特に限定されないが、通常0℃から150℃、好ましくは25℃から100℃の範囲から選択される。反応時間は、通常1時間から72時間、好ましくは1時間から24時間である。

[0203] 上記で説明した製造法において、出発原料又は中間体の製造法を記載しなかったものは、市販品として入手可能であるか、又は市販化合物から当業者に公知の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成することができる。

[0204] 上記で説明した製造法の各反応において、具体的に保護基の使用を明示した場合以外でも、必要に応じて保護基を用いることができる。例えば、反応

点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化する、又は説明した方法を実施するのに保護基が無い状態では不適切な場合、反応点以外を必要に応じて保護し、反応終了後又は一連の反応を行った後に脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

- [0205] 保護基としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年) 等に記載されている保護基等を用いることができる。アミノの保護基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等が挙げられる。また、水酸基の保護基の具体例としては、例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル、アセチル、ベンジル等が挙げられる。
- [0206] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、前述のProtective Groups in Organic Synthesis参照）又はそれらに準じた方法で行うことができる。
- [0207] 本明細書中では、保護基、縮合剤等は、この技術分野において慣用されているIUPAC-IUB（生化学命名委員会）による略号で表わすこともある。なお、本明細書中で用いる化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。
- [0208] 上記で説明した製造方法における中間体又は目的化合物は、その官能基を適宜変換すること（例えば、必要に応じて官能基の保護、脱保護を行い、アミノ、水酸基、カルボニル、ハロゲン等を足がかりに種々の変換をおこなうこと）によって、本開示に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等を参照）によって行うことができる。
- [0209] 上記で説明した製造方法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製方法（例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再

結晶、各種クロマトグラフィー等）により単離精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に用いることも可能である。

- [0210] 保護基としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年) 等に記載されている保護基等を用いることができる。アミノの保護基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等が挙げられる。また、水酸基の保護基の具体例としては、例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル、アセチル、ベンジル等が挙げられる。
- [0211] 保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、前述のProtective Groups in Organic Synthesis参照）又はそれらに準じた方法で行うことができる。
- [0212] 本明細書中では、保護基、縮合剤等は、この技術分野において慣用されているIUPAC-IUB（生化学命名委員会）による略号で表わすこともある。なお、本明細書中で用いる化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。
- [0213] 上記で説明した製造方法における中間体又は目的化合物は、その官能基を適宜変換すること（例えば、必要に応じて官能基の保護、脱保護を行い、アミノ、水酸基、カルボニル、ハロゲン等を足がかりに種々の変換をおこなうこと）によって、本開示に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等を参照）によって行うことができる。
- [0214] 上記で説明した製造方法における中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製方法（例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等）により単離精製することができる。また

、中間体においては、特に精製することなく次の反応に用いることも可能である。

[0215] 「製薬学的に許容される塩」としては、酸付加塩及び塩基付加塩が挙げられる。例えば、酸付加塩としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、又はクエン酸塩、シュウ酸塩、フタル酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、リンゴ酸塩、酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼン環スルホン酸塩、*para*-トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。また、塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩、アルミニウム塩等の無機塩基塩、又はトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ルチジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N, N-ジベンジルエチルアミン等の有機塩基塩が挙げられる。さらに、「製薬学的に許容される塩」としては、アルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の塩基性アミノ酸又は酸性アミノ酸とのアミノ酸塩も挙げられる。

[0216] 出発原料及び中間体の好適な塩並びに医薬品原料として許容しうる塩は、慣用の無毒性塩である。これらとしては、例えば、有機酸塩（例えば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼン環スルホン酸塩、蟻酸塩、トルエンスルホン酸塩等）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロ

ヘキシルアミン塩、N, N' -ジベンジルエチレンジアミン塩等)等の他、当業者が適宜選択することができる。

[0217] 本開示の化合物は、同位体元素(例えば、 ^2H (もしくはD)、 ^3H (もしくはT)、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{125}I 等)で置換されていてもよく、これらの化合物も本開示の化合物に含まれる。

[0218] 本開示には、式(1)～(10)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、本開示の化合物は、水和物及び／又は各種溶媒との溶媒和物(エタノール和物等)の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物も本開示の化合物に含まれる。

[0219] さらに、本開示の化合物には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、幾何異性体等の存在可能な全ての異性体、及びあらゆる様態の結晶形のもの、さらにこれらの混合物も含まれる。

[0220] 特に、光学異性体やアトロプ異性体は、ラセミ体として、又は光学活性の出発原料や中間体が用いられた場合には光学活性体として、それぞれ得ることができる。また、必要であれば、前記製造法の適切な段階で、対応する原料、中間体又は最終品のラセミ体を、光学活性カラムを用いた方法、分別結晶化等の公知の分離方法によって、物理的に又は化学的にそれらの光学対掌体に分割することができる。これらの分割方法としては、例えば、ラセミ体を光学活性分割剤と反応させ、2種のジアステレオマーを合成し、物理的性質が異なることを利用し、分別結晶化等の方法によって分割するジアステレオマー法等が挙げられる。

[0221] 本開示の化合物の製薬学的に許容される塩を取得したいときは、式(1)～(7)で表される化合物が製薬学的に許容される塩の形で得られる場合には、そのまま精製すればよく、また、遊離の形で得られる場合には、適当な有機溶媒に溶解又は懸濁させ、酸又は塩基を加えて通常の方法により塩を形成させればよい。

[0222] 本開示の化合物は、その効果の増強を目的として、他の薬物と併用して用

いることができる。具体的には、本開示の化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤および細胞増殖因子ならびにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本開示の化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

[0223] 本開示の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強または患者のＱＯＬを改善させることができる。

[0224] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシprogesterone、酢酸メgestrol、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジエノゲスト、アソプリスニル、アリルエストレノール、ゲストリノン、ノメgestrol、タデナン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RH誘導体（LH-RHアゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、LH-RHアンタゴニスト）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリウムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アビラテロンなど）、レチノイド、及びレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾールなど）などが挙げられる。

[0225] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤、分子標的治療剤、免疫調節剤、その他の化学療法剤などが用いられる。代表的な例を次に記載する。

- [0226] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾジン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、トラベクテジン及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。
- [0227] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エオシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビンなど）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコポリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルパミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン、及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。
- [0228] 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリ

ン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、エリブリン、及びそれらのD D S製剤などが挙げられる。

[0229] 「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、D J - 9 2 7、ビノレルビン、イリノテカン、トポテカン、及びそれらのD D S製剤などが挙げられる。

[0230] 「分子標的治療剤」としては、例えば、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、パゾパニブ、ルキシロチニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、トファシチニブ、レゴラフェニブ、ボスチニブ、アキシチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ニンテダニブ、イデラルシブ、セリチニブ、レンバチニブ、パルボシクリブ、アレクチニブ、アフアチニブ、オシメルチニブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、ブリガチニブ、ネラチニブ、コパンリシブ、コビメチニブ、イブルチニブ、アカラブルチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ、バリシチニブ、フォスタマチニブ、ロルラチニブ、エルダフィチニブ、エントレクチニブ、ダコミチニブ、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベネトクラックス、アザシチジン、デシタビン、ボリノスタット、パノビノスタット、タゼメトスタット、ロミデプシン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ラロトレクチニブ及びイキサゾミブなどが挙げられる。

[0231] 「免疫調節剤」としては、例えば、レナリドミド及びボマリドミドなどが挙げられる。

[0232] 「その他の化学療法剤」としては、例えば、ソブゾキサンなどが挙げられる。

[0233] 「免疫療法剤（B R M）」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エ

リスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウム パルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTL A4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、Toll-like Receptors作動薬（例えば、TLR7作動薬、TLR8作動薬、TLR9作動薬など）が挙げられる。

[0234] 細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤における細胞増殖因子としては、細胞増殖を促進する物質であれば、どのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子があげられる。具体的には、EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、TGFA α など）、インスリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、インスリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2など）、FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一のアッセイを有する物質（例えば、酸性FGF、塩基性FGF、KGK (keratinocyte growth factor)、FGF-10など）、及び、その他の細胞増殖因子（例えば、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF- β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチンなど）が挙げられる。

[0235] 「SMARC欠損がん」とは、SMARC遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCタンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、SMARC遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCタンパク

質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、SMARCB1 遺伝子、SMARCA2 遺伝子、SMARCA4 遺伝子、又はSMARCA2 /A4 遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、悪性ラブドイド腫瘍、類上皮肉種、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、脊索腫様髄膜腫、神経上皮腫瘍、グリア神経細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、膠芽腫、脊索腫、筋上皮腫瘍、分類不能円形細胞肉腫、横紋筋肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、滑膜肉腫、骨化性線維粘液腫瘍、副鼻腔類基底細胞がん、食道腺がん、甲状腺乳頭がん、甲状腺濾胞がん、胃腸間質腫瘍、膵臓未分化ラブドイド腫瘍、消化管ラブドイド腫瘍、腎髄質がん、子宮内膜がん、女性外陰領域の筋上皮腫類似腫瘍、大腸がん、中皮腫、肺腺がん、肺大細胞がん、肺神経内分泌腫瘍、食道がん、胃食道接合部がん、胃がん、膀胱がん、肺扁平上皮がん、膵臓がん、髄芽細胞腫、腎明細胞がん、肝臓がん、卵巣小細胞がん、卵巣粘液性腫瘍、子宮内膜がん、子宮肉腫、鼻副鼻腔がん、胸腔肉腫、肺多形がん、胸部肉腫、卵巣小細胞がん、胆嚢原発腫瘍、子宮肉腫が挙げられる。好ましくは、悪性ラブドイド腫瘍及び肺腺がんである。

[0236] 「SMARCB1 欠損がん」とは、SMARCB1 遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCB1 タンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、SMARCB1 遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCB1 タンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、SMARCB1 遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、悪性ラブドイド腫瘍、類上皮肉種、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、脊索腫様髄膜腫、神経上皮腫瘍、グリア神経細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、膠芽腫、脊索腫、筋上皮腫瘍、分類不能円形細胞肉腫、横紋筋肉腫、骨外性粘液型軟骨肉腫、滑膜肉腫、骨化性線維粘液腫瘍、副鼻腔類基底細胞がん、食道腺がん、甲状腺乳頭がん、甲状腺濾胞がん、胃腸間質腫瘍、膵臓未分化ラブドイド腫瘍、消化管ラブドイド腫瘍、腎髄質がん、子宮内膜がん、女性外陰領域の筋上皮腫類似腫瘍、大腸がん、中皮腫が挙げられる。好ましくは、悪性ラブドイド腫瘍である。

- [0237] 「SMARCA2欠損がん」とは、SMARCA2遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCA2タンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、SMARCA2遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCA2タンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、SMARCA2遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、肺腺がん、肺大細胞がん、肺神経内分泌腫瘍、食道がん、胃食道接合部がん、悪性ラブライド腫瘍が挙げられる。好ましくは、肺腺がんである。
- [0238] 「SMARCA4欠損がん」とは、SMARCA4遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCA4タンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、SMARCA4遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCA4タンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、SMARCA4遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、肺腺がん、食道がん、胃食道接合部がん、胃がん、膀胱がん、肺扁平上皮がん、膵臓がん、髄芽細胞腫、腎明細胞がん、肝臓がん、卵巢小細胞がん、卵巢粘液性腫瘍、子宮内膜がん、中皮腫、子宮肉腫、鼻副鼻腔がん、ラブライド腫瘍、胸腔肉腫が挙げられる。好ましくは、肺腺がんである。
- [0239] 「SMARCA2／A4欠損がん」とは、SMARCA2遺伝子及びSMARCA4遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCA2タンパク質及びSMARCA4タンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、SMARCA2遺伝子及びSMARCA4遺伝子が欠損している、及び／又はSMARCA2タンパク質及びSMARCA4タンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、SMARCA2遺伝子及びSMARCA4遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、肺腺がん、肺多形がん、肺大細胞がん、食道がん、胃食道接合部がん、胸部肉腫、卵巢小細胞がん、胆嚢原発腫瘍、子宮肉腫、悪性ラブライド腫瘍、卵巢顆粒膜腫瘍、副腎皮質がん、小細胞肺がんが挙げられる。好ましくは、肺腺がんである。
- [0240] 「ARID欠損がん」とは、ARID遺伝子が欠損している、及び／又は

ARIDタンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、ARID遺伝子が欠損している、及び／又はARIDタンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、ARID1A遺伝子、ARID1B遺伝子、又はARID1A／1B遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、卵巣がん、胃がん、胆道がん、膵臓がん、子宮体がん、神経芽腫、大腸がん、膀胱がん、肝臓がん、メラノーマ、乳がん、髄芽細胞腫、神経芽細胞腫が挙げられる。好ましくは、卵巣がんである。

[0241] 「ARID1A欠損がん」とは、ARID1A遺伝子が欠損している、及び／又はARID1Aタンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、ARID1A遺伝子が欠損している、及び／又はARID1Aタンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、ARID1A遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、卵巣がん、胃がん、胆道がん、膵臓がん、子宮体がん、神経芽腫、大腸がん、膀胱がんが挙げられる。好ましくは、卵巣がんである。

[0242] 「ARID1B欠損がん」とは、ARID1B遺伝子が欠損している、及び／又はARID1Bタンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、ARID1B遺伝子が欠損している、及び／又はARID1Bタンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、ARID1B遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、卵巣がん、大腸がん、膵臓がん、肝臓がん、メラノーマ、乳がん、髄芽細胞腫、子宮体がん、膀胱がん、胃がんが挙げられる。好ましくは、卵巣がんである。

[0243] 「ARID1A／1B欠損がん」とは、ARID1A遺伝子及びARID1B遺伝子が欠損している、及び／又はARID1Aタンパク質及びARID1Bタンパク質の発現が欠失又は減弱しているがんである。好ましくは、ARID1A遺伝子及びARID1B遺伝子が欠損している、及び／又はARID1Aタンパク質及びARID1Bタンパク質の発現が欠失しているがんである。さらに好ましくは、ARID1A遺伝子及びARID1B遺伝子が欠損しているがんである。具体的には、卵巣がん、大腸がん、子宮体がん

、神経芽細胞腫、膀胱がん、胃がんが挙げられる。好ましくは、卵巣がんである。

[0244] 「SS18-SSX融合がん」とは、SS18遺伝子とSSX遺伝子が融合しているがんである。具体的には、滑膜肉腫、ユーイング肉腫が挙げられる。好ましくは、滑膜肉腫である。

[0245] 「心疾患」とは、心臓に何らかの障害が起き、それにより血液の循環不全によって引き起こされる疾患である。具体的には、心筋症、心不全、心筋梗塞である。

[0246] 「代謝疾患」とは、代謝の働きが障害されて生じる疾患である。具体的には、脂質異常症、糖尿病である。

[0247] 本開示の化合物、及び併用薬物の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本開示の化合物と併用薬物の合剤としてもよい。併用薬物の投与量は、臨床用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示の化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本開示の化合物1重量部に対し、併用薬物を0.01～100重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤（併用薬物）と組み合わせて用いることができる。

[0248] 本明細書において「又は」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも1つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2つの値の範囲内」として明記した場合、その範囲には2つの値自体も含む。

[0249] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0250] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明して

きた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本開示の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、請求の範囲によってのみ限定される。

[0251] 配列番号 1

MAENLLDGPPNPKRAKLSSPGFSANDSTDFGSLFDLENDLPDELIPNGGELGLLNSGNLVPDAASKH
KQLSELLRGGSGSSINPGIGNVSASSPVQQGLGGQAQQPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSSAPSLPKQ
AASTSGPTPAASQALNPQAQKQVGLATSSPATSTGPGICMNANFNQTHPGLLNSNSGHSLINQASQQQ
AQVMNGSLGAAGRGRGAGMPYPTPAMQGASSSVLAETLTQVSPQMTGHAGLNTAQAGGMAKMGITGNTS
PFGQPFQAGGQPMGATGVNPNQLASKQSMVNSLPTFPTDIKNTSVTNVPNMSQMOTSVGIVPTQAIATG
PTADPEKRKLIQQQLVLLLHAHKCQRREQANGEVRACSLPHCRTMKNVLNHHMTHCQAGKACQVAHCASS
RQIISHWKNCTRHDPCVCLPLKNASDKRNQQTILGSPASGIQNTIGSVGTGQQNATSLSNPNPIDPSSM
QRAYAALGLPYMNQPQTQLQPQVPGQPAQPQTHQQMRTLNLGNPNMIPAGGITTDQPPNLISESA
LPTSLGATNPLMNDGSNSGNI GTLSTIPTAAPPSSSTGVRKGWHEHVTQDLRSHLVHKLVAIFPTPDPA
ALKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESANSRDEYYHLLAEIKYIKIQKELEEKRRLHKQILGNQPALPAP
GAQPPVIPQAQPVPRPPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNPMSLGNVQLPQAPMGPRAASPMNHVSQMNSMG
SVPGMAISPSRMPQPPNMMGAHTNNMMAQAPAQSQFLPQNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQTGVSQGGVPG
AALPNPLNMLGPQASQLPCPPVTQSPLHPTPPPASTAAGMPSLQHTTTPPGMTTPQPAAPTQPSTPVSSS
GQTPTPTPGSVPSATQTQSTPTVQAAAQAQVTPQPQTPVQPPSVATPQSSQQQPTPVHAQPPGTPLSQA
AASIDNRVPTPSSVASAETNSQQPGDPVPVLEMKTTETQAEDTEPDPGESKGEPRSEMMEEDLQGASQVK
EETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVEVKEEEESSNGTASQSTSPSQPRKKIFKPEELRQALMPTLEALY
RQDPESLPFRQPVDPQLLGIPDYFDIVKNPMDLSTIKRKLDTGQYQEPWQYVDDVWLMFNNAWLYNRKT
SRVYKFCSKLAEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKYEFSQTLCCYQKQLCTIPRDAAYYSYQNRHYFCEKC
FTEIQGENVTLGDDPSQPQTISKDQFEKKKNDTLDPEPFVDCKEGRKMHQICVLHYDIIWPSGFVCD
NCLKKTGRPRKENKFSKRLQTTRLGNHLEDVRNKFLLRRQNHPEAGEVFVRVVASDDKTVEVKPGMKSR
FVDSGEMSESFYRTKALFAFEEIDGVDVCFFGMHVQEYGSDCPPNTRRVYISYLDLSIHFFRPRCLRT
AVYHEILIGYLEYVKKLGYVTGHIWACPPSEGDDYIFHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAFAERII
HDYKDIFKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPNVLEESIKELEQEEERKKEESTAASETTEGSQGD SKNA

KKKNNKKTNNKSSISRANKKKPSMPNVSNDSLQKLYATMEKHKEVFFVIHLHAGPVINTLPPIVDPDP
LLSCDLMDGRDAFLTLARDKHWEFSSLRRSKWSTLCMLVELHTQGQDRFVYTCNECKHHVETRWHTVC
EDYDLCCINCYNTKSHAHKMVKWGLGLDDEGSSQGEPQSKSPQESRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSL
PSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPVCKQLIALCCYHAKHCQENKCPVPFCLNIKHKL RQQQIQHRLQQ
AQLMRRRMATMNRNVPQQSLPSPTSAPPGTPTQPPSTPQTPQPPAQPPSPVSMSPAGFPSVARTQPP
TTVSTGKPTSQVPAPPPPAQPPPAAVEAARQIEREAQQQQHLYRVNINNSMPPGRTGMGTPGSQMAPVS
LNVPRPNQVSGPVMPSPMPGQWQQAPLPQQQPMPGLPRPVISMQAQAAVAGPRMPSPVPPRSISPSALQ
DLLRTLKSPSSPQQQQVLNILKSNPQLMAAFIKQRTAKYVANQPGMQPQGLQSQPGMQPQPGMHQQP
SLQNLNAMQAGVPRPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMNPGHNPNMASMNPQYREMLRRQLLQQQQQQQ
QQQQQQQQQGSAGMAGGMAGHGQFQQPQGGYPPAMQQQQRMQHLLPLQGSSMGMAAQMGQLGQMG
QPGLGADSTPNIQQALQQRILQQQMQKQIGSPGQPNMSPQQHMLSGQPQASHLPGQQIATSLSNQVR
SPAPVQSPRPQSOPPHSSSPRIQPQSPHHVSPQTGSPHPGLAVTMASSIDQGH LGNPEQSAMLPLN
TPSR SALSSELSLVGDTTGD TLEKFVEGL

[0252] 配列番号 2

MAENLLDGPPNPKRAKLSSPGFSANDSTDFGSLFDLENDLPDELIPNGGELGLLNSGNLVPDAASKH
KQSELLRGGSGSSINPGIGNVSASSPVQQGLGGQAQQPNSANMASLSAMGKSPLSQGDSSAPSLPKQ
AASTSGPTPAASQALNPQAQKQVGLATSSPATSTGTGPGICMNANFNQTHPGLLNSNSGHSLINQASQQQ
AQVMNGSLGAAGRGRGAGMPYPTPAMQGASSSVLAETLTQVSPQMTGHAGLNTAQAGGMAKMGITGNTS
PFGQPFQAGGQPMGATGVNPNQLASKQSMVNSLPTFTDIKNTSVTNVPMNSQMSTSVGIVPTQAIATG
PTADPEKRKLIQQQLVLLLHAHKCQRREQANGEVRACSLPHCRTMKNVLNHMTHCQAGKACQAILGSPA
SGIQNTIGSVGTGQGNATSLSNPNPIDPSSMQRAYAALGLPYMNQPQTQLQPQVPGQQAQPPQTHQQMR
TLNPLGNNPMNIPAGGITTDQPPNLISESALPTSLGATNPLMNDGSNSGNIGTLSTIPTAAPPSSSTGV
RKGWHEHVTQDLRSHLVHKL VQAI FPTDPAALKDRRMENLVAYAKKVEGDMYESANSRDEYYHLLAEK
IYKIQKELEEKRRSRLHKQGILGNQPALPAPGAQPPVIPQAQPVPPNGPLSLPVNRMQVSQGMNSFNP
MSLGNVQLPQAPMGPRASP MNH SVQMNSMGSVPGMAISPSRMPQPPNMMGAHTNNMMAQAPAQSQFLP
QNQFPSSSGAMSVGMGQPPAQTVGSQGVPGAALPNPLNMLGPQASQLPCPPVTQSPLHPTPPASTAA
GMPQLQHTTPPGMTTPQPAAPTQPSTPVSSSGQTPTPTPGSVPSATQTQSTPTVQAAAQAQVTPQPQTP
VQPPSVATPQSSQQQPTPVHAQPPGTPLSQAAASIDNRVPTPSSVASAETNSQQPGPDVPVLEMKTETQ

AEDTEPDGESKGEPRSEMMEEDLQGASQVKEETDIAEQKSEPMEVDEKKPEVKVEVKEEESSNGTA
SQSTSPSQPRKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQPVDPQLLGIPDYFDIVKNPMDLSTIKR
KLDTGQYQEPWQYVDDVWLMFNNAWL YNRKTSRVYKFCSKLAEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKYEFSPQ
TLCCYGKQLCTIPRDAAYSYQNRHYFCEKCFTEIQGENVTLGDDPSQPQTISKDQFEKKKNDTLDPE
PFVDCKEKGKRMHQICVLHYDIWPSGFVCDNCLKKTGRPRKENKFSAKRLQTTRLGNHLEDVRNKFRL
RQNHPEAGEVFRVVASSDKTVEVKPGMKSRFVDSGEMSESFYRTKALFAFEEIDGVDVCFGMHVQE
YGSDCPPPNTRRVYISYLD SIHFFRPRCLRTAVYHEILIGYLEYVKKLG YVTGHIWACPPSEGDDYIFH
CHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAFAERIIHDYKDIFKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPVNLEESIK
ELEQEEERKKEESTAASETTEGSQGDSKNAKKNNKKTNNKSSISRANKKKPSMPNVSNDLSQKLYA
TMEKHKEVFFVIHLHAGPVINTLPPIVDPDLLSCDLMGDRDAFLT LARDKHWEFSSLRRSKWSTLCML
VELHTQGQDRFVYTCNECKHHVETRWHTVCEDYDLCINCYNTKSHAHKMVKWGLGLDDEGSSQGEPQS
KSPQESRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNGGCPVCKQLIALCCYHA
KHCQENKCPVPFCLNIKHKL RQQIQHRLQQAQLMRRMATMNTNVPQQSLPSPTSAPPGTPTQQPST
PQTPQPPAQPPSPVSMSPAGFPSVARTQPPTTVSTGKPTSQVPAPPPPAQPPAAVEAARQIEREAQQ
QQHLYRVNINNSMPPGRTGMGTPGSQMAPVSLNVPRPNQVSGPVMPSMPPGQWQQAPLPQQQPMPGLPR
PVISMQAQAAVAGPRMPSPVQPPRSISPSALQDLLRTLKSPSSPQQQQQVLNILKSNPQLMAAFIKORTA
KYVANQPGMQPQGLQSQPGMQPQPGMHQQPSLQNLNAMQAGVPRPGVPPQQQAMGGLNPQGQALNIMN
PGHNPNMASMNPQYREMLRRQLLQQQQQQQQQQQQQQQQSAGMAGGMAGHGQFQQPQGGGYPAM
QQQQRMQHLPLQGSSMGQMAAQMGQLGQMGPGLGADSTPNIIQALQQRILQQQMQKQIGSPGQPNP
MSPQQHMLSGQPQASHLPGQQIATSLSNQVRSPAPVQSPRPQSQPPHSSPSPRIQPQSPHHVSPQTGS
PHPLAVTMASSIDQGH LGNPEQSAMPLQLNTPSR SALSSEL SLVGDTTGD TLEKFVEGL

[0253] 配列番号 3

MAENVVEPGPPSAKRPKLSSPALSASASDGTDFGSLFDLEHDL PDELINTELGLTNGGDINQLQTS
LGMVQDAASKHKQLSELLRSGSSPNLNMGVGGPGQVMASQAQSSPGLGLINSMVKSPMTQAGLTSPNM
GMGTSGPNQGPTQSTGMMNSPVNPAMGMNTGMNAGMNP GMLAAGNGQGIMPNQVMNGSIGAGRGRQNM
QYPNPGMSAGNLLTEPLQQGSPQMGGQTGLRGPQLKMGMNNPNPYGSPYTQNPQQIGASGLGLQI
QTKTVLSNNLSPFAMDKKAVPGGGMPNMGQQPAPQVQQPGLVTPVAQGMGSGAHTADPEKRKLIQQQLV
LLLHAHKCQRREQANGEVRQC NLPHCRTMKNVLN HMTHCQSGKSCQVAHCASSRQIISHWKNCTRHDCP

VCLPLKNAGDKRNQQPILTGAPVGLGNPSSLGVGQQSAPNLSTVSQIDPSSIERAYAALGLPYQVNQMP
TQPQVQAKNQNNQQPGQSPQGMRPMSNMSASPMGVNGGVGVQTPSLLSDSMLHSAINSONPMMSENASV
PSLGPMPATAQPSTTGIRKQWHEDITQDLRNHLVHKLVAIFPTDPAALKDRRMENLVAYARKVEGDM
YESANNRAEYHLLAEKIYKIQKELEEKRRTRLQKQNMLPNAAGMVPVSMNPGPNMQPQPGMTSNGPL
PDPSMIRGSVPNQMMPRITPQSGLNQFGQMSMAQPPIVPRQTPPLQHHGQLAQPGALNPPMGYGPRMQQ
PSNQGQFLPQTQFPSQGMNVTNIPLAPSSGQAPVSAQAMSSSSCPVNSPIMPPGSQGSHIHCPQLPQPA
LHQNSPSPVPSRTPTPHHTPPSIGAQPPATTIPAPVPTPPAMPPEGQSALHPPRQTPPTTQLPQ
QVQPSLPAAPSADQPQQPRSQQSTAASVPTPTAPLLPPQPATPLSQPAVSIEGQVSNPPSTSSTEVNS
QAIAEKQPSQEVKMEAKMEVDQPEADTQPEDISESKVEDCKMESTETEERSTELKTEIKEEDQPSTS
ATQSSPAPGQSKKKIFKPEELRQALMPTLEALYRQDPESLPFRQVPDQLLGIPDYFDIVKSPMDLSTI
KRKLDTGQYQEPWQYVDDIWLMFNNAWLYNRKTSRVYKYCSKLSEVFEQEIDPVMQSLGYCCGRKLEFS
PQTLCCYQKQLCTIPRDATYYSYQNRHYFCEKCFNEIQGESVSLGDDPSQPQTINKEQFSKRKNDTLD
PELFVECTECGRKMHQICVLHHEIWPAGFVCDGCLKKSARTKENKFSAKRLPSTRLGTFLENRVNDF
LRRQNHPESEGEVTVRVVHASDKTVEVKPGMKARFVDSGEMAESFPYRTKALFAFEEIDGVDLCFFGMHV
QEYSGDCPPPNQRRVYISYLDVHFFRPKCLRTAVYHEILIGYLEYVKKLGYTTGHIWACPPSEGDDYI
FHCHPPDQKIPKPKRLQEWYKMLDKAVSERIVHDYKIDFKQATEDRLTSAKELPYFEGDFWPNVLEES
IKELEQEEEEERKREENTSNESTDVTKGDSKNAKKNNKTSKNKSSLSRGNKKKPGMPNVSNDSLQKLY
ATMEKHKEVFFVIRLIAGPAANSLPPIVDPLIPCDLMDGRDAFLTLARDKHLEFSSLRRAQWSTMCM
LVELHTQSQDRFVYTCECKHHVETRWHCTVCEDYDLCTCYNTKNHDKMEKLGGLDDESNNQAAAA
TQSPGDSRRLSIQRCIQSLVHACQCRNANCSLPSCQKMKRVVQHTKGCKRKTNNGCPICKQLIALCCYH
AKHCQENKCPVPFCLNIQKLRQQQLQHRLQQAQMLRRRMASMQRTGVVQGGQGLPSPTPATPTTPTGQ
QPTTPQTPQTSQPQPTPPNSMPPYLPRTQAAGPVSQGAAGQVTPPTPPQTAQPPLGPPPAAVEMAM
QIQRAAETQRQMAHVQIFQRPIQHQMPPMTMAPMGMNPPMTRGPSGHLEPGMGPTGMQQQPPWSQGG
LPQPQQLQSGMPRPAMMSVAQHGOPLNMAPQPLGQVGISPLKPGTVSQQALQNLRLRSPSSPLQQQ
QVLSILHANPQLLAAFIKQRAAKYANSNPQIPGQPGMPQGQPLQPPTMPGQQGVHSNPAMQNMNPMQ
AGVQRAGLPQQPQQQLQPPMGGMSPQAQQMNMNHTMPSQFRDILRRQQMMQQQQQQGAGPGIGPGMA
NHNQFQQPQGVGYPPQQQRMQHMQMQQGNMGQIGQLPQALGAEAGASLQAYQQRLLQQQMGSVPQP
NPMSPQQHMLPNQAQSPHLQGGQIPNSLSNQVRSPQVPSPRPQSQPPHSSPSPRMQPQSPHHVSPQT

SSPHPLVAAQANPMEQGHFASPDQNSMLSQLASNPGMANLHGASATDLGLSTDNSDLNSNLSQSTLDI
H

実施例

[0254] 以下に本開示を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本開示はこれに限定されるものではない。

[0255] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

Me : メチル

Et : エチル

Ph : フェニル

Bn : ベンジル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

DMPU : N, N'-ジメチルプロピレンウレア

n- : ノルマルー

tert- : ターシャリーー

p- : パラー

Ac : アセチル

dppf : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

X-PHOS : 2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル

[0256] 化合物同定に用いたNMR (Nuclear Magnetic Resonance) データは、日本電子株式会社のJNM-ECS400型 核磁気共鳴装置(400MHz)により取得した。

[0257] NMRに用いられる記号としては、sは一重線、dは二重線、ddは二重線の二重線、tは三重線、tdは三重線の二重線、qは四重線、mは多重線、brは幅広い、brsは幅広い一重線、brmは幅広い多重線及びJは結合定数を意味する。

[0258] 化合物同定に用いたLC/MS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) 分析条件は以下の通りである。観察された質量分析の値 [MS (m/

z)] の中で、モノアイソトピック質量（主同位体のみからなる精密質量）に対応する値を $[M+H]^+$ 、 $[M-H]^-$ あるいは $[M+2H]^{2+}$ 等で示し、保持時間を R_t （分）で示す。

[0259] LC/MS 測定法：

検出機器：ACQUITY（登録商標）SQ detector（Waters社）

HPLC：ACQUITY UPLC（登録商標）system

Column：Waters ACQUITY UPLC（登録商標）BEH C18（1.7 μ m, 2.1 mm $\times$ 30 mm）

Solvent：A液：0.06%ギ酸/H₂O, B液：0.06%ギ酸/MeCN

Gradient condition：0.0–1.3 min Linear gradient from B 2% to 96%

Flow rate：0.8 mL/min

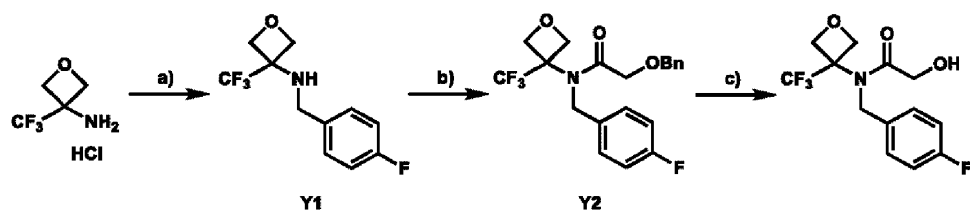
UV：220 nm and 254 nm

Column temperature：40°C

[0260] 参考例 1

N-（4-フルオロベンジル）-2-ヒドロキシー-N-（3-（トリフルオロメチル）オキセタン-3-イル）アセトアミド

[化26]



[0261] a) N-（4-フルオロベンジル）-3-（トリフルオロメチル）オキセタン-3-アミン（化合物Y1）の製造

3-（トリフルオロメチル）オキセタン-3-アミン塩酸塩（10.0 g）をクロロホルム（188 mL）に溶解させ、4-フルオロベンズアルデヒ

ド (7.25 mL) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (22.4 g) を 0℃ で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (10.6 g) を得た。

LC-MS([M+H]⁺/Rt(min)) : 250.1/0.936

- [0262] b) 2-(ベンジルオキシ)-N-(4-フルオロベンジル)-N-(3-(トリフルオロメチル)オキシタン-3-イル)アセトアミド (化合物 Y2) の製造

化合物 Y1 (7.6 g) を DMPU (102 mL) に溶解させ、水素化ナトリウム (2.0 g) を 0℃ で加え、室温で 30 分攪拌した。ベンジルオキシセチルクロリド (12.0 mL) を 0℃ で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (10.8 g) を得た。

LC-MS([M+H]⁺/Rt(min)) : 398.2/1.034

- [0263] c) N-(4-フルオロベンジル)-2-ヒドロキシー-N-(3-(トリフルオロメチル)オキシタン-3-イル)アセトアミドの製造

化合物 Y2 (15.1 g) をメタノール (127 mL) に溶解させ、水酸化パラジウム-活性炭素 (2.1 g) を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。セライト濾過を行い、残渣をメタノールで洗浄し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (11.0 g) を得た。

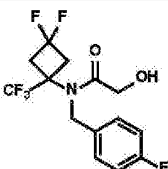
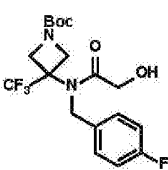
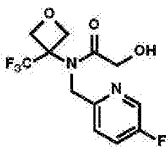
LC-MS([M+H]⁺/Rt(min)) : 308.1/0.745

- [0264] 参考例 2～5

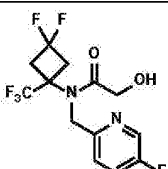
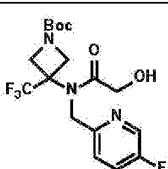
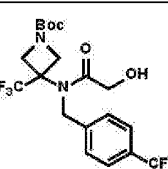
参考例 1 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 2～

6 の化合物を得た。

[0265] [表1-1]

参考例	化学構造式	LC-MS ((M+H) ⁺ /Rt (min))
2		342.1/0.876
3		407.3/0.947
4		309.2/0.577

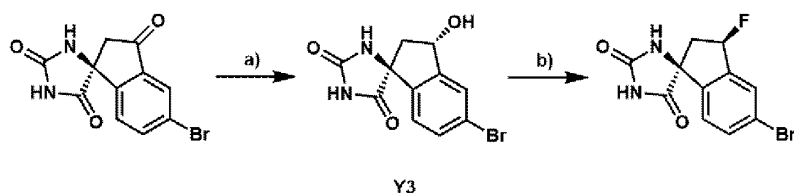
[表1-2]

5		344.1/0.804
6		408.2/0.900
7		401.2/1.058

[0266] 参考例 8

(3' R, 4 S) - 5' - ブロモ - 3' - フルオロ - 2' , 3' - ジヒドロ
スピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 2, 5 - ジオン

[化27]



[0267] a) (3' S, 4 S) - 5' - ブロモ - 3' - ヒドロキシ - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 2, 5 - ジオン (化合物 Y 3) の製造

(4 S) - 5' - ブロモスピロ (イミダゾリジン - 4, 1' - インデン) - 2, 3', 5 (2' H) - トリオン (20.0 g) をメタノール (339 mL) に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム (2.8 g) を -78℃ で加え、0℃ で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を0℃ で加えた。反応混合物を酢酸エチル/メタノール混合液で2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去することにより表題化合物 (19.0 g) を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 297.0/0.529

b) (3' R, 4 S) - 5' - ブロモ - 3' - フルオロ - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 2, 5 - ジオンの製造

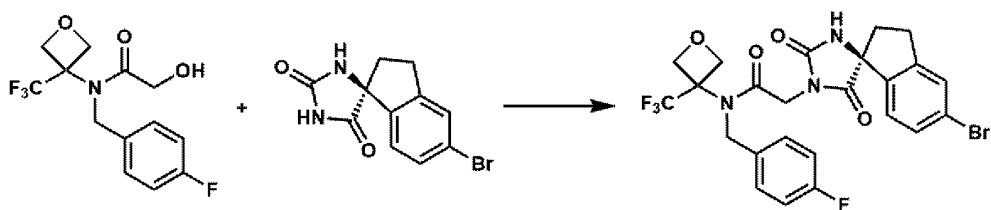
化合物 Y 3 (18.6 g) をジクロロメタン (313 mL) に溶解させ、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド (28.9 mL) を -78℃ で加え、0℃ で2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃ で加えた。反応混合物を酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製することで、表題化合物 (15.6 g) を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 299.0/0.681

[0268] 参考例 9

(S) - 2 - (5' - ブロモ - 2, 5 - ジオキソ - 2', 3' - ジヒドロ
スピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル) - N - (4 -
フルオロベンジル) - N - (3 - (トリフルオロメチル) オキセタン - 3 -
イル) アセトアミド

[化28]



[0269] 参考例 1 の化合物 (264 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解させ、(S) - 5' - ブロモ - 2', 3' - ジヒドロスピロ (イミダゾリジン - 4, 1' - インデン) - 2, 5 - ジオン (230 mg)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.56 mL) 及びトリフェニルホスフィン (279 mg) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (460 mg) を得た。

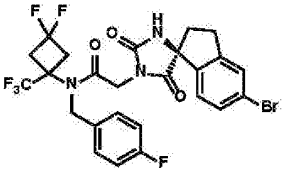
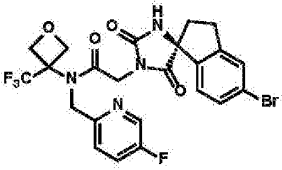
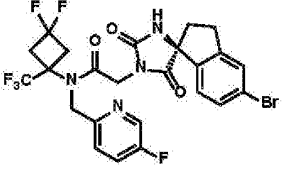
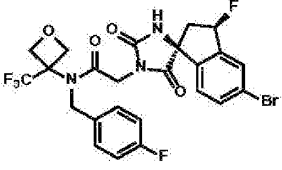
LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 572.3/1.038

[0270] 参考例 10 ~ 16

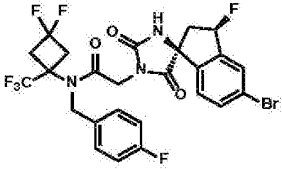
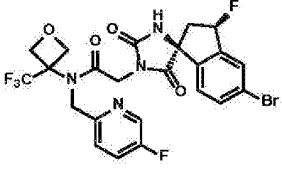
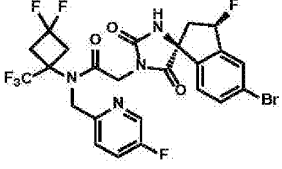
参考例 9 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 10 ~ 16 の化合物を得た。

[0271]

[表2-1]

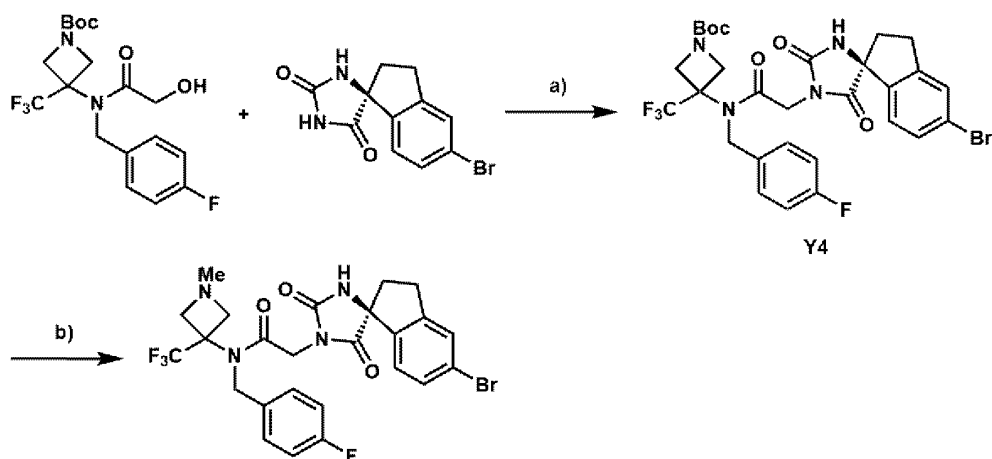
参考例	原料化合物	化学構造式	LC-MS ([M+H] ⁺ /R _t (min))
1 0	参考例 2		604.2/1.135
1 1	参考例 4		573.3/0.957
1 2	参考例 5		605.2/1.075
1 3	参考例 1 参考例 8		588.2/1.036

[表2-2]

1 4	参考例 2 参考例 8		622.3/1.136
1 5	参考例 4 参考例 8		589.2/0.946
1 6	参考例 5 参考例 8		623.2/1.078

[0272] 参考例 17

(S) - 2 - (5' - ブロモ - 2, 5 - ジオキソ - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 3 - (トルフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミド
[化29]



[0273] a) 参考例 3 の化合物 (1.83 g) をテトラヒドロフラン (29 mL) に溶解させ、(S) - 5' - ブロモ - 2', 3' - ジヒドロスピロ (イミダゾリジン - 4, 1' - インデン) - 2, 5 - ジオン (1.21 g)、アゾジカルボン酸ビス (2 - メトキシエチル) (1.3 g) 及びトリフェニルホスフィン (1.5 g) を 0℃ で加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) により精製することで、表題化合物を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 615.2/1.178

b) (S) - 2 - (5' - ブロモ - 2, 5 - ジオキソ - 2', 3' - ジヒドロスピロ [イミダゾリジン - 4, 1' - インデン] - 1 - イル) - N - (1 - メチル - 3 - (トルフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル) アセトアミドの製造

上記で得られた化合物 Y 4 をクロロホルム（17 mL）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（13.2 mL）を室温に加え、5時間攪拌した。反応混合物を減圧留去し、トリエン共沸を行った。得られた粗体をクロロホルム（21 mL）に溶解させ、37%ホルマリン水溶液（1.4 mL）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（2.7 g）を0℃に加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0℃に加えた。反応混合物をクロロホルムで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製することで、表題化合物（1.16 g）を得た。

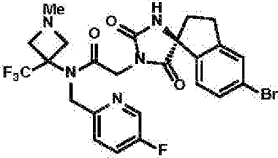
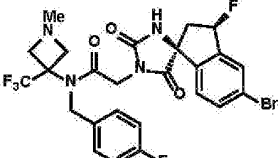
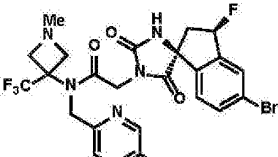
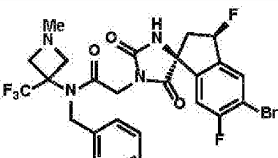
LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 583.3/0.778

[0274] 参考例 18～22

参考例 17 に記載の方法に準じ、対応する原料化合物を用いて、参考例 18～22 の化合物を得た。

[0275]

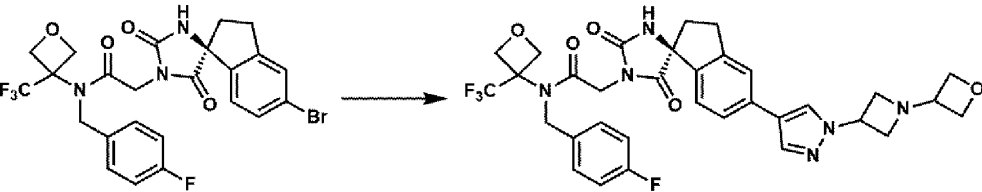
[表3]

参考例	原料化合物	化学構造式	LC-MS ([M+H] ⁺ /Rt (min))
18	参考例6		584.2/0.747
19	参考例3 参考例8		601.1/0.762
20	参考例6 参考例8		602.2/0.744
21	参考例3		619.1/1.110

[0276] 実施例1

N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-[(1'-S)-5'-{1-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2,5-ジオキソ-2',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,1'-インデン]-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]アセトアミド

[化30]



[0277] 参考例9の化合物(100mg)を1,4-ジオキサン(0.7mL)及び

水（0.2 mL）に溶解させ、炭酸カリウム（52 mg）、1-（1-（オキセタン-3-イル）アゼチジン-3-イル）-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル（68 mg）及び[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロライド（14 mg）を室温に加え、90℃で2時間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール）により精製することで、表題化合物（29 mg）を得た。

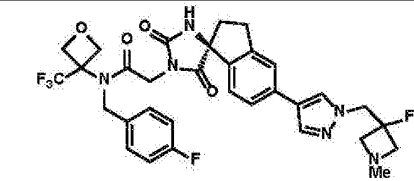
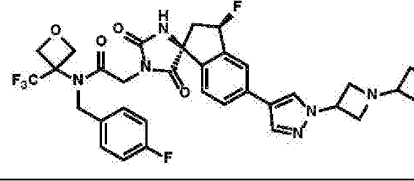
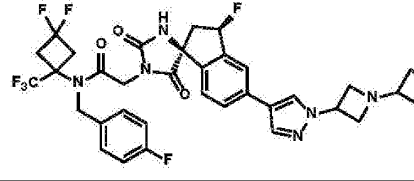
LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 669.5/1.005

[0278] 実施例 2～35

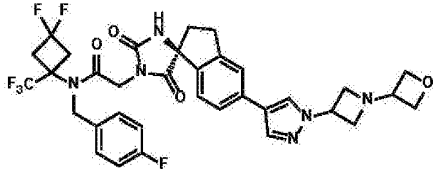
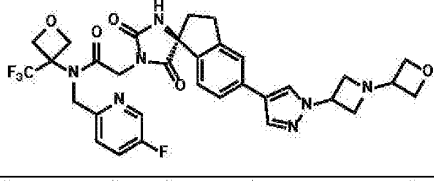
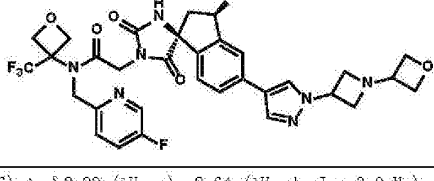
実施例 1 に記載の方法に準じ、原料として対応する参考例の化合物及び市販の化合物を用いて、実施例 2～35 の化合物を得た。

[0279]

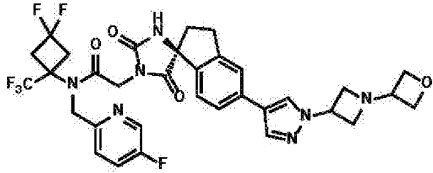
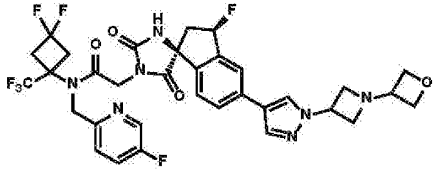
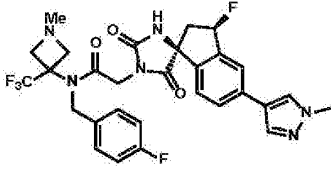
[表4-1]

実施例	原料化合物	化学構造式	LC-MS ([M+H] ⁺ /R _t (min))
	NMR		
2	参考例 9		659.4/0.990
3	参考例 13		687.4/1.664
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 9.01 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.47-7.44 (2H, m), 7.31-7.26 (3H, m), 6.22-6.04 (1H, m), 5.06-5.02 (1H, m), 4.78-4.61 (6H, m), 4.60 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.21-4.11 (2H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.55 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.06-2.98 (1H, m), 2.37-2.26 (1H, m).			
4	参考例 14		721.5/0.813
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 9.03 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.26 (5H, m), 6.23-6.05 (1H, m), 5.09-5.01 (1H, m), 4.83 (2H, brs), 4.60 (2H, t, J = 6.8 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.23-4.15 (2H, m), 3.87-3.81 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.56 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.15-2.99 (3H, m), 2.38-2.27 (1H, m).			

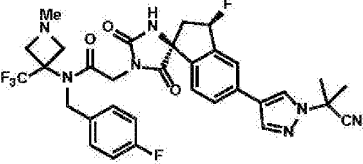
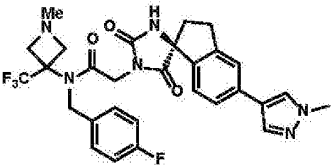
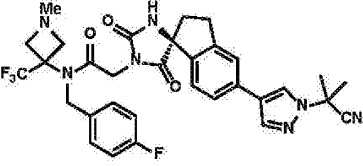
[表4-2]

5	参考例10		703.5/0.831
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8.78 (1H, s), 8.36 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.55 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.40-7.36 (2H, m), 7.28 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.07-5.00 (1H, m), 4.83 (2H, brs), 4.60 (2H, t, J = 7.6 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.18 (2H, brs), 3.87-3.81 (1H, m), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.55 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.15-3.00 (4H, m), 2.23-2.16 (1H, m).			
6	参考例11		670.5/0.647
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8.75 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.83 (1H, td, J = 6.6, 2.8 Hz), 7.57-7.47 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.07-5.00 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.13 (2H, s), 3.87-3.81 (1H, m), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.55 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.24 (4H, t, J = 11.6 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.53-2.48 (1H, m), 2.22-2.14 (1H, m).			
7	参考例15		688.5/0.664
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8.99 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.47 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.82-7.76 (3H, m), 7.55 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.13 (1H, dt, J = 57.9, 5.5 Hz), 5.04 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.84 (4H, s), 4.63-4.58 (4H, m), 4.44 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.20 (2H, s), 3.84 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.06-2.97 (1H, m), 2.36-2.25 (1H, m).			

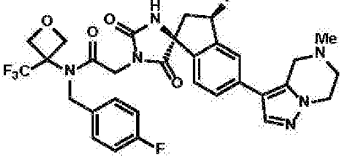
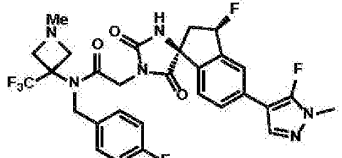
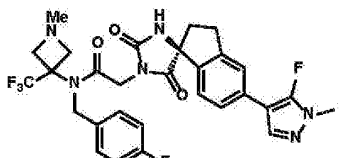
[表4-3]

8	参考例 1.2		704.5/0.762
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8.75 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.83 (1H, td, J = 6.6, 2.8 Hz), 7.57-7.47 (3H, m), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 5.07-5.00 (1H, m), 4.92 (2H, s), 4.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.44 (2H, t, J = 5.8 Hz), 4.13 (2H, s), 3.87-3.81 (1H, m), 3.73 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.55 (2H, t, J = 7.3 Hz), 3.24 (4H, t, J = 11.6 Hz), 3.01 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.53-2.48 (1H, m), 2.22-2.14 (1H, m).			
9	参考例 1.6		722.5/0.754
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) : δ 8.99 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.47 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.82-7.77 (3H, m), 7.54 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.22-6.04 (1H, m), 5.04 (1H, t, J = 7.0 Hz), 4.92 (2H, s), 4.60 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.44 (2H, dd, J = 6.4, 5.2 Hz), 4.13 (2H, s), 3.86-3.83 (1H, m), 3.74 (2H, t, J = 7.6 Hz), 3.55 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.26-3.24 (4H, m), 3.03-3.00 (1H, m), 2.37-2.25 (1H, m).			
10	参考例 1.9		603.4/0.670
1H-NMR (400 MHz, CDCl3) : δ 7.75 (1H, s), 7.63-7.54 (3H, m), 7.44 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.37 (2H, dd, J = 9.2, 5.5 Hz), 7.15 (2H, t, J = 8.5 Hz), 6.16-5.99 (1H, m), 5.65 (1H, s), 4.52 (2H, br s), 4.16 (2H, br s), 3.98-3.84 (5H, m), 3.30 (2H, br s), 3.18-3.06 (1H, m), 2.52-2.41 (1H, m), 2.31 (3H, s).			

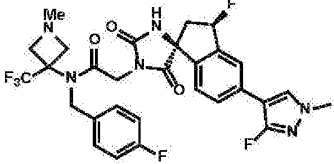
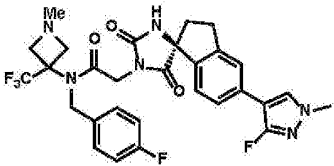
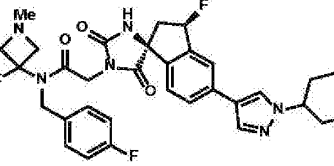
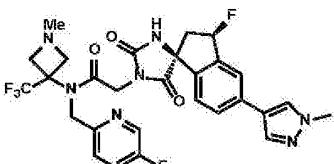
[表4-4]

1.1	参考例19		656.4/0.756
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.94-7.84 (2H, m), 7.65-7.57 (2H, m), 7.52-7.45 (1H, m), 7.42-7.34 (2H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 6.18-5.99 (1H, m), 5.67-5.63 (1H, m), 4.56-4.48 (2H, m), 4.20-4.12 (2H, m), 3.94-3.85 (2H, m), 3.39-3.07 (3H, m), 2.55-2.41 (1H, m), 2.35-2.28 (3H, m), 2.07-1.98 (6H, m).			
1.2	参考例17		585.4/0.700
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.63 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.34-7.19 (5H, m), 7.08 (2H, t, J = 8.5 Hz), 5.62 (1H, s), 4.44 (2H, br s), 4.07 (2H, br s), 3.90-3.72 (5H, m), 3.29-3.08 (3H, m), 3.02-2.93 (1H, m), 2.75-2.67 (1H, m), 2.28-2.15 (4H, m).			
1.3	参考例17		638.4/0.798
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.86 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.41-7.29 (5H, m), 7.15 (2H, t, J = 8.5 Hz), 5.46 (1H, s), 4.51 (2H, s), 4.14 (2H, br s), 3.95-3.82 (2H, m), 3.35-3.17 (3H, m), 3.11-3.03 (1H, m), 2.84-2.76 (1H, m), 2.33-2.24 (4H, m), 2.02 (6H, s).			

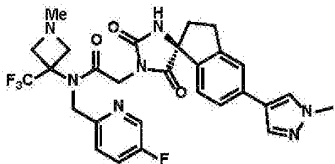
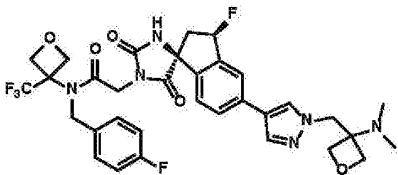
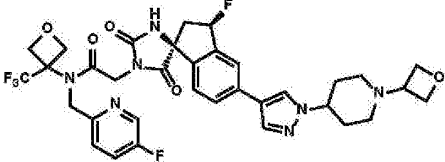
[表4-5]

1.4	参考例 13		645.4/0.749
1.5	参考例 19		621.4/0.719
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.60-7.50 (3H, m), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.31 (2H, dd, J = 8.5, 4.9 Hz), 7.09 (2H, t, J = 8.5 Hz), 6.11-5.92 (1H, m), 5.75 (1H, br s), 4.45 (2H, br s), 4.09 (2H, s), 3.90-3.77 (2H, m), 3.72 (3H, d, J = 1.2 Hz), 3.32-3.17 (2H, m), 3.12-3.00 (1H, m), 2.47-2.35 (1H, m), 2.25 (3H, s).			
1.6	参考例 17		603.4/0.698
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.52 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.36-7.21 (5H, m), 7.07 (2H, t, J = 8.2 Hz), 5.83 (1H, s), 4.44 (2H, br s), 4.06 (2H, s), 3.91-3.75 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.32-3.08 (3H, m), 3.04-2.93 (1H, m), 2.75-2.66 (1H, m), 2.27-2.15 (4H, m).			

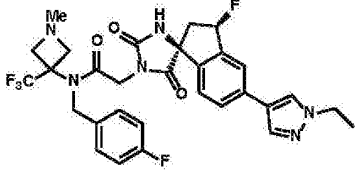
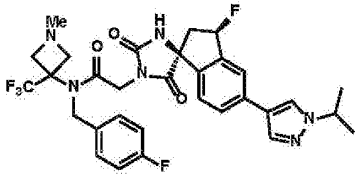
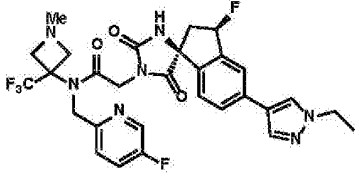
[表4-6]

1 7	参考例 1 9		621.4/0.764
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.57 (1H, s), 7.51 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (2H, dd, J = 8.5, 5.5 Hz), 7.08 (2H, t, J = 8.5 Hz), 6.10-5.91 (2H, m), 4.45 (2H, br s), 4.08 (2H, s), 3.91-3.71 (5H, m), 3.33-3.15 (2H, m), 3.11-2.98 (1H, m), 2.45-2.32 (1H, m), 2.23 (3H, s).			
1 8	参考例 1 7		603.4/0.749
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.43-7.33 (5H, m), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.14 (2H, t, J = 8.5 Hz), 5.53 (1H, s), 4.51 (2H, br s), 4.13 (2H, s), 3.96-3.81 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.36-3.15 (3H, m), 3.10-3.01 (1H, m), 2.82-2.74 (1H, m), 2.34-2.22 (4H, m).			
1 9	参考例 1 9		673.4/0.732
2 0	参考例 2 0		604.3/0.618
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 8.47-8.29 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.59-7.33 (6H, m), 6.10-5.88 (2H, m), 4.53 (2H, br s), 4.12 (2H, s), 3.94-3.74 (5H, m), 3.33-3.16 (2H, m), 3.12-3.00 (1H, m), 2.46-2.20 (4H, m).			

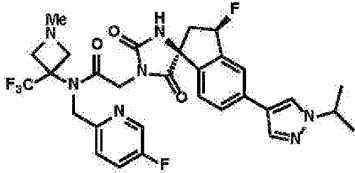
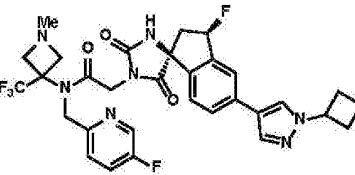
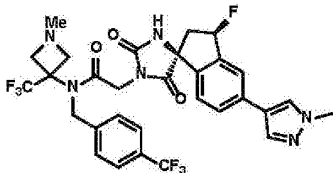
[表4-7]

2 1	参考例 1 8		586.4/0.619
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 8.54-8.28 (1H, m), 7.78-7.20 (7H, m), 5.71 (1H, s), 4.53 (2H, br s), 4.28-3.73 (7H, m), 3.49-3.08 (3H, m), 3.05-2.93 (1H, m), 2.81-2.67 (1H, m), 2.43-2.16 (4H, m).			
2 2	参考例 1 3		689.4/0.768
2 3	参考例 1 5		716.4/0.726
1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) : δ 9.00 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.37 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.82 (dt, J = 8.4, 2.8 Hz), 7.77 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.4, 4.0 Hz), 7.27 (1H, d, J = 7.6 Hz), 6.21-6.04 (1H, m), 4.86-4.80 (4H, m), 4.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 4.54 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.44 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.21-4.12 (3H, m), 3.45-3.42 (1H, m), 3.05-2.97 (1H, m), 2.79-2.78 (2H, m), 2.36-2.25 (1H, m), 2.07-1.92 (6H, m).			

[表4-10]

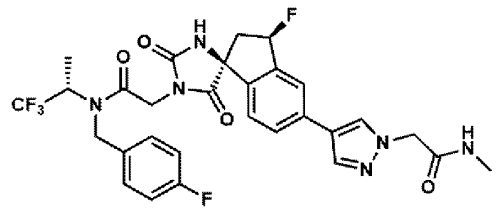
30	参考例19		617.3/0.713
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.75 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.60-7.55 (2H, m), 7.42 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.38-7.35 (2H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 6.15-5.99 (1H, m), 5.82 (1H, s), 4.51 (1H, s), 4.22-4.15 (2H, m), 3.89 (2H, brs), 3.30 (2H, brs), 3.15-3.07 (1H, m), 2.50-2.45 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.56-1.50 (6H, m).			
31	参考例19		631.3/0.754
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.76 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.42 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.39-7.35 (2H, m), 7.17-7.13 (2H, m), 6.15-5.99 (1H, m), 5.75 (1H, s), 4.54-4.48 (2H, m), 4.15 (2H, s), 3.89 (2H, brs), 3.30 (2H, brs), 3.17-3.07 (1H, m), 2.50-2.45 (1H, m), 2.31 (3H, s), 1.55-1.47 (6H, m), 1.11 (1H, d, J = 6.0 Hz).			
32	参考例20		618.3/0.656
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77-7.40 (7H, m), 6.16-5.98 (1H, m), 5.72 (1H, s), 4.71-4.50 (2H, m), 4.24-3.40 (8H, m), 3.18-3.05 (1H, m), 2.51-2.36 (4H, m), 1.52 (3H, t, J = 7.3 Hz).			

[表4-11]

3.3	参考例 20		632.3/0.706
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 8.51 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.78-7.40 (7H, m), 6.17-5.97 (1H, m), 5.73 (1H, s), 4.68-4.46 (3H, m), 4.18 (2H, s), 4.09-3.86 (2H, m), 3.58-3.28 (2H, m), 3.19-3.05 (1H, m), 2.54-2.29 (4H, m), 1.53 (6H, d, J = 6.7 Hz).			
3.4	参考例 20		644.3/0.736
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 8.52 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.82-7.40 (7H, m), 6.17-5.97 (1H, m), 5.86-5.73 (1H, m), 4.85-4.53 (3H, m), 4.36-3.91 (4H, m), 3.82-3.40 (2H, m), 3.18-3.04 (1H, m), 2.62-2.36 (8H, m), 1.98-1.80 (2H, m).			
3.5	参考例 7		653.3/0.750
1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) : δ 7.77-7.70 (3H, m), 7.63-7.37 (6H, m), 6.15-5.98 (1H, m), 5.80-5.69 (1H, m), 4.73-4.49 (2H, m), 4.29-4.06 (2H, m), 4.00-3.80 (5H, m), 3.40-3.20 (2H, m), 3.19-3.06 (1H, m), 2.53-2.40 (1H, m), 2.31 (3H, s).			

[0280] 比較例 1

[化31]

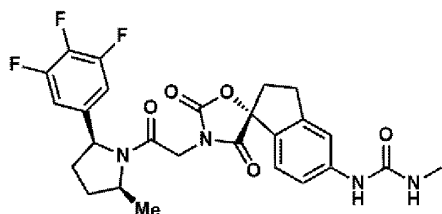


WO 2016/044770に記載されている方法を用いて、比較例 1 の化合物を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 619.4/0.938

[0281] 比較例 2

[化32]



WO 2020 / 108500に記載されている方法を用いて、比較例2の化合物を得た。

LC-MS ([M+H]⁺/Rt (min)) : 531.3/0.965

[0282] 試験例

以下に、本開示の代表的化合物について試験結果を示し、該化合物についての薬理学的特徴、化学的特徴及び薬物動態を説明するが、本開示はこれらの試験例に限定されるものではない。

[0283] 試験例1 : HAT 活性阻害実験

Sensolyte HAT (p300) Assay Kit (ANASPEC、AS-72172) を使用し、HAT 阻害剤のHAT 活性阻害能を評価した。具体的には、アッセイバッファーで10倍希釈したリコンビナントp300溶液を7.5 μ Lに、アッセイバッファーで希釈した実施例1～35の化合物を7.5 μ L添加し、室温で10分間インキュベートした。そこに、アッセイバッファーで10倍希釈したアセチルCoA溶液を7.5 μ Lと、アッセイバッファーで10倍希釈したヒストンH3ペプチドを15 μ L添加し、37℃で30分間インキュベートした。Stop Solutionを37.5 μ L添加し、反応を停止させた。アッセイバッファーで50倍希釈したp300 Developer溶液を75 μ L添加し、遮光条件下、室温で30分間インキュベートした。マルチプレートリーダーを用いて、389 nmの励起光を照射したときの513 nmの蛍光を測定した。測定した蛍光強度をもとに、酵素反応阻害率が50%を示す化合物の濃度に相当するIC₅₀値を算出した。結果を表5に示す。

[0284]

[表5]

実施例	HAT活性阻害 I.C ₅₀ (μM)
1	0.016
2	0.019
3	0.0006
4	0.0005
5	0.0061
6	0.0198
7	0.0009
8	0.0172
9	0.0006
10	0.0004
11	0.0021
12	0.0063
13	0.0052
14	0.1236
15	0.0061
16	0.0536
17	0.0023
18	0.0582
19	0.0072
20	0.0017
21	0.052
22	0.011
23	0.009
24	0.0098
25	0.0057
26	0.0092
27	0.0068
29	0.0028
30	0.0015
31	0.0010
32	0.0004
33	0.0002
34	0.0002
35	0.0052

[0285] 表5に示すように、一連の本発明化合物は、P300/CBPのHATドメインの機能を阻害することが確認された。中でも特に、実施例3～5、7、9～13、15、17、18～20、23～27、29～35は、強力なHAT活性阻害を示した。

[0286] 試験例2：G-401細胞を用いた細胞増殖抑制実験

G-401細胞（悪性ラブドイド腫瘍由来）をアメリカ培養細胞系統保存機関（ATCC）より入手した。G-401細胞は、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシン含有McCoy's 5A培地にて、37℃、5%CO₂条件下で培養した。

[0287] 384ウェルプレートに1ウェルあたり500個の細胞を播種した。播種1日後、DMSOの終濃度が0.1%となるように実施例1～35を添加し、3日間培養した。培養終了後、CellTiter-Glo Lumin-
escent Cell Viability Assay (Promega, G7570) を用いて、細胞生存率を測定した。生存率曲線より、細胞増殖の抑制率が50%を示す評価化合物の濃度に相当するIC₅₀値を算出した。結果を表6に示す。

[0288]

[表6]

実施例	細胞増殖抑制 IC ₅₀ (μM)
1	0.181
2	0.089
3	0.044
4	0.043
5	0.088
6	0.391
7	0.044
8	0.247
9	0.038
10	0.01
11	0.01
12	0.082
13	0.02
14	0.677
15	0.033
16	0.31
17	0.025
18	0.292
19	0.024
20	0.036
21	0.353
22	0.068
23	0.082
24	0.036
25	0.059
26	0.014
27	0.022
29	0.017
30	0.002
31	0.001
32	0.005
33	0.004
34	0.005
35	0.072

[0289] 表6に表すように、一連の本発明化合物は、悪性ラブドイド腫瘍由来の細胞であるG-401細胞に対して強力な細胞増殖抑制効果を示した。中でも特に、実施例2～5、7、9～13、15、17、19、20、22～27、29～35は、強力な細胞増殖抑制効果を示した。

[0290] 試験例3：Kuramochi細胞を用いた細胞増殖抑制実験

Kuramochi細胞（卵巣がん由来）をJCRB（Japanese Collection of Research Bioresources）細胞バンクより入手した。Kuramochi細胞は、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシン含有RPMI-1640培地にて、37℃、5%CO₂条件下で培養した。

[0291] 384ウェルプレートに1ウェルあたり500個の細胞を播種した。播種1日後、DMSOの終濃度が0.1%となるように実施例3、7、9、10、11、20、23～25、30～34を添加し、6日間培養した。培養終了後、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay（Promega、G7570）を用いて、細胞生存率を測定した。生存率曲線より、細胞増殖の抑制率が50%を示す評価化合物の濃度に相当するIC₅₀値を算出した。結果を表7に示す

[0292] 。

[表7]

実施例	細胞増殖抑制 IC ₅₀ (μM)
3	0.091
7	0.298
9	0.184
10	0.066
11	0.048
20	0.320
23	0.591
24	0.399
25	0.424
30	0.010
31	0.008
32	0.053
33	0.024
34	0.045

[0293] 試験例4：RMGI細胞を用いた細胞増殖抑制実験

RMGI細胞（卵巣がん由来）をJCRB細胞バンクより入手した。RMGI細胞は、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシン含有Ham's F12培地にて、37℃、5%CO₂条件下で培養した。

[0294] 384ウェルプレートに1ウェルあたり200個の細胞を播種した。播種1日後、DMSOの終濃度が0.1%となるように実施例3、7、9、10、11、20、23～25を添加し、6日間培養した。培養終了後、CellTiter-Glo Luminescent Cell Viability Assay (Promega、G7570)を用いて、細胞生存率を測定した。生存率曲線より、細胞増殖の抑制率が50%を示す評価化合物の濃度に相当するIC₅₀値を算出した。結果を表8に示す。

[0295] [表8]

実施例	細胞増殖抑制 IC ₅₀ (μM)
3	0.018
7	0.035
9	0.024
10	0.006
11	0.005
20	0.043
23	0.054
24	0.037
25	0.041

[0296] 試験例5：溶解度試験

実施例7、10、20、23、24、30～34、比較例1及び比較例2について溶解度を測定した。試験化合物を、10mmol/L グリシン緩衝液(pH2.0)及び10mmol/L クエン酸緩衝液(pH3.0)に添加し、5℃の恒温庫に保存した。一晩静置後にメンブランフィルターにてろ過し、ろ液濃度をHPLCにて測定した。

HPLCの測定条件は下記の通りである。

HPLC条件

カラム：Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm, 50
x 2.1 mm

カラム温度：40℃

移動相：A：0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B：アセトニトリル

A/B (min) : 95/5 (0) → 0/100 (3.5) → 0/100
(4) → 95/5 (4.01) → 95/5 (5)

流速 : 0.8 mL/min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量 : 5 μ L

又は

カラム : Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 50
× 2.1 mm

カラム温度 : 40°C

移動相 : A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B : アセトニトリル

A/B (min) : 80/20 (0) → 40/60 (3.0) → 0/100
(3.5) → 0/100 (4) → 80/20 (4.01) → 80/20 (5)

流速 : 0.8 mL/min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量 : 2 μ L

又は

カラム : Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μ m, 50
× 2.1 mm

カラム温度 : 40°C

移動相 : A : 0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B : アセトニトリル

A/B (min) : 80/20 (0) → 40/60 (3.0) → 0/100
(3.5) → 0/100 (4) → 100/0 (4.01) → 100/0 (5)

流速 : 0.8 mL/min

検出 : 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量：3 μ L

[0297] 試験結果を表 9 に示す。

実施例 7、10、20、23、24、30～34 は高い溶解度を示した。
一方、比較例 1 及び比較例 2 は、pH 2.0 及び pH 3.0 において、それぞれ 0.002 mg/mL、0.004 mg/mL 及び 0.005 mg/mL と極めて低い溶解度であった。本試験結果より、実施例 7、10、20、23、24、30～34 は、溶解度について格別な効果を示す化合物であることが示された。

[0298] [表9]

化合物	pH 2.0 緩衝液中溶解度 (mg/mL)	pH 3.0 緩衝液中溶解度 (mg/mL)
実施例 7	> 1.0	4.6
実施例 10	> 1.0	1.6
実施例 20	> 1.0	8.6
実施例 23	> 1.0	8.6
実施例 24	> 1.0	> 1.0
実施例 30	8.8	1.7
実施例 31	7.1	1.4
実施例 32	> 1.0	> 1.0
実施例 33	> 1.0	8.6
実施例 34	> 1.0	8.1
比較例 1	0.002	0.005
比較例 2	0.004	0.005

[0299] 試験例 6：膜透過性試験

[0300] 人工膜透過性試験（PAMPA）により、次のように試験化合物の膜透過性を試験した。Donor plate に試験化合物を添加した System solution (pLON inc.) を 200 μ L、GIT Lipid-0 (pLON inc.) を 4 μ L ずつ添加した。Acceptor plate に Acceptor Sink Buffer (pLON inc.) を 200 μ L 添加した。両プレートを重ね合わせ、37℃で4時間インキュベートした後、アクセプター側及びドナー側の溶液の UV を、UV plate reader (190–500 nm) にて測定した。UV 吸収の乏しい化合物は LC-MS にて測定した。薬物の透過係数 P_e (10^{-6} cm / s

e c) を下式により算出した。

$$P_{\theta} = - \frac{2.303V_D}{A(t - \tau_{SS})} \left(\frac{1}{1+r_{\theta}} \right) \cdot \log_{10} \left[-r_{\theta} + \left(\frac{1+r_{\theta}}{1-R} \right) \cdot \frac{C_D(t)}{C_D(0)} \right]$$

$$r_{\theta} = (V_D/V_A)P_{\theta}^{(A \rightarrow D)}/P_{\theta}^{(D \rightarrow A)} = r_V P_{\theta}^{(A \rightarrow D)}/P_{\theta}^{(D \rightarrow A)}$$

$$r_V = (V_D/V_A)$$

V_D = volume of donor well

V_A = volume of acceptor well

t = permeation time

τ^{SS} = steady state time

R = retention

C_D and C_A = concentration in donor and acceptor well

[0301] 試験結果を表 10 に示す。

[0302]

[表10]

実施例	pH5.0 Pe (10^{-6} cm/s)	pH7.4 Pe (10^{-6} cm/s)
1	16.2	20.6
2	7.4	19.0
3	14.9	17.7
4	25.7	31.2
5	25.4	28.4
6	3.1	5.5
7	3.0	5.1
8	13.5	14.3
9	13.3	15.3
10	23.9	28.6
11	24.1	27.2
12	24.0	28.9
13	26.2	26.9
14	26.1	27.9
15	30.0	33.3
16	29.2	32.0
17	28.1	32.2
18	28.6	31.8
19	24.4	28.9
20	7.8	21.9
21	6.2	21.2
22	21.2	23.0
23	3.2	7.0
24	1.6	8.2
25	1.0	6.1
26	10.2	16.3
27	0.6	3.5
28	25.7	30.0
29	23.9	28.3
30	30.6	35.0
31	31.3	34.9
32	15.4	26.6
33	22.6	27.0
34	24.4	34.9
35	31.2	33.7
比較例1	21.3	20.8

[0303] 試験例7：マウス薬物動態試験

7週齢の雌のBALB/c (BALB/cAnNCrlCrIj) マウスに対して、試験化合物を50%PEG溶液(0.01 mol/L HCl)にて静脈投与(投与用量: 1 mg/kg)又は0.5%メチルセルロース

水溶液にて経口投与（投与用量：10 mg/kg）し、それぞれ以下の時間で血液を採取した。

静脈投与：投与後5分、15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間及び24時間

経口投与：投与後15分、30分、1時間、2時間、4時間、6時間及び24時間

採取した血液を4℃に設定した冷却遠心器を用いて3000rpm×10分間遠心分離し、得られた血漿をLC-MSにて測定した。MSにおける被験物質のピークエリアを内部標準物質のピークエリアで除した値（ピーク比）と血漿検量線サンプルの濃度から検量線を作製した。各サンプルのピーク比と検量線からサンプル中の濃度を算出した。

[0304] 実施例1、3～5、7、9～12、20、23～25について、試験結果を表11に示す。

本試験結果から、本発明化合物が薬物動態的に優れており、生体内においても有用であることが確認できた。

[0305]

[表11]

実施例	投与方法	半減期 (h r)	CL (mL/min/kg)	V _{d,ss} (L/kg)	AUC (ng·hr/mL)	BA (%)	C _{max} (ng/mL)
1	静脈	1.10	28.6	1.8	575		
	経口				4351	75.7	3767
3	静脈	1.80	20.6	2.0	764		
	経口				3890	50.9	2673
4	静脈	2.30	6.8	1.2	2103		
	経口				28657	136.3	8303
5	静脈	1.75	17.6	2.1	875		
	経口				7297	83.4	3500
7	静脈	1.41	19.9	1.3	819		
	経口				8242	100.6	6140
9	静脈	2.43	11.9	2.0	1201		
	経口				13103	109.1	5373
10	静脈	1.16	33.5	1.8	491		
	経口				3480	70.8	3243
11	静脈	2.12	33.7	4.1	446		
	経口				2505	56.2	1717
12	静脈	0.97	35.7	1.6	465		
	経口				1396	30.0	1293
20	静脈	1.34	31.1	1.6	528		
	経口				1521	28.8	1337
23	静脈	4.10	9.8	1.8	1689		
	経口				8401	49.7	8137
24	静脈	1.15	53.0	2.1	313		
	経口				1471	47.0	1474
25	静脈				672		
	経口				1314	19.6	1627

[0306] 試験例8：G-401ゼノグラフトモデルマウスを用いた経口投与による薬効評価試験

4～7週齢のBALB/cAnNCrj-nu/nuマウス（CAN.N.Cgr-Foxn1<nu>/Cr|Cr|j、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン）の皮内にG-401細胞（ATCC）を5×10⁵cells/mouseの条件で移植した。移植10～40日後にG-401細胞の生着を確認した後、0.5%メチルセルロース溶液等の溶媒に懸濁した試験化合物を1～100mg/kgの用量で1日2回経口投与した。投与開始から経時的に腫瘍容積を測定し、試験化合物投与による腫瘍容積の縮小作用を評価した

。腫瘍容積は電子ノギス（M i t u t o y o）にて計測した腫瘍の短径、長径を用いて、次式にて算出することができる。

腫瘍容積 [mm³] = 0.5 × 短径 [mm] × (長径 [mm])²

[0307] 0.5%メチルセルロース溶液等の溶媒のみを投与した対照投与群と、試験化合物投与群を比較し、以下の式でT/Cを算出し、抗腫瘍効果を評価した。

T/C (%) = (試験化合物投与群の投与終了時の腫瘍容積－試験化合物投与群の投与開始時の腫瘍容積) / (対照投与群の投与終了時の腫瘍容積－対照投与群の投与開始時の腫瘍容積) × 100

[0308] 実施例7、10、20、23について、試験結果を表12に示す。

本試験結果から、実施例7、10、20、23は悪性ラブドイド腫瘍由来の細胞であるG-401ゼノグラフトモデルにおいて強力な抗腫瘍効果を示した。

[0309] [表12]

実施例	投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	T/C (%)
7	10	34	31
7	30	34	80
10	3	21	53
10	10	21	102
20	20	21	80
20	30	21	89
23	20	21	81

[0310] 試験例9：G-401ゼノグラフトモデルマウスを用いた静脈投与による薬効評価試験

4～7週齢のBALB/cAnNCrj-nu/nuマウス(CAnN.Cg-Foxn1<nu>/Cr|Cr|j、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン)の皮内にG-401細胞(ATCC)を5×10⁵ cells/mouseの条件で移植した。移植10～40日後にG-401細胞の生着を確認した後、10mmol/L グリシン緩衝液(pH2.0)等の溶媒に懸濁した試験化合物を0.015～20mg/kgの用量で週1回以上の頻度で尾静脈より投与した。投与開始から経時的に腫瘍容積を測定し、試験化合

物投与による腫瘍容積の縮小作用を評価した。腫瘍容積は電子ノギス（M i t u t o y o）にて計測した腫瘍の短径、長径を用いて、次式にて算出することができる。

腫瘍容積 [mm³] = 0. 5 × 短径 [mm] × (長径 [mm])²

1 0 m m o l / L グリシン緩衝液（p H 2. 0）等の溶媒のみを投与した対照投与群と、試験化合物投与群を比較し、以下の式でT / Cを算出し、抗腫瘍効果を評価した。

T / C（%）=（試験化合物投与群の投与終了時の腫瘍容積－試験化合物投与群の投与開始時の腫瘍容積）／（対照投与群の投与終了時の腫瘍容積－対照投与群の投与開始時の腫瘍容積）× 1 0 0

[0311] 実施例 7、1 0、2 0、2 3、2 4 及び比較例 1 について、試験結果を表 1 3 に示す。

本試験結果から、実施例 7、1 0、2 0、2 3、2 4 は悪性ラブドイド腫瘍由来の細胞である G－4 0 1 ゼノグラフトモデルにおいて、静脈投与においても強力な抗腫瘍効果を示した。一方、比較例 1 は、最大濃度で投与を行ったものの、抗腫瘍効果を示さなかった。

[0312] [表13]

実施例	投与量 (mg/kg)	投与期間 (日)	T/C (%)
7	2 0	1 4	4 0
1 0	1 0	1 4	7 3
2 0	1 0	1 4	5 3
2 3	2 0	1 4	5 4
2 4	2 0	1 4	4 4
比較例 1	0、0. 1 5	1 4	~ 1. 1

[0313] 試験例 1 0：ドパミン受容体阻害活性評価

結合評価アッセイは E u r o f i n s 社に委託し実施した。具体的には C H O－S / h D A T 細胞を 5 0 m m o l / L T r i s－H C l、p H 7. 4、1 0 0 m m o l / L N a C l、1 μ m o l / L L e u p e p t i n、1 0 μ m o l / L P M S F からなるインキュベーション緩衝液を用いてホモジネートした。遠心分離により得た膜ペレットをインキュベーション緩衝

液で再懸濁し、膜製剤を調製した。試験化合物（1～10 $\mu\text{mol/L}$ DMSO溶液）、膜製剤及び0.15 nmol/L [3H] kParoxetineを混和し、180分間4℃でインキュベーションした。吸引ろ過によりGF/Bフィルターマットに細胞膜と[125I] RTI-55の複合体を結合させ、50 mmol/L Tris-HCl、pH7.4で洗浄した。シンチレーションカウンターを用いて放射線活性を測定することにより受容体に対する影響を評価した。

[0314] 試験結果を表14に示す。

[0315] [表14]

化合物	10 μM における阻害活性 (%)
実施例7	7
実施例10	6
実施例20	46
実施例23	7
実施例24	6
実施例25	9
比較例2	88

[0316] 試験例11：セロトニン受容体阻害活性評価

結合評価アッセイはEurofins社に委託し実施した。具体的にはHEK293/hSERT細胞を100 mmol/L NaCl、1 $\mu\text{mol/L}$ Leupeptin、10 $\mu\text{mol/L}$ PMSF、50 mmol/L Tris-HCl、pH7.4からなる緩衝液を用いてホモジネートした。遠心分離により得た膜ペレットを50 mmol/L Tris-HCl、pH7.4、120 mmol/L NaCl、5 mmol/L KClからなるインキュベーション緩衝液で再懸濁し、膜製剤を調製した。試験化合物（1～10 $\mu\text{mol/L}$ DMSO溶液）、膜製剤及び0.4 nmol/L [3H] Paroxetineを混和し、60分間25℃でインキュベーションした。吸引ろ過によりGF/Bフィルターマットに細胞膜と[3H] Paroxetineの複合体を結合させ、50 mmol/L Tris-HCl、pH7.4で洗浄した。シンチレーションカウンターを用いて放射線活性を

測定することにより受容体に対する影響を評価した。

[0317] 試験結果を表 15 に示す。

[0318] [表15]

化合物	1.0 μ Mにおける阻害活性 (%)
実施例 7	— 1
実施例 1.0	— 5
実施例 2.0	— 1
実施例 2.3	3
実施例 2.4	1.5
実施例 2.5	2
比較例 2	7.6

[0319] 試験例 10 と試験例 11 の結果から、本開示の化合物が安全性に懸念のあるオフターゲットに作用しないことが確認できた。一方、比較例 2 はドパミン受容体及びセロトニン受容体に対して強い阻害作用を有することが明らかとなった。

[0320] 試験例 1 ～ 11 の結果から、本願開示の化合物は、強力な HAT 阻害活性を示し（試験例 1）、強力ながん細胞増殖抑制効果を示した（試験例 2 ～ 4）。さらに、本願開示の化合物は、優れた溶解度（試験例 5）、高い膜透過性（試験例 6）、良好な薬物動態（試験例 7）を示すとともに、格別な抗腫瘍効果（試験例 8）を示した。また、本願開示の化合物は、静脈投与の場合でも、ゼノグラフトモデルマウスにおいて格別な抗腫瘍効果を示すと共に（試験例 9）、オフターゲットであるドパミン受容体及びセロトニン受容体に対して強い阻害活性を示さないことから、格別顕著かつ異質な安全性を示した（試験例 10 及び 11）。

[0321] 本発明者らは、比較例 1 及び比較例 2 について溶解度が低いため、静脈内投与が困難である課題を新たに見出した。一般に、溶解度を高める構造変換を行うと、脂溶性が減弱し、膜透過性が損なわれる。しかしながら、本願発明化合物の中でも、特に式（2）～（7）で表される化合物は、優れた溶解度（試験例 5）と高い膜透過性（試験例 6）を併せ持つ異質な効果を有し、

経口投与及び静脈内投与が可能な優れたCBP／P300阻害剤である。

- [0322] 本願発明化合物の中でも、式(2)、式(3)、式(5)又は式(6)に含まれる実施例7、10、20、23、24、25、30～34は、強力なHAT阻害活性を示し(試験例1)、強力ながん細胞増殖抑制効果を示した(試験例2～4)。加えて、一般に溶解度を高める構造変換を行うと脂溶性が減弱し、膜透過性が損なわれるが、実施例7、10、20、23、24、30～34は、比較例1及び比較例2よりも良好な溶解度(試験例5)を示すとともに、比較例1及び比較例2と同等の膜透過性(試験例6)を併せ持つ異質な効果を有する。さらに、実施例7、10、20、23、24は、優れた薬物動態(試験例7)を示した。実施例7、10、20、23は、経口投与において格別な抗腫瘍効果を示し(試験例8)、静脈投与においても、腫瘍内で比較例1が達成できない格別顕著な抗腫瘍効果を示すことから(試験例9)、経口投与及び静脈内投与に適したプロファイルを有するCBP／P300阻害剤である。また、オフターゲットであるドパミン受容体及びセロトニン受容体に対して比較例2は強い阻害活性を示す一方で、実施例7、10、20、23、24、25は強い阻害活性を示さないことから格別顕著かつ異質な安全性を示した(試験例10及び11)。

(注記)

以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本明細書において引用した特許、出願及び他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

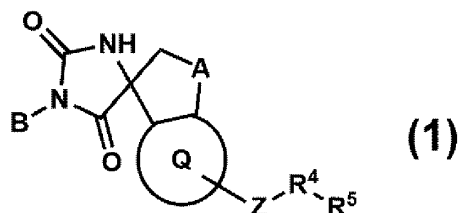
産業上の利用可能性

- [0323] 本開示の化合物及びその製薬学的に許容される塩は、CBP／P300を強力に阻害することによりCBP／P300が関与する病態の治療剤若しくは予防剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1]

[化1]

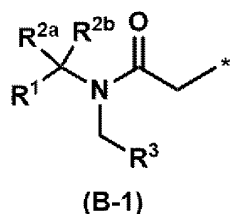


[式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

Bは、下記式(B-1)：

[化2]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表す]を表し、

環Qは、置換されていてもよい6～10員の芳香族炭化水素環、又は置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環を表し、

Zは、-O-、-N(R^{7a})-、置換されていてもよい6～10員の二価芳香族環基、置換されていてもよい5～10員の二価芳香族複素環基、又は置換されていてもよい4～10員の二価非アリアルヘテロ環基を表し、

R¹は、置換されていてもよいC₁₋₆アルキル、又は置換されていてもよいC₃₋₁₀脂環式基を表し、

R^{2a}及びR^{2b}は、それぞれ独立して、置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、ここにおいて、R^{2a}及びR^{2b}は、それらが結合している炭素原子と一緒に、置換されていてもよいC₃₋₆シクロアルキレン、又は置換されていてもよい4～6員の二価非アリアルヘ

テロ環基を形成していてもよく、

R^3 は、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、又は置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基を表し、

R^4 は、単結合、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、又は置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基を表し、

R^5 は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{7a}R^{7c}$ 、 $-SO_2R^{7d}$ 、 $-CONR^{7e}R^{7f}$ 、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、又は置換されていてもよい5～10員のヘテロアリールを表し、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、及び R^{7f} は、それぞれ独立して、水素原子、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項2]

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、環Q及びZにおける置換されていてもよい6～10員の芳香族炭化水素環、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環、置換されていてもよい6～10員の二価芳香族炭化水素環基、置換されていてもよい5～10員の二価芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されてい

もよい C_{3-6} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～6員の二価非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基、又は置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシが、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12員のヘテロアリール、
- (5) C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{1-6} アルキルチオ
- (10) C_{3-10} 脂環式基、
- (11) 3～10員の非アリールヘテロ環基、
- (12) カルボキシル、
- (13) $-COR^{10}$ 、
- (14) $-CO_2R^{10}$ 、
- (15) $-CONR^{11}R^{12}$ 、
- (16) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (17) $-NR^{13}COR^{10}$ 、
- (18) $-NR^{13}CO_2R^{10}$ 、
- (19) $-NR^{13}SO_2R^{10}$ 、
- (20) $-NR^{13}CONR^{11}R^{12}$ 、
- (21) $-NR^{13}SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
- (22) $-SO_2R^{10}$ 、
- (23) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、

- (24) $-\text{OCOR}^{10}$ 、
- (25) $-\text{OCO}_2\text{R}^{10}$ 、
- (26) $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、
- (27) スルホ、
- (28) リン酸基、
- (29) シアノ、及び
- (30) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、

ここにおいて、前記(3) C_{6-10} アリール、(4) 5～12員のヘテロアリール、(5) C_{1-6} アルキル、(6) C_{2-6} アルケニル、(7) C_{2-6} アルキニル、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{1-6} アルキルチオ、(10) C_{3-10} 脂環式基及び(11) 3～10員の非アリールヘテロ環基に示す基が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) C_{6-10} アリール、
- (d) 5～12員のヘテロアリール、
- (e) C_{1-6} アルキル、
- (f) C_{2-6} アルケニル、
- (g) C_{2-6} アルキニル、
- (h) C_{1-6} アルコキシ、
- (i) C_{3-10} 脂環式基、
- (j) 3～10員の非アリールヘテロ環基、
- (k) カルボキシル、
- (l) $-\text{COR}^{10}$ 、
- (m) $-\text{CO}_2\text{R}^{10}$ 、
- (n) $-\text{CONR}^{11}\text{R}^{12}$ 、

- (o) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (p) $-NR^{13}COR^{10}$ 、
- (q) $-NR^{13}SO_2R^{10}$ 、
- (r) $-SO_2R^{10}$ 、
- (s) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
- (t) スルホ、
- (u) リン酸基、
- (v) シアノ、及び
- (w) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{10} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり

、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよく、

R^{13} が、水素原子又は C_{1-6} アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項 3]

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、環 Q 及び Z における置換されていてもよい 6～10 員の芳香族炭化水素環、置換されていてもよい 5～10 員の芳香族複素環、置換されていてもよい 6～10 員の二価芳香族炭化水素環基、置換されていてもよい 5～10 員の二価芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい 5～10 員のヘテロアリール、置換されていてもよい 4～10 員の

非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～6員の二価非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基、又は置換されていてもよい C_{1-3} アルコキシが、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12員のヘテロアリール、
- (5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{3-10} 脂環式基、
- (10) 3～10員の非アリールヘテロ環基、
- (11) カルボキシル、
- (12) $-COR^{10}$ 、
- (13) $-CO_2R^{10}$ 、
- (14) $-CONR^{11}R^{12}$ 、
- (15) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (16) $-SO_2R^{10}$ 、
- (17) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、
- (18) スルホ、
- (19) リン酸基、

(20) シアノ、及び

(21) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよく、

R^{10} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい、

請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項4]

R^1 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、 R^{7f} 、 R^8 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、環Q及びZにおける置換されていてもよい6～10員の芳香族炭化水素環、置換されていてもよい5～10員の芳香族複素環、置換されていてもよい6～10員の二価芳香族炭化水素環基、置換されていてもよい5～10員の二価芳香族複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5～10員のヘテロアリール、置換されていてもよい4～10員の非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{1-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{1-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} 脂環式基、置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～6員の二価非アリールヘテロ環基、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい4～10員の二価非アリールヘテロ環基、又は置換されていても

よい C_{1-3} アルコキシが、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) フェニル、
- (4) 5～6員のヘテロアリアル、
- (5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{1-6} アルコキシ、
- (7) C_{3-7} 脂環式基、
- (8) 3～7員の非アリアルヘテロ環基、
- (9) $-COR^{10}$ 、
- (10) $-CO_2R^{10}$ 、
- (11) $-CONR^{11}R^{12}$ 、
- (12) $-NR^{11}R^{12}$ 、
- (13) $-SO_2R^{10}$ 、
- (14) $-SO_2NR^{11}R^{12}$ 、及び
- (15) シアノ

からなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよく、

R^{10} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり

、

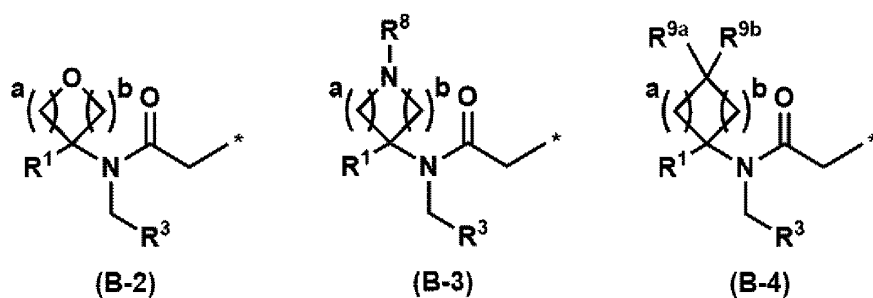
R^{11} 及び R^{12} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリアルヘテロ環基を形成していてもよい、

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に

許容される塩。

[請求項5] Bが、下記式（B-2）、（B-3）、又は（B-4）：

[化3]



[式中、*はヒダントイン環の窒素原子との結合位置を表し、

aは、0、1、又は2を表し、

bは、1、又は2を表し、

R⁸は、水素原子、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表し、

R^{9a}及びR^{9b}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、又は置換されていてもよいC₁₋₆アルキルを表す]である、

請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項6] R¹が、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルである、

請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項7] R¹が、CF₃である、

請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項8] R³が、C₆₋₁₀アリール（該アリールは、ハロゲン原子及び置換されていてもよいC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は5～10員の

ヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項9] R³が、4-フルオロフェニル、4-（トリフルオロメチル）フェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルである、

請求項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項10] R³が、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルである、

請求項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項11] 環Qが、6～10員の芳香族炭化水素環（該芳香族炭化水素環は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項12] 環Qが、ベンゼン環（該ベンゼン環は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項13] aが、1、又は2である、

請求項1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項14] aが、1である、

請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に

許容される塩。

[請求項15] bが、1である、

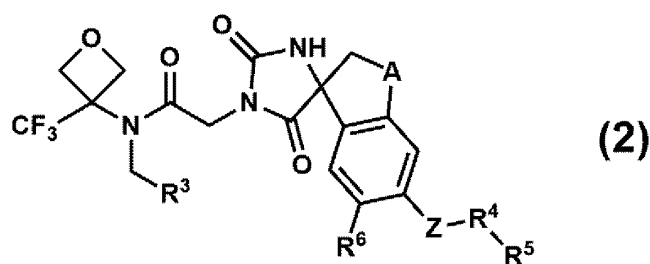
請求項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項16] aが1であり、かつ、bが1である、

請求項1～15のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項17] 式(1)が、下記式(2)：

[化4]



[式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

Zは、

—O—、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び—NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び—NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び—NR¹¹R¹²からなる群

から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) 、

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) 、又は

4 ～ 10 員の二価非アリールヘテロ環基 (該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^5 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

$-SO_2R^{7d}$ 、

$-CONR^{7e}R^{7f}$ 、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) 、

C_{1-6} アルケニル (該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) 、

C₁₋₆アルキニル（該アルキニルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₁₋₆アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₆₋₁₀アリール（該アリールは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁶は、水素原子、又はハロゲン原子を表し、

R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、及びR^{7f}は、それぞれ独立して、水素原子、又は

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一

でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]

である、

請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項18]

A が、CHF である、

請求項 17 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項19]

R^6 が、水素原子である、

請求項 17 又は 18 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項20]

Z が、4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてよい）である、

請求項 17～19 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項21]

Z が、5員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてよい）である、

請求項 17～20 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項22]

R^4 が、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項17～21のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項23]

R^5 が、

水素原子、

ハロゲン原子、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{1-6} アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

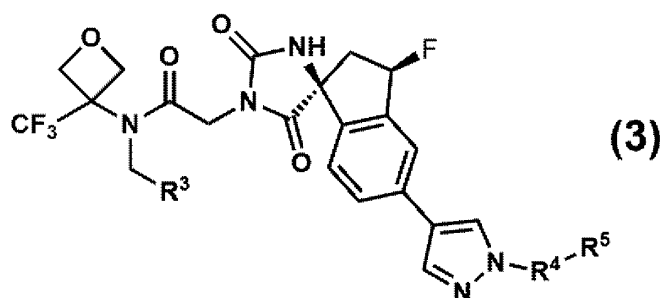
4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項17～22のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項24]

式（1）が、下記式（3）：

[化5]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^5 は、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキル

を表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項25]

R^3 が、

4-フルオロフェニルである、

請求項24に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項26]

R^3 が、

4-フルオロ-2-ピリジルである、

請求項24又は25のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項27]

R^4 が、

4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項24～26のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項28]

R^4 が、

4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項24～27のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項29]

R^4 が、

アゼチジニレン、又はピペリジニレンである、

請求項24～28のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項30]

R^5 が、

C_{1-6} アルキル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項24～29のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項31]

R⁵が、

C₁₋₃アルキル、又は

4～6員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項24～30のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項32]

R⁵が、

メチルである、

請求項24～31のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項33]

R⁵が、

オキセタニルである、

請求項24～31のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項34]

R¹¹及びR¹²が、

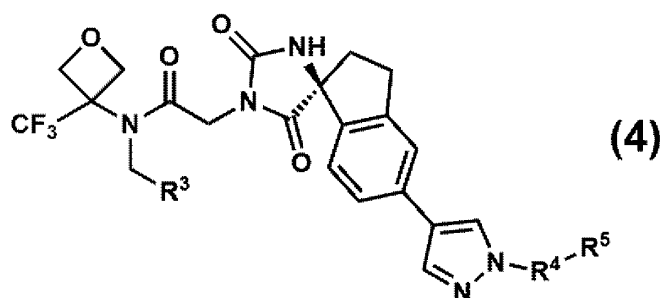
メチル基である、

請求項24～33のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項35]

式（1）が、下記式（4）：

[化6]



[式中、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁵は、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキル

を表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項36]

R^4 が、

4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項35に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項37]

R^4 が、

4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項35又は36のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項38]

R^4 が、

アゼチジニレンである、

請求項35～37のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項39]

R^5 が、

C_{1-6} アルキル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項35～38のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項40]

R^5 が、

C_{1-3} アルキル、又は

4～6員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハ

ロゲン原子及びC₁₋₆アルキル及びからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、

請求項35～39のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項41]

R⁵が、

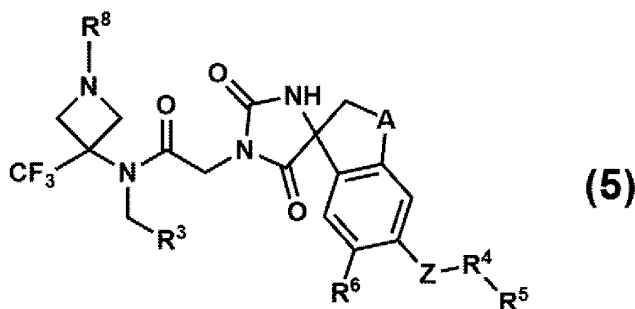
オキセタニルである、

請求項35～40のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項42]

式(1)が、下記式(5)：

[化7]



[式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

Zは、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は
4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基 (該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^5 は、

水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

$-SO_2R^{7d}$ 、

$-CONR^{7e}R^{7f}$ 、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{1-6} アルケニル (該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異

なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C₁₋₆アルキニル(該アルキニルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C₁₋₃アルコキシ(該アルコキシは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C₃₋₁₀脂環式基(該脂環式基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

C₆₋₁₀アリール(該アリールは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、

5～10員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基(該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R⁶は、水素原子、又はハロゲン原子を表し、

R^{7a}、R^{7b}、R^{7c}、R^{7d}、R^{7e}、及びR^{7f}は、それぞれ独立して、

水素原子、又は

C₁₋₆アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R⁸は、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されているいてもよい）を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成しているてもよい]

である、

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項43]

Aが、CHFである、

請求項42に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項44]

R^6 が、水素原子である、

請求項42又は43のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項45]

Zが、4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されているてもよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されているてもよい）である、

請求項42～44のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項46] Zが、5員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項42～45のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項47] R⁴が、
単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項42～46のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項48] R⁵が、
水素原子、
水酸基、
シアノ、

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル、水酸基及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択

される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

R^{7d} が、 C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

請求項 4 2～4 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項 49]

R^8 が、

C_{1-6} アルキルである、

請求項 4 2～4 8 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項 50]

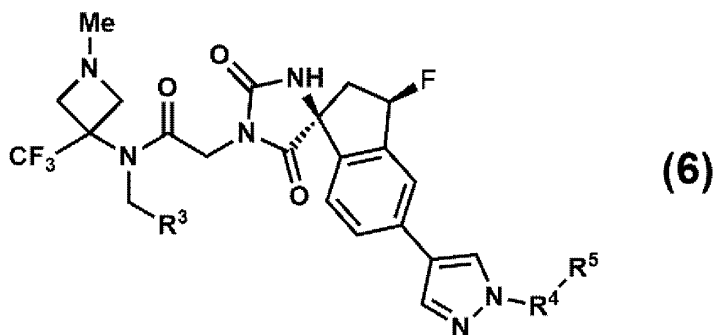
R^8 が、

メチル基である、 請求項 4 2～4 9 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項 51]

式 (1) が、下記式 (6) :

[化 8]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アル

キルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10 員の二価非アリールヘテロ環基 (該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^5 は、

水素原子、

水酸基、

シアノ、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} 脂環式基 (該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4～10 員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい] である、

請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

- [請求項52] R^3 が、
4-フルオロフェニルである、
請求項51に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項53] R^3 が、
4-フルオロ-2-ピリジルである、
請求項51又は52のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項54] R^4 が、
単結合、又は
 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、
請求項51～53のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項55] R^4 が、単結合である、
請求項51～54のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項56] R^4 が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、
請求項51～54のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項57] R^5 が、
水酸基、
シアノ
 C_{1-6} アルキル、
 C_{3-10} 脂環式基、又は
4～10員の非アリールヘテロ環基である、

請求項 5 1 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項58]

R^5 が、

メチル基である、

請求項 5 1 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項59]

R^5 が、

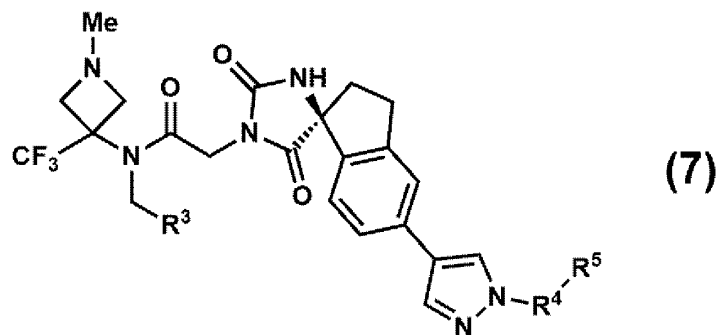
オキセタニルである、

請求項 5 1 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項60]

式 (1) が、下記式 (7) :

[化9]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群

から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^5 は、

水素原子、

シアノ、

C_{1-6} アルキル (該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

4 ～ 10 員の非アリールヘテロ環基 (該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 8 員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい] である、

請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項 61]

R^4 が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

請求項 60 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項 62]

R^4 が、単結合である、

請求項 60 又は 61 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項63] R^4 が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項 60 ～ 62 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項64] R^5 が、
 C_{1-6} アルキル、又は
シアノである、

請求項 60 ～ 63 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項65] R^5 が、
メチル基である、

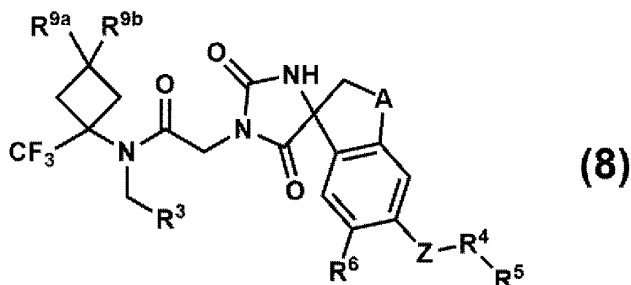
請求項 60 ～ 64 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項66] R^5 が、
シアノである、

請求項 60 ～ 64 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項67] 式（1）が、下記式（8）：

[化10]



[式中、

Aは、CHF、又はCH₂を表し、

R³は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

Zは、

6～10員の二価芳香族環基（該二価芳香族環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁴は、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該二価非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁵は、

水素原子、

ハロゲン原子、

水酸基、

シアノ、

$-NR^{7b}R^{7c}$ 、

$-SO_2R^{7d}$ 、

$-CONR^{7e}R^{7f}$ 、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{1-6} アルケニル（該アルケニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{1-6} アルキニル（該アルキニルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{1-3} アルコキシ（該アルコキシは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} 脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{6-10} アリール（該アリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

5～10員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、

ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^6 は、水素原子、又はハロゲン原子を表し、

R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{7c} 、 R^{7d} 、 R^{7e} 、及び R^{7f} は、それぞれ独立して、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^{9a} 及び R^{9b} は、それぞれ独立して、

水素原子、

ハロゲン原子、又は

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項68]

Aが、CHFである、

請求項67に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項69]

R^6 が、水素原子である、

請求項67又は68のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学

的に許容される塩。

[請求項70] Zが、4～10員の二価非アリアルヘテロ環基（該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～10員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である

、

請求項67～69のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項71] Zが、5員の二価芳香族複素環基（該二価芳香族複素環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である

、

請求項67～70のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項72] R⁴が、

単結合、

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及びC₁₋₆アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリアルヘテロ環基（該二価非アリアルヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項67～71のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項73]

 R^5 が、

水素原子、

シアノ、

 $-NR^{7b}R^{7c}$ 、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル、水酸基及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} 脂環式基（該脂環式基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項67～72のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項74]

 R^{9a} 及び R^{9b} が、

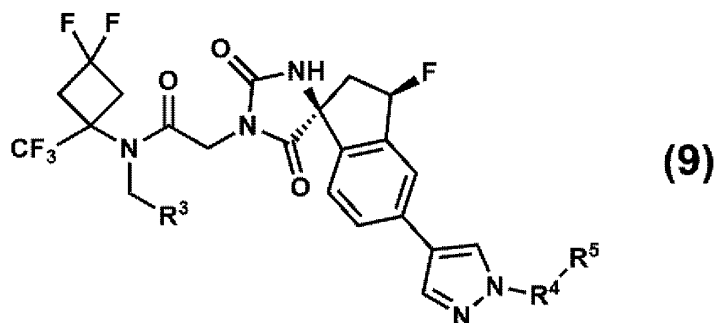
フッ素原子である、

請求項67～73のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項75]

式(1)が、下記式(9)：

[化11]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^5 は、

水素原子、

シアノ、

C_{1-6} アルキル、

C_{1-6} アルケニル、

C_{1-6} アルキニル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^{11} 又は R^{12} が複数ある場合は、 R^{11} 又は R^{12} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基

を形成していてもよい] である、

請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項76]

R^3 が、

4-フルオロフェニルである、

請求項 75 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項77]

R^3 が、

4-フルオロ-2-ピリジルである、

請求項 75 又は 76 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項78]

R^4 が、

4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項 75～77 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項79]

R^4 が、

4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項 75～78 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項80]

R^4 が、

アゼチジニレンである、

請求項 75～79 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項81]

R^5 が、

4～10員の非アリールヘテロ環基である、

請求項 75～80 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項82]

R^5 が、

4～6員の非アリールヘテロ環基である、

請求項 75～81 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的

に許容される塩。

[請求項83]

R^5 が、

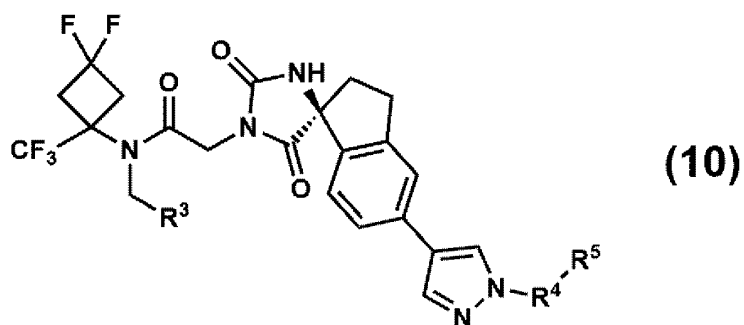
オキセタニルである、

請求項75～82のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項84]

式(1)が、下記式(10)：

[化12]



[式中、

R^3 は、4-フルオロフェニル、又は4-フルオロ-2-ピリジルを表し、

R^4 は、

単結合、

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、ハロゲン原子及び C_{1-6} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の二価非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル及び $-NR^{11}R^{12}$ からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R^5 は、

水素原子、

シアノ、

C₁₋₆ アルキル、

C₁₋₆ アルケニル、

C₁₋₆ アルキニル、又は

4～10員の非アリールヘテロ環基（該非アリールヘテロ環基は、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル及び-NR¹¹R¹²からなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R¹¹及びR¹²は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆ アルキルを表し、

R¹¹又はR¹²が複数ある場合は、R¹¹又はR¹²のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹¹及びR¹²が共にC₁₋₆ アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素非アリールヘテロ環基を形成していてもよい]である、

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項85]

R⁴が、

4～10員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項84に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項86]

R⁴が、

4～6員の二価非アリールヘテロ環基である、

請求項84又は85のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項87]

R⁴が、

アゼチジニレンである、

請求項84～86のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項88]

R⁵が、

4～10員の非アリールヘテロ環基である、

請求項 84～87 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項89]

R⁵が、

4～6員の非アリールヘテロ環基である、

請求項 84～88 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項90]

R⁵が、

オキセタニルである、

請求項 84～89 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項91]

以下の化合物から選択される、請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-2-[(1'S)-5'-{1-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2,5-ジオキソ-2',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,1'-インデン]-1-イル]-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1'S)-5'-{1-[1-(3-フルオロ-1-メチルアゼチジン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2,5-ジオキソ-2',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1'S,3'R)-3'-フルオロ-5'-{1-[1-(オキセタン-3-イル)アゼチジン-3-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2,5-ジオキソ-2',3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4,1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-

フルオロフェニル) メチル] -N- [3- (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド、

N- [3, 3-ジフルオロ-1- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5'- {1- [1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] -1H-ピラゾール-4-イル} -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] アセトアミド、

N- [3, 3-ジフルオロ-1- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -2- [(1' S) -5'- {1- [1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] -1H-ピラゾール-4-イル} -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] アセトアミド、

N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -2- [(1' S) -5'- {1- [1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] -1H-ピラゾール-4-イル} -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [3- (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5'- {1- [1- (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] -1H-ピラゾール-4-イル} -2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -N- [3- (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド、

N- [3, 3-ジフルオロ-1- (トリフルオロメチル) シクロブチル] -N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] -2-

[(1' S) - 5' - {1 - [1 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] - 1-イル] アセトアミド、

N - [3, 3-ジフルオロ-1 - (トリフルオロメチル) シクロブチル] - 2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ-5' - {1 - [1 - (オキセタン-3-イル) アゼチジン-3-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] - 1-イル] - N - [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] アセトアミド、

2 - [(1' S, 3' R) - 3' -フルオロ-5' - (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] - 1-イル] - N - [(4-フルオロフェニル) メチル] - N - [1-メチル-3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2 - { (1' S, 3' R) - 5' - [1 - (2-シアノプロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 3' -フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] - 1-イル} - N - [(4-フルオロフェニル) メチル] - N - [1-メチル-3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

N - [(4-フルオロフェニル) メチル] - 2 - [(1' S) - 5' - (1-メチル-1 H-ピラゾール-4-イル) - 2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1' -インデン] - 1-イル] - N - [1-メチル-3 - (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2 - { (1' S) - 5' - [1 - (2-シアノプロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 2, 5-ジオキソ-2', 3' -

ージヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル} -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5' - (5-メチル-4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピラジン-3-イル) -2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [3-(トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5' - (5-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S) -5' - (5-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5' - (3-フルオロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) -2, 5-ジオキソ-2', 3' -ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] -1-イル] -N- [(4-フルオロフェニル) メチル] -N- [1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S) -5' - (3-フルオロ-1-メチル-1H-ピ

ラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル) メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- { (1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5'- [1-(オキサ-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル} -N-[(4-フルオロフェニル) メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

N-[(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル]-2- [(1' S) -5'- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -5'- (1- { [3-(ジメチルアミノ) オキサタン-3-イル] メチル} -1H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル) メチル]-N-[3-(トリフルオロメチル) オキサタン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) -3'-フルオロ-5'- {1-[1-

(オキセタン-3-イル) ピペリジン-4-イル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [3- (トリフルオロメチル) オキセタン-3-イル] アセトアミド、

2- { (1' S, 3' R) - 3'-フルオロ-5' - [1- (オキセタン-3-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル} - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- [(1' S, 3' R) - 3'-フルオロ-5' - {1- [(オキセタン-3-イル) メチル] - 1 H-ピラゾール-4-イル} - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル] - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- { (1' S, 3' R) - 5' - [1- (2-シアノプロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル} - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [1-メチル-3- (トリフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2- { (1' S, 3' R) - 3'-フルオロ-5' - [1- (1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] - 2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ [イミダゾリジン-4, 1'-インデン] - 1-イル} - N- [(5-フルオロピリジン-2-イル) メチル] - N- [1-メチル-3- (トリ

フルオロメチル) アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2-[(1' R, 3' S)-3', 6'-ジフルオロ-5'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-3', 6'-ジフルオロ-5'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、

2-{(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-5'-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル}-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1

ーメチルー3ー（トリフルオロメチル）アゼチジンー3ーイル] アセトアミド、

2ー{（1' S, 3' R）ー3'ーフルオロー2, 5ージオキソー5'ー[1ー（プロパンー2ーイル）ー1 Hーピラゾールー4ーイル]ー2', 3'ージヒドロスピロ[イミダゾリジンー4, 1'ーインデン]ー1ーイル}ーNー[(5ーフルオロピリジンー2ーイル)メチル]ーNー[1ーメチルー3ー（トリフルオロメチル）アゼチジンー3ーイル] アセトアミド、

2ー[(1' S, 3' R)ー5'ー（1ーシクロブチルー1 Hーピラゾールー4ーイル）ー3'ーフルオロー2, 5ージオキソー2', 3'ージヒドロスピロ[イミダゾリジンー4, 1'ーインデン]ー1ーイル]ーNー[(5ーフルオロピリジンー2ーイル)メチル]ーNー[1ーメチルー3ー（トリフルオロメチル）アゼチジンー3ーイル] アセトアミド、

2ー[(1' S, 3' R)ー3'ーフルオロー5'ー（1ーメチルー1 Hーピラゾールー4ーイル）ー2, 5ージオキソー2', 3'ージヒドロスピロ[イミダゾリジンー4, 1'ーインデン]ー1ーイル]ーNー[1ーメチルー3ー（トリフルオロメチル）アゼチジンー3ーイル]ーNー{[4ー（トリフルオロメチル）フェニル]メチル} アセトアミド。

〔請求項92〕 以下の化合物から選択される、請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

2ー[(1' S, 3' R)ー3'ーフルオロー5'ー{1ー[1ー（オキセタンー3ーイル）アゼチジンー3ーイル]ー1 Hーピラゾールー4ーイル}ー2, 5ージオキソー2', 3'ージヒドロスピロ[イミダゾリジンー4, 1'ーインデン]ー1ーイル]ーNー[(5ーフルオロピリジンー2ーイル)メチル]ーNー[3ー（トリフルオロメチル）オキセタンー3ーイル] アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、
2-[(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-{1-[1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[3-(トリフルオロメチル)オキセタン-3-イル]アセトアミド、

2-{(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-[1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル}-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル]アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-5'-{1-[(オキセタン-3-イル)メチル]-1H-ピラゾール-4-イル}-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)

アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2-{(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-5'-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル}-N-[(4-フルオロフェニル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2-{(1' S, 3' R)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-5'-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル}-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N-[1-メチル-3-(トリフルオロメチル)アゼチジン-3-イル] アセトアミド、

2-[(1' S, 3' R)-5'-(1-シクロブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3'-フルオロ-2, 5-ジオキソ-2', 3'-ジヒドロスピロ[イミダゾリジン-4, 1'-インデン]-1-イル]-N-[(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル]-N

－ [1－メチル－3－（トリフルオロメチル）アゼチジン－3－イル] アセトアミド。

[請求項93] 請求項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

[請求項94] 請求項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含有する医薬組成物。

[請求項95] 請求項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項96] 請求項1～92のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、がんの治療剤及び／又は予防剤。

[請求項97] 前記がんが、SMARCA欠損がん、SS18－SSX融合がん及びARID欠損がんからなる群から選択される少なくとも一種のがんである、請求項95又は96に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項98] 前記がんが、悪性ラブドイド腫瘍、類上皮肉種、非定型奇形腫瘍／ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、脊索腫様髄膜腫、神経上皮腫瘍、グリア神経細胞腫瘍、頭蓋咽頭腫、膠芽腫、脊索腫、筋上皮腫瘍、骨外性粘液型軟骨肉腫、滑膜肉腫、骨化性線維粘液腫瘍、副鼻腔類基底細胞がん、食道がん、甲状腺乳頭がん、甲状腺濾胞がん、胃腸間質腫瘍、膵臓未分化ラブドイド腫瘍、消化管ラブドイド腫瘍、腎髄質がん、子宮内膜がん、女性外陰領域の筋上皮腫類似腫瘍、大腸がん、中皮腫、肺腺がん、肺大細胞がん、肺神経内分泌腫瘍、胃食道接合部がん、胃がん、膀胱がん、肺扁平上皮がん、膵臓がん、髄芽細胞腫、腎明細胞がん、肝臓がん、肺多形がん、胸部肉腫、卵巣小細胞がん、胆嚢原発腫瘍、子宮肉腫、卵巣顆粒膜腫瘍、副腎皮質がん、小細胞肺がん、卵巣がん、子宮体がん、神経芽細胞腫、卵巣粘液性腫瘍、鼻副鼻腔がん、

胸腔肉腫、胆道がん、神経芽腫、メラノーマ、乳がん、分類不能円形細胞肉腫、横紋筋肉腫、及びユーイング肉腫からなる群から選択される少なくとも一種のがんである、請求項 95～97 のいずれか一項に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項99] 治療又は予防が必要な患者に、治療又は予防上の有効量の請求項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療又は予防するための方法。

[請求項100] がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療薬又は予防薬を製造するための、請求項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[請求項101] がん、非アルコール性脂肪肝疾患（NAFLD）、急性肝障害、心疾患、又は代謝疾患の治療又は予防に使用するための、請求項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項102] 併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、請求項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤及び細胞増殖因子並びにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項103] 併用薬物と組み合わせてなる、請求項 1～92 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤及び細胞増殖因子並びにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、医薬組成物。