

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7618567号
(P7618567)

(45)発行日 令和7年1月21日(2025.1.21)

(24)登録日 令和7年1月10日(2025.1.10)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 1 0 4 Z

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 471/04 C S P

A 6 1 K 31/439(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/439

A 6 1 K 31/496(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

請求項の数 54 (全108頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-549032(P2021-549032)

(86)(22)出願日 令和2年9月25日(2020.9.25)

(86)国際出願番号 PCT/JP2020/036219

(87)国際公開番号 WO2021/060453

(87)国際公開日 令和3年4月1日(2021.4.1)

審査請求日 令和5年9月22日(2023.9.22)

(31)優先権主張番号 特願2019-176324(P2019-176324)

(32)優先日 令和1年9月27日(2019.9.27)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者 000002912

住友ファーマ株式会社

大阪府大阪市中央区道修町二丁目6番8

号

(74)代理人 100145403

弁理士 山尾 憲人

(74)代理人 100126778

弁理士 品川 永敏

(72)発明者 上岡 正児

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番

98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 島田 尚明

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番

98号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 広瀬 亘

最終頁に続く

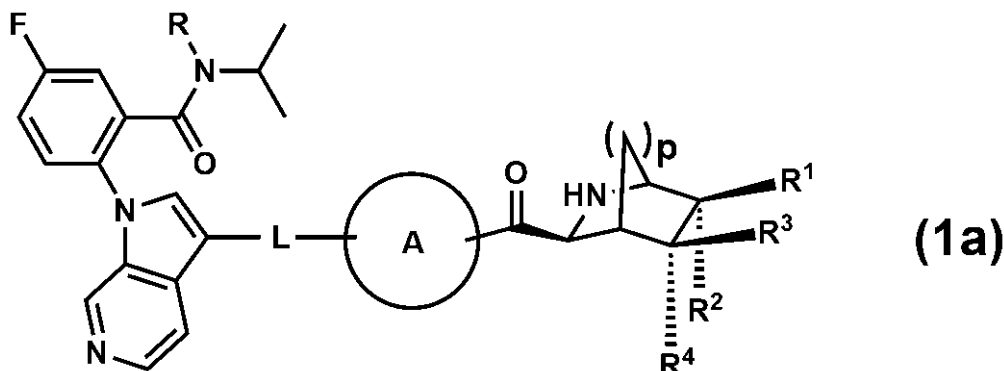
(54)【発明の名称】 架橋型光学活性2級アミン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(1a):

【化1】



[式中、

pは、1又は2を表し、

R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、-OR⁷、若しくは-M-Qを表すか、又はR¹とR²及び／又はR³とR⁴が、一緒になって、それぞれ独立して=O若しくは=CR¹²AR¹³Aを形成していてもよく、

Mは、複数ある場合はそれぞれ独立して、C₁-6アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）、C₂-6アルケニレン、C₂-6アルキニレン、C₃-10シクロアルキレン、3〜10員の飽和複素環基、C₆-10アリレン又は5〜12員のヘテロアリレン（該アルケニレン、該アルキニレン、該シクロアルキレン、該飽和複素環基、該アリレン及び該ヘテロアリレンは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3アルキル、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

10

Qは、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、C₃-10シクロアルキル、3〜10員の飽和複素環基、C₆-10アリール又は5〜12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3アルキル、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

20

R⁷は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、C₁-6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、C₂-4アルキニル、C₃-7シクロアルキル、3〜7員の飽和複素環基、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-10シクロアルキル、3〜10員の飽和複素環基、C₆-10アリール又は5〜12員のヘテロアリール（該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3アルキル、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

30

R^{12A}及びR^{13A}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、C₁-6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、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-10シクロアルキル、3〜10員の飽和複素環基、C₆-10アリール又は5〜12員のヘテロアリール（該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3アルキル、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A}及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1〜5個の置換基で置換されていてもよい）を表し、R^{12A}又はR^{13A}が複数ある場合は、R^{12A}又はR^{13A}のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、R^{12A}及びR^{13A}が共にC₁-6アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3〜8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

40

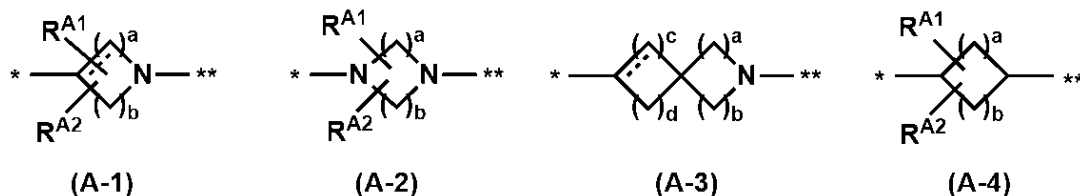
50

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

R^{36A} 及び R^{37A} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環Aは、下記式(A-1)、(A-2)、(A-3)又は(A-4)：

【化2】



10

[式中、*はLとの結合位置を表し、**はカルボニル基との結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す]

を表し、

R^{A1} 及び R^{A2} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

20

a、b、c及びdは、それぞれ独立して、1、2又は3を表し、

Lは単結合又は $-CH_2-$ を表し、

Rはメチル又はイソプロピルを表す]

で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）である、

30

請求項1に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項3】

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

請求項1又は2に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

40

【請求項4】

R^7 が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル及び3～7員の飽和複素環基からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基（該シクロアルキル及び該飽和複素環基は、それぞれ独立して、フッ素原子及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール又は5～12員のヘテロアリール（該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）である、

50

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

【請求項 5】

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

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

【請求項 6】

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

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

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

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

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

R^{12A} 及び R^{13A} が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10 員の飽和複素環基、 C_{6-10} アリール又は 5～12 員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{37A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{37A}R^3$

$7A$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) であり、 R^{12A} 又は R^{13A} が複数ある場合は、 R^{12A} 又は R^{13A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 R^{12A} 及び R^{13A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8 員の飽和炭素環を形成していてもよく、

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環 A が、 $(A-1)$ 、 $(A-2)$ 又は $(A-3)$ であり、

a 、 b 、 c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が単結合又は $-CH_2-$ であり、

R がメチル又はイソプロピルである

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

【請求項 8】

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

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

【請求項 9】

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

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

【請求項 10】

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

請求項 1～9 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

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

請求項 1～10 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

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

請求項 1～11 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

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

10

20

30

40

50

請求項 1 ～ 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 1 4】

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

10

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

【請求項 1 5】

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

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

【請求項 1 6】

環 A が、 $(A-1)$ 又は $(A-3)$ である、

20

請求項 1 ～ 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 1 7】

L が、単結合である、

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

【請求項 1 8】

L が、メチレンである、

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

【請求項 1 9】

環 A が $(A-1)$ であり、

30

L が単結合である、

請求項 1 ～ 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 2 0】

環 A が $(A-1)$ であり、

L がメチレンである、

請求項 1 ～ 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 2 1】

環 A が $(A-3)$ であり、

L が単結合である、

請求項 1 ～ 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。

40

【請求項 2 2】

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

請求項 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。

【請求項 2 3】

M が、メチレンである、

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

【請求項 2 4】

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

50

、フッ素原子及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい) である、

請求項 1～23 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】

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

請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 26】

R^{12A} 及び R^{13A} が、水素原子である、

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】

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

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

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

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】

R^1 及び R^2 が、水素原子であり、

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子ではない、

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 29】

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

但し、 R^1 及び R^2 は、同時に水素原子ではない、

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

R^1 が、 $-M-Q$ であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、水素原子又はフッ素原子であり、

R^4 が、水素原子である、

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 31】

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

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

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 32】

R^1 及び R^2 が、水素原子であり、

R^3 及び R^4 が、一緒になって $=CH_2$ である、

請求項 1～27 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

a と b の和が、2 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】

a と b の和が、3 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 35】

a と b の和が、4 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。

10

20

30

40

50

【請求項 36】

a と b の和が、5 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 37】

a と b の和が、6 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 38】

p が 1 である、

請求項 1 ～ 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】

p が 2 である、

請求項 1 ～ 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 40】

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

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

5 - フルオロ - 2 - (3 - {1 - [(1S, 3S, 4R) - 5 - メチリデン - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(1S, 3S, 4R, 6S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピロリジン - 3 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピロリジン - 3 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 3 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(1R, 3S, 4S) - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボニル] アゼパン - 4 - イル} - 1H - ピロロ [2,3-c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド、

2 - (3 - {1 - [(3S) - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボ

10

20

30

40

50

ニル] アゼパン-4-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4S, 5S)-5-フルオロ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゼパン-4-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボニル] アゼパン-4-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -1, 2, 3, 4, 7, 8-ヘキサヒドロアゾシン-5-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゾカン-5-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゾカン-5-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゾカン-5-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゾカン-5-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{8-[(3S)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタ-2-エン-3-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{8-[(3S)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{8-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{8-[(3S)-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-2-(3-{8-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) -N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{2-[(1R, 3S, 4S)-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボニル] -2-アザスピロ [3.4] オクタン-6-イル} -1H-ピロロ [

10

20

30

40

50

2, 3-c] ピリジン-1-イル) - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-[3-({1-[(3S) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピロリジン-3-イル} メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-[3-({1-[(3S) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゼチジン-3-イル} メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-[3-({1-[(3S) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピペリジン-4-イル} メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-[3-({4-[(3S) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピペラジン-1-イル} メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-[3-({4-[(3S) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] - 1, 4-ジアゼパン-1-イル} メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド及び

(3S) - N-[(1S) - 3-(1-{4-フルオロ-2-[メチル(プロパン-2-イル) カルバモイル] フェニル} - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-3-イル) シクロヘキシル] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボキサミド。

【請求項 4 1】

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

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R) - 5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピペリジン-4-イル} - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) - N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R, 6S) - 6-(シクロプロピルメチル) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピペリジン-4-イル} - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) - 5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル) ベンズアミド、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R) - 5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボニル] アゼパン-4-イル} - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル) - N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド及び

2-[3-({1-[(3S) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピロリジン-3-イル} メチル) - 1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-1-イル] - 5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル) ベンズアミド。

【請求項 4 2】

請求項 1 ~ 4 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を有効成分として含有する医薬。

【請求項 4 3】

請求項 1 ~ 4 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を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【請求項 4 4】

腫瘍が、急性白血病 (M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病を含む)、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、真性多血症、悪性リンパ腫 (B 細胞性リンパ腫を含む)、骨髄腫 (多発性骨髄腫を含む)、脳腫瘍、頭頸部がん、食

10

20

30

40

50

道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、前立腺がん、辜丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、軟部肉腫、又は皮膚がんである、請求項 43 に記載の抗腫瘍剤。

【請求項 45】

腫瘍が、急性白血病（M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病を含む）、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫（B 細胞性リンパ腫を含む）、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、脳腫瘍、前立腺がん、乳がん、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、又は肝がんである、請求項 43 又は 44 に記載の抗腫瘍剤。

10

【請求項 46】

腫瘍が、M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病、慢性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、又は前立腺がんである、請求項 43 ～ 45 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

【請求項 47】

腫瘍が、M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病、慢性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫、又は多発性骨髄腫である、請求項 43 ～ 46 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

20

【請求項 48】

腫瘍が、M L L 急性白血病、又は N P M 変異急性白血病である、請求項 43 ～ 47 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

【請求項 49】

腫瘍が、H O X a 遺伝子群、又は M E I S 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍である、請求項 43 ～ 48 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

【請求項 50】

腫瘍が、p 5 3 機能獲得型変異を伴う腫瘍である、請求項 43 ～ 49 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

30

【請求項 51】

抗腫瘍剤を製造するための、請求項 1 ～ 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の使用。

【請求項 52】

腫瘍の治療に使用するための、請求項 1 ～ 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。

【請求項 53】

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

40

【請求項 54】

他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と併用して、腫瘍を治療するための、請求項 1 ～ 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であって、当該

50

他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びその他抗腫瘍剤からなる群から選択される少なくとも1種以上である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬として有用な架橋型光学活性2級アミン誘導体及びその製薬学的に許容される塩並びにこれらを含有する医薬組成物、又はこれら組成物を含有するmeninとMLLとの結合が関与する病態の治療剤若しくは予防剤に関する。

【背景技術】

【0002】

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

【0003】

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

【0004】

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

乳癌においては、meninがエストロゲンシグナルの活性化補助因子として働くことが報告されている。そのため、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害を標的とした低分子阻害剤は、当該がんに対する治療剤として有用であることが期待されている（非特許文献5）。

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

【0005】

これまでに、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害を標的とした低分子阻害剤としては、特許文献1～3が開示されている。しかしながら、架橋型光学活性2級アミン誘導体である後述式（1）で表される本発明の化合物は、これらに何ら開示及び示唆されていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【文献】国際公開第2017／112768号

【文献】国際公開第2017／214367号

10

20

30

40

50

【文献】国際公開第2018/050686号

【非特許文献】

【0007】

【文献】Look A. T, Science, 278 (5340): 1059-1064 (1997)

【文献】Yokoyama A, et al., Cell 123 (2): 207-18 (2005)

【文献】Yokoyama A, et al., Cancer Cell. 14(1): 34-46 (2008)

【文献】Malik, R. et al., Nature Medicine. 21(4):344-352 (2015)

【文献】Imacho, H et al., Breast Cancer Res Treat. 122(2):395-407 (2010)

【文献】Svoboda, L. K. et al., Oncotarget. 8(1):458-471 (2017)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

本発明が解決しようとする課題は、MLL白血病を引き起こす代表的な融合パートナー遺伝子であるAF4、AF9等が融合したMLL (mixed lineage leukemia) 融合タンパクとmeninとの結合を阻害することにより抗腫瘍作用を発揮する化合物を提供することである。より好ましくは、meninとMLL融合タンパクとの結合阻害を行うことにより抗がん作用を発揮することに加え、細胞増殖を抑制する化合物濃度とHERG電流を抑制する化合物濃度とに乖離幅を有することによって高い安全性が期待できる化合物を提供することである。すなわち、治療効果の高い抗腫瘍剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

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

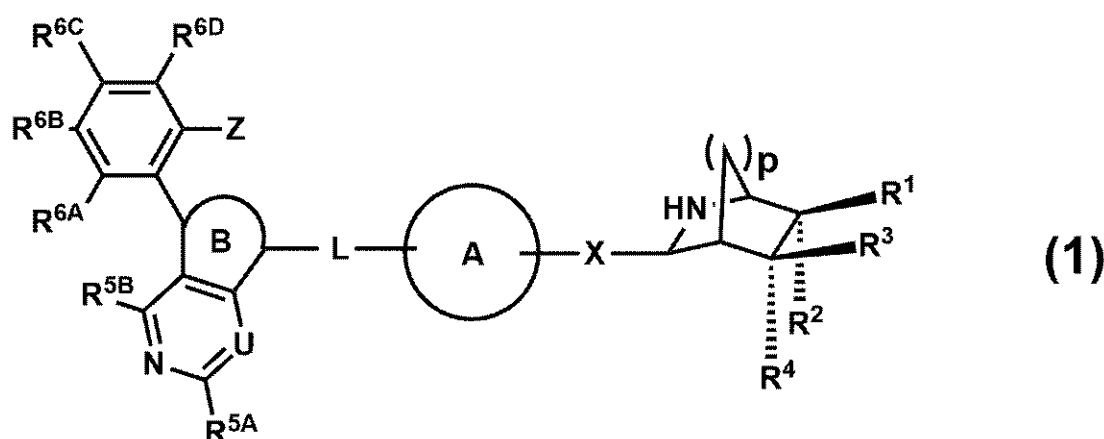
【0010】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

【0011】

【項1】

【化1】



【式中、

p は、1又は2を表し、

R¹、R²、R³及びR⁴は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、-OR⁷、-SR⁷、-COR⁸、-CO₂R⁸、-CONR⁹R¹⁰、-SO₂R⁸、-SO₂NR⁹R¹⁰、-OCOR⁸、-OCO₂R⁸、-CONR⁹R¹⁰、-NR⁹R¹⁰、-NR¹¹COR⁸、-NR¹¹CO₂R⁸、-NR¹¹CONR⁹R¹⁰、-NR¹¹SO₂R⁸、-NR¹¹SO₂NR⁹R¹⁰、若しくは-M-

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

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

Qは、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい 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、

10

R^7 は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、置換されていてもよい 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、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルを表し、

R^9 、 R^{10} 及び R^{11} 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^9 、 R^{10} 又は R^{11} が複数ある場合は、 R^9 、 R^{10} 又は R^{11} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^9 及び R^{10} 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、

20

R^{12A} 及び R^{13A} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、 $-COR^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-CONR^{15}R^{16}$ 、 $-SO_2R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{15}R^{16}$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール又は置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを表し、 R^{12A} 又は R^{13A} が複数ある場合は、 R^{12A} 又は R^{13A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 R^{12A} 及び R^{13A} が共に置換されていてもよい C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよく、

30

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

40

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

R^{15} 及び R^{16} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{15} 又は R^{16} が複数ある場合は、 R^{15} 又は R^{16} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{15} 及び R^{16} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

Xは、 $-C(O)-$ 、 $-NHC(O)-$ 、 $-C(O)-NH-$ 又は置換されていてもよい C_{1-6} アルキレンを表し、

環Aは、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリレン又は置換されていてもよ

50

い5～12員のヘテロアリレンを表し、

Lは、単結合又は置換されていてもよいC₁～6アルキレンを表し、

R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}及びR^{6D}は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、 $-OR^{17}$ 、 $-SR^{17}$ 、 $-COR^{18}$ 、 $-CO_2R^{18}$ 、 $-CONR^{19}R^{20}$ 、 $-SO_2R^{18}$ 、 $-SO_2NR^{19}R^{20}$ 、 $-OCOR^{18}$ 、 $-OCO_2R^{18}$ 、 $-OCONR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{21}COR^{18}$ 、 $-NR^{21}CO_2R^{18}$ 、 $-NR^{21}CONR^{19}R^{20}$ 、 $-NR^{21}SO_2R^{18}$ 、 $-NR^{21}SO_2NR^{19}R^{20}$ 、置換されていてもよいC₁～6アルキル、置換されていてもよいC₂～6アルケニル又は置換されていてもよいC₂～6アルキニルを表し、

R¹⁷、R¹⁹、R²⁰及びR²¹は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁～6アルキルを表し、R¹⁷、R¹⁹、R²⁰又はR²¹が複数ある場合はR¹⁷、R¹⁹、R²⁰又はR²¹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R¹⁹及びR²⁰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、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

R¹⁸は、複数ある場合はそれぞれ独立して、C₁～6アルキルを表し、

Uは、CR²²又は窒素原子を表し、

R²²は、水素原子、ハロゲン、C₁～3アルキル（該アルキルは、フッ素原子、 $-OR^{23}$ 及び $-NR^{23}R^{24}$ から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 $-CO_2R^{25}$ 、 $-CONR^{26}R^{27}$ 又はシアノを表し、

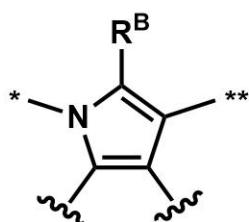
R²³及びR²⁴は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁～6アルキルを表し、R²³又はR²⁴が複数ある場合は、R²³又はR²⁴のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR²³及びR²⁴が共にC₁～6アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒に、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

R²⁵は、C₁～6アルキルを表し、

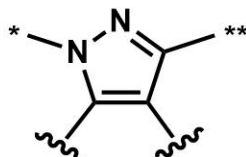
R²⁶及びR²⁷は、それぞれ独立して、水素原子又はC₁～6アルキルを表し、ここにおいて、同一の窒素原子と結合するR²⁶及びR²⁷が共にC₁～6アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒に、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環Bは、(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)又は(B-5)：

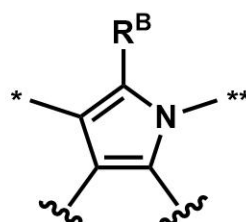
【化2】



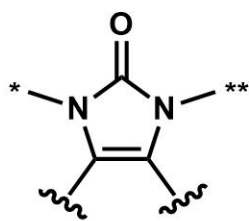
(B-1)



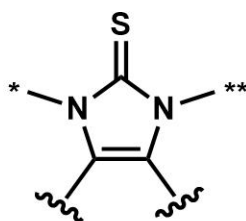
(B-2)



(B-3)



(B-4)



(B-5)

〔式中、*はベンゼン環との結合位置を表し、**はLとの結合位置を表す〕を表し、

R^B は、水素原子、ハロゲン、シアノ、水酸基、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、置換されていてもよい C_{1-4} アルコキシ、アミノ、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルアミノ、置換されていてもよい C_{2-8} ジアルキルアミノを表し、

Zは、水素原子、ハロゲン、シアノ、ニトロ、カルボキシル、スルホン酸、 $-OR^{30}$ 、 $-SR^{30}$ 、 $-COR^{31}$ 、 $-CO_2R^{31}$ 、 $-CONR^{32}R^{33}$ 、 $-SO_2R^{31}$ 、 $-SO_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-OCOR^{31}$ 、 $-OCO_2R^{31}$ 、 $-OCONR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}COR^{31}$ 、 $-NR^{34}CO_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}CONR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}SO_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}SO_2NR^{32}R^{33}$ 、置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニル、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニル、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリール又は置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールを表し、

R^{30} 、 R^{32} 、 R^{33} 及び R^{34} は、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び水酸基からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）又は C_{3-10} シクロアルキルを表し、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{32} 及び R^{33} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

R^{31} は、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び水酸基からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキルを表す]

【0012】

〔項2〕

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

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

【0013】

〔項3〕

M、Q、X、環A、L、Z、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^7 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、 R^{13B} 及び R^B における、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリレン、置換されていてもよい5～12員のヘテロアリレン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、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_{1-4} アルコキシ、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルアミノ、置換されていてもよい C_{2-8} ジアルキルアミノ、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール及び置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールが、

(1) ハロゲン、

(2) 水酸基、

- (3) C_{6-10} アリール、
- (4) 5～12 員のヘテロアリール、
- (5) C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルケニル、
- (7) C_{2-6} アルキニル、
- (8) C_{1-6} アルコキシ、
- (9) C_{3-10} シクロアルキル、
- (10) 3～10 員の飽和複素環基、
- (11) カルボキシル、
- (12) $-COR^{35A}$ 、
- (13) $-CO_2R^{35A}$ 、
- (14) $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、
- (15) $-NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (16) $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、
- (17) $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、
- (18) $-SO_2R^{35A}$ 、
- (19) $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (20) スルホン酸、
- (21) リン酸、
- (22) シアノ、及び
- (23) ニトロ

10

20

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

ここにおいて、前記 (3) C_{6-10} アリール、(4) 5～12 員のヘテロアリール、(5) C_{1-6} アルキル、(6) C_{2-6} アルケニル、(7) C_{2-6} アルキニル、(8) C_{1-6} アルコキシ、(9) C_{3-10} シクロアルキル及び (10) 3～10 員の飽和複素環基に示す基が、

- (a) ハロゲン、
- (b) 水酸基、
- (c) C_{6-10} アリール、
- (d) 5～10 員のヘテロアリール、
- (e) C_{1-6} アルキル、
- (f) C_{2-6} アルケニル、
- (g) C_{2-6} アルキニル、
- (h) C_{1-6} アルコキシ、
- (i) C_{3-10} シクロアルキル、
- (j) 3～10 員の飽和複素環基、
- (k) カルボキシル、
- (l) $-COR^{35B}$ 、
- (m) $-CO_2R^{35B}$ 、
- (n) $-CONR^{36B}R^{37B}$ 、
- (o) $-NR^{36B}R^{37B}$ 、
- (p) $-NR^{36B}COR^{35B}$ 、
- (q) $-NR^{36B}SO_2R^{35B}$ 、
- (r) $-SO_2R^{35B}$ 、
- (s) $-SO_2NR^{36B}R^{37B}$ 、
- (t) スルホン酸、
- (u) リン酸、
- (v) シアノ、及び
- (w) ニトロ

30

40

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、

50

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

R^{36A} 及び R^{37A} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

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

R^{36B} 及び R^{37B} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{36B} 又は R^{37B} が複数ある場合は、 R^{36B} 又は R^{37B} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36B} 及び R^{37B} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1又は2に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0014】

〔項4〕

M、Q、X、環A、L、Z、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 R^7 、 R^{12A} 、 R^{12B} 、 R^{13A} 、 R^{13B} 及び R^B における、置換されていてもよい C_{1-6} アルキレン、置換されていてもよい C_{2-6} アルケニレン、置換されていてもよい C_{2-6} アルキニレン、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキレン、置換されていてもよい3～10員の飽和複素環基、置換されていてもよい C_{6-10} アリレン、置換されていてもよい5～12員のヘテロアリレン、置換されていてもよい C_{1-4} アルキル、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_{1-4} アルコキシ、置換されていてもよい C_{1-4} アルキルアミノ、置換されていてもよい C_{2-8} ジアルキルアミノ、置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル、置換されていてもよい C_{6-10} アリール及び置換されていてもよい5～12員のヘテロアリールが、

- (1) ハロゲン、
- (2) 水酸基、
- (3) フェニル、
- (4) 5～6員のヘテロアリール、
- (5) 1～3個の水酸基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル、
- (6) C_{2-6} アルキニル、
- (7) C_{1-6} アルコキシ、
- (8) C_{3-7} シクロアルキル、
- (9) 3～7員の飽和複素環基、
- (10) $-COR^{35A}$ 、
- (11) $-CO_2R^{35A}$ 、
- (12) $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、
- (13) $-NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (14) $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、
- (15) $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、
- (16) $-SO_2R^{35A}$ 、
- (17) $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 、
- (18) シアノ、及び
- (19) ニトロ

からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されてもよく、

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アル

キルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその製薬学的に許容される塩。

【0015】

〔項5〕

Xが、 $-C(O)-$ である、

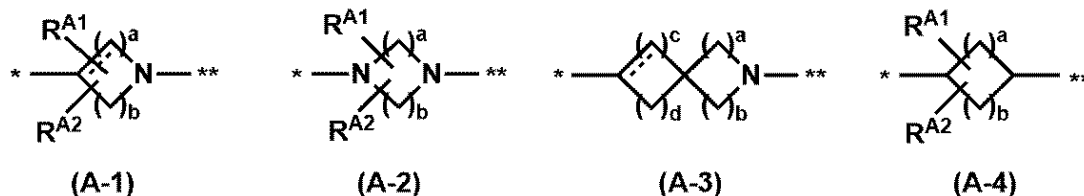
項1～4のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0016】

〔項6〕

環Aが、下記式(A-1)、(A-2)、(A-3)又は(A-4)：

〔化3〕



〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c及びdが、それぞれ独立して、1、2又は3である、

項1～5のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0017】

〔項7〕

環Bが、(B-1)である、

項1～6のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0018】

〔項8〕

Lが、単結合又はメチレンである、

項1～7のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0019】

〔項9〕

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

R^{6C} が、フッ素原子である、

項1～8のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0020】

〔項10〕

Uが、CH又は窒素原子である、

項1～9のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0021】

〔項11〕

Uが、CHである、

項1～10のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0022】

〔項12〕

Zが、 $-CONR^{32}R^{33}$ 、3～6員の飽和複素環基（該飽和複素環基は、 C_{1-3} アルキル又は C_{3-6} シクロアルキルから選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換

10

20

30

40

50

されていてもよい)、フェニル(該フェニルは、シアノ、1～3個の水酸基で置換されていてもよい C_{1-3} アルキル及び C_{3-6} シクロアルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)、又は1～3個の C_{1-3} アルキルで置換されていてもよい5～6員のヘテロアリアルであり、

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

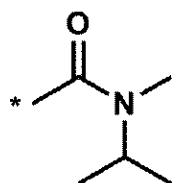
項1～11のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0023】

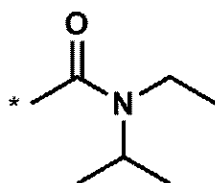
〔項13〕

Zが、下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)又は(Z-5)：

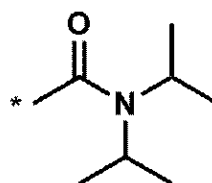
【化4】



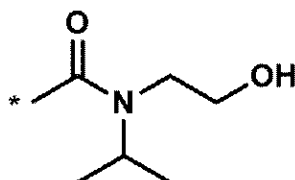
(Z-1)



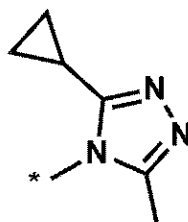
(Z-2)



(Z-3)



(Z-4)



(Z-5)

〔式中、*はベンゼン環との結合位置を表す〕

である、

項1～12のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0024】

〔項14〕

Zが、(Z-1)又は(Z-3)である、

項13に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0025】

〔項15〕

Mが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキレン(該アルキレンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}ACOR^{35}A$ 、 $-NR^{36}ASO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2NR^{36}AR^{37}A$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい)、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{3-10} シクロアルキレン、3～10員の飽和複素環基、 C_{6-10} アリレン又は5～12員のヘテロアリレン(該アルケニレン、該アルキニレン、該シクロアルキレン、該飽和複素環基、該アリレン及び該ヘテロアリレンは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}ACOR^{35}A$ 、 $-NR^{36}ASO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2NR^{36}AR^{37}A$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい)で

あり、

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

R^7 が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、フェニル、5～6員のヘテロアリール、 C_{2-4} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員の飽和複素環基、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員のヘテロアリール（該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）であり、

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

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～8員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～14のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0026】

〔項16〕

式(1a)：

10

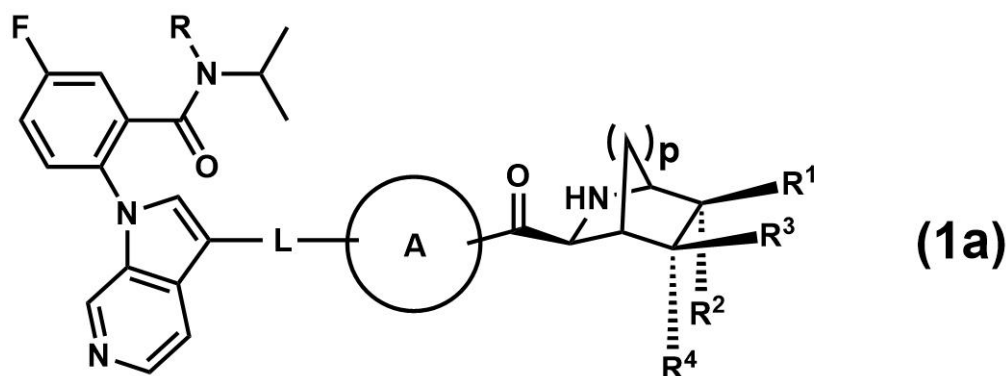
20

30

40

50

【化5】



[式中、

p は、1 又は 2 を表し、

R¹、R²、R³ 及び R⁴ は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、-OR⁷、若しくは -M-Q を表すか、又は R¹ と R² 及び／又は R³ と R⁴ が、一緒になって、それぞれ独立して =O 若しくは =CR^{12A}R^{13A} を形成していてもよく、

M は、複数ある場合はそれぞれ独立して、C₁-6 アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₂-4 アルキニル、C₁-3 アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A} 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1~5 個の置換基で置換されていてもよい）、C₂-6 アルケニレン、C₂-6 アルキニレン、C₃-10 シクロアルキレン、3~10 員の飽和複素環基、C₆-10 アリレン又は 5~12 員のヘテロアリレン（該アルケニレン、該アルキニレン、該シクロアルキレン、該飽和複素環基、該アリレン及び該ヘテロアリレンは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3 アルキル、C₂-4 アルキニル、C₁-3 アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A} 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1~5 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

Q は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、C₃-10 シクロアルキル、3~10 員の飽和複素環基、C₆-10 アリール又は 5~12 員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3 アルキル、C₂-4 アルキニル、C₁-3 アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A} 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1~5 個の置換基で置換されていてもよい）を表し、

R⁷ は、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、C₁-6 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、C₂-4 アルキニル、C₃-7 シクロアルキル、3~7 員の飽和複素環基、C₁-3 アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A} 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1~5 個の置換基で置換されていてもよい）、C₂-6 アルケニル、C₂-6 アルキニル、C₃-10 シクロアルキル、3~10 員の飽和複素環基、C₆-10 アリール又は 5~12 員のヘテロアリール（該アルケニル、該アルキニル、該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、C₁-3 アルキル、C₂-4 アルキニル、C₁-3 アルコキシ、-CONR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}R^{37A}、-NR^{36A}COR^{35A}、-NR^{36A}SO₂R^{35A}、-SO₂R^{35A}、-SO₂NR^{36A}R^{37A} 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1~5 個の置換基で置換されていてもよい）を

表し、

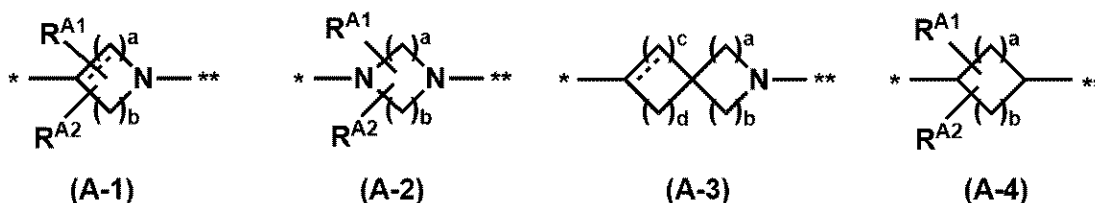
R^{12A} 及び R^{13A} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{2-6} 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

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

R^{36A} 及び R^{37A} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルを表し、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環 A は、下記式 (A-1)、(A-2)、(A-3) 又は (A-4)：

〔化 6〕



〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

を表し、

R^{A1} 及び R^{A2} は、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d は、それぞれ独立して、1、2 又は 3 を表し、

L は単結合又は $-CH_2-$ を表し、

R はメチル又はイソプロピルを表す]

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。

〔0027〕

〔項 17〕

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキレン（該アルキレンは、フッ素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる 1～5 個の置換基で置換されていてもよい）である、

項 1～16 に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0028】

〔項18〕

Qが、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}ACOR^{35}A$ 、 $-NR^{36}ASO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2NR^{36}AR^{37}A$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～17に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

10

【0029】

〔項19〕

R^7 が、複数ある場合はそれぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、フェニル、 C_{3-7} シクロアルキル及び3～7員の飽和複素環基からなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基（該シクロアルキル及び該飽和複素環基は、それぞれ独立して、フッ素原子及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{6-10} アリール又は5～12員のヘテロアリール（該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子及び C_{1-3} アルキルからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）である、

項1～18のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

20

【0030】

〔項20〕

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

項1～19のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0031】

〔項21〕

R^{12A} 及び R^{13A} が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}ACOR^{35}A$ 、 $-NR^{36}ASO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2NR^{36}AR^{37}A$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員の飽和複素環基、 C_{6-10} アリール又は5～12員のヘテロアリール（該シクロアルキル、該飽和複素環基、該アリール及び該ヘテロアリールは、それぞれ独立して、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}AR^{37}A$ 、 $-NR^{36}ACOR^{35}A$ 、 $-NR^{36}ASO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2R^{35}A$ 、 $-SO_2NR^{36}AR^{37}A$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～5個の置換基で置換されていてもよい）であり、 R^{12A} 又は R^{13A} が複数ある場合は、 R^{12A} 又は R^{13A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 R^{12A} 及び R^{13A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～8員の飽和炭素環を形成していてもよい、

項1～20のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

30

40

【0032】

〔項22〕

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

50

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

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

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

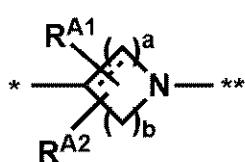
R^{12A} 及び R^{13A} が、それぞれ独立して、水素原子、 C_{1-6} アルキル（該アルキルは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、水酸基、 C_{2-4} アルキニル、 C_{1-3} アルコキシ、 $-CONR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}R^{37A}$ 、 $-NR^{36A}COR^{35A}$ 、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい）、 C_{3-10} シクロアルキ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

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

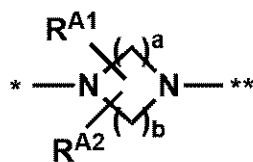
R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環Aが、下記式（A-1）、（A-2）又は（A-3）：

【化7】



(A-1)



(A-2)



(A-3)

〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

であり、

RA^1 及び RA^2 が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 RA^1 及び RA^2 がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が単結合又は $-CH_2-$ 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。

【0033】

〔項 23〕

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

項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0034】

〔項 24〕

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0035】

〔項 25〕

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

項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0036】

〔項 26〕

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

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項 1～25 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0037】

〔項 27〕

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

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なっても

10

20

30

40

50

よく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～26のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0038】

〔項28〕

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

10

もよい）であり、
 R^{35A} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～27のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0039】

〔項29〕

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

20

もよい）、 C_{3-10} シクロアルキル（該シクロアルキルは、フッ素原子、 C_{1-3} アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていて

もよい）を表し、 R^{12A} 又は R^{13A} が複数ある場合は、 R^{12A} 又は R^{13A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、 R^{12A} 及び R^{13A} が共に C_{1-3} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、3～6員の飽和炭素環を形成していてもよく、
 R^{35A} が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキルであり、

30

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～28のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0040】

〔項30〕

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

40

もよい）であり、 R^{12A} 及び R^{13A} が複数ある場合は、 R^{12A} 及び R^{13A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらは結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよい、

項1～29のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

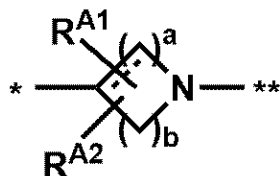
【0041】

50

〔項 3 1〕

環 A が、下記式 (A-1) 又は (A-3) :

〔化 8〕



(A-1)



(A-3)

10

〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 である、

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

〔0 0 4 2〕

〔項 3 2〕

L が、単結合である、

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

〔0 0 4 3〕

〔項 3 3〕

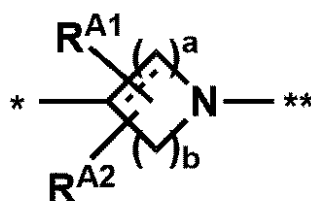
L が、メチレンである、

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

〔0 0 4 4〕

〔項 3 4〕 環 A が下記式 (A-1) :

〔化 9〕



(A-1)

30

〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

40

であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が単結合である、

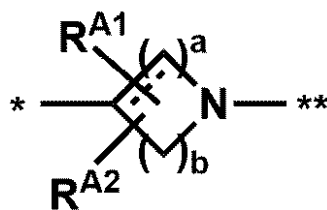
項 1 ～ 3 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

〔項 3 5〕

環 A が下記式 (A-1) :

50

【化 1 0】



(A-1)

〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L がメチレンである、

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

〔項 3 6〕

環 A が下記式 (A-3) :

【化 1 1】



(A-3)

〔式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す〕

であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が単結合である、

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

【0 0 4 5】

〔項 3 7〕

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

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

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

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

10

20

30

40

50

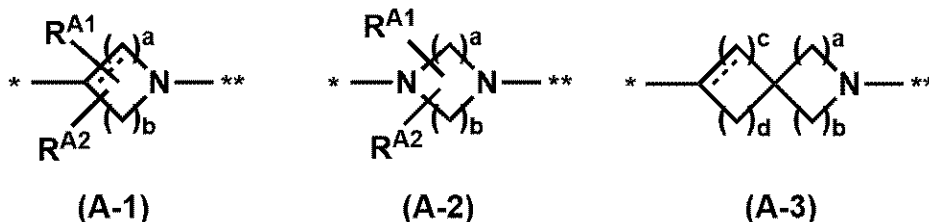
クロアルキルは、フッ素原子、 C_{1-3} アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1～3個の置換基で置換されていてもよい)であり、

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環Aが、下記式(A-1)、(A-2)又は(A-3)：

【化12】



[式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結合が存在してもよいことを表す]

であり、

RA^1 及び RA^2 が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 RA^1 及び RA^2 がそれぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c及びdが、それぞれ独立して、1、2又は3であり、

Lが単結合又は $-CH_2-$ である、

項1～30のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0046】

[項38]

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

項1～37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。

【0047】

[項39]

Mが、メチレンである、

項1～38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。

【0048】

[項40]

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

項1～39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。

【0049】

[項41]

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

項1～40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。

【0050】

[項42]

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

る、

項 1 ～ 4 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。

【 0 0 5 1 】

〔項 4 3〕

R^{12A} 及び R^{13A} が、水素原子である、

項 1 ～ 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。

【 0 0 5 2 】

〔項 4 4〕

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

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_3-6 シクロアルキルである、

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

【 0 0 5 3 】

〔項 4 5〕

R^1 及び R^2 が、水素原子であり、

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子ではない、

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

【 0 0 5 4 】

〔項 4 6〕

R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

但し、 R^1 及び R^2 は、同時に水素原子ではない、

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

【 0 0 5 5 】

〔項 4 7〕

R^1 が、水素原子であり、

R^2 が、 $-M-Q$ であり、

R^3 が、水素原子であり、

R^4 が、水素原子又はフッ素原子である、

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

【 0 0 5 6 】

〔項 4 8〕

R^1 が、 $-M-Q$ であり、

R^2 が、水素原子であり、

R^3 が、水素原子又はフッ素原子であり、

R^4 が、水素原子である、

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

【 0 0 5 7 】

〔項 4 9〕

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

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

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

【 0 0 5 8 】

〔項 5 0〕

R^1 及び R^2 が、一緒になって $=CH_2$ であり、

R^3 及び R^4 が、水素原子である、

10

20

30

40

50

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

【 0 0 5 9 】

〔項 5 1〕

R¹ 及び R² が、水素原子であり、
R³ 及び R⁴ が、一緒になって = C H₂ である、

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

【 0 0 6 0 】

〔項 5 2〕

a と b の和が、2 である、

項 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。

【 0 0 6 1 】

〔項 5 3〕

a と b の和が、3 である、

項 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。

【 0 0 6 2 】

〔項 5 4〕

a と b の和が、4 である、

項 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。

【 0 0 6 3 】

〔項 5 5〕

a と b の和が、5 である、

項 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。

【 0 0 6 4 】

〔項 5 6〕

a と b の和が、6 である、

項 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。

【 0 0 6 5 】

〔項 5 7〕

p が 1 である、

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

【 0 0 6 6 】

〔項 5 8〕

p が 2 である、

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

【 0 0 6 7 】

〔項 5 9〕

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

2 - (3 - { 1 - [(3 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 1) 、

2 - (3 - { 1 - [(3 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N - メチル - N - (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 2) 、

2 - (3 - { 1 - [(3 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニル] - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロピリジン - 4 - イル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (実施例 3) 、

2 - (3 - { 1 - [(3 S) - 2 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクタン - 3 - カルボニル] ピペリジン - 4 - イル } - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン - 1 - イル) - 5

10

20

30

40

50

フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例4)、

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例5)、

2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例6)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]ピロリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例7)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]ピロリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例8)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-3-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例9)、

2-(3-{1-[(1R, 3S, 4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボニル]アゼパン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例10)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]アゼパン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例11)、

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4S, 5S)-5-フルオロ-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]アゼパン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例12)、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-カルボニル]アゼパン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例13)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]-1,2,3,4,7,8-ヘキサヒドロアゾシン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例14)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]アゾカン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例15)、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]アゾカン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例16)、

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]アゾカン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例17)、

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]アゾカン-5-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例18)、

10

20

30

40

50

ド（実施例 18）、

2-（3- {8- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタ-2-エン-3-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N,N-ジ（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 19a）

2-（3- {8- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタ-2-エン-3-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N,N-ジ（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 19b）

2-（3- {8- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 20）

10

5-フルオロ-N-メチル-2-（3- {8- [（1S,3S,4R）-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 21）

2-（3- {8- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N,N-ジ（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 22）

20

5-フルオロ-2-（3- {8- [（1S,3S,4R）-5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -8-アザビシクロ [3.2.1] オクタン-3-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-N,N-ジ（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 23）

2-（3- {2- [（1R,3S,4S）-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボニル] -2-アザスピロ [3.4] オクタン-6-イル} -1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 24）

2- [3-（ {1- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピロリジン-3-イル} メチル）-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 25）

30

2- [3-（ {1- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] アゼチジン-3-イル} メチル）-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 26）、

2- [3-（ {1- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピペリジン-4-イル} メチル）-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 27）、

40

2- [3-（ {4- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] ピペラジン-1-イル} メチル）-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 28）、

2- [3-（ {4- [（3S）-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボニル] -1,4-ジアゼパン-1-イル} メチル）-1H-ピロロ [2,3-c] ピリジン-1-イル）-5-フルオロ-N-メチル-N-（プロパン-2-イル）ベンズアミド（実施例 29）及び

（3S）-N- [（1S）-3-（1- {4-フルオロ-2- [メチル（プロパン-2

50

－イル) カルバモイル] フェニル} －1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル) シクロヘキシル] －2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-カルボキサミド(実施例30)。

【0068】

〔項60〕

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

5-フルオロ-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例5)、

2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例6)、

5-フルオロ-N-メチル-2-(3-{1-[(1S, 3S, 4R)-5-メチリデン-2-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-3-カルボニル]アゼパン-4-イル}-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル)-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例13)及び

2-[3-(1-[(3S)-2-アザビシクロ[2. 2. 2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-3-イル)メチル]-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-1-イル]-5-フルオロ-N-メチル-N-(プロパン-2-イル)ベンズアミド(実施例25)

【0069】

〔項61〕

項1～60のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【0070】

〔項62〕

項1～60のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する抗腫瘍剤。

【0071】

〔項63〕

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

【0072】

〔項64〕

腫瘍が、急性白血病(MLL急性白血病、MLL部分縦列重複急性白血病、NPM変異急性白血病、MOZ急性白血病、NUP98急性白血病、CALM急性白血病を含む)、慢性骨髄性白血病、悪性リンパ腫(B細胞性リンパ腫を含む)、骨髄腫(多発性骨髄腫を含む)、脳腫瘍、前立腺がん、乳がん、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、又は肝がんである、項62又は63に記載の抗腫瘍剤。

【0073】

10

20

30

40

50

〔項 6 5〕

腫瘍が、M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病、慢性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫、多発性骨髄腫、神経芽細胞腫、又は前立腺がんである、項 6 2 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。。

【 0 0 7 4 】

〔項 6 6〕

腫瘍が、M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病、慢性骨髄性白血病、B 細胞性リンパ腫、又は多発性骨髄腫である、項 6 2 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

10

【 0 0 7 5 】

〔項 6 7〕

腫瘍が、M L L 急性白血病、又は N P M 変異急性白血病である、項 6 2 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 7 6 】

〔項 6 8〕

腫瘍が、H O X a 遺伝子群、又は M E I S 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍である、項 6 2 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 7 7 】

20

〔項 6 9〕

腫瘍が、p 5 3 機能獲得型変異を伴う腫瘍である、項 6 2 ～ 6 8 のいずれか一項に記載の抗腫瘍剤。

【 0 0 7 8 】

〔項 7 0〕

治療が必要な患者に、項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を投与することを含む、腫瘍の治療方法。

【 0 0 7 9 】

〔項 7 1〕

腫瘍が、M e n i n - M L L が関与する腫瘍である、項 7 0 に記載の方法。

30

【 0 0 8 0 】

〔項 7 2〕

抗腫瘍剤を製造するための、項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩の使用。

【 0 0 8 1 】

〔項 7 3〕

腫瘍の治療に使用するための、項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【 0 0 8 2 】

〔項 7 4〕

40

他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と組み合わせてなる、項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、当該他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗腫瘍剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びその他抗腫瘍剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、医薬組成物。

【 0 0 8 3 】

50

〔項 7 5〕

他の薬剤又はその製薬学的に許容される塩と併用して、腫瘍を治療するための、項 1 ～ 6 0 のいずれか一項に記載の化合物又はその製薬学的に許容される塩であって、当該他の薬剤が、抗腫瘍性アルキル化剤、抗腫瘍性代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗腫瘍性白金配位化合物、抗腫瘍性カンプトテシン誘導体、抗腫瘍性チロシンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性セリンスレオニンキナーゼ阻害剤、抗腫瘍性リン脂質キナーゼ阻害剤、抗腫瘍性モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、ホルモン製剤、血管新生阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、エピジェネティクス関連分子阻害剤、タンパク質翻訳後修飾阻害剤、プロテアソーム阻害剤、及びその他抗腫瘍剤からなる群から選択される少なくとも 1 種以上である、化合物又はその製薬学的に許容される塩。

10

【発明の効果】

【0084】

本発明により、架橋型光学活性 2 級アミン誘導体またはそれらの製薬学的に許容される塩を含む、menin と MLL 融合タンパクとの結合阻害剤が提供される。本発明の化合物は、menin と MLL との結合が関与する疾患に対する治療薬として有用であり、具体的には、MLL 急性白血病、NPM 変異急性白血病、前立腺がん、乳がん、ユーイング肉腫、肝がん、p53 機能獲得型変異がん等の患者に適用可能である。

【発明を実施するための形態】

【0085】

本明細書における用語について、以下に説明する。

20

【0086】

「ハロゲン原子」とは、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子等が挙げられる。好ましくはフッ素原子である。

【0087】

「C₁₋₆ アルキル」とは、炭素原子数が 1 ～ 6 のアルキルを意味し、「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。

【0088】

「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する。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。

30

「C₁₋₄ アルキルアミノ」における「C₁₋₄ アルキル」は上記「C₁₋₄ アルキル」を意味し、「C₂₋₈ ジアルキルアミノ」における「C₂₋₈ アルキル」とは、2つのアルキルの炭素数の合計が 2 ～ 8 個であることを意味する。

40

【0089】

「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。

【0090】

「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「

50

「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。

【0091】

「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アルキル」の具体例として挙げたものに加え、ブトキシ、1, 1-ジメチルエトキシ、1-メチルプロポキシ、2-メチルプロポキシ等が挙げられる。

「C₁₋₆アルコキシ」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。

【0092】

「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、エチレン、プロピレン、トリメチレン等が挙げられる。「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、1, 1-ジメチルエチレン、1, 2-ジメチルエチレン、1-メチルトリメチレン、2-メチルトリメチレン等が挙げられる。「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、1, 1-ジメチルトリメチレン、1, 2-ジメチルトリメチレン、1-メチルブチレン、2-メチルブチレン、1-メチルペンチレン、2-メチルペンチレン、3-メチルペンチレン、ヘキシレン等が挙げられる。

【0093】

「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、プロペニレン、メチルプロペニレン、ブテニレン等が挙げられる。「C₂₋₆アルケニレン」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、ヘキセニレン等が挙げられる。

【0094】

「C₂₋₆アルキニレン」とは、炭素原子数2~6個を有し、1~3個の三重結合を含む直鎖状又は分枝鎖状の2価の不飽和炭化水素基を意味する。「C₂₋₆アルキニレン」として好ましくは、「C₂₋₄アルキニレン」が挙げられる。「C₂₋₄アルキニレン」の具体例として、例えば、エチニレン、プロピニレン、ブチニレン、等が挙げられる。「C₂₋₆アルキニレン」の具体例として、例えば、前記「C₂₋₄アルキニレン」の具体例として挙げたものに加え、メチルブチニレン、ペンチニレン、ヘキシニレン等が挙げられる。

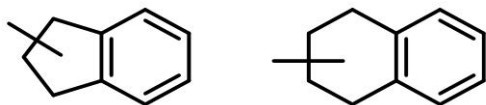
【0095】

「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「C₃₋₇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。

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13】



【0096】

「 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。

【0097】

「3～8員の飽和炭素環」とは、炭素原子数3～8の環状の飽和炭化水素を意味する。「3～8員の飽和炭素環」として、好ましくは「4～6員の飽和炭素環」が挙げられる。「4～6員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等が挙げられる。「3～8員の飽和炭素環」の具体例としては、例えば、前記「4～6員の飽和炭素環」の具体例として挙げたものに加え、シクロプロパン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環等が挙げられる。

【0098】

「3～10員の飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子からなる群から独立して選択される1～2個の原子と、2～9個の炭素原子とで構成される1価又は2価の飽和複素環基を意味し、架橋やスピロ環等の2環式構造も含まれ、一部不飽和結合を有するものも含まれる。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」であり、より好ましくは、「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」が挙げられる。「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」の具体例としては、例えば、テトラヒドロフリル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ジオキソチオモルホリニル、ヘキサメチレンイミニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、オキソイミダゾリジニル、ジオキソイミダゾリジニル、オキソオキサゾリジニル、ジオキソオキサゾリジニル、ジオキソチアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフリレン、ピロリジニレン、イミダゾリジニレン、ピペリジニレン、モルホリニレン、チオモルホリニレン、ジオキソチオモルホリニレン、ヘキサメチレンイミニレン、オキサゾリジニレン、チアゾリジニレン、オキソイミダゾリジニレン、ジオキソイミダゾリジニレン、オキソオキサゾリジニレン、ジオキソオキサゾリジニレン、ジオキソチアゾリジニレン、テトラヒドロフラニレン、テトラヒドロピラニレン等が挙げられる。「4～7員の単環式の飽和複素環基」としては、例えば、前記「5員又は6員の単環式の飽和複素環基」の具体例として挙げたものに加え、オキセタニル、アゼチジニル、オキセタニレン、アゼチジニレン等が挙げられる。「3～10員の飽和複素環基」としては、例えば、前記「4～7員の単環式の飽和複素環基」の具体例として挙げたものに加え、オキシラニル、アジリジニル、オキシラニレン、アジリジニレン等が挙げられる。

また、「3～10員の飽和複素環基」には、前記3～10員の飽和複素環基と6員の芳香族炭化水素環又は6員の芳香族複素環とが縮合環を形成した二環式のものも含まれる。

縮合環を形成している6員の芳香族炭化水素環としては、ベンゼン環等が挙げられる。縮合環を形成している6員の芳香族複素環としては、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン等が挙げられる。縮合環を形成している二環式の「3～10員の飽和複素環基」の具体例としては、ジヒドロインドリル、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロプリニル、ジヒドロチアゾロピリミジニル、ジヒドロベンゾジオキサニル、イソインドリル、インダゾリル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロナフチリジニル、ジヒドロインドリレン、ジヒドロイソインドリレン、ジヒドロプリニレン、ジヒドロチアゾロピリミジニレン、ジヒドロベンゾジオキサニレン、イソインドリレン、インダゾリレン、テトラヒドロキノリニレン、テトラヒドロイソキノリニレン、テトラヒドロナフチリジニレン等が挙げられる。

10

【0099】

「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。

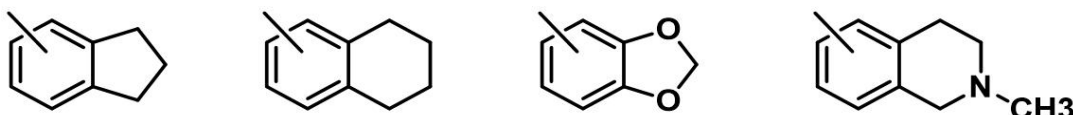
【0100】

「 C_{6-10} 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。「 C_{6-10} 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。

20

また、「 C_{6-10} アリール」には、前記 C_{6-10} アリールと C_{4-6} 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「 C_{6-10} 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14】



30

【0101】

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

【0102】

「芳香族炭化水素環」とは、上記「 C_{6-10} アリール」および上記「 C_{6-10} アリレン」の環部分を意味する。

【0103】

「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、

40

50

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。

【0104】

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

【0105】

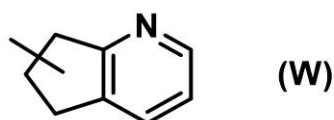
「芳香族複素環」とは、上記「5～12員のヘテロアリール」および上記「5～12員のヘテロアリレン」の環部分を意味する。

【0106】

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

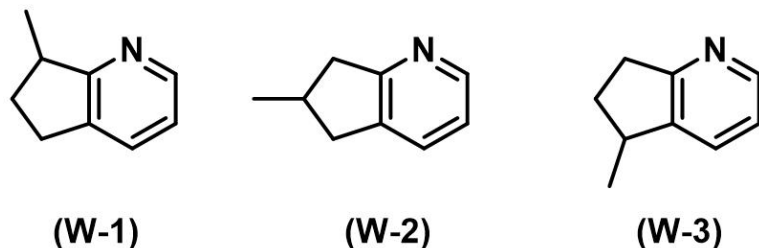
例えば、下記式(W)：

【化15】



で表される場合、下記式(W-1)、(W-2)又は(W-3)：

【化16】



であることを意味する。

【0107】

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

10

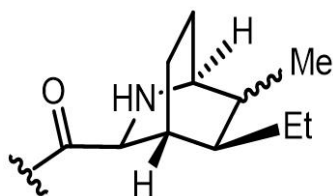
20

30

40

50

【化 17】



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

【0108】

「がん」および「腫瘍」は、本発明においては同義で、共に悪性腫瘍を意味し、癌、肉腫及び血液悪性腫瘍を包含する。「がん」または「腫瘍」の具体例としては、例えば、急性白血病（M L L 急性白血病、M L L 部分縦列重複急性白血病、N P M 変異急性白血病、M O Z 急性白血病、N U P 9 8 急性白血病、C A L M 急性白血病を含む）、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、真性多血症、悪性リンパ腫（B 細胞性リンパ腫を含む）、骨髄腫（多発性骨髄腫を含む）、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、前立腺がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、軟骨肉腫、軟部肉腫、皮膚がん等が挙げられる。また、上記の腫瘍は、特定の遺伝子の発現上昇、あるいは変異を伴うこともある。遺伝子発現上昇を伴う腫瘍としては、例えば、H O X a 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍、M E I S 遺伝子群の高発現を伴う腫瘍等が挙げられる。また、遺伝子変異を伴う腫瘍としては、p 5 3 機能獲得型変異を伴う腫瘍等が挙げられる。

【0109】

式（1）で表される本発明の化合物において、p、環A、環B、X、Z、L、M、Q、a、b、c、d、U、R、R^{A1}、R^{A2}、R^B、R¹、R²、R³、R⁴、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R^{12A}、R^{12B}、R^{13A}、R^{13B}、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、R^{35A}、R^{35B}、R^{36A}、R^{36B}、R^{37A}及びR^{37B}の好ましいものは以下のとおりであるが、本発明の技術的範囲は下記に挙げる化合物の範囲に限定されるものではない。

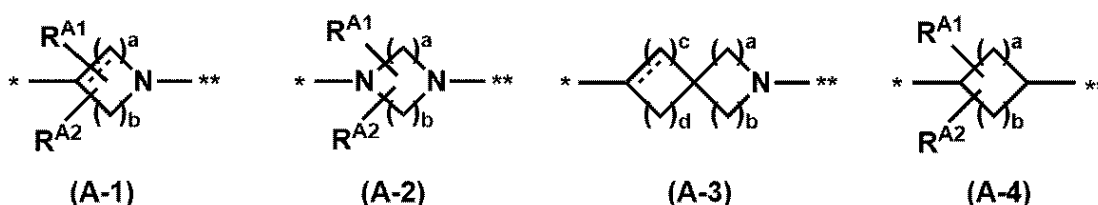
【0110】

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

【0111】

環Aとして、好ましくは下記式（A-1）、（A-2）、（A-3）又は（A-4）が挙げられる。より好ましくは、下記式（A-1）又は（A-3）である。

【化 18】



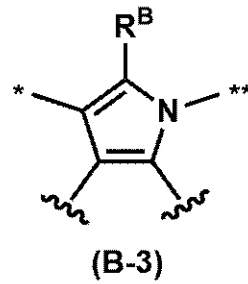
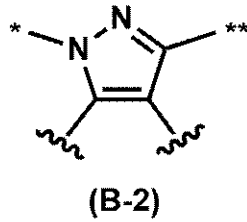
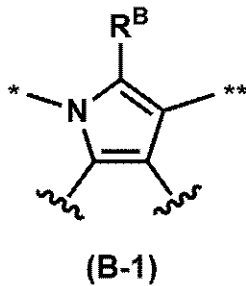
[式中、*はLとの結合位置を表し、**はXとの結合位置を表し、点線は環内に不飽和結

合が存在してもよいことを表す]

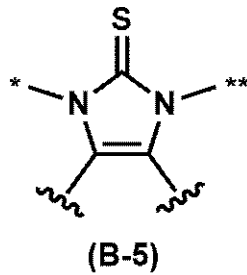
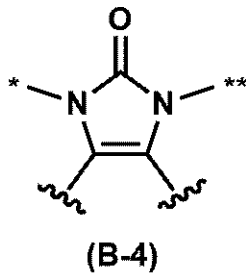
【0112】

環Bとして、好ましくは下記式(B-1)、(B-2)、(B-3)、(B-4)又は(B-5)が挙げられる。より好ましくは、下記式(B-1)である。

【化19】



10



20

[式中、*はベンゼン環との結合位置を表し、**はLとの結合位置を表す]

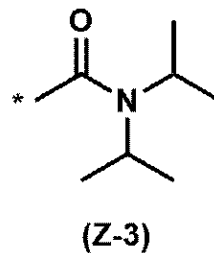
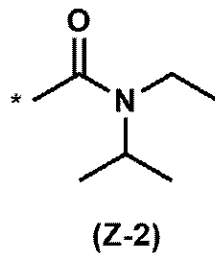
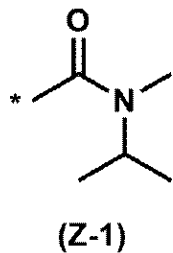
【0113】

Xとして、好ましくは-C(O)-である。

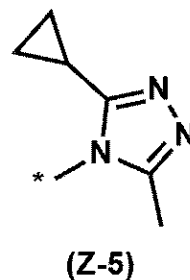
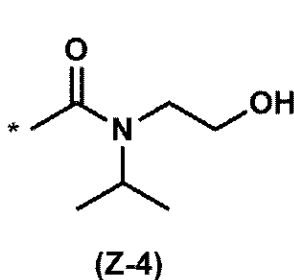
【0114】

Zとして、好ましくは下記式(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)又は(Z-5)が挙げられる。より好ましくは、下記式(Z-1)又は(Z-3)である。

【化20】



30



40

【0115】

Lとして、好ましくは単結合又はメチレンである。

【0116】

Mとして、好ましくは、フッ素原子、C₂-4アルキニル、C₁-3アルコキシ、-NR₃^{6A}R₃^{7A}及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

50

換されていてもよい C_{1-3} アルキレンが挙げられる。より好ましくは、 C_{1-3} アルキレンが挙げられる。さらに好ましくは、メチレンである。

【0117】

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

10

【0118】

a 及び b として、好ましくは1、2又は3である。

20

【0119】

a 及び b の別の態様として、a と b の和が、2、3、4、5又は6である。

【0120】

c 及び d として、好ましくは、1、2又は3である。

【0121】

c 及び d の別の態様として、c と d の和が、2、3、4、5又は6である。

【0122】

Uとして、好ましくはCHである。

【0123】

Rとして、メチル又はイソプロピルである。

30

【0124】

R^{A1} 及び R^{A2} として、好ましくは水素原子又は C_{1-3} アルキルである。

【0125】

R^{A1} 及び R^{A2} の別の態様として、 R^{A1} 及び R^{A2} が一緒になって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成する場合が挙げられる。

【0126】

R^B として、好ましくは水素原子である。

【0127】

R^1 として、好ましくは水素原子又は $-M-Q$ が挙げられる。

40

【0128】

R^2 として、好ましくは水素原子又は $-M-Q$ が挙げられる。

【0129】

R^3 として、好ましくは水素原子又はフッ素原子が挙げられる。

【0130】

R^4 として、好ましくは水素原子又はフッ素原子が挙げられる。

【0131】

R^1 及び R^2 の別の態様として、 R^1 及び R^2 が一緒になって、 $=CR^{12A}R^{13A}$ を形成する場合が挙げられる。より好ましくは、 $=CH_2$ である。

【0132】

50

R^3 及び R^4 の別の態様として、 R^3 及び R^4 が一緒になって、 $=C R^{12A} R^{13A}$ を形成する場合は挙げられる。より好ましくは、 $=CH_2$ である。

【0133】

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

【0134】

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

【0135】

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

10

【0136】

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

【0137】

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

【0138】

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

20

【0139】

R^{5A} 及び R^{5B} として、好ましくは水素原子である。

【0140】

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

【0141】

R^{6C} として、好ましくはフッ素原子である。

【0142】

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

【0143】

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

30

【0144】

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

【0145】

R^{12A} 及び R^{13A} として、好ましくは、水素原子又はフッ素原子、 C_{1-3} アルキル、 $-NR^{36A}SO_2R^{35A}$ 、 $-SO_2NR^{36A}R^{37A}$ 及びシアノからなる群から選択される同一又は異なる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-6} シクロアルキルが挙げられる。より好ましくは水素原子である。

40

【0146】

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

【0147】

R^{22} として、好ましくは水素原子である。

【0148】

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

(A)

式(1)が、式(1a)であり、

pが、1又は2であり、

50

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

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

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

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

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

環 A が、 $(A-1)$ 、 $(A-2)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a 、 b 、 c 及び d が、それぞれ独立して、1、2又は3であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

R が、メチル又はイソプロピルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0149】

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

(B)

p が、1又は2であり、

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

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

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

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

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3～6員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

X が、 $-C(O)-$ であり、

環 A が、 $(A-1)$ 、 $(A-2)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

U が、CH であり、

環 B が、(B-1) であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4) 又は (Z-5) である、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0150】

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

(C)

p が、1 又は 2 であり、

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

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

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

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

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

R^{36A} 及び R^{37A} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-6} アルキルであり、 R^{36A} 又は R^{37A} が複数ある場合は、 R^{36A} 又は R^{37A} のそれぞれは同一でも異なってもよく、ここにおいて、同一の窒素原子と結合する R^{36A} 及び R^{37A} が共に C_{1-6} アルキルのとき、これらはそれぞれが結合する窒素原子と一緒にあって、3~6 員の含窒素飽和複素環を形成していてもよく、

X が、 $-C(O)-$ であり、

環 A が、(A-1)、(A-2) 又は (A-3) であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

U が、窒素原子であり、

環 B が、(B-1) であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、(Z-3) である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0151】

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

(D)

式 (1) が、式 (1 a) であり、

p が、1 又は 2 であり、

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

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_3-6 シクロアルキルであり、

環 A が、 $(A-1)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-3 アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_1-3 アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

R が、メチル又はイソプロピルである、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0152】

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

(E)

p が、1 又は 2 であり、

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

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_3-6 シクロアルキルであり、

X が、 $-C(O)-$ であり、

環 A が、 $(A-1)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_1-3 アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_1-3 アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

U が、CH であり、

環 B が、 $(B-1)$ であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、 $(Z-1)$ 、 $(Z-2)$ 、 $(Z-3)$ 、 $(Z-4)$ 又は $(Z-5)$ である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0153】

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

(F)

p が、1 又は 2 であり、

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

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_3-6 シクロアルキルであり、

X が、 $-C(O)-$ であり、

環 A が、 $(A-1)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a 、 b 、 c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

U が、窒素原子であり、

環 B が、 $(B-1)$ であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、 $(Z-3)$ である、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0154】

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

(G)

式 (1) が、式 (1a) であり、

p が、1 又は 2 であり、

R^1 及び R^2 が、水素原子であり、

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

環 A が、 $(A-1)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a 、 b 、 c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

R が、メチル又はイソプロピルであり、

但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0155】

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

(H)

p が、1 又は 2 であり、

R^1 及び R^2 が、水素原子であり、

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

X が、 $-C(O)-$ であり、

環 A が、 $(A-1)$ 又は $(A-3)$ であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a 、 b 、 c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

U が、 CH であり、

環 B が、 $(B-1)$ であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、 $(Z-1)$ 、 $(Z-2)$ 、 $(Z-3)$ 、 $(Z-4)$ 又は $(Z-5)$ であり、

但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0156】

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

(I)

p が、1 又は 2 であり、
 R^1 及び R^2 が、水素原子であり、
 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、
X が、 $-C(O)-$ であり、
環 A が、(A-1) 又は (A-3) であり、
 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、
a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、
L が、単結合又はメチレンであり、
 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 及び R^{6D} が、水素原子であり、
 R^{6C} が、フッ素原子であり、
U が、窒素原子であり、
環 B が、(B-1) であり、
 R^B が、水素原子であり、
Z が、(Z-3) であり、
但し、 R^3 及び R^4 は、同時に水素原子ではない、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

10

20

[0157]

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

(J)

式 (1) が、式 (1a) であり、
p が、1 又は 2 であり、
 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、
 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、
M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、
Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{3-6} シクロアルキルであり、
環 A が、(A-1) 又は (A-3) であり、
 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、
a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、
L が、単結合又はメチレンであり、
R が、メチル又はイソプロピルであり、
但し、 R^1 及び R^2 は、同時に水素原子ではない、
化合物又はその製薬学的に許容される塩。

30

[0158]

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

(K)

p が、1 又は 2 であり、
 R^1 及び R^2 が、それぞれ独立して、水素原子又は $-M-Q$ であり、
 R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、
M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、
Q が、複数ある場合はそれぞれ独立して、 C_{3-6} シクロアルキルであり、
X が、 $-C(O)-$ であり、
環 A が、(A-1) 又は (A-3) であり、
 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アル

40

50

キレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^6C が、フッ素原子であり、

U が、CH であり、

環 B が、(B - 1) であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、(Z - 1)、(Z - 2)、(Z - 3)、(Z - 4) 又は (Z - 5) であり、

但し、 R^1 及び R^2 は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0159】

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

(L)

p が、1 又は 2 であり、

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

R^3 及び R^4 が、それぞれ独立して、水素原子又はフッ素原子であり、

M が、複数ある場合はそれぞれ独立して、メチレンであり、

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

X が、-C(O)- であり、

環 A が、(A - 1) 又は (A - 3) であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

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

R^6C が、フッ素原子であり、

U が、窒素原子であり、

環 B が、(B - 1) であり、

R^B が、水素原子であり、

Z が、(Z - 3) であり、

但し、 R^1 及び R^2 は、同時に水素原子ではない、

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0160】

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

(M)

式 (1) が、式 (1a) であり、

p が、1 又は 2 であり、

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

環 A が、(A - 1) 又は (A - 3) であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c 及び d が、それぞれ独立して、1、2 又は 3 であり、

L が、単結合又はメチレンであり、

R が、メチル又はイソプロピルであり、

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

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0161】

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

(N)

pが、1又は2であり、

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

Xが、 $-C(O)-$ であり、

環Aが、(A-1)又は(A-3)であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c及びdが、それぞれ独立して、1、2又は3であり、

Lが、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

Uが、CHであり、

環Bが、(B-1)であり、

R^B が、水素原子であり、

Zが、(Z-1)、(Z-2)、(Z-3)、(Z-4)又は(Z-5)であり、

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

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0162】

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

(O)

pが、1又は2であり、

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

Xが、 $-C(O)-$ であり、

環Aが、(A-1)、(A-2)又は(A-3)であり、

R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれ独立して、水素原子又は C_{1-3} アルキルであり、ここにおいて、 R^{A1} 及び R^{A2} が、それぞれが結合する炭素原子と一緒にあって、 C_{1-3} アルキレンによる架橋を形成していてもよく、

a、b、c及びdが、それぞれ独立して、1、2又は3であり、

Lが、単結合又はメチレンであり、

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

R^{6C} が、フッ素原子であり、

Uが、窒素原子であり、

環Bが、(B-1)であり、

R^B が、水素原子であり、

Zが、(Z-3)であり、

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

化合物又はその製薬学的に許容される塩。

【0163】

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

【0164】

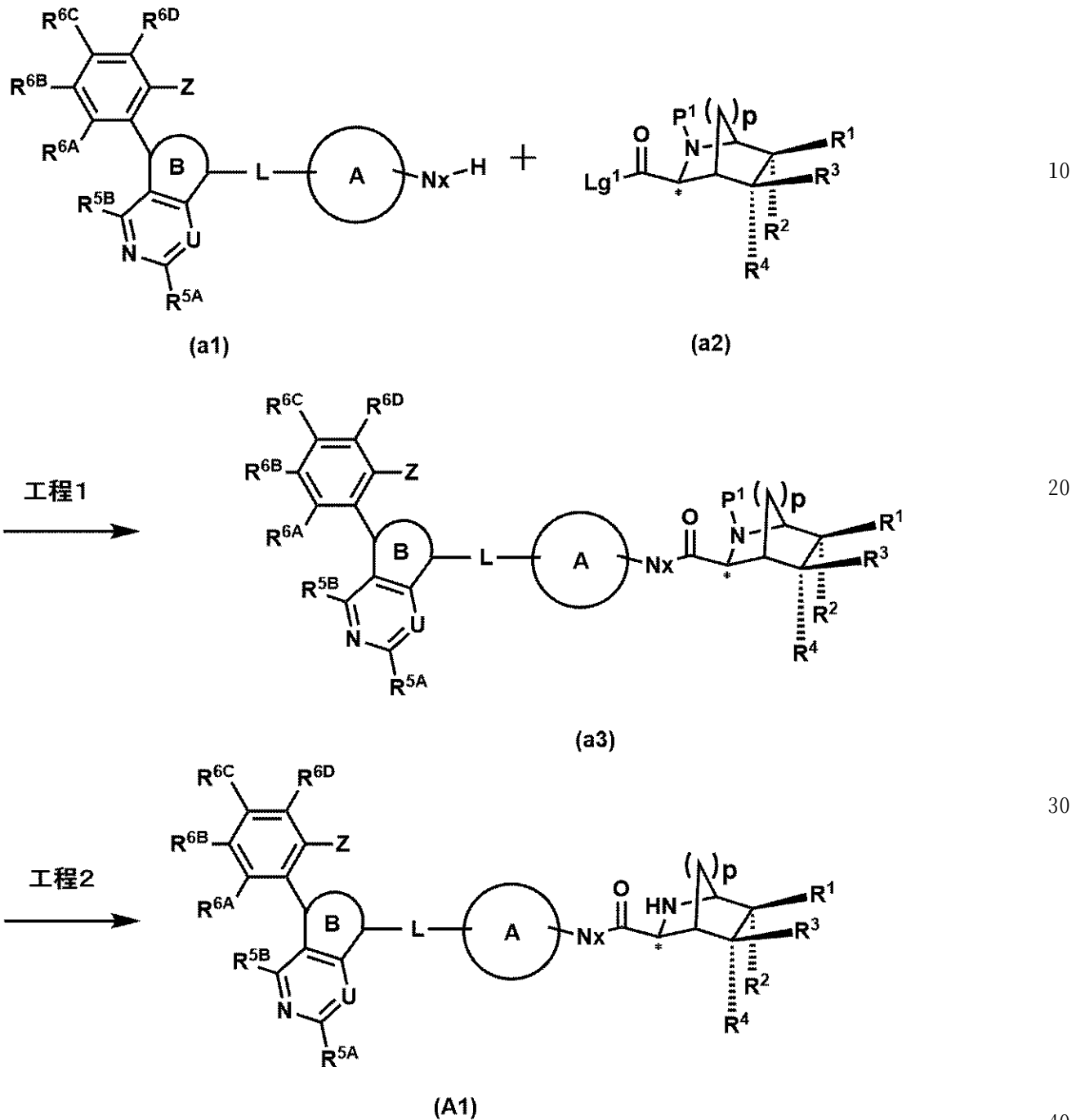
本発明の化合物は、公知化合物を出発原料として、例えば以下の製造法A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K及びLの方法若しくはそれらに準じた方法又は当業者に周知の合成方法を適宜組み合わせることで製造することができる。

【0165】

製造法 A

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

【化21】



[式中、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、環A、環B、 L 及び Z は項1の記載と同義であり、 Nx は単結合又は NH を意味し、 Lg^1 は脱離基を意味し、 P^1 はアミノの保護基を意味する。 Lg^1 としては、例えば、ハロゲン、水酸基等が挙げられる。 P^1 としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載のアミノの保護基等が挙げられる。また、*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

【0166】

[工程1]

化合物 (a 3) は、化合物 (a 1) を、適当な縮合剤及び／又は適当な塩基存在下で、適当な溶媒中、カルボン酸、酸クロライド等である化合物 (a 2) と反応させることにより製造することができる。

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

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

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

反応時間は、通常、5 分～72 時間であり、好ましくは30 分～24 時間である。

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

【0167】

〔工程2〕

化合物 (A 1) は、化合物 (a 3) の保護基 P¹ を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【0168】

製造法 B

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

10

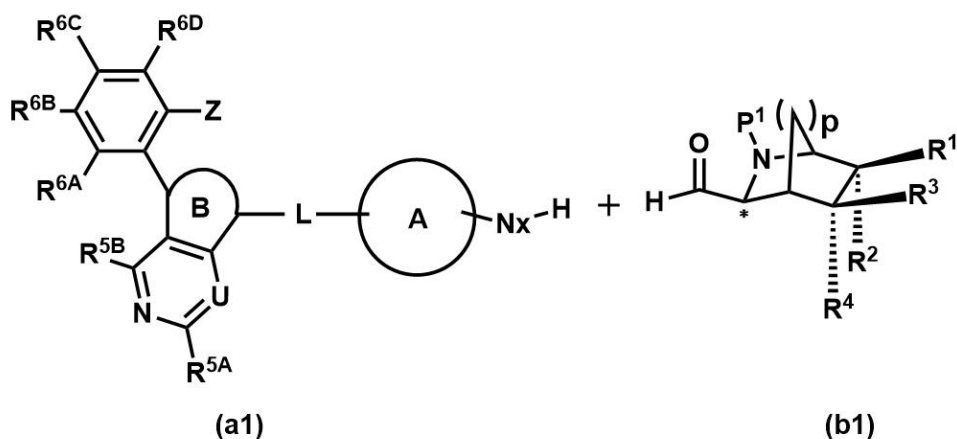
20

30

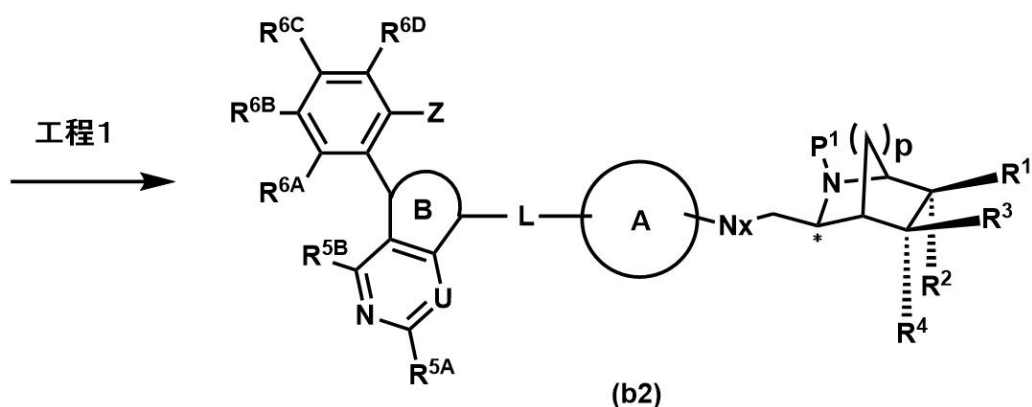
40

50

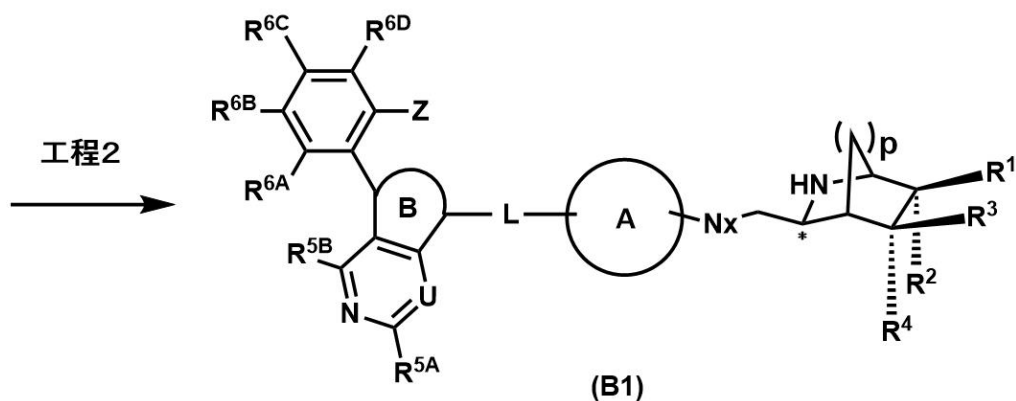
【化 2 2】



10



20



30

〔式中、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、環 A 、環 B 、 L 及び Z は項1の記載と同義であり、 N_x 及び P^1 は製造法Aの記載と同義である。また、*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。〕

40

【0169】

化合物 (b1) は、特表2007-510619号、J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1599-1601 (1988)、Tetrahedron Letters, 43: 5957-5960 (2002)、Tetrahedron Asymmetry, 2: 1263-1282 (1991)、Tetrahedron Asymmetry, 27: 1062-1068 (2016)、Comprehensive Organic Transformation 2nd Edition (Larock R. C. 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1989年)等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって合成可能であるか、又は市販品として入手可能である。

【0170】

〔工程1〕

化合物 (b2) は、J. Am. Chem. Soc., 93(12): 2897-2904 (1971)、Journal of

50

Organic Chemistry, 37(10): 1673-1674 (1972)、Journal of Organic Chemistry, 61(11): 3849-3862 (1996)、Tetrahedron, 60: 7899-7906 (2004)等に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (a 1) と化合物 (b 1) より製造することができる。

【0171】

〔工程2〕

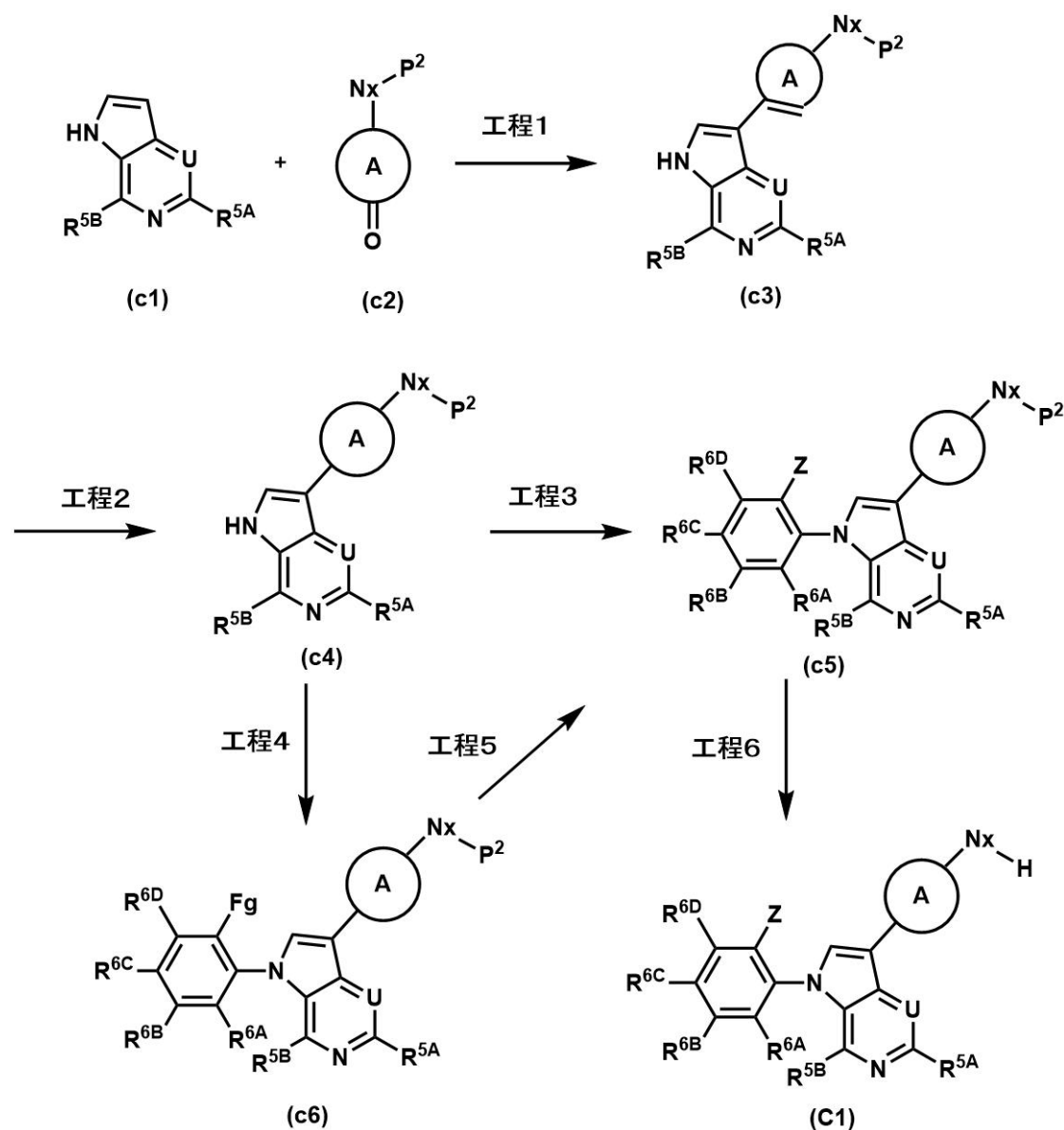
化合物 (B 1) は、化合物 (b 2) の保護基 P^1 を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【0172】

製造法C

式 (a 1) 中、式 (C 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23〕



〔式中、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、環 A 及び Z は項1の記載と同義であり、 Nx は製造法Aの記載と同義である。 Fg はハロゲン、ニトロ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル又は *tert*-ブトキシカルボニルを意味し、 P^2 はアミ

ノ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)に記載のアミノの保護基等が挙げられる。]

【0173】

化合物(c1)及び化合物(c2)は、市販品として入手可能である。

【0174】

[工程1]

化合物(c3)は、Journal of Medicinal Chemistry, 36(25): 4006-4014 (1993)、国際公開第2015/082499号、国際公開第2011/113798号等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(c1)と化合物(c2)より製造することができる。

10

【0175】

[工程2]

化合物(c4)は、Journal of Medicinal Chemistry, 46(14): 3060-3071 (2003)、国際公開第2015/082499号、国際公開第2013/038189号、国際公開第2001/0126292号等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(c3)より製造することができる。

【0176】

[工程3]

化合物(c5)は、Organic Letters, 17(21): 5484-5487 (2015)、国際公開第2014/071247号、国際公開第2018/053267号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(c4)より製造することができる。

20

【0177】

[工程4]

化合物(c6)は、Applied Organometallic Chemistry, 29(5): 334-337 (2015)、Heterocycles, 91(4): 795-814 (2015)、Organic Letters, 2(10): 1403-1406 (2000)、Tetrahedron Letters, 51(38): 5071-5075 (2010)、国際公開第2018/053267号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(c4)より製造することができる。

【0178】

30

[工程5]

化合物(c5)は、国際公開第2018/053267号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(c6)より製造することができる。

【0179】

[工程6]

化合物(C1)は、化合物(c5)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。

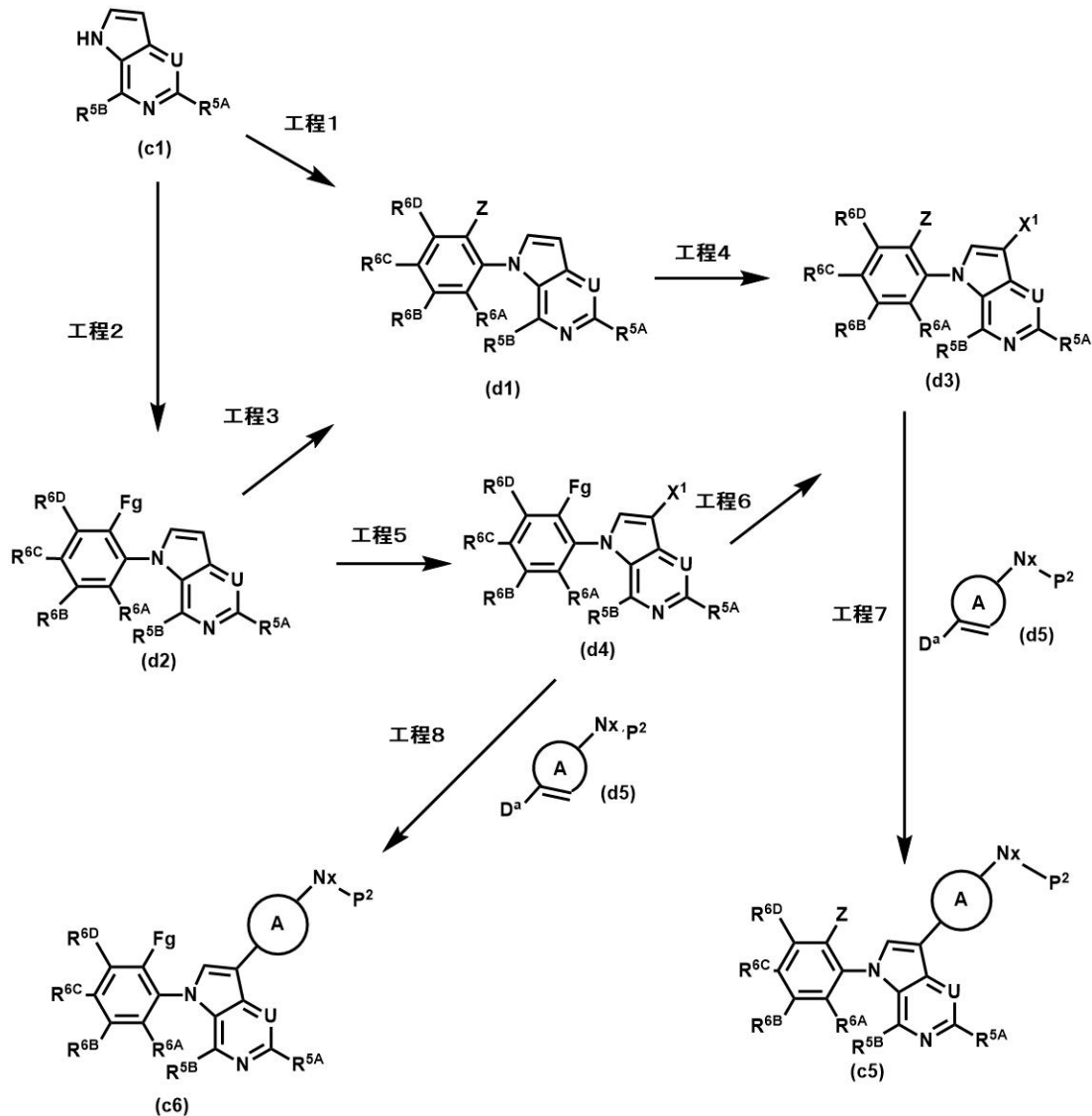
【0180】

40

製造法D

式(c5)及び式(c6)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 2 4】



【式中、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、環 A 及び Z は項 1 の記載と同義であり、 Nx は製造法 A の記載と同義であり、 Fg 及び P^2 は製造法 C の記載と同義であり、 X^1 はハロゲンを意味し、 D^a はアルコキシホウ素、アルキルスズ、アルキルシリル、アルキル亜鉛、ハロゲン化マグネシウム等を意味する。】

【0181】

化合物 (d5) は、対応するハロゲン化ビニルより常法を用いることによって製造することができる。

【0182】

【工程 1】

化合物 (d1) は、製造法 C の工程 3 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (c1) より製造することができる。

【0183】

【工程 2】

化合物 (d2) は、製造法 C の工程 4 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (c1) より製造することができる。

【0184】

【工程 3】

化合物 (d1) は、製造法 C の工程 5 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (d2) より製造することができる。

【0185】

[工程4]

化合物(d3)は、国際公開第2013/100506号、国際公開第2011/158108号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(d1)より製造することができる。

【0186】

[工程5]

化合物(d4)は、工程4に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(d2)より製造することができる。

【0187】

[工程6]

化合物(d3)は、工程3に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(d4)より製造することができる。

【0188】

[工程7]

化合物(c5)は、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 26(4): 913-924 (2018)、国際公開第2014/028597号、国際公開第2004/092124号、Organic Letters, 9(8): 1505-1508 (2007)に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(d3)と化合物(d5)より製造することができる。

【0189】

[工程8]

化合物(c6)は、工程7に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(d4)と化合物(d5)より製造することができる。

【0190】

製造法E

式(a1)中、式(E1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

10

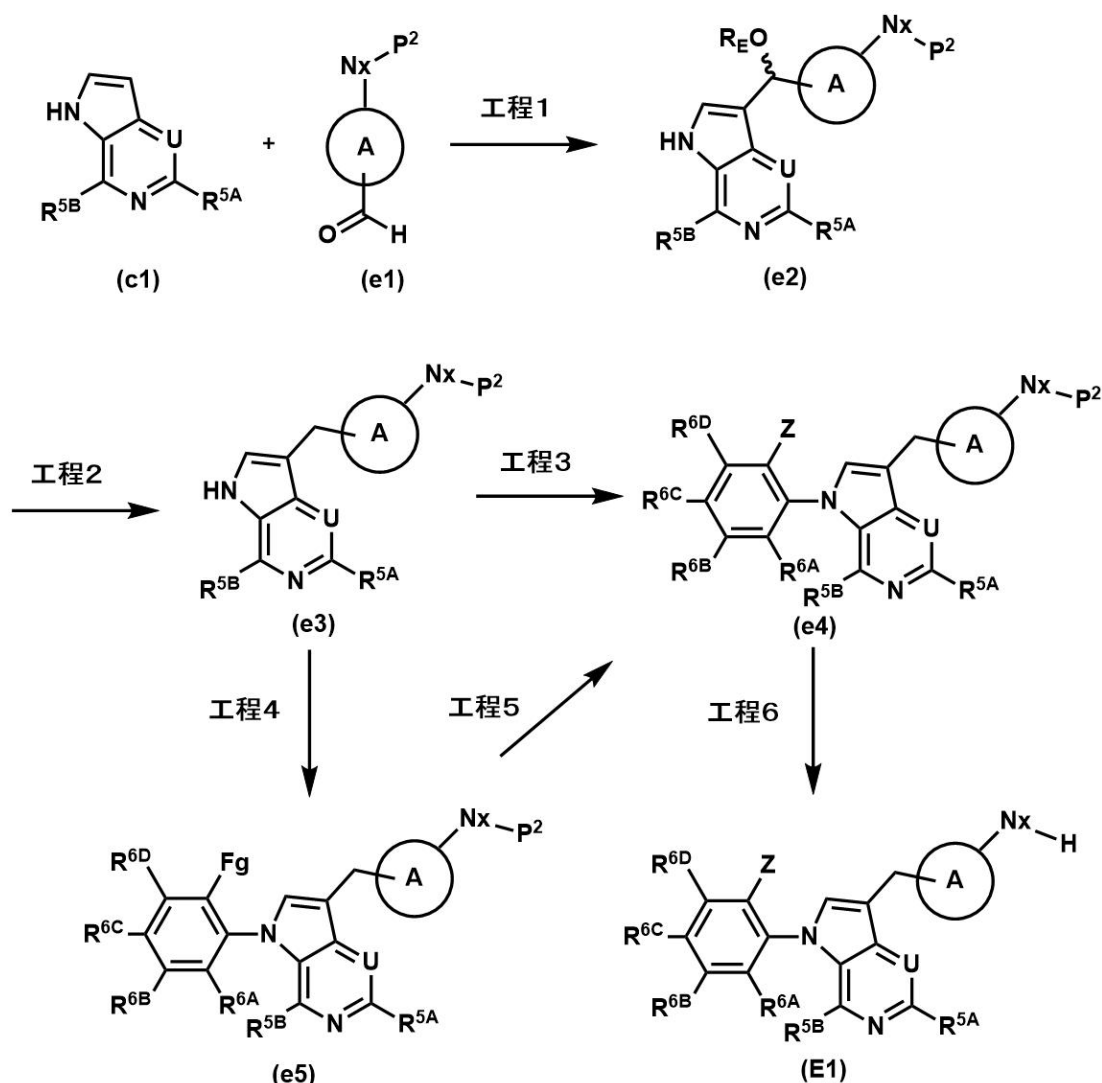
20

30

40

50

【化 2 5】



〔式中、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、環 A 及び Z は項1の記載と同義であり、 Nx は製造法Aの記載と同義であり、 Fg 及び P^2 は製造法Cの記載と同義であり、 REO はメチル又はエチルを意味する。〕

【0191】

化合物(e1)、国際公開第2018/053267号等に記載の方法若しくはそれらに準じた方法によって製造することができるか、又は市販品として入手可能である。

【0192】

〔工程1〕

化合物(e2)は、Organic Letters, 21(7): 2081-2084 (2019)、国際公開第2014/145051号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(c1)と化合物(e1)より製造することができる。

【0193】

〔工程2〕

化合物(e3)は、国際公開第2004/024730号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(e2)より製造することができる。

【0194】

〔工程3〕

化合物(e4)は、製造法Cの工程3に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(e3)より製造することができる。

【0195】

[工程 4]

化合物 (e 5) は、製造法 C の工程 4 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (e 3) より製造することができる。

【0196】

[工程 5]

化合物 (e 4) は、製造法 C の工程 5 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (e 5) より製造することができる。

【0197】

[工程 6]

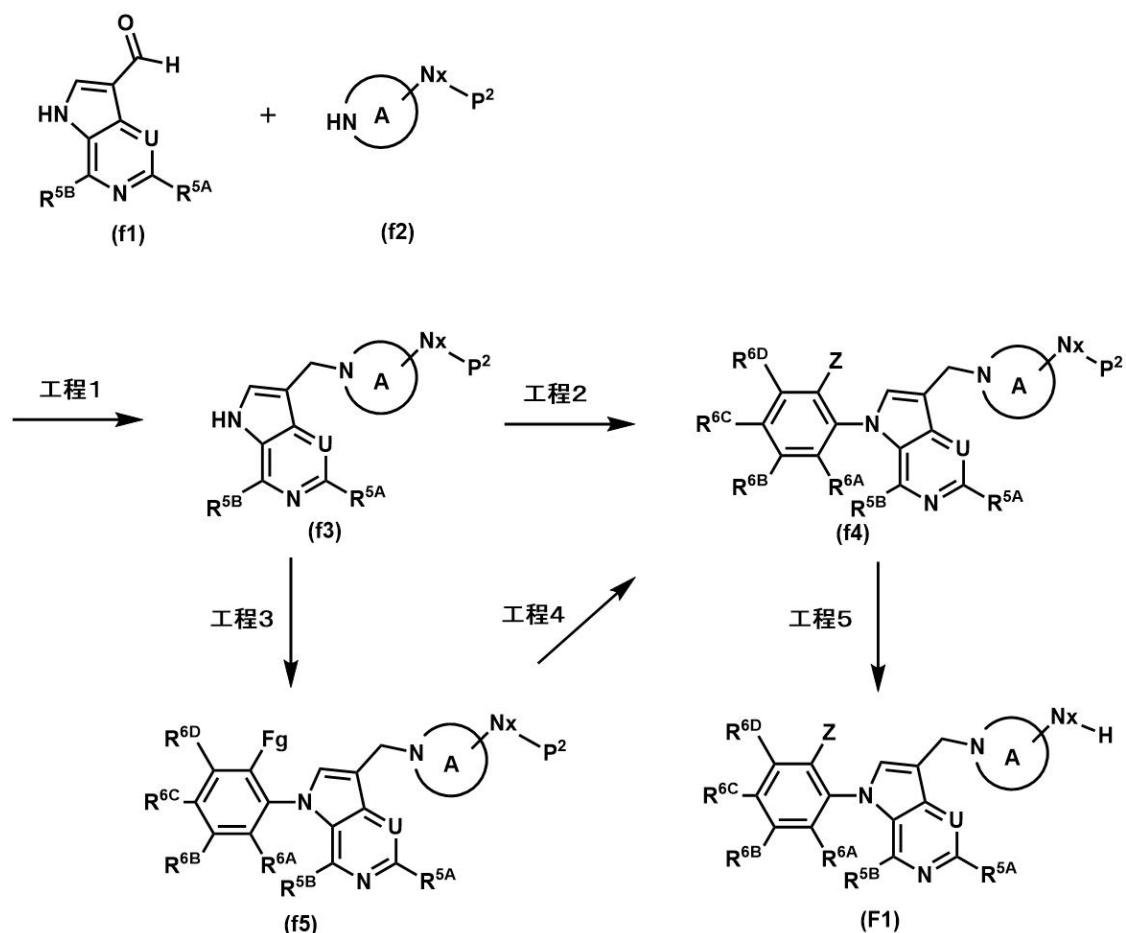
化合物 (E 1) は、化合物 (e 4) の保護基 P^2 を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著、John Wiley & Sons, Inc. 発行、1999 年) に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【0198】

製造法 F

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

【化 2 6】



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

【0199】

化合物 (f 1) 及び化合物 (f 2) は、市販品として入手可能である。

【0200】

[工程 1]

10

20

30

40

50

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

【0201】

〔工程 2〕

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

【0202】

〔工程 3〕

化合物（f 5）は、製造法 C の工程 4 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物（f 3）より製造することができる。

【0203】

〔工程 4〕

化合物（f 4）は、製造法 C の工程 5 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物（f 5）より製造することができる。

【0204】

〔工程 5〕

化合物（F 1）は、化合物（f 4）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。

【0205】

製造法 G

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

10

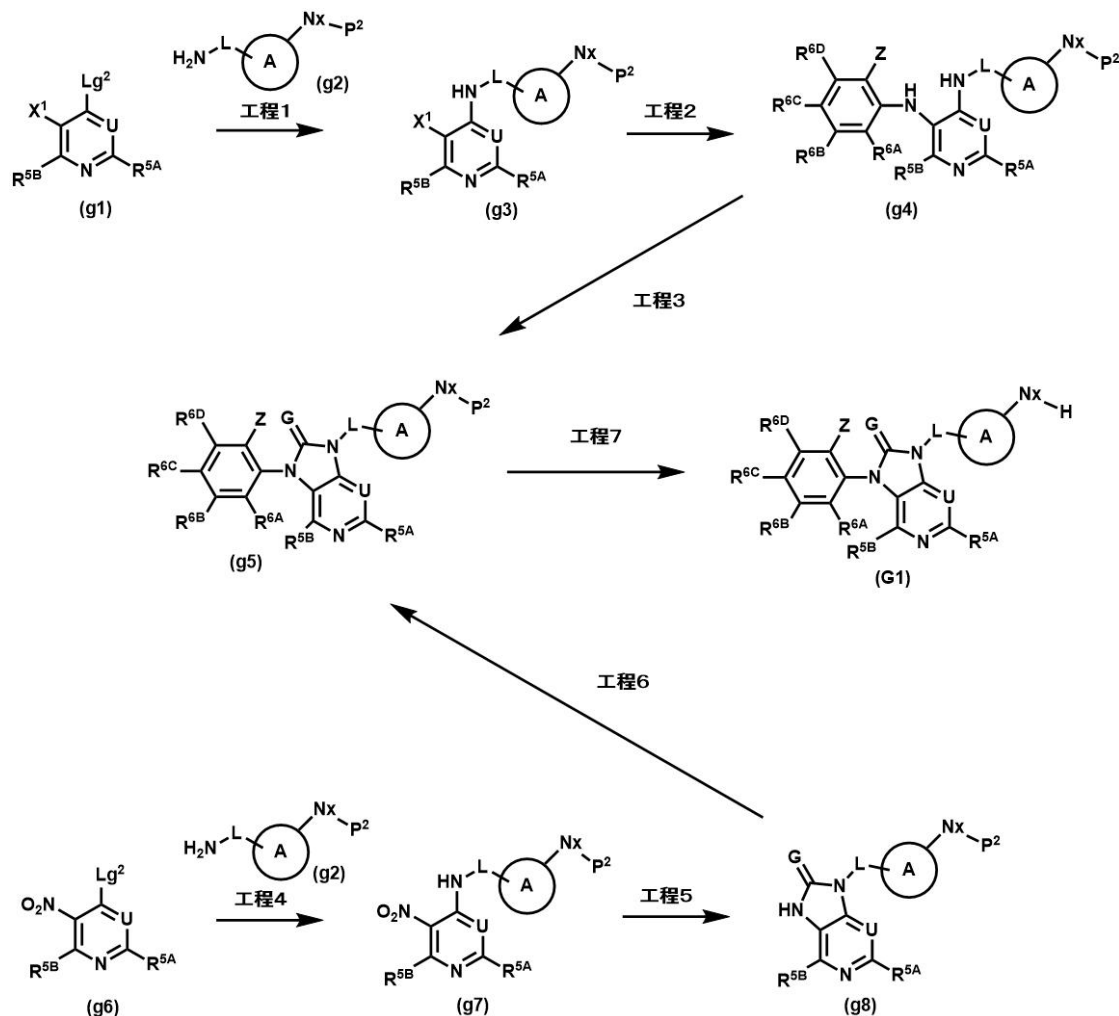
20

30

40

50

【化 27】



〔式中、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、 L 、環 A 及び Z は項1の記載と同義であり、 Nx は製造法Aの記載と同義であり、 Fg 及び P^2 は製造法Cの記載と同義であり、 G は酸素原子又は硫黄原子を意味し、 X^1 は製造法Dの記載と同義であり、 Lg^2 は脱離基を意味する。 Lg^2 としては、例えば、ハロゲン、ニトロ、メタンスルホニルオキシ、 p -トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、フェノキシ、ペンタフルオロフェノキシ、ニトロフェノキシ等が挙げられる。〕

【0206】

化合物 (g1) 及び化合物 (g2) は、市販品として入手可能である。

【0207】

【工程1】

化合物 (g3) は、国際公開第2010/149956号、国際公開第2009/044162号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (g1) と化合物 (g2) より製造することができる。

【0208】

【工程2】

化合物 (g4) は、製造法Cの工程3に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (g3) より製造することができる。

【0209】

【工程3】

化合物 (g5) は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(23): 6067-6070 (2008)、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19(12): 3669-3677 (2011)、Bioorganic & Medicinal Chemistry, 18(21): 7357-7364 (2010) 国際公開第201

10

20

30

40

50

8 / 0 2 1 4 4 7 号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (g 4) より製造することができる。

【0 2 1 0】

[工程 4]

化合物 (g 7) は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 18(18): 5023-5026 (2008)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 19(15): 4406-4409 (2009)、Journal of Medicinal Chemistry, 57(17), 7325-7341 (2014)、国際公開第 2 0 0 2 / 0 5 0 0 6 2 号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (g 6) と化合物 (g 2) より製造することができる。

【0 2 1 1】

[工程 5]

化合物 (g 8) は、ACS Medicinal Chemistry Letters, 8(3): 344-349 (2017)、Tetrahedron Letters, 52(44): 5728-5732 (2011)、国際公開第 2 0 0 1 / 0 9 5 9 1 0 号、Journal of Medicinal Chemistry, 60(14): 6289-6304 (2017)、European Journal of Medicinal Chemistry, 156, 240-251 (2018)に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (g 7) より製造することができる。

【0 2 1 2】

[工程 6]

化合物 (g 5) は、製造法 C の工程 3 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (g 8) より製造することができる。

【0 2 1 3】

[工程 7]

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

【0 2 1 4】

製造法 H

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

10

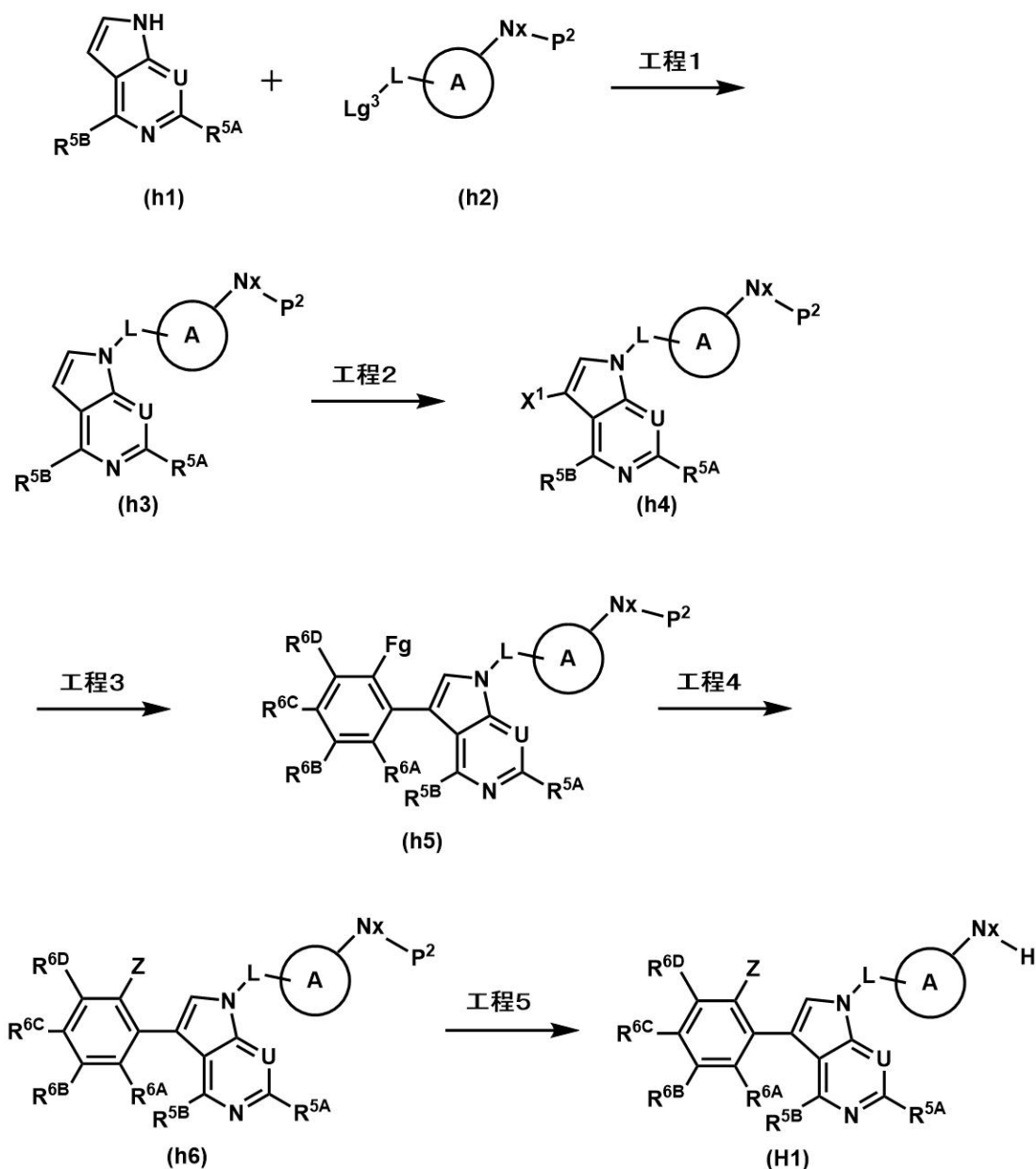
20

30

40

50

【化 2 8】



〔式中、 R^{5A} 、 R^{5B} 、 R^{6A} 、 R^{6B} 、 R^{6C} 、 R^{6D} 、 U 、 L 、環 A 及び Z は項 1 の記載と同義であり、 Nx は製造法 A の記載と同義であり、 Fg 及び P^2 は製造法 C の記載と同義であり、 X^1 は製造法 D の記載と同義であり、 Lg^3 は脱離基を意味する。 Lg^3 としては、例えば、ハロゲン、メタンスルホニルオキシ、p-トルエンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ等が挙げられる。〕

【0215】

化合物 (h1) 及び化合物 (h2) は、市販品として入手可能である。

【0216】

〔工程 1〕

化合物 (h3) は、Organic Letters, 20(24): 7898-7901 (2018)、国際公開第 2011/097079 号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (h1) と化合物 (h2) より製造することができる。

【0217】

〔工程 2〕

化合物 (h4) は、製造法 D の工程 4 に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物 (h3) より製造することができる。

【0218】

[工程3]

化合物(h5)は、Journal of Organic Chemistry, 83(16): 8926-8935 (2018)、国際公開第2013/180265号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(h4)より製造することができる。

【0219】

[工程4]

化合物(h6)は、製造法Cの工程5に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(h5)より製造することができる。

【0220】

[工程5]

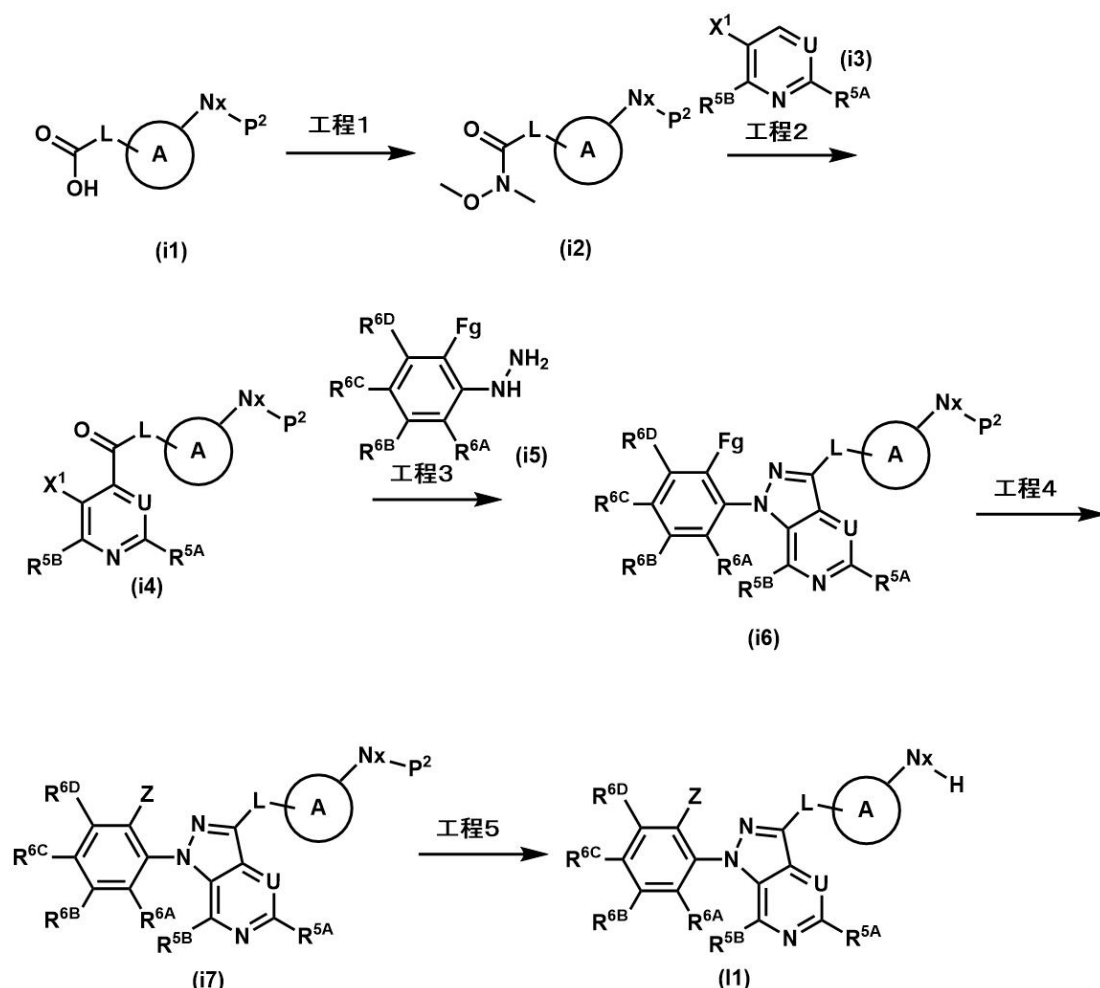
化合物(H1)は、化合物(h6)の保護基P²を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【0221】

製造法I

式(a1)中、式(I1)で表される本発明の化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

【化29】



[式中、R^{5A}、R^{5B}、R^{6A}、R^{6B}、R^{6C}、R^{6D}、U、L、環A及びZは項1の記載と同義であり、N_xは製造法Aの記載と同義であり、Fg及びP²は製造法Cの記載と同義であり、X¹は製造法Dの記載と同義である。]

【0222】

化合物(i1)、化合物(i3)及び化合物(i5)は、市販品として入手可能である。

【0223】

【工程1】

化合物(i2)は、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 3(4): 753-756 (1993)、Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 14(23): 5937-5941 (2004)に記載の方法又はそれら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。

【0224】

【工程2】

化合物(i4)は、Tetrahedron, 39(12): 2009-2021 (1983)、国際公開第2017/114351号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(i2)と化合物(i3)より製造することができる。

【0225】

【工程3】

化合物(i6)は、国際公開第2010/036632号、国際公開第2011/113798号、国際公開第2005/073232号に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物(i4)と化合物(i5)より製造することができる。

【0226】

【工程4】

化合物(i7)は、製造法Cの工程5に記載の方法又はそれらに準じた方法によって、化合物(i6)より製造することができる。

【0227】

【工程5】

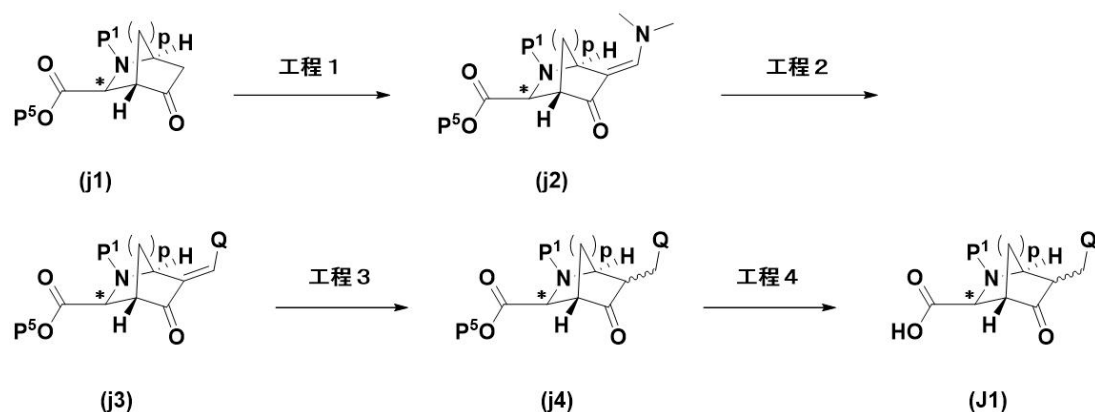
化合物(I1)は、化合物(i7)の保護基 P^2 を除去することにより製造することができる。本工程は、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載されている方法等に準じて行うことができる。

【0228】

製造法J

式(f2)中、式(J1)で表される化合物は、例えば、次の方法により製造することができる。

【化30】



【式中、p及びQは項1と同義であり、 P^1 は製造法Aの記載と同義であり、 P^5 はカルボン酸の保護基を意味する。 P^5 としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)に記載のカルボン酸の保護基等が挙げられる。また、*の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。】

【0229】

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

【0 2 3 0】

[工程 1]

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

10

【0 2 3 1】

[工程 2]

化合物 (j 3) は、Synthetic Communications, 28: 1743-1753 (1998)、Chemistry Letters, 6: 875-878 (1983)、Journal of Organic Chemistry, 28: 6-16 (1963) 等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (j 2) より製造することができる。

20

【0 2 3 2】

[工程 3]

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

【0 2 3 3】

[工程 4]

化合物 (J 1) は、化合物 (j 4) の保護基 P⁵ 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。

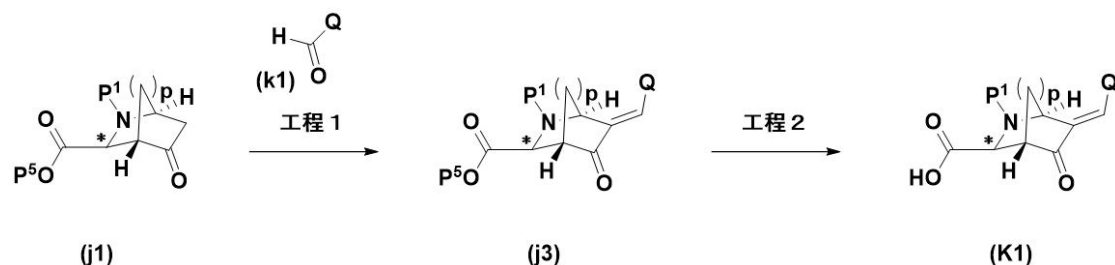
30

【0 2 3 4】

製造法 K

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

【化 3 1】



40

[式中、p 及び Q は項 1 と同義であり、P¹ は製造法 A の記載と同義であり、P⁵ は製造法 J の記載と同義である。また、* の炭素の立体化学は反応によって反転していないことを意味する。]

【0 2 3 5】

化合物 (k 1) は、市販品として入手可能である。

【0 2 3 6】

[工程 1]

50

化合物 (j 3) は、Journal of the American Chemical Society, 126: 14206-14216 (2004)、Synthetic Communications, 20: 839-847 (1990)、Synthesis, 23: 3821-3826 (2011)、Advanced Synthesis & Catalysis, 352: 153-162 (2010)等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (j 1) と化合物 (k 1) より製造することができる。

【0237】

〔工程2〕

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

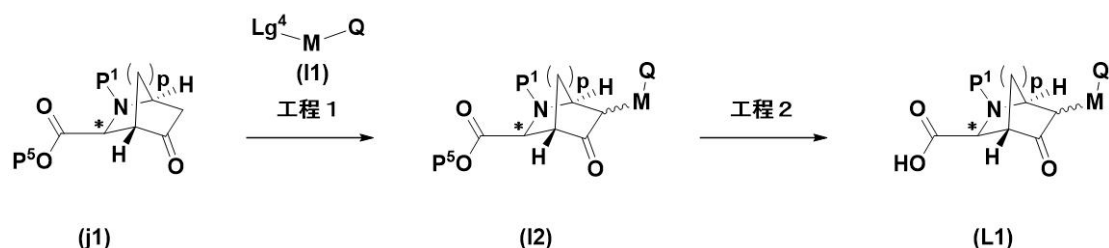
10

【0238】

製造法 L

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

【化32】



20

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

30

【0239】

化合物 (l 1) は、市販品として入手可能である。

【0240】

〔工程1〕

化合物 (l 2) は、Journal of the American Chemical Society, 132: 1236-1237 (2010)、Journal of Medicinal Chemistry, 49: 4409-4424 (2006)、Advanced Synthesis & Catalysis, 357: 2803-2808 (2015)、Tetrahedron Letters, 47(19): 3233-3237 (2006)、Angewandte Chemie, International Edition, 44(34): 5516-5519 (2005)等に記載の方法又はそれらに準じた方法により、化合物 (j 1) と化合物 (l 1) より製造することができる。

40

【0241】

〔工程2〕

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

【0242】

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。

50

【0243】

上記で説明した製造法の各反応において、具体的に保護基の使用を明示した場合以外でも、必要に応じて保護基を用いることができる。例えば、反応点以外の何れかの官能基が説明した反応条件下で変化する、又は説明した方法を実施するのに保護基が無い状態では不適切な場合、反応点以外を必要に応じて保護し、反応終了後又は一連の反応を行った後に脱保護することにより目的化合物を得ることができる。

保護基としては、例えば、Protective Groups in Organic Synthesis (Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts著、John Wiley & Sons, Inc.発行、1999年)等に記載されている保護基等を用いることができる。アミノの保護基の具体例としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、アセチル、ベンジル等が挙げられる。また、水酸基の保護基の具体例としては、例えば、トリメチルシリル、tert-ブチルジメチルシリル等のトリアルキルシリル、アセチル、ベンジル等が挙げられる。

保護基の導入及び脱離は、有機合成化学で常用される方法（例えば、前述のProtective Groups in Organic Synthesis参照）又はそれらに準じた方法で行うことができる。

【0244】

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。

【0245】

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、本発明に含まれる別の化合物へ導く事もできる。官能基の変換は、通常行われる一般的方法（例えば、Comprehensive Organic Transformations, R. C. Larock, John Wiley & Sons Inc. (1999)等を参照）によって行うことができる。

【0246】

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。

【0247】

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

【0248】

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

10

20

30

40

50

、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、燐酸塩等)のような酸付加塩、アミノ酸(例えばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸等)との塩、アルカリ金属塩(例えばナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類金属塩(例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等)等の金属塩、アンモニウム塩、有機塩基塩(例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等)等の他、当業者が適宜選択することができる。

【0249】

本発明において、式(1)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)で表される化合物に包含される。

【0250】

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

【0251】

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

【0252】

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、分別結晶化法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。

【0253】

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

【0254】

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

10

20

30

40

50

ァチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、バンデタニブ、スニチニブ、アキシチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、イブルチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、ルキシロチニブ、オラパリブ、ソラフェニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、パルボシクリブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、リツキシマブ、セツキシマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、パニツムマブ、ニボルマブ、アテゾリズマブ、モガムリズマブ、アレムツズマブ、オフアツムマブ、イピリムマブ、ラムシルマブ、ブレンツキシマブ ベドチン、ゲムツズマブ オゾガマイシン、イノツズマブ オゾガマイシン等が挙げられる。

【0255】

本発明の化合物の投与経路としては、経口投与、非経口投与、直腸内投与又は点眼投与のいずれでもよく、その一日投与量は、化合物の種類、投与方法、患者の症状・年齢等により異なる。例えば、経口投与の場合は、通常、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01～1000mg、より好ましくは約0.1～500mgを1～数回に分けて投与することができる。静注等の非経口投与の場合は、通常、例えば、ヒト又は哺乳動物1kg体重当たり約0.01mg～300mg、より好ましくは約1mg～100mgを投与することができる。

【0256】

本発明の化合物は、経口投与又は非経口投与により、直接又は適当な剤形を用いて製剤にし、投与することができる。剤形は、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、懸濁剤、注射剤、貼付剤、ハップ剤等が挙げられるがこれに限らない。製剤は、薬学的に許容される添加剤を用いて、公知の方法で製造される。

【0257】

添加剤としては、目的に応じて、賦形剤、崩壊剤、結合剤、流動化剤、滑沢剤、コーティング剤、溶解剤、溶解補助剤、増粘剤、分散剤、安定化剤、甘味剤、香料等を用いることができる。添加剤の具体例としては、例えば、乳糖、マンニトール、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、トウモロコシデンプン、部分α化デンプン、カルメロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ステアリン酸マグネシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、酸化チタン、タルク等が挙げられる。

【実施例】

【0258】

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

【0259】

本明細書において、以下の略語を使用することがある。

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

Et：エチル

Ph：フェニル

Bn：ベンジル

Boc：tert－ブトキシカルボニル

BINAP：2，2'－ビス（ジフェニルホスフィノ）－1，1'－ビナフチル

Pd₂（dba）₃：トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）

Ac：アセチル

dppf：1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン

Xantphos: 4, 5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9, 9-ジメチルキサンテン
 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)

ペタシス試薬: ビス(シクロペンタジエニル)ジメチルチタニウム

Bredereck 試薬: tert-ブトキシ-ビス(ジメチルアミノ)メタン

HATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロリン酸

WSCl·HCl: 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩

HOBT: 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール

p-: パラー

tert-: ターシャリー

【0260】

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

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

【0261】

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Rt (分)で示す。

【0262】

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, 2.1mm×30mm)

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

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

Flow rate: 0.8mL/min

UV: 220nm and 254nm

Column temperature: 40°C

分析条件B

検出機器: LCMS-2020 (島津製作所)

HPLC: Nexera X2

Column: Phenomenex Kinetex (登録商標) 1.7 μm C18 (50mm×2.1mm)

Solvent: A液: 0.05%TFA/H₂O, B液: MeCN

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

Flow rate: 0.5mL/min

UV: 220nm and 254nm

Column temperature: 40°C

【0263】

参考例1:

tert-ブチル 4-(1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-3-イル)-3, 6-

10

20

30

40

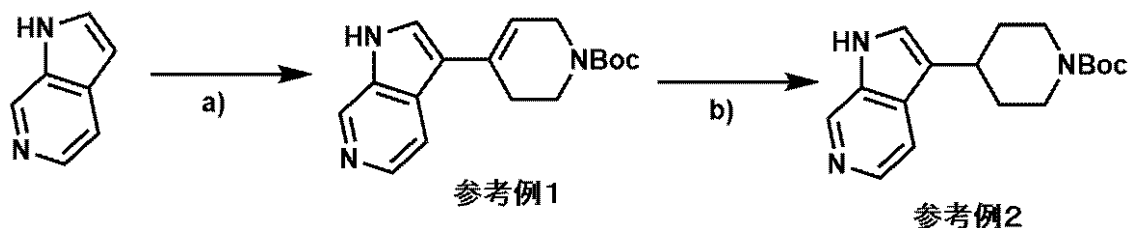
50

ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

参考例2:

tert-ブチル 4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化33】



10

【0264】

a) tert-ブチル 4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレートの製造

6-アザインドール(3.9g)と1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(6.6g)のエチレングリコール(40mL)溶液に水酸化カリウム(3.7g)を加え、100℃で10時間加熱攪拌した。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(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(10.2g)を得た。

20

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 8.90(1H, s), 8.21(1H, d, J = 5.5 Hz), 7.79(1H, d, J = 5.5 Hz), 7.46(1H, s), 6.13(1H, s), 4.17-4.08(2H, m), 3.71-3.62(2H, m), 2.58-2.50(2H, m), 2.07(1H, s).

【0265】

b) tert-ブチル 4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(10.2g)のメタノール(100mL)溶液に10%水酸化パラジウム/炭素(4.8g)を加え、常圧の水素雰囲気下、室温で12時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、溶媒を減圧留去することで、表題化合物(9.5g)を得た。

30

LC-MS; [M+H]⁺ 302.29 / Rt(分) 0.652(分析条件A)

【0266】

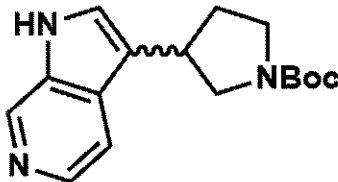
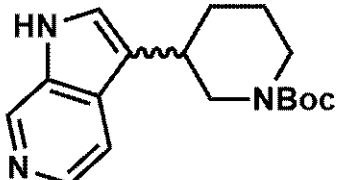
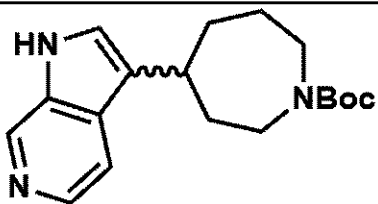
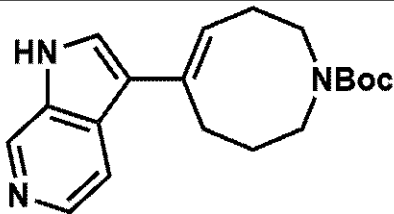
参考例3~10:

対応する原料化合物を用いて参考例1及び参考例2に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例3~10の化合物を得た。

40

50

【表 1 - 1】

参考例	構造式	LC-MS ; [M+H] ⁺ 保持時間 (分) 分析条件
3		288. 1 / 0. 606 / 分析条件A
4		302. 0 / 0. 723 / 分析条件A
5		316. 0 / 656 / 分析条件A
6		328. 17 / 0. 687 / 分析条件A

10

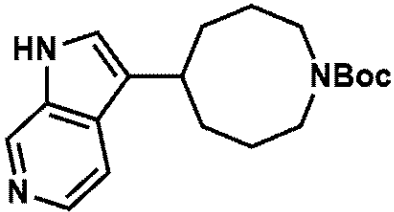
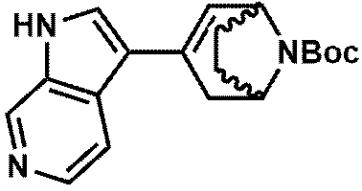
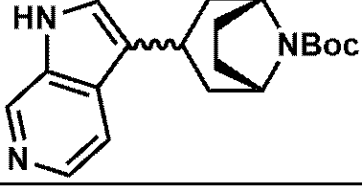
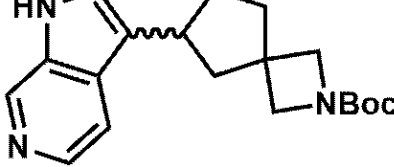
20

30

40

50

【表 1 - 2】

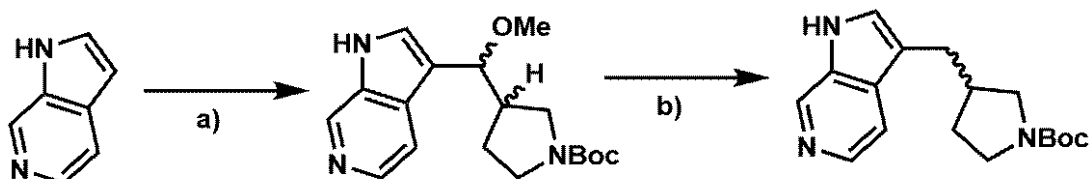
7		330. 17/0. 792/分析条件A
8		326. 17/0. 705/分析条件A
9		327. 9/0. 895/分析条件A
10		328. 0/0. 885/分析条件A

【0267】

参考例 11:

tert-ブチル 3-[(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート

【化34】



参考例11

【0268】

a) tert-ブチル 3-[メトキシ(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)メチル]ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

6-アザインドール(2.00g)をメタノール(50.0mL)に懸濁させ、3-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(6.75g)、28%ナトリウムメトキシドメタノール溶液(13.1g)を0℃で加え、80℃で18時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮し、残渣を飽和食塩水に加えクエンチした。得られた水溶液をクロロホルムで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、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(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(5.00g)を得た。

LC-MS; [M+H]⁺ 299.97/Rt(分) 0.808(分析条件A)

【0269】

b) tert-ブチル 3-[(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)メチル]

ル] ピロリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル 3- [メトキシ (1*H*-ピロロ [2, 3-*c*] ピリジン-3-イル) メチル] ピロリジン-1-カルボキシレート (5.00 g) をクロロホルム (50.0 mL) に溶解させ、トリエチルシラン (24.0 mL)、トリフルオロ酢酸 (12.0 mL) を 0℃ で加え、40℃ で 5 時間攪拌した。放冷後、反応液を減圧濃縮した。残渣を酢酸エチル (100 mL)、水 (100 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (6.26 g)、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (16.5 g) を 0℃ で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を飽和食塩水に加えクエンチした。得られた水溶液を酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、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。残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製することで、表題化合物 (1.49 g) を得た。

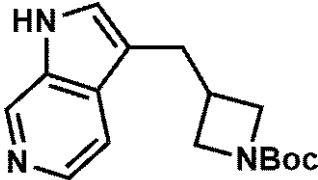
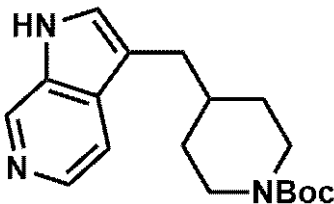
LC-MS; $[M+H]^+$ 301.97 / *R*_t (分) 0.781 (分析条件 A)

【0270】

参考例 12~13:

対応する原料化合物を用いて参考例 11 に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例 12~13 の化合物を得た。

【表 2】

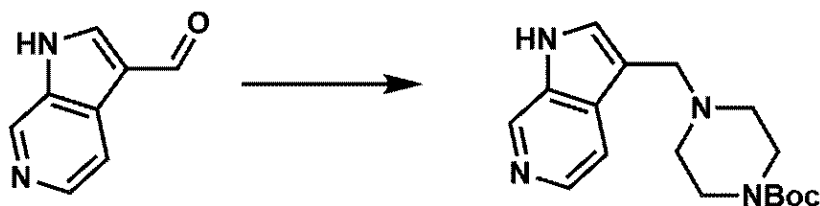
参考例	構造式	LC-MS; $[M+H]^+$ 保持時間 (分) 分析条件
12		287.97 / 0.614 / 分析条件 A
13		316.3 / 0.642 / 分析条件 A

【0271】

参考例 14:

tert-ブチル 4- [(1*H*-ピロロ [2, 3-*c*] ピリジン-3-イル) メチル] ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 35】



参考例 14

1*H*-ピロロ [2, 3-*c*] ピリジン-3-カルバアルデヒド (500 mg) を塩化メチレン (15.0 mL) に溶解させ、*tert*-ブチル 1-ピペラジincarボキシレー

ト (1.59 g)、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド (1.81 g) を 0℃ で加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に加えクエンチした。得られた水溶液をクロロホルムで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、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 (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 (500 mg) を得た。

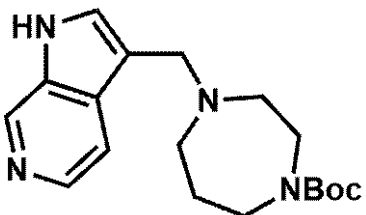
LC-MS; $[M+H]^+$ 317.02 / Rt (分) 0.567 (分析条件 A)

【0272】

参考例 15:

対応する原料化合物を用いて参考例 14 に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例 15 の化合物を得た。

【表 3】

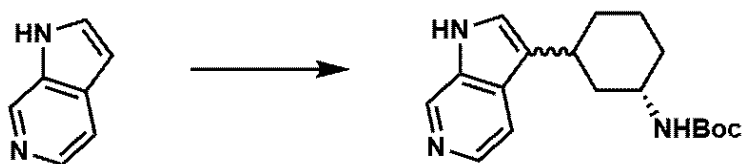
参考例	構造式	LC-MS; $[M+H]^+$ 保持時間 (分) 分析条件
15		331.0/0.362/分析条件A

【0273】

参考例 16:

tert-ブチル [(1S)-3-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)シクロヘキシル]カルバメート

【化 36】



参考例16

6-アザインドール (2.00 g) 及び (3S)-N-Boc-アミノシクロヘキサノン (3.97 g) をエチレングリコール (5.00 mL) に溶解させ、水酸化カリウム (1.90 g) を 0℃ で加え、100℃ で 10 時間攪拌した。放冷後、反応液を飽和食塩水に加えクエンチした。得られた水溶液をクロロホルムで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、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。残渣をメタノール (50.0 mL) に溶解させ、ギ酸アンモニウム (10.6 g)、10% パラジウム/炭素 (1.01 g) を加え、3 時間加熱還流した。放冷後、反応液を室温に冷却した後、セライト濾過し、濾液に飽和食塩水に加えた。得られた水溶液をクロロホルムで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、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 (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; $[M+H]^+$ 316.16 / Rt (分) 0.667 (分析条件 A)

【0274】

10

20

30

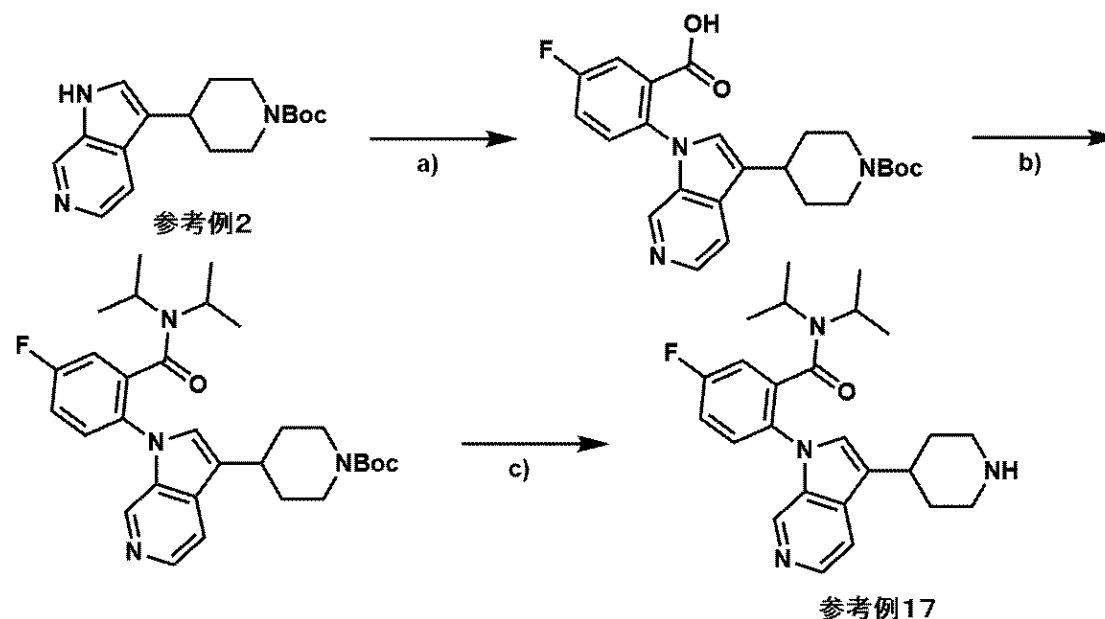
40

50

参考例 17:

5-フルオロ-2-[3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

【化 37】



【0275】

a) 2-{3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル}-5-フルオロ安息香酸の製造

tert-ブチル 4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg)、5-フルオロ-2-ヨード安息香酸 (662 mg)、ヨウ化銅 (I) (95 mg) および 1,10-フェナントロリン (90 mg) の DMF (100 mL) 溶液を 70℃ にて 24 時間加熱攪拌した後、減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物を得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 440.4 / Rt (分) 0.652 (分析条件 A)

【0276】

b) tert-ブチル 4-(1-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

上記工程 a) で得られた 2-{3-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル}-5-フルオロ安息香酸の粗生成物をクロロホルム (10 mL) に懸濁し、HATU (1.89 g)、N,N-ジイソプロピルアミン (839 mg) およびトリエチルアミン (2.3 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、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、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製することで、表題化合物を得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 523.5 / Rt (分) 0.807 (分析条件 A)

【0277】

c) 5-フルオロ-2-[3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミドの製造

上記工程 b) で得られた tert-ブチル 4-(1-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートの塩化メチレン (10 mL) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.3 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した後減圧濃縮し、残渣をアミンシ

リカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）にて精製し表題化合物（500mg）を得た。

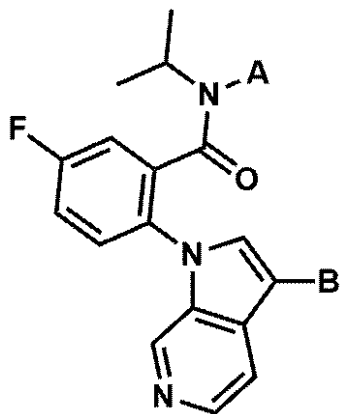
LC-MS； $[M+2H]^{2+}$ 212.2 / Rt（分） 0.547（分析条件A）

【0278】

参考例18～37：

対応する原料化合物を用いて参考例1及び参考例2に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例18～37の化合物を得た。

【化38】



10

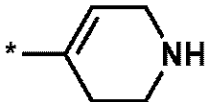
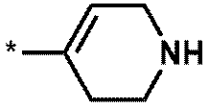
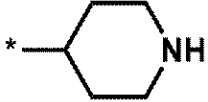
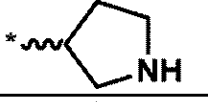
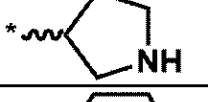
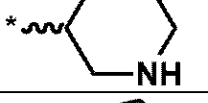
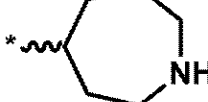
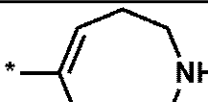
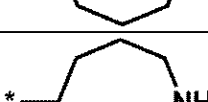
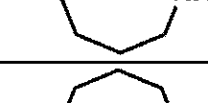
20

30

40

50

【表 4 - 1】

参考例	A	B	LC-MS ; $[M+H]^+$ 又は $[M+2H]^{2+}$ 保持時間 (分) 分析条件
18	Me		197. 2 / 0. 392 / 分析条件A
19	i-Pr		211. 26 / 0. 481 / 分析条件A
20	Me		198. 15 / 0. 383 / 分析条件A
21	Me		381. 3 / 0. 334 / 分析条件A
22	i-Pr		205. 5 / 0. 504 / 分析条件A
23	Me		198. 13 / 0. 424 / 分析条件A
24	Me		409. 0 / 0. 339 / 分析条件A
25	i-Pr		449. 5 / 0. 577 / 分析条件A
26	Me		212. 16 / 0. 522 / 分析条件A
27	i-Pr		226. 2 / 0. 600 / 分析条件A

10

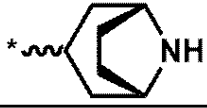
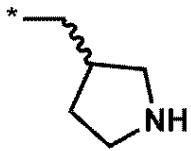
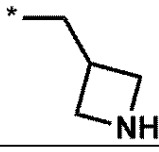
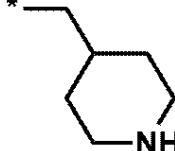
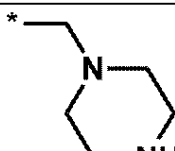
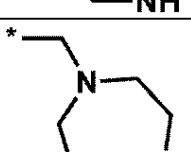
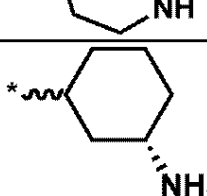
20

30

40

50

【表 4 - 2】

28	i-Pr		447. 4 / 0. 556 / 分析条件A
29	Me		211. 71 / 0. 351 / 分析条件A
30	i-Pr		225. 32 / 0. 537 / 分析条件A
31	Me		421. 3 / 0. 368 / 分析条件A
32	Me		395. 1 / 0. 452 / 分析条件A
33	Me		191. 1 / 0. 376 / 分析条件A
34	Me		205. 13 / 0. 390 / 分析条件A
35	Me		205. 88 / 0. 351 / 分析条件A
36	Me		212. 2 / 0. 349 / 分析条件A
37	Me		205. 25 / 0. 406 / 分析条件A

【 0 2 7 9 】

参考例 3 8 :

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

10

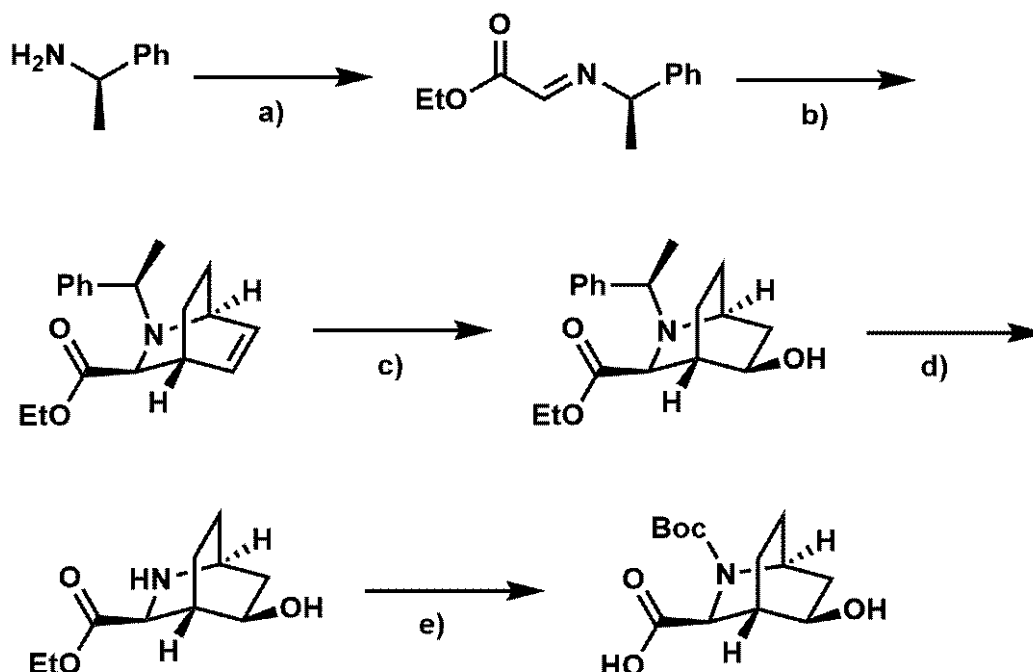
20

30

40

50

【化 3 9】



参考例38

【0280】

a) エチル (2E) - { [(1R) - 1-フェニルエチル] イミノ } アセテートの製造
 (R) - 1-フェニルエチルアミン (63 mL) にオキソ酢酸エチル (100 mL) を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧濃縮することで、表題化合物の粗生成物を得た。得られた生成物は精製することなく次の反応に用いた。

【0281】

b) エチル (1S, 3S, 4R) - 2 - [(1R) - 1-フェニルエチル] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタ-5-エン-3-カルボキシレートの製造

上記工程 a) で粗生成物として得られたエチル (2E) - { [(1R) - 1-フェニルエチル] イミノ } アセテートのジクロロメタン (475 mL) 溶液にモレキュラーシーブ 4A (粉末、10 g) を加え、反応液を -70℃ に冷却した。トリフルオロ酢酸 (32 mL) と三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体 (53 mL) を滴下して15分攪拌した後、1, 3-シクロヘキサジエン (42 mL) を滴下した。反応液を室温まで昇温し、終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (59.4 g) を得た。

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

【0282】

c) エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5-ヒドロキシ-2 - [(1R) - 1-フェニルエチル] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタ-5-エン-3-カルボキシレートの製造

エチル (1S, 3S, 4R) - 2 - [(1R) - 1-フェニルエチル] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタ-5-エン-3-カルボキシレート (85.5 g) の THF (500 mL) 溶液に 1.0 mol/L ボラン-THF 錯体 (300 mL) を 0~5℃ にて滴下し、室温で終夜攪拌した。反応液に 3 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (62 mL) と 30% 過酸化水素水 (62 mL) を氷冷下に加え、30分攪拌した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて1時間攪拌した。反応液に酢酸エチル/クロロホルムを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (59.4 g) を得た。

ル)により精製し、表題化合物の粗生成物 (51.7 g)を得た。

LC-MS; $[M+H]^+ 304.2 / R_t (\text{分}) 0.53$ (分析条件A)

【0283】

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

上記工程 c) で得られた粗生成物 (51.7 g) のエタノール (500 mL) 溶液に 10% 水酸化パラジウム (10.2 g) を加え、加圧水素ガス雰囲気下 (0.3 - 0.4 MPa)、室温で 6 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) により精製し、表題化合物であるエチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボキシレート (19.0 g) を得た。

LC-MS; $[M+H]^+ 200.2 / R_t (\text{分}) 0.27$ (分析条件A)

【0284】

e) (1S, 3S, 4S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボン酸 (参考例 38) の製造

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

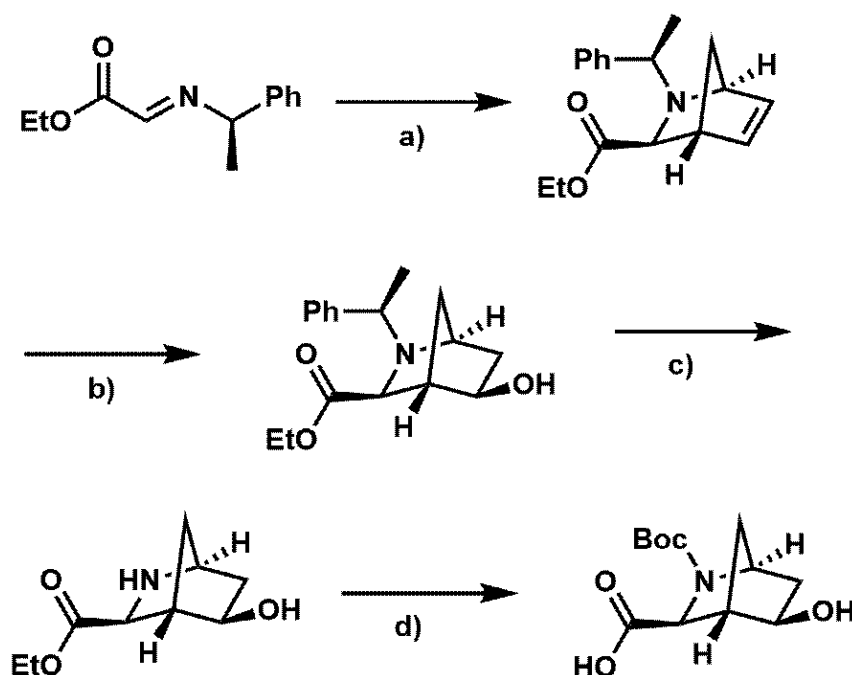
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 12.55 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 3.96-3.81 (3H, m), 2.09-1.69 (4H, m), 1.59-1.49 (1H, m), 1.36 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.29-1.17 (2H, m).

【0285】

参考例 39:

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

【化 40】



参考例39

【0286】

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

エチル (2E) - { [(1R) - 1 - フェニルエチル] イミノ } アセテート (12.0 g) とシクロペンタジエン (4.92 mL) を用い、参考例38の工程b)に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (10.8 g) を得た。

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

【0287】

b) エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボキシレートの製造

エチル (1S, 3S, 4R) - 2 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプター - 5 - エン - 3 - カルボキシレート (10.8 g) を用い、参考例38の工程c)に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (7.49 g) を得た。

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

【0288】

c) エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボキシレートの製造

エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - [(1R) - 1 - フェニルエチル] - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (7.49 g) を用い、参考例38の工程d)に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (2.89 g) を得た。

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

【0289】

d) (1S, 3S, 4S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボン酸 (参考例39) の製造

エチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 3 - カルボキシレート (2.88 g) を用い、参考例38の工程e)に記載の方法と同様の方法により、表題化合物 (980 mg) を得た。

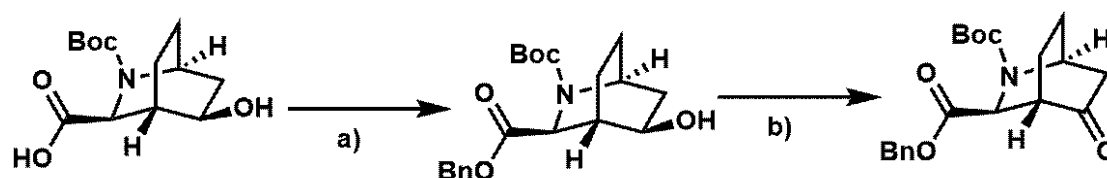
¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.99 (1H, br s), 4.11-3.95 (1H, m), 3.95-3.82 (1H, m), 3.48-3.40 (1H, m), 2.41-2.31 (1H, m), 1.90-1.75 (1H, m), 1.69-1.49 (2H, m), 1.45-1.19 (10H, m).

【0290】

参考例40:

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

【化41】



参考例38

参考例40

【0291】

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

(1S, 3S, 4S, 5R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル) - 5 - ヒドロキシ - 2 - アザビシクロ [2.2.2] オクタン - 3 - カルボン酸 (28.0 g) と炭酸カリウム (28.5 g) のアセトニトリル (300 mL) 溶液に室温で臭化ベンジル (12.3 mL) を加え、終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に水を加え、酢酸エチルで

抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、表題化合物（33.1 g）を得た。

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

【0292】

b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (参考例40) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (33.0 g) のジクロロメタン (400 mL) 溶液に室温で Dess-Martin 試薬 (46.5 g) を加え、室温で終夜攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）により精製し、表題化合物の粗生成物 (33.8 g) を得た。

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

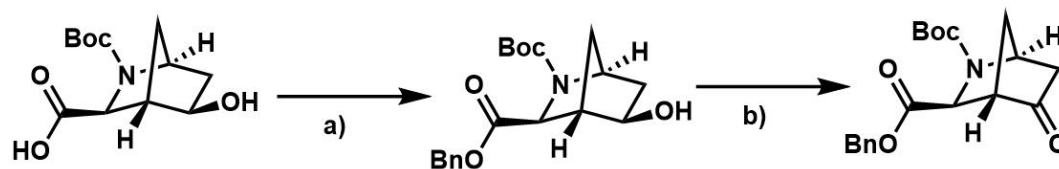
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.38-7.28 (5H, m), 5.33-5.05 (2H, m), 4.66-4.42 (2H, m), 2.80-2.69 (1H, m), 2.59-2.45 (1H, m), 2.36-2.16 (2H, m), 1.82-1.62 (3H, m), 1.45 (2.5H, s), 1.31 (6.5H, s).

【0293】

参考例41:

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

【化42】



参考例39

参考例41

【0294】

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

(1S, 3S, 4S, 5R) - 2-(tert-ブトキシカルボニル) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボン酸 (1.5 g) を用い、参考例40の工程a)と同様の方法にて、表題化合物 (1.73 g) を得た。

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

【0295】

b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (参考例41) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.73 g) を用い、参考例40の工程b)と同様の方法にて、表題化合物 (1.40 g) を得た。

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

【0296】

参考例42:

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

10

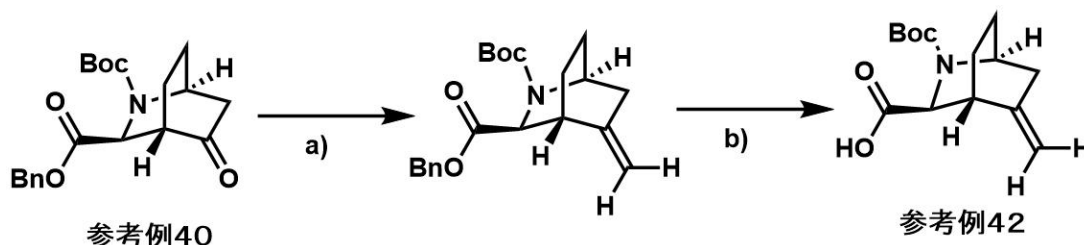
20

30

40

50

【化 4 3】



【0297】

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

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (3.0 g) の THF (30 mL) 溶液に、室温下、ペタシス試薬 (5% THF / トルエン溶液、35 g) を加え、95℃で5時間攪拌した。室温に戻し、ペタシス試薬 (5% THF / トルエン溶液、10 g) を追加し、130℃で加熱還流した。放冷後、ジエチルエーテルを加え、析出した橙色固体を濾去し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、表題化合物 (1.9 g) を得た。

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

【0298】

b) (1S, 3S, 4R) - 2-(tert-ブトキシカルボニル) - 5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボン酸 (参考例42) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) - 5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.9 g) のメタノール (60 mL) 溶液に、5 mol / L 水酸化ナトリウム水溶液 (5.1 mL) を加え、50℃で5時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、1 mol / L 塩酸を加えて中和し、クロロホルムで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) により精製し、表題化合物 (0.99 g) を得た。

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

【0299】

参考例43:

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

10

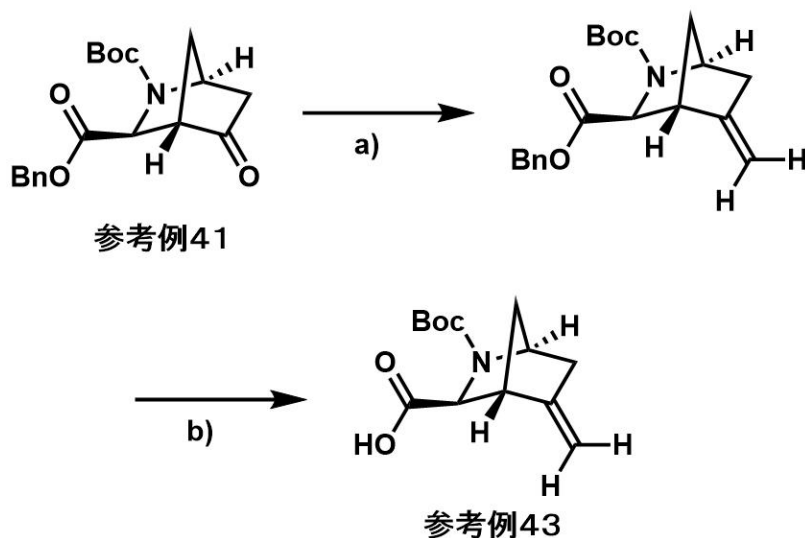
20

30

40

50

【化 4 4】



10

【0300】

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

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.40 g) を用い、参考例 42 の工程 a) と同様の方法にて、表題化合物 (1.10 g) を得た。

20

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

【0301】

b) (1S, 3S, 4R) - 2-(tert-ブトキシカルボニル) - 5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-3-カルボン酸 (参考例 43) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R) - 5-メチリデン-2-アザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.10 g) を用い、参考例 42 の工程 b) と同様の方法にて、表題化合物 (0.69 g) を得た。

30

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

【0302】

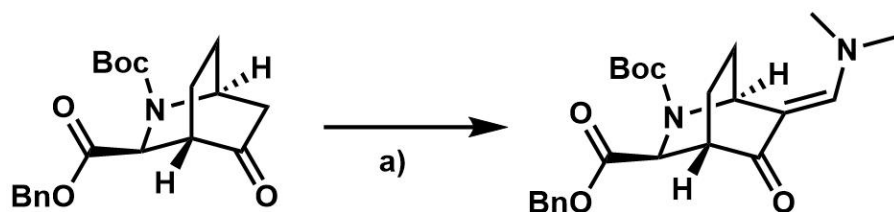
参考例 44:

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) - 6-(シクロプロピルメチリデン) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート

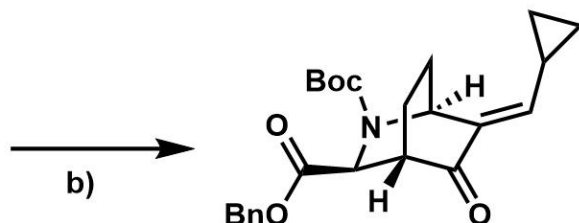
40

50

【化 4 5】



参考例40



参考例44

【0303】

a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) - 6- [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (33.8 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (180 mL) 溶液にBredereck試薬 (32.8 g) を加え、100℃で2時間加熱攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物の粗生成物 (39.0 g) を得た。

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

【0304】

b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) - 6- (シクロプロピルメチリデン) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (参考例44) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) - 6- [(ジメチルアミノ) メチリデン] - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (39.0 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液を0℃に冷却し、シクロプロピルマグネシウムブロミド (0.5 mol/L テトラヒドロフラン溶液、245 mL) を滴下し、室温で6時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸ナトリウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (32.3 g) を得た。

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

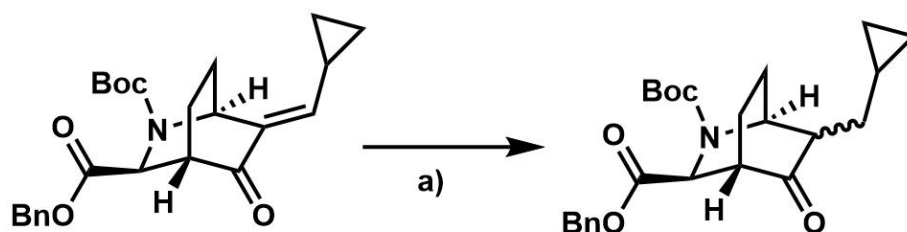
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 7.39-7.27 (5H, m), 5.91 (1H, t, $J = 11.0$ Hz), 5.38-5.04 (3H, m), 4.50-4.36 (1H, m), 2.90-2.76 (1H, m), 2.37-2.22 (1H, m), 1.82-1.59 (4H, m), 1.44 (3H, s), 1.31 (6H, s), 1.09-0.95 (2H, m), 0.73-0.58 (2H, m).

【0305】

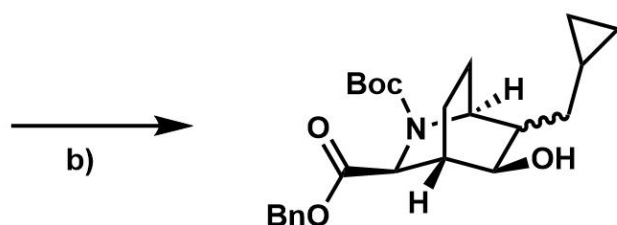
参考例45:

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

【化 4 6】



参考例44



参考例45

【0306】

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

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 6E) - 6 - (シクロプロピルメチリデン) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (32.3 g) のテトラヒドロフラン (300 mL) 溶液に、銅 (I) ヒドリド (トリフェニルホスフィン) ヘキサマー (38.5 g) を加え、室温で12時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、立体異性体混合物として表題化合物 (23.2 g) を得た。

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

【0307】

b) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (参考例45) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S) - 6 - (シクロプロピルメチル) - 5-オキソ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (23.2 g) のメタノール (200 mL) 溶液を0℃に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム (2.12 g) を加え、1時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (10.2 g) を得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 416.1 / Rt (分) 1.01 (分析条件A)

【0308】

参考例46:

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

10

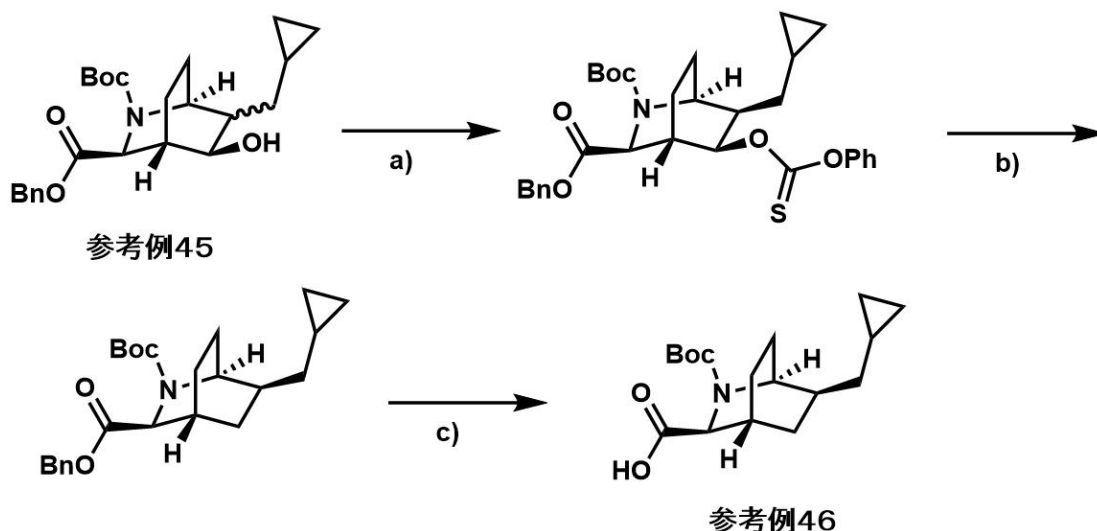
20

30

40

50

【化 4 7】



【0309】

a) 3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6- (シクロプロピルメチル) - 5- [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレートの製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R) - 6- (シクロプロピルメチル) - 5-ヒドロキシ-2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (7.3 g) のアセトニトリル (50 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、4- (ジメチルアミノ) ピリジン (8.6 g) とフェニル クロロチオノホルメート (4.74 mL) を加え、50℃ で 12 時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6- (シクロプロピルメチル) - 5- [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.80 g) を得た。

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

【0310】

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

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4S, 5R, 6R) - 6- (シクロプロピルメチル) - 5- [(フェノキシカルボノチオイル) オキシ] - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-2, 3-ジカルボキシレート (1.80 g) のトルエン (50 mL) 溶液を 0℃ に冷却し、トリス (トリメチルシリル) シラン (5.03 mL) と 2, 2'-アゾビス (2-メチルプロピオニトリル) (0.11 g) を加え、50℃ で 5 時間加熱撹拌した。反応液を室温に冷却した後、飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層に硫酸マグネシウムを加えて乾燥し、濾去後、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (0.80 g) を得た。

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

【0311】

c) (1S, 3S, 4R, 6S) - 2- (tert-ブトキシカルボニル) - 6- (シクロプロピルメチル) - 2-アザビシクロ [2.2.2] オクタン-3-カルボン酸 (参考例 46) の製造

3-ベンジル 2-tert-ブチル (1S, 3S, 4R, 6S)-6-(シクロプロピルメチル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2,3-ジカルボキシレート (5.50g) を用い、参考例42の工程b)と同様の方法にて、表題化合物 (3.90g) を得た。

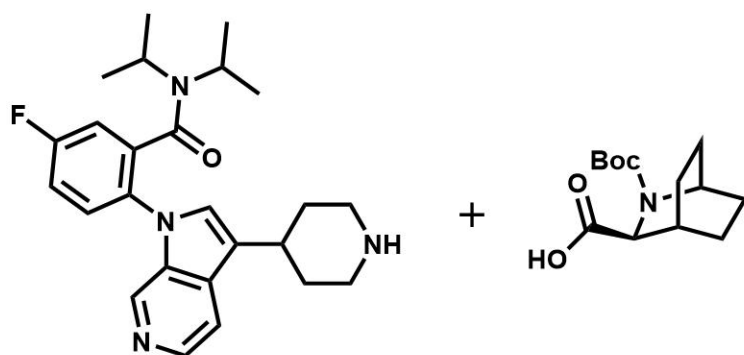
LC-MS; $[M+H]^+$ 310.2 / Rt (分) 1.02 (分析条件A)

【0312】

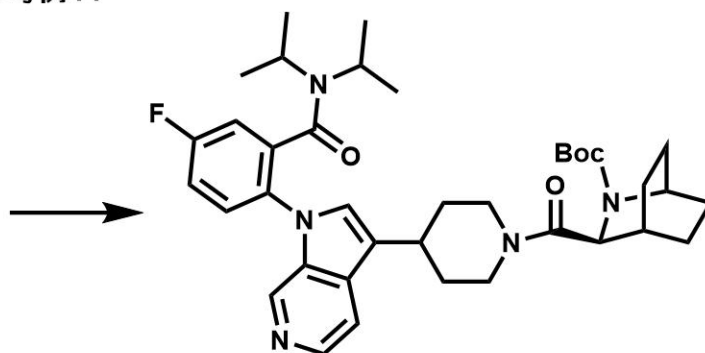
参考例47:

tert-ブチル (3S)-3-[4-(1-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェニル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボニル]-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-カルボキシレート

【化48】



参考例17



参考例47

参考例17で得られた5-フルオロ-2-[3-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド (150mg) の塩化メチレン (5.00mL) 溶液に、購入可能な (1S, 3S, 4R)-2-(tert-ブトキシカルボニル)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボン酸 (109mg)、HATU (270mg)、及びトリエチルアミン (0.25mL) を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムにより乾燥した後、これを濾去し、溶媒を減圧留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (245mg) を得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 660.55 / Rt (分) 0.970 (分析条件A)

【0313】

参考例48~72:

対応する原料化合物を用いて参考例47に記載の方法と同様の方法により、下記表に示す参考例48~76の化合物を得た。

10

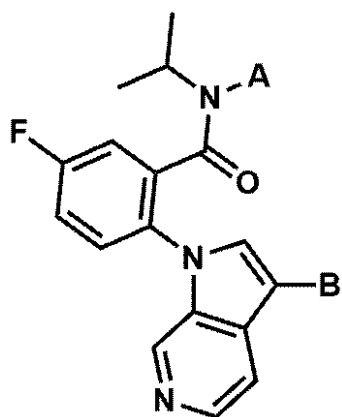
20

30

40

50

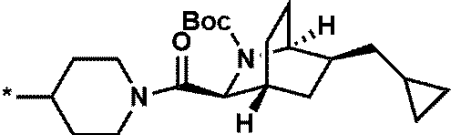
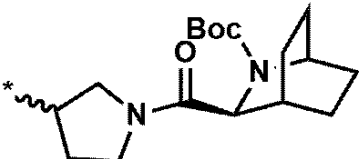
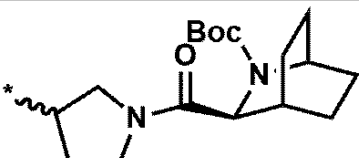
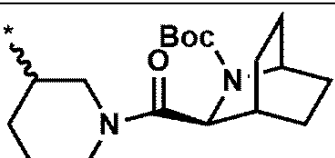
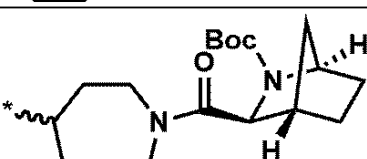
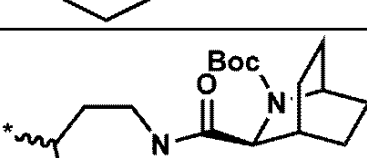
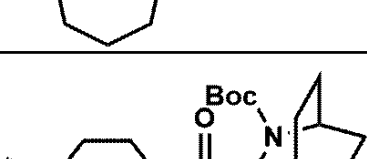
【化 4 9】



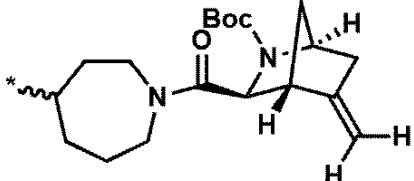
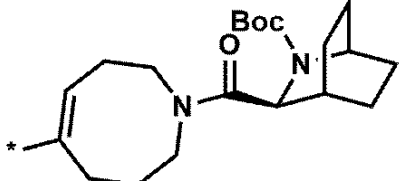
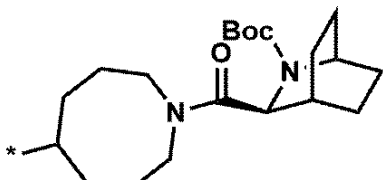
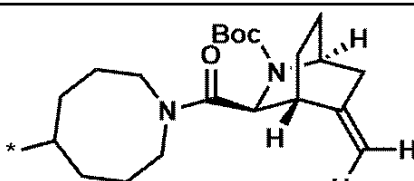
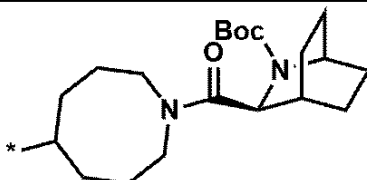
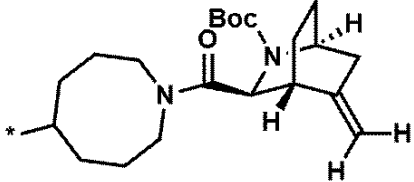
【表 5 - 1】

参考例	A	B	LC-MS ; [M+H] ⁺ 又は[M+2H] ²⁺ 保持時間 (分) 分析条件
48	Me		630.49 / 0.829 / 分析条件A
49	i-Pr		658.55 / 0.816 / 分析条件A
50	Me		632.6 / 0.822 / 分析条件A
51	i-Pr		672.5 / 0.922 / 分析条件A

【表 5 - 2】

52	i-Pr		714.8 / 1.088 / 分析条件A
53	Me		618.49 / 0.831 / 分析条件A
54	i-Pr		646.60 / 0.993 / 分析条件A
55	Me		646.7 / 0.856 / 分析条件A
56	Me		632.6 / 0.794 / 分析条件A
57	Me		646.8 / 0.787 / 分析条件A
58	Me		664.8 / 0.738 / 分析条件A

【表 5 - 3】

59	Me		644.5 / 0.768 / 分析条件A
60	i-Pr		686.7 / 0.951 / 分析条件A
61	Me		660.55 / 1.032 / 分析条件A
62	Me		672.7 / 0.982 / 分析条件A
63	i-Pr		688.7 / 0.871 / 分析条件A
64	i-Pr		700.67 / 1.163 / 分析条件A

10

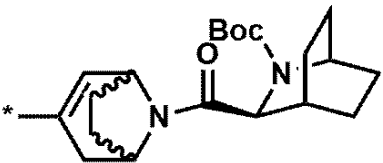
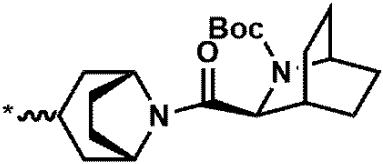
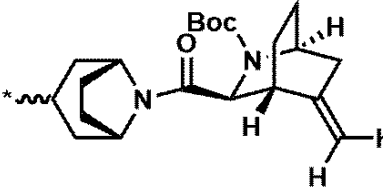
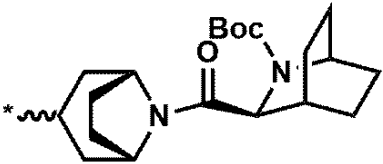
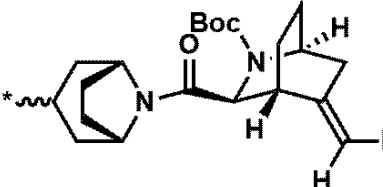
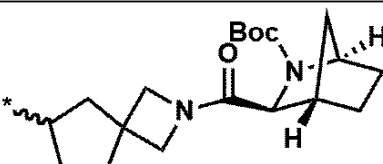
20

30

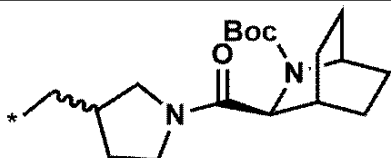
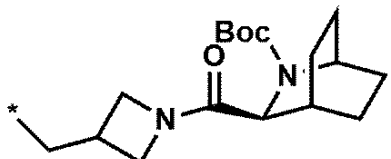
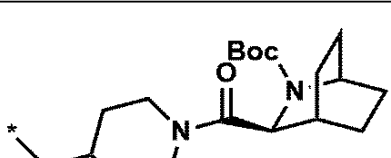
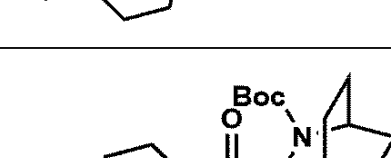
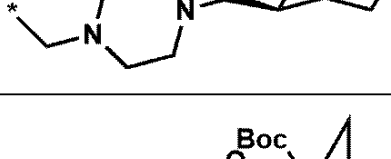
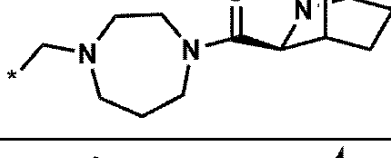
40

50

【表 5 - 4】

65	i-Pr		684.7 / 0.877 / 分析条件A
66	Me		658.6 / 0.863 / 分析条件A
67	Me		671.61 / 0.786 / 分析条件A
68	i-Pr		686.60 / 1.013 / 分析条件A
69	i-Pr		698.72 / 0.843 / 分析条件A
70	Me		644.8 / 0.735 / 分析条件A

【表 5 - 5】

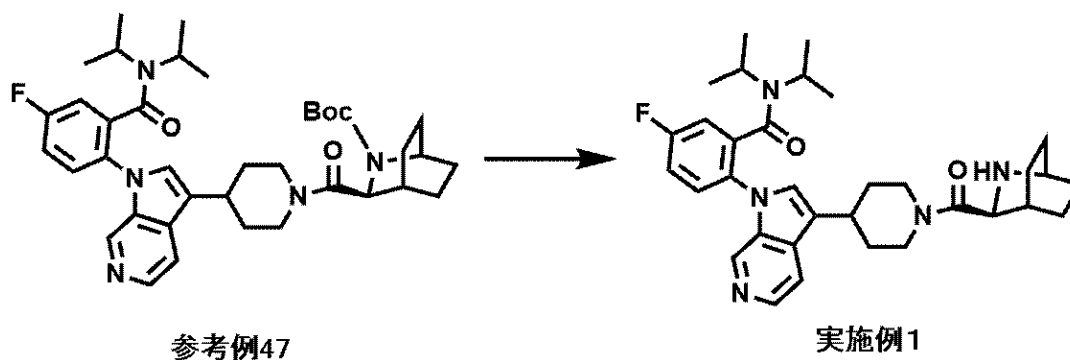
71	Me		632.40/0.753/分析条件A
72	Me		618.7/0.707/分析条件A
73	Me		645.9/0.878/分析条件A
74	Me		647.2/0.626/分析条件A
75	Me		331.4/0.942/分析条件A
76	Me		646.7/0.856/分析条件A

【0314】

実施例1:

2-(3-{1-[(3S)-2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-3-カルボニル]ピペリジン-4-イル}-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

【化50】



参考例47で得られたtert-ブチル(3S)-3-[4-(1-{2-[ジ(プロパン-2-イル)カルバモイル]-4-フルオロフェニル]-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル)-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド]

c] ピリジン-3-イル) ピペリジン-1-カルボニル] -2-アザビシクロ[2.2.2] オクタン-2-カルボキシレート (245 mg) のジクロロメタン (5.00 mL) 溶液に、TFA (2.00 mL) を室温に加え、室温下1時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をアミンシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製し表題化合物 (171 mg) を得た。

LC-MS; $[M+H]^+$ 560 / Rt (分) 1.443 (分析条件B)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.64 (1H, s), 8.23 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.75-7.68 (2H, m), 7.52-7.41 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 4.61 (1H, d, $J = 11.6$ Hz), 3.98-3.88 (2H, m), 3.51-3.11 (3H, m), 2.88-2.80 (2H, m), 2.18-1.99 (2H, m), 1.88-1.27 (15H, m), 1.01-0.92 (6H, m), 0.22 (3H, d, $J = 4.3$ Hz).

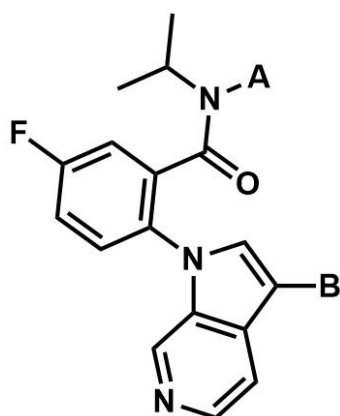
10

【0315】

実施例2～30:

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2～30の化合物を得た。

【化51】



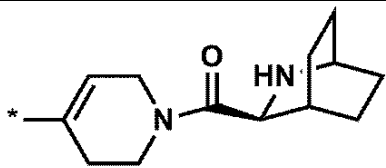
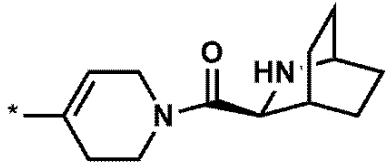
20

30

40

50

【表 6 - 1】

実施例	A	B	LC-MS ; $[M+H]^+$ 又は $[M+2H]^{2+}$ 保持時間 (分) 分析条件 $^1\text{H-NMR}$
2	Me		266.14 / 0.494 / 分析条件A
3	i-Pr		558 / 1.460 / 分析条件B $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 8.64 (1H, s), 8.27 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.95–7.88 (1H, m), 7.79–7.72 (1H, m), 7.69–7.62 (1H, m), 7.54–7.40 (2H, m), 6.39–6.26 (1H, m), 4.35–4.08 (2H, m), 3.95 (1H, d, $J = 16.5$ Hz), 3.71–3.58 (2H, m), 3.51–3.16 (3H, m), 2.84 (1H, s), 2.63–2.41 (2H, m), 1.90–1.38 (8H, m), 1.36 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 0.96 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 0.92–0.77 (3H, m), 0.27–0.09 (3H, m).

10

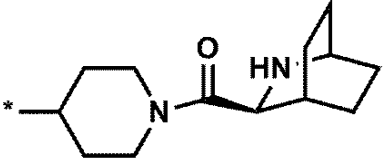
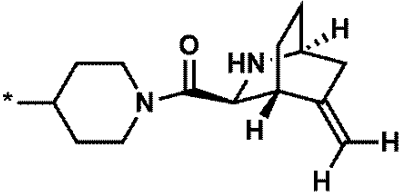
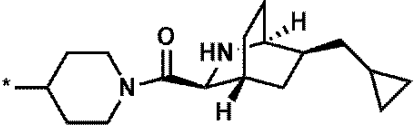
20

30

40

50

【表 6 - 2】

4	Me		266.69/0.530/分析条件A $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ: 8.65–8.51 (1H, m), 8.24–8.18 (1H, m), 7.78–7.65 (2H, m), 7.54–7.44 (2H, m), 7.38–7.31 (1H, m), 4.65–4.49 (1H, m), 3.98–3.83 (2H, m), 3.51–3.09 (2H, m), 2.89–2.76 (2H, m), 2.58–2.33 (3H, m), 2.13–1.95 (2H, m), 1.87–1.33 (12H, m), 1.03–0.89 (3H, m), 0.58–0.08 (3H, m).
5	i-Pr		286.8/0.599/分析条件A $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ: 8.64–8.58 (1H, m), 8.25–8.16 (1H, m), 7.74–7.65 (2H, m), 7.50–7.32 (3H, m), 5.00–4.53 (3H, m), 3.93 (1H, s), 3.87–3.73 (1H, m), 3.53–3.09 (5H, m), 3.05 (1H, s), 2.89–2.74 (1H, m), 2.44–2.23 (2H, m), 2.23–1.94 (2H, m), 1.81–1.39 (6H, m), 1.36 (3H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.01–0.85 (6H, m), 0.31–0.14 (3H, m).
6	i-Pr		614/1.555/分析条件B $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) δ: 8.62 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.70 (2H, dd, $J = 26.3, 13.1$ Hz), 7.49–7.39 (2H, m), 7.35 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 4.65–4.53 (1H, m), 3.98–3.84 (2H, m), 3.49–3.08 (3H, m), 2.85–2.74 (1H, m), 2.71 (1H, s), 2.17–1.95 (4H, m), 1.76–1.21 (12H, m), 1.19–1.02 (2H, m), 1.00–0.85 (6H, m), 0.75–0.63 (1H, m), 0.45–0.36 (2H, m), 0.25–0.15 (3H, m), 0.10–0.03 (2H, m).

10

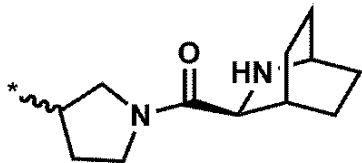
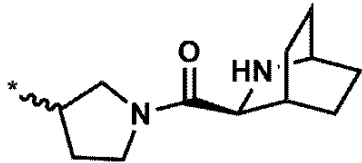
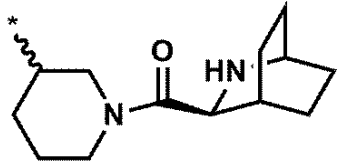
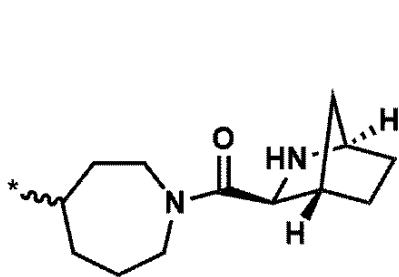
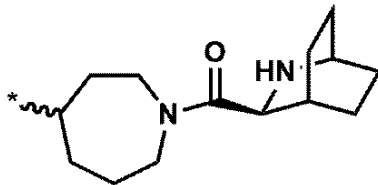
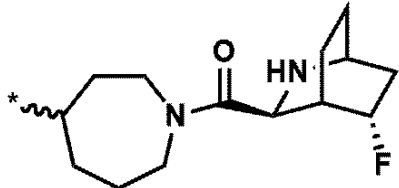
20

30

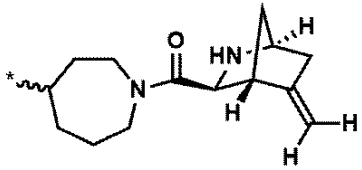
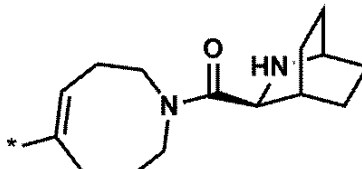
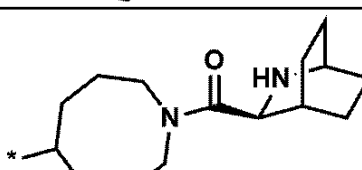
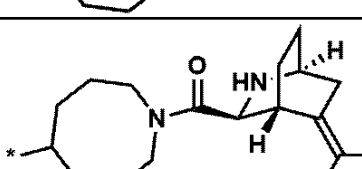
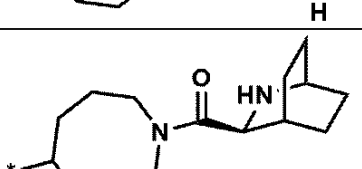
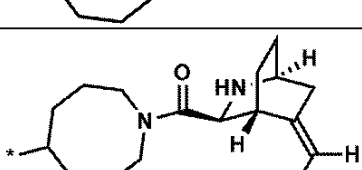
40

50

【表 6 - 3】

7	Me		260.19/0.533/分析条件A
8	i-Pr		240.08/0.813/分析条件A
9	Me		266.63/0.524/分析条件A
10	Me		532.4/0.477/分析条件A 1H-NMR (CDCl3) δ : 8.71-8.62 (1H, m), 8.34-8.26 (1H, m), 7.57-7.45 (2H, m), 7.33-7.15 (3H, m), 4.69-4.05 (1H, m), 3.88-3.57 (4H, m), 3.51-2.93 (3H, m), 2.71-2.53 (2H, m), 2.37-2.21 (2H, m), 2.20-1.52 (10H, m), 1.42-1.33 (1H, m), 1.09-0.88 (2H, m), 0.63-0.04 (3H, m).
11	Me		273.8/0.480/分析条件A
12	Me		282.8/0.479/分析条件A

【表 6 - 4】

13	Me		272.8/0.482/分析条件A 1H-NMR (CDCl3) δ : 8.70-8.60 (1H, m), 8.34-8.20 (1H, m), 7.56-7.43 (2H, m), 7.35-7.14 (3H, m), 5.19-5.08 (1H, m), 4.94-4.86 (1H, m), 4.67-4.50 (1H, m), 4.19-3.91 (2H, m), 3.81-3.35 (3H, m), 3.11-2.84 (4H, m), 2.70-2.61 (2H, m), 2.41-1.49 (10H, m), 1.09-0.86 (3H, m), 0.60-0.07 (3H, m).
14	i-Pr		586.35/1.445/分析条件B
15	Me		560/1.50/分析条件B
16	Me		572/1.408/分析条件B
17	i-Pr		588/1.50/分析条件B
18	i-Pr		600/1.496/分析条件B

10

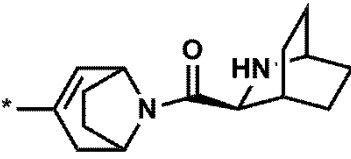
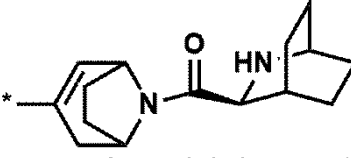
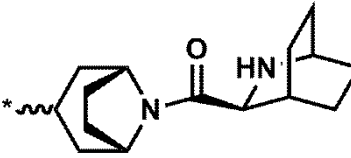
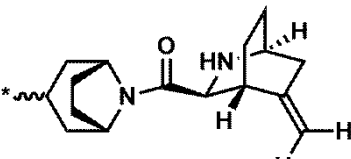
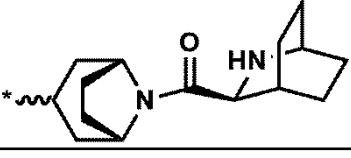
20

30

40

50

【表 6 - 5】

19a	i-Pr	 (本化合物は、架橋部分の立体異性体の一つである)	584.35/1.446/分析条件B ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 8.67 (1H, m), 8.34 (1H, m), 7.84-7.64 (1H, m), 7.62-7.41 (2H, m), 7.23 (1H, m), 7.13 (1H, m), 6.58 and 6.46 (total 1H, each m), 5.21 and 4.86 (total 1H, each br s), 4.41 (1H, m), 4.00 (1H, m), 3.64 (0.7H, m), 3.38 (1H, m), 3.28-2.89 (total 3.3H, br m), 2.57-1.34 (total 12H, m), 1.31-1.02 (total 7H, each m), 0.93 (3H, m), 0.05 (3H, m).
19b	i-Pr	 (本化合物は、架橋部分の立体異性体の一つである)	584.35/1.436/分析条件B
20	Me		279.8/0.614/分析条件A ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 8.66-8.51 (1H, m), 8.25-8.17 (1H, m), 7.78-7.57 (2H, m), 7.55-7.27 (3H, m), 4.81-4.50 (1H, m), 4.42-4.21 (1H, m), 3.88-3.74 (1H, m), 3.56-3.36 (2H, m), 2.88-2.78 (1H, m), 2.58-2.53 (2H, m), 2.41-2.31 (2H, m), 2.11-1.34 (16H, m), 1.07-0.89 (3H, m), 0.57-0.10 (3H, m).
21	Me		286.5/0.532/分析条件A
22	i-Pr		586/1.51/分析条件B

10

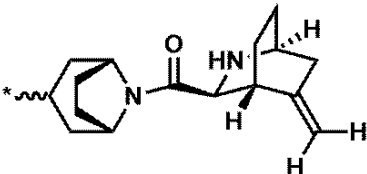
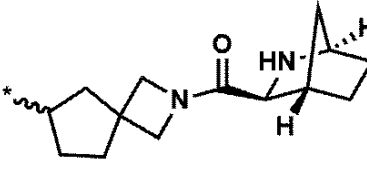
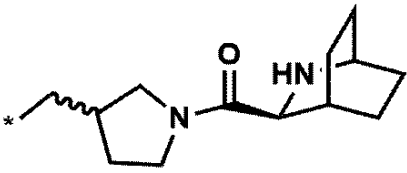
20

30

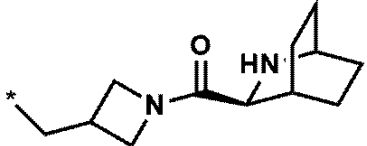
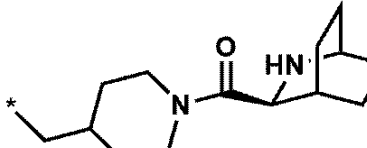
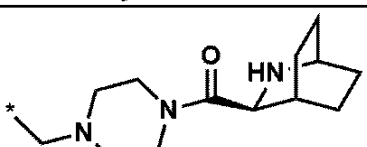
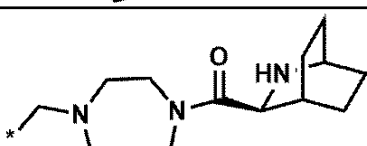
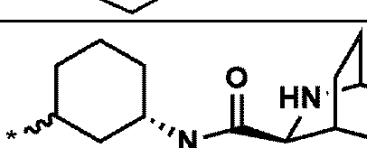
40

50

【表 6 - 6】

23	i-Pr		300.54/0.638/分析条件A
24	Me		272.84/0.486/分析条件A 1H-NMR (CDCl3) δ : 8.63–8.58 (1H, m), 8.27–8.20 (1H, m), 7.51–7.40 (2H, m), 7.25–7.09 (3H, m), 4.65–3.82 (4H, m), 3.74 (1H, s), 3.50–3.21 (2H, m), 2.65–2.57 (2H, m), 2.54–2.45 (1H, m), 2.42–2.29 (1H, m), 2.26–2.11 (3H, m), 2.11–1.84 (4H, m), 1.84–1.39 (5H, m), 1.34–1.25 (1H, m), 1.07–0.81 (3H, m), 0.61–0.05 (3H, m).
25	Me		267.60/0.424/分析条件A 1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.50–8.36 (1H, m), 8.10–8.02 (1H, m), 7.61–7.47 (2H, m), 7.40–7.19 (3H, m), 3.61–3.39 (3H, m), 3.39–3.20 (4H, m), 2.80–2.55 (3H, m), 2.50–2.36 (2H, m), 2.24–2.15 (1H, m), 1.90–1.13 (11H, m), 0.88–0.68 (3H, m), 0.42–0.08 (3H, m).

【表 6 - 7】

26	Me		259.5 / 0.836 / 分析条件A
27	Me		273.6 / 0.623 / 分析条件A
28	Me		274.1 / 0.487 / 分析条件A
29	Me		281.1 / 0.687 / 分析条件A
30	Me		273.7 / 0.549 / 分析条件A

【 0 3 1 6 】

試験例

試験例 1：細胞増殖抑制実験

MV 4 ; 1 1 細胞をアメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) より入手した。本細胞は、10%ウシ胎児血清、1%ペニシリン／ストレプトマイシン含有RPMI 1640培地にて、37℃、5%CO₂存在下で培養した。

96ウェルプレートに1ウェルあたり2000個の細胞を播種して、DMSOの終濃度が0.1%となるように評価化合物を添加し、7日間培養した。培養終了後、PrestoBlue (登録商標) Cell Viability Reagent (Invitrogen、A13261) を用いて、細胞生存率を計算した。生存率曲線より、細胞増殖の抑制率が50%を示す評価化合物の濃度に相当するIC₅₀値を算出した。

【 0 3 1 7 】

試験例 1 の評価結果を下表に示す。

10

20

30

40

50

【表 7】

実施例	MV4 ; 11 IC ₅₀ (μM)	実施例	MV4 ; 11 IC ₅₀ (μM)	実施例	MV4 ; 11 IC ₅₀ (μM)
1	0.26	12	<0.030	22	0.064
2	0.53	13	0.13	23	0.28
3	0.036	14	2.2	24	0.058
4	0.073	15	0.42	25	0.029
5	0.035	16	0.24	26	1.7
6	<0.0030	17	0.83	27	0.78
7	0.052	18	0.73	28	3.2
8	0.024	19a	<0.030	29	2.9
9	1.7	19b	0.14	30	0.55
10	0.089	20	0.085		
11	<0.030	21	0.43		

【0318】

上表に表すように、実施例 3、4、5、6、7、8、10、11、12、19、20、22、24 及び 25 の化合物は、強力な細胞増殖抑制効果を示した。

【0319】

試験例 2：hERG 阻害試験

培養した hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) 遺伝子安定発現 CHO 細胞株細胞に、DMSO 終濃度が 0.0135～0.5% となるように被験物質を添加した。その hERG 電流を QPatch HT (Sophion 社) を用いて測定し、各被験物質が hERG 電流を 50% 抑制する濃度 (IC₅₀ 値; μM) を算出した。

【0320】

実施例で得られた化合物について、試験例 2 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 2 で得られた hERG 電流を 50% 抑制する化合物濃度を、試験例 1 で得られた MV4 ; 11 細胞の増殖抑制率が 50% を示す化合物濃度で割った値を、hERG / MV4 ; 11 として算出した。結果について下表に示す。

10

20

30

40

50

【表 8】

実施例	hERG IC ₅₀ (μM)	hERG/MV4 ; 11	実施例	hERG IC ₅₀ (μM)	hERG/MV4 ; 11
1	30	114	17	3.0	3.6
2	54	102	18	—	—
3	18	489	19 a	6.0	>200
4	>100	>1370	19 b	4.5	32
5	21	589	20	32	373
6	<2.7	—	21	—	—
7	40	775	22	5.8	91
8	9.7	404	23	—	—
9	37	22	24	67	1157
10	55	621	25	9.7	334
11	39	>1287	26	>100	>59
12	32	>1050	27	>100	>128
13	26	198	28	>100	>31
14	3.2	1.5	29	>100	>34
15	17	40	30	7.3	13
16	—	—			

【0321】

上表に表すように、実施例 1、2、3、4、5、7、8、10、11、12、13、19、20、24、25、及び 27 の化合物は、MV4 ; 11 細胞の増殖抑制率が 50 % を示す化合物濃度と hERG 電流を 50 % 抑制する化合物濃度とに 100 倍以上の乖離幅を有することが示された。特に、実施例 4、11、12 及び 24 の化合物は RS4 ; 11 細胞の増殖抑制率が 50 % を示す化合物濃度と hERG 電流を 50 % 抑制する化合物濃度とに 1000 倍以上の良好な乖離幅を有することが示された。

【産業上の利用可能性】

【0322】

本発明の化合物は、MLL 融合タンパクと menin の結合を阻害することにより抗がん作用を発揮することができる。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/496
A 6 1 K	31/551 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/551
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
		A 6 1 P	35/02

東京都中央区京橋1丁目13番1号 大日本住友製薬株式会社内

(72)発明者 坂 仁志

大阪府大阪市此花区春日出中3丁目1番98号 大日本住友製薬株式会社内

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

国際公開第18／053267 (WO, A1)
国際公開第17／112768 (WO, A1)
国際公開第18／106818 (WO, A1)
国際公開第18／050686 (WO, A1)
国際公開第19／189732 (WO, A1)
国際公開第20／032105 (WO, A1)
国際公開第20／045334 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)