

明 細 書

発明の名称：

二環性骨格を有する 1 H-ピラゾール-3-アミン誘導体

技術分野

[0001] 本開示は、Checkpoint Kinase 1 (CHK1) を阻害し、デオキシリボ核酸 (DNA) 複製、染色体分離又は細胞分裂における不具合を特徴とする癌を治療又は予防する医薬として有用な二環性骨格を有する 1 H-ピラゾール-3-アミン誘導体及びその製薬学的に許容される塩、これらを含む医薬組成物、並びにこれらを含むリポソーム、又はこれら組成物若しくはリポソームを含む CHK1 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] CHK1 は、細胞周期における DNA 損傷のチェックポイントシグナル伝達経路において、ATR の下流にあるセリン／トレオニンタンパク質キナーゼである。哺乳類細胞では、CHK1 は電離放射線などにより引き起こされる DNA 損傷、又はがん細胞などにおける過剰な細胞増殖やゲノム不安定性に起因する DNA 複製ストレスに応答して、ATR 依存的にリン酸化される (非特許文献 1 ～ 5)。CHK1 を活性化するこのリン酸化により、CHK1 は CDC25A をリン酸化し、CDC25A によるサイクリン E／CDK2 の脱リン酸化が阻害され、S 期からの進行が停止する。また、CHK1 は、CDC25C をリン酸化して、CDC25C によるサイクリン B／CDK1 の脱リン酸化を阻害し、G2M 期からの進行を停止させる。いずれの場合も、CDK 活性の制御が細胞周期の停止を誘導して、DNA 損傷存在下での細胞分裂を妨げることで、DNA 損傷の修復を促す。CHK1 阻害は、がん細胞において、細胞周期における DNA 損傷のチェックポイント機能を抑制することで、DNA 損傷存在下において DNA 修復不全や制御不能な DNA 合成などを引き起こし、その結果、DNA 断片化、replication

c a t a s t r o p h e、及び細胞死を誘導する（特許文献1～2）。

[0003] C H K 1 の種々の阻害剤（特許文献1～4）が報告されている。

先行技術文献

特許文献

[0004] 特許文献1：国際公開第2010/077758号

特許文献2：国際公開第2012/064548号

特許文献3：国際公開第2017/132928号

特許文献4：国際公開第2021/043208号

非特許文献

[0005] 非特許文献1：Dai Y and Grant S, Clin Cancer Res, 16(2):376-383 (2010)

非特許文献2：Benada J and Macurek L, Biomolecules, 5:1912-1937 (2015)

非特許文献3：King C, Mol Cancer Ther, 14(9):2004-2013 (2015)

非特許文献4：Dent P, Expert Opinion on Investigational drugs, 28(12):1095-1100 (2019)

非特許文献5：Evangelisti G. et al, Expert Opinion on Investigational Drugs, 29(8):779-792 (2020)

非特許文献6：David H. et al, J Clin Oncol, 34:1764-1771 (2016)

発明の概要

課題を解決するための手段

[0006] 本開示は、C H K 1 阻害に基づく抗がん作用を発揮する化合物を提供する。好ましくは、C H K 1 発現がん細胞の増殖を抑制する化合物濃度とh E R G電流を抑制する化合物濃度に乖離幅を有する化合物、C H K 1 阻害活性を抑制する化合物濃度と血球系細胞への毒性を引き起こす化合物濃度に乖離幅を有する化合物、及び／又は、リポソームに内封され、リポソームから徐放

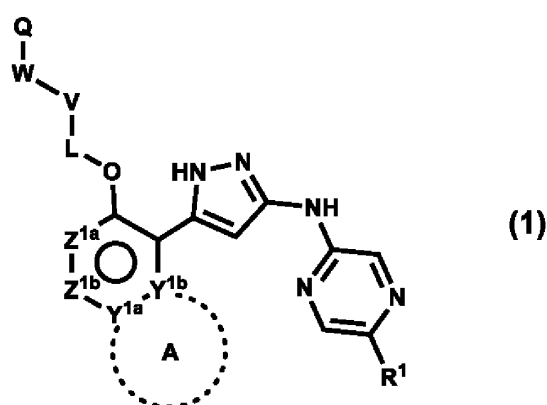
的に放出される化合物を提供する。すなわち、副作用を低減しつつ治療効果の高い抗腫瘍剤を提供する。

[0007] 本発明者らは、鋭意検討した結果、下記式(1)で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩(以下、「本開示の化合物」と称することもある。)が、CHK1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、本開示を完成させるに至った。

[0008] すなわち、本開示は、以下の通りである。

[0009] [項1]

[化9]



[式中、

R^1 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、リン酸、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-COR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-OCOR^3$ 、 $-OCO_2R^3$ 、 $-OCO$
 NR^4R^5 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $-NR^6CON$
 R^4R^5 、 $-NR^6SO_2R^3$ 、 $-NR^6SO_2NR^4R^5$ 、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^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

R^4 、 R^5 及び R^6 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^4 及び R^5 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^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれ独立して、炭素原子、又は窒素原子を表し、

Z^{1a} は、窒素原子、又は CR^{7a} を表し、

Z^{1b} は、窒素原子、又は CR^{7b} を表し、

R^{7a} 及び R^{7b} 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、リン酸、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-OCONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}COR^9$ 、 $-NR^{12}CO_2R^9$ 、 $-NR^{12}CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^9$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、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^8 は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環Aは、置換されていてもよい3～10員のシクロアルカン、置換されていてもよい6～10員のアレーン、置換されていてもよい4～10員の芳香族ヘテロ環、又は置換されていてもよい4～10員の非芳香族ヘテロ環を表し、

L は、単結合又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンを表し、

V は、単結合、カルボニル、チオカルボニル、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_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニレン、置換されていてもよい 3～10 員の二価飽和複素環基、又は $-C(=NR^{13})-$ を表し、

R^{13} は、水素原子、又は C_{1-6} アルキルを表し、

W は、単結合、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンを表し、

Q は、水素原子、又は NHR^{14} を表し、

R^{14} は、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_{3-10} シクロアルキル、又は置換されていてもよい 3～10 員の飽和複素環基を表す] で表される、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[項 2]

R^1 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、環 A、L、V、及び W における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_{2-6} アルケニレン、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 6～10 員のアレーン、置換されていてもよい 4～10 員の芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい 3～10 員のシクロアルカン、置換されていてもよい 4～10 員の非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい 5～12 員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニレン、又は置換されていてもよい 3～10 員の二価飽和複素環基が、それぞれ独立して

(1) ハロゲン原子、

(2) 水酸基、

- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12員のヘテロアリール、
- (5) C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{1-6} アルキルチオ
- (10) C_{3-10} シクロアルキル、
- (11) 3～10員の飽和複素環基、
- (12) カルボキシル、
- (13) $-COR^{15}$ 、
- (14) $-CO_2R^{15}$ 、
- (15) $-CONR^{16}R^{17}$ 、
- (16) $-NR^{16}R^{17}$ 、
- (17) $-NR^{18}COR^{15}$ 、
- (18) $-NR^{18}CO_2R^{15}$ 、
- (19) $-NR^{18}SO_2R^{15}$ 、
- (20) $-NR^{18}CONR^{16}R^{17}$ 、
- (21) $-NR^{18}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、
- (22) $-SO_2R^{15}$ 、
- (23) $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、
- (24) $-OCOR^{15}$ 、
- (25) $-OCO_2R^{15}$ 、
- (26) $-OCONR^{16}R^{17}$ 、
- (27) スルホン酸、
- (28) リン酸、
- (29) シアノ、及び
- (30) ニトロ

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

ここにおいて、前記 (3) C_{6-10} アリール、(4) 5 ～ 12 員のヘテロアリール、(5) C_{1-6} アルキル、(6) C_{2-6} アルケニル、(7) C_{2-6} アルキニル、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{1-6} アルキルチオ、(10) C_{3-10} シクロアルキル及び (11) 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 ～ 12 員のヘテロアリール、
- (e) C_{1-6} アルキル、
- (f) C_{2-6} アルケニル、
- (g) C_{2-6} アルキニル、
- (h) C_{1-6} アルコキシ、
- (i) C_{3-10} 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) $-COR^{15}$ 、
- (m) $-CO_2R^{15}$ 、
- (n) $-CONR^{16}R^{17}$ 、
- (o) $-NR^{16}R^{17}$ 、
- (p) $-NR^{18}COR^{15}$ 、
- (q) $-NR^{18}SO_2R^{15}$ 、
- (r) $-SO_2R^{15}$ 、
- (s) $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、
- (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^{15} 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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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} が、水素原子又は C_{1-6} アルキルである、

項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 3]

R^1 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、環 A、L、V、及び W における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_{2-6} アルケニレン、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 6 ～ 10 員のアレーン、置換されていてもよい 4 ～ 10 員の芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい 3 ～ 10 員のシクロアルカン、置換されていてもよい 4 ～ 10 員の非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい 5 ～ 12 員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニレン、又は置換されていてもよい 3 ～ 10 員の二価飽和複素環基が、それぞれ独立して

(1) ハロゲン原子、

(2) 水酸基、

(3) C_{6-10} アリール、

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

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

R^{15} 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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～2のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項4〕

R^{1} 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、環A、L、V、及びWにおける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_{2-6} アルケニレン、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6～10員のアレーン、置換されていてもよい4～10員の芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい3～10員のシクロアルカン、置換されていてもよい4～10員の非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニレン、又は置換されていてもよい3～10員の二価飽和複素環基が、それぞれ独立して

- (1) ハロゲン原子、
- (2) 水酸基、
- (3) フェニル、
- (4) 5～6員のヘテロアリール、
- (5) 1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{1-6} アルコキシ、
- (7) C_{3-7} シクロアルキル、
- (8) 3～7員の飽和複素環基、
- (9) $-COR^{15}$ 、
- (10) $-CO_2R^{15}$ 、
- (11) $-CONR^{16}R^{17}$ 、
- (12) $-NR^{16}R^{17}$ 、
- (13) $-SO_2R^{15}$ 、
- (14) $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、及び
- (15) シアノ

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

R^{15} 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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-CO_2R^3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、又は 3 ～ 10 員の飽和複素環基である、
項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ 又は C_{1-6} アルキルである、
項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 A]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ である、
項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 7]

R^1 が、シアノである、
項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項8〕

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}COR^9$ 、 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_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、3～10員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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（該フェニルは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は5～6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項9]

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、

水素原子、

ハロゲン原子

—OR⁹、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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）、

3～7員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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（該フェニルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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）、又は

5～6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} のそれぞれは同一でも異なる

ってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{16} 及び R^{17} 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1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項10]

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、
水素原子、
フッ素原子、
塩素原子、
臭素原子、
 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、又は
5～6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）で
あり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～7のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項11]

環Aが、
3～10員のシクロアルカン（該シクロアルカンは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

6～10員のアレーン（該アレーンは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

4～10員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は

4～10員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項12〕

環Aが、

3～10員のシクロアルカン（該シクロアルカンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

6～10員のアレーン（該アレーンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

4～10員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は

4～10員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} のそれぞれは同一でも異ってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{16} 及び R^{17} 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1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項13]

環Aが、

4～10員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4～10員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～10のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項14〕

Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～13のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項15〕

Vが、

単結合、

カルボニル、

チオカルボニル、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、又は

-C(=NR¹³)-であり、

R¹⁶及びR¹⁷が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、R¹⁶又はR¹⁷が複数ある場合は、R¹⁶又はR¹⁷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R¹⁶及びR¹⁷が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素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。

[項16]

Wが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～15のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項17]

R^{14} が、

水素原子、

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、又は

3～10員の飽和複素環基(該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

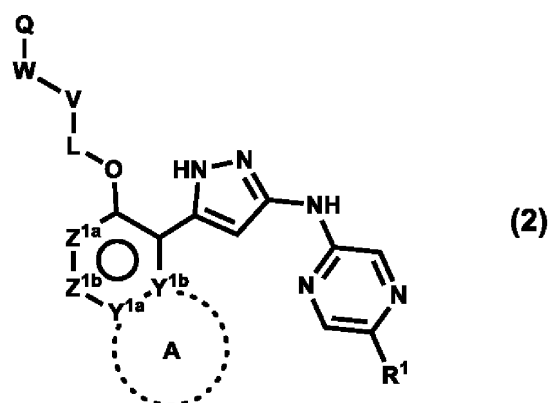
R^{16} 及び R^{17} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{16} 及び R^{17} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～16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。

[項 18]

式(1)が、下記式(2)：

[化10]



[式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ を表し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれ独立して、炭素原子、又は窒素原子を表し、

Z^{1a} は、窒素原子、又は CR^{7a} を表し、

Z^{1b} は、窒素原子、又は CR^{7b} を表し、

R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、

水素原子、

フッ素原子、

塩素原子、

臭素原子、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～6員のヘテロアリアル（該ヘテロアリアルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）を

表し、

環 A は、

5～6 員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～8 員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

L は、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

V は、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）

、又は

3～10 員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Qは、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、又は

3～10員の飽和複素環基(該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} がともに 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]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。

[項 1 8 A]

R^1 が、シアノである、

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

[項 1 9]

Z^{1a} が、 CR^{7a} である、

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

[項 2 0]

Z^{1b} が、 CR^{7b} である、

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。

[項 2 1]

Z^{1b} が、窒素原子である、

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。

[項 2 2]

R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、

水素原子、

フッ素原子、

塩素原子、

臭素原子、又は

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及び C_{1-3} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい）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。

〔項 2 3〕

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、

又は C_{1-3} アルキルである、

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。

〔項 2 4〕

R^{7a} 及び R^{7b} が、水素原子である、

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。

〔項 2 5〕

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい）である、

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

〔項 2 6〕

V が、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基

、 C_{1-3} アルキル、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）、又は
3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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1～25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。

[項27]

Wが、
単結合、又は
 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、
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。

[項28]

R^{14} が、
水素原子、又は
 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）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。

[項29]

Qが、
水素原子、
 NH_2 、又は

NMeH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。

〔項30〕

環Aが、5～6員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

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。

〔項31〕

環Aが、5～8員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

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。

〔項32〕

—L—V—W—が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～31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。

[項33]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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1～31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。

[項34]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 は、 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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 1～31 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。

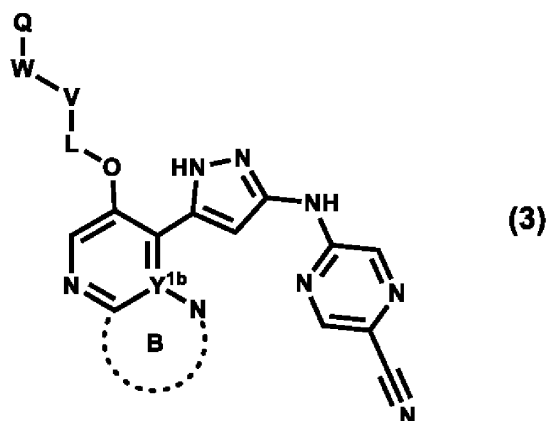
[項 34 A]

Y^{1b} が、炭素原子である、項 1～34 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 35]

式 (1) が、下記式 (3) :

[化11]



[式中、

Y^{1b} は、

炭素原子、又は

窒素原子を表し、

環Bは、5～6員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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、

Wは、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Qは、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、又は

C_{1-3} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である]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。

[項36]

環Bが、無置換の5～6員の芳香族ヘテロ環である、

項35に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項37]

Y^{1b} が、炭素原子である、

項35又は36に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項38]

Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～31、35～37のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項39]

Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されて

いてもよい)、

C_{3-10} シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい)、又は

3～10員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい) である、
項1～31、35～38のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項40]

Wが、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンである、
項1～31、35～39のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項41]

R^{14} が、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキルである、

項1～31、35～40のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項42]

Qが、

水素原子、又は

NH_2 である、

項1～31、35～41のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項42A]

—L—V—W—が、C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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NHR¹⁴であり、

R¹⁶及びR¹⁷が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、R¹⁶又はR¹⁷が複数ある場合は、R¹⁶又はR¹⁷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R¹⁶及びR¹⁷が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項35～42のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項42B]

Lが、C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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、

Vが、3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R¹⁶及びR¹⁷が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、R¹⁶又はR¹⁷が複数ある場合は、R¹⁶又はR¹⁷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R¹⁶及びR¹⁷が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項35～42のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容され

る塩。

[項4 2 C]

L が、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

V が、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

W が、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 は、 NHR^{14} であり、

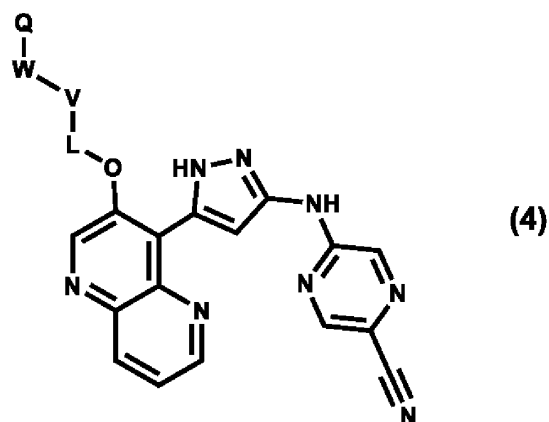
R^{16} 及び R^{17} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{16} 及び R^{17} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項3 5～4 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項4 3]

式（1）が、下記式（4）：

[化12]



[式中、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Wは、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを表し、

Qは、

水素原子、又は

NH₂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。

[項44]

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～31、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。

[項45]

Qが、水素原子である、

項1～31、43～44のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項46]

Qが、NH₂である、

項1～31、43～44のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項46A]

—L—V—W—が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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43～46のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項46B]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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43～46のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容され

る塩。

[項4 6 C]

L が、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

V が、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

W が、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 は、 NHR^{14} であり、

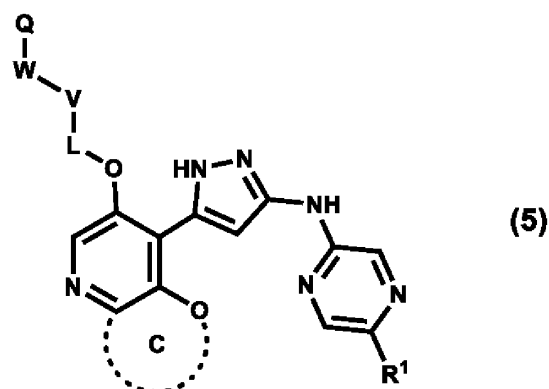
R^{16} 及び R^{17} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{16} 及び R^{17} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項4 3～4 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項4 7]

式（1）が、下記式（5）：

[化13]



[式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ を表し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

環Cは、5～8員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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)、又は

3～10員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2 個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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、

Wは、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

Qは、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、又は

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) である] 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。

[項 4 8]

R^1 が、シアノである、

項 4 7 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 8]

環 C が、無置換の 5～8 員の非芳香族ヘテロ環である、

項 4 7 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 4 9]

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～31、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。

[項50]

Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～31、48～49のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項51]

Wが、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレンである、

項1～31、48～50のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 2]

R^{14} が、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキルである、

項 4 6 ～ 5 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 3]

Qが、

水素原子

NH_2 、又は

$NMeH$ である、

項 1 ～ 3 1、4 8 ～ 5 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 3 A]

$-L-V-W-$ が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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 4 7 ～ 5 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 3 B]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} ア

ルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、3～10員の二価飽和複素環基(該飽和複素環基は、フッ素原子、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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47～53のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項53C]

Lが、単結合、又は C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、 C_{3-10} シクロアルキレン(該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合、又は C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

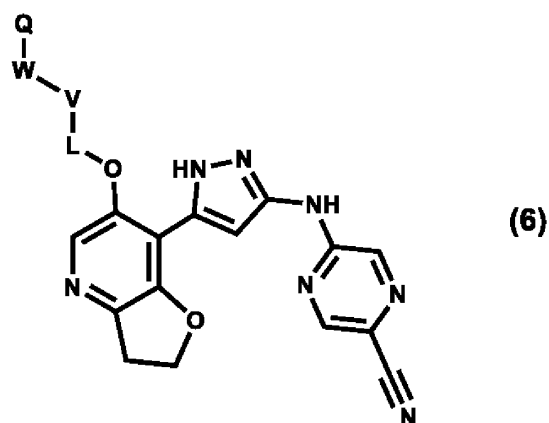
Qは、 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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47～53のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項54]

式(1)が、下記式(6)：

[化14]



[式中、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルから

なる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい)、又は

3～10員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び 1～2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

Wは、

単結合、又は

1～2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを表し、

Qは、

水素原子

NH_2 、又は

$NMeH$ 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。

[項 5 5]

Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン、

C_{3-10} シクロアルキレン、

C_{3-10} シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、及び 1～2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 5 4 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 6]

Wが、

単結合、又は

C₁₋₃アルキレンである、

項1～31、55のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項57]

Qが、水素原子である、

項1～31、55～56のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項58]

Qが、NH₂である、

項1～31、55～56のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項59]

Qが、NHMeである、

項1～31、55～56のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項59A]

—L—V—W—が、C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、—NR¹⁶R¹⁷、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NHR¹⁴であり、

R¹⁶及びR¹⁷が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、R¹⁶又はR¹⁷が複数ある場合は、R¹⁶又はR¹⁷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R¹⁶及びR¹⁷が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項54～59のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項59B]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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54～59のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項59C]

Lが、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合、又はC₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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は、NHR¹⁴であり、

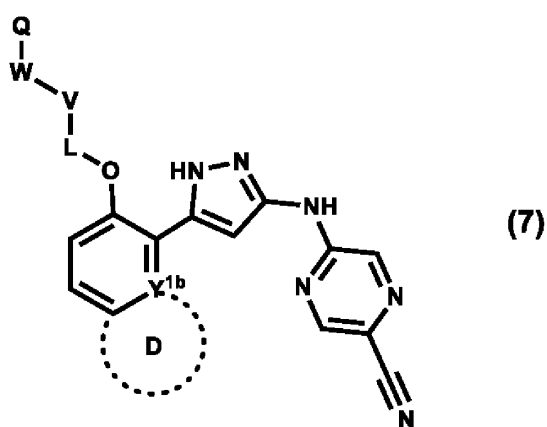
R¹⁶及びR¹⁷が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、R¹⁶又はR¹⁷が複数ある場合は、R¹⁶又はR¹⁷のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR¹⁶及びR¹⁷が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項 5 4 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 60]

式 (1) が、下記式 (7) :

[化15]



[式中、

Y^{1b}は、

炭素原子、又は

窒素原子を表し、

環 D は、

5～8員の非芳香族ヘテロ環、又は

5～6員の芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環及び芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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、

Wは、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノから

なる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

Q は、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、又は

C_{1-3} アルキル (該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) である] 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。

[項 6 1]

Y^{1b} が、炭素原子である、

項 6 0 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 2]

Y^{1b} が、窒素原子である、

項 6 0 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 3]

環 D が、5 ～ 8 員の非芳香族ヘテロ環である、

項 6 0 ～ 6 2 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 4]

環 D が、5 ～ 6 員の芳香族ヘテロ環である、

項 6 0 ～ 6 3 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 5]

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子、又は 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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 1 ～ 3 1、6 0 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 6]

V が、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン、

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、1 ～ 3 個のフッ素原子、で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルケニレン、又は

3 ～ 10 員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、及び 1 ～ 2 個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) である、

項 1 ～ 3 1、6 0 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 7]

W が、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレンである、

項 1 ～ 3 1、6 0 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 8]

R^{14} が、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキルである、

項 1 ～ 3 1、6 0 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 9]

Qが、

水素原子、又は

NH_2 である、

項 1 ～ 3 1、6 0 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 9 A]

—L—V—W—が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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 6 0 ～ 6 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項 6 9 B]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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、

Vが、3 ～ 1 0 員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、1 ～ 2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-\text{NR}^{16}\text{R}^{17}$ 、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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60～69のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項69C]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

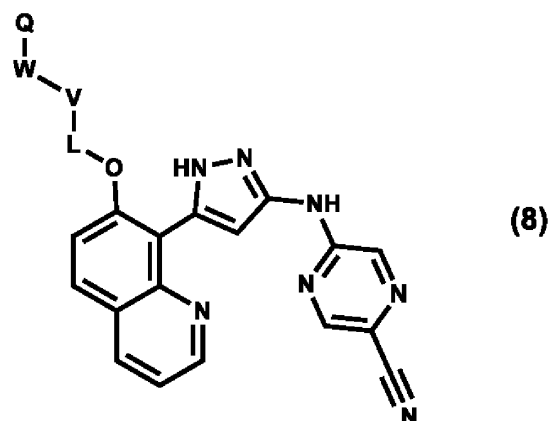
Qは、 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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60～69のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項70]

式（１）が、下記式（８）：

[化16]



[式中、

Lは、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）

、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Wは、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを表し、

Qは、

水素原子

NH₂、又は

NHMe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。

[項71]

Lが、C₁₋₆アルキレンである、

項1～31、70のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項72]

Vが、単結合である、

項1～31、70～71のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項73]

Wが、

単結合、又は

C₁₋₃アルキレンである、

項1～31、70～72のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項74]

Qが、NH₂である、

項1～31、70～73のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項74A]

—L—V—W—が、C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸

基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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70～74のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[項74B]

Lが、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vが、3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Wが、単結合であり、

Qは、水素原子であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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70～74のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 7 4 C〕

L が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

V が、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

W が、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 は、 NHR^{14} であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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 7 0～7 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 7 5〕

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-（{5-〔7-（3-アミノプロポキシ）キノリン-8-イル〕-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 1）、

5-（{5-〔6-（3-アミノプロポキシ）-1-ベンゾフラン-7-イル〕-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 2）、

5-（{5-〔6-（3-アミノプロポキシ）-2, 3-ジヒドロ-1-ベ

ンゾフラン-7-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル (実施例3)、

5- {[5-(6-{[1-(アミノメチル)シクロプロピル]メトキシ}-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例4)、

5-[(5-{6-[(3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-イル} -1H-ピラゾール-3-イル)アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例5)、

5-({5-[6-(3-アミノプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル (実施例6)、

5-({5-[6-(3-アミノプロポキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル (実施例7)、

5-({5-[3-(3-アミノプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル (実施例8)、

5-({5-[3-(3-アミノ-2,2-ジフルオロプロポキシ)-1,5-ナフチリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル (実施例9)、

5-{ [5-(3-{[1-(アミノメチル)シクロプロピル]メトキシ}-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例10)、

5-[(5-{3-[(3-メチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-1,5-ナフチリジン-4-イル} -1H-ピラゾール-3-イル)アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例11)、

5-{ [5-(3-{[(2S)-モルホリン-2-イル]メトキシ}-1,5-ナフチリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}

ピラジン-2-カルボニトリル（実施例12）、
5-（{5-[6-（3-アミノプロポキシ）-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例13）、
5-{[5-（6-{[1-（アミノメチル）シクロプロピル]メトキシ}-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボニトリル（実施例14）、
5-[（5-{6-[（3-メチルアゼチジン-3-イル）メトキシ]-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ]ピラジン-2-カルボニトリル（実施例15）、
5-（{5-[6-（3-アミノプロポキシ）-2-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-7-イル]-1H-ピラゾール-3-イル}アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例16）、
5-{[5-（6-{[1-（アミノメチル）シクロプロピル]メトキシ}ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボニトリル（実施例17）、
5-[（5-{6-[（3-メチルアゼチジン-3-イル）メトキシ]ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル}-1H-ピラゾール-3-イル）アミノ]ピラジン-2-カルボニトリル（実施例18）、
5-{[5-（6-{[1-（アミノメチル）シクロプロピル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボニトリル（実施例19）、
5-{[5-（6-{[1-（アミノメチル）-2,2-ジフルオロシクロプロピル]メトキシ}-1-ベンゾフラン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボニトリル（実施例20）、
5-{[5-（6-{[(1R,3R)-3-アミノシクロペンチル]オキシ}-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル]アミノ}ピラジン-2-カルボニトリル（実施例21

）、

5- { [5- (6- { [3- (ジフルオロメチル) アゼチジン-3-イル] メトキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 22)、

5- [(5- {6- [(3-フルオロアゼチジン-3-イル) メトキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 23)、
5- { [5- (6- { [(1R, 3S) -3-アミノシクロヘキシル] オキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 24)、

5- [(5- {6- [(1R) -1- (アゼチジン-3-イル) エトキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 25)、
5- { [5- (6- { [(3S) -ピロリジン-3-イル] メトキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 26)、
5- [(5- {6- [3- (メチルアミノ) プロポキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 27)、

5- [(5- {6- [(2R) -3-アミノ-2-メチルプロポキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 28)、

5- { [5- (6- { [(1R, 2S, 4S, 5S) -4-アミノビシクロ [3.1.0] ヘキサ-2-イル] オキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 29)、

5 - [(5 - {6 - [(2 S) - 3 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 30)、

5 - { [5 - (6 - { [2 - (アミノメチル) プロピ - 2 - エン - 1 - イル] オキシ} - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 31)、

N - {5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} - 5 - クロロピラジン - 2 - アミン (実施例 32)、

メチル 5 - ({5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボキシレート (実施例 33)、

5 - { [5 - (3 - { [(1 R, 2 S) - 2 - (アミノメチル) シクロペンチル] オキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 34)、

5 - [(5 - {3 - [(3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 35)、

5 - { [5 - (3 - { [(1 R, 3 S) - 3 - アミノシクロヘキシル] オキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 36)、

5 - { [5 - (3 - { [(1 R, 3 R) - 3 - アミノシクロペンチル] オキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 37)、

5 - { [5 - (3 - { [1 - (アミノメチル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブチル] メトキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 38)。

〔項 7 6〕

以下の項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：5-（{5- [7-（3-アミノプロポキシ）キノリン-8-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 1）、

5-（{5- [3-（3-アミノプロポキシ）-1, 5-ナフチリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 8）、

5-（{5- [3-（3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロポキシ）-1, 5-ナフチリジン-4-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 9）、

5- { [5-（3- { [1-（アミノメチル）シクロプロピル] メトキシ} -1, 5-ナフチリジン-4-イル）-1H-ピラゾール-3-イル] アミノ } ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 10）、

5- [（5- {3- [（3-メチルアゼチジン-3-イル）メトキシ] -1, 5-ナフチリジン-4-イル} -1H-ピラゾール-3-イル）アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 11）、

5-（{5- [6-（3-アミノプロポキシ）-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル]-1H-ピラゾール-3-イル} アミノ）ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 13）、

5- { [5-（6- { [1-（アミノメチル）シクロプロピル] メトキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル] アミノ } ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 14）、

5- [（5- {6- [（1R）-1-（アゼチジン-3-イル）エトキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1H-ピラゾール-3-イル）アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 25）、

5- { [5-（6- { [（3S）-ピロリジン-3-イル] メトキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル）-1H-ピラゾール-3-イル] アミノ } ピラジン-2-カルボニトリル（実施例 26）、

5 - [(5 - {6 - [3 - (メチルアミノ) プロポキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 27)、

5 - [(5 - {6 - [(2R) - 3 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 28)、

5 - [(5 - {3 - [(3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 35)、

5 - { [5 - (3 - { [1 - (アミノメチル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブチル] メトキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 38)。

[項 77]

以下の項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

5 - ({5 - [7 - (3 - アミノプロポキシ) キノリン - 8 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 1)

5 - ({5 - [3 - (3 - アミノプロポキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 8)、

5 - { [5 - (3 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 10)、

5 - ({5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル (実施例 13)、

5 - { [5 - (6 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾ

ール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 14)、
5-[(5-{6-[(1R)-1-(アゼチジン-3-イル) エトキシ]-
2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1H-ピラゾ
ール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 25)、
5-[(5-{6-[(2R)-3-アミノ-2-メチルプロポキシ]-2
, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1H-ピラゾール
-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル (実施例 28)。

[項 78]

項 1～77 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容され
る塩を含むリポソーム。

[項 79]

項 1～77 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容され
る塩を有効成分として含有する医薬組成物。

[項 80]

項 1～77 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容され
る塩を内封したりリポソームを含有する医薬組成物。

[項 81]

前記リポソームが、リン脂質をさらに含む、項 80 に記載の医薬組成物。

[項 82]

前記リポソームが、

(1) 項 1～77 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容
される塩、及び

(2) リン脂質、

を含む、項 80 又は 81 に記載の医薬組成物。

[項 83]

前記リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、
ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリ
ン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、大豆レシチン、卵

黄レシチン、水素添加卵黄レシチン、及び水素添加大豆レシチンからなる群より選択される一種又はそれらの二種以上の組み合わせ物である、項 8 1 又は 8 2 に記載の医薬組成物。

〔項 8 4〕

前記リポソームが、さらにステロール類を含む、項 8 0～8 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔項 8 5〕

前記ステロール類が、コレステロールである、項 8 4 に記載の医薬組成物。

〔項 8 6〕

前記リポソームが、さらにポリマー修飾脂質を含む、項 8 0～8 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔項 8 7〕

前記ポリマー修飾脂質のポリマー部分が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、又はプロポキシポリビニルピロリドンである、項 8 6 に記載の医薬組成物。

〔項 8 8〕

ポリマー修飾脂質の脂質部分が、ホスファチジルエタノールアミン又はジアシルグリセロールである、項 8 6 又は 8 7 に記載の医薬組成物。

〔項 8 9〕

前記ポリマー修飾脂質が、ポリマー部分としてポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン

、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、又はプロポキシポリビニルピロリドンを含み、脂質部分としてホスファチジルエタノールアミン又はジアシルグリセロールを含む、項 86～88 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔項 90〕

前記リポソームが、

(1) 項 1～77 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、

(2) 40～70 モル%のリン脂質、

(3) 30～50 モル%のコレステロール、及び

(4) 1～10 モル%のポリマー修飾脂質、

を含む、項 80～89 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔項 91〕

前記リポソームが、さらに、無機酸、無機酸塩、有機酸、有機酸塩、糖類、緩衝剤、酸化防止剤、及びポリマー類からなる群から選択される添加物を含む、項 80～90 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

〔項 92〕

項 1～77 のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、癌の治療剤及び／又は予防剤。

〔項 93〕

前記癌が、急性白血病、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がんからなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 9 2 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

〔項 9 4〕

治療及び／又は予防が必要な患者に、治療及び／又は予防上の有効量の項 1 ～ 7 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、或いは項 7 8 に記載のリポソーム、或いは項 7 9 ～ 9 1 に記載の医薬組成物、或いは項 9 2 又は 9 3 に記載の治療剤及び／又は予防剤を投与することを含む、癌の治療及び／又は予防するための方法。

〔項 9 5〕

前記癌が、急性白血病、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がんからなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 9 4 に記載の治療剤及び／又は予防するための方法。

〔項 9 6〕

癌の治療剤及び／又は予防剤を製造するための、項 1 ～ 7 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、或いは項 7 8 に記載のリポソーム、或いは項 7 9 ～ 9 1 に記載の医薬組成物、或いは項 9 2 又は 9 3 に記載の治療剤及び／又は予防剤の使用。

〔項 9 7〕

前記癌が、急性白血病、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がんからなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 9 6 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／又は予防剤の使用。

〔項 9 8〕

癌の治療及び／又は予防に使用するための、項 1 ～ 7 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、或いは項 7 8 に記載のリポソーム、或いは項 7 9 ～ 9 1 に記載の医薬組成物、或いは項 9 2 又は 9 3 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

〔項 9 9〕

前記癌が、急性白血病、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がんからなる群から選択される少なくとも一

種の癌である、項 9 8 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、
或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／又は予防剤。

〔項 1 0 0〕

併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、項 1 ～ 7 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、或いは項 7 8 に記載のリポソームであって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子およびその受容体作用を阻害する薬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、或いはリポソーム。

〔項 1 0 1〕

併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、項 1 ～ 7 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、或いは項 7 8 に記載のリポソームであって、当該併用薬物が、5- FU 系薬剤、シタラビン、塩酸ドキソルビシン、ゲムシタビン、メソトレキセート、ペメトレキセド、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、電離放射線、ベバシズマブ、リポソーム化ドキソルビシン、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、トラベクテジン、パゾパニブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ラロトレクチニブ、エントレクチニブ、ナブパクリタキセル、エルロチニブ、リポソーム化イリノテカン、ロイコボリン、セツキシマブ、エリブリン、イホスファミド、ダカルバジン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、或いはリポソーム。

〔項 1 0 2〕

併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、項 1 ～ 7 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、或いは項 7 8 に記載のリポソームであって、当該併用薬物が、5

ーF U系薬剤、イリノテカン、ゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、電離放射線、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ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、或いはリポソーム。

〔項103〕

併用薬物と組み合わせてなる、項1～77のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、或いは項79～91のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子およびその受容体作用を阻害する薬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。

〔項104〕

併用薬物と組み合わせてなる、項1～77のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、或いは項79～91のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、5-F U系薬剤、シタラビン、塩酸ドキソルビシン、ゲムシタビン、メソトレキセート、ペメトレキセド、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、電離放射線、ベバシズマブ、リポソーム化ドキソルビシン、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、トラベクテジン、パゾパニブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ラロトレクチニブ、エントレクチニブ、ナブパクリタキセル、エルロチニブ、リポソーム化イリノテカン、ロイコボリン、セツキシマブ、エリブリン、イホスファミド、ダカルバジン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。

〔項105〕

併用薬物と組み合わせてなる、項1～77のいずれか一項に記載の化合物

、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、或いは項79～91のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、5-FU系薬剤、イリノテカン、ゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、電離放射線、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブからなる群から選択される少なくとも1種以上である、医薬組成物。

発明の効果

[0010] 本開示により、二環性骨格を有する1H-ピラゾール-3-アミン誘導体又はその製薬学的に許容される塩を含むCHK1阻害剤が提供される。本開示の化合物は、優れたCHK1阻害活性と高い安全性とを併せ持ち、リポソームに内封され、リポソームから徐放的に放出される。本開示の化合物は、CHK1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、膵がん、卵巣がん、骨肉種、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、又は軟部肉腫等の患者に適用可能である。

発明を実施するための形態

[0011] 以下、本開示につき、さらに詳しく説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語及び科学技術用語は、本開示の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

[0012] 本明細書における用語について、以下に説明する。

[0013] 本明細書において、「置換されていてもよい」で定義される基における置換基の数は、置換可能であれば特に制限はない。また、特に指示した場合を

除き、各々の基の説明はその基が他の基の一部分又は置換基である場合にも該当する。

- [0014] 「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子等が挙げられる。好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。
- [0015] 「C₁₋₆アルキル」とは、炭素原子数が1～6の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基を意味し、「C₆アルキル」とは、炭素原子数が6のアルキルを意味する。他の数字の場合も同様である。C₁₋₆アルキルとして、好ましくは「C₁₋₄アルキル」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキル」が挙げられる。「C₁₋₃アルキル」の具体例としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、1-メチルエチル等が挙げられる。「C₁₋₄アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブチル、1, 1-ジメチルエチル、1-メチルプロピル、2-メチルプロピル等が挙げられる。「C₁₋₆アルキル」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ペンチル、1, 1-ジメチルプロピル、1, 2-ジメチルプロピル、1-メチルブチル、2-メチルブチル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、ヘキシル等が挙げられる。
- [0016] 「C₂₋₆アルケニル」とは、炭素原子数2～6個を有し、1～3個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルケニル」として好ましくは、「C₂₋₄アルケニル」が挙げられる。「C₂₋₄アルケニル」の具体例として、例えば、ビニル、プロペニル、メチルプロペニル、ブテニル等が挙げられる。「C₂₋₆アルケニル」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルケニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンテニル、ヘキセニル等が挙げられる。
- [0017] 「C₂₋₆アルキニル」とは、炭素原子数2～6個を有し、三重結合を1個含む直鎖状又は分枝鎖状の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルキニル」として、好ましくは「C₂₋₄アルキニル」が挙げられる。「C₂₋₄アルキニル」の具体例としては、例えば、プロピニル、メチルプロピニル、ブチニル等

が挙げられる。「C₂₋₆アルキニル」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルキニル」の具体例として挙げたものに加え、メチルブチニル、ペンチニル、ヘキシニル等が挙げられる。

- [0018] 「C₁₋₆アルコキシ」とは「C₁₋₆アルキルオキシ」のことであり、「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルコキシ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルコキシ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルコキシ」が挙げられる。「C₁₋₃アルコキシ」の具体例としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、1-メチルエトキシ等が挙げられる。「C₁₋₄アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ等が挙げられる。
- 「C₁₋₆アルコキシ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルコキシ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチロキシ、1, 1-ジメチルプロポキシ、1, 2-ジメチルプロポキシ、1-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、4-メチルペンチロキシ、3-メチルペンチロキシ、2-メチルペンチロキシ、1-メチルペンチロキシ、ヘキシロキシ等が挙げられる。

- [0019] 「C₁₋₆アルキルチオ」の「C₁₋₆アルキル」部分は、前記「C₁₋₆アルキル」と同義である。「C₁₋₆アルキルチオ」としては、好ましくは「C₁₋₄アルキルチオ」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキルチオ」が挙げられる。「C₁₋₃アルキルチオ」の具体例としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、1-メチルエチルチオ等が挙げられる。「C₁₋₄アルキルチオ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキルチオ」の具体例として挙げたものに加え、ブチルチオ、1, 1-ジメチルエチルチオ、1-メチルプロピルチオ、2-メチルプロピルチオ等が挙げられる。「C₁₋₆アルキルチオ」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキルチオ」の具体例として挙げたものに加え、ペンチルチオ、1, 1-ジメチルプロピルチオ、1, 2-ジメチルプロピルチオ、1-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ等が挙げられる。

チオ、1-メチルペンチルチオ、ヘキシルチオ等が挙げられる。

[0020] 「C₁₋₆アルキレン」とは、炭素原子数1～6個を有し、直鎖状又は分枝鎖状の2価の飽和炭化水素基を意味する。「C₁₋₆アルキレン」として、好ましくは「C₁₋₄アルキレン」が挙げられ、より好ましくは「C₁₋₃アルキレン」が挙げられる。「C₁₋₃アルキレン」の具体例としては、例えば、メチレン基、エチレン基、プロピレン基等が挙げられる。「C₁₋₄アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₃アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ブチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基等が挙げられる。「C₁₋₆アルキレン」の具体例としては、例えば、前記「C₁₋₄アルキレン」の具体例として挙げたものに加え、ペンチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、1, 2-ジメチルトリメチレン基、1-メチルブチレン基、2-メチルブチレン基、1-メチルペンチレン基、2-メチルペンチレン基、3-メチルペンチレン基、ヘキシレン基等が挙げられる。

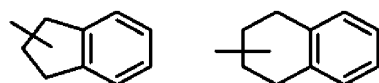
[0021] 「C₂₋₆アルケニレン」とは、炭素原子数2～6個を有し、1～3個の二重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の2価の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルケニレン」として好ましくは、「C₂₋₄アルケニレン」が挙げられる。「C₂₋₄アルケニレン」の具体例として、例えば、ビニレン基、ビニリデン基、プロペニレン基、メチルプロペニレン基、ブテニレン基等が挙げられる。「C₂₋₆アルケニル」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルケニル」の具体例として挙げたものに加え、ペンテニレン基、ヘキセニレン基等が挙げられる。

[0022] 「C₃₋₁₀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。「C₃₋₁₀シクロアルキル」として、好ましくは「C₃₋₇シクロアルキル」が挙げられる。「C₃₋₇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。「C₃₋₁₀シクロアルキル」の具体例としては、例

えば、前記「 C_{3-7} 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。

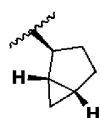
[0023] また、「 C_{3-10} シクロアルキル」には、前記 C_{3-10} シクロアルキルと芳香族炭化水素環とが縮環した二環式のものも包含される。当該縮環した化合物の具体例としては、例えば、下記で表される構造等が挙げられる。

[化17]



[0024] 上記架橋された構造の具体例としては、例えば、下記で表される構造等が挙げられる。

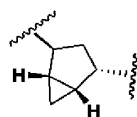
[化18]



[0025] 「 C_{3-10} シクロアルキレン」とは、炭素原子数3～10の環状の2価の飽和炭化水素基を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれる。「 C_{3-10} シクロアルキレン」として、好ましくは「 C_{3-7} シクロアルキレン」が挙げられる。「 C_{3-7} シクロアルキレン」の具体例としては、例えば、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレン等が挙げられる。「 C_{3-10} シクロアルキル」の具体例としては、例えば、前記「 C_{3-7} 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。

[0026] 上記架橋された構造の具体例としては、例えば、下記で表される構造等が挙げられる。

[化19]



[0027] 「 C_{3-10} シクロアルケニレン」とは、炭素原子数3～10の環状の2価の不飽和炭化水素基を意味し、架橋された構造のものも含まれる。「 C_{3-10} シクロアルケニレン」の具体例としては、例えば、シクロブテニレン、シクロペンテニレン、シクロヘキセニレン等が挙げられる。

[0028] 「3～10員の飽和炭素環」とは、炭素原子数3～10の環状の飽和炭化水素を意味する。「3～10員の飽和炭素環」として、好ましくは「4～6員の飽和炭素環」が挙げられる。「4～6員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が挙げられる。「3～10員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、前記「4～6員の飽和炭素環」の具体例として挙げたものに加え、シクロプロパン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン、シクロノナン、シクロデカン等が挙げられる。

[0029] 「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、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ 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」が挙げられる。「4～7員の単環式の飽和複素環基」の具体例としては、例えば、オキセタニル、アゼチジニル、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、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等が挙げられる。

[0030] 「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。

[0031] 「3～10員の二価飽和複素環基」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の及び架橋された構造のものも含まれる。環を構成する原子は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-SO_2-$ のように酸化されたものを含んでもよい。「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

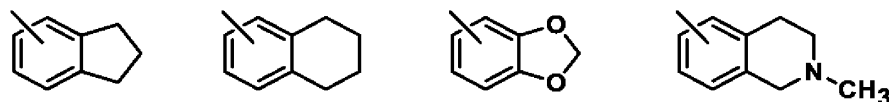
複素環基」が挙げられる。「4～7員の単環式の飽和複素環基」の具体例としては、例えば、オキセタニレン、アゼチジニレン、テトラヒドロフリレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピペリジニレン、モルホリニレン、チオモルホリニレン、ジオキソチオモルホリニレン、ヘキサメチレンイミニレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、オキソイミダゾリジニレン、ジオキソイミダゾリジニレン、オキソオキサゾリジニレン、ジオキソオキサゾリジニレン、ジオキソチアゾリジニレン、テトラヒドロフラニレン、テトラヒドロピラニレン等が挙げられる。「3～10員の飽和複素環基」としては、例えば、前記「4～7員の単環式の飽和複素環基」の具体例として挙げたものに加え、オキシラニレン、アジリジニレン等が挙げられる。

[0032] 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。

[0033] 「C₆₋₁₀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。「C₆₋₁₀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。

[0034] また、「C₆₋₁₀アリール」には、前記C₆₋₁₀アリールとC₄₋₆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「C₆₋₁₀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20]



[0035] 「芳香族炭化水素環」とは、上記「 C_{6-10} アリール」の環部分を意味する。

[0036] 「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。

[0037] 「芳香族複素環」とは、上記「5～12員のヘテロアリール」の環部分を意味する。

[0038] 「3～10員のシクロアルカン」とは、炭素原子数3～10の環状の飽和炭化水素を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれ、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。「3～10員のシクロアルカン」の具体例としては、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、

シクロヘキサン、シクロヘプタン等が挙げられる。

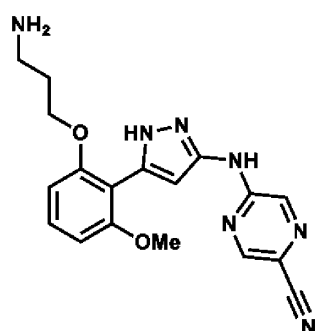
- [0039] 「6～10員のアレーン」とは、炭素原子数6～10の環状の芳香族炭化水素を意味し、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。「6～10員のアレーン」の具体例としては、例えば、ベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。
- [0040] 「4～10員の芳香族ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～4個の原子を含む、単環式の4～7員の芳香族複素環、又は二環式の8～12員の芳香族複素環を意味し、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。好ましくは、「5～6員の芳香族ヘテロ環」、「5員の芳香族ヘテロ環」、又は「6員の芳香族ヘテロ環」が挙げられる。「5～6員の芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、フラン、チオフェン、オキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。「5員の芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、フラン、チオフェン、オキサゾール等が挙げられる。「6員の芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。
- [0041] 「4～10員の非芳香族ヘテロ環」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子と、2～9個の炭素原子とで構成される非芳香族複素環を意味し、一部不飽和結合を有するもの及び架橋された構造のものも含まれ、環上の一部が別の環と縮環していてもよい。好ましくは、「5～8員の非芳香族ヘテロ環」が挙げられ、さらに好ましくは「5～6員の非芳香族ヘテロ環」、「5員の非芳香族ヘテロ環」、又は「6員の非芳香族ヘテロ環」が挙げられる。「5～8員の非芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ピロリジン、ピペリジン、オキセパン、アゼパンが挙げられる。「5～6員の非芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジヒドロ

フラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン、ピロリジン、ピペリジン、等が挙げられる。「5員の非芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジヒドロチオフェン等が挙げられる。「6員の非芳香族ヘテロ環」の具体例としては、例えば、テトラヒドロピランが挙げられる。

[0042] 「がん」および「腫瘍」は、本開示においては同義で、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、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がん等が挙げられる。

[0043] プレキサセルチブとは、下記の構造を有する化合物である。

[化21]



[0044] 式(1)、(2)、(3)、(4)、(5)、(6)、(7)又は(8)

で表される本開示の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^{7a}

、 R^{7b} 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、環A、環B、環C、環D、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、L、V、W及びQの好ましいものは以下のとおりであるが、本開示の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

[0045] R^1 の好ましい態様としては、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-CO_2R^3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、又は3～10員の飽和複素環基が挙げられる。

R^1 のより好ましい態様としては、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ 、が挙げられる。

R^1 のさらに好ましい態様としては、水素原子、シアノが挙げられる。

R^1 のさらにより好ましい態様としては、シアノが挙げられる。

[0046] R^2 の好ましい態様としては、水素原子又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^2 のより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0047] R^3 の好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^3 のより好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。

[0048] R^4 、 R^5 及び R^6 の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられ、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^4 及び R^5 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。

[0049] R^{7a} 及び R^{7b} の好ましい態様としては、水素原子、ハロゲン原子、 $-OR^9$ 、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、3～7員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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(該フェニルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、又は5~6員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)が挙げられる。

R^{7a} 及び R^{7b} のより好ましい態様としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、 C_{1-6} アルキル(該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1~2個の置換基で置換されていてもよい)、又は5~6員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1~2個の置換基で置換されていてもよい)が挙げられる。

R^{7a} 及び R^{7b} のさらに好ましい態様としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は C_{1-3} アルキルが挙げられる。

R^{7a} 及び R^{7b} のさらにより好ましい態様としては、水素原子が挙げられる。

[0050] R^8 の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0051] R^9 の好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0052] R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} の好ましい態様としては、水素原子又は C_{1-6} アルキルが挙げられ、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3~8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい。

[0053] R^{13} の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

[0054] R^{14} の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^9 のより好ましい態様としては、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

R^9 のさらに好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。

[0055] R^{10} の好ましい態様としては、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

R^{10} のさらに好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。

[0056] R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のより好ましい態様としては、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

R^{11} 、 R^{12} 及び R^{13} のさらに好ましい態様としては、メチル基が挙げられる。

[0057] R^{14} の好ましい態様としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は3～10員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）が挙げられる。

R^{14} のより好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

R^{14} のさらに好ましい態様としては、水素原子、又はメチル基（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

R^{14} のさらにより好ましい態様としては、水素原子が挙げられる。

[0058] R^{15} の好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^{15} のより好ましい態様としては、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

[0059] R^{16} 及び R^{17} の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられ、同一の窒素原子と結合する R^{16} 及び R^{17} 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。

R^{16} 及び R^{17} のより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^{16} 及び R^{17} のさらに好ましい態様としては、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

[0060] R^{18} の好ましい態様としては、水素原子、又は C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^{18} のより好ましい態様としては、 C_{1-6} アルキルが挙げられる。

R^{18} のさらに好ましい態様としては、 C_{1-3} アルキルが挙げられる。

[0061] 環Aの好ましい態様としては、3～10員のシクロアルカン（該シクロアルカンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、6～10員のアレーン（該アレーンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、4～10員の芳香族ヘテロ環又は4～10員の非芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環、又は非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）が挙げられる。

環Aのより好ましい態様としては、4～10員の芳香族ヘテロ環、又は4～10員の非芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環、又は非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置

換されていてもよい)が挙げられる。

環Aのさらに好ましい態様としては、5～6員の芳香族ヘテロ環、又は5～8員の非芳香族ヘテロ環が挙げられる。

[0062] 環Bの好ましい態様としては、5～6員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

環Bのより好ましい態様としては、5～6員の芳香族ヘテロ環が挙げられる。

[0063] 環Cの好ましい態様としては、5～8員の非芳香族ヘテロ環、又は5～6員の芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環及び芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

環Cのより好ましい態様としては、5～8員の非芳香族ヘテロ環が挙げられる。

[0064] 環Dの好ましい態様としては、5～8員の非芳香族ヘテロ環、又は5～6員の芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環及び芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

環Dのより好ましい態様としては、5～8員の非芳香族ヘテロ環、又は5～6員の芳香族ヘテロ環が挙げられる。

[0065] Lの好ましい態様としては、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）が挙げられる。

Lのより好ましい態様としては、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキ

レンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

Lのさらに好ましい態様としては、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0066] Vの好ましい態様としては、単結合、カルボニル、チオカルボニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルケニレン（該アルケニレン、シクロアルキレン、又はシクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は $-C(=NR^{13})$ が挙げられる。

Vのより好ましい態様としては、単結合、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルケニレン（該アルケニレン、シクロアルキレン、又はシクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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）、又は3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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）が挙げられる。

Vのさらに好ましい態様としては、単結合、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-10} シクロアルキレン、 C_{3-10} シクロアルケニレン（該アルケニレン、シクロアルキレン、及びシクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）

、又は3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

Vのさらにより好ましい態様としては、単結合、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルケニレン、又は3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

[0067] Wの好ましい態様としては、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）が挙げられる。

Wのより好ましい態様としては、単結合、又は C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）が挙げられる。

Wのさらに好ましい態様としては、単結合、又は1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンが挙げられる。

Wの別のさらに好ましい態様としては、単結合、又は C_{1-3} アルキレンが挙げられる。

[0068] Qの好ましい態様としては、水素原子、又は NHR^{14} が挙げられる。

Qのより好ましい態様としては、水素原子、 NH_2 、又は $NHMe$ が挙げられる。

Qのさらに好ましい態様としては、水素原子、又は NH_2 が挙げられる。

Qのさらにより最も好ましい態様としては、水素原子が挙げられる。

Qの別のさらにより最も好ましい態様としては、 NH_2 が挙げられる。

[0069] 式(1)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(A)が挙げら

れる。

(A)

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ 又は C_{1-6} アルキルであり、

R^3 が、 C_{1-6} アルキルであり、

Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれ独立して、炭素原子、又は窒素原子であり、

Z^{1a} は、窒素原子、又は CR^{7a} であり、

Z^{1b} は、窒素原子、又は CR^{7b} であり、

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、

水素原子、

ハロゲン原子

$-OR^9$ 、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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_{3-7} シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

3～7員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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（該フェニルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は

5～6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）であるであり、

R⁹が、C₁₋₆アルキルであり、

R¹⁶及びR¹⁷が、それぞれ独立して、水素原子又はC₁₋₆アルキルを表し、

R¹⁶又はR¹⁷が複数ある場合は、R¹⁶又はR¹⁷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R¹⁶及びR¹⁷が共にC₁₋₆アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく

環Aが、

3～10員のシクロアルカン（該シクロアルカンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、

6～10員のアレーン（該アレーンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、

4～10員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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）、

又は

4～10員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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、

Lが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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、

Vが、

単結合、

カルボニル、

チオカルボニル、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）

、

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は
 $-C(=NR^{13})-$ であり、

Wが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

水素原子、又は

NHR^{14} であり、

R^{14} が、

水素原子、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、

$-NR^{16}R^{17}$ 、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、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、又は

3～10員の飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0070] 式 (2) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (B) が挙げられる。

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ であり、

R^3 が、 C_{1-6} アルキルであり、

Z^{1a} が、 CR^{7a} であり、

Z^{1b} が、窒素原子、又は CR^{7b} であり、

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は C_{1-3} アルキルであり、

環 A が、5～6 員の芳香族ヘテロ環 (該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

V が、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル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、

Wが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Qが、

水素原子、又は

NHR¹⁴であり、

R¹⁴が、

水素原子、又は

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0071] 式（2）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（C）が挙げら

れる。

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ であり、

R^3 が、 C_{1-6} アルキルであり、

Z^{1a} が、 CR^{7a} であり、

Z^{1b} が、窒素原子、又は CR^{7b} であり、

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は C_{1-3} アルキルであり、

環Aが、5～8員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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、

Wが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい)であり、

Qが、

水素原子、又は

NHR^{14} であり、

R^{14} が、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキル(該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい)である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0072] 式(2)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(D)が挙げられる。

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ であり、

R^3 が、 C_{1-6} アルキルであり、

Z^{1a} が、 CR^{7a} であり、

Z^{1b} が、窒素原子、 CR^{7b} であり、

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又は C_{1-3} アルキルであり、

環Aが、

5～6員の芳香族ヘテロ環(該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又

は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～8 員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

V が、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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）、又は

3～10 員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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、

W が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～2 個の置換基で置換されていても

よい) であり、

Qが、

水素原子、又は

NHR¹⁴であり、

R¹⁴が、

水素原子、又は

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0073] 式(3)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(E)が挙げられる。

Y^{1b}が、炭素原子であり、

環Bが、5～6員の芳香族ヘテロ環であり、

Lが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子又はC₁₋₃アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）

、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Wが、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンであり、

Qが、

水素原子、又は

NH_2 である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0074] 式（4）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（F）が挙げられる。

Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Wが、

単結合、又は

1 ～ 2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン

Q が、

水素原子である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0075] 式 (4) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (G) が挙げられる。

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子又は 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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

V が、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン、

C_{3-10} シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、1 ～ 3 個のフッ素原子で置換されていてもよい)、

C_{3-10} シクロアルケニレン、又は

3 ～ 10 員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、及び 1 ～ 2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) であり、

W が、

単結合、又は

1 ～ 2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレン

Q が、 NH_2 である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0076] 式 (5) で表される化合物の 1 つの態様としては、以下の (H) が挙げられる。

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ であり、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルであり、

環Cが、5～8員の非芳香族ヘテロ環であり、

Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）

、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Wが、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレンであり、

Qが、

水素原子

NH_2 、又は

NMeHである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0077] 式(6)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(I)が挙げられる。

Lが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又はC₁₋₃アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Vが、

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン、

C₃₋₁₀シクロアルキレン、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Wが、

単結合、又は

C₁₋₃アルキレンであり、

Qが、

水素原子

NH₂、又は

NMeHである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0078] 式(7)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(J)が挙げられる。

Y^{1b}が、

炭素原子であり、

環Dが、5～8員の非芳香族ヘテロ環であり、

Lが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又はC₁₋₃アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン、

C₃₋₁₀シクロアルキレン、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、

Wが、

単結合、又は

C₁₋₃アルキレンであり、

Qが、

水素原子、又は

NH₂である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0079] 式（7）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（K）が挙げられる。

Y^{1b}が、炭素原子、又は窒素原子であり、

環Dが、5～6員の芳香族ヘテロ環であり、

Lが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又はC₁₋₃アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）

い) であり、
Vが、
単結合、
 C_{2-6} アルケニレン、
 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子、
で置換されていてもよい）、
 C_{3-10} シクロアルケニレン、又は
3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～
2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる
群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、
Wが、
単結合、又は
 C_{1-3} アルキレンであり、
Qが、
水素原子、又は
 NH_2 である、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0080] 式(7)で表される化合物の1つの態様としては、以下の(K)が挙げら
れる。

Y^{1b} が、炭素原子であり、
環Dが、5～6員の芳香族ヘテロ環であり、
Lが、
単結合、又は
 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよ
い）であり、
Vが、
単結合、

C_{2-6} アルケニレン、
 C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子、
で置換されていてもよい）、
 C_{3-10} シクロアルケニレン、又は
3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～
2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる
群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）であり、
Wが、
単結合、又は
 C_{1-3} アルキレンであり、
Qが、
水素原子、又は
 NH_2 である、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0081] 式（8）で表される化合物の1つの態様としては、以下の（L）が挙げら
れる。

Lが、 C_{1-6} アルキレンであり、
Vが、単結合であり、
Wが、
単結合、又は
 C_{1-3} アルキレンであり、
Qが、 NH_2 である、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0082] 本開示の化合物を投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等
によって異なるが、例えば、静脈内注射の場合には、成人に対して、1日当
たり、下限として、0.01mg（好ましくは0.1mg）、上限として、
1000mg（好ましくは100mg）を、1回または数回に分けて、症状
に応じて投与することにより効果が期待される。その投与スケジュールとし

ては、例えば単回投与、1日1回3日間連日投与、又は1日2回1週間連続投与、等を挙げることができる。さらに上記記載の各投与方法を、約1日間～約60日間の間隔をあけて繰り返すこともできる。

[0083] 本開示の化合物は、非経口投与又は経口投与により投与しうるが、好ましくは非経口的な方法、より好ましくは静脈内注射により投与される。また、本開示の化合物は、医薬的に許容されるキャリア、例えばリポソームとして製剤化し投与されることが好ましい。

[0084] 本開示の化合物を内封するリポソームは、少なくとも1種以上のリン脂質を含む。リン脂質としては、例えば、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリンなどが挙げられる。

[0085] リン脂質における脂肪酸残基は特に限定されないが、例えば、炭素数14～18の飽和または不飽和の脂肪酸残基が挙げられ、具体的には、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸等の脂肪酸由来のアシル基が挙げられる。また、卵黄レシチン、大豆レシチン等の天然物由来のリン脂質、およびその不飽和脂肪酸残基に水素添加した水素添加卵黄レシチン、水素添加大豆レシチン（水素添加大豆リン脂質、または水素添加大豆ホスファチジルコリンともいう）等を用いることもできる。

[0086] リポソーム膜成分全体に対するリン脂質の配合量（モル分率）は特に限定されないが、好ましくは30～80%が挙げられ、より好ましくは40～70%が挙げられる。

[0087] 本開示の化合物を内封するリポソームは、ステロール類を含むことができる。ステロール類としては、コレステロール、 β -シトステロール、スチグマステロール、カンペステロール、ブラシカステロール、エルゴステロール、及びフコステロール等が挙げられる。ステロール類として、好ましくはコレステロールが挙げられる。リポソーム膜成分全体に対するステロール類の配合量（モル分率）は特に限定されないが、好ましくは0～60%が挙げら

れ、より好ましくは10～50%が挙げられ、さらに好ましくは30～50%が挙げられる。

[0088] 本開示の化合物を内封するリポソームは、*in vivo*における滞留性を向上させるために、ポリマー修飾脂質を含むことができる。リポソーム膜成分全体に対するポリマー修飾脂質の配合量（モル分率）は特に限定されないが、好ましくは0～20%が挙げられ、より好ましくは1～10%が挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分としては、好ましくは親水性ポリマーが挙げられ、より好ましくは脂質と結合していないポリマーの末端がアルコキシ化されている親水性ポリマーが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分としては、具体的には、特に限定されないが、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、及びプロポキシポリビニルピロリドンが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、好ましくはポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリエチレングリコール、及びプロポキシポリプロピレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、より好ましくはポリエチレングリコール、メトキシポリエチレングリコール、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、及びプロポキシポリエチレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、更により好ましくはポリエチレングリコール、及びメトキシポリエチレングリコールが挙げられる。ポリマー修飾脂質のポリマー部分として、最も好ましくはメトキシポリエチレングリコールが挙げられる。

。ポリマー修飾脂質のポリマー部分の分子量は特に限定されないが、例えば、１００～１００００ダルトンが挙げられ、好ましくは１０００～７０００ダルトンが挙げられ、より好ましくは１５００～５０００ダルトンが挙げられ、最も好ましくは１５００～３０００ダルトンが挙げられる。

[0089] ポリマー修飾脂質の脂質部分としては、具体的には特に限定されないが、例えば、ホスファチジルエタノールアミン、及びジアシルグリセロールが挙げられる。ポリマー修飾脂質の脂質部分として好ましくは、炭素数１４～１８の飽和または不飽和の脂肪酸残基を有するホスファチジルエタノールアミン、及び炭素数１４～１８の飽和または不飽和の脂肪酸残基を有するジアシルグリセロールが挙げられ、より好ましくは炭素数１４～１８の飽和脂肪酸残基を有するホスファチジルエタノールアミン、及び炭素数１４～１８の飽和脂肪酸残基を有するジアシルグリセロールが挙げられ、更に好ましくは、パルミトイル基またはステアロイル基を有するホスファチジルエタノールアミン、及びパルミトイル基またはステアロイル基を有するジアシルグリセロールが挙げられる。ポリマー修飾脂質の脂質部分として最も好ましくは、ジステアロイルホスファチジルエタノールアミンが挙げられる。

[0090] 本開示の化合物を内封するリポソームは、医薬的に許容される添加物を含むことができる。添加物として、例えば、無機酸、無機酸塩、有機酸、有機酸塩、糖類、緩衝剤、抗酸化剤、及びポリマー類が挙げられる。

[0091] 無機酸としては、例えば、リン酸、塩酸、及び硫酸が挙げられる。

[0092] 無機酸塩としては、例えば、リン酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、硫酸アンモニウム、及び硫酸マグネシウムが挙げられる。

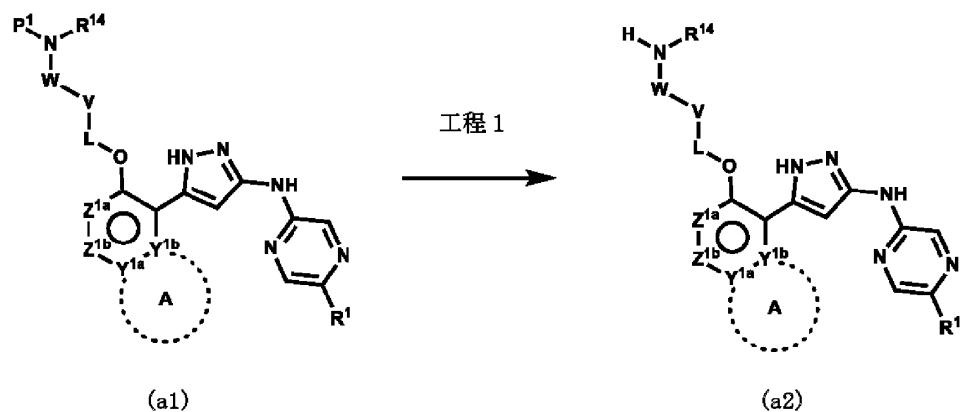
[0093] 有機酸としては、例えば、クエン酸、酢酸、コハク酸、及び酒石酸が挙げられる。

[0094] 有機酸塩としては、例えば、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、コハク酸二ナトリウム、及び酒石酸ナトリウムが挙げられる。

[0095] 糖類としては、例えば、グルコース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、及びトレハロースが挙げられる。

- [0096] 緩衝剤としては、例えば、L-アルギニン、L-ヒスチジン、トロメタモール（トリスヒドロキシメチルアミノメタン、T r i s）及びそれらの塩が挙げられる。
- [0097] 抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸ナトリウム、L-システイン、チオグリコール酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アスコルビン酸、及びトコフェロールが挙げられる。
- [0098] ポリマー類としては、例えば、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、及びカルボキシメチルセルロースナトリウムが挙げられる。
- [0099] 以下に、式（1）で表される本開示の化合物の製造方法について、例を挙げて説明するが、本開示の化合物の製造法は、これらに限定されるものではない。下記の製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、塩を形成していてもよい。
- [0100] 本開示の化合物は、公知化合物を出発原料として、例えば以下の製造法A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K、L、M、N、O、P、Q、R及びS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。式（a 2）以外の本開示の化合物も、こ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。
- [0101] 製造法A
- 式（a 2）で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化22]



[式中、 R^1 、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味する。 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。]

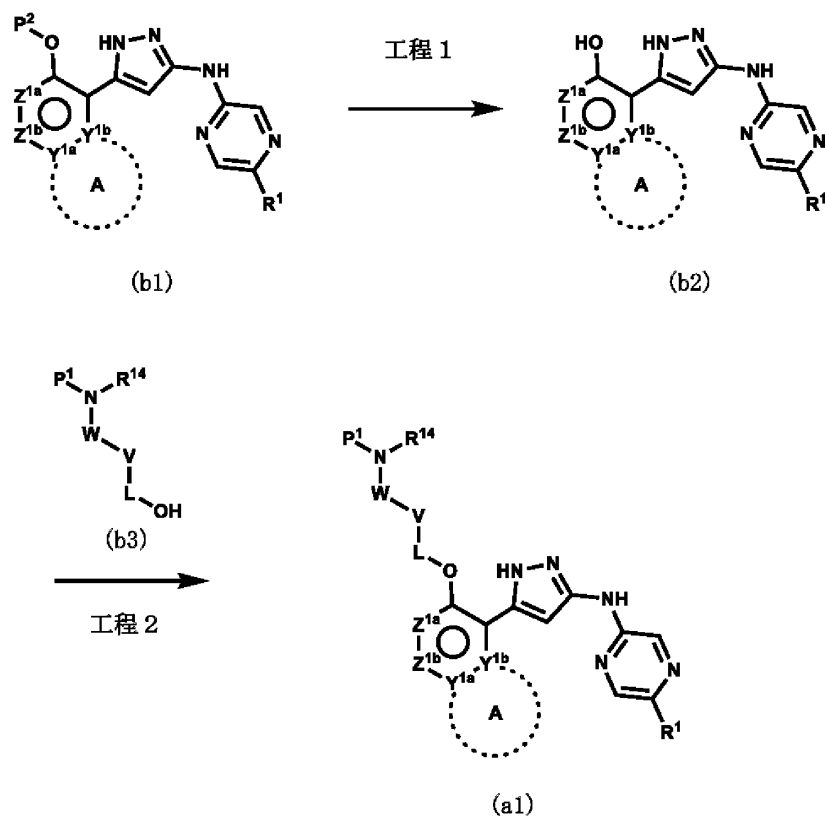
[0102] [工程 1]

化合物(a2)は、下記の製造法により得られる化合物(a1)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。

[0103] 製造法B

式(a1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化23]



[式中、R¹、R¹⁴、Y^{1a}、Y^{1b}、Z^{1a}、Z^{1b}、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、P¹はアミノの保護基を意味し、P²はフェノールの保護基を意味する。P¹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、P²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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられる。]

[0104] 化合物 (b3) は、市販品として入手可能である。

[0105] [工程1]

化合物 (b2) は、下記の製造法により得られる化合物 (b1) の保護基

P²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。

[0106] [工程2]

化合物(a1)は、適当な溶媒中、光延試薬の存在下、化合物(b2)と化合物(b3)との光延反応により製造することができる。

[0107] 光延試薬としては、例えば、アゾジカルボン酸ジエチル(DEAD)、アゾジカルボン酸ジイソプロピル(DIAD)、N, N, N', N' -テトライソプロピルアゾジカルボキサミド(TIPA)、1, 1' - (アゾジカルボニル) ジピペリジン(ADDP)、N, N, N', N' -テトラメチルアゾジカルボキサミド(TMAD) およびトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等が挙げられ、シアノメチレントリメチルホスホラン(CMMP)、シアノメチレントリブチルホスホラン(CMBP) も用いることが可能である。

[0108] 溶媒中としては、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、アニソール、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、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；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；又はそれらの混合溶媒等が挙げられる。溶媒として、好ましくはトルエン、ベンゼン、THF、1, 4 -ジオキサンおよびこれらの混合溶媒等が挙げられる。

[0109] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは12時間～24時間である。

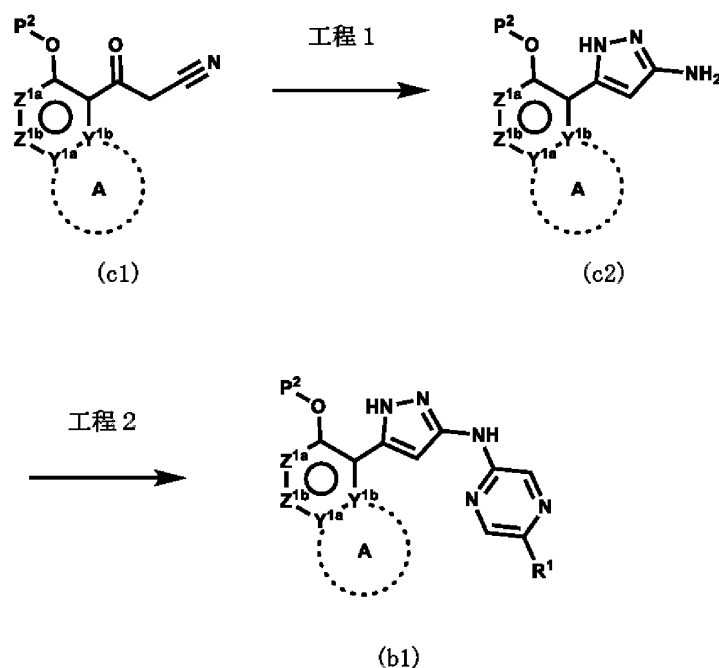
[0110] 反応温度は、通常、0℃～100℃であり、好ましくは0℃～50℃であ

る。

[0111] 製造法C

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

[化24]



[式中、 R^1 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び環Aは項1の記載と同義であり、 P^2 はフェノールの保護基を意味する。 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) に記載のフェノールの保護基等が挙げられる。]

[0112] [工程1]

化合物 (c 2) は、化合物 (c 1) を、適当な酸存在下又は非存在下で、適当な溶媒中、ヒドラジン-水和物と反応させることにより製造することができる。

[0113] 酸としては、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスル

ホン酸、エタンスルホン酸、塩酸、硫酸、カンファスルホン酸等が挙げられる。酸として、好ましくは酢酸、p-トルエンスルホン酸等が挙げられる。

[0114] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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1,4-ジオキサン、トルエン、エタノール等が挙げられる。

[0115] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは12時間～24時間である。

[0116] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは50℃～100℃である。

[0117] [工程2]

化合物(b1)は、化合物(c2)を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、5-クロロピラジン誘導体と反応させることにより製造することができる。

[0118] 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、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)、N-エチルモルホリン等の有機塩基類、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、N-エチルモルホリン等が挙げられる。

[0119] 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、アニソール、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、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；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、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

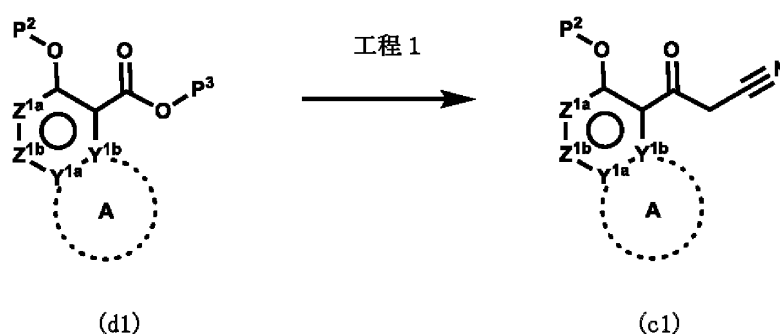
[0120] 反応時間は、通常、5分～48時間であり、好ましくは1時間～6時間である。

[0121] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは50℃～100℃である。

[0122] 製造法D

式(c1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[0123] [化25]



[式中、Y^{1a}、Y^{1b}、Z^{1a}、Z^{1b}及び環Aは項1の記載と同義であり、P²

はフェノールの保護基を意味し、 P^3 はカルボン酸の保護基を意味する。 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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられ、 P^3 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。]

[0124] [工程 1]

化合物(c 1)は、化合物(d 1)を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、アセトニトリルと反応させることにより製造することができる。

[0125] 塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、フッ化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸アルカリ、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。塩基として、好ましくはナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム等が挙げられる。

[0126] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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、トルエン等が挙げられる。

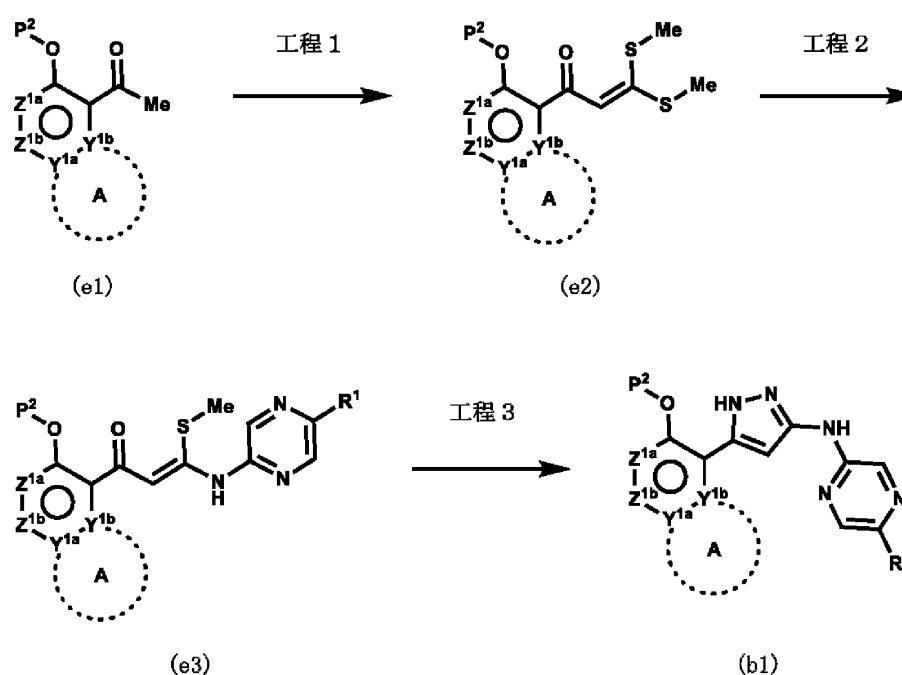
[0127] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは30分～6時間である。

反応温度は、通常、 -100°C ～ 100°C であり、好ましくは -100°C ～ 30°C である。

[0128] 製造法E

式(b1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化26]



[式中、 R^1 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び環Aは項1の記載と同義であり、 P^2 はフェノールの保護基を意味する。 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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられる。]

[0129] [工程 1]

化合物 (e 2) は、化合物 (e 1) を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、二硫化炭素とヨードメタンと反応させることにより製造することができる。

[0130] 塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、フッ化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸アルカリ、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。塩基として、好ましくは水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等が挙げられる。

[0131] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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、N, N-ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

[0132] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは30分～2時間である。

[0133] 反応温度は、通常、-78℃～200℃であり、好ましくは0℃～25℃である。

[0134] [工程2]

化合物(e3)は、化合物(e2)を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、5-アミノピラジン誘導体と反応させることにより製造することができる。

[0135] 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、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)、N-エチルモルホリン等の有機塩基類、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等が挙げられる。

[0136] 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、アニソール、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、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；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、好ましくはテトラヒドロフラン、トルエン、ジメチルスルホキシド等が挙げられる。

[0137] 反応時間は、通常、5分～48時間であり、好ましくは2時間～8時間である。

[0138] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは50℃～100℃である。

[0139] [工程3]

化合物(b1)は、化合物(e3)を、適当な酸存在下又は非存在下で、

適当な溶媒中、ヒドラジーン水和物と反応させることにより製造することができる。

[0140] 酸としては、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、塩酸、硫酸、カンファスルホン酸等が挙げられる。酸として、好ましくは酢酸が挙げられる。

[0141] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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1,4-ジオキサン、エタノール等が挙げられる。

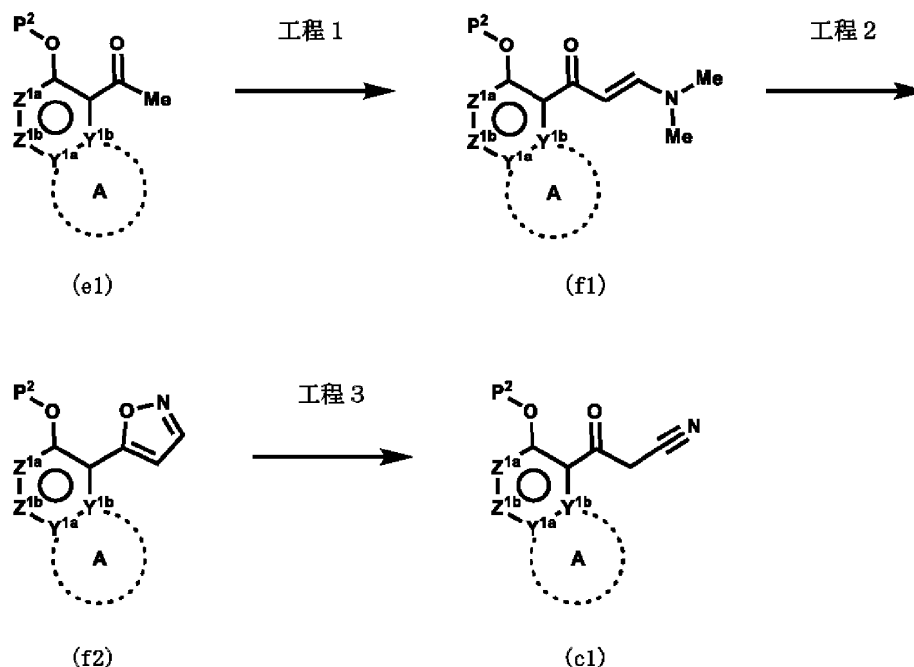
[0142] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは12時間～24時間である。

[0143] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは50℃～100℃である。

[0144] 製造法F

式(c1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化27]



[式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び環Aは項1の記載と同義であり、 P^2 はフェノールの保護基を意味する。 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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられる。]

[0145] [工程 1]

化合物 (f 1) は、化合物 (e 1) を、適当な溶媒中、ジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させることにより製造することができる。

[0146] 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、アニソール、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、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；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

チルー２－ピロリジノン、１，３－ジメチルー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N，N－ジメチルホルムアミド等が挙げられる。

[0147] 反応時間は、通常、５分～４８時間であり、好ましくは２４時間～４８時間である。

[0148] 反応温度は、通常、０℃～２００℃であり、好ましくは６０℃～１２０℃である。

[0149] [工程２]

化合物（f ２）は、化合物（f １）を、適当な溶媒中、ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させることにより製造することができる。

[0150] 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、アニソール、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、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；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－メチルー２－ピロリジノン、１，３－ジメチルー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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；又はこれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくはエタノール、イソプロピルアルコール等が挙げられる。

[0151] 反応時間は、通常、５分～４８時間であり、好ましくは６時間～１２時間である。

[0152] 反応温度は、通常、０℃～２００℃であり、好ましくは４０℃～８０℃である。

[0153] [工程３]

化合物（c １）は、化合物（f ２）を、適当な溶媒中、塩基と反応させることにより製造することができる。

[0154] 塩基としては、例えば、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、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等が挙げられる。

[0155] 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、アニソール、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、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；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、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のプロトン系溶媒；又はこれらの混合物が挙げられる。溶媒として、好ましくは水、エタノールの混合溶媒等が挙げられる。

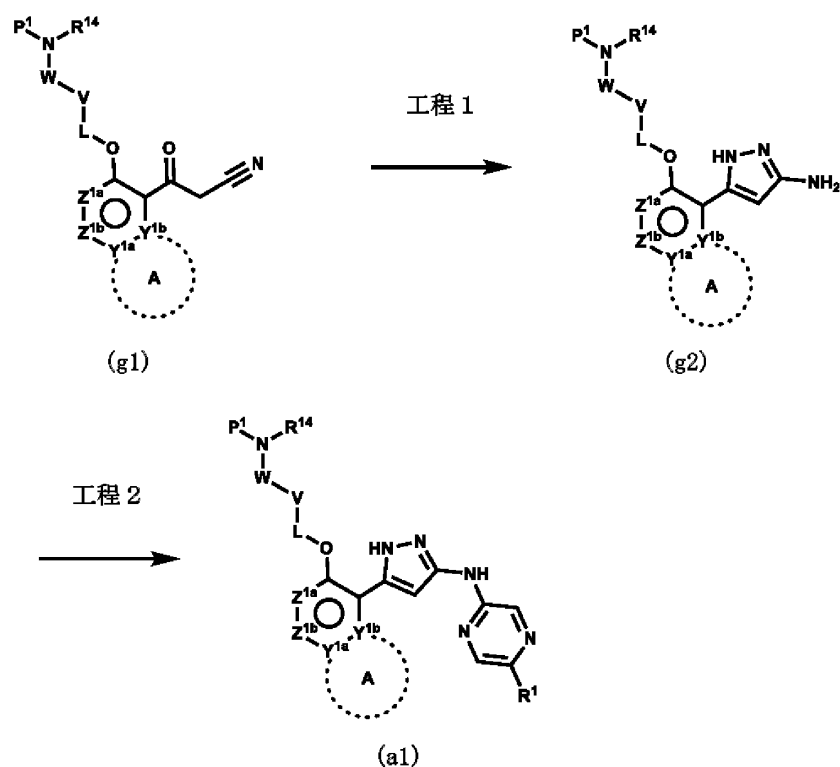
[0156] 反応時間は、通常、5分～48時間であり、好ましくは1時間～6時間である。

[0157] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは20℃～50℃である。

[0158] 製造法G

式(a1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化28]



[式中、 R^1 、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味する。 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。]

[0159] [工程 1]

化合物 (g 2) は、製造法Cの工程 1 に記載の方法又はそれに準じた方法により、下記の製造法により得られる化合物 (g 1) より製造することができる。

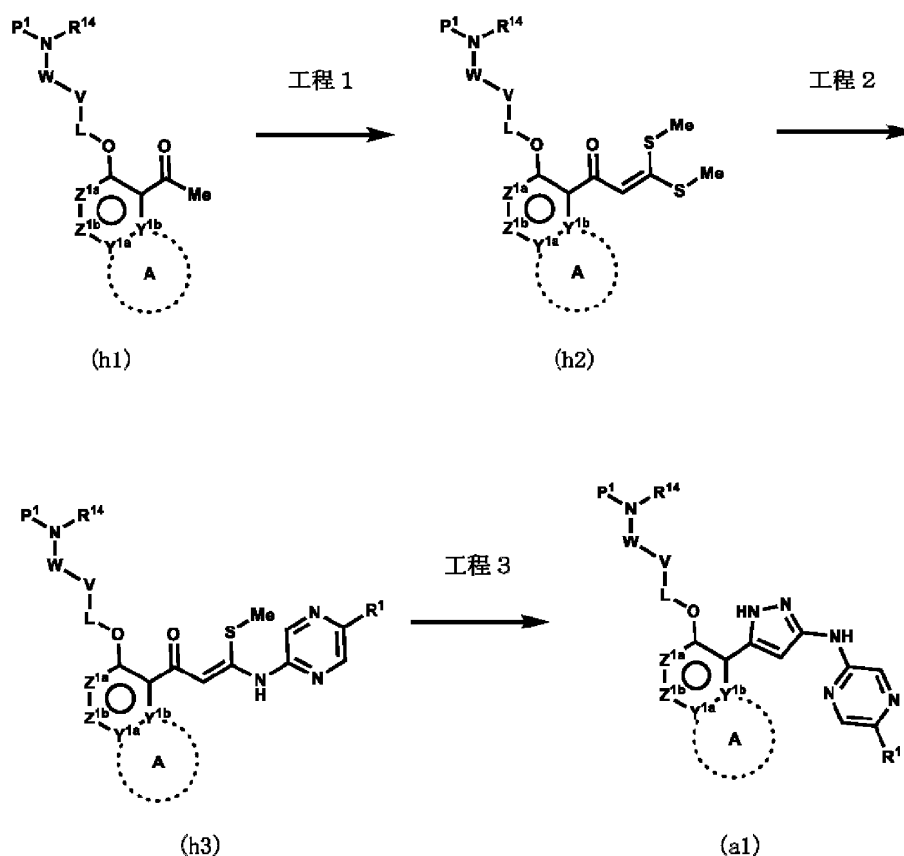
[0160] [工程 2]

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

[0161] 製造法H

式(a1)で表される化合物は、例えば、次の方法によって製造することができる。

[化29]



[式中、 R^1 、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味する。 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。]

[0162] [工程1]

化合物(h2)は、製造法Eの工程1に記載の方法又はそれに準じた方法により、下記の製造法により得られる化合物(h1)より製造することがで

きる。

[0163] [工程 2]

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

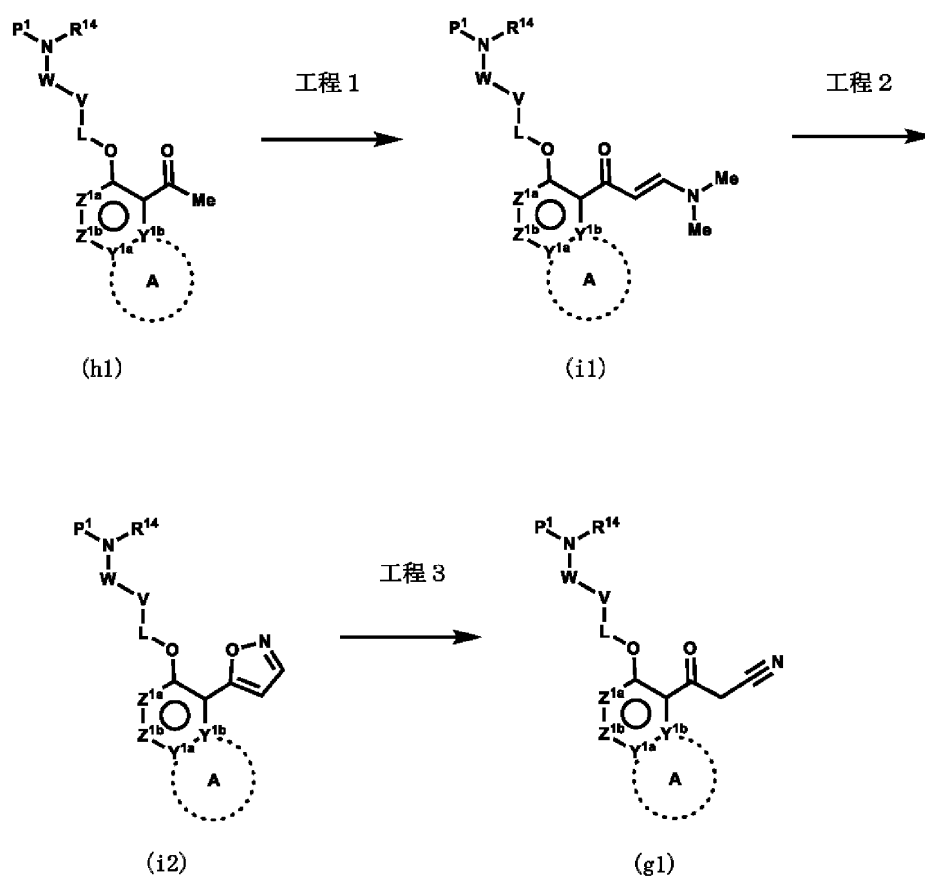
[工程 3]

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

[0164] 製造法 I

式 (g 1) で表される化合物は、例えば、次の方法によって製造することができる。

[化30]



[式中、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味する。 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。]

[0165] [工程1]

化合物(i1)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、下記の製造法により得られる化合物(h1)より製造することができる。

[0166] [工程2]

化合物(i2)は、製造法Fの工程2に記載の方法又はそれに準じた方法により、化合物(i1)より製造することができる。

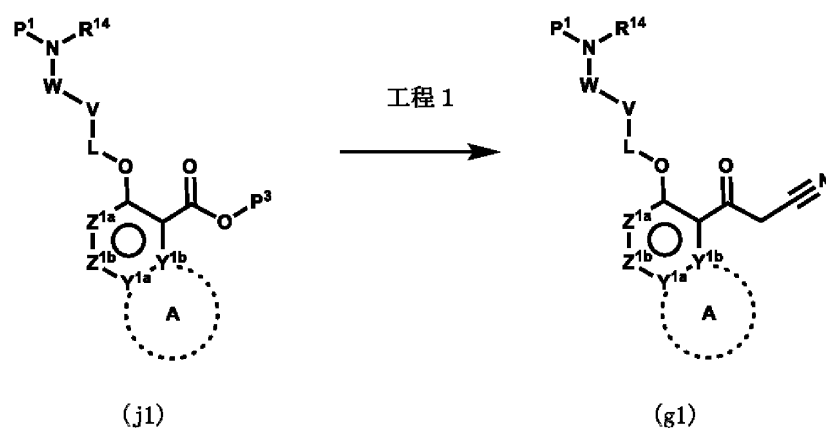
[工程3]

化合物(g1)は、製造法Fの工程3に記載の方法又はそれに準じた方法により、化合物(i2)より製造することができる。

[0167] 製造法J

式(g1)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31]



[式中、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味し、 P^3 はカルボン酸の保護基を意味する。 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、 P^3 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。]

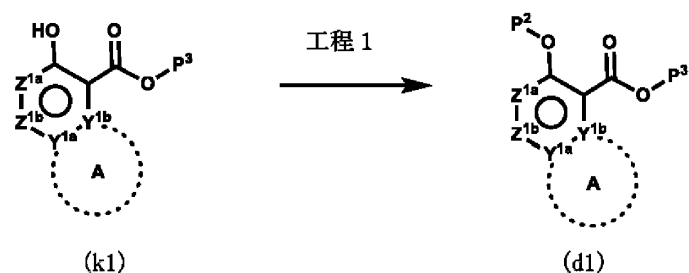
[0168] [工程1]

化合物(g1)は、製造法Dの工程1に記載の方法又はそれに準じた方法により、下記の製造法により得られる化合物(j1)より製造することができる。

[0169] 製造法K

式(d1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化32]



[式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び環Aは項1の記載と同義であり、 P^2 はフェノールの保護基を意味し、 P^3 はカルボン酸の保護基を意味する。 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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられ、 P^3 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。]

[0170] 化合物(k 1)は、市販品として入手可能である。

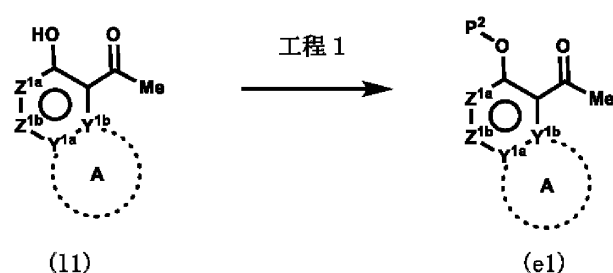
[0171] [工程 1]

化合物(d 1)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により、化合物(k 1)より製造することができる。

[0172] 製造法 L

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

[化33]



[式中、Y^{1a}、Y^{1b}、Z^{1a}、Z^{1b}及び環Aは項1の記載と同義であり、P²はフェノールの保護基を意味する。P²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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられる。]

[0173] 化合物(l 1)は、市販品として入手可能である。

[0174] [工程 1]

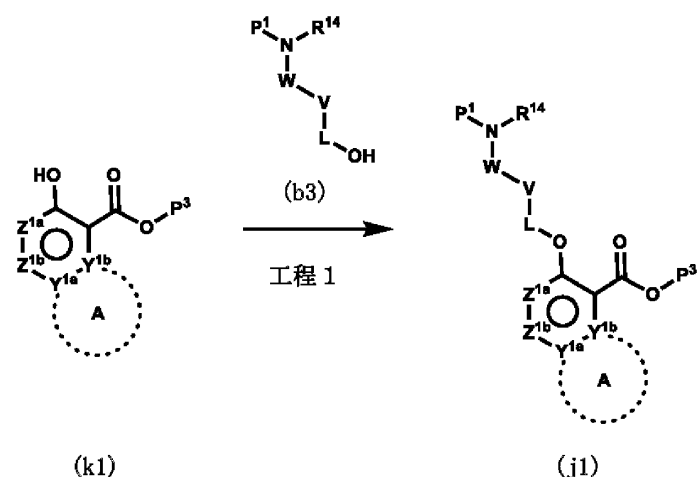
化合物(e 1)は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載されている方法により、化合物(l 1)より製

造することができる。

[0175] 製造法M

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

[化34]



[式中、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味し、 P^3 はカルボン酸の保護基を意味する。 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、 P^3 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。]

[0176] 化合物 (k 1) 及び化合物 (b 3) は、市販品として入手可能である。

[0177] [工程 1]

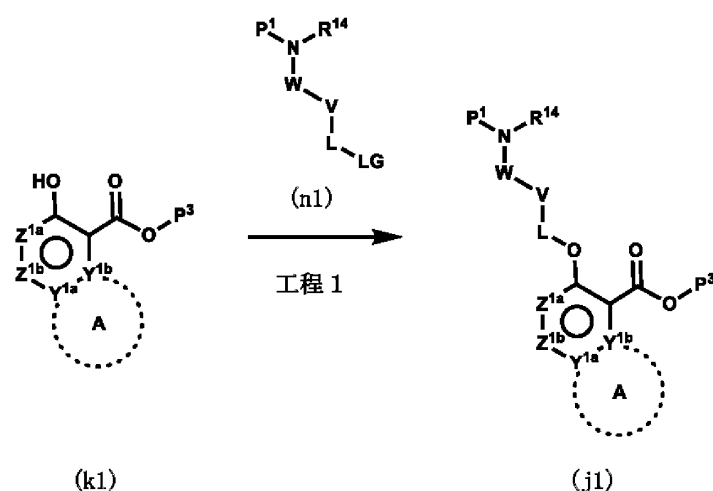
化合物 (j 1) は、製造法Bの工程2に記載の方法又はそれに準じた方法により、化合物 (k 1) と化合物 (b 3) より製造することができる。

[0178] 製造法N

式 (j 1) で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造す

ることができる。

[化35]



[式中、R¹⁴、Y^{1a}、Y^{1b}、Z^{1a}、Z^{1b}、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、P¹はアミノの保護基を意味し、P³はカルボン酸の保護基を意味し、LGは脱離基を意味する。P¹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、P³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、LGとしては、例えば、ハロゲン、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等が挙げられる。]

[0179] 化合物(k1)及び化合物(n1)は、市販品として入手可能である。

[0180] [工程1]

化合物(j1)は、化合物(k1)と化合物(n1)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。

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。

[0181] 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。

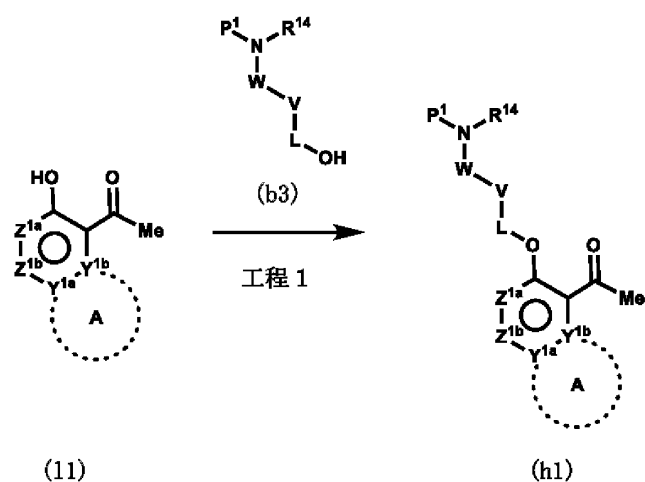
[0182] 反応温度は、通常、-80℃～加熱還流下であり、好ましくは25℃～90℃である。

[0183] 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。

[0184] 製造法O

式(h1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化36]



[式中、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味する。 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。]

[0185] 化合物(11)及び化合物(b3)は、市販品として入手可能である。

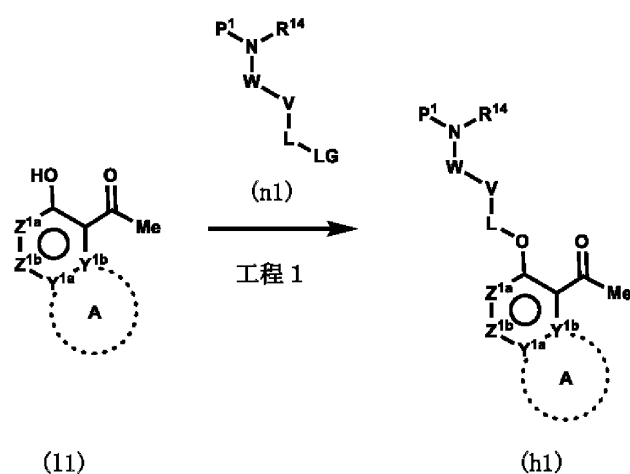
[0186] [工程1]

化合物(h1)は、製造法Bの工程2に記載の方法又はそれに準じた方法により、化合物(11)と化合物(b3)より製造することができる。

[0187] 製造法P

式(h1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化37]



[式中、 R^{14} 、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 、環A、L、V及びWは項1の記載と同義であり、 P^1 はアミノの保護基を意味し、LGは脱離基を意味する。 P^1 としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodore 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。LGとしては、例えば、ハロゲン、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等が挙げられる。]

[0188] 化合物(11)及び化合物(n1)は、市販品として入手可能である。

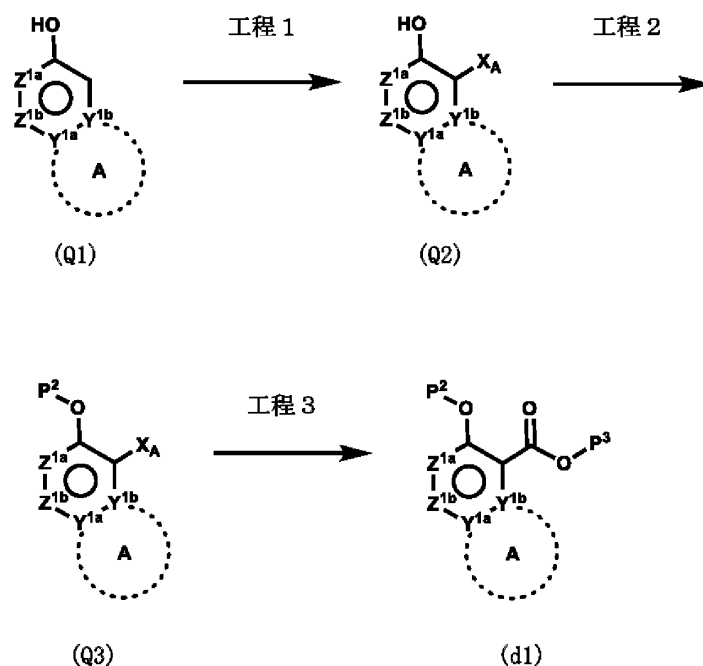
[0189] [工程1]

化合物(h1)は、製造法Nの工程2に記載の方法又はそれに準じた方法により、化合物(11)と化合物(n1)より製造することができる。

[0190] 製造法Q

式(d1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化38]



[式中、Y^{1a}、Y^{1b}、Z^{1a}、Z^{1b}及び環Aは項1の記載と同義であり、X_Aはハロゲン原子を意味し、P²はフェノールの保護基を意味し、P³はカルボン酸の保護基を意味する。P²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) に記載のフェノールの保護基等が挙げられ、P³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。]

[0191] 化合物 (q 1) は、市販品として入手可能である。

[0192] [工程 1]

化合物 (q 2) は、化合物 (q 1) を、適当な酸存在下で、適当な溶媒中、N-ハロスクシンイミドと反応させることにより製造することができる。

[0193] 酸としては、酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、塩酸、硫酸、カンファスルホン酸等が挙げられ

る。酸として、好ましくは p -トルエンスルホン酸が挙げられる。

[0194] 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、アニソール、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、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；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、好ましくはアセトニトリルが挙げられる。

[0195] 反応時間は、通常、5分～48時間であり、好ましくは1時間～6時間である。

[0196] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは50℃～100℃である。

[0197] [工程2]

化合物(q3)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により、化合物(q2)より製造することができる。

[0198] [工程3]

化合物(d1)は、化合物(q3)を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、クロロギ酸エチルと反応させることにより製造することができる。

[0199] 塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、フッ化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸アルカリ、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、イソブ

ロピルマグネシウムブロミド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。
塩基として、好ましくはn-ブチルリチウムが挙げられる。

[0200] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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、トルエン等が挙げられる。

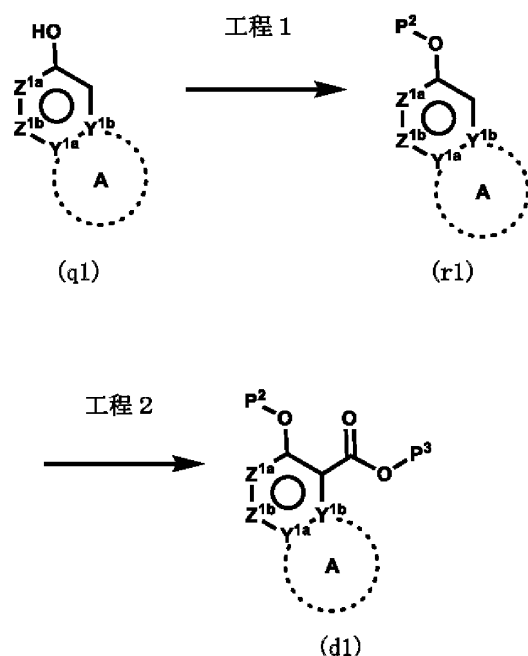
[0201] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは30分～6時間である。

反応温度は、通常、-100℃～100℃であり、好ましくは-100℃～-50℃である。

[0202] 製造法R

式(d1)で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

[化39]



[式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び環Aは項1の記載と同義であり、 P^2 はフェノールの保護基を意味し、 P^3 はカルボン酸の保護基を意味する。 P^2 としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodor a W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載のフェノールの保護基等が挙げられ、 P^3 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。]

[0203] 化合物 (q 1) は、市販品として入手可能である。

[0204] [工程 1]

化合物 (r 1) 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により、化合物 (q 1) より製造することができる。

[0205] [工程 2]

化合物 (d 1) は、化合物 (r 1) を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、クロロギ酸アルキルと反応させることにより製造することができる。

[0206] 塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、フッ化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸アルカリ、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド、*n*-ブチルリチウム、メチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。塩基として、好ましくはリチウムジイソプロピルアミドが挙げられる。

[0207] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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、トルエン等が挙げられる。

[0208] 反応時間は、通常、5 分～7 2 時間であり、好ましくは3 0 分～6 時間である。

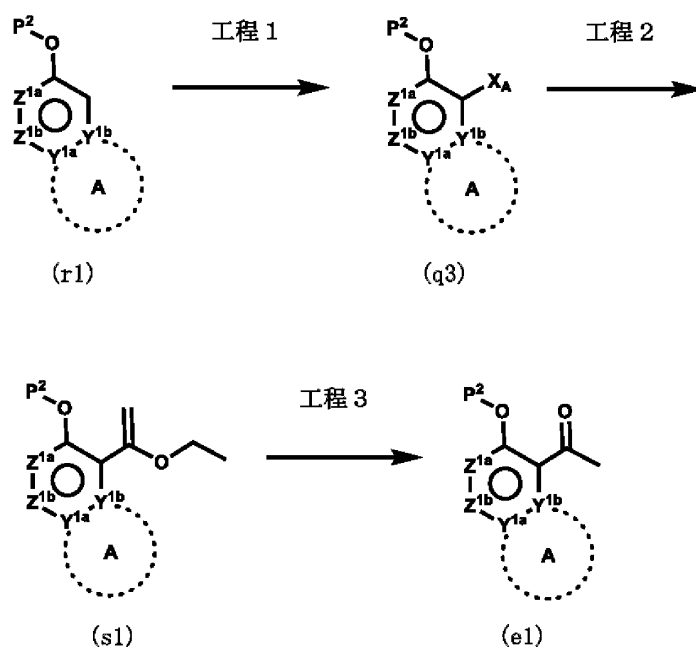
[0209] 反応温度は、通常、- 1 0 0℃～1 0 0℃であり、好ましくは- 1 0 0℃～- 5 0℃である。

[0210] 製造法 S

式 (e 1) で表される本開示の化合物は、例えば、次の方法により製造す

ることができる。

[化40]



[式中、 Y^{1a} 、 Y^{1b} 、 Z^{1a} 、 Z^{1b} 及び環Aは項1の記載と同義であり、 P^2 はフェノールの保護基を意味する。 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)に記載のフェノールの保護基等が挙げられる。]

[0211] [工程 1]

化合物 (q3) は、化合物 (r1) を、適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、ハロゲン化剤と反応させることにより製造することができる。

[0212] ハロゲン化剤としては、N-クロロスクシンイミド、 Br_2 、N-ブロモスクシンイミド、 I_2 、N-ヨードスクシンイミド等が挙げられる。ハロゲン化剤として、好ましくは Br_2 、 I_2 が挙げられる。

[0213] 塩基としては、水素化ナトリウム等のアルカリ金属水素化物、フッ化カリウム等のハロゲン化アルカリ金属、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の

アルカリ金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、炭酸水素ナトリウム等の炭酸アルカリ、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド等のアルカリ金属アルコキシド、リチウムジイソプロピルアミド、n-ブチルリチウム、メチルリチウム、イソプロピルマグネシウムブロミド等のアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。塩基として、好ましくはn-ブチルリチウムが挙げられる。

[0214] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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、トルエン等が挙げられる。

[0215] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは30分～6時間である。

[0216] 反応温度は、通常、-100℃～100℃であり、好ましくは-100℃～-50℃である。

[0217] [工程2]

化合物(s1)は、化合物(q3)を、適当なパラジウム触媒存在下で、適当な溶媒中、トリブチル(1-エトキシビニル)スタンナンと反応させることにより製造することができる。

[0218] パラジウム触媒としては、パラジウム-ホスフィン錯体が使用可能である。パラジウム-ホスフィン錯体としては、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ビス(トリ-tert-ブチルホスフィン)パラ

ジウム(0)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド、ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)、[1, 2-ビス(ジフェニルホスフィノ)エタン]パラジウム(II)、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)、[1, 3-ビス(ジフェニルホスフィノ)プロパン]パラジウム(II)が挙げられる。パラジウム触媒として、好ましくはビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)が挙げられる。

[0219] 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、アニソール、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、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；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；メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、ブタノール等のアルコール系溶媒；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1, 4-ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン等が挙げられる。

[0220] 反応時間は、通常、5分～72時間であり、好ましくは6時間～30時間である。

[0221] 反応温度は、通常、0℃～200℃であり、好ましくは100℃～150℃である。

[0222] 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。

[0223] 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。

- [0224] 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。
- [0225] 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、ハロゲン等を足がかりに種々の変換をおこなうこと）によって、本開示に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等を参照）によって行うことができる。
- [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] 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。
- [0230] 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。
- [0231] 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。
- [0232] 上記で説明した製造方法における中間体又は目的化合物は、その官能基を適宜変換すること（例えば、必要に応じて官能基の保護、脱保護を行い、アミノ、水酸基、カルボニル、ハロゲン等を足がかりに種々の変換をおこなうこと）によって、本開示に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999) 等を参照）によって行うことができる。
- [0233] 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。

[0234] 「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-エチルピリジン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン〔トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン〕、*tert*-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、*N*, *N*-ジベンジルエチルアミン等の有機塩基塩が挙げられる。さらに、「製薬学的に許容される塩」としては、アルギニン、リジン、オルニチン、アスパラギン酸、又はグルタミン酸等の塩基性アミノ酸又は酸性アミノ酸とのアミノ酸塩も挙げられる。

[0235] 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、トルエンスルホン酸塩等）及び無機酸塩（例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等）のような酸付加塩、アミノ酸（例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等）との塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等）等の金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩（例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、*N*, *N*'-ジベンジルエチレンジアミン塩等）等の他、当

業者が適宜選択することができる。

- [0236] 本開示において、式（１）～（８）で表される化合物のいずれか１つ又は２つ以上の ^1H を ^2H （D）に変換した重水素変換体も、式（１）～（８）で表される化合物に包含される。
- [0237] 本開示には、式（１）～（８）で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩が含まれる。また、本開示の化合物は、水和物及び／又は各種溶媒との溶媒和物（エタノール和物等）の形で存在することもあるので、これらの水和物及び／又は溶媒和物も本開示の化合物に含まれる。
- [0238] さらに、本開示の化合物には、光学活性中心に基づく光学異性体、分子内回転の束縛により生じた軸性又は面性キラリティーに基づくアトロプ異性体、その他の立体異性体、互変異性体、幾何異性体等の存在可能な全ての異性体、及びあらゆる様態の結晶形のもの、さらにこれらの混合物も含まれる。
- [0239] 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。
- [0240] 本開示の化合物の製薬学的に許容される塩を取得したいときは、式（１）～（８）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。
- [0241] 本開示の化合物を内封するリポソームは、例えば、下記の方法により製造することができる。

[0242] [工程 1]

リン脂質、コレステロール等の膜構成成分をクロロホルム等の有機溶媒に溶解し、フラスコ内で有機溶媒を留去することによりフラスコ内壁に脂質混合物の薄膜を形成させる。上記の代わりに、*t*-ブチルアルコール等に溶解後、凍結乾燥することで凍結乾燥物として脂質混合物を得ることもよい。また、リン脂質、コレステロール等の膜構成成分を有機溶媒に溶解後、瞬間真空乾燥装置CRUX（ホソカワミクロン株式会社製）を用いて粉末化した脂質混合物を得ることもでき、Presome（登録商標）の名称で日本精化株式会社から入手することができる。

[0243] [工程 2]

工程 1 で得られた脂質混合物に硫酸アンモニウム水溶液等の内水相溶液を加え、分散することにより、粗リポソーム分散液を得る。

[0244] [工程 3]

エクストルーダーを用いて、工程 2 で得られた粗リポソーム分散液をフィルターに通過させることにより、所望の粒子径にする。又は、工程 2 で得られた粗リポソーム分散液を高圧ホモジナイザーを用いて高圧でノズルから吐出させることにより所望の粒子径にする。リポソームの粒子径は特に限定されないが、例えば、10 nm～200 nm、好ましくは30 nm～150 nm、より好ましくは40 nm～140 nm、さらに好ましくは50～120 nm、最も好ましくは60～100 nmである。リポソームの粒子径は、動的光散乱法により測定される平均値であり、例えば、Zetasizer Nano ZS (Malvern Instruments) を用いて測定することができる。

[0245] [工程 4]

工程 3 で得られたリポソーム液を、ゲルろ過、透析、タンジェンシャルフローフィルトレーション又は超遠心等により外水相を置換する。

[0246] [工程 5]

工程 4 で得られた外水相を置換したリポソーム液を、内封したい化合物と

ともにインキュベーションすることにより、化合物をリポソームに内封する。

[0247] [工程6]

得た化合物を内封したリポソームを、ゲルろ過、透析、タンジェンシャルフローフィルトレーション又は超遠心等を行うことにより、内封されていない化合物を除去する。なお、工程5で所望の内封率が得られた場合には、工程6を省略することができる。

[0248] 本開示の化合物は、その効果の増強を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本開示の化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本開示の化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

[0249] 本開示の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強または患者のQOLを改善させることができる。

[0250] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジェチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジェノゲスト、アソプリスニル、アリルエストレノール、ゲストリノン、ノメゲストール、タデナン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RH誘導体（LH-RHアゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リュープロレリンなど）、LH-RHアンタゴニスト）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど）、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、エン

ザルタミド、アパルタミド、ビカルタミド、ニルタミドなど）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例えば、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど）、アンドロゲン合成阻害薬（例えば、アビラテロンなど）、レチノイド、及びレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例えば、リアロゾールなど）などが挙げられる。

[0251] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤、分子標的治療剤、免疫調節剤、その他の化学療法剤などが用いられる。代表的な例を次に記載する。

[0252] 「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾジン、ピボプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン、トラベクテジン及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

[0253] 「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エオシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビンなど）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコポリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカル

パミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン、及びそれらのD D S製剤などが挙げられる。

[0254] 「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA 3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン、エリブリン、及びそれらのD D S製剤などが挙げられる。

[0255] 「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、D J - 9 2 7、ビノレルビン、イリノテカン、トポテカン、及びそれらのD D S製剤などが挙げられる。

[0256] 「分子標的治療剤」としては、例えば、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、パゾパニブ、ルキソリチニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、トファシチニブ、レゴラフェニブ、ボスチニブ、アキシチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ニンテダニブ、イデラリシブ、セリチニブ、レンバチニブ、パルボシクリブ、アレクチニブ、アフアチニブ、オシメルチニブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、ブリガチニブ、ネラチニブ、コパンリシブ、コビメチニブ、イブルチニブ、アカラブルチニブ、エンコラフェニブ、ビニメチニブ、バリシチニブ、フォスタマチニブ、ロルラチニブ、エルダフィチニブ、エントレクチニブ、ダコミチニブ、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベネトクラックス、アザシチジン、デシタビン、ボリノスタット、パノビノスタット、ロミデプシン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ラロトレクチニブ及びイキサゾミブなどが挙げられる。

- [0257] 「免疫調節剤」としては、例えば、レナリドミド及びポマリドミドなどが挙げられる。
- [0258] 「その他の化学療法剤」としては、例えば、ソブゾキサンなどが挙げられる。
- [0259] 「免疫療法剤（BRM）」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTL A4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、Toll-like Receptors作動薬（例えば、TLR7作動薬、TLR8作動薬、TLR9作動薬など）が挙げられる。
- [0260] 細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤における細胞増殖因子としては、細胞増殖を促進する物質であれば、どのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子があげられる。具体的には、EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、TGFA α など）、インスリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質（例えば、インスリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2など）、FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一のアッセイを有する物質（例えば、酸性FGF、塩基性FGF、KGK (keratinocyte growth factor)、FGF-10など）、及び、その他の細胞増殖因子（例えば、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF- β

a (transforming growth factor beta)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチンなど) が挙げられる。

[0261] 本開示の化合物、及び併用薬物の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本開示の化合物と併用薬物の合剤としてもよい。併用薬物の投与量は、臨床用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本開示の化合物と併用薬物の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本開示の化合物 1 重量部に対し、併用薬物を 0.01～100 重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗癌薬などの薬剤（併用薬物）と組み合わせて用いることができる。

[0262] 本明細書において「又は」は、文章中に列挙されている事項の「少なくとも 1 つ以上」を採用できるときに使用される。「もしくは」も同様である。本明細書において「2 つの値の範囲内」として明記した場合、その範囲には 2 つの値自体も含む。

[0263] 本明細書において引用された、科学文献、特許、特許出願などの参考文献は、その全体が、各々具体的に記載されたのと同じ程度に本明細書において参考として援用される。

[0264] 以上、本開示を、理解の容易のために好ましい実施形態を示して説明してきた。以下に、実施例に基づいて本開示を説明するが、上述の説明および以下の実施例は、例示の目的のみに提供され、本開示を限定する目的で提供したのではない。従って、本発明の範囲は、本明細書に具体的に記載された実施形態にも実施例にも限定されず、特許請求の範囲によってのみ限定される。

実施例

[0265] 以下に本開示を、参考例、実施例及び試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

[0266] 本明細書において、以下の略語を使用することがある。

Ts : p-トルエンスルホニル

THF : テトラヒドロフラン

TFA : トリフルオロ酢酸

DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

MeCN : アセトニトリル

Me : メチル

Boc : tert-ブトキシカルボニル

Dess-Martin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-1, 1-ジヒドロ-1, 2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン)

SEMC1 : 2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド

DEA : N, N-ジイソプロピルエチルアミン

PTSA : p-トルエンスルホン酸

NIS : N-ヨードスクシンイミド

DMAPI : 4-ジメチルアミノピリジン

MOMCl : クロロメチルメチルエーテル

p-TsCl : p-トルエンスルホニルクロリド

TBAI : テトラブチルアンモニウムヨード

[0267] 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。

[0268] 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

、b rは幅広い、b r sは幅広い一重線、b r mは幅広い多重線及びJは結合定数を意味する。

[0269] 化合物同定に用いたLC/MS (Liquid Chromatography-Mass Spectrometry) 分析

条件は以下の通りである。観察された質量分析の値 [MS (m/z)] の中で、モノアイソトピック質量 (主同位体のみからなる精密質量) に対応する値を [M+H]⁺、[M-H]⁻あるいは [M+2H]²⁺等で示し、保持時間をR_t (分) で示す。

[0270] 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/H₂O, B液: 0.06%ギ酸/MeCN

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

Flow rate: 0.8 mL/min

UV: 220 nm and 254 nm

Column temperature: 40°C

[0271] 測定条件B

検出機器: Shimadzu LCMS-2020 system

Column: L-column-2 ODS (4.6 mm×35 mm)

Gradient condition: MeCN/H₂O/HCO₂H = 10/90/0.1 → 100/0/0.1 (0–2 min)、100/0/0.1 (2–4 min)

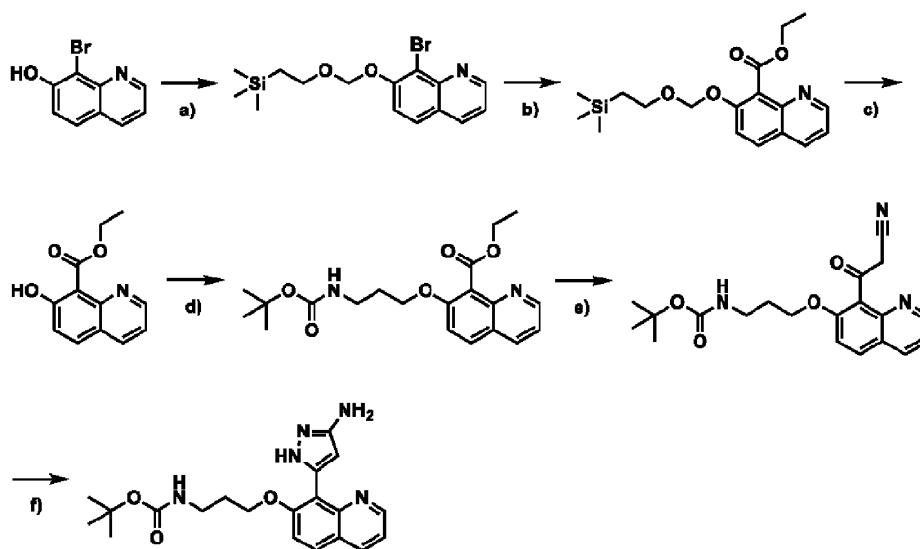
Flow rate : 2 mL/min

Column temperature : 40°C

[0272] 参考例 1 :

tert-ブチル (3- { [8- (3-アミノ-1H-ピラゾール-5-
-イル) キノリン-7-イル] オキシ) プロピル) カーバメート

[化41]



参考例 1

[0273] a) 8-ブromo-7- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ } キノリンの製造

8-ブromo-7-キノリノール (1.06 g) の DMF (23.7 mL) 溶液に SEMCI (1.25 mL)、DIEA (1.66 mL) を氷冷下で加え、0°C で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (1.66 g) を得た。

LC-MS ; 354.1、356.1 / R_t (分) 1.170 (測定条件 A)

[0274] b) エチル 7- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ} キノリン-8-カルボキシレートの製造

8-ブロモ-7- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ} キノリン (1.65 g) の THF (23.3 mL) 溶液に *n*-ブチルリチウム (2.69 M, 2.60 mL) を -78°C で滴下し、30分攪拌した。クロロギ酸エチル (2.22 mL) を -78°C で加え、さらに -78°C で15分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (1.25 g) を得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 348.0 / R_t (分) 1.146 (測定条件A)

[0275] c) エチル 7-ヒドロキシキノリン-8-カルボキシレートの製造

エチル 7- {[2-(トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ} キノリン-8-カルボキシレート (1.25 g) のエタノール (18.0 mL) 溶液に PTSA-水和物 (137 mg) を室温で加え、50°C で5時間攪拌した。反応液を濃縮し、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) により精製することで、表題化合物 (781 mg) を粗生成物として得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 218.1 / R_t (分) 0.441 (測定条件A)

[0276] d) エチル 7-[3-{(tert-ブトキシカルボニル) アミノ} プロポキシ] キノリン-8-カルボキシレートの製造

エチル 7-ヒドロキシキノリン-8-カルボキシレート (781 mg) の DMF (18.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (994 mg)、*t*-ブチル N-(3-ブロモプロピル) カーバメート (1.28 g) を室温で加え、室温で6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層

を水と飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製することで、表題化合物（1.29 g）を得た

LC-MS; $[M+H]^+$ 375.0 / R_t (分) 0.882 (測定条件A)

[0277] e) tert-ブチル (3- {[8-(2-シアノアセチル)キノリン-7-イル]オキシ}プロピル)カーバメートの製造

MeCN (0.283 mL) の THF (13.6 mL) 溶液に n-ブチルリチウム (1.58 M, 2.58 mL) を -78°C で滴下し、 -78°C で 1 時間攪拌した。エチル 7-[3- {(tert-ブトキシカルボニル)アミノ}プロポキシ]キノリン-8-カルボキシレート (1.02 g) の THF (13.6 mL) を -78°C で加え、 -78°C でさらに 2.5 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、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去することで、表題化合物 (1.00 g) を粗生成物として得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 370.3 / R_t (分) 0.808 (測定条件A)

[0278] f) tert-ブチル (3- {[8-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)キノリン-7-イル]オキシ}プロピル)カーバメート (参考例1) の製造

tert-ブチル (3- {[8-(2-シアノアセチル)キノリン-7-イル]オキシ}プロピル)カーバメート (1.00 g) のエタノール (13.6 mL) 溶液に酢酸 (1.32 mL)、ヒドラジン-水和物 (1.55 mL) を室温で加え、還流下 2.5 時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲ

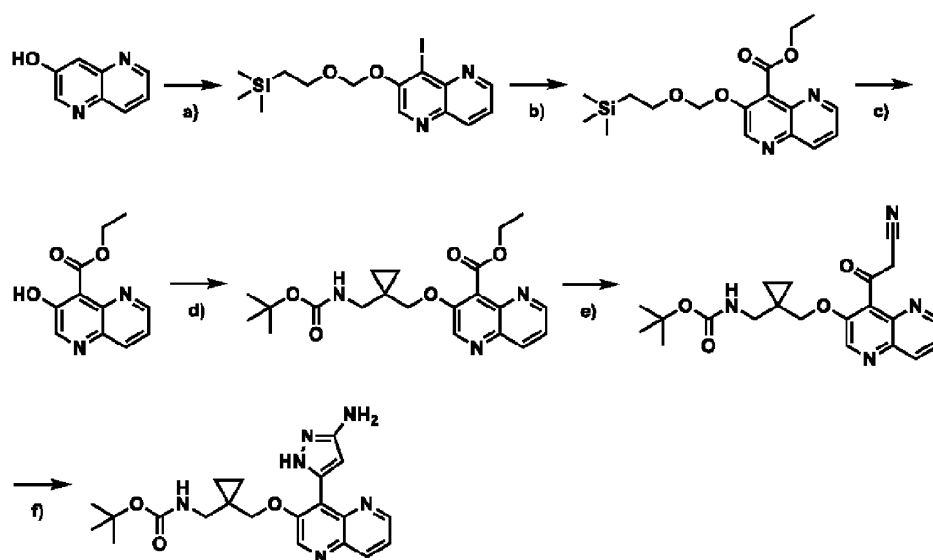
ルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール）により精製することで、参考例 1（224 mg）を得た。

LC-MS；[M+H]⁺ 384.3／R_t（分）0.685（測定条件 A）

[0279] 参考例 2：

tert-ブチル { [1- ({ [4- (3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル) -1, 5-ナフチリジン-3-イル] オキシ} メチル) シクロプロピル] メチル} カーバメート

[化42]



参考例 2

[0280] a) 4-ヨード-3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ } -1, 5-ナフチリジンの製造

1, 5-ナフチリジン-3-オール（5.00 g）の MeCN（86.0 mL）溶液に PTSA-水和物（6.51 g）、NIS（11.6 g）を室温で加え、60℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、DMF（50.0 mL）に溶解させ、SEMC I（6.00 mL）、DIEA（29.8 mL）を氷冷下で加え、室温で15分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製することで、表題化合物（10.7 g）を得た。

LC-MS ; $[M+H]^+$ 403.2 / R_t (分) 1.168 (測定条件A)

[0281] b) エチル 3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ} -1, 5-ナフチリジン-4-カルボキシレートの製造

4-ヨード-3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ} -1, 5-ナフチリジン (805 mg) のTHF (10.0 mL) 溶液にn-ブチルリチウム (2.69 M, 1.12 mL) を-78℃で滴下し、30分攪拌した。クロロギ酸エチル (0.950 mL) を-78℃に加え、さらに-78℃で15分攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製することで、表題化合物 (492 mg) を得た。

LC-MS ; $[M+H]^+$ 350.2 / R_t (分) 1.109 (測定条件A)

[0282] c) エチル 3-ヒドロキシ-1, 5-ナフチリジン-4-カルボキシレートの製造

エチル 3- { [2- (トリメチルシリル) エトキシ] メトキシ} -1, 5-ナフチリジン-4-カルボキシレート (845 mg) のエタノール (12.1 mL) 溶液にPTSA-水和物 (461 mg) を室温に加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、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）により精製することで、表題化合物 (324 mg) を得た。

LC-MS ; $[M+H]^+$ 219.1 / R_t (分) 0.453 (測定条件A)

)

[0283] d) エチル 3-[(1-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロピル)メトキシ]-1,5-ナフチリジン-4-カルボキシレートの製造

エチル 3-ヒドロキシ-1,5-ナフチリジン-4-カルボキシレート (162 mg) と 1,1'-ジメチルエチル N-[[1-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル]メチル]カーバメート (299 mg) の THF (3.71 mL) 溶液に 1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (375 mg) を室温で加えた後、トリブチルホスフィン (0.366 mL) を氷冷下で滴下し、室温で3時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/酢酸エチル)により精製することで、表題化合物 (298 mg) を得た

LC-MS; [M+H]⁺ 403.3/Rt (分) 0.930 (測定条件A)

)

[0284] e) tert-ブチル { [1-({[4-(2-シアノアセチル)-1,5-ナフチリジン-3-イル]オキシ}メチル)シクロプロピル]メチル}カーバメートの製造

MeCN (0.116 mL) の THF (3.71 mL) 溶液に n-ブチルリチウム (1.58 M、1.41 mL) を -78℃ で滴下し、1時間攪拌した。エチル 3-[(1-{[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル}シクロプロピル)メトキシ]-1,5-ナフチリジン-4-カルボキシレート (298 mg) の THF (3.71 mL) を -78℃ で加え、-78℃ で2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、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去することで、表題化合物 (294 mg) を粗生成物として得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 397.3 / R_t (分) 0.890 (測定条件A)

[0285] f) tert-ブチル { [1- ({ [4- (3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル) -1, 5-ナフチリジン-3-イル] オキシ} メチル) シクロプロピル] メチル} カーバメート (参考例2) の製造

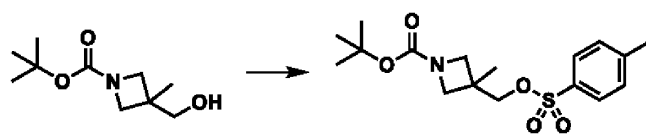
tert-ブチル { [1- ({ [4- (2-シアノアセチル) -1, 5-ナフチリジン-3-イル] オキシ} メチル) シクロプロピル] メチル} カーバメート (294 mg) のエタノール (3.71 mL) 溶液に酢酸 (0.425 mL)、ヒドラジン-水和物 (0.360 mL) を室温に加え、還流下5時間攪拌した。放冷後、反応液に水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、参考例2 (87.2 mg) を得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 411.4 / R_t (分) 0.712

[0286] 参考例3:

tert-ブチル 3-メチル-3- [(トシルオキシ) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート

[化43]



参考例3

[0287] tert-ブチル 3-メチル-3- [(トシルオキシ) メチル] アゼチジン-1-カルボキシレート (参考例3) の製造

tert-ブチル 3- (ヒドロキシメチル) -3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (1.00 g) のジクロロメタン (16.6 mL) 溶液にDMAP (0.182 g)、トリエチルアミン (1.39 mL)、p-TsC

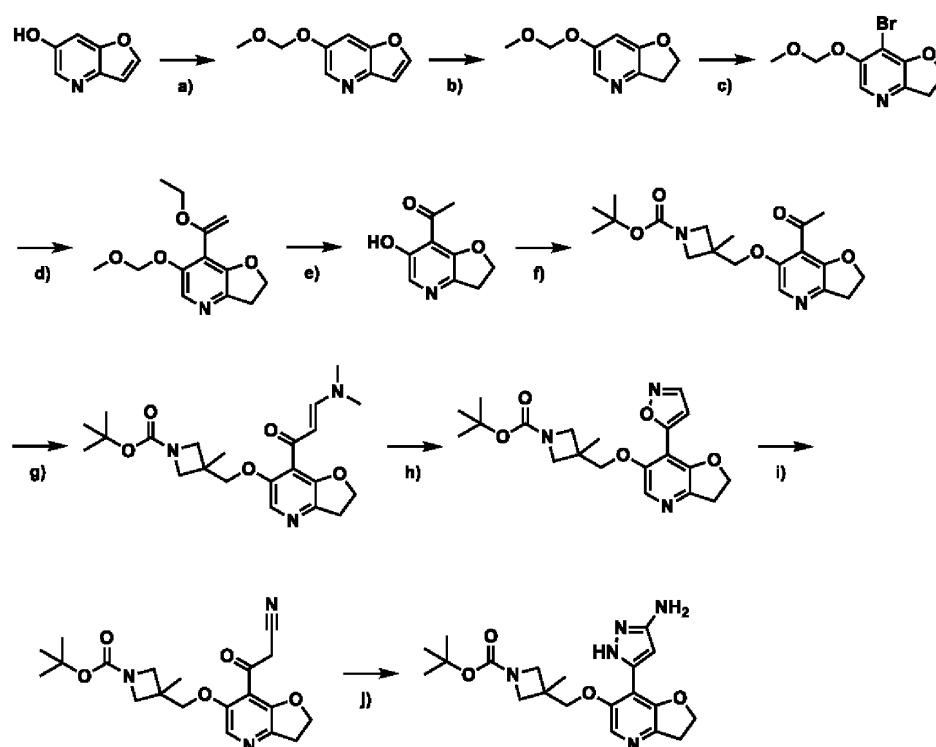
l (1.42 g) を室温に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製することで、参考例3（1.04 g）を得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 356.2 / R_t (分) 1.066 (測定条件A)

[0288] 参考例4:

tert-ブチル 3-({[7-(3-アミノ-1H-ピラゾール-5-イル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-6-イル]オキシ}メチル)-3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート

[化44]



参考例4

[0289] a) 6-(メトキシメトキシ)フロ[3,2-b]ピリジンの製造

1 - (7 - ヒドロキシキノリン - 8 - イル) エタン - 1 - オン (3.00 g) の DMF (40.0 mL) 溶液に炭酸カリウム (6.14 g)、MOMC l (1.84 mL) を氷冷下で滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (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 (2.00 g) を得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 181.1 / R_t (分) 0.602 (測定条件 A)

[0290] b) 6 - (メトキシメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジンの製造

6 - (メトキシメトキシ) フロ [3, 2 - b] ピリジン (5.00 g) のエタノール (20.0 mL) 溶液に10%パラジウム - 炭素 (2.97 g) を室温に加え、水素雰囲気下、室温で8時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した後、残渣をアミノ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 (4.00 g) を得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 183.1 / R_t (分) 0.525 (測定条件 A)

[0291] c) 7 - ブロモ - 6 - (メトキシメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジンの製造

6 - (メトキシメトキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン (1.37 g) の THF (20.0 mL) 溶液に n - ブチルリチウム (2.60 M、3.49 mL) を -78℃ で滴下し、1時間攪拌した。Br₂ (0.584 mL) を -78℃ で加え、さらに -78℃ で2時間攪拌した。反応液に5%硫酸水素カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水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(1.00g)を得た。

LC-MS; 260.1、262.1/Rt(分)0.720(測定条件A)

[0292] d) 7-(1-エトキシビニル)-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジンの製造

7-ブロモ-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン(1.44g)の1,4-ジオキサン(20.0mL)溶液にトリブチル(1-エトキシビニル)スタンナン(2.75mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.904g)を氷冷下に加え、120℃で15時間

間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水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(1.14g)を得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 252.2/Rt(分)0.741(測定条件A)

[0293] e) 1-(6-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-7-イル)エタン-1-オンの製造

7-(1-エトキシビニル)-6-(メトキシメトキシ)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン(1.50g)のメタノール(20.0mL)溶液に5M HCl水溶液(2.00mL)を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液を濃縮し、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)により精製することで、表題化合物(567mg)を得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 180.0/Rt(分)0.618(測定条件A)

[0294] f) *tert*-ブチル 3- { [(7-アセチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) オキシ] メチル } -3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

1- (6-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) エタン-1-オン (420 mg) の DMF (20.0 mL) 溶液に参考例3 (1.25 g)、TBAI (43.3 mg)、炭酸セシウム (1.53 g) を氷冷下に加え、室温で12時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水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 (400 mg) を得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 363.3 / R_t (分) 0.886 (測定条件A)

[0295] g) *tert*-ブチル (E)-3- [({7- [3- (ジメチルアミノ) アクロイル] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル } オキシ) メチル] -3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 3- { [(7-アセチル-2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) オキシ] メチル } -3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレート (400 mg) の DMF (10.0 mL) 溶液に N, N-ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (1.32 g) を氷冷下に加え、115℃で3時間攪拌した。反応液を濃縮し、表題化合物 (440 mg) を粗生成物として得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 419.4 / R_t (分) 0.726 (測定条件A)

[0296] h) *tert*-ブチル 3- ({ [7- (イソオキサゾール-5-イル) -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-6-イル) オキシ] メチル } -3-メチルアゼチジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル (E)-3- [({7- [3- (ジメチルアミノ) ア

クロイル] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル} オキシ) メチル] - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート (440 mg) のエタノール (30.0 mL) 溶液にヒドロキシルアミン塩酸塩 (880 mg) を氷冷下に加え、65℃で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水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 (200 mg) を得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 388.3 / R_t (分) 0.918 (測定条件A)

- [0297] i) tert-ブチル 3- ({ [7- (2-シアノアセチル) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) オキシ] メチル} - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレートの製造

tert-ブチル 3- ({ [7- (イソオキサゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) オキシ] メチル} - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート (260 mg) のエタノール/H₂O (4 : 1、25 mL) 溶液に水酸化カリウム (75.0 mg) を氷冷下に加え、室温で2時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し、表題化合物 (250 mg) を粗生成物として得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 388.3 / R_t (分) 0.921 (測定条件A)

- [0298] j) tert-ブチル 3- ({ [7- (3-アミノ - 1H-ピラゾール - 5 - イル) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル] オキシ} メチル) - 3 - メチルアゼチジン - 1 - カルボキシレート (参考例4) の製造

tert-ブチル 3- ({ [7- (2-シアノアセチル) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 6 - イル) オキシ] メチル} - 3 - メ

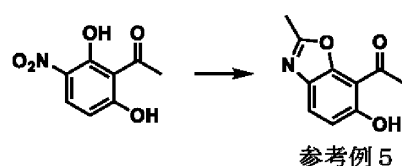
チルアゼチジン-1-カルボキシレート (250 mg) のエタノール (10.0 mL) 溶液に酢酸 (0.369 mL)、ヒドラジン-水和物 (0.314 mL) を 0℃ で加え、還流下 2 時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、これを濾去し、参考例 4 (100 mg) を粗生成物として得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 402.4 / Rt (分) 0.720 (測定条件 A)

[0299] 参考例 5 :

1- (6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル) エタン-1-オン

[化45]



[0300] 1- (6-ヒドロキシ-2-メチルベンゾ [d] オキサゾール-7-イル) エタン-1-オン (参考例 5) の製造

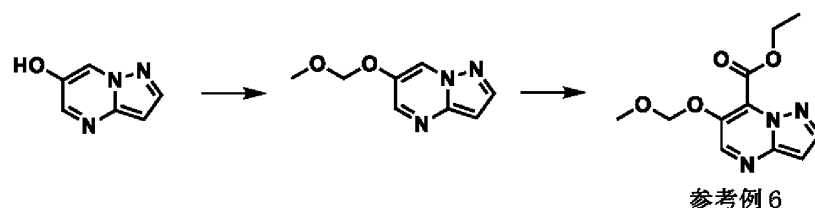
1- (2, 6-ジヒドロキシ-3-ニトロフェニル) エタン-1-オン (2.40 g) のエタノール (30.0 mL) 溶液に 4.5% パラジウム (1.44 g) を室温で加え、水素雰囲気下、室温で 3 時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮した。残渣をメタノール (30.0 mL) に溶解させ、オルト酢酸トリメチル (3.05 mL)、塩酸 (0.051 mL) を加え、還流下で 5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣に水を加えてクロロホルムで抽出を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、参考例 5 (0.550 g) を得た。

LC-MS ; $[M+H]^+ \quad 192.1 / R_t \text{ (分)} 0.728$ (測定条件A)

[0301] 参考例 6 :

エチル 6-(メトキシメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-カルボキシレート

[化46]



[0302] a) 6-(メトキシメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジンの製造
 ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-6-オール (1.50 g) と DIEA (3.83 mL) の THF (50.0 mL) 溶液に MOMCl (1.25 mL) を氷冷下に加え、室温で 12 時間攪拌した。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た。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製することで、表題化合物 (1.10 g) を得た。

LC-MS ; $[M+H]^+ \quad 180.1 / R_t \text{ (分)} 0.539$ (測定条件A)

[0303] b) エチル 6-(メトキシメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン-7-カルボキシレート (参考例 6) の製造

ジイソプロピルアミン (87.0 μ L) の THF (5.00 mL) 溶液に $n\text{-BuLi}$ (1.58 M、0.389 mL) を -78°C で滴下し、 0°C で 15 分間攪拌した。反応液に 6-(メトキシメトキシ)ピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (100 mg) の THF 溶液を滴下し、 -78°C で 30 分間攪拌した後、クロロギ酸エチル (70.0 μ L) を加え、さらに 2 時間反応

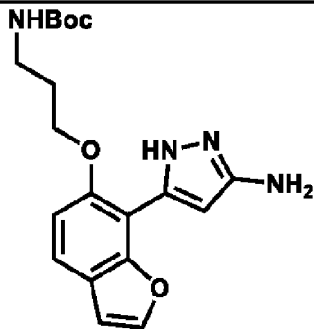
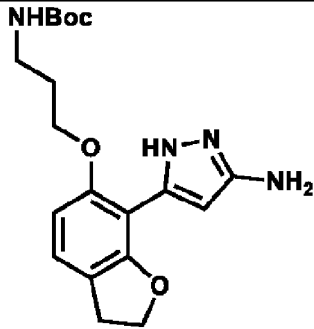
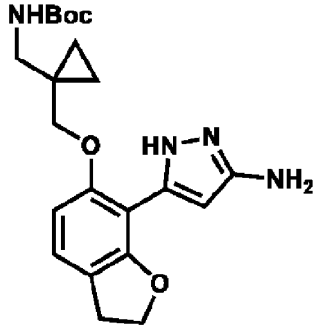
させた。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、これを濾去し、参考例 6 (52.0 mg) を得た。

LC-MS ; [M+H]⁺ 252.2 / R_t (分) 0.741 (測定条件 A)

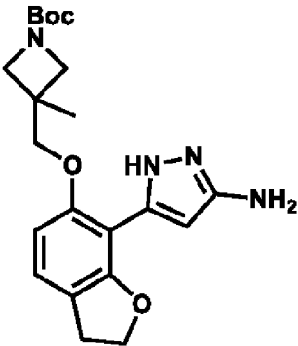
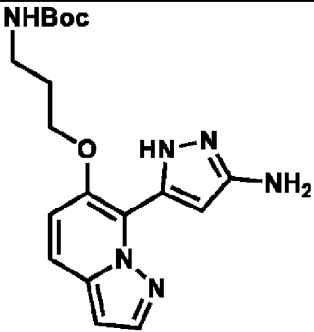
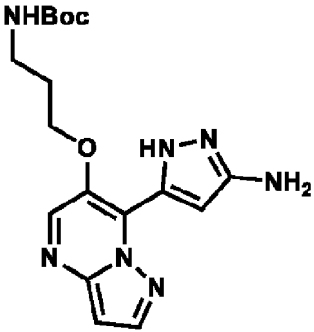
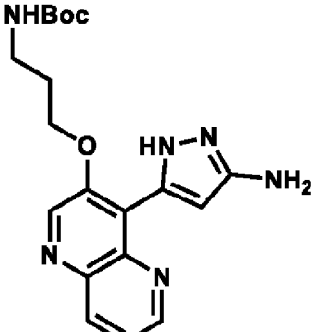
[0304] 参考例 7 ~ 32 :

対応する原料化合物を用いて、参考例 1 ~ 5 に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例 7 ~ 32 の化合物を得た。

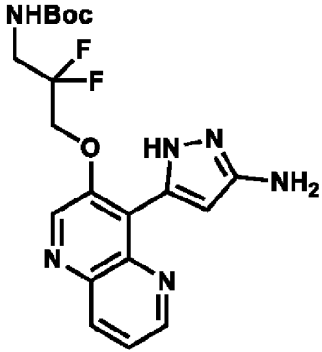
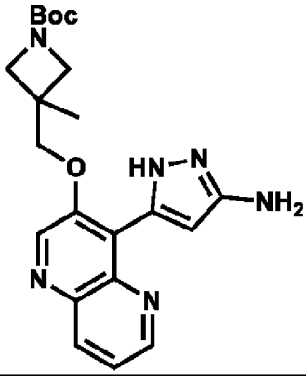
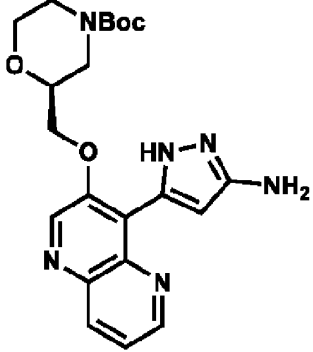
[表1-1]

参考 例	構造式	LC-MS ; [M+ H] ⁺ 保持時間 (分)	測定 条件
7		374.3 / 0.94 1	A
8		375.3 / 0.71 7	A
9		401.0 / 0.77 5	A

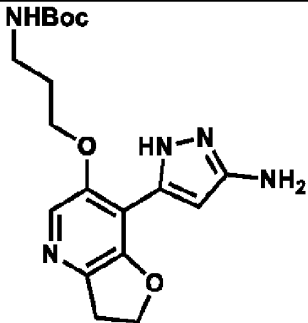
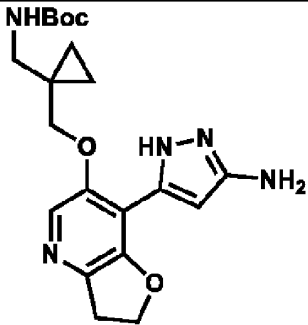
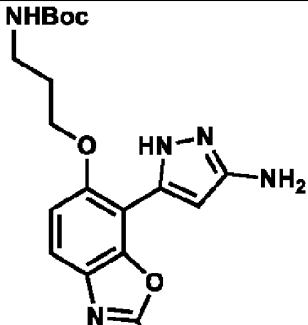
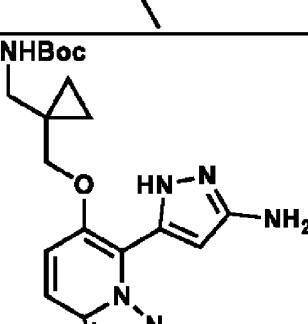
[表1-2]

1 0		402.4 / 0.88 7	A
1 1		373.3 / 0.76 3	A
1 2		374.3 / 0.75 0	A
1 3		385.3 / 0.64 8	A

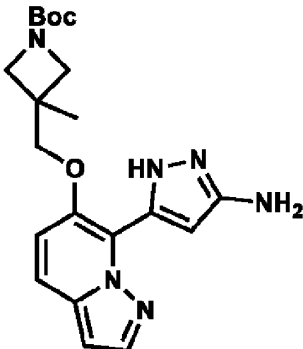
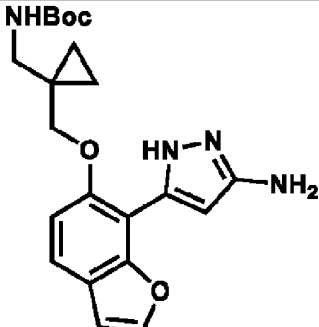
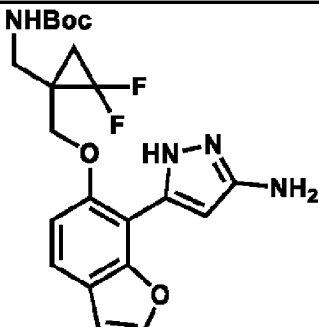
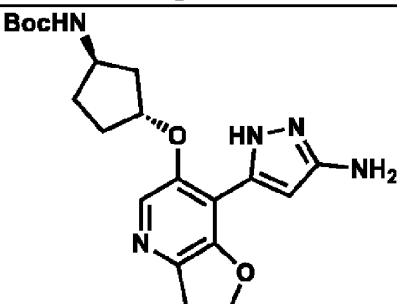
[表1-3]

1 4		4 2 1 . 4 / 0 . 7 7 2	A
1 5		4 1 1 . 4 / 0 . 7 4 0	A
1 6		4 2 7 . 4 / 0 . 7 5 5	A

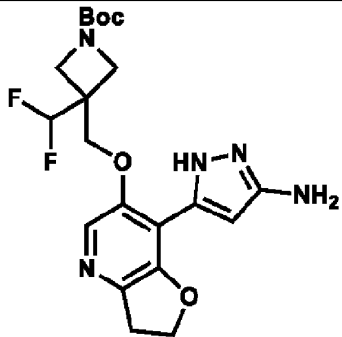
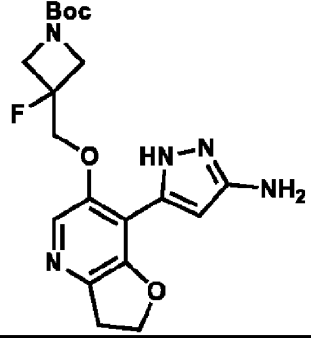
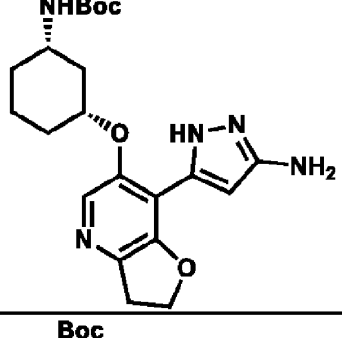
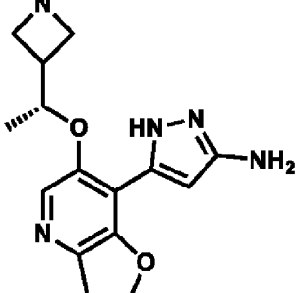
[表1-4]

17		376.3/0.62 8	A
18		402.4/0.67 4	A
19		388.3/0.73 7	A
20		399.3/0.81 5	A

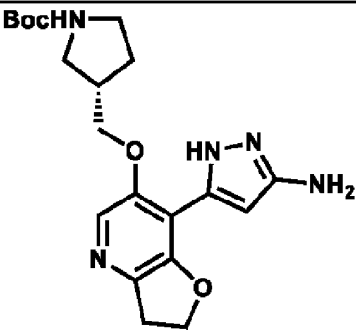
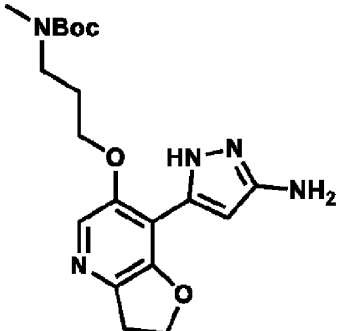
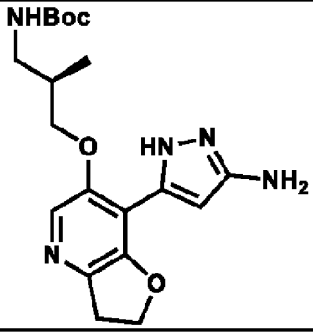
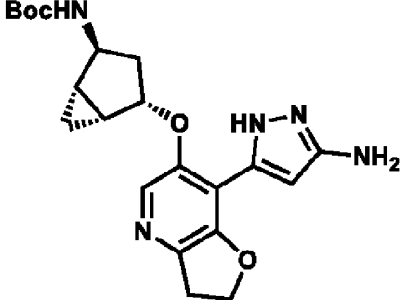
[表1-5]

2 1		399.3 / 0.87 0	A
2 2		399.3 / 1.13 6	A
2 3		435.2 / 1.14 8	A
2 4		402 / 1.254	B

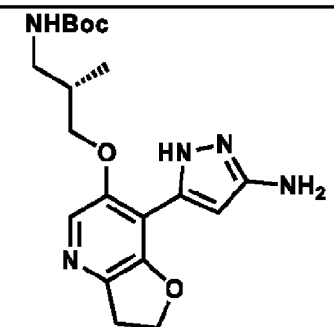
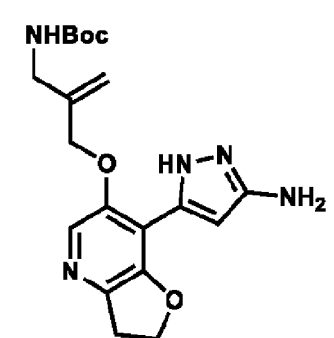
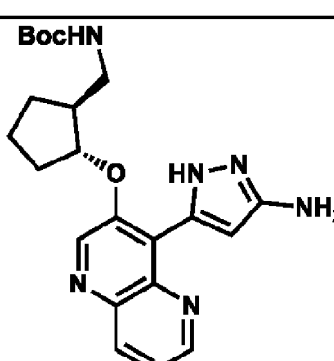
[表1-6]

25		438 / 1.453	B
26		406 / 1.374	B
27		416 / 1.479	B
28		402 / 1.362	B

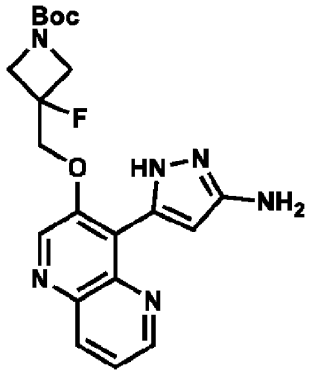
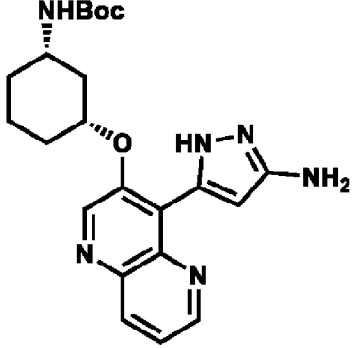
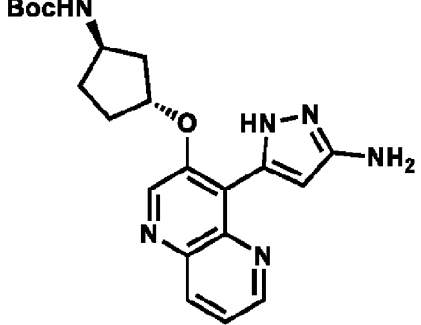
[表1-7]

29		402 / 1.386	B
30		390 / 1.231	B
31		390 / 1.308	B
32		414 / 1.355	B

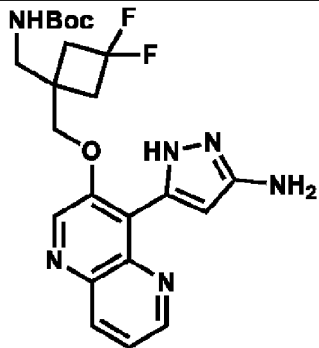
[表1-8]

3 3		3 9 0 / 1 . 2 9 4	B
3 4		3 8 8 / 1 . 2 3 0	B
3 5		4 1 1 . 2 / 1 . 0 0 6	A

[表1-9]

36		416.2 / 0.87 7	A
37		425.3 / 0.97 8	A
38		411.3 / 0.94 1	A

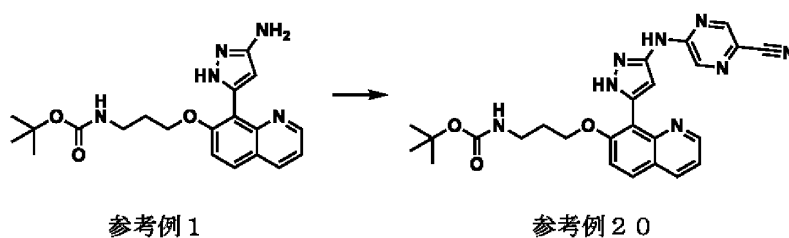
[表1-10]

39		461.3/1.09 6	A
----	---	-----------------	---

[0305] 参考例20:

tert-ブチル {3-[(8-{3-[(5-シアノピラジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}キノリン-7-イル)オキシ]プロピル}カーバメート

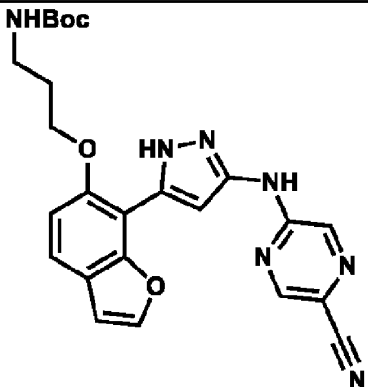
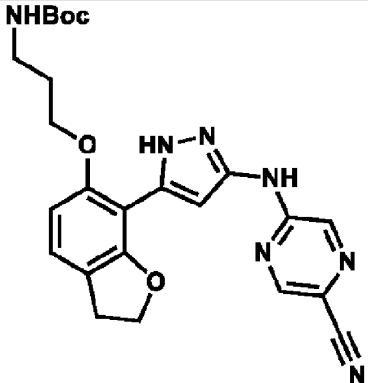
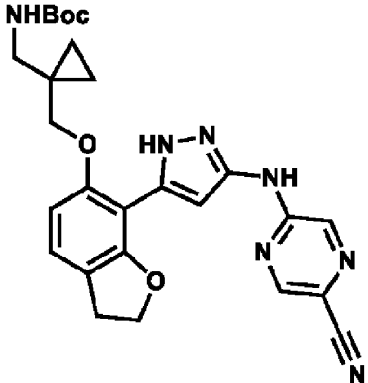
[化47]



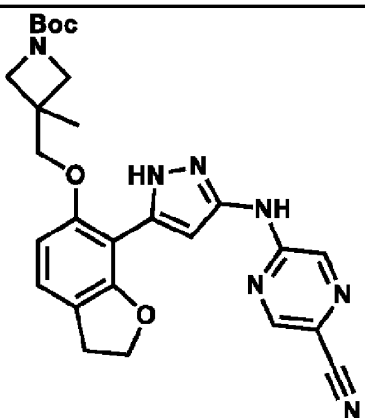
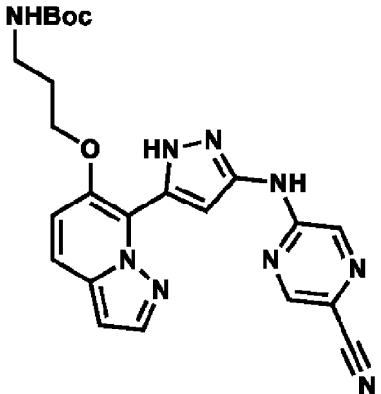
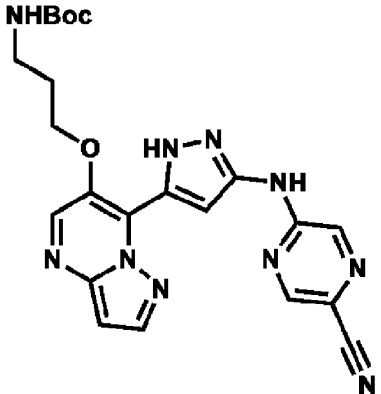
[0306] tert-ブチル {3-[(8-{3-[(5-シアノピラジン-2-イル)アミノ]-1H-ピラゾール-5-イル}キノリン-7-イル)オキシ]プロピル}カーバメート (参考例20) の製造

参考例1 (219 mg) のDMSO (2.50 mL) 溶液に4-エチルモルホリン (0.108 mL)、5-クロロピラジン-2-カルボニトリル (96.0 mg) を室温に加え、80℃で2時間攪拌した。反応液を氷冷し、氷冷したメタノール (7.50 mL) を加え、0℃でさらに1時間攪拌した。生成した沈殿物を濾取し、氷冷したメタノールで洗浄して得られた固体を乾燥することで、参考例20 (81.6 mg) を得た。

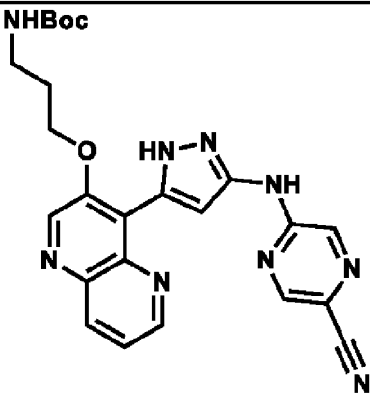
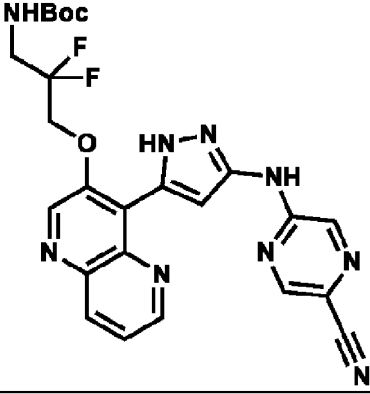
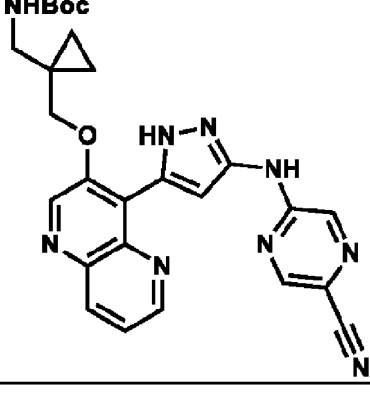
[表2-1]

参考 例	構造式	LC-MS ; [M+ H] ⁺ 保持時間 (分)	測定 条件
2 2		476.3 / 1.0 38	A
2 3		478.3 / 1.0 79	A
2 4		504.4 / 1.0 45	A

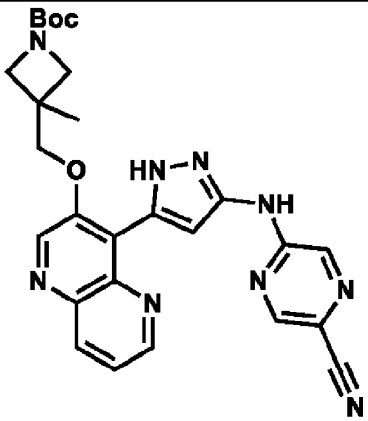
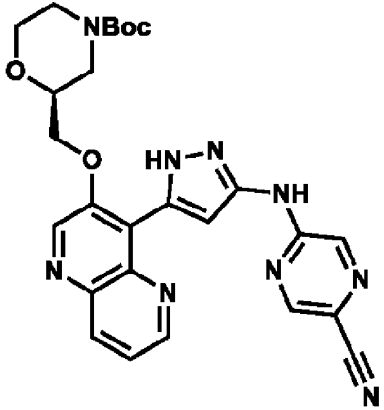
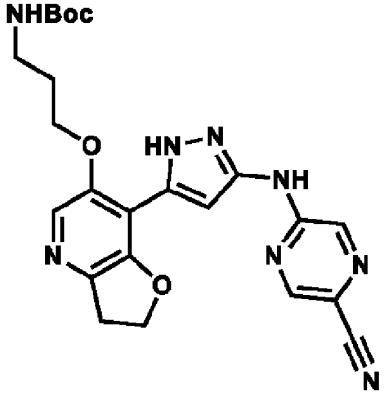
[表2-2]

25		504.4 / 1.0 71	A
26		476.4 / 1.0 11	A
27		477.4 / 0.9 26	A

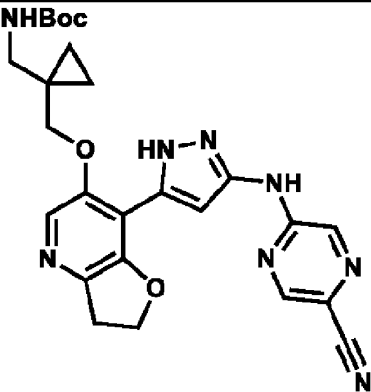
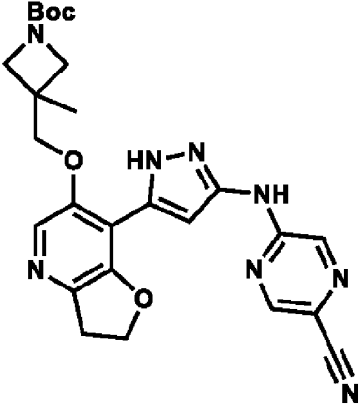
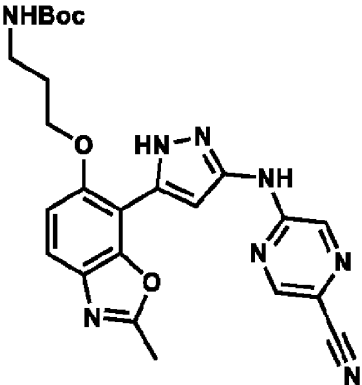
[表2-3]

28		488.4 / 0.9 12	A
29		524.4 / 0.9 12	A
30		514.4 / 0.9 46	A

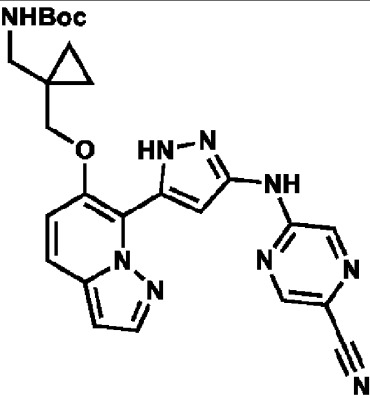
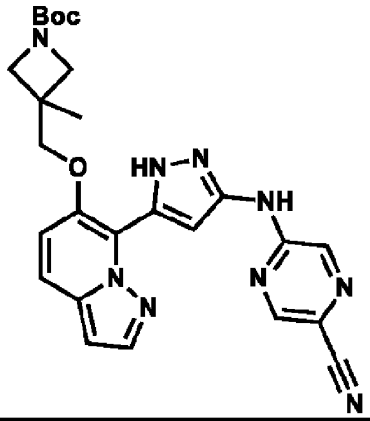
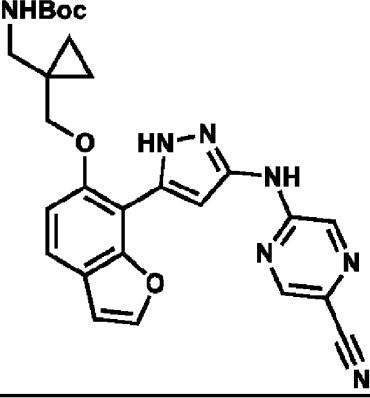
[表2-4]

3 1		5 1 4 . 4 / 0 . 9 7 5	A
3 2		5 3 0 . 4 / 0 . 9 3 6	A
3 3		4 7 9 . 4 / 0 . 8 2 9	A

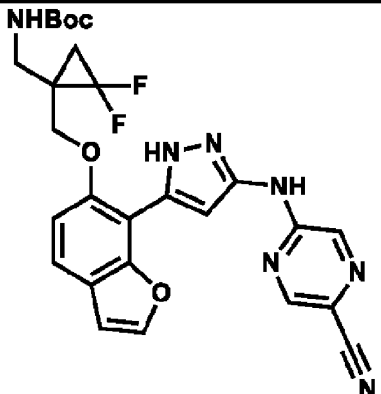
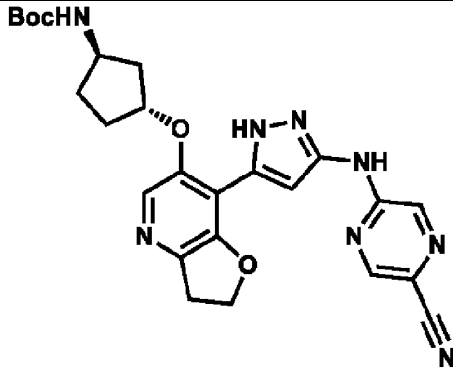
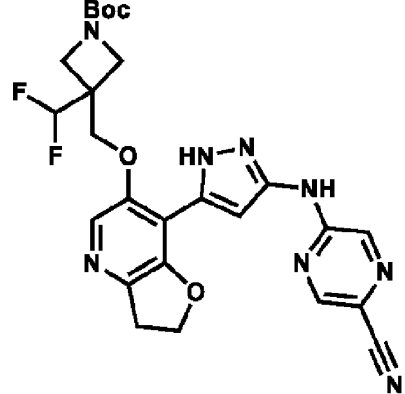
[表2-5]

3 4		505.4 / 0.8 67	A
3 5		505.4 / 0.8 97	A
3 6		491.4 / 0.9 17	A

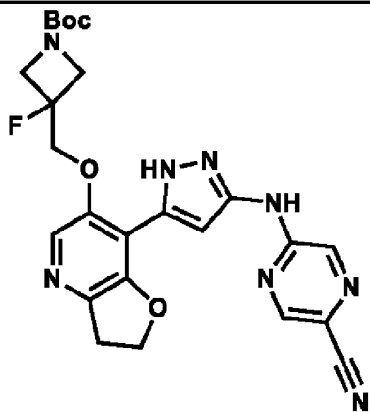
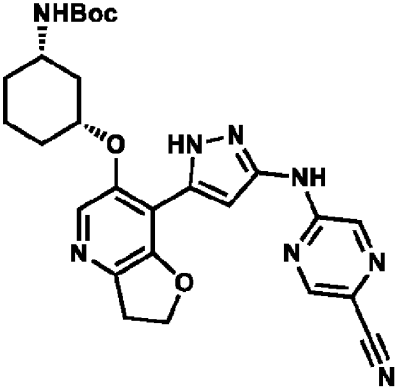
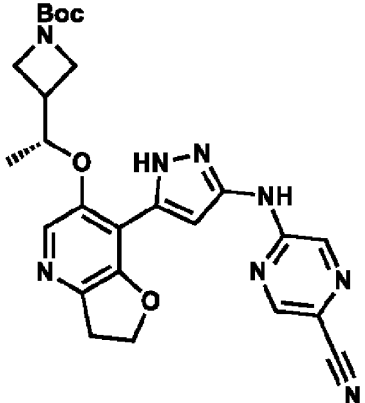
[表2-6]

37		502.3/1.0 06	A
38		502.3/1.0 88	A
39		502.4/1.3 68	A

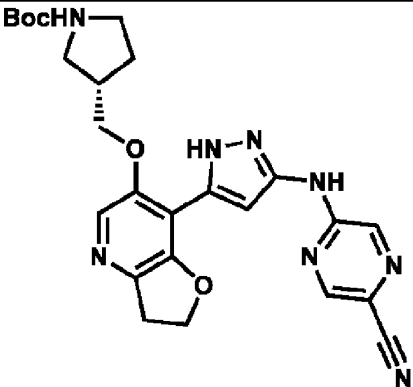
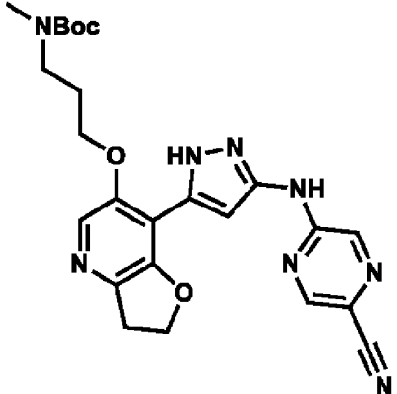
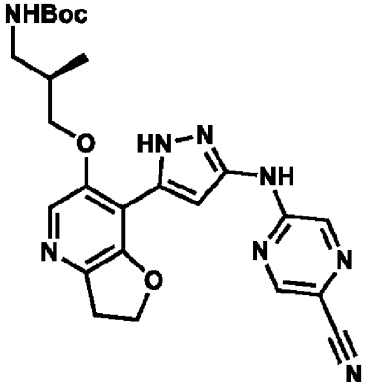
[表2-7]

4 0		5 3 8. 2 / 1. 3 5 8	A
4 1		5 0 5. 4 / 0. 8 7 5	A
4 2		5 4 1. 3 / 0. 9 1 5	A

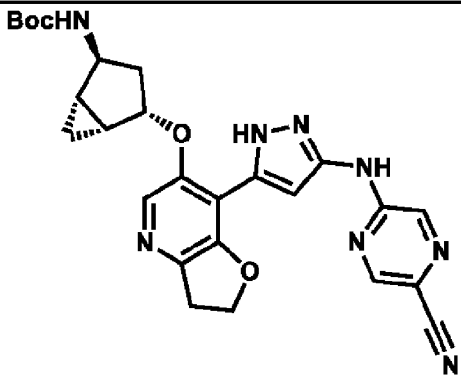
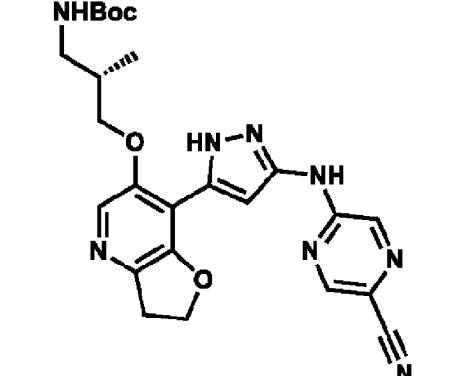
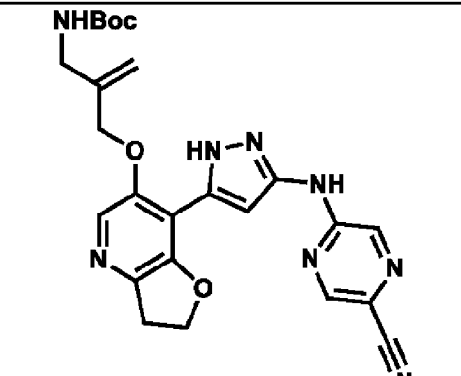
[表2-8]

4 3		509.2 / 0.8 83	A
4 4		519.3 / 0.9 28	A
4 5		505.3 / 0.8 97	A

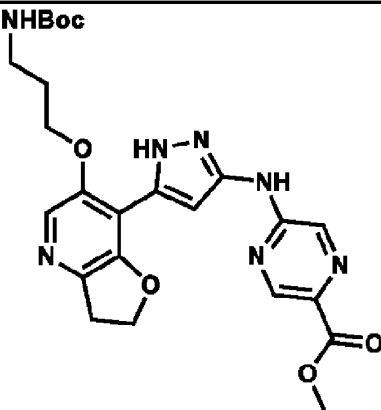
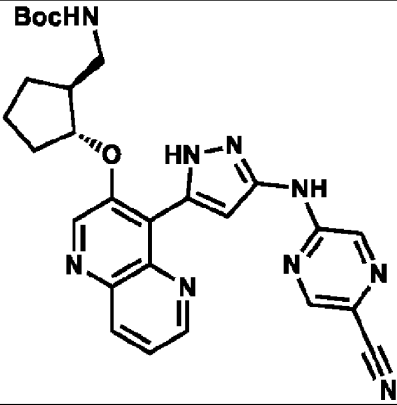
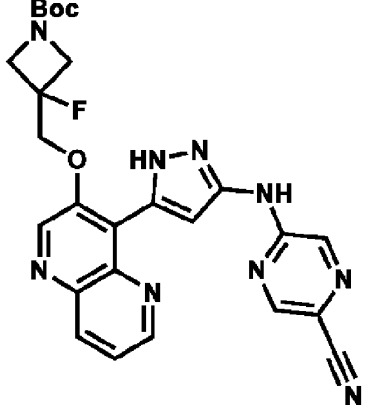
[表2-9]

4 6		5 0 5 . 3 / 0 . 9 1 4	A
4 7		4 9 3 . 3 / 0 . 8 8 3	A
4 8		4 9 3 . 3 / 0 . 8 8 0	A

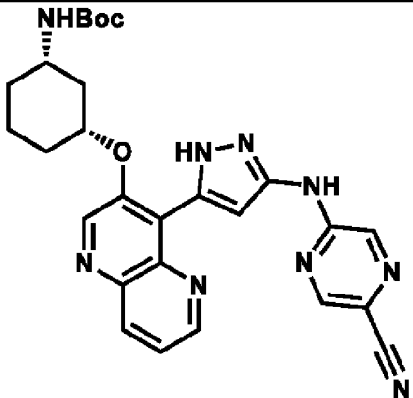
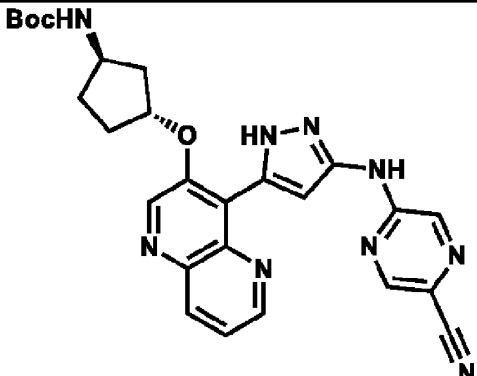
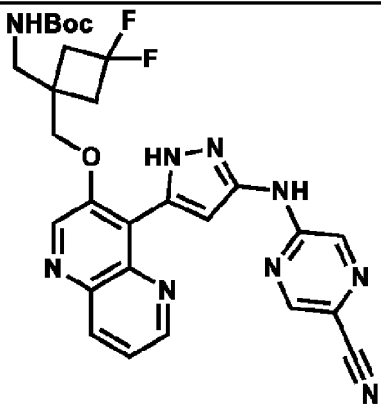
[表2-10]

4 9		5 1 7 . 3 / 0 . 9 0 3	A
5 0		4 9 3 . 3 / 0 . 8 8 3	A
5 1		4 9 1 . 4 / 0 . 8 5 7	A

[表2-11]

5 2		5 1 2. 2 / 0. 9 5 3	A
5 3		5 2 8. 3 / 1. 1 3 8	A
5 4		5 1 8. 2 / 0. 8 1 9	A

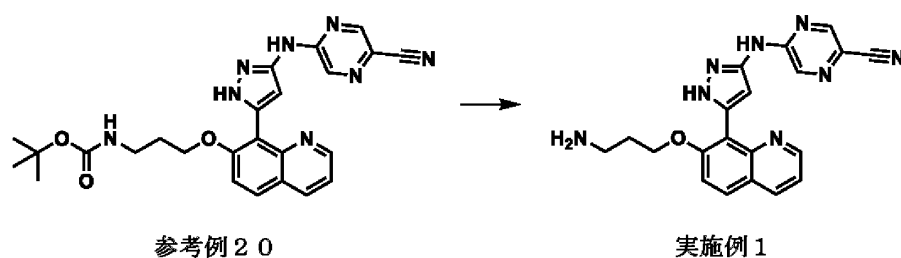
[表2-12]

55		528.3 / 1.1 99	A
56		514.3 / 1.1 66	A
57		564.3 / 0.9 68	A

[0310] 実施例1:

5-({5-[7-(3-アミノプロポキシ)キノリン-8-イル]-1
H-ピラゾール-3-イル}アミノ)ピラジン-2-カルボニトリル

[化49]



[0311] 参考例 20 で得られた *tert*-ブチル {3-[(8-{3-[(5-シアノピラジーン-2-イル) アミノ]-1*H*-ピラゾール-5-イル}キノリン-7-イル) オキシ] プロピル} カーバメート (79.4 mg) をギ酸 (3.00 mL) に溶解させ、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに懸濁させ、生成した沈殿物を濾取した。濾取した固体をエタノール/水 (2:1, 6 mL) に懸濁させ、90℃ に加熱した後、2*M* リン酸三カリウム水溶液 (0.10 mL) を加え、氷冷して 0℃ で 30 分攪拌した。生成した固体を濾取し、水、氷冷したエタノール、ジエチルエーテルで洗浄して得られた固体を乾燥させることで実施例 1 (51.8 mg) を得た。

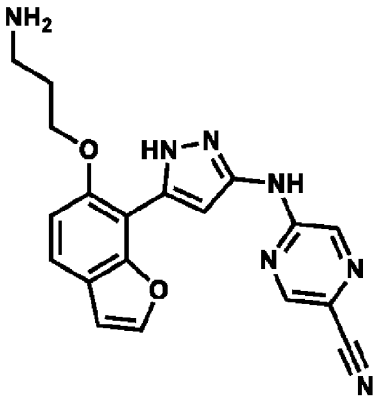
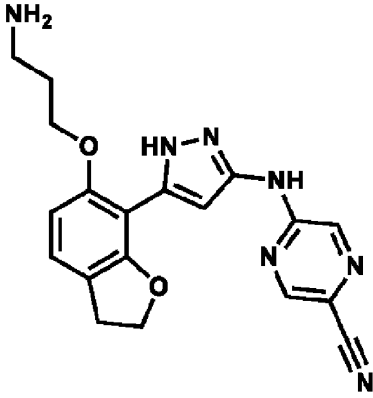
LC-MS; [M+H]⁺ 387.2 / R_t (分) 0.552

¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.96 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.51 (1H, br s), 8.40 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.02 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.41 (1H, brs), 4.36 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.83 (2H, t, J = 6.4 Hz), 1.97-1.91 (2H, m).

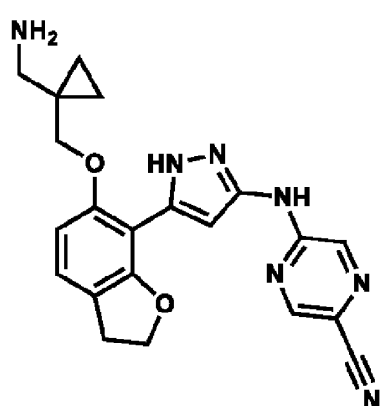
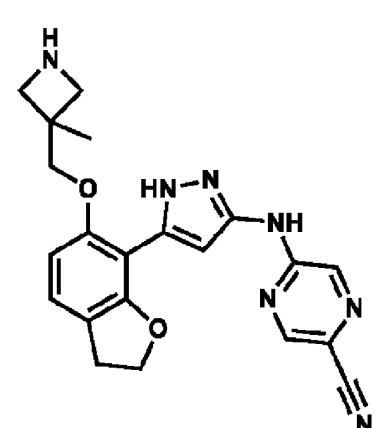
[0312] 実施例 2～38:

対応する原料化合物を用いて、実施例 1 と同様の方法にて、下記表に示す実施例 2～38 の化合物を得た。

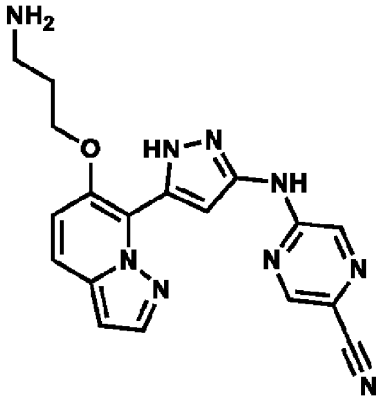
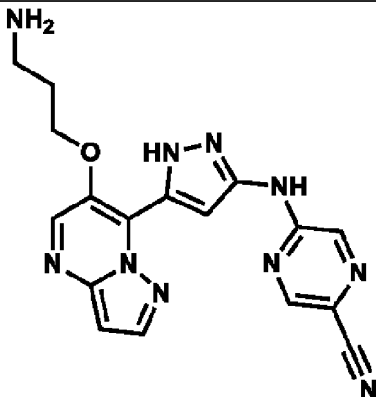
[表3-1]

実施例	構造式	LC-MS ; [M+H] ⁺ 保持時間 (分) ¹ H-NMR	測定条件
2		376.3 / 0.626 ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.55 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, brs), 7.16 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.26 (2H, t, J = 5.2 Hz), 2.87 (2H, t, J = 6.0 Hz), 1.97-1.93 (2H, m).	A
3		378.3 / 0.616 ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.52 (1H, br s), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.06 (1H, br s), 6.59 (1H, d, J = 8.6 Hz), 4.65 (2H, t, J = 3.9 Hz), 4.13 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.16 (2H, t, J = 8.6 Hz), 2.79 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.89-	A

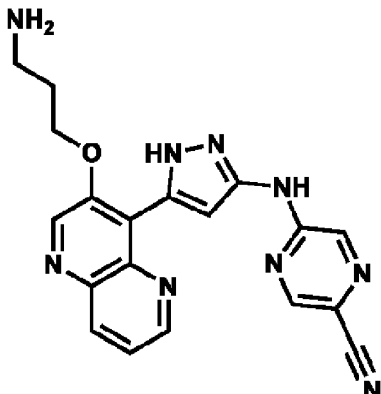
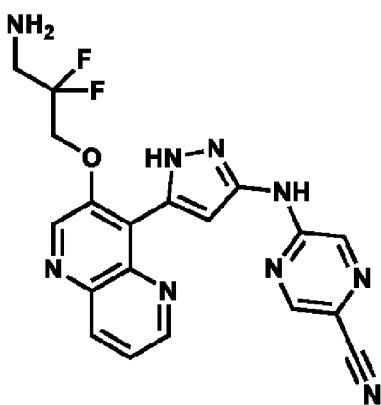
[表3-2]

		1.83 (2H, m).	
4		4 0 4. 3 / 0. 7 4 1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.53 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.06 (2H, m), 6.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.66 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.95 (2H, s), 3.16 (2H, t, J = 8.5 Hz), 2.75 (2H, s), 0.61–0.47 (4H, m).	A
5		4 0 4. 3 / 0. 7 7 6 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.64 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.53 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (1H, s), 6.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.67 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.06 (2H, s), 3.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.62 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.18 (2H, t, J = 8.5 Hz), 1.32 (3H, s).	A

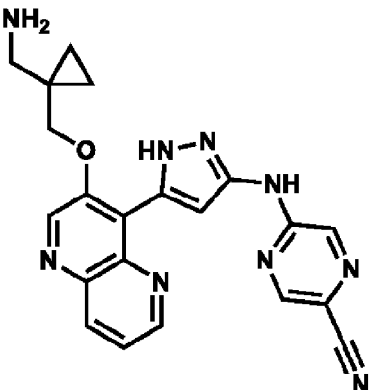
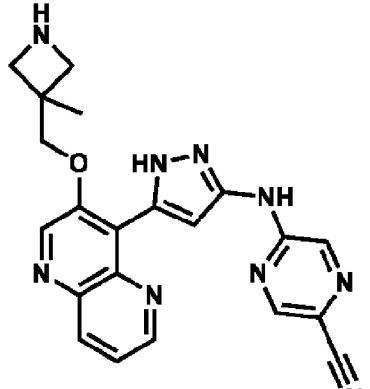
[表3-3]

6		376.3 / 0.5 91 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.71 (1H, s), 8.50 (1H, br s), 8.10 (1H, t, J = 1.8 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.8, 1.2 Hz), 7.69 (1H, s), 7.55 (1H, dd, J = 9.5, 0.9 Hz), 6.77 (1H, t, J = 1.8 Hz), 4.31 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.82 (2H, t, J = 6.1 Hz), 1.95-1.89 (2H, m).	A
7		377.3 / 0.6 44 未測定	A

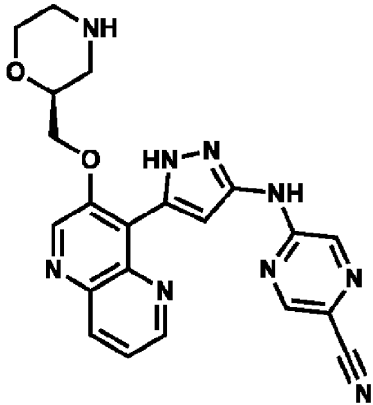
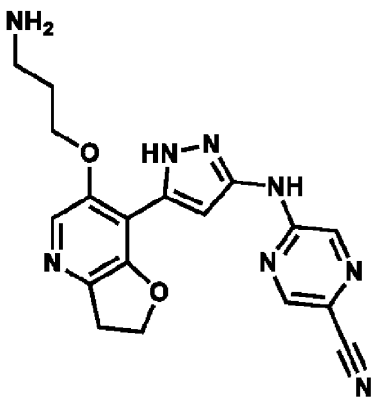
[表3-4]

8		3 8 8. 2 / 0. 6 0 6 ¹H NMR (DMSO-D6) δ : 9.15 (1H, s), 9.04 (1H, dd, J = 4.0, 1.5 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.51-8.41 (2H, m), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 4.0 Hz), 7.63 (1H, br s), 4.56 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.92 (2H, t, J = 6.7 Hz), 2.05 1.98 (2H, m).	A
9		4 2 4. 3 / 0. 6 1 2 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ : 13.74 (1H, s), 10.94 (1H, s), 9.18 (1H, s), 9.06 (2H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (3H, br s), 8.49-8.45 (2H, m), 7.75 (1H, dd, J = 8.6, 4.3 Hz), 7.57 (1H, s), 4.86 (2H, t, J = 11.9 Hz), 3.21-3.17 (2H, m).	A

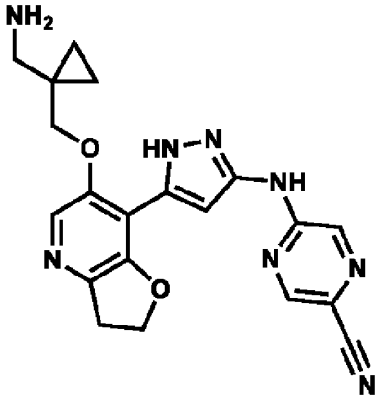
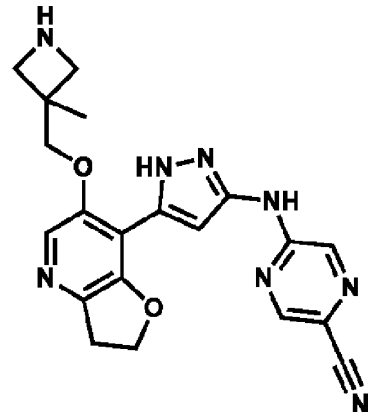
[表3-5]

1 0		4 1 4. 3 / 0. 6 0 5 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.12 (1H, s), 9.06 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50-8.42 (2H, m), 7.77 (1H, br s), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 4.0 Hz), 4.43 (2H, s), 2.81 (2H, s), 0.61 (4H, dd, J = 19.2, 7.6 Hz).	A
1 1		4 1 4. 3 / 0. 5 7 3 ¹H-NMR (DMSO- D₆+D₂O, 100 deg.) δ : 9.08 (1H, s), 9.01 (1H, dd, J = 4.3, 1.8 Hz), 8.49 8.31 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.5, 4.3 Hz), 7.38 (1H, s), 4.50 (2H, s), 3.76 (2H, d, J = 9.2 Hz), 3.59 (2H, d, J = 9.8 Hz), 1.45 (3H, s).	A

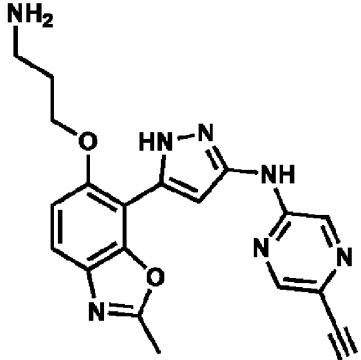
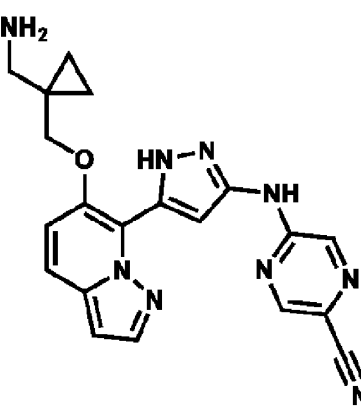
[表3-6]

1 2		4 3 0 . 3 / 0 . 5 9 8 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.91 (1H, br s), 9.13 (1H, s), 9.05 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.73 (1H, s), 8.45 (2H, d, J = 6.9 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 4.4 Hz), 7.61 (1H, br s), 4.47 (2H, d, J = 5.0 Hz), 3.92 (1H, s), 3.80 (1H, d, J = 10.5 Hz), 3.54 (1H, t, J = 10.1 Hz), 3.09 (1H, d, J = 11.5 Hz), 2.76-2.67 (3H, m).	A
1 3		3 7 9 . 2 / 0 . 5 7 3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.51 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.19 (1H, brs), 4.79 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.29 (2H, t, J = 6.0 Hz), 3.24 (2H, t, J = 8.4 Hz), 2.96 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.10-2.06 (2H, m).	A

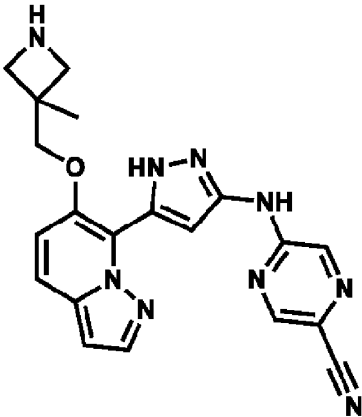
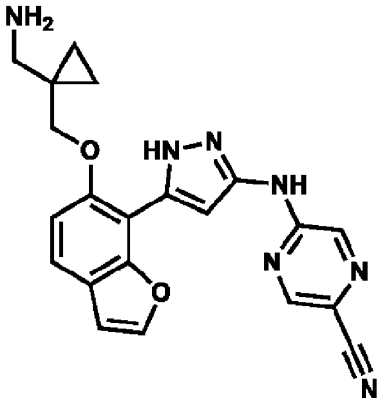
[表3-7]

1 4		4 0 5. 3 / 0. 6 1 0 ¹H NMR (DMSO-D₆) δ: 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.50 (1H, brs), 7.81 (1H, s), 7.24 (1H, brs), 4.80 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.09 (2H, s), 3.23 (2H, t, J = 9.2 Hz), 2.77 (2H, s), 0.61–0.58 (2H, m).	A
1 5		4 0 5. 3 / 0. 5 6 2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.70 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.47 (1H, brs), 7.90 (1H, s), 7.13 (1H, brs), 4.81 (2H, t, J = 9.2 Hz), 4.26 (2H, s), 3.86 (2H, d, J = 9.6 Hz), 3.75 (2H, d, J = 10.4 Hz), 3.26 (2H, t, J = 8.8 Hz), 1.44 (3H, s).	A

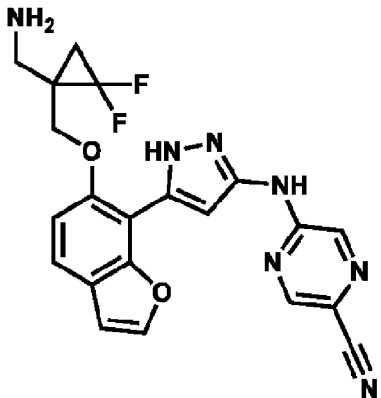
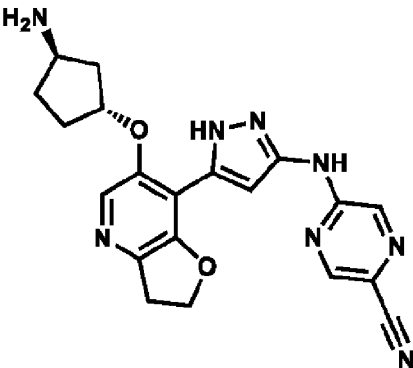
[表3-8]

1 6		3 9 1. 2 / 0. 6 0 4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.52 (1H, br s), 7.58 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.28 (1H, s), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 4.26 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.8 Hz), 2.64 (3H, s), 1.94-1.88 (2H, m).	A
1 7		4 0 2. 2 / 0. 7 2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.48 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.80 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.78 (1H, br s), 7.52 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.76 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.15 (2H, s), 2.75 (2H, s), 0.62-0.52 (4H, m).	A

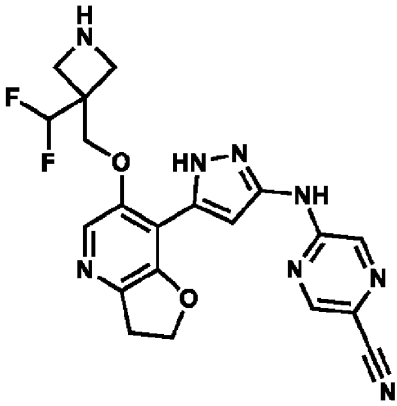
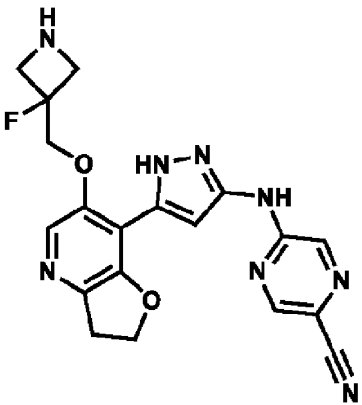
[表3-9]

18		402.2/0.720 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.63 (1H, s), 8.53 (1H, br s), 8.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.94 (1H, br s), 7.83 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.25 (2H, s), 3.52 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.41 (2H, d, J = 7.9 Hz), 1.29 (3H, s).	A
19		402.2/0.969 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.55 (1H, br s), 8.00 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, br s), 7.11 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.08 (2H, s), 2.77 (2H, s), 0.63-0.51 (4H, m).	A

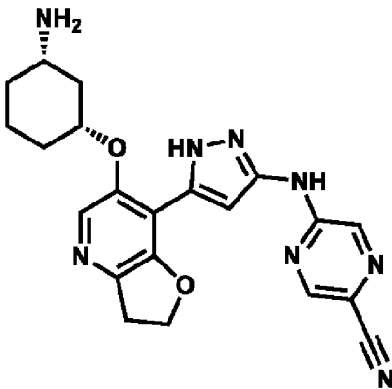
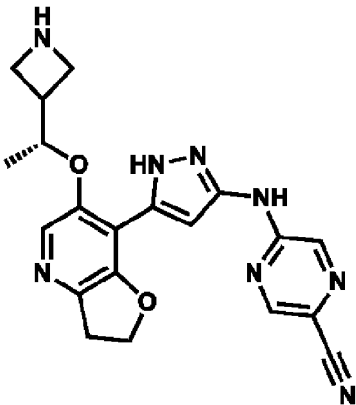
[表3-10]

2 0		4 3 8 . 3 / 1 . 0 0 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.64 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.54 (1H, br s), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.32 (1H, br s), 7.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J = 2.4 Hz), 4.36 (1H, d, J = 9.8 Hz), 4.28 (1H, d, J = 9.8 Hz), 2.99 (2H, s), 1.71-1.57 (2H, m).	A
2 1		4 0 5 . 3 / 0 . 6 4 9 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.66 (1H, s), 8.47 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 5.06-5.00 (1H, m), 4.78 (2H, t, J = 8.4 Hz), 3.56-3.49 (2H, m), 3.25-3.21 (2H, m), 2.23-2.18 (1H, m), 2.09-2.04 (1H, m), 1.99-1.92 (1H, m), 1.79-1.66 (2H, m), 1.37-1.28 (1H, m).	A

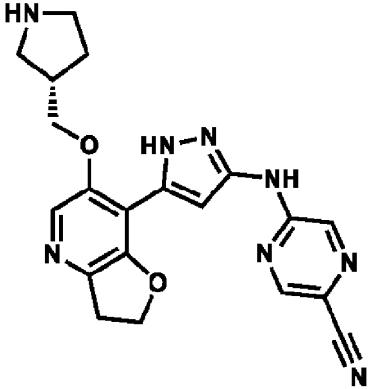
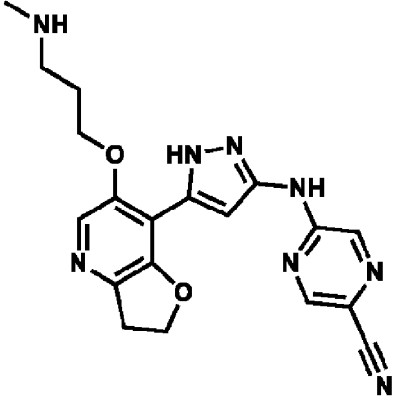
[表3-11]

2 2		4 4 1 . 2 / 0 . 6 1 3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 14.79 (1H, br s), 10.71 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.50 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.26 (1H, br s), 6.24 (1H, t, J = 55.8 Hz), 4.81 (2H, t, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.92-3.89 (2H, br m), 3.29-3.25 (1H, m).	A
2 3		4 0 9 . 2 / 0 . 6 3 2 ¹H NMR (DMSO D₆) δ : 13.81 (1H, br s), 10.75 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 7.93 (1H, s), 7.24 (1H, s), 4.80 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.44 (2H, d, J = 9.8 Hz), 3.88 (2H, dd, J = 23.2, 9.8 Hz), 3.57 (2H, dd, J = 11.6, 10.4 Hz), 3.24 (2H, t, J = 8.8 Hz).	A

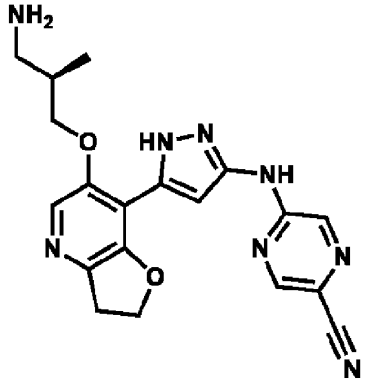
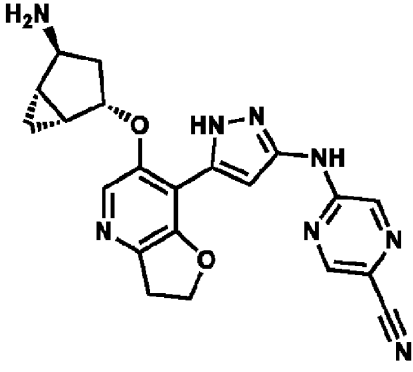
[表3-12]

2 4		4 1 9 . 2 / 0 . 6 3 1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 8.63 (1H, s), 8.48 (1H, br s), 7.90 (1H, s), 7.18 (1H, br s), 4.76 (2H, t, J = 9.1 Hz), 4.66 (1H, s), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.97-2.91 (1H, m), 2.03 (1H, d, J = 12.8 Hz), 1.82-1.52 (5H, m), 1.30-1.20 (2H, m).	A
2 5		4 0 5 . 2 / 0 . 6 2 4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 10.67 (1H, br s), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.49 (1H, br s), 7.88 (1H, s), 7.16 (1H, br s), 4.84-4.73 (3H, m), 4.06-4.04 (1H, m), 3.89 (2H, t, J = 7.9 Hz), 3.39-3.33 (1H, m), 3.25-3.17 (2H, m), 3.11-3.07 (1H, m), 2.71-2.68 (1H, m), 1.23 (3H, d, J = 5.5 Hz).	A

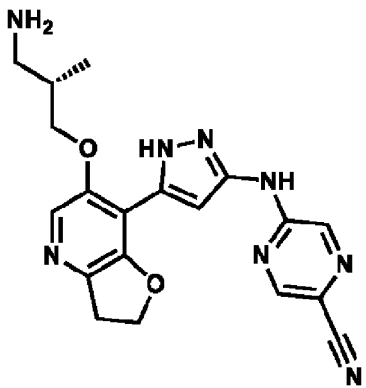
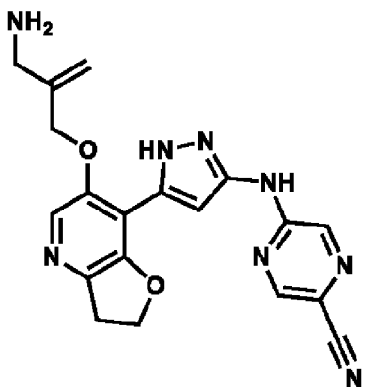
[表3-13]

2 6		4 0 5. 2 / 0. 6 3 2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.44 (1H, br s), 7.81 (1H, s), 7.22 (1H, br s), 4.80-4.75 (2H, m), 4.18 (1H, dd, J = 9.1, 4.3 Hz), 4.06 (1H, dd, J = 9.1, 3.7 Hz), 3.20 (2H, t, J = 9.1 Hz), 2.97-2.88 (3H, m), 2.72 (1H, q, J = 8.9 Hz), 2.58-2.54 (1H, m), 1.98-1.94 (1H, m), 1.61-1.52 (1H, m).	A
2 7		3 9 3. 2 / 0. 5 9 0 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 10.72 (1H, br s), 8.62 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.50 (1H, br s), 7.83 (1H, s), 7.20 (1H, br s), 4.77 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.23 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.70 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.37 (3H, s), 1.95-1.90 (2H, m).	A

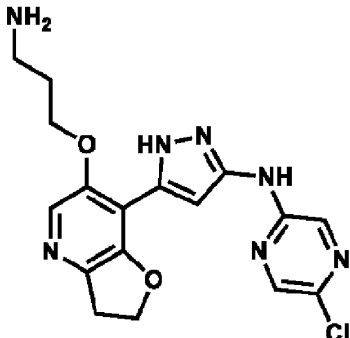
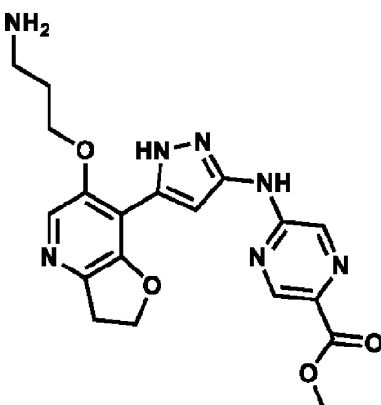
[表3-14]

28		393.2 / 0.616 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.45 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.21 (1H, br s), 4.77 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 9.1, 4.9 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 9.1, 7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 12.5, 4.6 Hz), 2.65 (1H, dd, J = 12.2, 7.3 Hz), 2.05-2.00 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz).	A
29		417.2 / 0.638 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 12.18 (1H, br s), 8.60 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.46 (1H, br s), 7.94 (1H, s), 7.21 (1H, br s), 5.38 (1H, td, J = 8.1, 4.5 Hz), 4.76 (2H, t, J = 8.8 Hz), 3.30 (1H, d, J = 6.1 Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 1.87-1.80 (1H, m), 1.78-1.73 (1H, m), 1.63-1.56 (1H, m), 1.34-1.32 (1H, m), 0.63	A

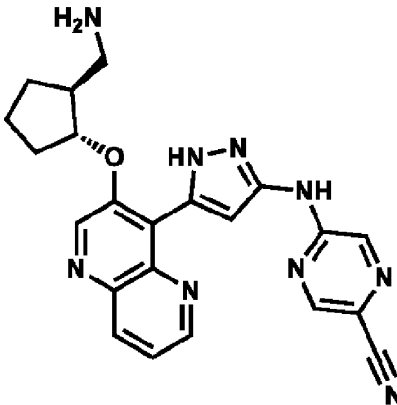
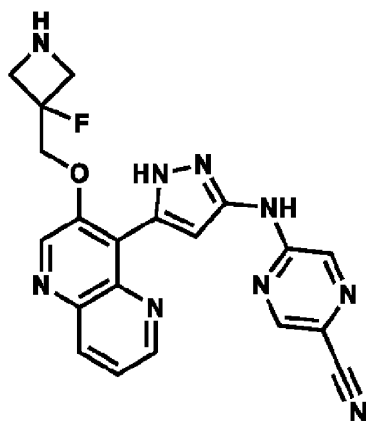
[表3-15]

		(1H, q, J = 4.3 Hz), 0.47 (1H, td, J = 7.9, 5.5 Hz).	
3 0		3 9 3. 2 / 0. 6 4 1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.61 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.44 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.20 (1H, br s), 4.77 (2H, t, J = 9.4 Hz), 4.13 (1H, dd, J = 9.4, 5.2 Hz), 4.02 (1H, dd, J = 9.1, 7.3 Hz), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.73 (1H, dd, J = 12.8, 4.3 Hz), 2.67-2.62 (1H, m), 2.02-1.99 (1H, m), 0.96 (3H, d, J = 6.7 Hz).	A
3 1		3 9 1. 2 / 0. 6 3 4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.49 (1H, br s), 8.32 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.18 (1H, br s), 5.32-5.27 (2H, m), 4.83-4.77 (3H, m), 3.40 (1H, s), 3.26 3.21 (2H, m)	A

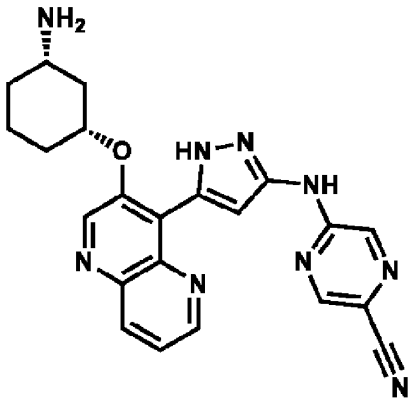
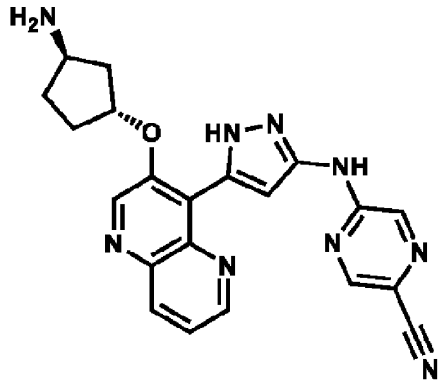
[表3-16]

3 2		3 8 8. 2 / 0. 7 5 1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 9.97 (1H, br s), 8.41 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.84 (1H, s), 6.99 (1H, s), 4.76 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.23 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.20 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.79 (2H, t, J = 5.8 Hz), 1.89–1.83 (2H, m).	A
3 3		4 1 2. 2 / 0. 6 9 0 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 8.71 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.50 (1H, br s), 7.85 (1H, s), 7.19 (1H, br s), 4.77 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.24 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.80 (3H, s), 3.21 (2H, t, J = 8.8 Hz), 2.80 (2H, t, J = 5.8 Hz), 1.90–1.84 (2H, m).	A

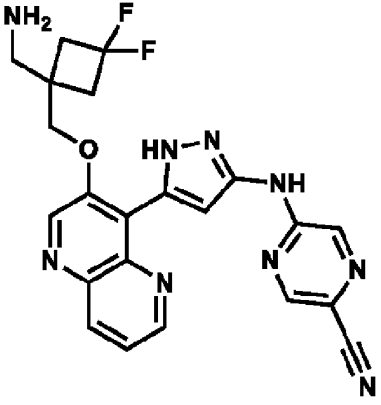
[表3-17]

3 4		4 2 8. 2 / 0. 8 5 8 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 9.25 (1H, s), 9.05-9.04 (1H, m), 8.62 (1H, s), 8.49- 8.46 (2H, m), 7.73 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz), 7.64 (1H, br s), 5.28 (1H, s), 2.66-2.63 (3H, m), 2.35-2.33 (1H, m), 2.11 1.94 (2H, m), 1.89-1.80 (2H, m), 1.75-1.70 (1H, m), 1.42-1.38 (1H, m).	A
3 5		4 1 8. 2 / 0. 7 4 0 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 10.92 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.07 (1H, dd, J = 4.1, 1.8 Hz), 8.59 (1H, s), 8.48 (2H, dd, J = 8.5, 1.6 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.5, 4.4 Hz), 7.56 (1H, br s), 4.87 (2H, d, J = 22.5 Hz), 3.79 (2H, dd, J = 20.6, 10.1 Hz), 3.62 (2H, dd, J = 13.5, 10.3 Hz).	A

[表3-18]

3 6		4 2 8 . 2 / 0 . 9 8 3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 10.95 (1H, br s), 9.19 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.72 (1H, s), 8.47 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.93 (3H, br s), 7.76 (1H, dd, J = 8.3, 4.1 Hz), 7.68 (1H, s), 5.01-4.92 (1H, m), 3.23-3.14 (1H, m), 2.53-2.50 (1H, m), 2.30-2.23 (1H, m), 1.94-1.87 (2H, m), 1.57 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.48-1.37 (2H, m), 1.35-1.24 (1H, m).	A
3 7		4 1 4 . 2 / 0 . 8 9 3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ : 11.01 (1H, br s), 9.17 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.70 (1H, s), 8.46 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (3H, br s), 7.75 (1H, dd, J = 8.7, 4.1 Hz), 7.55 (1H, br s), 5.60-5.56 (1H, m), 3.86-3.78 (1H, m), 2.39 (1H, dd, J = 14.7, 7.8 Hz), 2.30-2.25 (2H, m), 2.11-1.96 (2H,	A

[表3-19]

		m), 1.81-1.72 (1H, m).	
38		464.2 / 1.02 1H-NMR (DMSO-D6) δ : 9.19 (1H, s), 9.06 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.62 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.47 (2H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.7, 4.1 Hz), 7.43 (1H, br s), 4.56 (2H, s), 3.03 (2H, s), 2.69-2.50 (4H, m).	A

試験例[0313] 試験例1: CHK1阻害活性試験

IMAP TR-FRET Screening Express Kit (R8160) をMolecular Device社から入手した。CHK1キナーゼ (02-117、カルナバイオ社)、FAM標識CHK1tide (R7185、Molecular Device社)、ATPをそれぞれ終濃度 $4 \mu\text{g/mL}$ 、 $2 \mu\text{M}$ 、 $20 \mu\text{M}$ となるようにアッセイバッファーで希釈した。FAM-PKAtide (R7255、Molecular Device社)、FAM-Phospho-PKAtide (R7304、Molecular Device社) を希釈後混和し、0から100%のリン酸化レベルのcalibration standard系列を作成した。384well plateに0.4%DMSO溶液で溶解させた化合物を $5 \mu\text{L}$ 添加し、CHK1、CHK1tide、ATPを $5 \mu\text{L}$ ずつ添加した化合物検討群と、standardを $20 \mu\text{L}$ ずつ添加したstandard群を作成し、 30°C で3時間キナーゼ反応させた。その後、B

inding Reagent (80% Buffer A、20% Buffer B、1:600 Binding Reagent、1:400 Tb-Donor) を60 μ L添加し、室温2時間で結合反応させた。SpectraMax Paradigm (Molecular Device社) を用い、340nm励起時の520nm、490nmの蛍光強度を取得した。standardを用いCHK1tideのリン酸化レベルを算出し、DMSO処理群をリン酸化レベル100%とし、キナーゼ活性を下に示す計算式を用いて求め、キナーゼ活性が50%を示す評価化合物の濃度に相当するIC₅₀値を算出した。

[0314] キナーゼ阻害 (%) = $100 - A/B \times 100$

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 (DMSO処理群) におけるシグナル

[0315] 実施例で得られた化合物及びMedChemExpress社から購入したプレキサセルチブ (以下の試験例においても入手先は同じ) について、試験例1に示す試験を行った。各被験物質に関する試験結果のIC₅₀値 (nM) について下表に示す。

[表4-1]

実施例	I C ₅₀ (nM)
プレキサセルチブ	0. 5 4
1	0. 3 7
2	0. 2 5
3	0. 1 6
4	0. 2 7
5	0. 2 3
6	0. 2 1
7	1. 7 1
8	0. 5 0
9	0. 6 4
1 0	0. 3 4
1 1	0. 3 9
1 2	0. 3 8
1 3	0. 4 2
1 4	0. 2 7
1 5	0. 2 3
1 6	0. 4 5
1 7	0. 2 7
1 8	0. 3 4
1 9	0. 2 6
2 0	0. 2 0
2 1	0. 3 7
2 2	0. 3 9
2 3	0. 3 0
2 4	0. 3 1
2 5	0. 4 3
2 6	0. 3 4
2 7	0. 2 2
2 8	0. 4 3
2 9	0. 3 3
3 0	0. 4 3
3 1	0. 3 1
3 2	0. 3 3

[表4-2]

3 3	9 . 2 8
3 4	0 . 7 5
3 5	0 . 6 0
3 6	0 . 4 6
3 7	0 . 4 9
3 8	0 . 9 3

[0316] 上表に表すように、実施例 1～6、8、10～32、36及び37の化合物は、プレキサセルチブよりも強いCHK1活性の抑制効果を示した。

[0317] 試験例2：細胞増殖抑制実験

ES-2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McCoy's 5a培地にて、37℃、5%CO₂存在下で培養した。

384ウェルプレートに1ウェルあたり500個の細胞を播種して、DMSOの終濃度が0.1%となるように評価化合物を添加し、2日間培養した。培養終了後、CellTiter-Glo（登録商標）3D Reagent（Promega、G968B）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IC₅₀値を算出した。

[0318] 実施例で得られた化合物及びプレキサセルチブについて、試験例2に示す試験を行った。各被験物質の50%細胞増殖を抑制する濃度（IC₅₀値；nM）について下表に示す。

[表5-1]

実施例	I C ₅₀ (nM)
プレキサセルチブ	8. 5 5
1	4. 9 0
2	2. 9 0
3	4. 0 0
4	9. 1 0
5	6. 7 0
6	6. 2 4
7	4 6 9
8	7. 0 2
9	4. 7 0
1 0	6. 6 0
1 1	1 4. 8
1 2	2 3. 2
1 3	2 0. 0
1 4	3. 7 2
1 5	7. 2 0
1 6	4 8 9
1 7	3. 7 0
1 8	4. 7 0
1 9	4. 6 0
2 0	1 6. 3
2 1	1 1. 8
2 2	1 3. 7
2 3	6. 8 0
2 4	1 2. 7
2 5	6. 4 0
2 6	9. 4 0
2 7	8. 5 0
2 8	6. 4 0
2 9	2 9. 4
3 0	1 4. 8
3 1	1 3. 8

[表5-2]

3 2	2 1 . 5
3 3	> 1 0 0 0
3 4	5 . 5 0
3 5	8 . 0 0
3 6	6 . 0 0
3 7	6 . 8 0
3 8	8 . 1 0

[0319] 上表に表すように、実施例1～6、8～15、17～32、34～37及び38の化合物は、プレキサセルチブと同等の良好な細胞増殖抑制効果を示した。

[0320] 試験例3：hERG電流阻害試験

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、被験物質が0.27～100 μ Mとなるように添加した。電位刺激下におけるhERG電流をQube384 (Sophion Bioscience社)を用いて測定し、各被験物質が50%hERG電流を抑制する濃度 (IC_{50} 値; μ M)を算出した。

[0321] 実施例で得られた化合物及びプレキサセルチブについて、試験例3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3で得られたhERGの IC_{50} を、試験例2で得られたES-2細胞増殖阻害の IC_{50} で割った値を、hERG/ES-2として算出した。結果について下表に示す。

[表6-1]

実施例	h E R G 阻害 I C ₅₀ (μ M)	h E R G / E S - 2
ブレキサセルチブ	3. 3 0	3 8 6
1	4. 4 0	8 9 8
2	0. 5 0 0	1 7 2
3	0. 5 3 0	1 3 3
4	0. 3 0 0	3 3
5	< 2. 7 0	< 4 0 3
6	1. 3 0	2 0 9
7	3 0. 3	6 5
8	4 1. 1	5 8 5 3
9	> 1 0. 0	> 3 7 0 4
1 0	1 0. 8	1 6 3 6
1 1	1 6. 7	1 1 2 8
1 2	1. 0 0	4 3
1 3	> 1 0 0	> 5 0 0 2
1 4	> 1 0. 0	> 2 6 8 9
1 5	3. 9 0	5 4 2
1 6	3 8. 5	7 9
1 7	< 0. 3 0	< 8 1. 1
1 8	0. 3 0	6 3. 8
1 9	< 0. 3 0	< 6 5. 2
2 0	0. 4 0	2 4. 5
2 1	> 1 0	> 8 4 8
2 2	4. 5	3 2 9
2 3	4. 2	6 1 8
2 4	4. 8	3 7 8
2 5	1 1. 7	1 8 2 8
2 6	> 1 0	> 1 0 6 4
2 7	8. 5	1 0 0 0
2 8	> 1 0	> 1 5 6 3
2 9	> 1 0	> 3 4 0
3 0	> 1 0	> 6 7 6
3 1	1 1. 9	8 6 2

[表6-2]

3 2	1 1. 2	5 2 1
3 3	> 3 0	N. D.
3 4	1. 4 0	2 5 5
3 5	> 1 0	> 1 2 5 0
3 6	4. 3 0	7 1 7
3 7	4. 7 0	6 9 1
3 8	> 1 0	> 1 2 3 5

[0322] 上表に表すように、実施例 1、8、9、10、11、13、14、21、25、26、27、28、31、35 及び 38 の化合物は、ES-2 細胞増殖阻害の IC_{50} と hERG の IC_{50} とに 800 倍以上の乖離幅を有することが示された。

[0323] 実施例 8、9、10、13、14、25 及び 28 の化合物は、ES-2 細胞増殖阻害の IC_{50} と hERG の IC_{50} とに 1500 倍以上の乖離幅を有することが示された。これら 5 化合物は、プレキサセルチブよりも 3 倍以上の乖離幅を示し、高い安全性を有する異質な効果を有する。

[0324] 中でも、実施例 8 及び 13 の化合物は、ES-2 細胞増殖阻害の IC_{50} と hERG の IC_{50} とに 5000 倍以上の乖離幅を有することが示された。これら 2 化合物は、プレキサセルチブよりも 12 倍以上の乖離幅を示し、高い安全性を有する異質な効果を有する。

[0325] 試験例 4. リポソーム内封試験

代表的な実施例化合物及びプレキサセルチブについて、リポソームへの内封試験を実施した。

[0326] 水素添加大豆ホスファチジルコリン (COATSOME NC-21E、日油株式会社製) 6.48 g、コレステロール (Sigma 社製) 2.32 g 及びジステアロイルホスファチジリエタノールアミン-メトキシポリエチレングリコール 2000 (SUNBRIGHT DSPE-020CN、日油株式会社製) 2.06 g を 65℃ に加温した t-ブチルアルコール 560 mL に溶解した。この溶液をドライアイス・アセトン浴により凍結させた後

、減圧留去により *t*-ブチルアルコールを除去し、脂質混合物を得た。

[0327] 上記脂質混合物に 250 mM 硫酸アンモニウム溶液 200 mL を添加して 65 °C に加温し、ホモジナイザー (ULTRA-TURRAX、IKA 社製) で分散して粗リポソーム分散液を得た。さらに、粗リポソーム分散液を高圧ホモジナイザー (Nano-Mizer NM2、吉田機械興業製) で 100 MPa の圧力で分散し、平均粒子径 (Z-average) 約 80 nm のリポソームを得た。透析カセット (Slide-A-Lyzer G2 Dialysis Cassettes 20K MWCO、Thermo Scientific 社製) を用いて、リポソーム外水相を 10 mM L-ヒスチジン緩衝液 / 10 % スクロース溶液 (pH 6.5) に置換することで、空リポソーム液を得た。0.22 μ m メンブランフィルターにてろ過し、10 mM L-ヒスチジン緩衝液 / 10 % スクロース溶液 (pH 6.5) を加え、総脂質濃度が 75 mM (75 μ mol / mL) 又は 50 mM (50 μ mol / mL) となるよう調整した。なお、調製量は適宜増減した。

[0328] 被験化合物 2 ~ 3 mg を秤取し、総脂質濃度 50 mM の空リポソーム液 1 mL を加え、1 mol / L 塩酸又は 1 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液を加えて pH 5.5 ~ 7 に調整し、65 °C の水浴で 10 ~ 30 分間加温した後氷冷した。不溶物がある場合は、15,000 $\times$ g で 5 分間遠心して除去した。

[0329] リポソーム内封率は次のようにして算出した。

リポソーム液 100 μ L を限外ろ過フィルター (Amicon Ultra、100 K、0.5 mL、メルク社製) にとり、4 °C、15,000 $\times$ g で 10 分間遠心した。限外ろ過後のろ液中の化合物濃度を HPLC で測定し、未内封化合物濃度とした。

リポソーム液をトリフルオロ酢酸 / 水 / メタノール混液 (0.1 / 25 / 75) で希釈し、5 °C で 10 分以上静置した。15,000 $\times$ g で 5 分間遠心して不溶物を除去し、上清の化合物濃度を HPLC で測定し、リポソーム液中の化合物濃度とした。

下式により内封率及び内封効率を算出した。

$$\text{内封率 (\%)} = (\text{リポソーム液中の化合物濃度} - \text{未内封化合物濃度}) \times 100 / \text{リポソーム液中の化合物濃度}$$

$$\text{内封効率 (\%)} = (\text{リポソーム液中の化合物濃度} - \text{未内封化合物濃度}) \times 100 / \text{化合物導入時濃度}$$

[0330] HPLCの測定条件は下記の通りである。

HPLC条件

カラム: Acquity UPLC BEH C18, 1.7 μm , 50 $\times$ 2.1 mm

カラム温度: 40°C

移動相: A: 0.1% トリフルオロ酢酸含有水

B: アセトニトリル

A/B (min): 95/5 (0) $\rightarrow$ 0/100 (3.5) $\rightarrow$ 0/100 (4) $\rightarrow$ 95/5 (4.01) $\rightarrow$ 95/5 (5)

流速: 0.8 mL/min

検出: 紫外可視検出器 測定波長 254 nm

注入量: 2~5 μL

[0331]

[表7]

化合物	化合物導入時濃度 (mg/mL)	リポソーム液中の 化合物濃度 (mg/mL)	内封率 (%)	内封効率 (%)
プレキサセルチブ	2	2.16	99.8	107.7
実施例1	2	2.02	91.6	92.8
実施例2	2	1.80	100.0	94.8
実施例6	2	1.88	100.0	94.0
実施例8	2	1.79	100.0	89.6
実施例10	2	1.80	100.0	90.1
実施例13	3	2.82	100.0	97.3
実施例14	2	1.94	99.9	97.0
実施例25	3	2.93	99.8	97.4
実施例27	3	2.75	100.0	91.6
実施例28	2	2.00	99.9	99.9
実施例36	3	3.18	100.0	106.1
実施例38	2	1.96	100.0	97.9

[0332] プレキサセルチブ、実施例1、2、6、8、10、13、14、25、27、28、36及び38は、80%以上の高い内封効率を達成できることが確認された。

[0333] 試験例5. 薬物動態試験

プレキサセルチブの溶液製剤、実施例1、2、6、8、10、13、14、25、27、28、36、38及びプレキサセルチブのリポソーム製剤について、マウス静脈内投与を行い、血液中における被験物質の濃度測定を行った。

[0334] 溶液製剤には、化合物を10mMグリシン/5%マンニトール溶液(pH2)に溶解後、0.22μmメンブランフィルターにてろ過したものを使用した。

[0335] リポソーム製剤は、試験例4と同様の方法により被験化合物を内封したリポソームを調製し、ゲルろ過カラムPD-10(GEヘルスケア社製)を用いてリポソーム外水相を10mM L-ヒスチジン緩衝液/10%スクロース溶液(pH6.5)に置換後、0.22μmメンブランフィルターにてろ過し、10mM L-ヒスチジン緩衝液/10%スクロース溶液(pH6.

5)を加えて濃度を調整したものを使用した。

[0336] <投与試験>

溶液製剤もしくはリポソーム製剤を7週齢、雌のBALB/cマウスに静脈内瞬時投与し、無麻酔下にて頸静脈より投与後72時間まで経時的に血液を採取した。採血直後の血液に4倍量のメタノールを加えたものを遠心分離し、得られた上清中の被験化合物濃度をLC-MS/MSにて定量した。

[0337] LC-MS/MSの測定条件は下記の通りである。

HPLC: Prominence システム (島津製作所)

MS/MS: 4000 QTRAP (SCIEX)

カラム: Cadenza CD-C18, 3 μ m, 50 $\times$ 2 mm (インタクト株式会社) カラム温度: 40 $^{\circ}$ C

移動相: A: 0.1%ギ酸含有水

B: 0.1%ギ酸含有アセトニトリル

A/B (min): 90/10 (0) $\rightarrow$ 10/90 (2.5) $\rightarrow$ 10/90 (3.5) $\rightarrow$ 90/10 (3.6) $\rightarrow$ 90/10 (5.0)

流速: 0.4 mL/min

検出: ESI (positive mode)

注入量: 0.1 $\sim$ 5 μ L

[0338] 試験結果を下表に示す。表中、「mean」は平均を、「S. D.」は標準偏差をそれぞれ意味する。投与後0時間から投与後72時間までの、血漿中被験化合物濃度について、表8～表21に示す。

[0339]

[表8]

プレキサセルチブの溶液製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	245	277	160	227	61
0.25hr	138	112	140	130	16
0.5hr	93.6	139	90	108	27
1.0hr	51.2	44.3	64.9	53.5	11
6.0hr	N. D.	9.95	5.46	5.14	5.0
24.0hr	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. A.
48.0hr	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. A.
72.0hr	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. A.

[0340] [表9]

プレキサセルチブのリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	28200	24800	27400	26800	1778
0.25hr	23200	26600	25200	25000	1709
0.5hr	26200	26100	23800	25367	1368
1.0hr	20200	24600	21000	21933	2344
6.0hr	12600	13000	11200	12267	945
24.0hr	1610	2290	3630	2510	1028
48.0hr	211	320	232	254	68
72.0hr	7.98	11.3	21.8	13.7	7.2

[0341]

[表10]

実施例1のリポソーム製剤 1. 0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0. 08hr	37900	40400	44100	40800	3119
0. 25hr	42200	42800	39600	41533	1701
0. 5hr	34100	36700	34300	35033	1447
1. 0hr	31100	33900	33900	32967	1617
6. 0hr	21500	23200	20500	21733	1365
24. 0hr	12300	12300	11800	12133	289
48. 0hr	4270	5140	3810	4407	675
72. 0hr	1060	1860	1730	1550	429

[0342] [表11]

実施例2のリポソーム製剤 1. 0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0. 08hr	30300	28800	29000	29367	814
0. 25hr	28700	29700	26500	27967	2194
0. 5hr	26200	25500	26700	25800	361
1. 0hr	24100	23400	20700	22733	1795
6. 0hr	9960	11700	9860	10507	1035
24. 0hr	976	1030	889	965	71
48. 0hr	168	104	125	132	32. 6
72. 0hr	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. A.

[0343]

[表12]

実施例6のリボソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	35300	32200	28900	32133	3201
0.25hr	27700	31000	33600	30767	2957
0.5hr	29700	27900	26400	28000	1652
1.0hr	25100	26300	26300	25900	693
6.0hr	18300	15700	13200	15733	2550
24.0hr	5910	5410	6570	5963	581.8
48.0hr	2600	2050	2610	2420	320
72.0hr	218	85.0	271	191	96

[0344] [表13]

実施例8のリボソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	41400	43800	40300	42000	1587
0.25hr	39700	34100	35500	36433	2914
0.5hr	37500	38000	37900	37800	265
1.0hr	30500	27900	23600	29000	1346
6.0hr	18200	18600	19400	18733	611
24.0hr	9880	8370	11500	9917	1565
48.0hr	4540	4600	4730	4623	97.1
72.0hr	1710	1010	2230	1650	612

[0345]

[表14]

実施例10のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	29300	30200	29400	29633	493
0.25hr	44500	31300	35300	37033	6769
0.5hr	25600	23900	26200	26900	1758
1.0hr	30500	23900	29400	29600	819
6.0hr	16800	18000	17300	17367	603
24.0hr	5300	4520	3280	4367	1019
48.0hr	717	1110	1340	1056	315
72.0hr	80.8	47.8	30.9	53.0	26.1

[0346] [表15]

実施例13のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	32500	29800	33000	33433	4179
0.25hr	27500	32300	32600	30800	2862
0.5hr	25800	26600	23400	26933	1332
1.0hr	26700	20300	24400	23800	3242
6.0hr	15300	12600	14100	15000	2955
24.0hr	7270	6540	8910	7573	1214
48.0hr	4260	3080	4310	3883	696
72.0hr	66.2	33.0	55.1	233	275

[0347]

[表16]

実施例14のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	46200	34000	38100	39433	6208
0.25hr	36000	31900	36500	34800	2524
0.5hr	39100	29200	34100	34133	4950
1.0hr	31500	26000	27400	28300	2858
6.0hr	24800	20600	18300	21233	3296
24.0hr	3760	4860	4730	4283	490
48.0hr	785	523	490	599	162
72.0hr	51.7	63.4	57.8	57.6	5.9

[表17]

実施例25のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	24500	23000	32700	26733	5221
0.25hr	27200	23000	23400	24533	2318
0.5hr	21900	21300	27400	23533	3362
1.0hr	21000	19300	19600	19967	907
6.0hr	10800	10600	11200	10867	306
24.0hr	3750	3530	3040	3440	363
48.0hr	771	339	593	568	217
72.0hr	10.7	N. D.	N. D.	N. D.	N. A.

[表18]

実施例27のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	35600	33200	32000	33600	1833
0.25hr	30000	31000	33300	31433	1692
0.5hr	30300	24100	28200	27533	3153
1.0hr	26500	22400	24300	24400	2052
6.0hr	13000	15800	16800	15200	1970
24.0hr	5930	5520	5800	5550	236
48.0hr	1800	1420	2190	1803	386
72.0hr	157	17.3	333	169	158

[表19]

実施例28のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	38700	44900	34400	39333	5279
0.25hr	25300	35100	29100	29833	4941
0.5hr	33200	34500	27300	31667	3837
1.0hr	21300	30200	25600	25700	4451
6.0hr	16900	18300	17700	17633	702
24.0hr	4420	5120	4680	4740	354
48.0hr	1160	1660	1310	1377	257
72.0hr	346	119	73.4	179	146

[表20]

実施例36のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	35600	33200	32000	33600	1833
0.25hr	30000	31000	33300	31433	1692
0.5hr	30300	24100	28200	27533	3153
1.0hr	26500	22400	24300	24400	2052
6.0hr	13000	15800	16800	15200	1970
24.0hr	5330	5520	5800	5550	236
48.0hr	1800	1420	2190	1803	385
72.0hr	157	17.3	333	169	158

[表21]

実施例38のリポソーム製剤 1.0mg/kg (i. v.)	血漿中化合物濃度 (ng/mL)				
	1	2	3	mean	S. D.
0.08hr	38300	39300	31400	36333	4302
0.25hr	34000	38100	34900	35667	2155
0.5hr	35200	31700	31400	32767	2113
1.0hr	25900	30900	31000	29267	2916
6.0hr	15800	16600	15800	16067	462
24.0hr	835	1250	1080	1055	209
48.0hr	74.5	86.6	62.0	74.4	12.3
72.0hr	N. D.	N. D.	N. D.	N. D.	N. A.

[0348] 実施例1、2、6、8、10、13、14、25、27、28、36、38及びプレキサセルチブのリポソーム製剤に関するAUCについては、投与後0時間から血漿中被験化合物濃度を定量できた時点（t）までについて、AUCを台形法にて算出し、表22に示す。

[表22]

実施例	AUC_{0-t} (ng · hr/mL)
プレキサセルチブ	2 3 6 3 0 9
1	7 5 5 0 8 3
2	1 8 7 1 4 3
6	4 3 0 4 3 1
8	6 8 5 0 7 3
1 0	3 7 7 9 7 3
1 3	4 8 7 9 6 4
1 4	3 9 6 8 1 8
2 5	2 5 5 4 0 0
2 7	3 9 7 2 0 0
2 8	3 9 6 9 0 0
3 6	3 9 7 2 0 0
3 8	2 5 1 8 0 0

[0349] 以上の結果より、リポソーム製剤化した実施例1、6、8、10、13、14、27、28、36及び38の内封リポソームを静脈内投与すると、それぞれ高い血中滞留性が確認された。本結果は、プレキサセルチブの非臨床試験で報告された薬効の最大化に重要な72時間の持続的な曝露の達成を示した。従って、実施例1、6、8、10、13、14、27、28、36及び38は、優れた薬物動態プロファイルを有し、抗がん剤として極めて有用である。

[0350] 試験例6. ES-2を細胞移植した担がんマウスを用いた薬効評価試験

プレキサセルチブの溶液製剤、実施例8、13及び28を内封したリポソーム製剤を用いて、抗腫瘍作用を評価した。

[0351] プレキサセルチブの溶液製剤には、プレキサセルチブを20% *sulfolobutylether-β-cyclodextrin* を含有する10mM グリシン／5%マンニトール溶液（pH2）に溶解後、0.22μmメンブ

ランフィルターにてろ過したものを使用した。

[0352] リポソーム製剤は以下の方法で調製した。試験例4と同様の方法で、外水相が10 mM L-ヒスチジン緩衝液/9.4%スクロース溶液(pH 6.5)である総脂質濃度75 mMの空リポソーム液を得た。被験化合物に10 mM L-ヒスチジン緩衝液/9.4%スクロース溶液(pH 6.5)を加えて分散し、化合物濃度2 mg/mL及び総脂質濃度50 mMとなるように上記空リポソーム液を加え、pH 6~7に調整した。この液を65℃の水浴で10分間加温した後氷冷し、0.22 µmメンブランフィルターにてろ過した。

[0353] 4~7週齢のBALB/c-nu/nuマウス(CAnN, Cg-Foxn1nu/CrlCrIj、雌性、日本チャールス・リバー)にES-2細胞(ATCC)を 1×10^6 cells/mouseとなるように腹側部周辺に皮内移植した。移植5~14日後にES-2細胞の生着を確認した後、溶液製剤を30 mg/kg又はリポソーム製剤を4.5 mg/kg、10 mg/kgの用量で1週間に1回静脈投与した。投与開始から経時的に腫瘍容積を測定し、化合物投与による腫瘍容積の縮小作用を評価する。腫瘍容積は電子ノギス(Mitutoyo)にて計測した腫瘍の短径、長径を用いて、次式にて算出した。

[0354] 腫瘍容積 [mm³] = $0.5 \times (\text{短径 [mm]})^2 \times \text{長径 [mm]}$

[0355] 溶媒のみを投与した対照投与群と、本開示の化合物投与群とを比較し、以下の式でT/Cを算出し、抗腫瘍効果を評価した。また、溶液製剤またはリポソーム製剤投与による投与終了時の完全腫瘍退縮(CR)個体率を記載した。対照投与群は総脂質濃度50 mMの空リポソーム液を使用した。

[0356] $T/C (\%) = (\text{本開示の化合物投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{本開示の化合物投与群の投与開始時の腫瘍容積}) / (\text{対照投与群の投与終了時の腫瘍容積} - \text{対照投与群の投与開始時の腫瘍容積}) \times 100$

[0357] 表18に、被験化合物の各投与量、投与期間における、ES-2を細胞移植した担がんマウスに対するT/C(%)及びCR個体率を示す。

[表23]

試験	投与経路	投与量 (mg / kg)	投与期間 (日)	スケジュール (回 / 週)	T / C (%)	CR (%)
プレキサセルチブの 溶液製剤	静脈	30 (最大耐量)	10	1	54	0
実施例8の リボソーム製剤	静脈	4.5	10	1	-15	0
実施例8の リボソーム製剤	静脈	10	10	1	-26	33
実施例13の リボソーム製剤	静脈	4.5	10	1	80	0
実施例13の リボソーム製剤	静脈	10	10	1	9	0
実施例28の リボソーム製剤	静脈	4.5	10	1	-25	0
実施例28の リボソーム製剤	静脈	10	10	1	-26	0

[0358] 担がんマウスを用いた薬効評価試験において、リボソーム製剤化された実施例8、13及び28は、10mg / kgの投与量を用いた評価試験において、溶液製剤化された最大耐量のプレキサセルチブでは達成できない腫瘍退縮を達成している。本試験結果より、実施例8、13及び28は、優れた抗腫瘍効果を示す有望な化合物であり、格別な効果を有する。

[0359] 試験例7. ES-2を細胞移植した担がんマウスを用いた最小薬効用量評価試験

プレキサセルチブの溶液製剤、実施例8及び28を内封したリボソーム製剤を用いて、試験例6と同様の方法でES-2を細胞移植した担がんマウスに対する最小薬効用量評価試験を実施した。

[0360] プレキサセルチブの溶液製剤には、プレキサセルチブを20% *sulfobutylether- β -cyclodextrin*を含有する10mM

グリシン／５％マンニトール溶液（ｐＨ２）に溶解後、０．２２μｍメンブランフィルターにてろ過したものを使用した。

[0361] 実施例８及び２８のリポソーム製剤は以下の方法で調製した。試験例４と同様の方法で、外水相が１０ｍＭ Ｌ－ヒスチジン緩衝液／９．４％スクロース溶液（ｐＨ６．５）である総脂質濃度７５ｍＭの空リポソーム液を得た。被験化合物に１０ｍＭ Ｌ－ヒスチジン緩衝液／９．４％スクロース溶液（ｐＨ６．５）を加えて分散し、化合物濃度２ｍｇ／ｍＬ及び総脂質濃度５０ｍＭとなるように上記空リポソーム液を加え、ｐＨ６～７に調整した。この液を６５℃の水浴で１０分間加温した後氷冷し、０．２２μｍメンブランフィルターにてろ過した。

[0362] 下表に、被験化合物の各投与量、投与期間における、ＥＳ－２を細胞移植した担がんマウスに対するＴ／Ｃ（％）及びＣＲ個体率を示す。

[表24]

試験	投与経路	投与量 (mg /kg)	投与期間 (日)	スケジュール (回／週)	T／C (%)	CR (%)
プレキサセルチブの溶液製剤	静脈	30 (最大耐量)	10	1	54	0
実施例８のリポソーム製剤	静脈	1	12	1	55	0
実施例８のリポソーム製剤	静脈	2	12	1	19	0
実施例８のリポソーム製剤	静脈	4.5	12	1	－3	0
実施例２８のリポソーム製剤	静脈	1	12	1	44	0
実施例２８のリポソーム製剤	静脈	2	12	1	－3	25
実施例２８のリポソーム製剤	静脈	4.5	12	1	－14	75

[0363] 担がんマウスを用いた薬効評価試験において、リポソーム製剤化された実

実施例 8 及び 28 は、 1 mg/kg の投与量で溶液製剤化された最大耐量のプレキサセルチブと同等以上の腫瘍退縮効果を達成している。本試験結果より、実施例 8 及び 28 は、低用量で抗腫瘍効果を示す有望な化合物であり、格別顕著な腫瘍退縮効果を有する。

[0364] 試験例 8. ES-2 を細胞移植した担がんマウスを用いた好中球数の測定

4～7 週齢の BALB/c-nu/nu マウス (CAnN, Cg-Foxn1nu/CrlCrIj、雌性、ジャクソン・ラボラトリー・ジャパン) に ES-2 細胞 (ATCC) を $1 \times 10^6 \text{ cells/mouse}$ となるように腹側部周辺に皮内移植した。移植 5～18 日後に ES-2 細胞の生着を確認した後、プレキサセルチブを内封したリポソーム製剤及び実施例 8 及び 28 を内封したリポソーム製剤を各用量で単回静脈投与した。投与後血液を採取し、好中球数の測定を行った。本試験の比較には試験例 4 と同様の方法により調製した空リポソーム液を使用した。

[0365] プレキサセルチブのリポソーム製剤は以下の方法で調製した。試験例 4 と同様の方法で、外水相が 10 mM L-ヒスチジン緩衝液/ 10% スクロース溶液 ($\text{pH } 6.5$) である総脂質濃度 75 mM の空リポソーム液を得た。化合物濃度 3 mg/mL となるようにプレキサセルチブを加え、 $\text{pH } 6\sim 7$ に調整した。この液を 65°C の水浴で 15 分間加温した後氷冷し、 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ メンブランフィルターにてろ過した。

[0366] 実施例 8 及び 28 のリポソーム製剤は以下の方法で調製した。試験例 4 と同様の方法で、外水相が 10 mM L-ヒスチジン緩衝液/ 9.4% スクロース溶液 ($\text{pH } 6.5$) である総脂質濃度 75 mM の空リポソーム液を得た。被験化合物に 10 mM L-ヒスチジン緩衝液/ 9.4% スクロース溶液 ($\text{pH } 6.5$) を加えて分散し、化合物濃度 2 mg/mL 及び総脂質濃度 50 mM となるように上記空リポソーム液を加え、 $\text{pH } 6\sim 7$ に調整した。この液を 65°C の水浴で 10 分間加温した後氷冷し、 $0.22\text{ }\mu\text{m}$ メンブランフィルターにてろ過した。

[0367] 空リポソーム液を投与した対照投与群とリポソーム製剤化された実施例 8

、２８及びリポソーム製剤化されたプレキサセルチブをそれぞれ投与した投与群とを比較し、以下の式で好中球の残存率を算出し、それぞれの製剤についての安全性を評価した。

$$[0368] \text{ 好中球の残存率 (\%)} = (\text{投与群の好中球数}) / (\text{対照投与群の好中球数}) \times 100$$

[0369] 下表に、ＥＳ－２を細胞移植した担がんマウスに対する好中球の残存率及び試験例６と同様の方法で評価した各投与量の抗腫瘍効果を示す。尚、抗腫瘍効果の指標にはＴＧＩを用い、以下の式で算出した。

$$[0370] \text{ TGI (\%)} = \{1 - (\text{投与群の平均腫瘍体積}) / (\text{対照投与群の平均腫瘍体積})\} \times 100$$

[表25]

試験	投与経路	投与量 (mg / kg)	薬効評価		血液毒性評価	
			投与レジメン	TGI (%)	投与回数	% 好中球残存量
プレキサセルチブの リポソーム製剤	静脈	7.5	週1	87.5	1	4
実施例８の リポソーム製剤	静脈	4.5	週1	90.4	1	69
実施例２８の リポソーム製剤	静脈	4.5	週1	97.6	1	29

[0371] リポソーム製剤化されたプレキサセルチブは、7.5 mg / kg の投与量において、好中球の残存率が４％であり、抗腫瘍効果と血液毒性とが同時に観測されている。一方で、リポソーム製剤化された実施例８及び２８は、4.5 mg / kg の投与量において、リポソーム製剤化されたプレキサセルチブよりも強い抗腫瘍効果を示し、かつ好中球の残存率も高くなっており、血液毒性の副作用も低減されている。本試験結果より、リポソーム製剤化された実施例８及び２８は、リポソーム製剤化されたプレキサセルチブよりも高

い安全性と有効性を併せ持つ優れた化合物であり格別顕著かつ異質な効果を有する。

[0372] 試験例 9. 各種がん細胞株における細胞増殖抑制試験

HT1080細胞（軟部肉腫由来）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EMEM培地にて37℃、5%CO₂存在下で培養した。SJCRH30細胞（軟部肉腫由来）、BxPC3細胞（膵臓がん由来）は、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシン含有McCoy's 5a培地にて、37℃、5%CO₂存在下で培養した。SW948細胞（結腸がん由来）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L-15培地にて、37℃、大気組成下で培養した。

96ウェルプレートに播種96時間後に70-90%コンフルエントになるように細胞を播種して、DMSOの終濃度が0.1%となるように評価化合物を添加し、3日間培養した。培養終了後、CellTiter-Glo（登録商標）3D Reagent（Promega、G968B）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IC₅₀値を算出した。

[0373] 実施例で得られた化合物及びプレキサセルチブについて、試験例2に示す試験を行った。各被験物質の50%細胞増殖を抑制する濃度（IC₅₀値；nM）について下表に示す。

[表26]

	HT1080	SJCRH30	BxPC3	SW948
プレキサセルチブ	14.9	4.9	9.5	38.9
実施例 8	9.1	<3.0	7.0	22.3
実施例 28	<3.0	<3.0	<3.0	5.0

[0374] 上表に表すように、実施例 8 及び 28 の化合物は、軟部肉腫由来、膵臓がん由来及び結腸がん由来のがん細胞株に対してプレキサセルチブよりも強力

な細胞増殖抑制効果を示した。本試験結果より、実施例8及び28の化合物は、少なくとも軟部肉腫及び膵臓がんに対して、格別顕著ながん細胞増殖抑制効果を有する。

[0375] 試験例10. ヒト骨髄細胞コロニー形成試験（血液毒性評価試験）

例えば、以下の方法で評価することができる。ヒト骨髄CD34陽性造血幹細胞の凍結細胞を、MethoCult Express培地と、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシン含有RPMI1640培地を9：1で混合した培地にて融解させ、6ウェルプレートに1ウェルあたり5000個の細胞を播種して、37℃、5%CO₂存在下で一晩培養する。DMSOの終濃度が0.1%、100nMとなるように評価化合物を添加し、48時間培養する。細胞を回収し、PBSで洗浄する。12ウェルプレートに1／6量の細胞を播種して、37℃、5%CO₂存在下で約2週間培養する。培養終了後、Thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT) を用いてコロニー形成数を計算する。

[0376] 試験例11. キナーゼ選択性試験

例えば、HotSpot Full Panel Kinase profiling (Reaction Biology社) により、各種野生型キナーゼに対する選択性を以下の条件にて評価できる。

緩衝液：20mM HEPES, pH7.5, 10mM MgCl₂, 2mM MnCl₂ (必要に応じて), 1mM EGTA, 0.02% Brij 35, 0.02mg/mL BSA, 0.1mM Na₃VO₄, 2mM DTT, 1% DMSO

ATP濃度：10μM

反応時間：2時間

2時間でのATP変換率：5～20%

化合物濃度：100nM

[0377] 試験例12. 細胞傷害性試験

例えば、OncoPanel Cell-Based Profilin

g Service (Eurofins 社) により、各種細胞の細胞傷害性試験を以下の条件にて評価できる。

[0378] 384 ウェルプレートに細胞を播種する。化合物は 10 mM から 3.16 倍希釈を行い 10 点で希釈系列を作成する。細胞播種から 24 時間後に希釈した化合物および DMSO を添加する。化合物添加から 3 日後に細胞を固定し、核を染色し、検出する。各細胞における化合物処理群のデータは 0.1 % DMSO を処理した Vehicle データで標準化する。

[0379] 式 (6) で表される化合物は、プレキサセルチブに比べて、同等以上の CHK1 阻害活性を有し (試験例 1)、同程度等以上の細胞増殖抑制効果を示す一方 (試験例 2)、プレキサセルチブと比較して心毒性が低い特徴を有し (試験例 3)、格別顕著かつ異質な効果を有する。さらに、式 (6) に含まれる化合物は、簡便な封入操作にてリポソームに効率よく封入される (試験例 4)。リポソーム製剤化された式 (6) で表される化合物は、良好な薬物動態を示し (試験例 5)、ES-2 を細胞移植した担がんマウスにおいて優れた抗腫瘍効果を示す格別顕著な効果を有する (試験例 6、7)。リポソーム製剤化された式 (6) で表される化合物はこのような優れた抗腫瘍効果を有する一方、血液毒性のリスクがリポソーム製剤化されたプレキサセルチブと比較し、大幅に軽減されている異質な効果を有する (試験例 8)。加えて、式 (6) で表される化合物は軟部肉腫由来及び膵臓がん由来のがん細胞株に対してプレキサセルチブよりも強力な細胞増殖抑制効果を示し、格別ながん細胞増殖抑制効果を有する (試験例 9)。

以上より、式 (6) で表される化合物は、式 (1) で表される化合物の中でも、特に有効性及び安全性に優れており、リポソーム製剤化により高い安全性の下で優れた抗腫瘍効果を発揮することができる格別顕著かつ異質な効果を有する。

[0380] 式 (4) に含まれる代表化合物である実施例 8 の化合物は、プレキサセルチブに比べて、同等以上の CHK1 阻害活性及び細胞増殖抑制効果を示す (試験例 1、2)。加えて、実施例 8 の化合物は、細胞増殖阻害活性と hER

G阻害活性が5000倍以上乖離し、プレキサセルチブと比較しても、極めて心毒性が低い格別顕著かつ異質な効果を有する（試験例3）。さらに、実施例8の化合物は、簡便な封入操作にてリポソームに効率よく封入され、（試験例4）、当該リポソーム製剤は、良好な薬物動態を示した（試験例5）。また、リポソーム製剤化された実施例8の化合物は、ES-2を細胞移植した担がんマウスにおいて優れた抗腫瘍効果を示す格別な効果を有しており（試験例6、7）、リポソーム製剤化された実施例8の化合物は血液毒性のリスクがリポソーム製剤化されたプレキサセルチブと比較し、大幅に軽減されている異質な効果を有する（試験例8）。さらに、実施例8の化合物は軟部肉腫由来及び膵臓がん由来のがん細胞株に対してプレキサセルチブよりも強力な細胞増殖抑制効果を示し、格別顕著ながん細胞増殖抑制効果を有する（試験例9）。

以上より、実施例8の化合物は、式（4）で表される化合物の中でも、特に有効性及び安全性に優れており、リポソーム製剤化により高い安全性の下で優れた抗腫瘍効果を発揮することができる格別顕著かつ異質な効果を有する。

[0381] 式（6）に含まれる代表化合物である実施例13及び28の化合物は、プレキサセルチブに比べて、同等以上のCHK1阻害活性を有する（試験例1）。実施例13の化合物は、同程度の細胞増殖抑制効果を示し、実施例28の化合物は、同等以上の細胞増殖抑制効果を示す（試験例2）。加えて、実施例13及び28の化合物は、細胞増殖阻害活性とHERG阻害活性が1500倍以上乖離し、プレキサセルチブと比較しても、極めて心毒性が低い格別顕著かつ異質な効果を有する（試験例3）。さらに、実施例13及び28の化合物は、簡便な封入操作にてリポソームに効率よく封入され（試験例4）、これらのリポソーム製剤は、良好な薬物動態を示す（試験例5）。また、リポソーム製剤化された実施例13及び28の化合物は、ES-2を細胞移植した担がんマウスにおいて優れた抗腫瘍効果を示す格別顕著な効果を有しており（試験例6、7）、リポソーム製剤化された実施例28の化合物は

血液毒性のリスクがリポソーム製剤化されたプレキサセルチブと比較し、大幅に軽減されている異質な効果を有する（試験例 8）。さらに、実施例 28 の化合物は軟部肉腫由来及び膵臓がん由来のがん細胞株に対してプレキサセルチブよりも強力な細胞増殖抑制効果を示し、格別ながん細胞増殖抑制効果を有する（試験例 9）。

以上より、実施例 13 及び 28 の化合物は、式（6）で表される化合物の中でも、特に有効性及び安全性に優れており、リポソーム製剤化により、高い安全性の下で優れた抗腫瘍効果を発揮することができる格別顕著かつ異質な効果を有する。

[0382] 以上のように、本開示の好ましい実施形態を用いて本開示を例示してきたが、本開示は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本願は、日本国出願である特願 2021-210843（2021 年 12 月 24 日出願）および特願 2022-87175（2022 年 5 月 27 日出願）に対して優先権を主張するものであり、その内容はその全体が本明細書において参考として援用される。本明細書において引用した特許、特許出願および文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

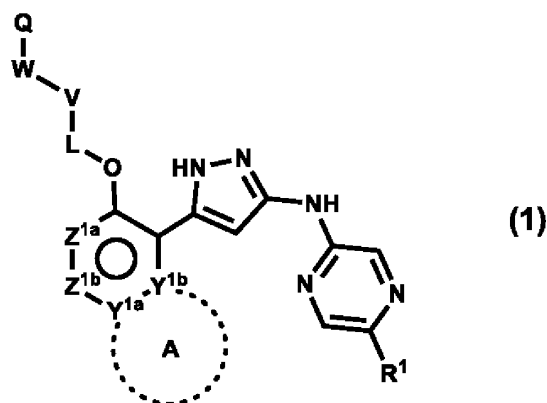
産業上の利用可能性

[0383] 本開示の化合物は、C h e c k p o i n t K i n a s e 1（CHK1）を強力に阻害する。これらのリポソーム製剤は、その徐放性効果により、持続的な薬物曝露を達成することで、CHK1 の阻害作用に基づく強力な抗腫瘍効果を示す。したがって、本開示の化合物及びその製薬学的に許容される塩、これらを含む医薬組成物、並びにこれらを含むリポソーム製剤は、CHK1 が関与する病態の治療剤若しくは予防剤として有用である。

請求の範囲

[請求項1]

[化1]



[式中、

R^1 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、リン酸、 $-OR^2$ 、 $-SR^2$ 、 $-COR^3$ 、 $-CO_2R^3$ 、 $-CONR^4R^5$ 、 $-SO_2R^3$ 、 $-SO_2NR^4R^5$ 、 $-OCOR^3$ 、 $-OCO_2R^3$ 、 $-OCONR^4R^5$ 、 $-NR^4R^5$ 、 $-NR^6COR^3$ 、 $-NR^6CO_2R^3$ 、 $-NR^6CONR^4R^5$ 、 $-NR^6SO_2R^3$ 、 $-NR^6SO_2NR^4R^5$ 、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^2 は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

R^4 、 R^5 及び R^6 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^4 及び R^5 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^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれ独立して、炭素原子、又は窒素原子を表し、

Z^{1a} は、窒素原子、又は CR^{7a} を表し、

Z^{1b} は、窒素原子、又は CR^{7b} を表し、

R^{7a} 及び R^{7b} 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、リン酸、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-COR^9$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-SO_2NR^{10}R^{11}$ 、 $-OCOR^9$ 、 $-OCO_2R^9$ 、 $-OCONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}COR^9$ 、 $-NR^{12}CO_2R^9$ 、 $-NR^{12}CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}SO_2R^9$ 、 $-NR^{12}SO_2NR^{10}R^{11}$ 、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^8 は、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、

R^9 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

R^{10} 、 R^{11} 及び R^{12} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{11} 及び R^{12} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環Aは、置換されていてもよい3～10員のシクロアルカン、置換されていてもよい6～10員のアレーン、置換されていてもよい4～10員の芳香族ヘテロ環、又は置換されていてもよい4～10員の非芳香族ヘテロ環を表し、

Lは、単結合又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンを表し、

Vは、単結合、カルボニル、チオカルボニル、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_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニレン、置換されていてもよい3～10員の二価飽和複素環基、又は $-C(=NR^{13})-$ を表し、

R^{13} は、水素原子、又は C_{1-6} アルキルを表し、

Wは、単結合、又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンを表し、

Qは、水素原子、又は NHR^{14} を表し、

R^{14} は、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_{3-10} シクロアルキル、又は置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基を表す]で表される、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項2]

R^1 、 R^{7a} 、 R^{7b} 、 R^{14} 、環A、L、V、及びWにおける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_{2-6} アルケニレン、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6～10員のアレーン、置換されていてもよい4～10員の芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい3～10員のシクロアルカン、置換されていてもよい4～10員の非芳香族ヘテロ環、置換されていてもよい C_{6-10} アリール、置換されていてもよい5～12員のヘテロアリール、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルケニレン、又は置換されていてもよい3～10員の二価飽和複素環基が、それぞれ独立して

(1) ハロゲン原子、

(2) 水酸基、

- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12員のヘテロアリール、
- (5) C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{1-6} アルキルチオ
- (10) C_{3-10} シクロアルキル、
- (11) 3～10員の飽和複素環基、
- (12) カルボキシル、
- (13) $-COR^{15}$ 、
- (14) $-CO_2R^{15}$ 、
- (15) $-CONR^{16}R^{17}$ 、
- (16) $-NR^{16}R^{17}$ 、
- (17) $-NR^{18}COR^{15}$ 、
- (18) $-NR^{18}CO_2R^{15}$ 、
- (19) $-NR^{18}SO_2R^{15}$ 、
- (20) $-NR^{18}CONR^{16}R^{17}$ 、
- (21) $-NR^{18}SO_2NR^{16}R^{17}$ 、
- (22) $-SO_2R^{15}$ 、
- (23) $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、
- (24) $-OCOR^{15}$ 、
- (25) $-OCO_2R^{15}$ 、
- (26) $-OCONR^{16}R^{17}$ 、
- (27) スルホン酸、
- (28) リン酸、
- (29) シアノ、及び
- (30) ニトロ

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

ここにおいて、前記 (3) C_{6-10} アリール、(4) 5 ～ 12 員のヘテロアリール、(5) C_{1-6} アルキル、(6) C_{2-6} アルケニル、(7) C_{2-6} アルキニル、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{1-6} アルキルチオ、(10) C_{3-10} シクロアルキル及び (11) 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 ～ 12 員のヘテロアリール、
- (e) C_{1-6} アルキル、
- (f) C_{2-6} アルケニル、
- (g) C_{2-6} アルキニル、
- (h) C_{1-6} アルコキシ、
- (i) C_{3-10} 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) $-COR^{15}$ 、
- (m) $-CO_2R^{15}$ 、
- (n) $-CONR^{16}R^{17}$ 、
- (o) $-NR^{16}R^{17}$ 、
- (p) $-NR^{18}COR^{15}$ 、
- (q) $-NR^{18}SO_2R^{15}$ 、
- (r) $-SO_2R^{15}$ 、
- (s) $-SO_2NR^{16}R^{17}$ 、
- (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^{15} 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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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} が、水素原子又は C_{1-6} アルキルである、

請求項 1 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項3]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-OR^2$ 、 $-CO_2R^3$ 、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、又は 3 ～ 10 員の飽和複素環基である、

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

[請求項4]

R^1 が、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ である、

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

[請求項5]

R^1 が、シアノである、

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

[請求項6]

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-OR^8$ 、 $-CO_2R^9$ 、 $-CONR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{10}R^{11}$ 、 $-NR^{12}COR^9$ 、 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_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、3～10員の飽和複素環基(該飽和複素環基は、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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(該フェニルは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、又は5～6員のヘテロアリール(該ヘテロアリールは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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]

R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、

水素原子、

フッ素原子、

塩素原子、

臭素原子、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～6員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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8]

環Aが、

3～10員のシクロアルカン（該シクロアルkan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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

6～10員のアレーン（該アレーンは、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

4～10員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は

4～10員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、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_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 $-CONR^{16}R^{17}$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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]

環 A が、

4 ～ 10 員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい）、又は

4 ～ 10 員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい）であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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10]

L が、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、
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]

Vが、

単結合、

カルボニル、

チオカルボニル、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は

$-C(=NR^{13})-$ であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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]

Wが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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]

R^{14} が、

水素原子、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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)、又は

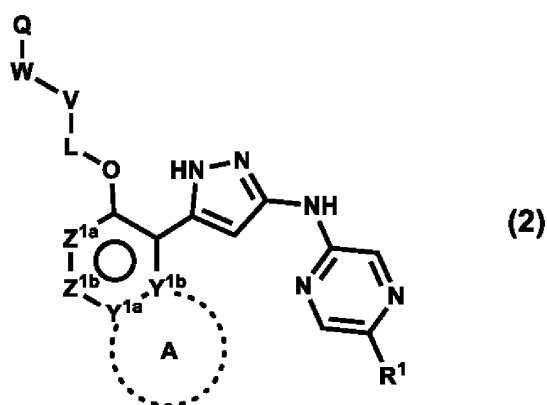
3～10員の飽和複素環基(該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

R^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} 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、

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] 式(1)が、下記式(2)：

[化2]



[式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ を表し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

Y^{1a} 及び Y^{1b} は、それぞれ独立して、炭素原子、又は窒素原子を表し、

Z^{1a} は、窒素原子、又は CR^{7a} を表し、

Z^{1b} は、窒素原子、又は CR^{7b} を表し、

R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、

水素原子、

フッ素原子、

塩素原子、

臭素原子、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～6員のヘテロアリアル（該ヘテロアリアルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

環Aは、

5～6員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）、又は

5～8員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、

Vは、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン (該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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)、

C₃₋₁₀シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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)、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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)、又は

3～10員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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、

Wは、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルコキシ、-NR¹⁶R¹⁷、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、

Qは、

水素原子、又は

NHR¹⁴を表し、

R^{14} は、

水素原子、

C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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）、又は

3～10員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-NR^{16}R^{17}$ 、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^{16} 及び R^{17} 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^{16} 又は R^{17} が複数ある場合は、 R^{16} 又は R^{17} 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^{16} 及び R^{17} がともに 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]で表される、

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。

[請求項15]

R^1 が、シアノである、

請求項14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]

Z^{1a} が、 CR^{7a} 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]

Z^{1b} が、 CR^{7b} 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] Z^{1b} が、窒素原子である、
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19] R^{7a} 及び R^{7b} は、それぞれ独立して、
水素原子、
フッ素原子、
塩素原子、
臭素原子、又は
 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及び C_{1-3} アルコキシからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）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] R^{7a} 及び R^{7b} が、それぞれ独立して、水素原子、フッ素原子、塩素原子、臭素原子
、又は C_{1-3} アルキルである、
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21] R^{7a} 及び R^{7b} が、水素原子である、
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22] Lが、
単結合、又は
 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）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]

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキル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1～22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]

Wが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）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]

R¹⁴が、

水素原子、又は

C₁₋₆アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換さ

れていてもよい)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26]

Qが、
水素原子、
NH₂、又は
NMeHである、

請求項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。

[請求項27]

環Aが、5～6員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい)である、

請求項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。

[請求項28]

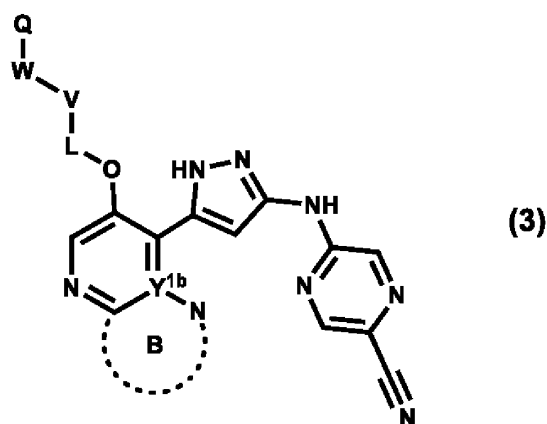
環Aが、5～8員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい)である、

請求項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。

[請求項29]

式(1)が、下記式(3)：

[化3]



[式中、

Y^{1b}は、

炭素原子、又は

窒素原子を表し、

環Bは、5～6員の芳香族ヘテロ環（該芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されている）を表し、

Lは、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されている）を表し、

Vは、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、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る）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル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、

Wは、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Qは、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、又は

C_{1-3} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である]で表される

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。

[請求項30]

環Bが、無置換の5～6員の芳香族ヘテロ環である、

請求項29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]

Y^{1b} が、炭素原子である、

請求項29又は30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]

Lが、

単結合、又は

C₁₋₆アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子又はC₁₋₃アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されていてもよい）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]

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1～3個の置換基で置換されていてもよい）、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～32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]

Wが、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンで

ある、

請求項 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。

[請求項35]

R^{14} が、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキルである、

請求項 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。

[請求項36]

Qが、

水素原子、又は

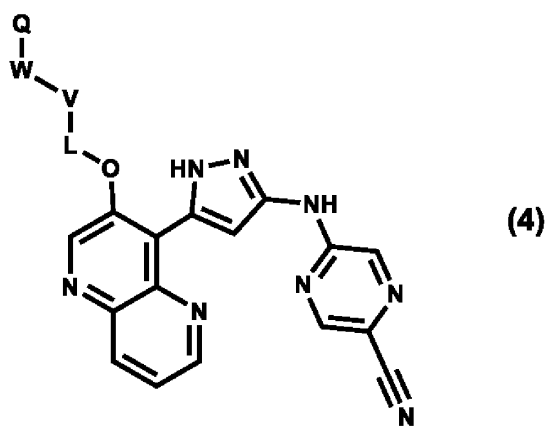
NH_2 である、

請求項 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。

[請求項37]

式 (1) が、下記式 (4) :

[化4]



[式中、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子又は 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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

V は、

単結合、

C₂₋₆ アルケニレン (該アルケニレンは、水酸基、及び C₁₋₃ アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) 、

C₃₋₁₀ シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、及び C₁₋₃ アルキルからなる群から選択される 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい) 、

C₃₋₁₀ シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C₁₋₃ アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) 、又は

3 ～ 10 員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び 1 ～ 2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキルからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

W は、

単結合、又は

1 ～ 2 個のフッ素原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキレンを表し、

Q は、

水素原子、又は

NH₂を表す] で表される

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。

[請求項 38]

V が、

単結合、

C₂₋₆ アルケニレン、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～28、37のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項39] Qが、水素原子である、

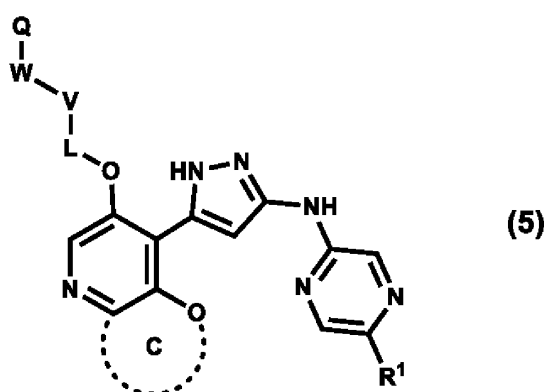
請求項1～28、37～38のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項40] Qが、 NH_2 である、

請求項1～28、37～38のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項41] 式(1)が、下記式(5)：

[化5]



[式中、

R^1 は、水素原子、ハロゲン原子、シアノ、 $-CO_2R^3$ を表し、

R^3 は、 C_{1-6} アルキルを表し、

環Cは、5～8員の非芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～2個の置換基で置換されている）を表し、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されている）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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る）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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る）、

C_{3-10} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、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る）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されている） C_{1-3} アルキル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る）を表し、

Wは、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1～2個の置換基で置換されている）

よい)を表し、

Qは、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、又は

C_{1-3} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である]で表される

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。

[請求項42] R^1 が、シアノである、

請求項41に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項43] 環Cが、無置換の5～8員の非芳香族ヘテロ環である、

請求項41または42に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項44] Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～28、41～43のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項45] Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、水酸基、及び

C₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい)、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、水酸基、及びC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい)、又は

3～10員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、及び1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい) である、

請求項1～28、41～44のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項46]

Wが、

単結合、又は

C₁₋₃アルキレンである、

請求項1～28、41～45のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項47]

R¹⁴が、

水素原子、又は

C₁₋₆アルキルである、

請求項1～28、41～46のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項48]

Qが、

水素原子

NH₂、又は

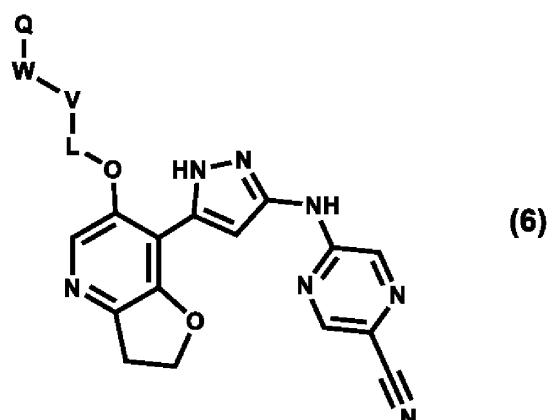
NMeHである、

請求項1～28、41～47のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項49]

式(1)が、下記式(6)：

[化6]



[式中、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、

水酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい)を表し、

Wは、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキレンを表し、

Qは、

水素原子

NH₂、又は

NMeHを表す]で表される

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。

[請求項50]

Vが、

単結合、

C₂₋₆アルケニレン、

C₃₋₁₀シクロアルキレン、

C₃₋₁₀シクロアルケニレン、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよいC₁₋₃アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～28、49に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項51]

Wが、

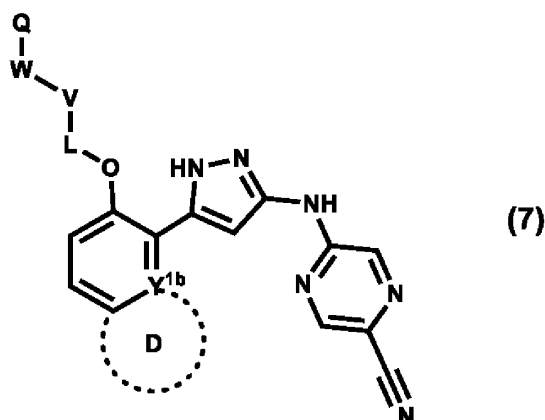
単結合、又は

C₁₋₃アルキレンである、

請求項1～28、49～50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52] Qが、水素原子である、
請求項1～28、49～51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53] Qが、NH₂である、
請求項1～28、49～51のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項54] Qが、NHMeである、
請求項1～28、49～51のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。
- [請求項55] 式(1)が、下記式(7)：

[化7]



[式中、

Y^{1b}は、

炭素原子、又は

窒素原子を表し、

環Dは、

5～8員の非芳香族ヘテロ環、又は

5～6員の芳香族ヘテロ環（該非芳香族ヘテロ環及び芳香族ヘテロ環は、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ、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 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

L は、

単結合、又は

C₁₋₆ アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃ アルキル、及びシアノからなる群から選択される 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

V は、

単結合、

C₂₋₆ アルケニレン (該アルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃ アルキル、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) 、

C₃₋₁₀ シクロアルキレン (該シクロアルキレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃ アルキル、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) 、

C₃₋₁₀ シクロアルケニレン (該シクロアルケニレンは、フッ素原子、水酸基、C₁₋₃ アルキル、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) 、又は

3 ～ 10 員の二価飽和複素環基 (該飽和複素環基は、フッ素原子、水酸基、1 ～ 2 個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C₁₋₃ アルキル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、

W は、

単結合、又は

C₁₋₃ アルキレン (該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよい) を表し、

Q は、

水素原子、又は

NHR^{14} を表し、

R^{14} は、

水素原子、又は

C_{1-3} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、水酸基、及びシアノからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である］で表される

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。

[請求項56] Y^{1b} が、炭素原子である、

請求項55に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項57] Y^{1b} が、窒素原子である、

請求項55に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項58] 環Dが、5～8員の非芳香族ヘテロ環である、

請求項55～57のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項59] 環Dが、5～6員の芳香族ヘテロ環である、

請求項55～57のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項60] Lが、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、又は 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1～2個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～28、55～59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61] Vが、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、1～3個のフッ素原子、で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン、又は
3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、及び1～2個の水酸基又はフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）である、

請求項1～28、55～60のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項62]

Wが、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレンである、

請求項1～28、55～61のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項63]

R^{14} が、

水素原子、又は

C_{1-6} アルキルである、

請求項1～28、55～62のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項64]

Qが、

水素原子、又は

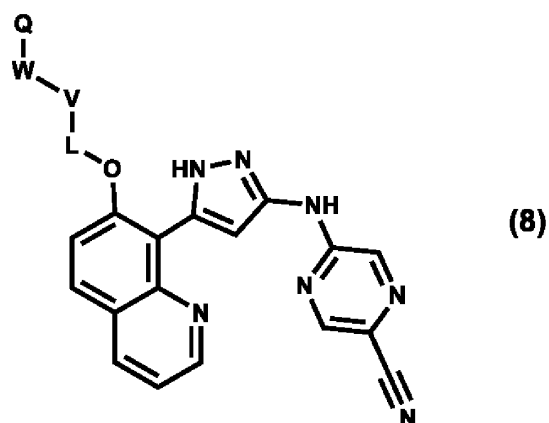
NH_2 である、

請求項1～28、55～63のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項65]

式（1）が、下記式（8）：

[化8]



[式中、

Lは、

単結合、又は

C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、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1～2個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Vは、

単結合、

C_{2-6} アルケニレン（該アルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）

、

C_{3-10} シクロアルキレン（該シクロアルキレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、

C_{3-10} シクロアルケニレン（該シクロアルケニレンは、水酸基、及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個の置換基で置換されていてもよい）、又は

3～10員の二価飽和複素環基（該飽和複素環基は、フッ素原子、水

酸基、及び1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキルからなる群から選択される1個

の置換基で置換されていてもよい)を表し、

Wは、

単結合、又は

1～2個のフッ素原子で置換されていてもよい C_{1-3} アルキレンを表し、

Qは、

水素原子

NH_2 、又は

NHMeを表す]で表される

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。

[請求項66]

Lが、 C_{1-6} アルキレンである、

請求項1～28、65のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項67]

Vが、単結合である、

請求項1～28、65～66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68]

Wが、

単結合、又は

C_{1-3} アルキレンである、

請求項1～28、65～67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69]

Qが、 NH_2 である、

請求項1～28、65～68のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

[請求項70]

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 - ({ 5 - [7 - (3 - アミノプロポキシ) キノリン - 8 - イル]
- 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({ 5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({ 5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - { 6 - [(3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({ 5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] プリジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({ 5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) ピラゾロ [1, 5 - a] プリミジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({ 5 - [3 - (3 - アミノプロポキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({ 5 - [3 - (3 - アミノ - 2, 2 - ジフルオロプロポキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル } アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (3 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メト

キシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - [(5 - {3 - [(3-メチルアゼチジン-3-イル) メトキシ] - 1, 5-ナフチリジン-4-イル} - 1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - {[5 - (3 - {[(2 S) -モルホリン-2-イル] メトキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - ({5 - [6 - (3-アミノプロポキシ) - 2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - {[5 - (6 - {[1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [(3-メチルアゼチジン-3-イル) メトキシ] - 2, 3-ジヒドロフロ[3, 2-b] ピリジン-7-イル} - 1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - ({5 - [6 - (3-アミノプロポキシ) - 2-メチル-1, 3-ベンゾオキサゾール-7-イル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - {[5 - (6 - {[1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} ピラゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [(3-メチルアゼチジン-3-イル) メトキシ] ピラゾロ[1, 5-a] ピリジン-7-イル} - 1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ } - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [1 - (アミノメチル) - 2, 2 - ジフルオロシクロプロピル] メトキシ } - 1 - ベンゾフラン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [(1 R, 3 R) - 3 - アミノシクロペンチル] オキシ } - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [3 - (ジフルオロメチル) アゼチジン - 3 - イル] メトキシ } - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - { 6 - [(3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [(1 R, 3 S) - 3 - アミノシクロヘキシル] オキシ } - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ } ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - { 6 - [(1 R) - 1 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル } - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] メトキシ } - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1

H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、
、
5- [(5- {6- [3- (メチルアミノ) プロポキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、
5- [(5- {6- [(2R) -3-アミノ-2-メチルプロポキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、
、
5- { [5- (6- { [(1R, 2S, 4S, 5S) -4-アミノピシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-イル] オキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、
5- [(5- {6- [(2S) -3-アミノ-2-メチルプロポキシ] -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル} -1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、
、
5- { [5- (6- { [2- (アミノメチル) プロピ-2-エン-1-イル] オキシ} -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル) -1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、
N- {5- [6- (3-アミノプロポキシ) -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -1 H-ピラゾール-3-イル} -5-クロロピラジン-2-アミン、
メチル 5- ({5- [6- (3-アミノプロポキシ) -2, 3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-7-イル] -1 H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボキシレート、
5- { [5- (3- { [(1R, 2S) -2- (アミノメチル) シク

ロペンチル] オキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- [(5- {3- [(3-フルオロアゼチジン-3-イル) メトキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル} - 1 H-ピラゾール-3-イル) アミノ] ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- { [5- (3- { [(1 R, 3 S) - 3-アミノシクロヘキシル] オキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- { [5- (3- { [(1 R, 3 R) - 3-アミノシクロペンチル] オキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- { [5- (3- { [1- (アミノメチル) - 3, 3-ジフルオロシクロブチル] メトキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル
 。

[請求項71]

以下の請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

5- ({5- [7- (3-アミノプロポキシ) キノリン-8-イル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- ({5- [3- (3-アミノプロポキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- ({5- [3- (3-アミノ-2, 2-ジフルオロプロポキシ) - 1, 5-ナフチリジン-4-イル] - 1 H-ピラゾール-3-イル} アミノ) ピラジン-2-カルボニトリル、
 5- { [5- (3- { [1- (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 1, 5-ナフチリジン-4-イル) - 1 H-ピラゾール-3-イル] アミノ} ピラジン-2-カルボニトリル、

5 - [(5 - {3 - [(3 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [(1 R) - 1 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [(3 S) - ピロリジン - 3 - イル] メトキシ} - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [3 - (メチルアミノ) プロポキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - {3 - [(3 - フルオロアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (3 - { [1 - (アミノメチル) - 3, 3 - ジフルオロシクロブチル] メトキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル。

[請求項72]

以下の請求項 1 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩：

5 - ({5 - [7 - (3 - アミノプロポキシ) キノリン - 8 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({5 - [3 - (3 - アミノプロポキシ) - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (3 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 1, 5 - ナフチリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - ({5 - [6 - (3 - アミノプロポキシ) - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル] - 1 H - ピラゾール - 3 - イル} アミノ) ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - { [5 - (6 - { [1 - (アミノメチル) シクロプロピル] メトキシ} - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] アミノ} ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [(1 R) - 1 - (アゼチジン - 3 - イル) エトキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル、

5 - [(5 - {6 - [(2 R) - 3 - アミノ - 2 - メチルプロポキシ] - 2, 3 - ジヒドロフロ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イル} - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) アミノ] ピラジン - 2 - カルボニトリル

- 。
- [請求項73] 請求項 1 ～ 7 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を含むリポソーム。
- [請求項74] 請求項 1 ～ 7 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を有効成分として含有する医薬組成物。
- [請求項75] 請求項 1 ～ 7 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を内封したりリポソームを含有する医薬組成物。
- [請求項76] 前記リポソームが、リン脂質をさらに含む、請求項 7 5 に記載の医薬組成物。
- [請求項77] 前記リポソームが、
(1) 請求項 1 ～ 7 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、及び
(2) リン脂質、
を含む、請求項 7 5 又は 7 6 に記載の医薬組成物。
- [請求項78] 前記リン脂質が、ホスファチジルコリン、ホスファチジルグリセロール、ホスファチジン酸、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、スフィンゴミエリン、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加卵黄レシチン、及び水素添加大豆レシチンからなる群より選択される一種又はそれらの二種以上の組み合わせ物である、請求項 7 6 又は 7 7 に記載の医薬組成物。
- [請求項79] 前記リポソームが、さらにステロール類を含む、請求項 7 5 ～ 7 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項80] 前記ステロール類が、コレステロールである、請求項 7 9 に記載の医薬組成物。
- [請求項81] 前記リポソームが、さらにポリマー修飾脂質を含む、請求項 7 5 ～ 8 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。
- [請求項82] 前記ポリマー修飾脂質のポリマー部分が、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピ

ロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、又はプロポキシポリビニルピロリドンである、請求項 8 1 に記載の医薬組成物。

[請求項83] ポリマー修飾脂質の脂質部分が、ホスファチジルエタノールアミン又はジアシルグリセロールである、請求項 8 1 又は 8 2 に記載の医薬組成物。

[請求項84] 前記ポリマー修飾脂質が、ポリマー部分としてポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、メトキシポリエチレングリコール、メトキシポリプロピレングリコール、メトキシポリビニルアルコール、メトキシポリビニルピロリドン、エトキシポリエチレングリコール、エトキシポリプロピレングリコール、エトキシポリビニルアルコール、エトキシポリビニルピロリドン、プロポキシポリエチレングリコール、プロポキシポリプロピレングリコール、プロポキシポリビニルアルコール、又はプロポキシポリビニルピロリドンを含み、脂質部分としてホスファチジルエタノールアミン又はジアシルグリセロールを含む、請求項 8 1 ～ 8 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項85] 前記リポソームが、
（１）請求項 1 ～ 7 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、
（２）4 0 ～ 7 0 モル%のリン脂質、
（３）3 0 ～ 5 0 モル%のコレステロール、及び
（４）1 ～ 1 0 モル%のポリマー修飾脂質、

を含む、請求項 7 5 ～ 8 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項86] 前記リボソームが、さらに、無機酸、無機酸塩、有機酸、有機酸塩、糖類、緩衝剤、酸化防止剤、及びポリマー類からなる群から選択される添加物を含む、請求項 7 5 ～ 8 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[請求項87] 請求項 1 ～ 7 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を有効成分として含有する、癌の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項88] 前記癌が、急性白血病、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がんからなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 8 7 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項89] 癌の治療及び／又は予防に使用するための、請求項 1 ～ 7 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、或いは請求項 7 3 に記載のリボソーム、或いは請求項 7 4 ～ 8 6 に記載の医薬組成物、或いは請求項 8 7 又は 8 8 に記載の治療剤及び／又は予防剤。

[請求項90] 前記癌が、急性白血病、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、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、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、胸腺腫・胸腺がん、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、消化管間質腫瘍、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、又は皮膚がんからなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 8 9 に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは医薬組成物、或いはリポソーム、或いは治療剤及び／又は予防剤。

[請求項91] 併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、請求項 1 ～ 7 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、或いは請求項 7 3 に記載のリポソームであって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子およびその受容体作用を阻害する薬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、或いはリポソーム。

[請求項92] 併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、請求項 1 ～ 7 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、或いは請求項 7 3 に記載のリポソームであって、当該併用薬物が、5-FU系薬剤、シタラビン、塩酸ドキソルビシン、ゲムシタビン、メソトレキセート、ペメトレキセド、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、電離放射線、ベバシズマブ、リポソーム化ドキソルビシン、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、トラベクテジン、パゾパニブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、ラロトレクチニブ、エントレクチニブ、ナブパクリタキセル、エルロチニブ、リポソーム化イリノテカン、ロイコボリン、セツキ

シマブ、エリブリン、イホスファミド、ダカルバジン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、或いはリポソーム。

[請求項93] 併用薬物又はその製薬学的に許容される塩と併用して、がんを治療するための、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩、或いは請求項73に記載のリポソームであって、当該併用薬物が、5-FU系薬剤、イリノテカン、ゲムシタビン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、電離放射線、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ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、或いはリポソーム。

[請求項94] 併用薬物と組み合わせてなる、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、或いは請求項74～86のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤ならびに細胞増殖因子およびその受容体作用を阻害する薬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95] 併用薬物と組み合わせてなる、請求項1～72のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物、或いは請求項74～86のいずれか一項に記載の医薬組成物であって、当該併用薬物が、5-FU系薬剤、シタラビン、塩酸ドキソルビシン、ゲムシタビン、メソトレキセート、ペメトレキセド、エトポシド、イリノテカン、トポテカン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、電離放射線、ベバシズマブ、リポソーム化ドキソルビシン、ルカパリブ、オラパリブ、ニラパリブ、トラベクテジン、パゾパニブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、イピリムマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、アテゾリズマブ、

ラロトレクチニブ、エントレクチニブ、ナブパクリタキセル、エルロチニブ、リポソーム化イリノテカン、ロイコボリン、セツキシマブ、エリブリン、イホスファミド、ダカルバジン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。