

## 明 細 書

発明の名称：光学活性なアザピシクロ環誘導体

### 技術分野

[0001] 本発明は、医薬として有用な光学活性なアザピシクロ環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 *menin* と MLL との結合が関与する病態の治療剤若しくは予防剤に関する。

### 背景技術

[0002] MLL 白血病は、急性骨髄性白血病 (AML) 及び急性リンパ性白血病 (ALL) の約 6-7% を占める疾患であり、アメリカでは年間約 1100 人が新たに MLL 白血病と診断されている。MLL 白血病を引き起こす主な融合パートナー遺伝子は、AML では AF9、ELL、ENL、AF10 及び AF6 などが多く、ALL では AF4、ENL 及び AF9 が多いことが報告されている (非特許文献 1)。

[0003] このようにして融合パートナー遺伝子と融合した MLL 融合タンパクは、未分化な造血細胞の無制限な増殖を引き起こし、白血病を引き起こすと推察されている (非特許文献 2)。MLL 融合タンパクは、まず始めに *menin* と結合し、複合体を形成することが報告されている。したがって、最初のステップである MLL 融合タンパクと *menin* との結合を阻害することで、MLL 融合タンパクに起因するがん化を防ぐことが期待される (非特許文献 3)。

[0004] 前立腺がんにおいては、MLL がアンドロゲンシグナルの活性化補助因子として働くことが報告されている。そのため、*menin* と MLL 融合タンパクとの結合阻害を標的とした低分子阻害剤は、当該がんに対する治療剤として有用であることが期待されている (非特許文献 4)。

乳癌においては、*menin* がエストロゲンシグナルの活性化補助因子として働くことが報告されている。そのため、*menin* と MLL 融合タンパ

クとの結合阻害を標的とした低分子阻害剤は、当該がんに対する治療剤として有用であることが期待されている（非特許文献5）。

ユーイング肉腫や肝癌、p53機能獲得型変異癌においても、meninあるいはMLLが腫瘍増殖に重要ということが報告されており、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害を標的とした低分子阻害剤は、当該がんに対する治療剤として有用であることが期待されている（非特許文献6）。

[0005] これまでに、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害を標的とした低分子阻害剤としては、特許文献1～3が開示されている。しかしながら、光学活性なアザビシクロ環誘導体である後述式（1）で表される本発明の化合物は、これらに何ら開示及び示唆されていない。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0006] 特許文献1：国際公開第2017/112768号

特許文献2：国際公開第2017/214367号

特許文献3：国際公開第2018/050686号

#### 非特許文献

[0007] 非特許文献1：Look A. T, Science, 278 (5340): 1059-1064 (1997)

非特許文献2：Yokoyama A, et al., Cell 123 (2): 207-18 (2005)

非特許文献3：Yokoyama A, et al., Cancer Cell. 14(1): 34-46 (2008)

非特許文献4：Malik, R. et al., Nature Medicine. 21(4):344-352 (2015)

非特許文献5：Imacho, H et al., Breast Cancer Res Treat. 122(2):395-407 (2010)

非特許文献6：Svoboda, L. K. et al., Oncotarget. 8(1):458-471 (2017)

### 発明の概要

#### 発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明が解決しようとする課題は、MLL白血病を引き起こす代表的な融合パートナー遺伝子であるAF4、AF9等が融合したMLL（mixed linea

ge leukemia) 融合タンパクとmeninとの結合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。より好ましくは、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害を行うことにより抗がん作用を発揮することに加え、細胞増殖を抑制する化合物濃度とHERG電流を抑制する化合物濃度とに乖離幅を有することによって高い安全性が期待できる化合物を提供することである。すなわち、治療効果の高い抗腫瘍剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

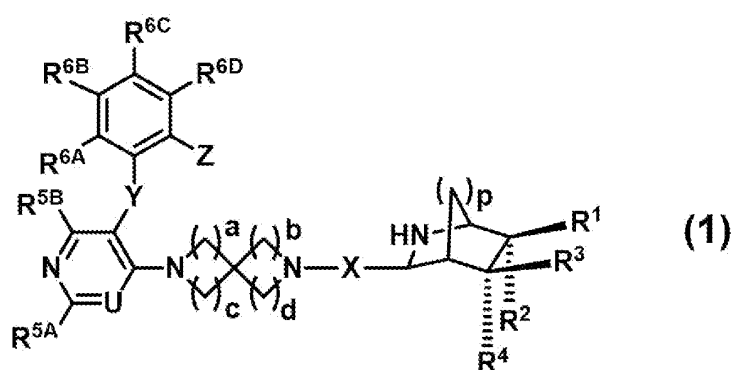
[0009] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩(以下、「本発明の化合物」と称することもある。)が、meninとMLL融合タンパクとの結合に対して強い阻害作用を有することにより、優れた抗腫瘍作用を示すことを見出し、本発明を完成させるに至った。

[0010] すなわち、本発明は、以下の通りである。

[0011] [項1]

式(1)：

[化1]



[式中、

p は、1 又は 2 を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、-OR<sup>7</sup>、-SR<sup>7</sup>、-COR<sup>8</sup>

、 $-\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{OCOR}^8$ 、 $-\text{OCO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{OCONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{COR}^8$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{CONR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{R}^8$ 、 $-\text{NR}^{11}\text{SO}_2\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、若しくは $-\text{M}-\text{Q}$ を表すか、又は、 $\text{R}^1$ と $\text{R}^2$ 及び／又は $\text{R}^3$ と $\text{R}^4$ が、一緒になって、それぞれ独立して $=\text{O}$ 、 $=\text{CR}^{12\text{A}}\text{R}^{13\text{A}}$ 、 $=\text{N}-\text{NR}^{12\text{B}}\text{R}^{13\text{B}}$ 若しくは $=\text{N}-\text{OR}^{12\text{B}}$ を形成していてもよく、

$\text{M}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン、置換されていてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニレン、置換されていてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニレン、置換されていてもよい $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキレン、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリレン又は置換されていてもよい5～12員のヘテロアリレンを表し、

$\text{Q}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール又は置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを表し、

$\text{R}^7$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル、置換されていてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい $\text{C}_{6-10}$ アリール又は置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを表し、

$\text{R}^8$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルを表し、

$\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 及び $\text{R}^{11}$ は、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルを表し、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 又は $\text{R}^{11}$ が複数ある場合は、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 又は $\text{R}^{11}$ 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 $\text{R}^9$ 及び $\text{R}^{10}$ が共に $\text{C}_{1-6}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$\text{R}^{12\text{A}}$ 及び $\text{R}^{13\text{A}}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、 $-\text{COR}^{14}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{14}$ 、 $-\text{CON}$

$R^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、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 $C_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、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5～12員のヘテロアリールを表し、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が共に置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{12B}$ 及び $R^{13B}$ は、それぞれ独立して、水素原子、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 $C_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、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5～12員のヘテロアリールを表し、 $R^{12B}$ 又は $R^{13B}$ が複数ある場合は、 $R^{12B}$ 又は $R^{13B}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12B}$ 及び $R^{13B}$ が共に置換されていてもよい $C_{1-6}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$R^{14}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{15}$ 及び $R^{16}$ 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、 $R^{15}$ 又は $R^{16}$ が複数ある場合は、 $R^{15}$ 又は $R^{16}$ 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 $R^{15}$ 及び $R^{16}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$X$ は、 $-C(O)-$ 又は $C_{1-6}$ アルキレンを表し、

$a$ 、 $b$ 、 $c$ 及び $d$ は、それぞれ独立して、1又は2を表し、

$R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 及び $R^{6D}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、 $-OR^{17}$

、 $-SR^{17}$ 、 $-COR^{18}$ 、 $-CO_2R^{18}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $-OCOR^{18}$ 、 $-OCO_2R^{18}$ 、 $-OCONR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{21}COR^{18}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{18}$ 、 $-NR^{21}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{21}SO_2NR^{19}R^{20}$ 、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 $C_{2-6}$ アルケニル又は置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニルを表し、

$R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 及び $R^{21}$ 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、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 又は $R^{21}$ が複数ある場合は $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 又は $R^{21}$ 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 $R^{19}$ 及び $R^{20}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$R^{18}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

Uは、 $CR^{22}$ 又は窒素原子を表し、

$R^{22}$ は、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-3}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、 $-OR^{23}$ 及び $-NR^{23}R^{24}$ 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い）、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 又はシアノを表し、

$R^{23}$ 及び $R^{24}$ 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、 $R^{23}$ 又は $R^{24}$ が複数ある場合は、 $R^{23}$ 又は $R^{24}$ 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 $R^{23}$ 及び $R^{24}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$R^{25}$ は、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{26}$ 及び $R^{27}$ 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、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する $R^{26}$ 及び $R^{27}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-CR^{28}R^{29}-$ 、 $-NR^{28}-$ を表し、

$R^{28}$ 及び $R^{29}$ 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

、

Zは、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-COR^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CONR^{32}R^{33}$ 、 $-SO_2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-OCOR^{31}$ 、 $-OCO_2R^{31}$ 、 $-OCONR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}COR^{31}$ 、 $-NR^{34}CO_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}CONR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}SO_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}SO_2NR^{32}R^{33}$ 、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 $C_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、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5～12員のヘテロアリールを表し、

$R^{30}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 及び $R^{34}$ は、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び水酸基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い）又は $C_{3-10}$ シクロアルキルを表し、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する $R^{32}$ 及び $R^{33}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$R^{31}$ は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び水酸基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。

#### [0012] [項2]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR^7$ 若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒にあって、それぞれ独立して $=O$ 若しくは $=CR^{12A}R^{13A}$ を形成してい

てもよく、

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、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 $C_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、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5～12員のヘテロアリールであり、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が共に置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよい、

項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0013] [項3]

M、Q、Z、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、 $R^7$ 、 $R^{12A}$ 、 $R^{12B}$ 、 $R^{13A}$ 及び $R^{13B}$ における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 $C_{2-6}$ アルケニレン、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン、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3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリレン、置換されていてもよい5～12員のヘテロアリレン、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 $C_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール及び置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールが、

- (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)  $C_{3-10}$ シクロアルキル、
- (10) 3～10員の飽和複素環基、
- (11) カルボキシル、
- (12)  $-COR^{35A}$ 、
- (13)  $-CO_2R^{35A}$ 、
- (14)  $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、
- (15)  $-NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (16)  $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、
- (17)  $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、
- (18)  $-SO_2R^{35A}$ 、
- (19)  $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (20) スルホン酸、
- (21) リン酸、
- (22) シアノ、及び
- (23) 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)  $C_{3-10}$ シクロアルキル及び(10) 3～10員の飽和複素環基に示す基が、

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c)  $C_{6-10}$ アリール、
- (d) 5～10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)  $C_{3-10}$ シクロアルキル、
- (j) 3～10員の飽和複素環基、
- (k) カルボキシル、
- (l)  $-COR^{35B}$ 、
- (m)  $-CO_2R^{35B}$ 、
- (n)  $-CONR^{36B}R^{37B}$ 、
- (o)  $-NR^{36B}R^{37B}$ 、
- (p)  $-NR^{36B}COR^{35B}$ 、
- (q)  $-NR^{36B}SO_2R^{35B}$ 、
- (r)  $-SO_2R^{35B}$ 、
- (s)  $-SO_2NR^{36B}R^{37B}$ 、
- (t) スルホン酸、
- (u) リン酸、
- (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、

$R^{35A}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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なって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

$R^{35B}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36B}$ 及び $R^{37B}$ 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、 $R^{36B}$ 又は $R^{37B}$ が複数ある場合は、 $R^{36B}$ 又は $R^{37B}$ 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 $R^{36B}$ 及び $R^{37B}$ 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なって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、  
項1又は2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[0014] [項4]

M、Q、Z、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、 $R^7$ 、 $R^{12A}$ 、 $R^{12B}$ 、 $R^{13A}$ 及び $R^{13B}$ における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 $C_{2-6}$ アルケニレン、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン、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3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリレン、置換されていてもよい5～12員のヘテロアリレン、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 $C_{2-6}$ アルケニル、置換されていてもよい $C_{2-6}$ アルキニル、置換されていてもよい $C_{3-10}$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_{6-10}$ アリール及び置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールが、

- (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個の水酸基で置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル、
- (6)  $C_{2-6}$ アルキニル、
- (7)  $C_{1-6}$ アルコキシ、
- (8)  $C_{3-7}$ シクロアルキル、
- (9) 3～7員の飽和複素環基、
- (10)  $-COR^{35A}$ 、
- (11)  $-CO_2R^{35A}$ 、
- (12)  $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、

- (13)  $-NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (14)  $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、
- (15)  $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、
- (16)  $-SO_2R^{35A}$ 、
- (17)  $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (18) シアノ、及び
- (19) 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もよく、

$R^{35A}$  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、

$R^{36A}$  及び  $R^{37A}$  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、 $R^{36A}$  又は  $R^{37A}$  が複数ある場合は、 $R^{36A}$  又は  $R^{37A}$  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  $R^{36A}$  及び  $R^{37A}$  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になって、3 ～ 6 員の含窒素飽和複素環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。

[0015] [項 5]

X が、 $-C(O)-$  であり、

Y が、 $-O-$  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。

[0016] [項 6]

$R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$  及び  $R^{6D}$  が、水素原子であり、

$R^{6C}$  が、フッ素原子である、

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。

[0017] [項 7]

U が、 $CR^{22}$  又は窒素原子であり、

$R^{22}$  が、 $-CF_3$  又はシアノである、

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。

[0018] [項 8]

U が、窒素原子である、

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。

[0019] [項 9]

Z が、 $-\text{CONR}^{32}\text{R}^{33}$ 、3 ～ 6 員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、 $\text{C}_{1-3}$  アルキル又は  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキルから選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）、フェニル（該フェニルは、シアノ、1 ～ 3 個の水酸基で置換されていてもよい  $\text{C}_{1-3}$  アルキル及び  $\text{C}_{3-6}$  シクロアルキルから選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）、又は 1 ～ 3 個の  $\text{C}_{1-3}$  アルキルで置換されていてもよい 5 ～ 6 員のヘテロアリールであり、

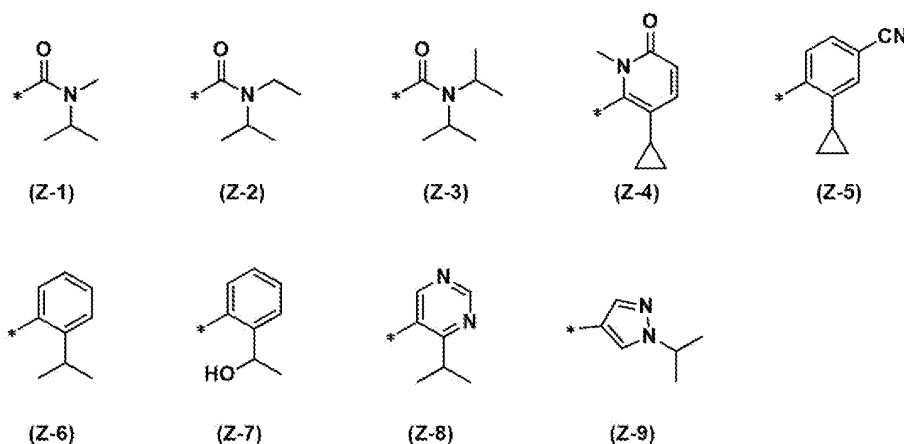
$\text{R}^{32}$  及び  $\text{R}^{33}$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $\text{C}_{1-3}$  アルキルであり、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する  $\text{R}^{32}$  及び  $\text{R}^{33}$  が共に  $\text{C}_{1-6}$  アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

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。

[0020] [項 10]

Z が、下記式 (Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8) 又は (Z-9) :

[化2]



[式中、\*は芳香環との結合位置を表す]

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。

[0021] [項11]

Zが、(Z-3)である、

項10に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0022] [項12]

Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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るもよい）、 $C_{2-6}$ アルケニレン、 $C_{2-6}$ アルキニレン、 $C_{3-10}$ シクロアルキレン、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリレン又は5～12員のヘテロアリレン（該アルケニレン、該アルキニレン、該シクロアルキレン、該飽和複素環基、該アリレン及び該ヘテロアリレンは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシア

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い)であり、

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール(該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)であり、

$R^7$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール(該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)であり、

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $C_{1-6}$ アルキル(該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)であり、

$^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール(該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)であり、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ 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炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{35A}$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

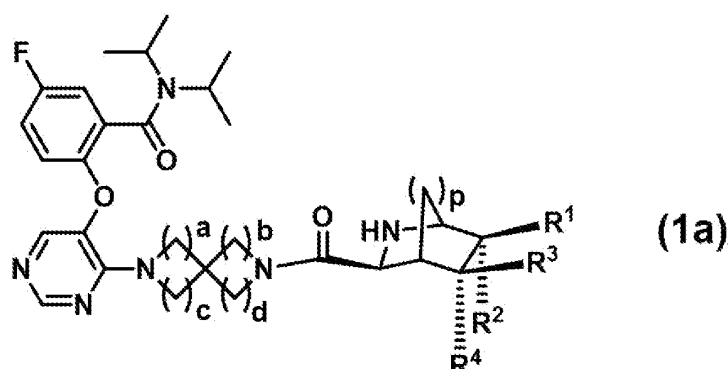
項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩

。

[0023] [項13]

式(1a)：

[化3]



[式中、

p は、1 又は 2 を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、  
 -OR<sup>7</sup>、若しくは-M-Qを表すか、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>及び／又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が、  
 一緒になって、それぞれ独立して=O若しくは=C R<sup>12A</sup>R<sup>13A</sup>を形成してい  
 てもよく、

Mは、複数ある場合はそれぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキレン（該アルキレン  
 は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>ア  
 ルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、  
 -NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及びシアノか  
 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  
 てもよい）、C<sub>2-6</sub>アルケニレン、C<sub>2-6</sub>アルキニレン、C<sub>3-10</sub>シクロアルキレ  
 ン、3～10員の飽和複素環基、C<sub>6-10</sub>アリレン又は5～12員のヘテロア  
 リレン（該アルケニレン、該アルキニレン、該シクロアルキレン、該飽和複  
 素環基、該アリレン及び該ヘテロアリレンは、それぞれ独立して、フッ素原  
 子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>  
 アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>  
 A、-NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及びシア  
 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  
 いてもよい）を表し、

Qは、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い）を表し、

$R^7$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール（該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い）を表し、

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール(該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)を表し、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ 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炭素原子と一緒に、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{35A}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a、b、c及びdは、それぞれ独立して、1又は2を表す]

で表される項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

#### [0024] [項14]

Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキレン(該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い)であり、

$R^{35A}$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ のそれぞれは同一でも異なってよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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になって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、  
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。

[0025] [項15]

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い）であり、

$R^{35A}$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ のそれぞれは同一でも異なってよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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になって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、  
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。

[0026] [項16]

$R^7$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、フェニル、 $C_{3-7}$ シクロアルキル及び3～7員の飽和複素環基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い）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロ

アルキル、3～10員の飽和複素環基（該シクロアルキル及び該飽和複素環基は、それぞれ独立して、フッ素原子及びC<sub>1-3</sub>アルキル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い）、C<sub>6-10</sub>アリール又は5～12員のヘテロアリール（該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びC<sub>1-3</sub>アルキル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い）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。

[0027] [項17]

R<sup>7</sup>が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、1個のフェニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>2-6</sub>アルケニルである、

項1～16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。

[0028] [項18]

R<sup>12A</sup>及びR<sup>13A</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、-NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い）、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、C<sub>6-10</sub>アリール又は5～12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、-NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い）であり、R<sup>12A</sup>又はR<sup>13A</sup>が複数ある場合は、R<sup>12A</sup>又はR<sup>13A</sup>

のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ 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炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{35A}$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、  
項1～17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

。

[0029] [項19]

$p$ が、1又は2であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR^7$ 、若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって、それぞれ独立して $=O$ 若しくは $=CR^{12A}R^{13A}$ を形成していてもよく、

$M$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、

$Q$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO$

$_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

$\text{R}^7$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、1個のフェニルで置換されていてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル、又は $\text{C}_{2-6}$ アルケニルであり、

$\text{R}^{12\text{A}}$ 及び $\text{R}^{13\text{A}}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $\text{C}_{1-6}$ アルキル(該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $\text{C}_{2-4}$ アルキニル、 $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ、 $-\text{CONR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{COR}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 $\text{C}_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $\text{C}_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール(該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $\text{C}_{1-3}$ アルキル、 $\text{C}_{2-4}$ アルキニル、 $\text{C}_{1-3}$ アルコキシ、 $-\text{CONR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{COR}^{37\text{A}}$ 、 $-\text{NR}^{36\text{A}}\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{35\text{A}}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{37\text{A}}\text{R}^{37\text{A}}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、 $\text{R}^{12\text{A}}$ 又は $\text{R}^{13\text{A}}$ が複数ある場合は、 $\text{R}^{12\text{A}}$ 又は $\text{R}^{13\text{A}}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $\text{R}^{12\text{A}}$ 及び $\text{R}^{13\text{A}}$ が共に $\text{C}_{1-6}$ アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$\text{R}^{35\text{A}}$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、

$\text{R}^{36\text{A}}$ 及び $\text{R}^{37\text{A}}$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $\text{C}_{1-6}$ アルキルであり、 $\text{R}^{36\text{A}}$ 又は $\text{R}^{37\text{A}}$ が複数ある場合は、 $\text{R}^{36\text{A}}$ 又は $\text{R}^{37\text{A}}$ 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 $\text{R}^{36\text{A}}$ 及び $\text{R}^{37\text{A}}$ が共に $\text{C}_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a、b、c及びdは、それぞれ独立して、1又は2である、

項1～18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

。

[0030] [項 2 0]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって、それぞれ独立して $=O$ 若しくは $=C R^{12A} R^{13A}$ を形成していてもよい、

項 1 ～ 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

。

[0031] [項 2 1]

$M$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$ アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-N R^{36A} R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ が共に $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3 ～ 6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項 1 ～ 2 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

。

[0032] [項 2 2]

$M$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$ アルキレンである、

項 1 ～ 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

。

[0033] [項 2 3]

$Q$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、3 ～ 6 員の飽和複素環基、フェニル又は 5 ～ 6 員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該フェニル及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立し

て、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ が共に $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～22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。

[0034] [項24]

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、3～6員の飽和複素環基、フェニル又は5～6員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該フェニル及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ が共に $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～23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。

## [0035] [項 2 5]

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）である、

項 1～24 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

。

## [0036] [項 2 6]

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 $C_{3-10}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が共に $C_{1-3}$ アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6 員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ が共に $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項 1～25 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

。

## [0037] [項 2 7]

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$ シクロアルキル

(該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ が共に $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～26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。

[0038] [項28]

a及びcが、1であり、

b及びdが、共に1又は2である、

項1～27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。

[0039] [項29]

pが、1又は2であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ を表すか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって、それぞれ独立して $=O$ 若しくは $=CR^{12A}R^{13A}$ を形成していてもよく、

Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$ アルキレンを表し、

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）であり、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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になって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a及びcが、1であり、

b及びdが、共に1又は2である、

項1～28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

。

[0040] [項30]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって、それぞれ独立して $=CR^{12A}R^{13A}$ を形成していてもよい、

項1～29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

。

[0041] [項31]

Mが、メチレンである、

項1～30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

。

[0042] [項32]

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子及び $C_{1-3}$ 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 ～ 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  
。

[0043] [項 3 3]

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキルである、  
項 1 ～ 3 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  
。

[0044] [項 3 4]

$R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $C_{3-6}$ シクロアルキルである、  
項 1 ～ 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  
。

[0045] [項 3 5]

$R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が、水素原子である、  
項 1 ～ 3 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  
。

[0046] [項 3 6]

p が、1 又は 2 であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは  $-M-Q$  であるか、又は  $R^1$  と  $R^2$  及び／又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって  $=CH_2$  を形成していてもよく、  
M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、  
Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、  
a 及び c が、1 であり、  
b 及び d が、共に 1 又は 2 である、  
項 1 ～ 3 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  
。

[0047] [項 3 7]

$R^1$  及び  $R^2$  が、水素原子であり、  
 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、  
但し、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同時に水素原子ではない、  
項 1 ～ 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  
。

## [0048] [項 38]

$R^1$  及び  $R^2$  が、それぞれ独立して、水素原子又は  $-M-Q$  であり、  
 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、  
但し、 $R^1$  及び  $R^2$  は、同時に水素原子ではない、  
項 1 ～ 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  
。

## [0049] [項 39]

$R^1$  が、水素原子であり、  
 $R^2$  が、 $-M-Q$  であり、  
 $R^3$  が、水素原子であり、  
 $R^4$  が、水素原子又はフッ素原子である、  
項 1 ～ 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  
。

## [0050] [項 40]

$R^1$  が、 $-M-Q$  であり、  
 $R^2$  が、水素原子であり、  
 $R^3$  が、水素原子又はフッ素原子であり、  
 $R^4$  が、水素原子である、  
項 1 ～ 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  
。

## [0051] [項 41]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子であるか、又は、  
 $R^1$  と  $R^2$  及び／又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって  $=CH_2$  を形成していてもよく

、  
但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の全ては、同時に水素原子ではない、  
項1～36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  
。

[0052] [項42]

$R^1$ 及び $R^2$ が、一緒になって $=CH_2$ であり、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、水素原子である、  
項1～36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  
。

[0053] [項43]

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、一緒になって $=CH_2$ である、  
項1～36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  
。

[0054] [項44]

a、b、c及びdが1である、  
項1～43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  
。

[0055] [項45]

a及びcが1であり、  
b及びdが2である、  
項1～43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  
。

[0056] [項46]

pが1である、  
項1～45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  
。

[0057] [項47]

p が 2 である、

項 1 ～ 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

。

[0058] [項 4 8]

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-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例1)、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例3)、

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例4)、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例5)、

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,

7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例6)、

5-フルオロ-2- [ (4- {6- [ (1 S, 3 S, 4 R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例7)、

5-フルオロ-2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 R) -6-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例8)、

5-フルオロ-2- [ (4- {6- [ (1 S, 3 S, 4 R) -6-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例9)、

5-フルオロ-2- [ (4- {6- [ (1 S, 3 S, 4 S, 5 S) -5-フルオロ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例10)、

2- [ (4- {6- [ (1 R, 3 S, 4 R) -2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例11)、

5-フルオロ-2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 S) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例12)、

2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) -6- (シクロ

プロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 14)、

2 - [(4 - {6 - [(1 R, 3 S, 4 S) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 15)、

2 - [(4 - {7 - [(1 R, 3 S, 4 S) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 16)、

5 - フルオロ - 2 - [(4 - {7 - [(1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 18)、

2 - [(4 - {7 - [(1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 19) 及び

5 - フルオロ - 2 - [(4 - {7 - [(1 S, 3 S, 4 R) - 5 - ( $^2\text{H}_2$ ) メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 20)。

[0059] [項 49]

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-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例1)、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例3)、

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例4)及び

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例5)。

[0060] [項50]

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塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩：

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

ミド（実施例1）、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド（実施例3）、

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド（実施例4）及び

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド（実施例5）。

[0061] [項51]

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：

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド（実施例6）、

5-フルオロ-2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド（実施例7）、

2-[(4-{6-[(1R, 3S, 4S)-2-アザビシクロ[2.2

． 1] ヘプタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例 15)、

2- [(4- {7- [(1R, 3S, 4S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例 16)、

5-フルオロ-2- [(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例 18) 及び

5-フルオロ-2- [(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-( $^2\text{H}_2$ ) メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例 20)。

[0062] [項 52]

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塩酸塩、L (+) -酒石酸塩若しくはコハク酸塩：

5-フルオロ-2- [(4- {7- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例 6)、

5-フルオロ-2- [(4- {6- [(1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例 7)、

5-フルオロ-2-[ (4-{7-[ (1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ]-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例18) 及び

5-フルオロ-2-[ (4-{7-[ (1S, 3S, 4R)-5-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>) メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ]-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例20)。

[0063] [項53]

2-[ (4-{7-[ (1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例1) 又はその塩酸塩、L (+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[0064] [項54]

2-[ (4-{6-[ (1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (実施例3) 又はその塩酸塩、L (+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[0065] [項55]

2-[ (4-{7-[ (1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル)

ル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 4) 又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[0066] [項 5 6]

2 - [ (4 - {6 - [ (1 S, 3 S, 4 R, 6 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 5) 又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[0067] [項 5 7]

5 - フルオロ - 2 - [ (4 - {7 - [ (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 6) 又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[0068] [項 5 8]

5 - フルオロ - 2 - [ (4 - {6 - [ (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 7) 又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[0069] [項 5 9]

5 - フルオロ - 2 - [ (4 - {7 - [ (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル} ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 18) 又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

## [0070] [項 6 0]

5-フルオロ-2-[ (4-{7-[ (1S, 3S, 4R)-5-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)  
)メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル  
]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-  
イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例  
20)又はその塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

## [0071] [項 6 1]

項1～60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  
塩を有効成分として含有する医薬。

## [0072] [項 6 2]

項1～60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  
塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

## [0073] [項 6 3]

腫瘍が、急性白血病(MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病  
、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CAL  
LM急性白血病を含む)、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異  
形成症候群、真性多血症、悪性リンパ腫(B細胞性リンパ腫を含む)、骨髄  
腫(多発性骨髄腫を含む)、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、  
小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝が  
ん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、絨毛上皮がん、  
子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、尿路上皮がん、腎がん、腎  
細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイ  
ルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫、軟骨肉  
腫、軟部肉腫、又は皮膚がんである、項62に記載の抗腫瘍剤。

## [0074] [項 6 4]

腫瘍が、急性白血病(MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病  
、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CAL  
LM急性白血病を含む)、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫(B細胞性リン

パ腫を含む）、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、脳腫瘍、前立腺がん、乳がん、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、又は肝がんである、項62又は63に記載の抗腫瘍剤。

[0075] [項65]

腫瘍が、MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性骨髄性白血病、B細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、又は前立腺がんである、項62～64のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。。

[0076] [項66]

腫瘍が、MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性骨髄性白血病、B細胞性リンパ腫、又は多発性骨髄腫である、項62～65のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[0077] [項67]

腫瘍が、MLL急性白血病、又はNPM変異急性白血病である、項62～66のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[0078] [項68]

腫瘍が、HOXA遺伝子群、又はMEIS遺伝子群の高発現を伴う腫瘍である、項62～67のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[0079] [項69]

腫瘍が、p53機能獲得型変異を伴う腫瘍である、項62～68のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[0080] [項70]

治療が必要な患者に、項1～60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を投与することを含む、腫瘍の治療方法。

[0081] [項71]

腫瘍が、Menin-MLLが関与する腫瘍である、項70に記載の方法。

## [0082] [項 7 2]

抗腫瘍剤を製造するための、項 1 ～ 6 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の使用。

## [0083] [項 7 3]

腫瘍の治療に使用するための、項 1 ～ 6 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。

## [0084] [項 7 4]

他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせてなる、項 1 ～ 6 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を含む医薬組成物であって、当該他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びその他抗腫瘍剤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。。

## [0085] [項 7 5]

他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と併用して、腫瘍を治療するための、項 1 ～ 6 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であって、当該他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、

及びその他抗腫瘍剤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。

### 発明の効果

- [0086] 本発明により、光学活性なアザビシクロ環誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を含む、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害剤が提供される。本発明の化合物は、meninとMLLとの結合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、MLL急性白血病、NPM変異急性白血病、前立腺がん、乳がん、ユーイング肉腫、肝がん、p53機能獲得型変異がん等の患者に適用可能である。

### 図面の簡単な説明

- [0087] [図1]実施例21の化合物のI形晶の粉末X線回折パターンを示す。横軸は回折角 $2\theta$  (°)、縦軸はカウント数を示す（以下、図2～図5について同様である）。
- [図2]実施例22の化合物のII形晶の粉末X線回折パターンを示す。
- [図3]実施例23の化合物のIII形晶の粉末X線回折パターンを示す。
- [図4]実施例24の化合物のIV形晶の粉末X線回折パターンを示す。
- [図5]実施例25の化合物のV形晶の粉末X線回折パターンを示す。

### 発明を実施するための形態

- [0088] 本明細書における用語について、以下に説明する。
- [0089] 「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である。
- [0090] 「C<sub>1-6</sub>アルキル」とは、炭素原子数が1～6のアルキルを意味し、「C<sub>6</sub>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。
- [0091] 「C<sub>1-6</sub>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する。C<sub>1-6</sub>アルキルとして、好ましくは「C<sub>1-4</sub>アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C<sub>1-3</sub>アルキル」が挙げられる。「C<sub>1-3</sub>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。「C<sub>1-4</sub>アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>1-3</sub>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。

「C<sub>1-6</sub>アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>1-4</sub>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。

[0092] 「C<sub>2-6</sub>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。「C<sub>2-6</sub>アルケニル」として好ましくは、「C<sub>2-4</sub>アルケニル」が挙げられる。「C<sub>2-4</sub>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。「C<sub>2-6</sub>アルケニル」の具体例として、例えば、前記「C<sub>2-4</sub>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。

[0093] 「C<sub>2-6</sub>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。「C<sub>2-6</sub>アルキニル」として、好ましくは「C<sub>2-4</sub>アルキニル」が挙げられる。「C<sub>2-4</sub>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。「C<sub>2-6</sub>アルキニル」の具体例として、例えば、前記「C<sub>2-4</sub>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。

[0094] 「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」とは「C<sub>1-6</sub>アルキルオキシ」のことであり、「C<sub>1-6</sub>アルキル」部分は、前記「C<sub>1-6</sub>アルキル」と同義である。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」としては、好ましくは「C<sub>1-4</sub>アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C<sub>1-3</sub>アルコキシ」が挙げられる。「C<sub>1-3</sub>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。「C<sub>1-4</sub>アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>1-3</sub>ア

ルキル」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。「C<sub>1-6</sub>アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>1-4</sub>アルキル」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。

- [0095] 「C<sub>1-6</sub>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<sub>1-6</sub>アルキレン」として、好ましくは「C<sub>1-4</sub>アルキレン」が挙げられ、より好ましくは「C<sub>1-3</sub>アルキレン」が挙げられる。「C<sub>1-3</sub>アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン、エチレン、プロピレン、トリメチレン等が挙げられる。「C<sub>1-4</sub>アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>1-3</sub>アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ブチレン、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。「C<sub>1-6</sub>アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>1-4</sub>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、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルブチレン、2-メチルブチレン、1-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、3-メチルペンチレン、ヘキシレン等が挙げられる。

- [0096] 「C<sub>2-6</sub>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<sub>2-6</sub>アルケニレン」として好ましくは、「C<sub>2-4</sub>アルケニレン」が挙げられる。「C<sub>2-4</sub>アルケニレン」の具体例として、例えば、ビニレン、プロペニレン、メチルプロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。「C<sub>2-6</sub>アルケニレン」の具体例として、例えば、前記「C<sub>2-4</sub>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、ヘキセニレン等が挙げられる。

- [0097] 「C<sub>2-6</sub>アルキニレン」とは、炭素原子数2～6個を有し、1～3個の三重

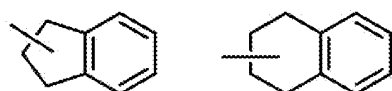
結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の2価の不飽和炭化水素基を意味する。「C<sub>2-6</sub>アルキニレン」として好ましくは、「C<sub>2-4</sub>アルキニレン」が挙げられる。

「C<sub>2-4</sub>アルキニレン」の具体例として、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、等が挙げられる。「C<sub>2-6</sub>アルキニレン」の具体例として、例えば、前記「C<sub>2-4</sub>アルキニレン」の具体例として挙げたものに加え、メチルブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

[0098] 「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」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。「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」として、好ましくは「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」が挙げられる。「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」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。「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」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。

また、「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」には、前記C<sub>3-10</sub>シクロアルキル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4]



[0099] 「C<sub>3-10</sub>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。「C<sub>3-10</sub>シクロアルキレン」として、好ましくは「C<sub>3-7</sub>シクロアルキレン」が挙げられる。「C<sub>3-7</sub>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。「C<sub>3-10</sub>シクロアルキル」の具体例としては、例えば、前記「C<sub>3-7</sub>シクロアルキル」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。

[0100] 「3～8員の飽和炭素環」とは、炭素原子数3～8の環状の飽和炭化水素を意味する。「3～8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。「3～8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、シクロオクタン環等が挙げられる。

[0101] 「3～10員の飽和複素環基」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1～2個の原子と、2～9個の炭素原子とで構成される1価又は2価の飽和複素環基を意味し、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、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{S}(\text{O})-$ 、 $-\text{SO}_2-$ のように酸化されたものを含んでもよい。「3～10員の飽和複素環基」として、好ましくは、「4～7員の単環式の飽和複素環基」であり、より好ましくは、「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」が挙げられる。「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、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、ヘキサメチレンイミニル、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、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、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。「4～7員の単環式の飽和複素環基」としては、例えば

、前記「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」の具体例として挙げたものに加え、オキセタニル、アゼチジニル、オキセタニレン、アゼチジニレン等が挙げられる。「3～10員の飽和複素環基」としては、例えば、前記「4～7員の単環式の飽和複素環基」の具体例として挙げたものに加え、オキシラニル、アジリジニル、オキシラニレン、アジリジニレン等が挙げられる。

また、「3～10員の飽和複素環基」には、前記3～10員の飽和複素環基と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を形成した二環式のものも含まれる。縮合環を形成している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。縮合環を形成している二環式の「3～10員の飽和複素環基」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、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。

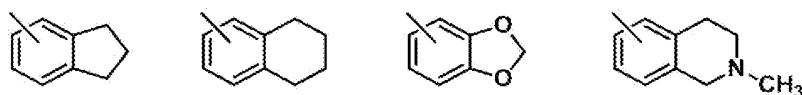
[0102] 「3～8員の含窒素飽和複素環」とは、1個の窒素原子と2～7個の炭素原子とで構成される飽和複素環を意味する。「3～8員の含窒素飽和複素環」として、好ましくは「4～6員の含窒素飽和複素環」が挙げられる。「4～6員の含窒素飽和複素環」の具体例としては、例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環等が挙げられる。「3～8員の含窒素飽和複素環」の具体例としては、例えば、前記「4～6員の含窒素飽和複素環」の具体例として挙げたものに加え、アジリジン環、アゼパン環、アゾカン環等が挙げられる。

[0103] 「C<sub>6-10</sub>アリール」は、炭素原子数が6～10の芳香族炭化水素環基を意

味する。「C<sub>6-10</sub>アリール」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。

また、「C<sub>6-10</sub>アリール」には、前記C<sub>6-10</sub>アリールとC<sub>4-6</sub>シクロアルキル又は5～6員の飽和複素環とが縮合環を形成した二環式のものも含まれる。縮合環を形成している二環式の「C<sub>6-10</sub>アリール」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5]



[0104] 「C<sub>6-10</sub>アリレン」は、炭素原子数が6～10の2価の芳香族炭化水素環基を意味する。「C<sub>6-10</sub>アリレン」の具体例としては、例えば、フェニレン、1-ナフチレン、2-ナフチレン等が挙げられる。好ましくは、フェニレンが挙げられる。

[0105] 「芳香族炭化水素環」とは、上記「C<sub>6-10</sub>アリール」および上記「C<sub>6-10</sub>アリレン」の環部分を意味する。

[0106] 「5～12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8～12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、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。

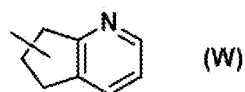
[0107] 「5～12員のヘテロアリレン」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～4個の原子を含む、2価の単環式の5～7員の芳香族複素環、又は2価の二環式の8～12員の芳香族複素環を意味する。好ましくは、「5～7員の単環式のヘテロアリレン」である。より好ましくは、ピリジレン、ピリミジレン、キノリレン、又はイソキノリレンである。さらに好ましくは、ピリジレンである。「5～7員の単環式のヘテロアリレン」の具体例としては、例えば、ピリジレン、ピリダジニレン、イソチアゾリレン、ピロリレン、フリレン、チエニレン、チアゾリレン、イミダゾリレン、ピリミジニレン、チアジアゾリレン、ピラゾリレン、オキサゾリレン、イソオキサゾリレン、ピラジニレン、トリアジニレン、トリアゾリレン、オキサジアゾリレン、トリアゾリレン、テトラゾリレン等が挙げられる。「5～12員のヘテロアリレン」の具体例としては、前記「5～7員の単環式のヘテロアリレン」の具体例として挙げたものに加え、インドリレン、インダゾリレン、クロメニレン、キノリレン、イソキノリレン、ベンゾフラニレン、ベンゾチエニレン、ベンゾオキサゾリレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾイソオキサゾリレン、ベンゾイソチアゾリレン、ベンゾトリアゾリレン、ベンゾイミダゾリレン等が挙げられる。

[0108] 「芳香族複素環」とは、上記「5～12員のヘテロアリール」および上記「5～12員のヘテロアリレン」の環部分を意味する。

[0109] 本明細書中、下記式(W)で表されるような環を横切る結合手は、「基」が該基における置換可能な位置で結合することを意味する。

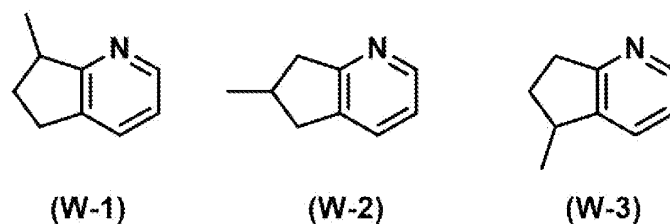
例えば、下記式(W)：

[化6]



で表される場合、下記式 (W-1)、(W-2) 又は (W-3) :

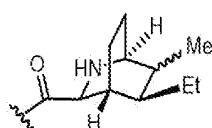
[化7]



であることを意味する。

[0110] 本明細書中、式 (1) で表される化合物及び実施例に記載の化合物において、その置換基の立体化学は、例えば、以下のように図示する。

[化8]



ここにおいて、くさび形に表記された結合は紙面手前側の置換基を表し、破線で表記された結合は紙面奥側の置換基を表す。波線で表記された結合は紙面手前側及び紙面奥側の置換基が任意の割合で存在していることを表し、環から外側に伸びる結合が直線で表記された場合は紙面手前側又は紙面奥側のどちらか一方の置換基であることを表す。

[0111] 「がん」および「腫瘍」は、本発明においては同義で、共に悪性腫瘍を意味し、癌、肉腫及び血液悪性腫瘍を包含する。「がん」または「腫瘍」の具体例としては、例えば、急性白血病 (M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病を含む)、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、真性多血症、悪性リンパ腫 (B 細胞性リンパ腫を含む)、骨髄腫 (多発性骨髄腫を含む)、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、

甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、軟部肉腫、皮膚がん等が挙げられる。また、上記の腫瘍は、特定の遺伝子の発現上昇、あるいは変異を伴うこともある。遺伝子発現上昇を伴う腫瘍としては、例えば、H O X a 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍、M E I S 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍等が挙げられる。また、遺伝子変異を伴う腫瘍としては、p 5 3 機能獲得型変異を伴う腫瘍等が挙げられる。

[0112] 式(1)で表される本発明の化合物において、p、X、Y、Z、M、Q、a、b、c、d、U、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>6C</sup>、R<sup>6D</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12A</sup>、R<sup>12B</sup>、R<sup>13A</sup>、R<sup>13B</sup>、R<sup>14</sup>、R<sup>15</sup>、R<sup>16</sup>、R<sup>17</sup>、R<sup>18</sup>、R<sup>19</sup>、R<sup>20</sup>、R<sup>21</sup>、R<sup>22</sup>、R<sup>23</sup>、R<sup>24</sup>、R<sup>25</sup>、R<sup>26</sup>、R<sup>27</sup>、R<sup>28</sup>、R<sup>29</sup>、R<sup>30</sup>、R<sup>31</sup>、R<sup>32</sup>、R<sup>33</sup>、R<sup>34</sup>、R<sup>35A</sup>、R<sup>35B</sup>、R<sup>36A</sup>、R<sup>36B</sup>、R<sup>37A</sup>及びR<sup>37B</sup>の好ましいものは以下のとおりであるが、本発明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。

[0113] pの1つの態様としては、1が挙げられる。また、pの1つの態様としては、2が挙げられる。

[0114] Xとして、好ましくは-C(O)-である。

[0115] Yとして、好ましくは-O-である。

[0116] Zとして、好ましくは(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)及び(Z-9)が挙げられる。より好ましくは、(Z-3)である。

[0117] Mとして、好ましくは、フッ素原子、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜3個の置換基で置換されていてもよいC<sub>1-3</sub>アルキレンが挙げられる。より好

ましくは、 $C_{1-3}$ アルキレンが挙げられる。さらに好ましくは、メチレンである。

[0118] Qとして、好ましくは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキル；フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい3～6員の飽和複素環基；フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよいフェニル；並びにフッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい5～6員のヘテロアリールが挙げられる。より好ましくは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい $C_{3-6}$ シクロアルキルが挙げられる。さらに好ましくは、フッ素原子及び $C_{1-3}$ 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 $C_{3-6}$ シクロアルキルが挙げられる。特に好ましくは、 $C_{3-6}$ シクロアルキルである。

[0119] a及びcとして、好ましくは1が挙げられる。

[0120] b及びdの1つの態様としては、共に1が挙げられる。また、b及びdの1つの態様としては、共に2が挙げられる。

[0121] Uとして、好ましくは窒素原子である。

[0122]  $R^1$ として、好ましくは水素原子又は $-M-Q$ が挙げられる。

[0123]  $R^2$ として、好ましくは水素原子又は $-M-Q$ が挙げられる。

[0124]  $R^3$ として、好ましくは水素原子又はフッ素原子が挙げられる。

[0125]  $R^4$ として、好ましくは水素原子又はフッ素原子が挙げられる。

[0126]  $R^1$ 及び $R^2$ の別の態様として、 $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になって、 $=CR^{12A}R^1$

$^3A$ を形成する場合は挙げられる。より好ましくは、 $=CH_2$ である。

[0127]  $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって、 $=CR^{12A}R^1$

$^3A$ を形成する場合は挙げられる。より好ましくは、 $=CH_2$ である。

[0128]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^1$ が水素原子、 $R^2$ が $-M-Q$ 、 $R^3$ が水素原子、 $R^4$ が水素原子又はフッ素原子である場合が挙げられる。

[0129]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^1$ が $-M-Q$ 、 $R^2$ が水素原子、 $R^3$ が水素原子又はフッ素原子、 $R^4$ が水素原子である場合が挙げられる。

[0130]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^1$ 及び $R^2$ が共に水素原子であり、 $R^3$ 及び $R^4$ が一緒になって $=CH_2$ を形成する場合は挙げられる。

[0131]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^3$ 及び $R^4$ が共に水素原子であり、 $R^1$ 及び $R^2$ が一緒になって $=CH_2$ を形成する場合は挙げられる。

[0132]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^1$ 及び $R^2$ が共に水素原子であり、 $R^3$ が水素原子、 $R^4$ がフッ素原子である場合が挙げられる。

[0133]  $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の別の態様として、 $R^1$ 及び $R^2$ が共に水素原子であり、 $R^3$ がフッ素原子、 $R^4$ が水素原子である場合が挙げられる。

[0134]  $R^{5A}$ 及び $R^{5B}$ として、好ましくは水素原子である。

[0135]  $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 及び $R^{6D}$ として、好ましくは水素原子である。

[0136]  $R^{6C}$ として、好ましくはフッ素原子である。

[0137]  $R^7$ として、好ましくは水素原子、1個のフェニルで置換されていてもよい $C_{1-6}$ アルキル又は $C_{2-6}$ アルケニルが挙げられる。

[0138]  $R^8$ 、 $R^{14}$ 、 $R^{18}$ 、 $R^{25}$ 、 $R^{31}$ 、 $R^{35A}$ 及び $R^{35B}$ として、好ましくは $C_{1-3}$ アルキルである。

[0139]  $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{15}$ 、 $R^{16}$ 、 $R^{17}$ 、 $R^{19}$ 、 $R^{20}$ 、 $R^{21}$ 、 $R^{23}$ 、 $R^{24}$ 、 $R^{26}$ 、 $R^{27}$ 、 $R^{28}$ 、 $R^{29}$ 、 $R^{30}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36A}$ 、 $R^{36B}$ 、 $R^{37A}$ 及び $R^{37B}$ として、好ましくは水素原子又は $C_{1-3}$ アルキルが挙げられる。

[0140]  $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ として、好ましくは、水素原子又はフッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる

群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい  
 $C_{3-6}$ シクロアルキルが挙げられる。より好ましくは水素原子である。

[0141]  $R^{12B}$ 及び $R^{13B}$ として、好ましくは $C_{1-3}$ アルキルである。

[0142]  $R^{22}$ として、好ましくは $-CF_3$ 又はシアノである。

[0143] 式(1)で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (A) が挙げられる。

(A)

式(1)が、式(1a)であり、

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になつて、それぞれ独立して $=O$ 若しくは $=CR^{12A}R^{13A}$ を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$ アルキレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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なつて、3～6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0144] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (B) が挙げられる。

(B)

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは  $-M-Q$  であるか、又は、 $R^1$  と  $R^2$  及び / 又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって、それぞれ独立して  $=O$  若しくは  $=C R^{12A} R^{13A}$  を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$  アルキレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-N R^{36A} S O_2 R^{35A}$ 、 $-S O_2 N R^{36A} R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

$R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-N R^{36A} S O_2 R^{35A}$ 、 $-S O_2 N R^{36A} R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

$R^{35A}$  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、

$R^{36A}$  及び  $R^{37A}$  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、 $R^{36A}$  又は  $R^{37A}$  が複数ある場合は、 $R^{36A}$  又は  $R^{37A}$  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  $R^{36A}$  及び  $R^{37A}$  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 ~ 6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

X が、 $-C(O)-$  であり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、  
 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$  及び  $R^{6D}$  が、水素原子であり、  
 $R^{6C}$  が、フッ素原子であり、  
 U が、窒素原子であり、  
 Y が、 $-O-$ であり、  
 Z が、 $(Z-1)$ 、 $(Z-2)$ 、 $(Z-3)$ 、 $(Z-4)$ 、 $(Z-5)$ 、  
 $(Z-6)$ 、 $(Z-7)$ 、 $(Z-8)$  又は  $(Z-9)$  である、  
 化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0145] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (C) が挙げられる。

(C)

p が、1 又は 2 であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは  $-M-Q$  であるか、又は、 $R^1$  と  $R^2$  及び / 又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって、それぞれ独立して  $=O$  若しくは  $=CR^{12A}R^{13A}$  を形成していてもよく、  
 M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$  アルキレンであり、  
 Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、  
 $R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、  
 $R^{35A}$  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、  
 $R^{36A}$  及び  $R^{37A}$  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、 $R^{36A}$  又は  $R^{37A}$  が複数ある場合は、 $R^{36A}$  又は  $R^{37A}$  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  $R^{36A}$  及び  $R^{37A}$  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になって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

X が、 $-C(O)-$  であり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、

$R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$  及び  $R^{6D}$  が、水素原子であり、

$R^{6C}$  が、フッ素原子であり、

U が、 $CR^{22}$  であり、

$R^{22}$  が、 $-CF_3$  又はシアノであり、

Y が、 $-O-$  であり、

Z が、 $(Z-3)$  である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0146] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (D) が挙げられる。

(D)

式 (1) が、式 (1a) であり、

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは  $-M-Q$  であるか、又は  $R^1$  と  $R^2$  及び  $/$  又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって、 $=CH_2$  を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$  シクロアルキルであり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0147] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (E) が挙げられる。

(E)

p が、1 又は 2 であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは -M-Q であるか、又は R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> 及び / 又は R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が、一緒になって、=CH<sub>2</sub> を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、C<sub>3-6</sub> シクロアルキルであり、

X が、-C(O)- であり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、

R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup> 及び R<sup>6D</sup> が、水素原子であり、

R<sup>6C</sup> が、フッ素原子であり、

U が、窒素原子であり、

Y が、-O- であり、

Z が、(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、(Z-6)、(Z-7)、(Z-8) 又は (Z-9) である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0148] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (F) が挙げられる。

(F)

p が、1 又は 2 であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは -M-Q であるか、又は R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> 及び / 又は R<sup>3</sup> と R<sup>4</sup> が、一緒になって、=CH<sub>2</sub> を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、C<sub>3-6</sub> シクロアルキルであり、

X が、-C(O)- であり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、

$R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$  及び  $R^{6D}$  が、水素原子であり、

$R^{6C}$  が、フッ素原子であり、

U が、 $CR^{22}$  であり、

$R^{22}$  が、 $-CF_3$  又はシアノであり、

Y が、 $-O-$  であり、

Z が、 $(Z-3)$  である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0149] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (G) が挙げられる。

(G)

式 (1) が、式 (1a) であり、

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$  及び  $R^2$  が、水素原子であり、

$R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、

但し、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0150] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (H) が挙げられる。

(H)

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$  及び  $R^2$  が、水素原子であり、

$R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

X が、 $-C(O)-$  であり、

a 及び c が、1 であり、

b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、

$R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 及び $R^{6D}$ が、水素原子であり、  
 $R^{6C}$ が、フッ素原子であり、  
 $U$ が、窒素原子であり、  
 $Y$ が、 $-O-$ であり、  
 $Z$ が、 $(Z-1)$ 、 $(Z-2)$ 、 $(Z-3)$ 、 $(Z-4)$ 、 $(Z-5)$ 、  
 $(Z-6)$ 、 $(Z-7)$ 、 $(Z-8)$ 又は $(Z-9)$ であり、  
但し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同時に水素原子ではない、  
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0151] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(I)が挙げられる。

(I)

$p$ が、1又は2であり、  
 $R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、  
 $X$ が、 $-C(O)-$ であり、  
 $a$ 及び $c$ が、1であり、  
 $b$ 及び $d$ が、共に1又は2である、  
 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 及び $R^{6D}$ が、水素原子であり、  
 $R^{6C}$ が、フッ素原子であり、  
 $U$ が、 $CR^{22}$ であり、  
 $R^{22}$ が、 $-CF_3$ 又はシアノであり、  
 $Y$ が、 $-O-$ であり、  
 $Z$ が、 $(Z-3)$ であり、  
但し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同時に水素原子ではない、  
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0152] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(J)が挙げられる。

(J)

式(1)が、式(1a)であり、  
pが、1又は2であり、  
 $R^1$ 及び $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、  
Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、  
Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、  
a及びcが、1であり、  
b及びdが、共に1又は2であり、  
但し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同時に水素原子ではない、  
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0153] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(K)が挙げられる。

(K)

pが、1又は2であり、  
 $R^1$ 及び $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、  
Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、  
Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、  
Xが、 $-C(O)-$ であり、  
a及びcが、1であり、  
b及びdが、共に1又は2である、  
 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 及び $R^{6D}$ が、水素原子であり、  
 $R^{6C}$ が、フッ素原子であり、  
Uが、窒素原子であり、  
Yが、 $-O-$ であり、  
Zが、(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、  
(Z-6)、(Z-7)、(Z-8)又は(Z-9)であり、  
但し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0154] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(L)が挙げられる。

(L)

pが、1又は2であり、

R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又は-M-Qであり、

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、C<sub>3-6</sub>シクロアルキルであり、

Xが、-C(O)-であり、

a及びcが、1であり、

b及びdが、共に1又は2である、

R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup>及びR<sup>6D</sup>が、水素原子であり、

R<sup>6C</sup>が、フッ素原子であり、

Uが、CR<sup>22</sup>であり、

R<sup>22</sup>が、-CF<sub>3</sub>又はシアノであり、

Yが、-O-であり、

Zが、(Z-3)であり、

但し、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0155] 式(1)で表される本発明の化合物の1つの態様としては、以下の(M)が挙げられる。

(M)

式(1)が、式(1a)であり、

pが、1又は2であり、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>が、それぞれ独立して、水素原子であるか、又は、

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>及び／又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が、一緒になって=CH<sub>2</sub>を形成していてもよく

、

a 及び c が、1 であり、  
b 及び d が、共に 1 又は 2 であり、  
但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同時に水素原子ではない、  
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0156] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (N) が挙げられる。

(N)

p が、1 又は 2 であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子であるか、又は、 $R^1$  と  $R^2$  及び／又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって  $=CH_2$  を形成していてもよく、  
X が、 $-C(O)-$  であり、  
a 及び c が、1 であり、  
b 及び d が、共に 1 又は 2 である、  
 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$  及び  $R^{6D}$  が、水素原子であり、  
 $R^{6C}$  が、フッ素原子であり、  
U が、窒素原子であり、  
Y が、 $-O-$  であり、  
Z が、(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)、(Z-5)、  
(Z-6)、(Z-7)、(Z-8) 又は (Z-9) であり、  
但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  は、同時に水素原子ではない、  
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0157] 式 (1) で表される本発明の化合物の 1 つの態様としては、以下の (O) が挙げられる。

(O)

p が、1 又は 2 であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子であるか、又は、 $R^1$  と  $R^2$  及び／又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって  $=CH_2$  を形成していてもよく

、

Xが、 $-C(O)-$ であり、

a及びcが、1であり、

b及びdが、共に1又は2である、

$R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 及び $R^{6D}$ が、水素原子であり、

$R^{6C}$ が、フッ素原子であり、

Uが、 $CR^{22}$ であり、

$R^{22}$ が、 $-CF_3$ 又はシアノであり、

Yが、 $-O-$ であり、

Zが、 $(Z-3)$ であり、

但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

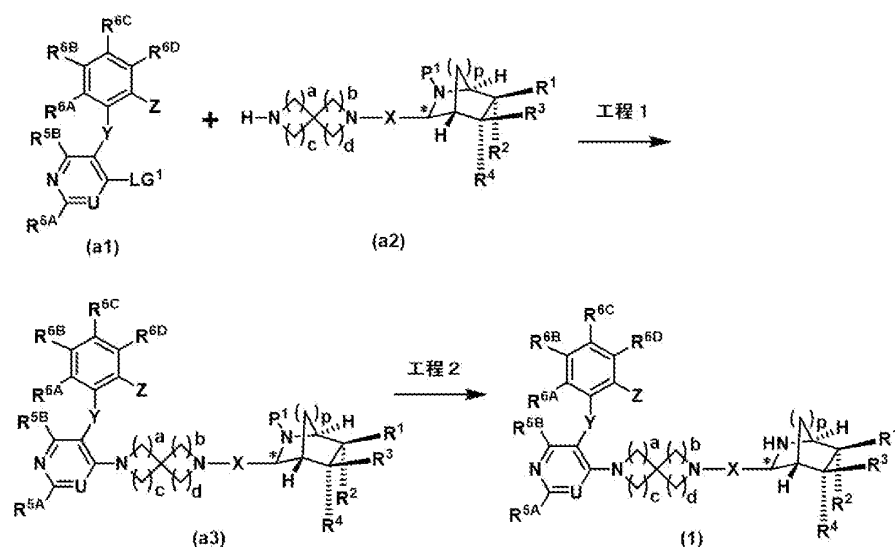
[0158] 以下に、式(1)で表される本発明の化合物の製造方法について、例を挙げて説明するが、本発明の化合物の製造法は、これらに限定されるものではない。下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、塩を形成していてもよい。

[0159] 本発明の化合物は、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、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N及びO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て製造することができる。

[0160] 製造法A

式(1)で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

## [化9]



[式中、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $p$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、 $U$ 、 $X$ 、 $Y$ 及び $Z$ は項1の記載と同義であり、 $LG^1$ は脱離基を意味し、 $P^1$ はアミノの保護基を意味する。 $LG^1$ としては、例えば、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホン酸オキシ、トリフルオロメタンスルホン酸オキシ、フェノキシ、トリフルオロフェノキシ、テトラフルオロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、ニトロフェノキシ等が挙げられる。 $P^1$ 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)に記載のアミノの保護基等が挙げられる。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

## [0161] [工程 1]

化合物 (a 3) は、下記の製造法により得られる化合物 (a 1) と下記の製造法により得られる化合物 (a 2) を、適当な塩基の存在下又は非存在下、適当な溶媒中で反応させることにより製造することができる。

化合物 (a 1) としては、下記の製造法Bにより得られる化合物 (a 1)、下記の製造法Dにより得られる化合物 (D 1) 又は下記の製造法Eにより得られる化合物 (E 1) 等を用いることができる。化合物 (a 2) としては、

下記の製造法Fにより得られる化合物（F1）又は下記の製造法Gにより得られる化合物（G1）等を用いることができる。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリブチルアミン、1,5-ジアザビシクロ[4.3.0]ノナ-5-エン（DBN）、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、ピコリン、N-メチルモルホリン（NMM）等の有機塩基類、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基類が挙げられる。塩基として、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が挙げられる。

溶媒としては、本工程の反応条件下で反応しない溶媒であれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール（イソプロピルアルコール）、tert-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、アニソール、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒；又はこれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくは2-プロパノール、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は、通常、-80℃～加熱還流下であり、好ましくは25℃～90℃である。

反応時間は、通常、30分～48時間であり、好ましくは6～12時間である。

[0162] その他の方法として、適当な金属触媒の存在下、適当な溶媒中で化合物（

a 1) と化合物 (a 2) のカップリング反応を行ってもよい。これらの反応条件としては、例えば、U l m a n n 型条件 (例えば、DMF 等の非プロトン性溶媒中、酢酸銅 (I I) 等の金属触媒を用いて、加熱還流する方法等)、B u c h w a l d 型条件 (例えば、炭酸セシウム等のアルカリ金属の炭酸塩等; B I N A P ;  $Pd_2(dba)_3$ 、 $Pd(OAc)_2$  等のパラジウム触媒; 及び d p p f、X a n t p h o s 等のリガンドを用いて、トルエン等の当該反応条件に不活性な溶媒中、加熱還流する方法等) 等が挙げられる。

溶媒としては、本工程の反応条件下で反応しない溶媒であれば、特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール (イソプロピルアルコール)、t e r t -ブタノール等のアルコール系溶媒; ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒; ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、アニソール、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒; 酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒; アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1, 3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒; 水; 又はこれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

反応温度は、通常、 $-80^{\circ}C$ ~加熱還流下であり、好ましくは  $25^{\circ}C$ ~ $90^{\circ}C$  である。

反応時間は、通常、30分~48時間であり、好ましくは6~12時間である。

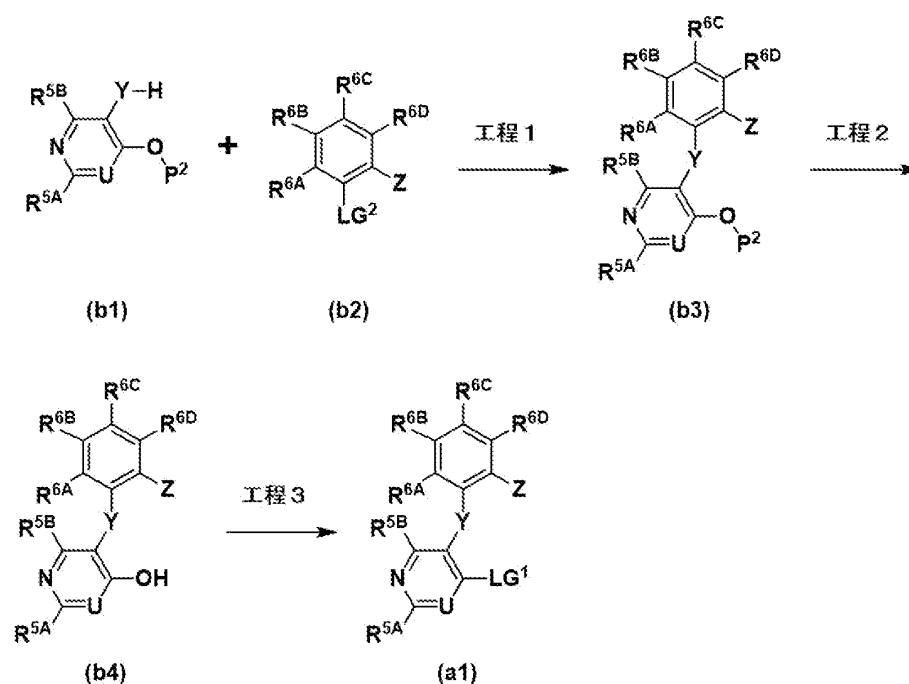
#### [0163] [工程2]

化合物 (1) は、化合物 (a 3) の保護基  $P^1$  を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

## [0164] 製造法B

式(a1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

## [化10]



[式中、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、 $U$ 、 $Y$ 及び $Z$ は項1の記載と同義であり、 $LG^1$ は製造法Aの記載と同義であり、 $LG^2$ は脱離基を意味し、 $P^2$ は水酸基の保護基を意味する。 $LG^2$ としては、例えば、ハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ、 $p$ -トルエンスルホン酸オキシ、トリフルオロメタンスルホン酸オキシ、フェノキシ、トリフルオロフェノキシ、テトラフルオロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、ニトロフェノキシ等が挙げられる。 $P^2$ 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)に記載の水酸基の保護基等が挙げられる。]

[0165] 化合物(b1)及び化合物(b2)は、市販品として入手可能である。

[0166] [工程1]

化合物 (b 3) は、製造法 A の工程 1 に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (b 1) と化合物 (b 2) より製造することができる。

[0167] [工程 2]

化合物 (b 4) は、化合物 (b 3) の保護基  $P^2$  を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

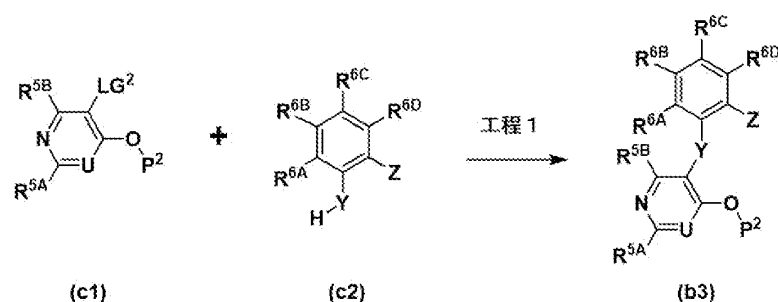
[0168] [工程 3]

化合物 (a 1) は、J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010)、J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016)、J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011)、European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009) 等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (b 4) より製造することができる。

[0169] 製造法 C

式 (b 3) で表される化合物は、例えば、次の方法によっても製造することができる。

[化 11]



[式中、 $R^{5A}$ 、 $R^{5B}$ 、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、U、Y 及び Z は項 1 の記載と同義であり、 $LG^2$  及び  $P^2$  は製造法 B の記載と同義である。]

[0170] 化合物 (c 1) は、市販品として入手可能であり、化合物 (c 2) は、国際公開第 2017/214367 号等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって製造することができるか、又は市販品として入手可能である。

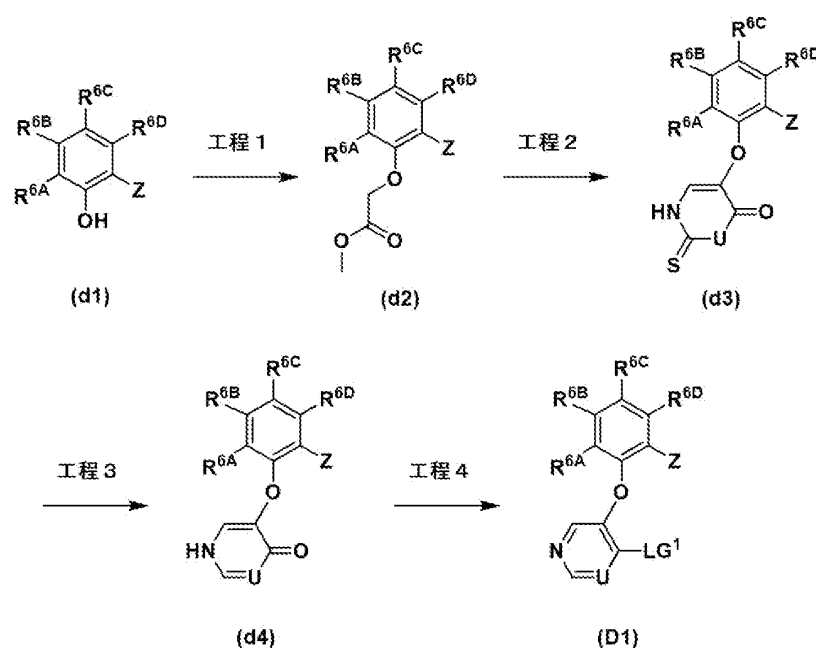
## [0171] [工程 1]

化合物 (b 3) は、製造法 A の工程 1 に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (c 1) と化合物 (c 2) より製造することができる。

## [0172] 製造法 D

式 (a 1) 中、式 (D 1) で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

## [化12]



[式中、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 、 $U$ 及び $Z$ は項1の記載と同義であり、 $LG^1$ は製造法 A の記載と同義である。]

[0173] 化合物 (d 1) は、国際公開第 2 0 1 7 / 2 1 4 3 6 7 号等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって製造することができるか、又は市販品として入手可能である。

## [0174] [工程 1]

化合物 (d 2) は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 22(24): 7456-7460 (2012)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 12(8): 1185-1187 (2002)、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 23(1): 132-140

(2015)、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(1): 211-220 (2011)等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(d 1)より製造することができる。

[0175] [工程 2]

化合物(d 3)は、European Journal of Medicinal Chemistry, 23(1): 53-62 (1988)、Tetrahedron, 62(23): 5469-5473 (2006)、国際公開第2008/092049号、国際公開第2015/175707号等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって化合物(d 2)より製造することができる。

[工程 3]

化合物(d 4)は、J. Med. Chem., 23(9): 1026-1031 (1980)、国際公開第2003/087067号、国際公開第2000/061562号等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(d 3)より製造することができる。

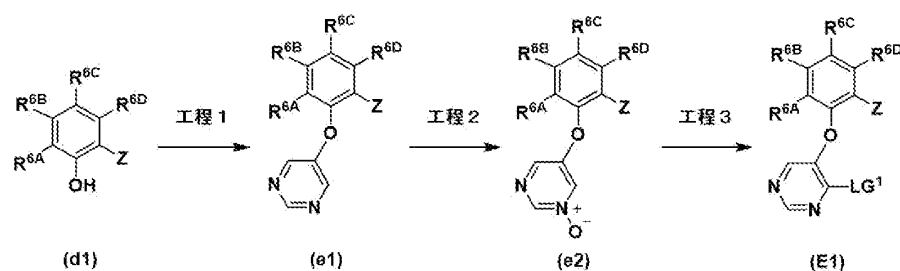
[0176] [工程 4]

化合物(D 1)は、European Journal of Medicinal Chemistry, 44(10): 4179-4191 (2009)、J. Org. Chem., 76(10): 4149-4153 (2011)、J. Med. Chem., 53(16): 6129-6152 (2010)、J. Med. Chem., 59(17): 7936-7949 (2016)等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって化合物(d 4)より製造することができる。

[0177] 製造法 E

式(a 1)中、式(E 1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化13]



[式中、 $R^{6A}$ 、 $R^{6B}$ 、 $R^{6C}$ 、 $R^{6D}$ 及びZは項1の記載と同義であり、 $LG^1$ は製造法Aの記載と同義である。]

[0178] 化合物(d1)は、国際公開第2017/214367号等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって製造することができるか、又は市販品として入手可能である。

[0179] [工程1]

化合物(e1)は、製造法Cの工程1に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(d1)より製造することができる。

[0180] [工程2]

化合物(e2)は、J. Org. Chem., 82(17): 8933-8942 (2017)、Tetrahedron, 68(29): 5845-5851 (2012)、J. Am. Chem. Soc., 139(16): 5998-6007 (2017)、Angewandte Chemie, International Edition, 45(46): 7781-7786 (2006)等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって化合物(e1)より製造することができる。

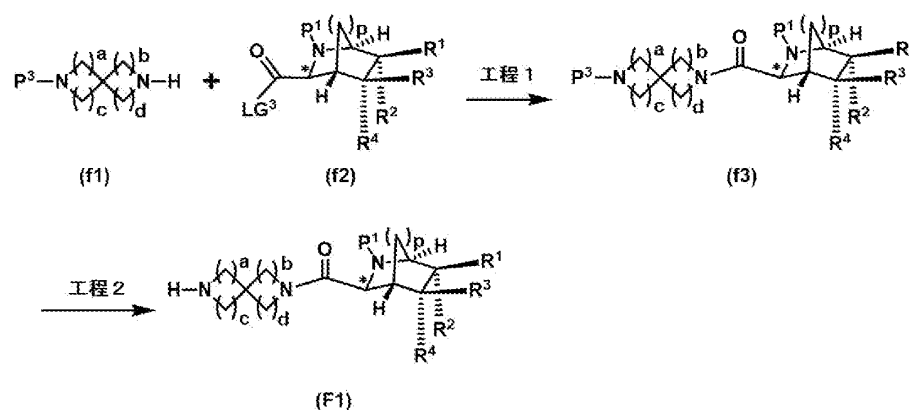
[0181] [工程3]

化合物(E1)は、国際公開第2017/214367号、国際公開第2009/137733号等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって化合物(e2)より製造することができる。

[0182] 製造法F

式(a2)中、式(F1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化14]



[式中、a、b、c、d、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、項1と同義であり、P<sup>1</sup>は製造法Aと同義であり、LG<sup>3</sup>は脱離基を意味し、P<sup>3</sup>はアミノの保護基を意味する。LG<sup>3</sup>としては、例えば、ハロゲン原子、水酸基等が挙げられる。P<sup>3</sup>としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodor W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載のアミノの保護基等が挙げられる。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0183] 化合物(f1)は、市販品として入手可能である。

[0184] 化合物(f2)は、特表2007-510619号、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2<sup>nd</sup> Edition (Larock R. C.著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1989年)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

[0185] [工程1]

化合物(f3)は、化合物(f1)を、適当な縮合剤及び／又は適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、カルボン酸、酸クロライド等である化合物(f2)と反応させることにより製造することができる。

塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等のアミン類；炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属の炭酸塩等が挙げられる。塩基として、好ましくはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン又はピリジンが挙げられる。

縮合剤としては、有機合成化学で常用される縮合剤から適宜選択されるが、好ましくは1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等が挙げられる。

溶媒としては、本工程の反応条件下で反応しない溶媒であれば、特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン、メチルシクロペンチルエーテル、1,4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；ベンゼン、トルエン、クロロベンゼン、アニソール、キシレン等の芳香族炭化水素系溶媒；酢酸エチル、酢酸メチル等のエステル系溶媒；アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチル-2-ピロリジノン、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン系溶媒；ジクロロメタン（塩化メチレン）、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等のハロゲン原子化炭化水素系溶媒；又はそれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、ジクロロメタン等が挙げられる。

反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは30分～24時間である。

反応温度は、通常、-78℃～200℃であり、好ましくは-78℃～80℃である。

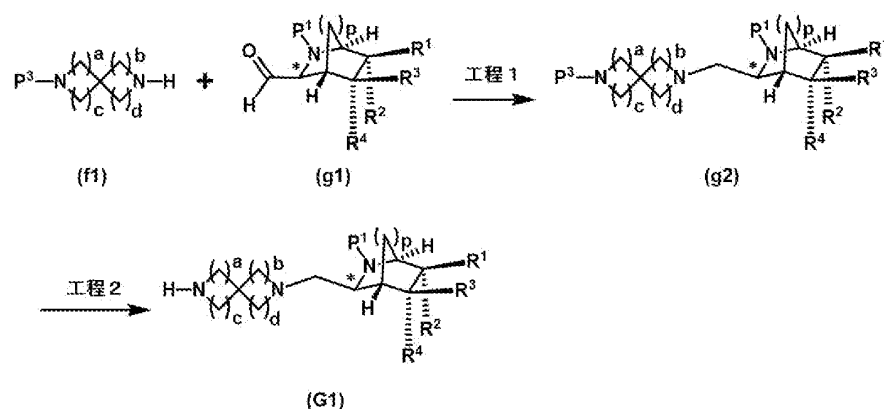
[0186] [工程2]

化合物(F1)は、化合物(f3)の保護基P<sup>3</sup>を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

## [0187] 製造法G

式(a2)中、式(G1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

## [化15]



[式中、a、b、c、d、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、項1と同義であり、P<sup>1</sup>は製造法Aと同義であり、P<sup>3</sup>は製造法Fと同義である。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0188] 化合物(f1)は、市販品として入手可能である。

[0189] 化合物(g1)は、特表2007-510619号、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2<sup>nd</sup> Edition (Larock R. C. 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1989年)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

## [0190] [工程1]

化合物(g2)は、J. Am. Chem. Soc., 93(12): 2897-2904 (1971)、J. Org. Chem., 37(10): 1673-1674 (1972)、J. Org. Chem., 61(11): 3849-3862 (1996)、Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004)等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(f1)と化合物(g1)より製造することが

できる。

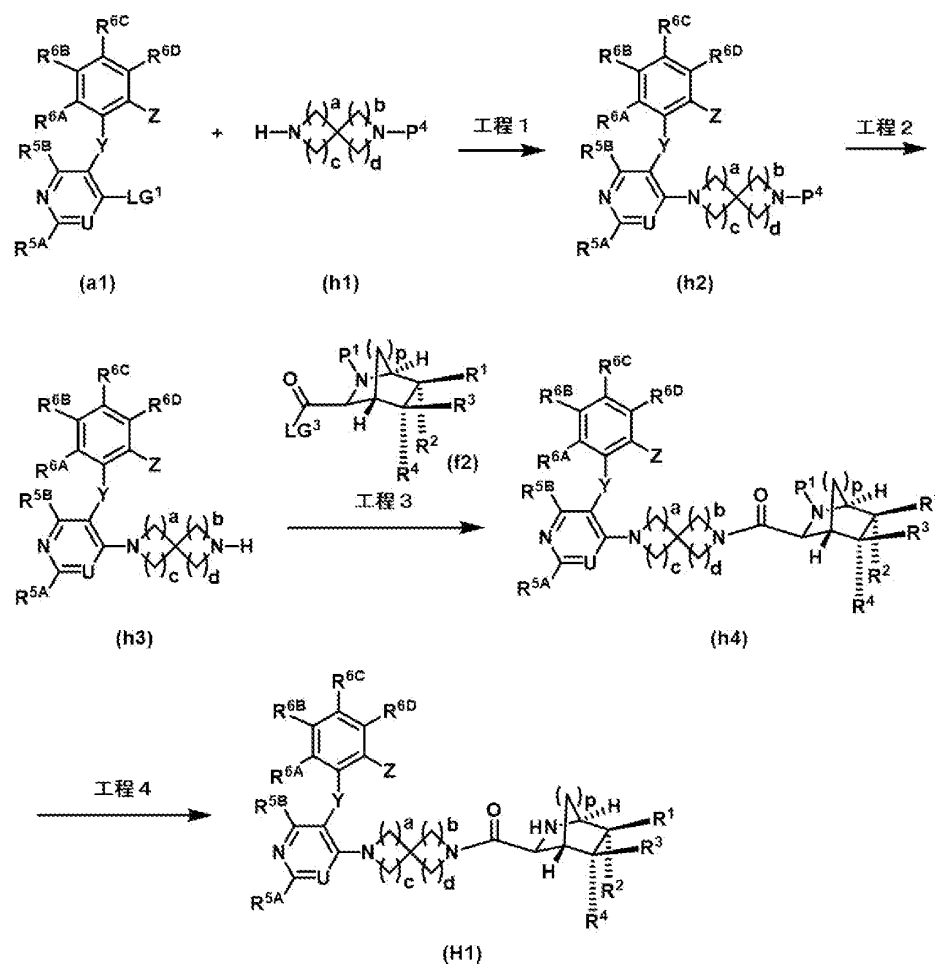
[0191] [工程 2]

化合物 (G 1) は、化合物 (g 2) の保護基  $P^3$  を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0192] 製造法 H

式 (H 1) で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化 16]



[式中、a、b、c、d、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>6C</sup>、R<sup>6D</sup>、U、Y及びZは項1の記載と同義であり、LG<sup>1</sup>は製造法Aの記載と同義であり、LG<sup>3</sup>は製造法Fの記載と同義であり、P<sup>1</sup>は製造法Aと同義であり、P<sup>4</sup>はアミノの保護基を意味する。P<sup>4</sup>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)に記載のアミノの保護基等が挙げられる。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0193] 化合物(h 1)は、市販品として入手可能である。

[0194] [工程1]

化合物(h 2)は、製造法Aの工程1に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(a 1)と化合物(h 1)より製造することができる。

[0195] [工程2]

化合物(h 3)は、化合物(h 2)の保護基P<sup>4</sup>を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0196] [工程3]

化合物(h 4)は、製造法Fの工程1に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(h 3)と化合物(f 2)より製造することができる。

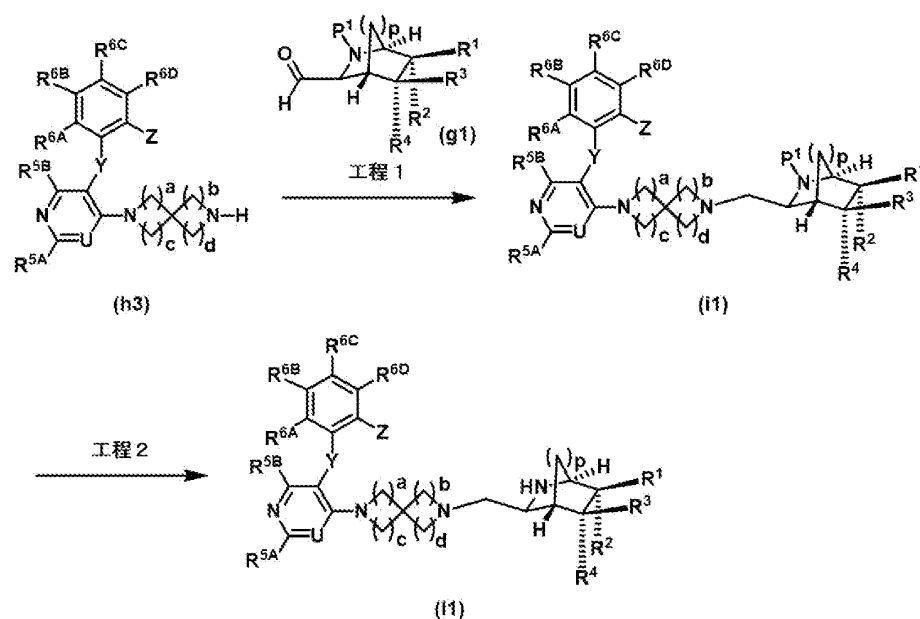
[0197] [工程4]

化合物(H 1)は、化合物(h 4)の保護基P<sup>1</sup>を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0198] 製造法I

式(I 1)で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

## [化17]



[式中、a、b、c、d、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>6C</sup>、R<sup>6D</sup>、U、Y及びZは項1の記載と同義であり、P<sup>1</sup>は製造法Aと同義である。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

## [0199] [工程 1]

化合物 (i 1) は、製造法 G の工程 1 に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (h 3) と化合物 (g 1) より製造することができる。

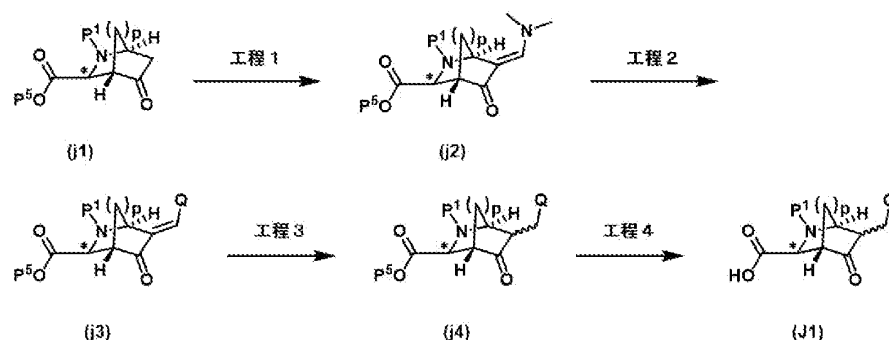
## [0200] [工程 2]

化合物 (I 1) は、化合物 (i 1) の保護基 P<sup>1</sup> を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0201] 製造法 J

式 (f 2) 中、式 (J 1) で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化18]



[式中、p 及び Q は項 1 と同義であり、P<sup>1</sup> は製造法 A の記載と同義であり、P<sup>5</sup> はカルボン酸の保護基を意味する。P<sup>5</sup> 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) に記載のカルボン酸の保護基等が挙げられる。また、\* の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0202] 化合物 (j 1) は、特表 2 0 0 7 - 5 1 0 6 1 9 号、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2<sup>nd</sup> Edition (Larock R. C. 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1989 年) 等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

[0203] [工程 1]

化合物 (j 2) は、Tetrahedron Letters, 27: 2567-2570 (1986)、Synthesis, 12: 1930-1935 (2011)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 23: 4493-4500 (2013)、European Journal of Organic Chemistry, 10: 2485-2490 (1999) 等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (j 1) より製造することができる。

[0204] [工程 2]

化合物 (j 3) は、Synthetic Communications, 28: 1743-1753 (1998)、C

hemistry Letters, 6: 875-878 (1983)、Journal of Organic Chemistry, 28: 6-16 (1963)等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(j 2)より製造することができる。

[0205] [工程3]

化合物(j 4)は、Tetrahedron Letters, 23: 477-480 (1982)、Synlett, 443-444 (1995)、Synlett, 96-98 (1999)、Tetrahedron, 56: 2779-2788 (2000)等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(j 3)より製造することができる。

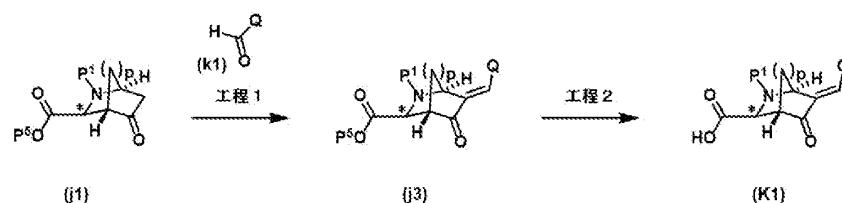
[0206] [工程4]

化合物(J 1)は、化合物(j 4)の保護基P<sup>5</sup>を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0207] 製造法K

式(f 2)中、式(K 1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化19]



[式中、p及びQは項1と同義であり、P<sup>1</sup>は製造法Aの記載と同義であり、P<sup>5</sup>は製造法Jの記載と同義である。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0208] 化合物(k 1)は、市販品として入手可能である。

[0209] [工程1]

化合物(j 3)は、Journal of the American Chemical Society, 126: 14206-14216 (2004)、Synthetic Communications, 20: 839-847 (1990)、Synt

thesis, 23: 3821-3826 (2011)、Advanced Synthesis & Catalysis, 352: 153-162 (2010)等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (j 1) と化合物 (k 1) より製造することができる。

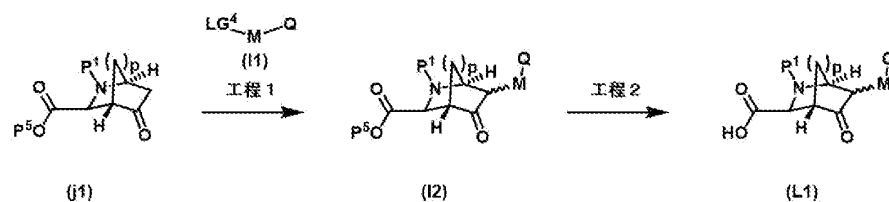
[0210] [工程 2]

化合物 (K 1) は、化合物 (j 3) の保護基  $P^5$  を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0211] 製造法 L

式 (f 2) 中、式 (L 1) で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化20]



[式中、p、M及びQは項1と同義であり、 $LG^4$ は脱離基を意味し、 $P^1$ は製造法Aの記載と同義であり、 $P^5$ は製造法Jの記載と同義である。 $LG^4$ としては、例えば、ハロゲン原子、メタンスルホン酸オキシ、p-トルエンスルホン酸オキシ、トリフルオロメタンスルホン酸オキシ、フェノキシ、トリフルオロフェノキシ、テトラフルオロフェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、ニトロフェノキシ等が挙げられる。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0212] 化合物 (I 1) は、市販品として入手可能である。

[0213] [工程 1]

化合物 (I 2) は、Journal of the American Chemical Society, 132: 1236-1237 (2010)、Journal of Medicinal Chemistry, 49: 4409-4424 (2006)、Advanced Synthesis & Catalysis, 357: 2803-2808 (2015)、Tetrahedron

Letters, 47(19): 3233-3237 (2006)、Angewandte Chemie, International Edition, 44(34): 5516-5519 (2005)等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(j 1)と化合物(l 1)より製造することができる。

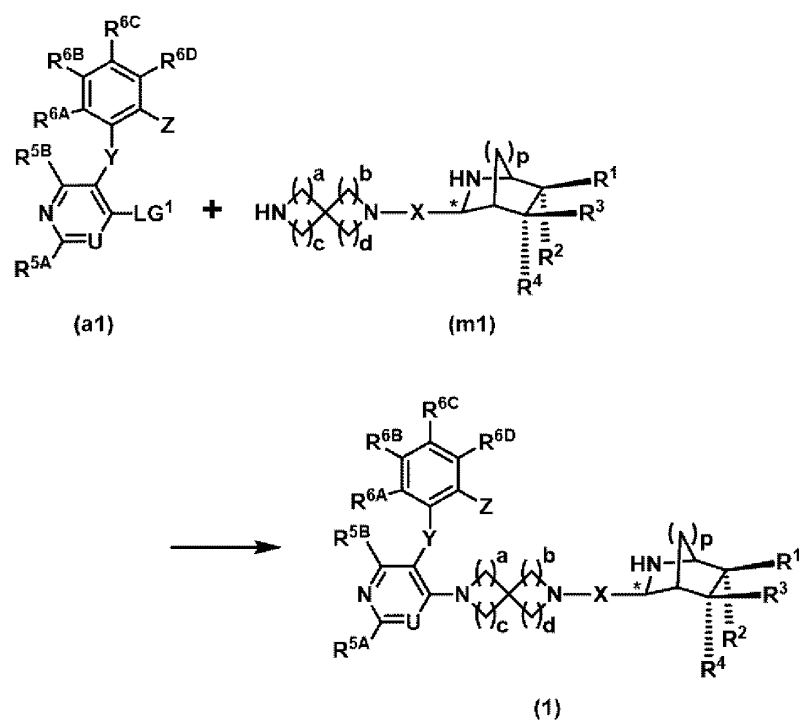
[0214] [工程 2]

化合物(L 1)は、化合物(l 2)の保護基P<sup>5</sup>を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0215] 製造法M

式(1)で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化21]



[式中、a、b、c、d、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5A</sup>、R<sup>5B</sup>、R<sup>6A</sup>、R<sup>6B</sup>、R<sup>6C</sup>、R<sup>6D</sup>、U、X、Y及びZは項1の記載と同義であり、L G<sup>1</sup>は製造法Aと同義である。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転してい

ないことを意味する。]

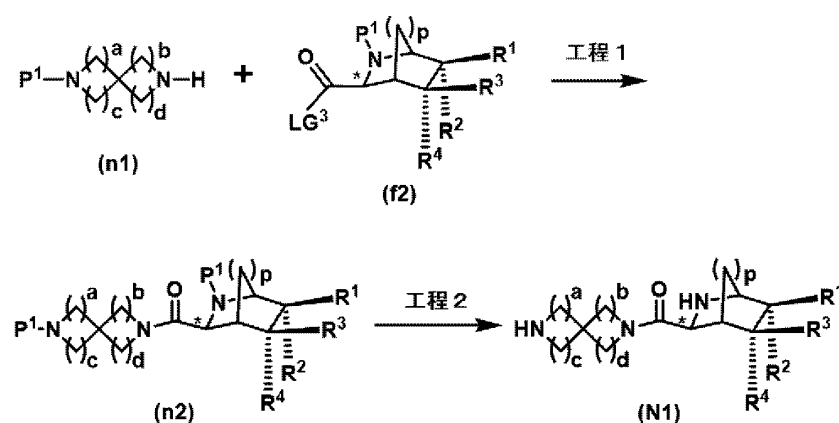
[0216] 化合物(1)は、製造法Aの工程1に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(a1)と下記の製造法により得られる化合物(m1)より製造することができる。

化合物(m1)としては、下記の製造法Nにより得られる化合物(N1)又は下記の製造法Oにより得られる化合物(O1)等を用いることができる。

[0217] 製造法N

式(m1)中、式(N1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化22]



[式中、 $a$ 、 $b$ 、 $c$ 、 $d$ 、 $p$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、及び $R^4$ は項1の記載と同義であり、 $LG^3$ は製造法Fの記載と同義であり、 $P^1$ は製造法Aと同義である。また、\*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

[0218] 化合物(n1)は、市販品として入手可能である。

[0219] [工程1]

化合物(n2)は、製造法Fの工程1に記載の方法又はそれに準じた方法により、化合物(n1)と化合物(f2)より製造することができる。

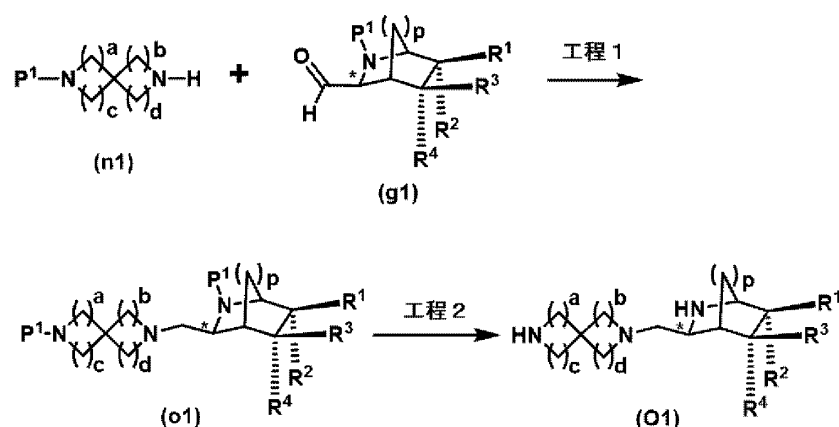
[0220] [工程2]

化合物 (N 1) は、化合物 (n 2) の保護基 P<sup>1</sup> を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

#### [0221] 製造法 O

式 (m 1) 中、式 (O 1) で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化 23]



[式中、a、b、c、d、p、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、及び R<sup>4</sup> は項 1 の記載と同義であり、P<sup>1</sup> は製造法 A と同義である。また、\* の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

#### [0222] [工程 1]

化合物 (o 1) は、製造法 G の工程 1 に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (n 1) と化合物 (g 1) より製造することができる。

#### [0223] [工程 2]

化合物 (O 1) は、化合物 (o 1) の保護基 P<sup>1</sup> を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

[0224] 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。

- [0225] 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。

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。

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。

- [0226] 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。

- [0227] 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、ハロゲン原子等を足がかりに種々の変換をおこなうこと）によって、本発明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。

[0228] 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。

[0229] 「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、ベンゼンスルホン酸塩、p-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-ピリジンジールアミン、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。

[0230] 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、ベンゼンスルホン酸塩、蟻酸塩、p-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、燐酸塩等）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。

[0231] 本発明において、「水素原子」には、 $^1\text{H}$ 及び $^2\text{H}$ （D）が含まれ、式（1）で表される化合物のいずれか1つ又は2つ以上の $^1\text{H}$ を $^2\text{H}$ （D）に変換した重水素変換体も、式（1）で表される化合物に包含される。

[0232] 本発明には、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が含まれる。また、本発明の化合物は、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／又は溶媒和物も本発明の化合物に含まれる。

[0233] さらに、本発明の化合物には、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。

[0234] 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。

[0235] 本発明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）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。

[0236] 本発明において、「併用薬剤」とは、本発明の化合物と併用又は組み合わせることができる抗腫瘍剤を意味する。「併用薬剤」としては、例えば、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、及びその他抗腫瘍剤が挙げられる。「併用薬剤」の具体例としては、例えば、アザシチジン、ボリノスタット、デシタビン、ロミデプシン、イダルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エノシタビン、シタラビン、ミトキサントロン、チオグアニン、エトポシド、イホスファミド、シクロフォスファミド、ダカルバジン、テモゾロミド、ニムスチン、ブスルファン、プロカルバジン、メルファラン、ラニムスチン、オールトランス型レチノイン酸、タミバロテン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、イリノテカン、ブレオマイシン、マイトマイシンC、メトトレキサート、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、タモキシフェン、チオテパ、テガフル、フルオロウラシル、エベロリムス、テムシロリムス、ゲフィチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、クリゾチニブ、オシメルチニブ、アファチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、リツキシマブ、セツキシマブ、トラストズマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、アテゾ

リズマブ、モガムリズマブ、アレムツズマブ、オフアツムマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、ゲムツズマブ オゾガマイシン、イノツズマブ オゾガマイシン等が挙げられる。

[0237] 本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸内投与又は点眼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1 kg 体重当たり約0.01～1000 mg、より好ましくは約0.1～500 mg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1 kg 体重当たり約0.01 mg～300 mg、より好ましくは約1 mg～100 mgを投与することができる。

[0238] 本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与により、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、ハ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。

[0239] 添加剤としては、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。添加剤の具体例としては、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 $\alpha$ 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。

## 実施例

[0240] 以下に本発明を、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、本発明はこれに限定されるものではない。

[0241] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

T H F : テトラヒドロフラン

T F A : トリフルオロ酢酸

D M F : N, N-ジメチルホルムアミド

D M S O : ジメチルスルホキシド

M e C N : アセトニトリル

M e : メチル

E t : エチル

P h : フェニル

B n : ベンジル

B o c : t e r t -ブトキシカルボニル

n - : ノルマル-

t e r t - : ターシャリー-

p - : パラ-

B I N A P : 2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル

P d<sub>2</sub> (d b a)<sub>3</sub> : トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)

A c : アセチル

d p p f : 1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

X a n t p h o s : 4, 5'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9'-ジメチルキサンテン

D e s s -M a r t i n 試薬 : デス-マーチンペルヨージナン(1, 1, 1-トリアセトキシー-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン)

ペタシス試薬 : ビス(シクロペンタジエニル)ジメチルチタニウム

B r e d e r e c k 試薬 : t e r t -ブトキシービス(ジメチルアミノ)メタン

H A T U : 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-

トリアゾロ [4, 5-b] ピリジニウム 3-オキシド ヘキサフルオロリン酸  
 WSCI · HCl : 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカル  
 ボジイミド 塩酸塩  
 HOBt : 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

[0242] 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 (400 MHz) により取得した。

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。

[0243] 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]<sup>+</sup>、[M-H]<sup>-</sup>あるいは [M+2H]<sup>2+</sup>等で示し、保持時間を Rt (分) で示す。

[0244] LC/MS 測定法:

#### 分析条件 A

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 μm, 2.1 mm × 30 mm)

Solvent: A液: 0.06%ギ酸/H<sub>2</sub>O, 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

分析条件B

検出機器 : LCMS-2020 (島津製作所社)

HPLC : Nexera X2

Column : Phenomenex Kinetex (登録商標) 1.7  $\mu$ m C18 (50mm×2.1mm)

Solvent : A液 : 0.05% TFA/H<sub>2</sub>O、B液 : MeCN

Gradient condition : 0.0–1.7 min Linear gradient from B 10% to 99%

Flow rate : 0.5 mL/min

UV : 220 nm and 254 nm

Column temperature : 40°C

[0245] 実施例中の粉末X線回折測定は、以下に示す条件で測定した。得られた回折パターン (XRDスペクトル) を図1～図5に示す。

結晶形の特定にあたっては、図1～図5の回折図に示される各結晶の特徴的回折ピークを元に判断すればよい。

図1～図5の回折パターンから特定した主要回折ピークおよび特徴的回折ピークを、それぞれ以下に挙げる。なお、以下の実施例に記載した回折角  $2\theta$  (°) における回折ピーク値は、測定機器により、もしくは測定条件等により、多少の測定誤差が生じることがある。具体的には、測定誤差は±0.2、好ましくは±0.1の範囲内であってもよい。

[0246] 粉末X線回折測定法 :

検出機器 : スペクトリス Power X-ray diffraction system Empyrian

X線管球 : CuK $\alpha$  (波長 : 1.54 オングストローム)

管電圧 : 45 kV

管電流 : 40 mA

測定範囲：4～40度（2θ）

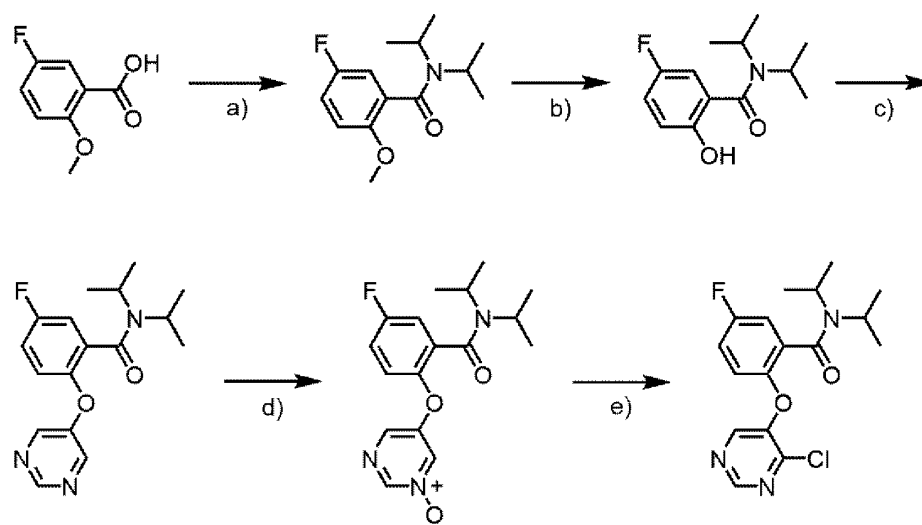
ステップ幅：0.013度

積算時間：100秒／ステップ

[0247] 参考例 1：

2-[(4-クロロピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

[化24]



参考例1

[0248] a) 5-フルオロ-2-メトキシ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミドの製造

5-フルオロ-2-メトキシ安息香酸（100g）をジクロロメタン（1.0L）に溶解させ、ジイソプロピルアミン（251mL）及びHATU（235g）を0℃で加え、室温で1日間攪拌した。反応液を5mol/L塩酸水溶液でクエンチした。得られた水溶液を酢酸エチルで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、表題化合物の粗生成物（200g）を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 254.0/Rt (分) 0.96 (分析条件A)

[0249] b) 5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミドの製造

5-フルオロ-2-メトキシ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(70.0 g)をジクロロメタン(400 mL)に溶解させ、三臭化ホウ素(39.2 mL)を0℃で加え、0℃で1日間攪拌した。反応液を8 mol/Lアンモニア水溶液でクエンチした。得られた水溶液をクロロホルムで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、表題化合物(56.0 g)を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 240.0/Rt(分) 0.85(分析条件A)

[0250] c) 5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)-2-[(ピリミジン-5-イル)オキシ]ベンズアミドの製造

5-フルオロ-2-ヒドロキシ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(118.0 g)をDMF(250 mL)に懸濁させ、5-ブロモピリミジン(35.9 g)及び炭酸セシウム(73.5 g)を室温で加え、加熱還流下1日間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクエンチした。得られた水溶液を酢酸エチルで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(ヘキサン/酢酸エチル)により精製することで、表題化合物(20.0 g)を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 317.7/Rt(分) 0.86(分析条件A)

[0251] d) 5-フルオロ-2-[(1-オキソ-1λ<sup>5</sup>-ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミドの製造

5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)-2-[(ピリミジン-5-イル)オキシ]ベンズアミド(72.1 g)をジクロロメタン(900 mL)に溶解させ、メタクロロ過安息香酸(112 g)を0℃で加え、0℃で2日間攪拌した。反応液をトリブチルホスフィン(56.7 mL)及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチした。放冷後、ジクロロメタンを減圧濃縮し、得られた水溶液を酢酸エチルで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（42.3 g）を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 334.0/Rt (分) 0.76 (分析条件A)

[0252] e) 2-[(4-クロロピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(参考例1)の製造

5-フルオロ-2-[(1-オキソ-1λ<sup>5</sup>-ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(36.0 g)をクロロホルム(300 mL)に溶解させ、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(37.6 mL)及び塩化ホスホリル(40 mL)を0℃で加え、0℃で6時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクエンチした。得られた水溶液を酢酸エチルで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（ヘキサン／酢酸エチル）により精製することで、表題化合物(27.8 g)を得た。

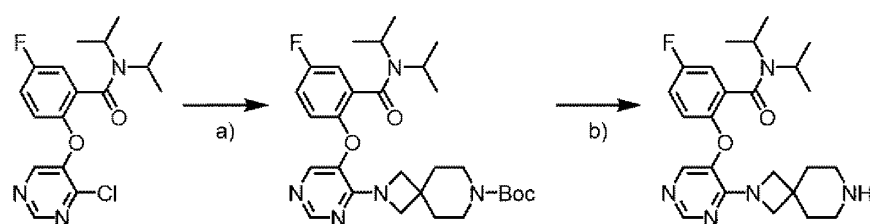
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.77 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.53-7.30 (3H, m), 3.68-3.61 (1H, m), 3.54-3.48 (1H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.19 (3H, d, J = 7.3 Hz), 1.08 (6H, d, J = 6.7 Hz).

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 351.9/Rt (分) 1.00 (分析条件A)

[0253] 参考例2 :

2-{[4-(2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリミジン-5-イル]オキシ}-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

[化25]



参考例2

[0254] a) *tert*-ブチル 2-(5-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェノキシ}ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレートの製造

2-[(4-クロロピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(27.0 g)を2-プロパノール(500 mL)に溶解させ、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(40.1 mL)及び*tert*-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート 塩酸塩(30.3 g)を0℃で加え、室温で6時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、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)にて精製し、表題化合物(33.0 g)を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 542.1/Rt(分) 1.23(分析条件A)

[0255] b) 2-{[4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリミジン-5-イル]オキシ}-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(参考例2)の製造

*tert*-ブチル 2-(5-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェノキシ}ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(44.0 g)をジクロロメタン(500 mL)に溶解させ、TFA(65 mL)を0℃で加え、室温で12時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をアミン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)にて精製し、表題化合物(35.0 g)を得た。

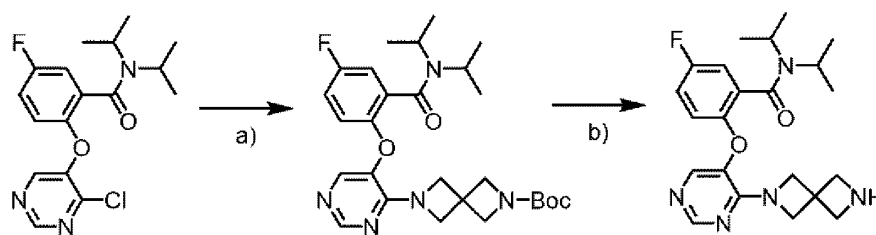
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$ : 8.26 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.24–7.19 (2H, m), 7.03–7.00 (1H, m), 3.87–3.78 (4H, m), 3.71–3.67 (1H, m), 3.54–3.51 (1H, m), 2.58–2.55 (4H, m), 1.59–1.56 (4H, m), 1.44 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.35 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.09 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 1.00 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz).

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  442.3/Rt (分) 1.33 (分析条件 B)

[0256] 参考例 3:

2- { [4- (2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-5-イル] オキシ} -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド

[化26]



参考例 3

[0257] a) tert-ブチル 6- (5- {2- [ジ (プロパン-2-イル) カルバモイル] -4-フルオロフェノキシ} ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレートの製造

2- [ (4-クロロピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (1.0 g) と 2, 6-ジアザスピロ [3, 3] ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルヘミシュウ酸塩 (1.0 g) を用い、参考例 2 の工程 a) に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (1.4 g) を得た。

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  514.1/Rt (分) 0.96 (分析条件 A)

[0258] b) 2- { [4- (2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル) ピリミジン-5-イル] オキシ} -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (参考例 3) の製造

*tert*-ブチル 6- (5- {2- [ジ (プロパン-2-イル) カルバモイル] -4-フルオロフェノキシ} ピリミジン-4-イル) -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-カルボキシレート (1. 4 g) を用い、参考例2の工程b) に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (1. 0 g) を得た。

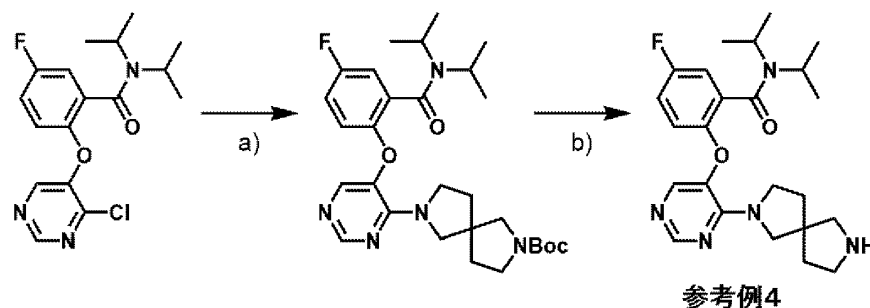
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.26 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.23-7.17 (2H, m), 6.99-6.96 (1H, m), 4.25-4.23 (2H, m), 4.15-4.12 (2H, m), 3.69-3.66 (1H, m), 3.52-3.50 (5H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz).

LC-MS; [M+2H]<sup>2+</sup> 207.5/Rt (分) 0.64 (分析条件A)

[0259] 参考例4 :

2- { [4- (2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル) ピリミジン-5-イル] オキシ} -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド

[化27]



[0260] a) *tert*-ブチル 7- (5- {2- [ジ (プロパン-2-イル) カルバモイル] -4-フルオロフェノキシ} ピリミジン-4-イル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボキシレートの製造

2- [ (4-クロロピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (150 mg) を2-プロパノール (10 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0. 2 mL) 及び2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボン酸 *tert*-ブチル エ

ステル (193 mg) を 0℃ で加え、室温で 6 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、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) にて精製し、表題化合物 (169 mg) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 542.1/Rt (分) 1.22 (分析条件 A)

[0261] b) 2- { [4- (2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル) ピリミジン-5-イル] オキシ} -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (参考例 4) の製造

tert-ブチル 7- (5- {2- [ジ (プロパン-2-イル) カルバモイル] -4-フルオロフェノキシ} ピリミジン-4-イル) -2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-カルボキシレート (169 mg) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、TFA (2.0 mL) を 0℃ で加え、室温で 12 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をアミン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) にて精製し、表題化合物 (122 mg) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 442.3/Rt (分) 1.12 (分析条件 A)

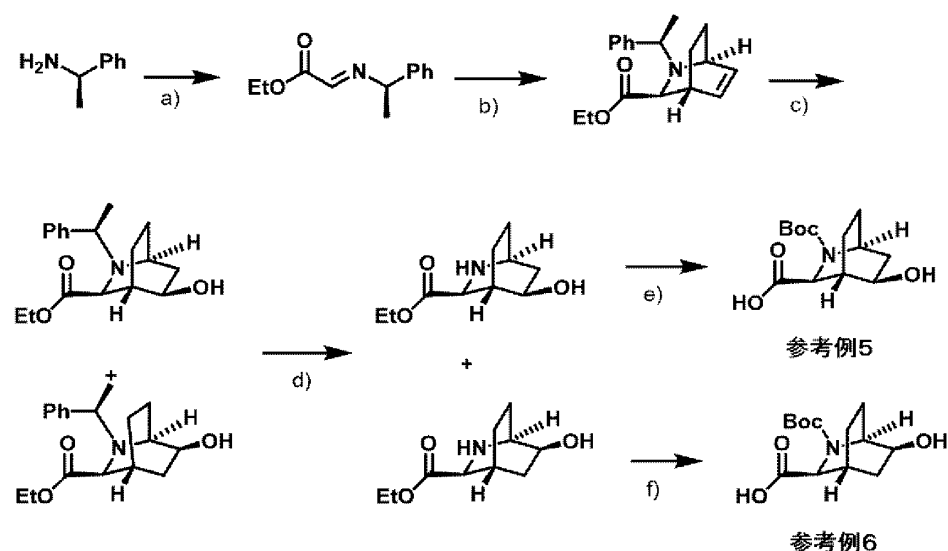
[0262] 参考例 5 :

(1S, 3S, 4S, 5R) -2- (tert-ブトキシカルボニル) -5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

参考例 6 :

(1S, 3S, 4R, 6S) -2- (tert-ブトキシカルボニル) -6-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

[化28]



[0263] a) エチル (2 E) - { [ (1 R) - 1 - フェニルエチル ] イミノ } アセテートの製造

(R) - 1 - フェニルエチルアミン (63 mL) にオキソ酢酸エチル (100 mL) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物を得た。得られた生成物は精製することなく次の反応に用いた。

[0264] b) エチル (1 S, 3 S, 4 R) - 2 - [ (1 R) - 1 - フェニルエチル ] - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタ - 5 - エン - 3 - カルボキシレーートの製造

上記工程 a) で粗生成物として得られたエチル (2 E) - { [ (1 R) - 1 - フェニルエチル ] イミノ } アセテートのジクロロメタン (475 mL) 溶液にモレキュラーシーブ 4 A (粉末、10 g) を加え、反応液を -70℃ に冷却した。トリフルオロ酢酸 (32 mL) と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (53 mL) を滴下して15分攪拌した後、1, 3 - シクロヘキサジェン (42 mL) を滴下した。反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを

加えて乾燥し、濾去後、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）により精製し、表題化合物（59.4 g）を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 286.2/Rt (分) 0.53 (分析条件A)

[0265] c) エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5-ヒドロキシ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキシレート及びエチル (1S, 3S, 4R, 6S) - 6-ヒドロキシ-2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキシレートとの混合物の製造

エチル (1S, 3S, 4R) - 2-[(1R)-1-フェニルエチル]-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタ-5-エン-3-カルボキシレート (85.5 g) のTHF (500 mL) 溶液に1.0 mol/L ボラン-T HF 錯体 (300 mL) を0~5℃にて滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (62 mL) と30%過酸化水素水 (62 mL) を氷冷下に加え、30分攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル／クロロホルムを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、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）により精製し、表題化合物の粗生成物 (51.7 g) を位置異性体の混合物として得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 304.2/Rt (分) 0.53 (分析条件A)

[0266] d) エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキシレート及びエチル (1S, 3S, 4R, 6S) - 6-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボキシレートの製造

上記工程c) で得られた混合生成物 (51.7 g) のエタノール (500 mL) 溶液に10%水酸化パラジウム (10.2 g) を加え、加圧水素ガス雰囲気下 (0.3-0.4 MPa)、室温で6時間攪拌した。反応液を濾過

し、濾液を減圧濃縮し、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）により精製し、表題化合物であるエチル（1 S, 3 S, 4 S, 5 R）－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－カルボキシレート（19.0 g）及びエチル（1 S, 3 S, 4 R, 6 S）－6－ヒドロキシ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－カルボキシレート（5.05 g）をそれぞれ得た。

エチル（1 S, 3 S, 4 S, 5 R）－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－カルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 200.2/Rt (分) 0.27 (分析条件 A)

エチル（1 S, 3 S, 4 R, 6 S）－6－ヒドロキシ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－カルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 200.1/Rt (分) 0.36 (分析条件 A)

[0267] e) (1 S, 3 S, 4 S, 5 R)－2－(tert-ブトキシカルボニル)－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－カルボン酸（参考例5）の製造

エチル（1 S, 3 S, 4 S, 5 R）－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－3－カルボキシレート（10.48 g）の1, 4－ジオキサン（153 mL）溶液に1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液（238 mL）を加え、室温で1時間攪拌した後、反応液を0℃に冷却し、二炭酸ジ-tert-ブチル（11.48 g）を加えた。1時間攪拌した後、1 mol/L塩酸を加えて反応液を酸性にし、飽和食塩水を加え、10%エタノール／クロロホルム混合溶媒にて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥した。濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をジイソプロピルエーテルで洗浄し、濾取し、乾燥することで、表題化合物（8.40 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 12.55 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 3.96-3.81 (3H, m), 2.09-1.69 (4H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.29-1.17 (2H, m).

[0268] f) (1 S, 3 S, 4 R, 6 S)－2－(tert-ブトキシカルボニル)

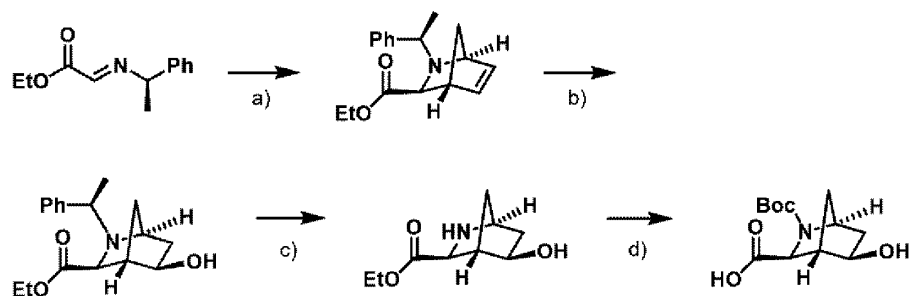
－6－ヒドロキシ－2－アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン－3－カルボン酸（参考例6）の製造

エチル（1*S*, 3*S*, 4*R*, 6*S*）－6－ヒドロキシ－2－アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン－3－カルボキシレート（5.05 g）を用い、工程 e）と同様の方法にて、表題化合物（1.60 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 4.09-4.05 (3H, m), 2.28-2.20 (1H, m), 2.18-2.05 (2H, m), 1.91-1.80 (1H, m), 1.63-1.50 (3H, m), 1.45 (3H, s), 1.40 (6H, s).

[0269] 参考例 7 :

（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*）－2－（*tert*-ブトキシカルボニル）－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン－3－カルボン酸  
[化29]



参考例7

[0270] a) エチル（1*S*, 3*S*, 4*R*）－2－〔（1*R*）－1－フェニルエチル〕－2－アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタ－5－エン－3－カルボキシレートの製造

エチル（2*E*）－{〔（1*R*）－1－フェニルエチル〕イミノ}アセテート（12.0 g）とシクロペンタジエン（4.92 mL）を用い、参考例5の工程 b）に記載の方法と同様の方法により、表題化合物（10.8 g）を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 272.2/Rt (分) 0.54 (分析条件 A)

[0271] b) エチル（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*）－5－ヒドロキシ－2－〔（1*R*）－1－フェニルエチル〕－2－アザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン－3－

## カルボキシレートの製造

エチル (1 S, 3 S, 4 R) - 2 - [ (1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプター 5 - エン - 3 - カルボキシレート (10. 8 g) を用い、参考例 5 の工程 c) に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (7. 49 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 290.2/Rt (分) 0.46 (分析条件 A)

[0272] c) エチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボキシレートの製造

エチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - [ (1 R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (7. 49 g) を用い、参考例 5 の工程 d) に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (2. 89 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 186.1/Rt (分) 0.27 (分析条件 A)

[0273] d) (1 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボン酸 (参考例 7) の製造

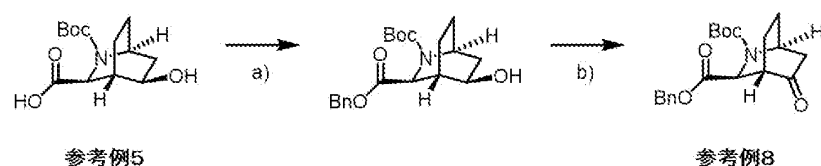
エチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (2. 88 g) を用い、参考例 5 の工程 e) に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (980 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 4.99 (1H, br s), 4.11-3.95 (1H, m), 3.95-3.82 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.45-1.19 (10H, m).

[0274] 参考例 8:

3 - ベンジル 2 - t e r t - ブチル (1 S, 3 S, 4 S) - 5 - オキソ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレート

[化30]



[0275] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレートの製造

(1S, 3S, 4S, 5R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸 (28.0 g) と炭酸カリウム (28.5 g) のアセトニトリル (300 mL) 溶液に室温で臭化ベンジル (12.3 mL) を加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、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) により精製し、表題化合物 (33.1 g) を得た。

LC-MS;  $[M+H]^+$  362.3/Rt (分) 0.95 (分析条件A)

[0276] b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S)-5-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート (参考例8) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート (33.0 g) のジクロロメタン (400 mL) 溶液に室温で Dess-Martin 試薬 (46.5 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、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) により精製し、表題化合物の粗生成物 (33.8 g) を得た。

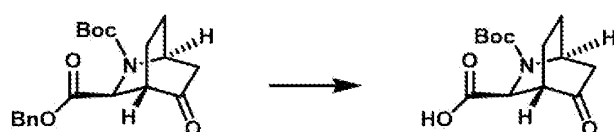
LC-MS;  $[M+H]^+$  360.2/Rt (分) 1.02 (分析条件A)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.38–7.28 (5H, m), 5.33–5.05 (2H, m), 4.66–4.42 (2H, m), 2.80–2.69 (1H, m), 2.59–2.45 (1H, m), 2.36–2.16 (2H, m), 1.82–1.62 (3H, m), 1.45 (2.5H, s), 1.31 (6.5H, s).

[0277] 参考例 9 :

(1S, 3S, 4S) – 2 – (tert-ブトキシカルボニル) – 5 – オキソ – 2 – アザビシクロ [2.2.2] オクタン – 3 – カルボン酸

[化31]



参考例8

参考例9

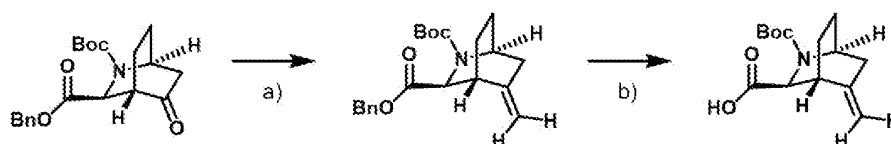
3 – ベンジル 2 – tert-ブチル (1S, 3S, 4S) – 5 – オキソ – 2 – アザビシクロ [2.2.2] オクタン – 2, 3 – ジカルボキシレート (1.0g) のメタノール (30mL) 溶液に、5mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.7mL) を加え、50℃で5時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、1mol/L 塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製し、表題化合物 (0.42g) を得た。

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  270.0/Rt (分) 0.59 (分析条件A)

[0278] 参考例 10 :

(1S, 3S, 4R) – 2 – (tert-ブトキシカルボニル) – 5 – メチリデン – 2 – アザビシクロ [2.2.2] オクタン – 3 – カルボン酸

[化32]



参考例8

参考例10

[0279] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (3. 0 g) のTHF (30 mL) 溶液に、室温下、ペタシス試薬 (5% THF/トルエン溶液、35 g) を加え、95℃で5時間攪拌した。室温に戻し、ペタシス試薬 (5% THF/トルエン溶液、10 g) を追加し、130℃で加熱還流した。放冷後、ジエチルエーテルを加え、析出した橙色固体を濾去し、濾液を濃縮した。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) で精製し、表題化合物 (1. 9 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 358.0/Rt (分) 1.21 (分析条件A)

[0280] b) (1S, 3S, 4R) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸 (参考例10) の製造

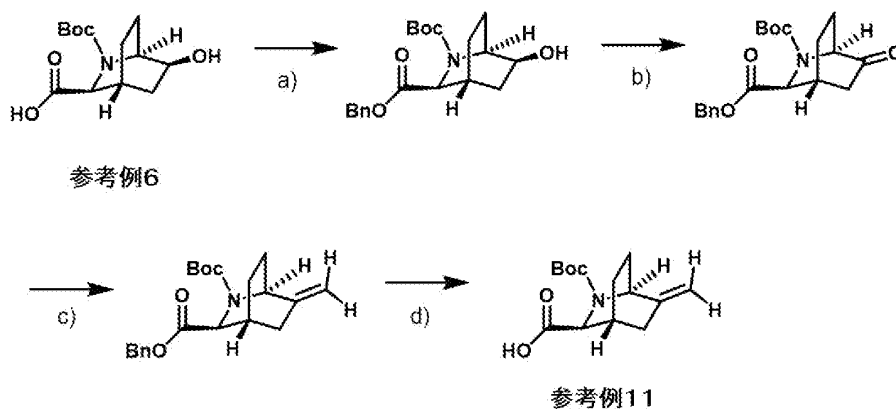
3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (1. 9 g) を用い、参考例9と同様の方法にて、表題化合物 (0. 99 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 268.0/Rt (分) 0.83 (分析条件A)

[0281] 参考例11 :

(1S, 3S, 4R) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -6-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

[化33]



[0282] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6S)-6-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレートの製造

(1S, 3S, 4R, 6S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸(80.0g)を用い、参考例8の工程a)と同様の方法にて、表題化合物(65.5g)を得た。

LC-MS;  $[M+H]^+$  362.1/Rt(分) 0.95(分析条件A)

[0283] b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R)-6-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6S)-6-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート(10.0g)を用い、参考例8の工程b)と同様の方法にて、表題化合物(6.0g)を得た。

LC-MS;  $[M+H]^+$  360.1/Rt(分) 1.02(分析条件A)

[0284] c) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R)-6-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -6-オキソ  
-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート  
(4. 0 g) を用い、参考例 10 の工程 a) と同様の方法にて、表題化合物  
(2. 12 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 358.0/Rt (分) 1.29 (分析条件 A)

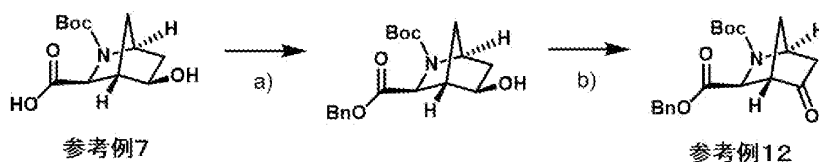
[0285] d) (1S, 3S, 4R) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -6-  
メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸 (参  
考例 11) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -6-メチリ  
デン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレ  
ート (2. 1 g) を用い、参考例 9 と同様の方法にて、表題化合物 (1. 4  
g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 268.0/Rt (分) 0.82 (分析条件 A)

[0286] 参考例 12 :

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) -5-オキソ  
-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート  
[化34]



[0287] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R) -5-  
-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカル  
ボキシレートの製造

(1S, 3S, 4S, 5R) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -  
5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボン  
酸 (1. 5 g) を用い、参考例 8 の工程 a) と同様の方法にて、表題化合物  
(1. 73 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 348.2/Rt (分) 0.92 (分析条件 A)

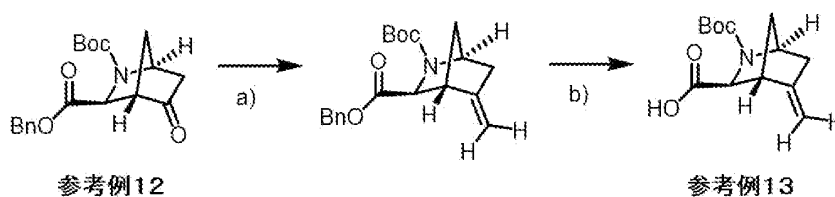
[0288] b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (参考例12) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R) -5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.73g) を用い、参考例8の工程b) と同様の方法にて、表題化合物 (1.40g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 346.2/Rt (分) 1.01 (分析条件A)

[0289] 参考例13:

(1S, 3S, 4R) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボン酸  
[化35]



[0290] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.40g) を用い、参考例10の工程a) と同様の方法にて、表題化合物 (1.10g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 344.2/Rt (分) 1.18 (分析条件A)

[0291] b) (1S, 3S, 4R) -2-(tert-ブトキシカルボニル) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボン酸 (参考例13) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -5-メチリ

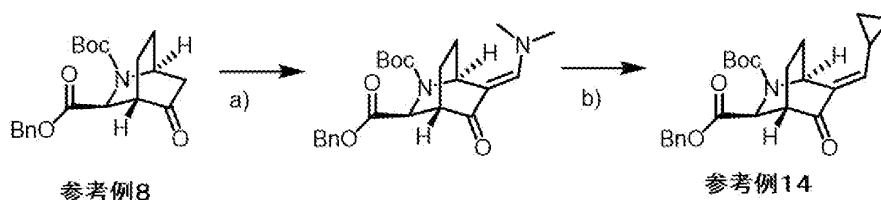
デン-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1. 10 g) を用い、参考例9と同様の方法にて、表題化合物 (0. 69 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 254.3/Rt (分) 0.82 (分析条件A)

[0292] 参考例14 :

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) -6-(シクロプロピルメチリデン)-5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

[化36]



[0293] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) -6-[(ジメチルアミノ)メチリデン]-5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (33. 8 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (180 mL) 溶液にBredereck試薬 (32. 8 g) を加え、100℃で2時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、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) により精製し、表題化合物の粗生成物 (39. 0 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 415.4/Rt (分) 0.95 (分析条件A)

[0294] b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) -6-(シクロプロピルメチリデン)-5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (参考例14) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) -6-

〔(ジメチルアミノ)メチリデン〕-5-オキソ-2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-2,3-ジカルボキシレート (39.0 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、シクロプロピルマグネシウムブロミド (0.5 mol/L テトラヒドロフラン溶液、245 mL) を滴下し、室温で 6 時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、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) により精製し、表題化合物 (32.3 g) を得た。

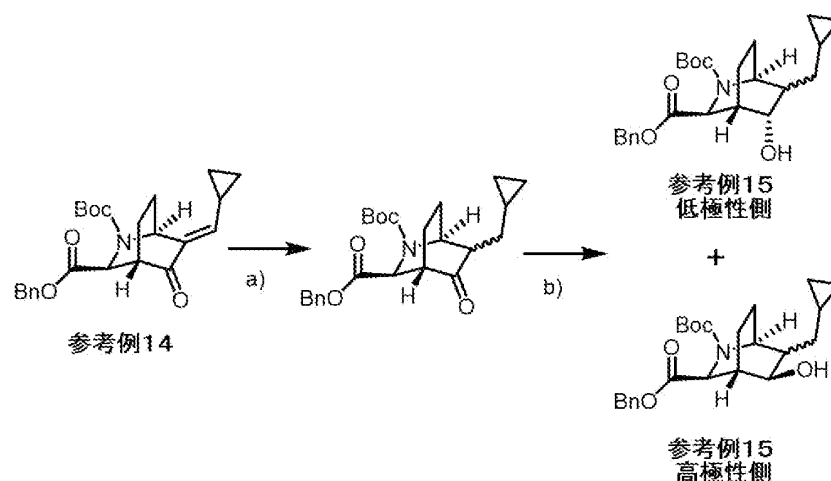
LC-MS;  $[M+H]^+$  412.4 /  $R_t$  (分) 1.16 (分析条件 A)

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.39–7.27 (5H, m), 5.91 (1H, t,  $J = 11.0$  Hz), 5.38–5.04 (3H, m), 4.50–4.36 (1H, m), 2.90–2.76 (1H, m), 2.37–2.22 (1H, m), 1.82–1.59 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.09–0.95 (2H, m), 0.73–0.58 (2H, m).

[0295] 参考例 15:

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S)-6-(シクロプロピルメチル)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-2,3-ジカルボキシレート

[化37]



[0296] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S)-6-(シ

クロプロピルメチル)－5－オキソ－2－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－2, 3－ジカルボキシレートの製造

3－ベンジル 2－t e r t－ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 6 E)－6－(シクロプロピルメチリデン)－5－オキソ－2－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－2, 3－ジカルボキシレート (32. 3 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、銅 (I) ヒドリド (トリフェニルホスフィン) ヘキサマー (38. 5 g) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。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) により精製し、立体異性体混合物として表題化合物 (23. 2 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 414.1/Rt (分) 1.22 (分析条件A)

[0297] b) 3－ベンジル 2－t e r t－ブチル (1 S, 3 S, 4 S)－6－(シクロプロピルメチル)－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－2, 3－ジカルボキシレート (参考例15) の製造

3－ベンジル 2－t e r t－ブチル (1 S, 3 S, 4 S)－6－(シクロプロピルメチル)－5－オキソ－2－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－2, 3－ジカルボキシレート (23. 2 g) のメタノール (200 mL) 溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (2. 12 g) を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、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) により精製し、表題化合物の低極性側の立体異性体混合物 (9. 3 g) と、高極性側の立体異性体混合物 (10. 2 g) を得た。

低極性側の立体異性体混合物：3－ベンジル 2－t e r t－ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S)－6－(シクロプロピルメチル)－5－ヒドロキシ－2－アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン－2, 3－ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 416.1/Rt (分) 1.13 (分析条件A)

高極性側の立体異性体混合物：3－ベンジル 2－t e r t－ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R)－6－(シクロプロピルメチル)－5－ヒドロキシ－

2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート  
LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 416.1/Rt (分) 1.01 (分析条件 A)

[0298] 参考例 16 :

(1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル)  
- 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2  
. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

参考例 17 :

(1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル)  
- 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2  
. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

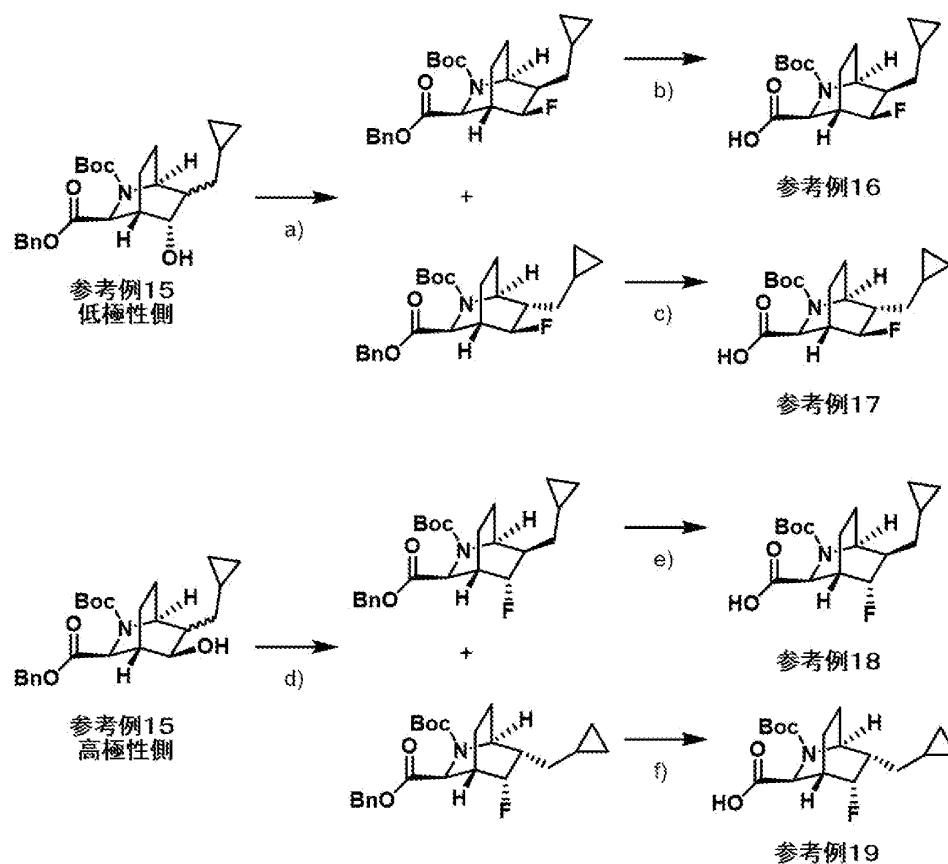
参考例 18 :

(1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル)  
- 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2  
. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

参考例 19 :

(1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル)  
- 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2  
. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

[化38]



[0299] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6-(シクロプロピルメチル) - 5-フルオロ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート及び3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6-(シクロプロピルメチル) - 5-フルオロ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

参考例15の生成物の低極性側の立体異性体混合物である3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5S) - 6-(シクロプロピルメチル) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (9.3g) のジクロロメタン (80mL) 溶液を0℃に冷却し、(ジエチルアミノ) サルファートリフルオリド (5.91mL)

を加え、室温で終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、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）により精製し、3-ベンジル 2-*tert*-ブチル（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*）-6-（シクロプロピルメチル）-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3-ジカルボキシレート（3.6 g）と3-ベンジル 2-*tert*-ブチル（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*）-6-（シクロプロピルメチル）-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3-ジカルボキシレート（3.7 g）を得た。

3-ベンジル 2-*tert*-ブチル（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*）-6-（シクロプロピルメチル）-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 418.4/Rt（分） 1.29（分析条件A）

3-ベンジル 2-*tert*-ブチル（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*S*）-6-（シクロプロピルメチル）-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 418.4/Rt（分） 1.35（分析条件A）

[0300] b)（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*）-2-（*tert*-ブトキシカルボニル）-6-（シクロプロピルメチル）-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸（参考例16）の製造

3-ベンジル 2-*tert*-ブチル（1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*, 6*R*）-6-（シクロプロピルメチル）-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2, 3-ジカルボキシレート（3.6 g）とギ酸アンモニウム（5.4 g）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液に、水酸化パラジウム／炭素（1.2 g）を加え、3時間加熱還流した。反応液を室温に冷却した後、セライト濾過し、濾液を減圧濃縮することで、表題化合物（2.8 g）を得た。

LC-MS; [M-H]<sup>-</sup> 326.4/Rt (分) 0.95 (分析条件 A)

[0301] c) (1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボン酸 (参考例 17) の製造

3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレート (108 mg) を用い、参考例 16 の工程 b) と同様の方法にて、表題化合物の粗生成物 (108 mg) を得た。

LC-MS; [M-H]<sup>-</sup> 326.4/Rt (分) 0.95 (分析条件 A)

[0302] d) 3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレート及び 3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレートの製造

参考例 15 の生成物の高極性側の立体異性体混合物である 3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレート (363 mg) を用い、参考例 16 の工程 a) と同様の方法にて、3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレート (86 mg) と 3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレート (152 mg) を得た。

3 - ベンジル 2 - tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - フルオロ - 2 - アザビシクロ [2. 2

. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 418.4/Rt (分) 1.27 (分析条件 A)

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) -  
6-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ [2. 2

. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 418.4/Rt (分) 1.29 (分析条件 A)

[0303] e) (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R) -2-(tert-ブトキシカルボ  
ニル)-6-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ

[2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸 (参考例 18) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 R)  
-6-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ [2.

2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (82 mg) を用い、参考  
例 16 の工程 b) と同様の方法にて、表題化合物の粗生成物 (73 mg) を  
得た。

LC-MS; [M-H]<sup>-</sup> 326.4/Rt (分) 0.94 (分析条件 A)

[0304] f) (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) -2-(tert-ブトキシカルボ  
ニル)-6-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ

[2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸 (参考例 19) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S)  
-6-(シクロプロピルメチル)-5-フルオロ-2-アザビシクロ [2.

2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (147 mg) を用い、参  
考例 16 の工程 b) と同様の方法にて、表題化合物の粗生成物 (140 mg  
) を得た。

LC-MS; [M-H]<sup>-</sup> 326.3/Rt (分) 0.95 (分析条件 A)

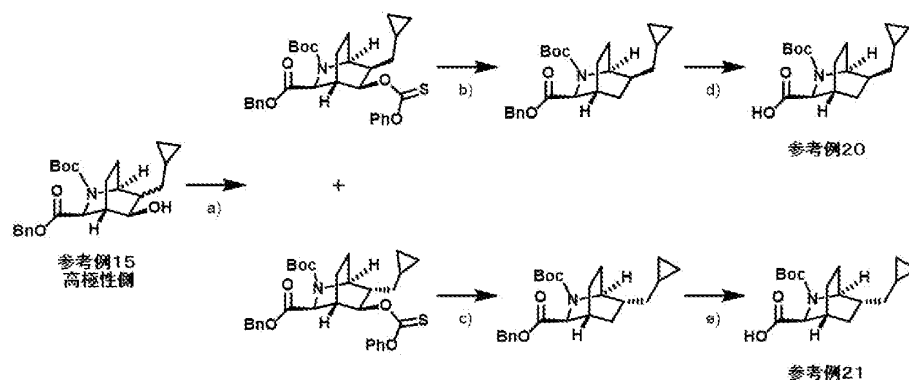
[0305] 参考例 20 :

(1 S, 3 S, 4 R, 6 S) -2-(tert-ブトキシカルボニル)-6  
-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-  
3-カルボン酸

参考例 21 :

(1 S, 3 S, 4 R, 6 R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸

[化39]



[0306] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート及び3-ベンジル 2-tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

参考例15の生成物の高極性側の立体異性体混合物である3-ベンジル 2-tert-ブチル (1 S, 3 S, 4 S, 5 R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - ヒドロキシ - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (7.3 g) のアセトニトリル (50 mL) 溶液を0℃に冷却し、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (8.6 g) とフェニルクロロチオホルメート (4.74 mL) を加え、50℃で12時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾去後、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

より精製し、3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの粗生成物 (1. 80 g) 及び3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの粗生成物 (7. 90 g) を得た。

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 552.2/Rt (分) 1.42 (分析条件A)

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 552.2/Rt (分) 1.45 (分析条件A)

[0307] b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5 - [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (1. 80 g) のトルエン (50 mL) 溶液を0℃に冷却し、トリス (トリメチルシリル) シラン (5. 03 mL) と2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (0. 11 g) を加え、50℃で5時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。

。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾去後、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）により精製し、表題化合物（0.80g）を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 400.2/Rt (分) 1.38 (分析条件A)

[0308] c) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-5-[(フェノキシカルボノチオイル)オキシ]-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート (7.90g) を用い、参考例20の工程b)と同様の方法にて、表題化合物 (5.50g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 400.2/Rt (分) 1.40 (分析条件A)

[0309] d) (1S, 3S, 4R, 6S)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸 (参考例20) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート (5.50g) を用い、参考例16の工程b)と同様の方法にて、表題化合物 (3.90g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 310.2/Rt (分) 1.02 (分析条件A)

[0310] e) (1S, 3S, 4R, 6R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸 (参考例21) の製造

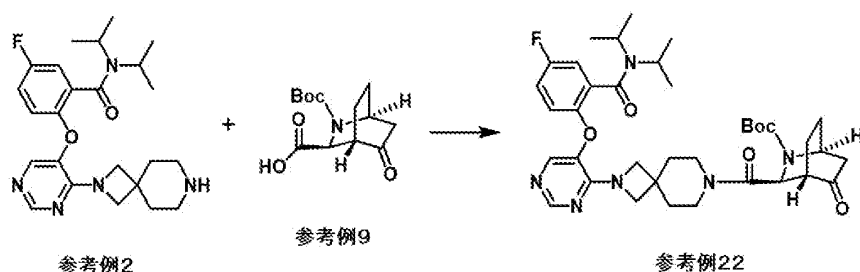
3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート (1.20g) を用い、参考例16の工程b)と同様の方法にて、表題化合物 (980mg) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 310.2/Rt (分) 1.04 (分析条件A)

[0311] 参考例 22 :

*tert*-ブチル (1*S*, 3*S*, 4*S*)-3-[2-(5-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェノキシ}ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル]-5-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート

[化40]



参考例2で得られた2-{[4-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリミジン-5-イル]オキシ}-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(164mg)のクロロホルム(2mL)溶液に、参考例9で得られた(1*S*, 3*S*, 4*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸(100mg)、WSCl·HCl(85mg)、HOBt(68mg)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.13mL)を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥した後、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)により精製し、表題化合物(245mg)を得た。

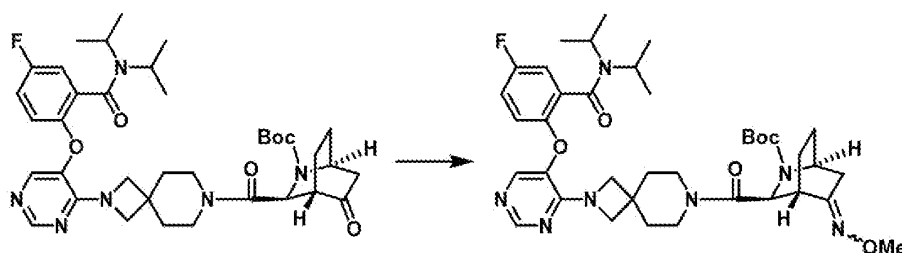
LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 693.2/Rt (分) 0.97 (分析条件A)

[0312] 参考例 23 :

*tert*-ブチル (1*S*, 3*S*, 4*S*)-3-[2-(5-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェノキシ}ピリミジン

－４－イル）－２，７－ジアザスピロ〔３．５〕ノナン－７－カルボニル]  
 －５－（メトキシミノ）－２－アザビシクロ〔２．２．２〕オクタン－２  
 －カルボキシレート

[化41]



参考例22

参考例23

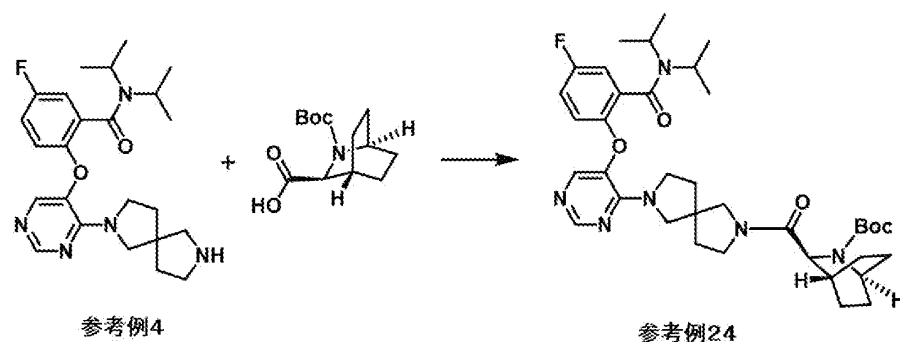
参考例22で得られたtert-ブチル（1S, 3S, 4S）-3-〔2-（5-〔2-〔ジ（プロパン-2-イル）カルバモイル〕-4-フルオロフェノキシ〕ピリミジン-4-イル）-2, 7-ジアザスピロ〔3. 5〕ノナン-7-カルボニル〕-5-オキソ-2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン-2-カルボキシレート（100mg）のエタノール（1mL）および水（2mL）溶液に、O-メチルヒドロキシルアミン塩酸塩（24mg）と酢酸ナトリウム（35mg）を加え、75℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去することで、表題化合物（89mg）を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 722.6/Rt（分） 0.98（分析条件A）

[0313] 参考例24：

tert-ブチル（1R, 3S, 4R）-3-〔7-（5-〔2-〔ジ（プロパン-2-イル）カルバモイル〕-4-フルオロフェノキシ〕ピリミジン-4-イル）-2, 7-ジアザスピロ〔4. 4〕ノナン-2-カルボニル〕-2-アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン-2-カルボキシレート

[化42]



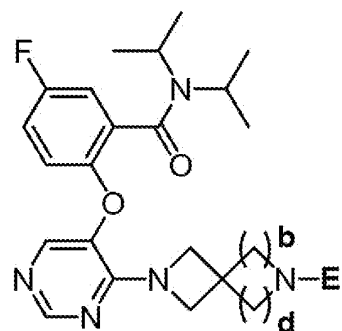
参考例4で得られた2- { [4- (2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル) ピリミジン-5-イル] オキシ} -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド (122 mg) と購入可能な (1S, 3S, 4R) -2- (tert-ブトキシカルボニル) -2-アザビスクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボン酸 (85 mg) を用い、参考例22と同様の方法にて、表題化合物 (100 mg) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 679.0 / Rt (分) 1.89 (分析条件B)

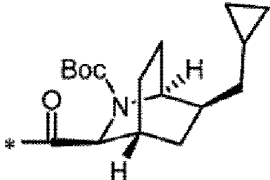
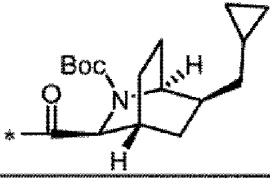
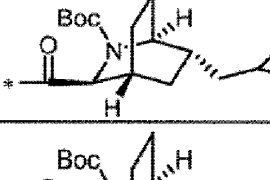
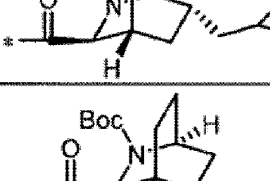
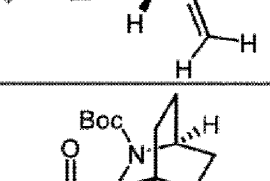
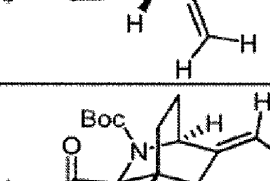
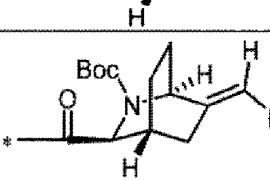
[0314] 参考例25～40:

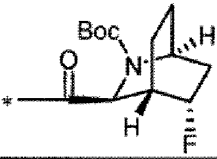
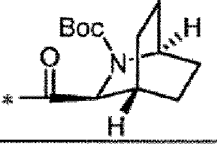
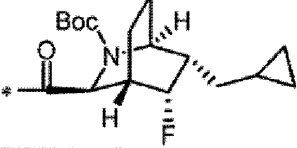
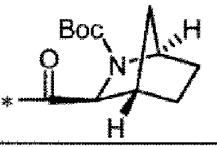
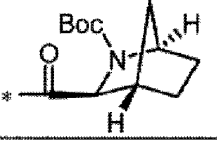
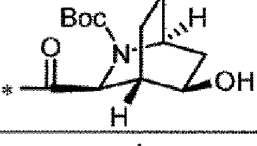
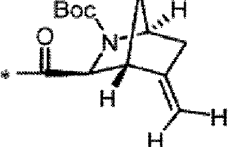
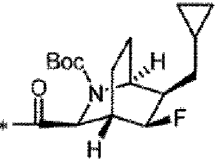
対応する原料化合物を用いて参考例22に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例25～40の化合物を得た。

[化43]



[表1]

| 参考例 | b | d | E                                                                                   | LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> /Rt(min)<br>(分析条件) |
|-----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| 25  | 2 | 2 |    | 733.4/2.07<br>(分析条件B)                        |
| 26  | 1 | 1 |    | 705.3/1.11<br>(分析条件A)                        |
| 27  | 2 | 2 |   | 733.2/1.19<br>(分析条件A)                        |
| 28  | 1 | 1 |  | 705.2/1.11<br>(分析条件A)                        |
| 29  | 2 | 2 |  | 691.2/1.18<br>(分析条件A)                        |
| 30  | 1 | 1 |  | 663.2/1.03<br>(分析条件A)                        |
| 31  | 2 | 2 |  | 691.3/1.02<br>(分析条件A)                        |
| 32  | 1 | 1 |  | 663.3/1.04<br>(分析条件A)                        |

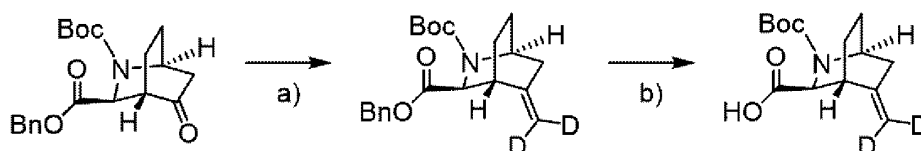
|    |   |   |                                                                                     |                       |
|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| 33 | 1 | 1 |    | 669.4/1.09<br>(分析条件A) |
| 34 | 1 | 1 |    | 651.3/1.00<br>(分析条件A) |
| 35 | 2 | 2 |    | 751.3/1.45<br>(分析条件A) |
| 36 | 1 | 1 |    | 637.2/1.15<br>(分析条件A) |
| 37 | 2 | 2 |   | 665.3/1.15<br>(分析条件A) |
| 38 | 2 | 2 |  | 695.3/0.92<br>(分析条件A) |
| 39 | 2 | 2 |  | 677.2/1.63<br>(分析条件B) |
| 40 | 2 | 2 |  | 751.4/2.06<br>(分析条件B) |

## [0315] 参考例 4 1 :

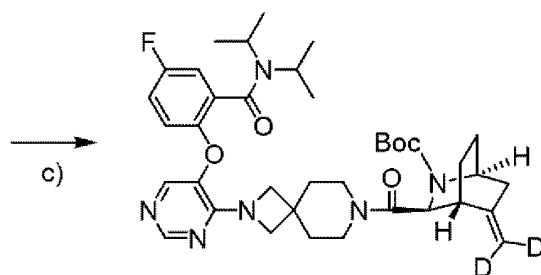
tert-ブチル (1S, 3S, 4R) -3-[2-(5-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェノキシ}ピリミジン-4-イル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボニル]

－5－( $^2\text{H}_2$ )メチリデン－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－2  
－カルボキシレート

[化44]



参考例12



参考例41

[0316] a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R)－5－( $^2\text{H}_2$ )メチリデン－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－2, 3-ジカルボキシレートの製造

( $^2\text{H}_3$ )メチル(トリフェニル)ホスファニウムヨード(2.83g)のTHF(14mL)懸濁液に、 $-78^\circ\text{C}$ にてn-ブチルリチウム(1.57mol/Lヘキサン溶液、3.54mL)を滴下し、 $0^\circ\text{C}$ で1.5時間攪拌した。再び $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S)－5-オキソ－2－アザビシクロ[2.2.2]オクタン－2, 3-ジカルボキシレート(1.0g)を少しずつ加え、5時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、飽和塩化アンモニウム水を加えてクエンチし。酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥後、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)により精製し、表題化合物(0.46g)を得た。

LC-MS;  $[\text{M}+\text{H}]^+$  360.4/Rt(分) 1.22(分析条件A)

[0317] b) (1 S, 3 S, 4 R) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 5 - ( $^2\text{H}_2$ ) メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボン酸の製造

3 - ベンジル 2 - t e r t - ブチル (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - ( $^2\text{H}_2$ ) メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2, 3 - ジカルボキシレートのメタノール (10 mL) 溶液に、水酸化ナトリウム水溶液 (5 mol/L, 1.8 mL) 及び水 2 mL を加え、50°C で4時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、メタノールを減圧留去したのち、得られた水溶液をクロロホルムで抽出した。水層を 1 mol/L 塩酸を加えて酸性化し、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去することで、表題化合物 (0.31 g) を得た。得られた化合物は精製を行わず、次の反応に用いた。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 270.2/Rt (分) 0.89 (分析条件 A) <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$ : 12.60 (1H, br s), 4.17-3.95. (total 2H, m), 2.74-2.60 (total 1H, m), 2.60-2.43 (total 1H, m), 2.34-2.23 (total 1H, m), 1.94-1.54 (total 3H, m), 1.54-1.41 (total 1H, m), 1.41-1.19 (total 9H, m).

[0318] c) t e r t - ブチル (1 S, 3 S, 4 R) - 3 - [2 - (5 - {2 - [ジ(プロパン - 2 - イル) カルバモイル] - 4 - フルオロフェノキシ} ピリミジン - 4 - イル) - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - カルボニル] - 5 - ( $^2\text{H}_2$ ) メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 2 - カルボキシレート (参考例 41) の製造

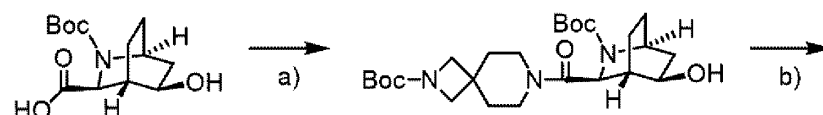
(1 S, 3 S, 4 R) - 2 - (t e r t - ブトキシカルボニル) - 5 - ( $^2\text{H}_2$ ) メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボン酸 (36 mg) を用いて、参考例 22 に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (80 mg) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 693.6/Rt (分) 0.99 (分析条件 A)

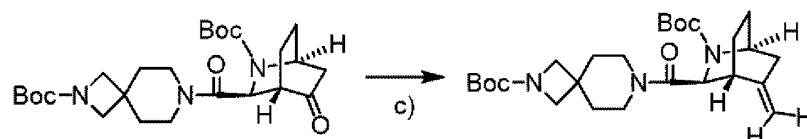
[0319] 参考例 42 :

*tert*-ブチル 7-[(1*S*, 3*S*, 4*R*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート

[化45]



参考例5



参考例42

[0320] a) *tert*-ブチル 7-[(1*S*, 3*S*, 4*S*, 5*R*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレートの製造

参考例5で得られた化合物(20.0g)のジクロロメタン(200mL)溶液に、室温下、*tert*-ブチル 2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(18.4g)、WSCl・HCl(18.4g)、HOBt(13.0g)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(16.7mL)を加え、室温で一終夜攪拌した。反応液にクロロホルムを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥後、これを濾去した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をジイソプロピルエーテル/ヘキサン(1/1)で晶析させることで、表題化合物(33.9g)を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 480.1/Rt(分) 0.83(分析条件A)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 4.48 and 4.39(total 1H, each m), 4.27-4.302(total 2H, m), 3.73-3.25(total 9H, m), 2.41 and 2.32(total 1H, each m),

2.15 (1H, br m), 1.98-1.51 (total 10H, m), 1.46-1.42 (total 13H, m), 1.39-1.36 (5H, m).

[0321] b) *tert*-ブチル 7-[ (1S, 3S, 4S) -2-(*tert*-ブトキシカルボニル) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレートの製造

塩化オキザリル (8.94 mL) のジクロロメタン (300 mL) 溶液に、窒素雰囲気下、ジメチルスルホキシド (11.1 mL) を -78°C にて滴下して加え、-78°C で30分攪拌した。*tert*-ブチル 7-[ (1S, 3S, 4S, 5R) -2-(*tert*-ブトキシカルボニル) -5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート (25.0 g) のジクロロメタン (100 mL) 溶液を -65°C 以下で滴下して加え、-78°C でさらに1時間攪拌した。トリエチルアミン (36.3 mL) を -78°C で滴下して加え、室温に戻し、さらに30分攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和食塩水で順に洗浄し、得られた有機層に無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、これを濾去した。溶媒を減圧留去し、残渣をヘキサンで晶析させることで、表題化合物 (22.5 g) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 478.1/Rt (分) 0.90 (分析条件A)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.79 and 4.73 (total 1H, each m), 4.70 and 4.55 (total 1H, each m), 3.74-3.25 (total 8H, m), 2.67-2.29 (total 4H, m), 2.01-1.50 (total 7H, m), 1.50-1.41 (total 12H, m), 1.39 (6H, s).

[0322] c) *tert*-ブチル 7-[ (1S, 3S, 4R) -2-(*tert*-ブトキシカルボニル) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-カルボキシレート (参考例42) の製造

メチル (トリフェニル) ホスファニウムブロミド (25.2 g) のTHF

(300 mL) 懸濁液に、氷冷下、カリウム *tert*-ブトキシド (7.9 g) を加え、1 時間攪拌した。反応液に、*tert*-ブチル 7-[(1*S*, 3*S*, 4*S*)-2-(*tert*-ブトキシカルボニル)-5-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート (22.5 g) を加え、室温で 2 時間攪拌した。メチル (トリフェニル) ホスファニウムブロミド (8.4 g) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (2.6 g) を追加し、室温でさらに 1 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムを加えて乾燥した後、これを濾去した。溶媒を減圧留去し、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) で精製し、表題化合物 (24.2 g) を得た。

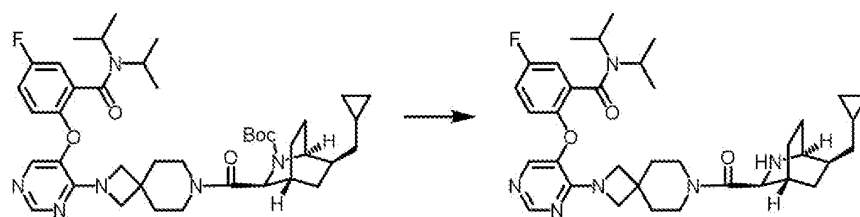
LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 476.1/Rt (分) 1.09 (分析条件 A)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.94 (1H, br s), 4.78 (1H, m), 4.57 and 4.50 (total 1H, each m), 4.38 and 4.23 (total 1H, each br s), 3.77-3.26 (total 8 H, m), 2.67-2.49 (total 1H, m), 2.47 and 2.41 (total 1H, each m), 2.38-2.27 (total 1H, m), 2.26-2.13 (total 1H, m), 1.98-1.47 (total 7H, m), 1.47-1.39 (total 12H, m), 1.37 (6H, s).

[0323] 実施例 1 :

2-[(4-{7-[(1*S*, 3*S*, 4*R*, 6*S*)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

[化46]



参考例25

実施例1

参考例25で得られたtert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 3 - [2 - (5 - {2 - [ジ (プロパン-2-イル) カルバモイル] - 4 - フルオロフェノキシ} ピリミジン-4-イル) - 2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-7-カルボニル] - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-カルボキシレート (62 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に、TFA (1 mL) を室温に加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をアミン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) にて精製し表題化合物 (28 mg) を得た。

LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 633.4 / Rt (分) 1.64 (分析条件B)

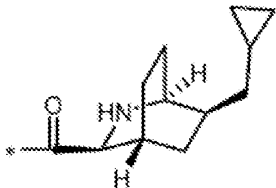
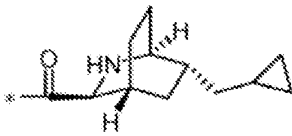
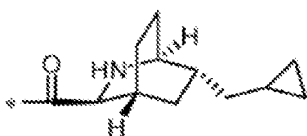
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.39 (1H, s), 7.80 (1H, d, J = 3.1 Hz), 7.02-6.95 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.96-3.86 (3H, m), 3.79 (1H, m), 3.67-3.46 (3H, m), 3.30 (2H, brs), 2.85 (1H, brs), 2.16 (1H, m), 2.03 (1H, m), 1.80-1.59 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.48 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.39-1.23 (4H, m), 1.16-1.08 (7H, m), 0.88 (1H, m), 0.68 (1H, m), 0.45-0.37 (2H, m), 0.08-0.03 (2H, m).

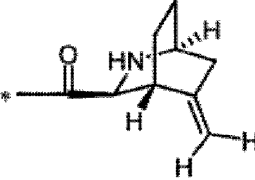
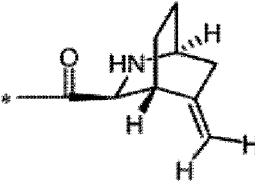
[0324] 実施例2 :

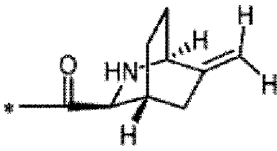
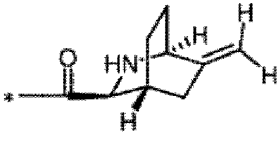
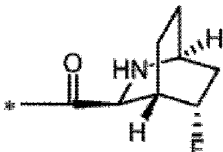
2 - [ (4 - {7 - [ (1R, 3S, 4R) - 2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] - 2, 7-ジアザスピロ [4. 4] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] - 5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド

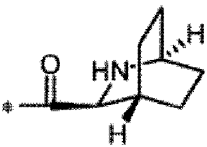
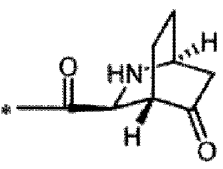
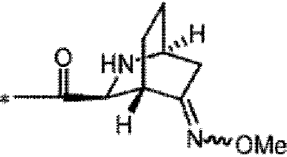


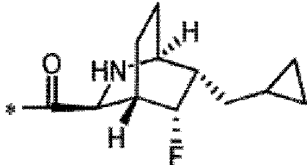
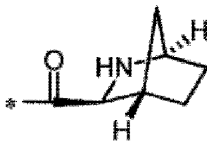
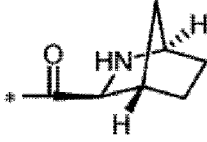
[表2]

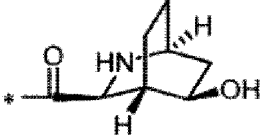
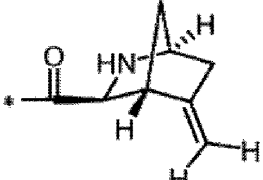
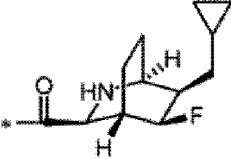
| 実施例 | b | d | E                                                                                   | LC-MS; [M+H] <sup>+</sup> 又は [M+2H] <sup>2+</sup> /Rt (min) (分析条件)<br><sup>1</sup> H-NMR : Chemical Shift                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 3   | 1 | 1 |    | 605.3/1.60 (分析条件B)<br><sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.03-6.99 (1H, m), 4.36-4.24 (5H, m), 4.04-4.01 (2H, m), 3.67-3.50 (3H, m), 3.31 (4H, brs), 2.62 (1H, brs), 1.93-1.90 (2H, m), 1.67 (1H, brs), 1.44-1.23 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.99 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.67-0.61 (1H, m), 0.38-0.36 (2H, m), 0.01-0.00 (2H, m). |
| 4   | 2 | 2 |  | 633.4/1.62 (分析条件B)<br><sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.39 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.80 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.01-6.96 (2H, m), 6.74 (1H, m), 4.03 (2H, m), 3.93-3.88 (2H, m), 3.82-3.75 (2H, m), 3.67-3.45 (3H, m), 3.30 (2H, brs), 2.88 (1H, brs), 1.95-1.83 (2H, m), 1.78-1.26 (16H, m), 1.14-1.08 (6H, m), 0.90-0.85 (2H, m), 0.70 (1H, m), 0.43-0.37 (2H, m), 0.08-0.03 (2H, m).                                                                                  |
| 5   | 1 | 1 |  | 605.4/1.60 (分析条件B)<br><sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.00-6.96 (2H, m), 6.69 (1H, m), 4.47-4.06 (8H, m), 3.77 (1H, m), 3.51-3.45 (2H, m), 2.80 (1H, m), 1.96-1.26 (16H, m), 1.14-1.08 (6H, m), 0.89-0.85 (2H, m), 0.68 (1H, m), 0.43-0.37 (2H, m), 0.04 (2H, m).                                                                                                                                               |

|   |   |   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6 | 2 | 2 |    | <p>591.2/0.73 (分析条件A)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 8.25 (1H, s), 7.71 (1H, d, <math>J = 4.3</math> Hz), 7.22–7.17 (2H, m), 7.01 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.69 (1H, s), 3.93 (2H, br s), 3.85 (1H, brs), 3.83 (2H, brs), 3.66 (1H, m), 3.57–3.46 (2H, m), 3.37 (1H, m), 3.26 (2H, brs), 2.97 (1H, d, <math>J = 3.0</math> Hz), 2.43 (1H, br m), 2.33 (1H, brm), 2.27 (1H, brs), 2.22 (1H, dd, <math>J = 2.1, 16.8</math> Hz), 1.70 (2H, brm), 1.63 (3H, brm), 1.57–1.49 (1H, m), 1.41–1.37 (5H, m), 1.31 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.06 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.97 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz).</p> |
| 7 | 1 | 1 |  | <p>282.6/0.87 (分析条件A)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (DMSO-<math>\text{D}_6</math>) <math>\delta</math>: 8.29 (1H, d, <math>J = 2.4</math> Hz), 7.76 (1H, d, <math>J = 7.3</math> Hz), 7.24–7.20 (2H, m), 7.05–7.02 (1H, m), 4.89 (1H, s), 4.69 (1H, s), 4.37–4.26 (5H, m), 4.10–4.05 (2H, m), 3.70–3.66 (1H, m), 3.55–3.51 (2H, m), 3.32 (4H, brs), 2.96 (1H, s), 2.42–2.22 (2H, m), 1.68–1.61 (2H, m), 1.44 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.40–1.25 (2H, m), 1.34 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.09 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.99 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.88–0.84 (1H, m).</p>                                                                  |

|    |   |   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 8  | 2 | 2 |    | <p>591.2/0.73 (分析条件A)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.26 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.26-7.17 (2H, m), 7.07-6.99 (1H, m), 4.80 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 4.04-3.90 (2H, m), 3.90-3.81 (2H, m), 3.79 (1H, s), 3.72-3.60 (1H, m), 3.55-3.27 (5H, m), 3.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 2.55-2.42 (3H, m), 2.36-2.24 (1H, m), 1.87 (1H, s), 1.81-1.55 (5H, m), 1.53-1.37 (5H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.07 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz).</p> |
| 9  | 1 | 1 |   | <p>563.6/1.51 (分析条件B)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.29 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.24-7.19 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 4.77 (1H, s), 4.62 (1H, s), 4.43-4.23 (5H, m), 4.06-4.02 (2H, m), 3.70-3.49 (3H, m), 3.32 (4H, brs), 3.13 (1H, s), 2.38-2.28 (2H, m), 1.96 (1H, s), 1.80-1.72 (1H, m), 1.54-1.34 (3H, m), 1.44 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 1.00 (3H, d, J = 6.7 Hz).</p>                     |
| 10 | 1 | 1 |  | <p>285.2/0.70 (分析条件A)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 5.00-4.96 (0.5H, m), 4.85-4.80 (0.5H, m), 4.34-4.24 (5H, m), 4.09-4.03 (2H, m), 3.75 (1H, s), 3.69-3.50 (2H, m), 3.31 (2H, brs), 2.88 (1H, s), 2.06-1.98 (2H, m), 1.77-1.64 (1H, m), 1.52-1.24 (4H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (1H, d, J = 6.1 Hz), 0.99 (3H, d, J = 4.9 Hz).</p>       |

|    |   |   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 11 | 1 | 1 |    | <p>276.7/ 0.66 (分析条件A)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (<math>\text{DMSO}-d_6</math>) <math>\delta</math>: 8.28 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.24-7.20 (2H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 4.39-4.23 (6H, m), 4.08-4.02 (2H, m), 3.70-3.66 (1H, m), 3.54-3.51 (2H, m), 3.41-3.32 (2H, m), 2.74 (1H, s), 1.70-1.33 (9H, m), 1.43 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.33 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.11-1.08 (1H, m), 1.08 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.99 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz)</p> |
| 12 | 2 | 2 |    | <p>297.1/0.46 (分析条件A)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 8.33 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.95-6.90 (2H, m), 6.72-6.66 (1H, m), 4.40-4.26 (1H, m), 4.11-3.53 (7H, m), 3.50-3.37 (2H, m), 3.29-3.12 (2H, m), 3.05-2.84 (1H, m), 2.50-2.21 (3H, m), 2.11-1.97 (1H, m), 1.90-1.54 (7H, m), 1.47 (3H, d, <math>J = 6.1</math> Hz), 1.42 (3H, d, <math>J = 6.1</math> Hz), 1.16-0.99 (6H, m).</p>                                                         |
| 13 | 2 | 2 |  | <p>622.4/0.53 (分析条件A)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (<math>\text{CDCl}_3</math>) <math>\delta</math>: 8.37 (1H, s), 7.78 (1H, s), 7.02-6.92 (2H, m), 6.76-6.68 (1H, m), 4.21 (1H, s), 4.13-3.66 (9H, m), 3.56-3.41 (3H, m), 3.39-3.22 (2H, m), 2.93-2.82 (1H, m), 2.58-2.41 (2H, m), 2.02-1.89 (1H, m), 1.89-1.59 (7H, m), 1.59-1.40 (7H, m), 1.20-1.04 (6H, m).</p>                                                                                                                         |

|    |   |   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 14 | 2 | 2 |    | <p>651.5/0.57 (分析条件A)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 8.31 (1H, s), 7.77 (1H, s), 7.31-7.23 (2H, m), 7.12-7.05 (1H, m), 5.09-4.89 (1H, m), 4.11-3.85 (6H, m), 3.77-3.65 (1H, m), 3.61-3.44 (3H, m), 3.41-3.23 (3H, m), 2.92 (1H, s), 2.10-1.95 (2H, m), 1.86-1.26 (15H, m), 1.12 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.82-0.71 (1H, m), 0.51-0.36 (2H, m), 0.18-0.01 (2H, m).</p> |
| 15 | 1 | 1 |    | <p>537.4/1.48 (分析条件B)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.23-7.19 (2H, m), 7.03-7.00 (1H, m), 4.39-4.22 (5H, m), 4.01-3.98 (2H, m), 3.69-3.51 (2H, m), 3.35-3.31 (4H, m), 3.06 (1H, s), 2.42 (1H, s), 1.47-0.99 (8H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.03 (3H, d, J = 6.7 Hz).</p>                               |
| 16 | 2 | 2 |  | <p>565.7/1.58 (分析条件B)</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ : 8.28 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.26-7.21 (2H, m), 7.05-7.02 (1H, m), 3.98-3.38 (12H, m), 2.53 (1H, s), 1.78-1.58 (8H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.35-1.33 (2H, s), 1.34 (3H, d, J = 6.7 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.7 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.7 Hz).</p>                                                                                  |

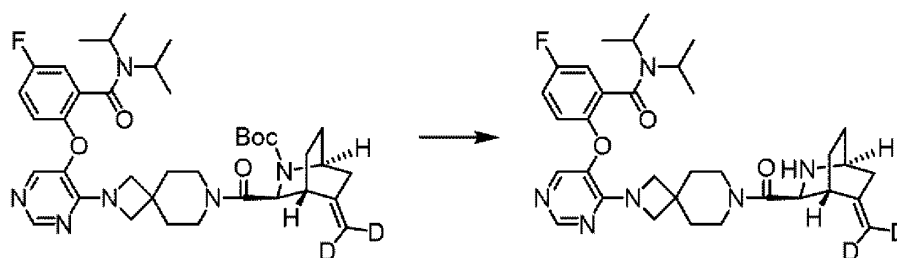
|    |   |   |                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----|---|---|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 17 | 2 | 2 |    | <p>595.2/1.47 (分析条件B)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (<math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 8.28 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.25–7.22 (2H, m), 7.06–7.04 (1H, m), 4.67 (s, 1H), 4.01–3.86 (5H, m), 3.74 (1H, s), 3.73–3.62 (1H, m), 3.32–3.30 (4H, m), 2.78 (1H, s), 2.10–2.04 (1H, m), 1.80–1.48 (6H, m), 1.44–1.40 (1H, m), 1.43 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.34 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.26–1.18 (2H, s), 1.08 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.98 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz)</p>                                                                              |
| 18 | 2 | 2 |   | <p>577.0/1.56 (分析条件B)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (<math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 8.28 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.25–7.21 (2H, m), 7.05–7.04 (1H, m), 5.01 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.87–3.85 (2H, m), 3.71–3.64 (1H, m), 3.55–3.48 (3H, m), 3.39–3.31 (5H, m), 2.86 (1H, s), 2.14–1.98 (2H, m), 1.77–1.65 (4H, m), 1.43 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.35–1.32 (3H, m), 1.34 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.08 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.98 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.86–0.85 (1H, m).</p>                                                          |
| 19 | 2 | 2 |  | <p>651.4/1.67 (分析条件B)</p> <p><math>^1\text{H-NMR}</math> (<math>\text{DMSO-}d_6</math>) <math>\delta</math>: 8.27 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.25–7.21 (2H, m), 7.07–7.03 (1H, m), 4.55 (s, 1H), 4.42 (s, 1H), 4.03–3.85 (5H, m), 3.70–3.65 (1H, m), 3.53–3.49 (1H, m), 3.26–3.24 (2H, m), 2.81 (1H, s), 2.04–1.94 (2H, m), 1.71–1.65 (2H, m), 1.43 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.42–1.32 (2H, m), 1.34 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 1.19–1.17 (1H, m), 1.08 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.98 (3H, d, <math>J = 6.7</math> Hz), 0.86–0.85 (1H, m), 0.44–0.42 (2H, m), 0.08–0.04 (2H, m).</p> |

## [0326] 実施例 20 :

5-フルオロ-2-[ (4-{7-[ (1S, 3S, 4R) -5-( $^2\text{H}_2$ )  
メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]

－2，7－ジアザスピロ〔3.5〕ノナン－2－イル}ピリミジン－5－イル)オキシ]－N，N－ジ(プロパン－2－イル)ベンズアミド

[化49]



参考例41

実施例20

参考例41で得られたtert-ブチル(1S, 3S, 4R)－3－[2－(5－{2－[ジ(プロパン－2－イル)カルバモイル]－4－フルオロフェノキシ}ピリミジン－4－イル)－2，7－ジアザスピロ〔3.5〕ノナン－7－カルボニル]－5－(2H<sub>2</sub>)メチリデン－2－アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン－2－カルボキシレート(80mg)を用い、実施例1と同様の方法にて、表題化合物(23mg)を得た。

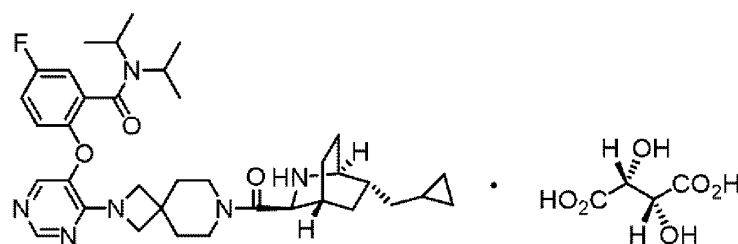
LC-MS; [M+H]<sup>+</sup> 593.6/Rt(分) 0.70(分析条件A)

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 8.27(1H, s), 7.73(1H, d, J = 4.1 Hz), 7.26-7.16(2H, m), 7.03(1H, m), 4.05-3.90(total 3H, brs), 3.87(2H, m), 3.67(1H, m), 3.57-3.45(2H, m), 3.45-3.19(total 3H, m), 3.07(1H, s), 2.52(1H, brs), 2.33(1H, brs), 2.27(1H, dd, J = 2.5, 17.1 Hz), 1.79-1.60(total 5H, brm), 1.55(1H, m), 1.48-1.37(5H, m), 1.33(3H, d, J = 6.9 Hz), 1.07(3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98(3H, d, J = 6.4 Hz).

[0327] 実施例21：

2－[(4－{7－[(1S, 3S, 4R, 6R)－6－(シクロプロピルメチル)－2－アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン－3－カルボニル]－2，7－ジアザスピロ〔3.5〕ノナン－2－イル}ピリミジン－5－イル)オキシ]－5－フルオロ－N，N－ジ(プロパン－2－イル)ベンズアミド 1L(+)－酒石酸塩

[化50]



## 実施例21

実施例4の化合物（0.50g）の酢酸エチル／エタノール（10／1、11mL）溶液にL（+）-酒石酸（0.11g）を加え室温で3日間攪拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより表題化合物（0.54g）を結晶（Ⅰ形晶）として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.26–7.18 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 3.96 (2H, br s), 3.91–3.80 (total 4H, m), 3.67 (1H, m), 3.57–3.43 (3H, m), 3.38 (2H, br s), 3.29 (1H, br s), 1.94 (1H, br s), 1.91–1.78 (3H, m), 1.70 (4H, br m), 1.62–1.20 (total 12H, m), 1.07 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J = 6.1$  Hz), 0.68 (1H, m), 0.40 (2H, m), 0.07 (2H, m).

〔Ⅰ形晶〕粉末X線回折パターンは図1に示す。

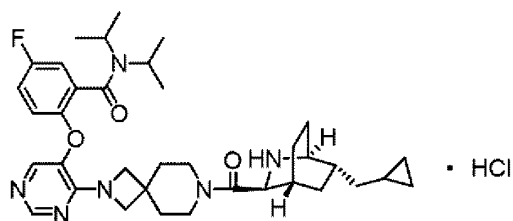
主要回折ピーク： $2\theta$  (°) = 5.3、8.0、11.2、13.0、13.5、15.9、16.4、17.5、17.9、18.2、20.0

特徴的回折ピーク： $2\theta$  (°) = 5.3、11.2、13.0、15.9、17.9、18.2

[0328] 実施例22：

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド 1塩酸塩

[化51]



実施例22

実施例4の化合物（50 mg）の酢酸エチル（1 mL）溶液に4 mol/L塩酸-酢酸エチル（19  $\mu$ L）を加え室温で4時間攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより表題化合物（30 mg）を結晶（II形晶）として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz), 7.26–7.19 (2H, m), 7.04 (1H, m), 4.36 (1H, br s), 4.07–3.92 (2H, br s), 3.92–3.81 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.61–3.46 (3H, m), 3.45–3.36 (3H, m), 2.00 (1H, br s), 1.96–1.80 (3H, m), 1.79–1.21 (total 16H, m), 1.08 (3H, d,  $J = 6.9$  Hz), 0.97 (3H, d,  $J = 6.4$  Hz), 0.68 (1H, m), 0.41 (2H, m), 0.09 (2H, m).

[II形晶] 粉末X線回折パターンは図2に示す。

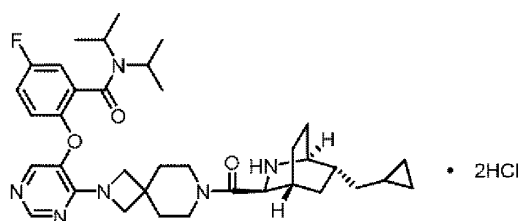
主要回折ピーク:  $2\theta$  ( $^\circ$ ) = 5.3、9.9、10.6、11.9、13.1、13.6、15.9、16.3、17.9、18.9、21.2

特徴的回折ピーク:  $2\theta$  ( $^\circ$ ) = 5.3、9.9、10.6、15.9、16.3、17.9

[0329] 実施例23:

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド 2塩酸塩

[化52]



## 実施例23

実施例4の化合物（0.50g）の酢酸エチル／エタノール（10／1、11mL）溶液に4mol/L塩酸－酢酸エチル（0.38mL）を加え室温で3日間攪拌した。析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより実施例4の化合物の2塩酸塩（0.49g）を結晶（III形晶）として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 9.22 (1H, br s), 8.53 (1H, s), 8.03 (1H, br d,  $J = 12.8$  Hz), 7.85 (1H, br s), 7.36–7.25 (3H, m), 4.40 (1H, br s), 4.34–3.97 (total 4H, br m), 3.67 (1H, m), 3.59–3.47 (3H, m), 3.46–3.37 (3H, m), 2.01 (1H, br s), 1.96–1.82 (3H, m), 1.75 (4H, br s), 1.66–1.27 (total 12H, m), 1.09 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.93 (3H, d,  $J = 6.7$  Hz), 0.67 (1H, m), 0.40 (2H, m), 0.10 (2H, m).

【III形晶】粉末X線回折パターンを図3に示す。

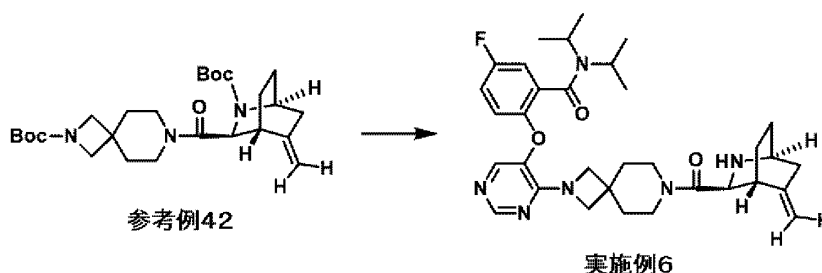
主要回折ピーク： $2\theta$  (°) = 4.3、7.0、9.9、10.6、11.8、15.2、15.5、15.9、16.5、16.8、17.9

特徴的回折ピーク： $2\theta$  (°) = 4.3、7.0、10.6、15.9、16.5、16.8

## [0330] 実施例6：

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

[化53]

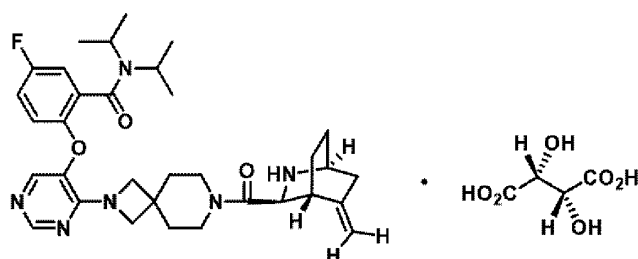


実施例6は下記の方法によっても製造することができる。参考例42で得られたtert-ブチル7-[(1S, 3S, 4R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(7.0g)のクロロホルム(11mL)溶液に、TFA(11mL)を室温で滴下して加え、室温で一終夜撹拌した。反応液を減圧留去し、アセトニトリル(70mL)を加えて希釈した後、5mol/L水酸化ナトリウム水溶液(28mL)を、氷冷下、滴下して加えた。参考例1で得られた2-[(4-クロロピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(4.9g)を加えて室温で5時間撹拌した。反応液に水(200mL)を加え、析出した固体をろ取り、水で洗浄した後、減圧下乾燥させることで表題化合物(7.3g)を得た。

[0331] 実施例24：

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド 1L (+)-酒石酸塩

[化54]



実施例24

実施例6の化合物（2.0 g）のTHF（5 mL）溶液にL（+）-酒石酸（0.48 g）を加え60℃で1時間攪拌した。放冷後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより表題化合物（2.0 g）を結晶（I V形晶）として得た。

<sup>1</sup>H-NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ：8.28（1H, s）, 7.73（1H, d, J = 5.5 Hz）, 7.26–7.17（2H, m）, 7.02（1H, m）, 5.08（1H, s）, 4.85（1H, s）, 4.32（1H, s）, 4.06–3.83（total 6H, m）, 3.68（1H, m）, 3.63–3.39（total 4H, m）, 3.32（2H, br s）, 2.66（1H, m）, 2.54（1H, br s）, 2.39（1H, m）, 1.91–1.64（total 5H, m）, 1.60–1.47（3H, m）, 1.42（3H, d, J = 6.9 Hz）, 1.33（3H, d, J = 6.4 Hz）, 1.08（3H, d, J = 6.9 Hz）, 0.98（3H, d, J = 6.4 Hz）.

〔I V形晶〕粉末X線回折パターンを図4に示す。

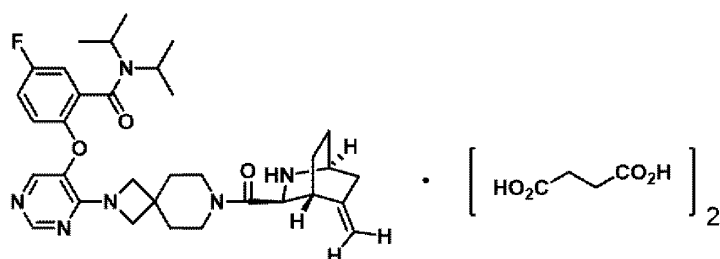
主要回折ピーク：2θ（°）= 5.1、6.3、9.0、10.5、12.3、12.6、13.3、15.3、17.1、17.2、18.0

特徴的回折ピーク：2θ（°）= 5.1、6.3、9.0、15.3、17.2、18.0

[0332] 実施例25：

5-フルオロ-2-〔（4-〔7-〔（1S, 3S, 4R）-5-メチリデン-2-アザビシクロ〔2.2.2〕オクタン-3-カルボニル〕-2,7-ジアザスピロ〔3.5〕ノナン-2-イル〕ピリミジン-5-イル）オキシ〕-N, N-ジ（プロパン-2-イル）ベンズアミド 2コハク酸塩

[化55]



実施例25

実施例6の化合物（2.0 g）の酢酸エチル（8 mL）溶液にコハク酸（0.78 g）を加え60℃で1時間攪拌した。放冷後、析出した固体をろ取り、酢酸エチルで洗浄、減圧乾燥することにより表題化合物（1.9 g）を結晶（V形晶）として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 8.27 (1H, s), 7.75 (1H, d, J = 4.6 Hz), 7.25–7.18 (2H, m), 7.06 (1H, m), 5.03 (1H, s), 4.81 (1H, s), 4.81 (1H, s), 3.96 (2H, br s), 3.87 (2H, br d, J = 9.1 Hz), 3.68 (1H, m), 3.60–3.37 (total 3H, m), 3.31 (3H, br s), 2.59 (1H, br d, J = 17.4 Hz), 2.47 (1H, br s), 2.40–2.27 (total 9H, m), 1.85–1.62 (total 5H, m), 1.57–1.45 (total 3H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.33 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.98 (3H, d, J = 6.9 Hz).

[V形晶] 粉末X線回折パターンを図5に示す。

主要回折ピーク: 2θ (°) = 4.9、8.1、8.6、9.8、13.9、14.5、17.2、17.8、18.4、19.0、20.5

特徴的回折ピーク: 2θ (°) = 8.1、8.6、9.8、14.5、17.2、17.8、18.4

#### [0333] 試験例

##### 試験例1: Menin-MLL結合阻害実験

N末端に6xHisタグとHAタグを挿入し、C末端にmycタグを挿入したMenin<sub>1-615</sub>（以下His-Menin<sub>1-615</sub>）を、終濃度30 nmol/Lとなるようにアッセイバッファー（25 mmol/L HEPES、

150 mmol/L NaCl、1 mmol/L ジチオトレイトール、0.5 % (w/v) Tween 80、0.3 % (w/v) BSA、0.3 % (w/v) Skim milk) で希釈した。また評価化合物を、評価化合物濃度が0.005~5  $\mu$ mol/Lとなるようにアッセイバッファーで希釈した。調製したHis-Menin<sub>1-615</sub>を、2  $\mu$ L/ウェル、また評価化合物を6  $\mu$ L/ウェルで遮光用の384ウェルローボリュームプレート (Corning、#4514) に添加し、遮光用の蓋 (Corning、#3935) をして、室温で3時間インキュベートした。インキュベート後、別途、C末端にFLAGタグを挿入したMLL<sub>1-172</sub> (MLL<sub>1-172</sub>-FLAG) を、終濃度50 nmol/Lとなるようにアッセイバッファーで希釈した。調製したMLL<sub>1-172</sub>-FLAGを2  $\mu$ L/ウェルで先のプレートに添加し、遮光用の蓋をして、室温で1時間インキュベートした。

次に、抗6HIS-d2抗体 (cisbio、61HISDLA) 及び抗FLAGM2-K抗体 (cisbio、61FG2KLA) を、終濃度1.4  $\mu$ g/mLになるように抗体希釈バッファー (50 mmol/L Tris、150 mmol/L NaCl、800 mmol/L KF、pH7.4) で希釈し抗体混合液を調製した。調製した抗体混合液を10  $\mu$ L/ウェルで先のプレートに添加し、蓋をして、4℃で17~24時間インキュベートした。インキュベート後、RUBYstar (BMG LABTECH) により、シグナルを検出した。評価化合物各濃度での結合阻害率 (%) を下に示す計算式を用いて求め、結合阻害率が50%を示す評価化合物の濃度に相当するIC<sub>50</sub>値を算出した。

[0334] 結合阻害率 (%) = { 1 - (A - C) / (B - C) } × 100

A : 評価化合物存在下におけるシグナル

B : ネガティブコントロール (評価化合物非存在下) におけるシグナル

C : ポジティブコントロール (阻害率100%の濃度の既知化合物存在下) におけるシグナル

[0335] 試験例1の評価結果を下表に示す。

[表3]

| 実施例 | HTRF IC <sub>50</sub> (nM) | 実施例 | HTRF IC <sub>50</sub> (nM) |
|-----|----------------------------|-----|----------------------------|
| 1   | 5.3                        | 11  | 7.0                        |
| 2   | —                          | 12  | —                          |
| 3   | <3.0                       | 13  | —                          |
| 4   | 7.1                        | 14  | —                          |
| 5   | 4.1                        | 15  | —                          |
| 6   | <3.0                       | 16  | —                          |
| 7   | <3.0                       | 17  | —                          |
| 8   | 7.9                        | 18  | —                          |
| 9   | 6.2                        | 19  | —                          |
| 10  | <3.0                       | 20  | —                          |

[0336] 上表に表すように、実施例1、3、4、5、6、7、8、9、10及び11の化合物は、強いMenin-MLL結合阻害作用を示した。中でも、実施例3、6、7及び10の化合物は特に強い細胞Menin-MLL結合阻害作用を示した。

[0337] 試験例2：細胞増殖抑制実験

RS4 ; 11細胞をアメリカ培養細胞系統保存機関（ATCC）より入手した。本細胞は、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%CO<sub>2</sub>存在下で培養した。別に、MOLM-13細胞をDSMZ（Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH）より入手した。本細胞は、20%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%CO<sub>2</sub>存在下で培養した。

96ウェルプレートに1ウェルあたり2000個の細胞を播種して、DMSOの終濃度が0.1%となるように評価化合物を添加し、7日間培養した。培養終了後、PrestoBlue（登録商標）Cell Viability Reagent（Invitrogen、A13261）を用いて、細胞生存率を計算した。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  $IC_{50}$  値を算出した。

[0338] 試験例 2 の評価結果を下表に示す。

[表4]

| 実施例 | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |         | 実施例 | $IC_{50}$ ( $\mu M$ ) |         |
|-----|-----------------------|---------|-----|-----------------------|---------|
|     | RS4;11                | MOLM-13 |     | RS4;11                | MOLM-13 |
| 1   | <0.01                 | 0.02    | 11  | 0.02                  | 0.03    |
| 2   | 0.87                  | 0.81    | 12  | 0.25                  | 0.25    |
| 3   | 0.03                  | 0.01    | 13  | 2.40                  | >3.00   |
| 4   | 0.04                  | 0.07    | 14  | 0.02                  | 0.04    |
| 5   | 0.02                  | 0.03    | 15  | 0.02                  | 0.02    |
| 6   | 0.02                  | 0.03    | 16  | 0.03                  | 0.04    |
| 7   | 0.01                  | 0.03    | 17  | >3.00                 | 1.60    |
| 8   | 0.09                  | 0.11    | 18  | 0.02                  | 0.04    |
| 9   | 0.08                  | 0.08    | 19  | <0.01                 | <0.01   |
| 10  | 0.02                  | 0.03    | 20  | —                     | <0.03   |

[0339] 上表に表すように、実施例 1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、14、15、16、18、19 及び 20 の化合物は、強力な細胞増殖抑制効果を示した。

[0340] 試験例 3：被験物質による mRNA 転写制御実験

MV4 ; 11 細胞をアメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) より入手した。本細胞は、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%CO<sub>2</sub> 存在下で培養した。MV4 ; 11 細胞に評価化合物を終濃度 1  $\mu mol/L$  で添加後、37℃、5% CO<sub>2</sub> 存在下で 20～24 時間培養した。培養終了後、RNeasy (登録商標) Mini Kit (QIAGEN、74106) を用いて細胞より total RNA を抽出し、Superscript (登録商標) VIL O (登録商標) cDNA Synthesis Kit (Invitrogen、#11754250) を用いて cDNA を合成した。TaqMan (登録商標) Gene Expression Master Mix (Applied Biosystems、4369016) 及び TaqMan (登録商標) プローブ (Applied Biosystems) を用いて、790

OHT (Applied Biosystems) により、得られた cDNA から mRNA 発現量を定量した。得られた各遺伝子 (MEIS1 及び HOXA9) の mRNA 発現量は、GAPDH の mRNA 発現量により補正した。

[0341] 試験例 3 の評価結果を下表に示す。

[表5]

| 実施例 | mRNA at 1 $\mu$ M (% control) |       |
|-----|-------------------------------|-------|
|     | MEIS1                         | HOXA9 |
| 1   | 11.8                          | 40.2  |
| 2   | —                             | —     |
| 3   | 11.9                          | 39.6  |
| 4   | 18.0                          | 43.7  |
| 5   | 15.5                          | 42.6  |
| 6   | 15.1                          | 39.3  |
| 7   | 12.7                          | 37.9  |
| 8   | 17.1                          | 40.1  |
| 9   | 17.0                          | 41.2  |
| 10  | 13.3                          | 37.4  |
| 11  | 13.1                          | 36.5  |
| 12  | —                             | —     |
| 13  | —                             | —     |
| 14  | —                             | —     |
| 15  | —                             | —     |
| 16  | —                             | —     |
| 17  | —                             | —     |
| 18  | —                             | —     |
| 19  | —                             | —     |
| 20  | —                             | —     |

[0342] 上表に表すように、実施例 1、3、4、5、6、7、8、9、10 及び 11 の化合物は、Menin と MLL 融合タンパクとの結合阻害に由来する mRNA 転写制御を示した。

特に、実施例 5 の化合物は良好な細胞増殖抑制効果を示した。

[0343] 試験例 4 : hERG 阻害試験

培養した hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) 遺伝子安定発現

CHO細胞株細胞に、DMSO終濃度が0.0135～0.5%となるように被験物質を添加した。そのhERG電流をQPatch HT (Sophion社)を用いて測定し、各被験物質がhERG電流を50%抑制する濃度 ( $IC_{50}$ 値;  $\mu M$ ) を算出した。

[0344] 実施例で得られた化合物について、試験例4に示す試験を行った。また、各実施例の化合物において、試験例4で得られたhERG電流を50%抑制する化合物濃度を、試験例2で得られたRS4;11細胞の増殖抑制率が50%を示す化合物濃度で割った値を、hERG/RS4;11として算出した。結果について下表に示す。

[表6]

| 実施例 | hERG阻害<br>$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | hERG/RS4;11 | 実施例 | hERG阻害<br>$IC_{50}$ ( $\mu M$ ) | hERG/RS4;11 |
|-----|---------------------------------|-------------|-----|---------------------------------|-------------|
| 1   | 4.0                             | >400        | 11  | >10                             | >500        |
| 2   | 11.8                            | 13.6        | 12  | >100                            | >400        |
| 3   | 6.2                             | 620         | 13  | —                               | —           |
| 4   | 5.8                             | 145         | 14  | 11.7                            | 557         |
| 5   | 7.9                             | 395         | 15  | >100                            | >6250       |
| 6   | 51.9                            | 2595        | 16  | >100                            | >3571       |
| 7   | >100                            | >10000      | 17  | >100                            | —           |
| 8   | 12.3                            | 137         | 18  | 46.1                            | >2095       |
| 9   | >10                             | >125        | 19  | 6.9                             | >690        |
| 10  | >10                             | >500        | 20  | 74.8                            | —           |

[0345] 上表に表すように、実施例1、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16、18及び19の化合物は、RS4;11細胞の増殖抑制率が50%を示す化合物濃度とhERG電流を50%抑制する化合物濃度とに100倍以上の乖離幅を有することが示された。特に、実施例6、7、15、16及び18の化合物はRS4;11細胞の増殖抑制率が50%を示す化合物濃度とhERG電流を50%抑制する化合物濃度とに1000倍以上の良好な乖離幅を有することが示された。

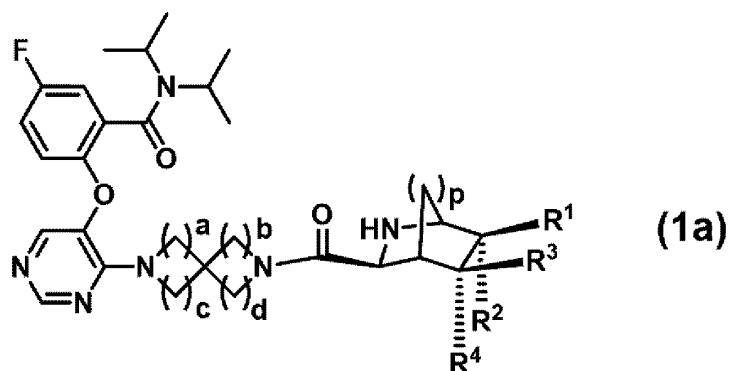
#### 産業上の利用可能性

[0346] 本発明の化合物は、M L L融合タンパクとm e n i nの結合を阻害することにより抗がん作用を発揮することができる。

## 請求の範囲

[請求項1] 式(1a)：

[化1]



[式中、

pは、1又は2を表し、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、-OR<sup>7</sup>、若しくは-M-Qを表すか、又はR<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>及び／又はR<sup>3</sup>とR<sup>4</sup>が、一緒になって、それぞれ独立して=O若しくは=CR<sup>12A</sup>R<sup>13A</sup>を形成していてもよく、

Mは、複数ある場合はそれぞれ独立して、C<sub>1-6</sub>アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、-NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い）、C<sub>2-6</sub>アルケニレン、C<sub>3-10</sub>シクロアルキレン、3～10員の飽和複素環基、C<sub>6-10</sub>アリレン又は5～12員のヘテロアリレン（該アルケニレン、該アルキニレン、該シクロアルキレン、該飽和複素環基、該アリレン及び該ヘテロアリレンは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、

—NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、—NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い)を表し、

Qは、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、C<sub>6-10</sub>アリール又は5～12員のヘテロアリール(該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、—CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、—NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、—NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、—NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い)を表し、

R<sup>7</sup>は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル(該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、フェニル、5～6員のヘテロアリール、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>3-7</sub>シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、—CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、—NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、—NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、—NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い)、C<sub>2-6</sub>アルケニル、C<sub>2-6</sub>アルキニル、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、C<sub>6-10</sub>アリール又は5～12員のヘテロアリール(該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、—CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、—NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、—NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、—NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、—SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い)を

表し、

$R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $C_{1-6}$ アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い）、 $C_{2-6}$ アルケニル、 $C_{2-6}$ アルキニル、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール（該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及び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い）を表し、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ 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炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{35A}$ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$ アルキルを表し、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a、b、c 及び d は、それぞれ独立して、1 又は 2 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] M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$  及び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3] Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、3～10 員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$  アリール又は 5～12 員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$  及び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い）である、  
請求項 1 又は 2 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]  $R^7$  が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル（該アルキルは、フッ素原子、フェニル、 $C_{3-7}$  シクロアルキル及び 3～7 員の飽和複素環基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い）、 $C_{2-6}$  アルケニル、 $C_{2-6}$  アルキニル、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、3～10 員の飽和複素環基（該シクロアルキル及び該飽和複素環基は、それぞれ独立して、フッ素原子及び  $C_{1-3}$  アルキル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い）、 $C_{6-10}$  アリール又は 5～12 員のヘテロアリール（該アリール及び該ヘテロアリールは

、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及びC<sub>1-3</sub>アルキル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い)である、

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]

R<sup>7</sup>が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、1個のフェニルで置換されていてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル、又はC<sub>2-6</sub>アルケニルである、

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]

R<sup>12A</sup>及びR<sup>13A</sup>が、それぞれ独立して、水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル(該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、-NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い)、C<sub>3-10</sub>シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、C<sub>6-10</sub>アリール又は5～12員のヘテロアリール(該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C<sub>1-3</sub>アルキル、C<sub>2-4</sub>アルキニル、C<sub>1-3</sub>アルコキシ、-CONR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>、-NR<sup>36A</sup>COR<sup>35A</sup>、-NR<sup>36A</sup>SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>35A</sup>、-SO<sub>2</sub>NR<sup>36A</sup>R<sup>37A</sup>及び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い)であり、R<sup>12A</sup>又はR<sup>13A</sup>が複数ある場合は、R<sup>12A</sup>又はR<sup>13A</sup>のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、R<sup>12A</sup>及びR<sup>13A</sup>が共にC<sub>1-6</sub>アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよい、

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]

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR^7$ 、若しくは  $-M-Q$  であるか、又は、 $R^1$  と  $R^2$  及び／又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって、それぞれ独立して  $=O$  若しくは  $=C^{R^{12A}}R^{13A}$  を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-6}$  アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-10}$  シクロアルキル、3 ～ 10 員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$  アリール又は 5 ～ 12 員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$  アルキル、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

$R^7$  が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、1 個のフェニルで置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル、又は  $C_{2-6}$  アルケニルであり、

$R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{2-4}$  アルキニル、 $C_{1-3}$  アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}$

$R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 $C_{3-10}$ シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 $C_{6-10}$ アリール又は5～12員のヘテロアリール(該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{37A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{37A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ 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炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

$R^{35A}$ 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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ が共に $C_{1-6}$ アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a、b、c及びdは、それぞれ独立して、1又は2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]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と

$R^4$ が、一緒になって、それぞれ独立して $=O$ 若しくは $=C R^{12A} R^{13A}$ を形成していてもよい、

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] Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$ アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）である、  
請求項1～8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] Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$ アルキレンである、  
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] Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、3～6員の飽和複素環基、フェニル又は5～6員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該フェニル及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $C_{2-4}$ アルキニル、 $C_{1-3}$ アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる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] Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル、3～6員の飽和複素環基、フェニル又は5～6員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該フェニル及び該ヘテロアリー

ルは、それぞれ独立して、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる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] Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)である、請求項1～12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]  $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{1-6}$ アルキル(該アルキルは、フッ素原子、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、 $C_{3-10}$ シクロアルキル(該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)を表し、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ が複数ある場合は、 $R^{12A}$ 又は $R^{13A}$ のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が共に $C_{1-3}$ アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒に、3～6員の飽和炭素環を形成していてもよい、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]  $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$ シクロアルキル(該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$ アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から

ら選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、 $R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が複数ある場合は、 $R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  のそれぞれは同一でも異なってもよい、  
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 及び c が、1 であり、  
b 及び d が、共に 1 又は 2 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]

p が、1 又は 2 であり、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  及び  $R^4$  が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは  $-M-Q$  を表すか、又は、 $R^1$  と  $R^2$  及び／又は  $R^3$  と  $R^4$  が、一緒になって、それぞれ独立して  $=O$  若しくは  $=C R^{12A} R^{13A}$  を形成していてもよく、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{1-3}$  アルキレンを表し、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-N R^{36A} S O_2 R^{35A}$ 、 $-S O_2 N R^{36A} R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

$R^{12A}$  及び  $R^{13A}$  が、それぞれ独立して、水素原子、 $C_{3-6}$  シクロアルキル (該シクロアルキルは、フッ素原子、 $C_{1-3}$  アルキル、 $-N R^{36A} S O_2 R^{35A}$ 、 $-S O_2 N R^{36A} R^{37A}$  及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、 $R^{12A}$  又は  $R^{13A}$  が複数ある場合は、 $R^{12A}$  又は  $R^{13A}$  のそれぞれは同一でも異なってもよく、

$R^{35A}$  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、

$R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ が複数ある場合は、 $R^{36A}$ 又は $R^{37A}$ 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 $R^{36A}$ 及び $R^{37A}$ 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、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

a及びcが、1であり、

b及びdが、共に1又は2である、

請求項1～16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18]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒にあって、それぞれ独立して $=C R^{12A} R^{13A}$ を形成していてもよい、

請求項1～17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19]

Mが、メチレンである、

請求項1～18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]

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子及び $C_{1-3}$ 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1～19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]

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキルである、

請求項1～20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]  $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $C_{3-6}$ シクロアルキルである、  
請求項1～21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]  $R^{12A}$ 及び $R^{13A}$ が、水素原子である、  
請求項1～22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]  $p$ が、1又は2であり、  
 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、若しくは $-M-Q$ であるか、又は $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって $=CH_2$ を形成していてもよく、  
 $M$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、  
 $Q$ が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 $C_{3-6}$ シクロアルキルであり、  
 $a$ 及び $c$ が、1であり、  
 $b$ 及び $d$ が、共に1又は2である、  
請求項1～23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25]  $R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、  
但し、 $R^3$ 及び $R^4$ は、同時に水素原子ではない、  
請求項1～24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26]  $R^1$ 及び $R^2$ が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、  
、  
 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であ

り、

但し、 $R^1$ 及び $R^2$ は、同時に水素原子ではない、

請求項1～24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]

$R^1$ が、水素原子であり、

$R^2$ が、 $-M-Q$ であり、

$R^3$ が、水素原子であり、

$R^4$ が、水素原子又はフッ素原子である、

請求項1～24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]

$R^1$ が、 $-M-Q$ であり、

$R^2$ が、水素原子であり、

$R^3$ が、水素原子又はフッ素原子であり、

$R^4$ が、水素原子である、

請求項1～24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]

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ が、それぞれ独立して、水素原子であるか、又は、 $R^1$ と $R^2$ 及び／又は $R^3$ と $R^4$ が、一緒になって $=CH_2$ を形成していてもよく、

但し、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 及び $R^4$ の全ては、同時に水素原子ではない

、

請求項1～24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]

$R^1$ 及び $R^2$ が、一緒になって $=CH_2$ であり、

$R^3$ 及び $R^4$ が、水素原子である、

請求項1～24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]

$R^1$ 及び $R^2$ が、水素原子であり、

$R^3$  及び  $R^4$  が、一緒になって  $=CH_2$  である、

請求項 1 ～ 24 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] a、b、c 及び d が 1 である、

請求項 1 ～ 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] a 及び c が 1 であり、

b 及び d が 2 である、

請求項 1 ～ 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] p が 1 である、

請求項 1 ～ 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] p が 2 である、

請求項 1 ～ 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36] 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-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-6-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R)-6-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリ

ミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-2- [ (4- {6- [ (1 S, 3 S, 4 S, 5 S) -5-フルオロ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2- [ (4- {6- [ (1 R, 3 S, 4 R) -2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 S) -5-オキソ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 S, 5 S, 6 S) -6- (シクロプロピルメチル) -5-フルオロ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2- [ (4- {6- [ (1 R, 3 S, 4 S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2- [ (4- {7- [ (1 R, 3 S, 4 S) -2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-

フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 R) -5-メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 S, 5 R, 6 R) -6- (シクロプロピルメチル) -5-フルオロ-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド及び

5-フルオロ-2- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 R) -5-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>) メチリデン-2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド。

[請求項37]

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- [ (4- {7- [ (1 S, 3 S, 4 R, 6 S) -6- (シクロプロピルメチル) -2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 7-ジアザスピロ [3. 5] ノナン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2- [ (4- {6- [ (1 S, 3 S, 4 R, 6 S) -6- (シクロプロピルメチル) -2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-3-カルボニル] -2, 6-ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン-2-イル} ピリミジン-5-イル) オキシ] -5-フルオロ-N, N-ジ (プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド及び

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド。

[請求項38]

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塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩：

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド及び

2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロ

プロピルメチル) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド。

[請求項39] 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：

5 - フルオロ - 2 - [ (4 - {7 - [ (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

5 - フルオロ - 2 - [ (4 - {6 - [ (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - [ (4 - {6 - [ (1 R, 3 S, 4 S) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - [ (4 - {7 - [ (1 R, 3 S, 4 S) - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

5 - フルオロ - 2 - [ (4 - {7 - [ (1 S, 3 S, 4 R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 3 - カルボニル] - 2, 7 - ジアザスピロ [3. 5] ノナン - 2 - イル } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベン

ズアミド及び

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド。

[請求項40]

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塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩：

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド及び

5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド。

- [請求項41] 2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。
- [請求項42] 2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。
- [請求項43] 2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。
- [請求項44] 2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R, 6R)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L(+)-酒石酸塩若しくはコハク酸塩。
- [請求項45] 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベン

ズアミド又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[請求項46] 5-フルオロ-2-[(4-{6-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[請求項47] 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[請求項48] 5-フルオロ-2-[(4-{7-[(1S, 3S, 4R)-5-(<sup>2</sup>H<sub>2</sub>)メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル}ピリミジン-5-イル)オキシ]-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド又はその塩酸塩、L (+) - 酒石酸塩若しくはコハク酸塩。

[請求項49] 請求項1～48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50] 請求項1～48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抗腫瘍剤。

[請求項51] 腫瘍が、急性白血病(MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病を含む)、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、真性多血症、悪性リンパ腫(B細胞性リンパ腫を含む)、骨髄腫(多発性骨髄腫を含む)、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳

がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉種、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、軟部肉腫、又は皮膚がんである、請求項50に記載の抗腫瘍剤。

[請求項52] 腫瘍が、急性白血病（MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病を含む）、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫（B細胞性リンパ腫を含む）、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、脳腫瘍、前立腺がん、乳がん、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、又は肝がんである、請求項50又は51に記載の抗腫瘍剤。

[請求項53] 腫瘍が、MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性骨髄性白血病、B細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、又は前立腺がんである、請求項50～52のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項54] 腫瘍が、MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病、慢性骨髄性白血病、B細胞性リンパ腫、又は多発性骨髄腫である、請求項50～53のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項55] 腫瘍が、MLL急性白血病、又はNPM変異急性白血病である、請求項50～54のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項56] 腫瘍が、HOXA遺伝子群、又はMEIS遺伝子群の高発現を伴う腫瘍である、請求項50～55のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項57] 腫瘍が、p53機能獲得型変異を伴う腫瘍である、請求項50～56のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

[請求項58] 治療が必要な患者に、請求項1～48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、腫瘍の治療方法。

[請求項59] 腫瘍が、Menin-MLLが関与する腫瘍である、請求項58に記載の方法。

[請求項60] 抗腫瘍剤を製造するための、請求項1～48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61] 腫瘍の治療に使用するための、請求項1～48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] 他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせてなる、請求項1～48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であって、当該他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びその他抗腫瘍剤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。

[請求項63] 他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と併用して、腫瘍を治療するための、請求項1～48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、当該他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生

阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びその他抗腫瘍剤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。