(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年12月3日(03.12.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/241749 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 39/395 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) *A61K 31/4245* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/021108

(22) 国際出願日： 2020年5月28日(28.05.2020)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2019-100136 2019年5月29日(29.05.2019) JP

(71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社 **(TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町１－２７ Tokyo (JP).

(72) 発明者: 上野 裕之 **(UENO Hiroyuki)**; 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 月岡 清夏 **(TSUKIOKA Sayaka)**; 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 **(HIRAKI & ASSOCIATES)**; 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目５－１ 愛宕グリーンヒルズＭＯＲＩタワー３２階 Tokyo (JP).

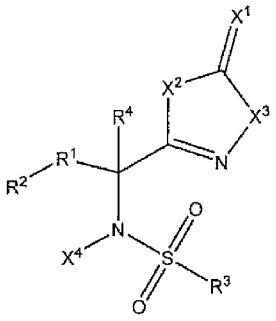
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類：
一 国際調査報告（条約第21条(3)）

(54) Title: COMBINATION CANCER THERAPY USING SULFONAMIDE COMPOUND AND IMMUNOMODULATORY

(54) 発明の名称： スルホンアミド化合物と免疫調節剤を用いるがん併用療法



(I)

(57) Abstract: Provided is a method for enhancing the anti-tumor effect of a ribonucleotide reductase (RNR) inhibiting compound. A pharmaceutical composition for treating and/or preventing a tumor, which contains a sulfonamide compound represented by formula (I) or a salt thereof and can be used in combination with an immune checkpoint molecule modulator.

(57) 要約：リボヌクレオチドリダクターゼ（ＲＮＲ）阻害化合物による抗腫瘍効果の増強方法を提供する。 下記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防のための医薬組成物。

WO 2020/241749 A1

明　細　書

発明の名称 ：

スルホンアミド化合物と免疫調節剤を用いるがん併用療法

技術分野

[0001] 本開示は抗腫瘍剤に関し、より詳細には、免疫チェックポイント分子調節剤と併用されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] リボヌクレオチドリダクターゼ（以下、ＲＮＲともいう）は、大サブユニットＭ１と小サブユニットＭ２のヘテロオリゴマーから構成され、両者の発現が酵素活性に必要とされる。ＲＮＲはリボヌクレオシド　５’－ジホスフェート（以下、ＮＤＰともいう）を基質として認識し、２’－デオキシリボヌクレオシド　５’－ジホスフェート（以下、ｄＮＤＰともいう）へと還元する反応を触媒する。ＲＮＲはｄｅ　ｎｏｖｏ　ｄＮＴＰ合成経路における律速となる酵素であることから、ＲＮＲはＤＮＡ合成及び修復に必須の役割を果たしている（非特許文献１）。

[0003] ＲＮＲの酵素活性は細胞の増殖と密接に関連しており、特に癌において酵素活性が高いという報告がある（非特許文献２）。実際に、様々なタイプの固形癌や血液癌において、ＲＮＲのサブユニットの一つであるＭ２の過剰発現やその予後との相関が数多く報告されている（非特許文献３，４）。また、いくつかの癌種由来の細胞株や非臨床モデルにおいて、ＲＮＲを阻害することによる細胞増殖阻害、ｉｎ　ｖｉｖｏでの抗腫瘍効果が報告されており（非特許文献５，６）、ＲＮＲが癌治療の重要な標的分子の１つであることが強く示唆されている。

[0004] 従来、ＲＮＲ阻害活性を有する化合物としては、ヒドロキシウレア（以下、ＨＵともいう）、及び３－アミノピリジン－２－カルボキサアルデヒドチオセミカルバゾン（以下、３－ＡＰともいう）が知られている。これらの

化合物は、本開示に係るスルホンアミド化合物と構造が異なる。ＨＵは臨床で３０年以上に渡って使用されてきたが、ＲＮＲ阻害活性が非常に弱くその効果は限られている（非特許文献７）。また、ＨＵの使用に対する耐性も課題とされている（非特許文献８）。他方、３－ＡＰは金属イオンにキレート可能な構造を有しており、主に鉄イオンにキレートすることでＲＮＲを阻害するとされている（非特許文献９）。しかしながら、３－ＡＰは他の様々な鉄イオン要求性タンパク質へのオフターゲット作用が示唆されており、臨床においては、低酸素症、呼吸困難、メトヘモグロビン血症等の副作用を引き起こすことが知られている（非特許文献１０）。

そのため、より優れたＲＮＲ阻害活性及び金属イオンにキレートしない構造を有し、ＲＮＲに関連する疾患、例えば腫瘍に対して有用なＲＮＲ阻害剤の開発が強く望まれている。

[0005] 一方、新しい癌治療法の一つとして、癌免疫療法の開発が進められている。

適応的免疫反応の活性化は、抗原ペプチド－ＭＨＣ ｃｏｍｐｌｅｘとＴ細胞受容体（ＴＣＲ）の結合により始まる。この結合はさらに共刺激分子であるＢ７ ｆａｍｉｌｙとそのレセプターであるＣＤ２８ ｆａｍｉｌｙ間の結合によるｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎ或いはｃｏｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎによって規定される。すなわち、Ｔ細胞が抗原特異的に活性化するためには、２つの特徴的なシグナル伝達イベントを必要とし、Ｂ７ ｆａｍｉｌｙからの共刺激を受けずに抗原刺激のみを受けたＴ細胞は不応答状態（ａｎｅｒｇｙ）となり、免疫寛容が誘導される。

[0006] 癌細胞はこのしくみを利用し、抗原特異的なＴ細胞の活性化を抑制することで、免疫監視機構から逃避し、増殖し続ける。そのため、Ｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｉｏｎの強化やＣｏｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎのブロックにより癌患者の生体内における抗腫瘍免疫応答を誘導させ、腫瘍の免疫逃避を制御することは癌治療に有効であると考えられ、Ｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｙ分子（刺激性の共刺激分子）或いはＣｏｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ分子（抑制性の共刺激分

子）を標的とした癌免疫療法が種々提案されている（非特許文献１１）。例えば、ＰＤ－１とそのリガンド（ＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２）の結合を阻害することによりＴ細胞を活性化する免疫チェックポイント分子調節剤としてニボルマブ（ヒトＰＤ－１に対するヒト型ＩｇＧ４モノクローナル抗体）が悪性黒色腫等の治療に用いられており（特許文献１、非特許文献１２）、ペムブロリズマブが悪性黒色腫や非小細胞肺癌等の治療に用いられている（非特許文献１２）。

[0007] 後記一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩はRNR阻害剤として知られている（特許文献２）。

しかしながら、当該RNR阻害剤と免疫チェックポイント分子調節剤との併用は行われていない。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：国際公開第２００４／００４７７１号パンフレット

特許文献2：国際公開第２０１７／２０９１５５号パンフレット

非特許文献

[0009] 非特許文献1：Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｂｉｏｃｈｅｍ．６７，７１－９８．（１９９８）

非特許文献2：Ｊ．Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．２４５，５２２８－５２３３．（１９７０）

非特許文献3：Ｎａｔ．Ｃｏｍｍｕｎ．５，３１２８ ｄｏｉ：１０．１０３８／ｎｃｏｍｍｓ４１２８（２０１４）

非特許文献4：Ｃｌｉｎ．Ｓｃｉ．１２４，５６７－５７８．（２０１３）

非特許文献5：Ｅｘｐｅｒｔ．Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ １７，１４２３－１４３７（２０１３）

非特許文献6：Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．５９，９８３－９９１（２０００）

非特許文献7：Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．７８，１１７８－１１

８５（２００９）

非特許文献8：Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．５４，３６８６－３６９１（１９９４）

非特許文献9：Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｒｅｖ．５７，５４７－５８３（２００５）

非特許文献10：Ｆｕｔｕｒｅ　Ｏｎｃｏｌ．８，１４５－１５０（２０１２）

非特許文献11：Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ．，１２（４）：２５２－６４（２０１２）

非特許文献12：Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，３６６（２６）：２４４３－５４（２０１２）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0010] 本開示は、ＲＮＲ阻害化合物による抗腫瘍効果の増強方法を提供することにある。

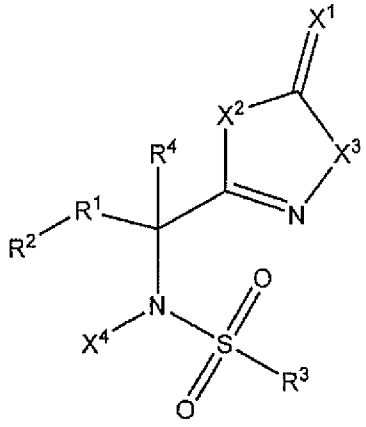
課題を解決するための手段

[0011] 本開示者らは、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、下記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド構造を有する化合物群が、免疫チェックポイント分子調節剤との併用において、優れた抗腫瘍作用を有することを見出し、本開示を完成した。

[0012] 本開示は、次の〔１〕～〔１６〕を提供するものである。

〔１〕 下記式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、

それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防のための医薬組成物。

〔２〕　式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基を示し、ここで、該R^2は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、４～８員飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてＲｃを有していてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^4は、水素原子である、

上記〔１〕記載の医薬組成物。

〔３〕　式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^2は、フェニル基を示し、ここで、該R^2は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、酸素原子を１個有する単環の６員の飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてＲｃを有していてもよい）、フェニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^4は、水素原子である、

上記〔１〕又は〔２〕記載の医薬組成物。

〔４〕　式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がメチル基であり；

R^2は、置換基としてR^{21}を有するフェニル基を示し；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基でありR^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有するフェニル基、又は置換基としてＲｃを有するクロマニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^4は、水素原子である、

上記〔１〕～〔３〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔５〕　スルホンアミド化合物が、５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミドである、上記〔１〕～〔４〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔６〕　式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤とを同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することを特徴とする、上記〔１〕～〔５〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔７〕　免疫チェックポイント分子調節剤が、ＰＤ－１経路アンタゴニスト、ＩＣＯＳ経路アゴニスト、ＣＴＬＡ－４経路アンタゴニスト及びＣＤ２８経路アゴニストから選ばれる少なくとも１種以上である、上記〔１〕～〔６〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔８〕　免疫チェックポイント分子調節剤が、ＰＤ－１経路アンタゴニストである、上記〔１〕～〔７〕のいずれか記載の医薬組成物。

〔９〕　ＰＤ－１経路アンタゴニストが、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗

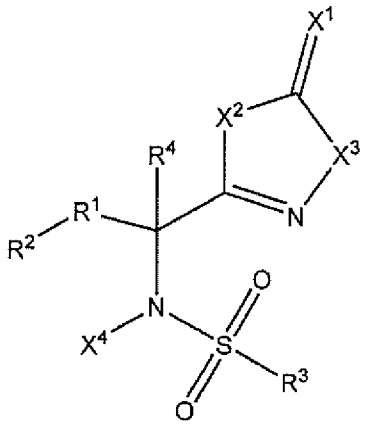
体及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体からなる群から選ばれる少なくとも１種である、上記〔８〕記載の医薬組成物。

〔１０〕　ＰＤ－１経路アンタゴニストが抗ＰＤ－１抗体である、上記〔８〕記載の医薬組成物。

〔１１〕　抗ＰＤ－１抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブである、上記〔１０〕記載の医薬組成物。

[0013] 〔１２〕　免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防における使用のための、下記式（Ｉ）：

[化2]



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複

素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

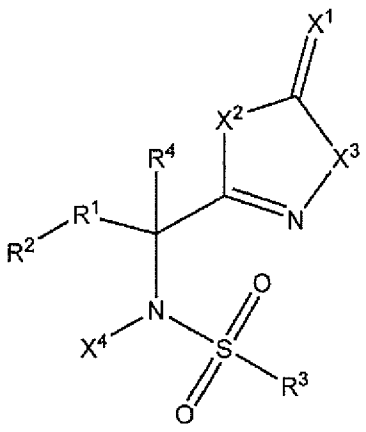
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

[0014] 〔１３〕　免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防のために用いられる医薬の製造のための、下記式（Ｉ）：

[化3]



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

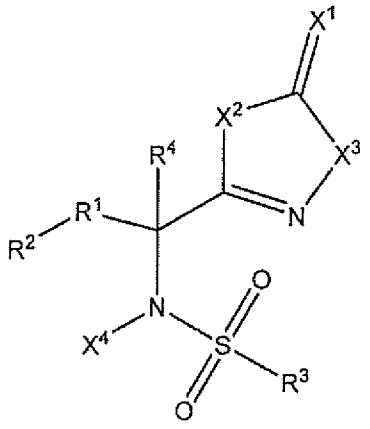
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の使用。

[0015] 〔１４〕　免疫チェックポイント分子調節剤と併用して、下記式（Ｉ）：

[化4]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、

それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

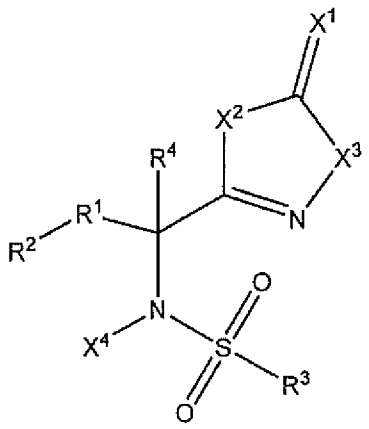
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を有効量、患者に投与することを含む、腫瘍の治療及び／又は予防のための方法。

[0016] 〔１５〕　腫瘍の治療及び／又は予防に用いるための、免疫チェックポイント分子調節剤と、下記式（Ｉ）：

[化5]



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水

素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

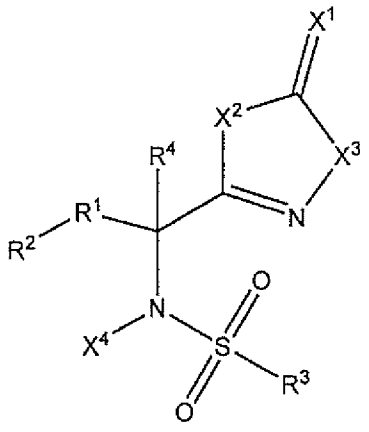
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が$-CH_2-$、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の組み合わせ。

[0017] 〔１６〕　下記式（Ｉ）：

[化6]



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果の増強剤。

[0018] 本開示は、以下の態様にも関する。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤とを含む腫瘍の予防及び／又は治療のための医薬組成物。

・免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果を増強するための、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

・免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果を増強するための、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の使用。

・免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果増強剤を製造するための、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の使用。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤とを組み合わせて、予防及び／又は治療に有効な量を患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を、予防及び／又は治療に有効な量を免疫チェックポイント分子調節剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、腫瘍の予防及び／又は治療方法。

・上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を、治療及び／又は予防に有効な量を免疫チェックポイント分子調節剤が投与された癌患者に投与する工程を含む、抗腫瘍効果増強方法。

・腫瘍を予防及び／又は治療する際に同時に、逐次的に、又は間隔をあけて使用するための組み合わせ製剤としての、上記式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤とを含む製品。

・免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防における使用のための、５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド（以下、本明細書中において「Ｃｏｍｐｏｕｎｄ

１」と記載する場合がある）又はその塩。

・腫瘍の治療及び／又は予防に用いるための、免疫チェックポイント分子調節剤と、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１又はその塩の組み合わせ。

・Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果の増強剤。

[0019] 本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2019-100136号の開示内容を包含する。

発明の効果

[0020] 本開示によれば、副作用の発症を抑えつつ、優れた抗腫瘍効果を奏する癌治療を行うことが可能である。

図面の簡単な説明

[0021] [図1]マウス大腸癌株ＭＣ３８を移植したマウスモデルにおけるＣｏｍｐｏｕｎｄ　１（25mg/kg/day）と抗マウスＰＤ－１抗体（0.05mg/body）の組み合わせ投与の腫瘍体積変化に対する効果を示す。

[図2]マウス大腸癌株ＭＣ３８を移植したマウスモデルにおけるＣｏｍｐｏｕｎｄ　１（25mg/kg/day）と抗マウスＰＤ－１抗体（0.05mg/body）の組み合わせ投与の体重変化に対する効果を示す。

[図3]マウス大腸癌株ＭＣ３８を移植したマウスモデルにおけるＣｏｍｐｏｕｎｄ　１（50mg/kg/day）と抗マウスＰＤ－１抗体（0.05mg/body）の組み合わせ投与の腫瘍体積変化に対する効果を示す。

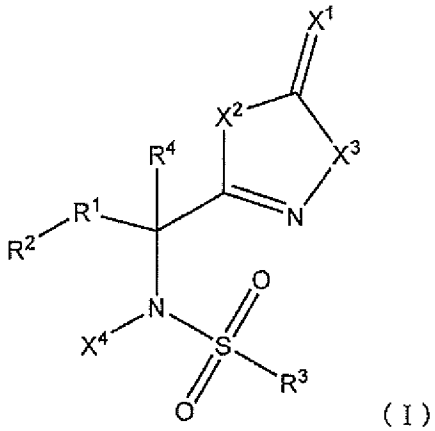
[図4]マウス大腸癌株ＭＣ３８を移植したマウスモデルにおけるＣｏｍｐｏｕｎｄ　１（50mg/kg/day）と抗マウスＰＤ－１抗体（0.05mg/body）の組み合わせ投与の体重変化に対する効果を示す。

発明を実施するための形態

[0022] 本開示は、一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤（特に抗ＰＤ－１抗体）を併用投与することを特徴とする抗腫瘍剤、抗腫瘍効果増強剤、キット製剤及びこれらの剤の使用、腫瘍治療方法、抗腫瘍効果増強方法に関する。

[0023] 本開示においてスルホンアミド化合物は、下記一般式（Ｉ）で表される。

[化7]



（Ｉ）

[式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していてもよく、またさらに

芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が$-CH_2-$、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

[0024] 本明細書における基の記載において「ＣＡ－ＣＢ」とは、炭素数がＡ～Ｂの基であることを示す。例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は炭素数１～６のアルキル基を示す。また「Ａ～Ｂ員」とは、環を構成する原子数（環員数）がＡ～Ｂであることを示す。例えば、「５～１０員不飽和複素環式基」とは、環員数が５～１０である不飽和複素環式基を意味する。

[0025] 本願明細書において「置換基」とは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、アミノカルボニル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、不飽和複素環式基、飽和複素環式基、含窒素飽和複素環式基、含窒素飽和複素環カルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基等が挙げられる。

[0026] 本願明細書において「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。

[0027] 本願明細書において「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、炭素数１～６の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基であり、例えば、メチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｔｅｒｔ－ブ

チル基、ｎ－ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

[0028] 本願明細書において「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」は、炭素数２～６の直鎖状又は分枝鎖状の、三重結合を少なくとも１個有する不飽和炭化水素基であり、例えば、エチニル基、１－又は２－プロピニル基、１－、２－又は３－ブチニル基、１－メチル－２－プロピニル基等が挙げられる。

[0029] 本願明細書において「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、炭素数３～６の環状の飽和炭化水素基であり、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等が挙げられる。

[0030] 本願明細書において「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、炭素数１～６の直鎖状又は分枝鎖状の飽和炭化水素基が結合したオキシ基であり、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｎ－ブトキシ基、イソブトキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等が挙げられる。

[0031] 本願明細書において「Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基」は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基の水素原子がＣ１－Ｃ６アルコキシ基で置換された基であり、例えば、メトキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、メトキシプロポキシ基、エトキシメトキシ基、エトキシエトキシ基、プロポキシメトキシ基等が挙げられる。

[0032] 本願明細書において「ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基」は、Ｃ１－Ｃ６アルキル基の１個又は２個以上の水素原子がハロゲン原子で置換された基であり、例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、トリクロロメチル基、フルオロエチル基、１，１，１－トリフルオロエチル基、モノフルオロ－ｎ－プロピル基、パーフルオロ－ｎ－プロピル基、パーフルオロイソプロピル基等が挙げられる。

[0033] 本願明細書において「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、炭素数６～１４の芳香族性を有する単環性又は多環性の炭化水素基であり、例えば、フェニル基、ナフチル基、アントラセニル基、フェナントリル基、フルオレニル基等が挙げられる。

[0034] 本明細書において「不飽和複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１個以上（好ましくは１～４個、より好ましくは１～３個）有する、単環性又は多環性の不飽和複素環式基である。不飽和複素環式基には、完全に不飽和な複素環式基（完全不飽和複素環式基）と、一部、部分的に不飽和な複素環式基（部分不飽和複素環式基）がある。

[0035] 完全不飽和複素環式基として、例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラニル基（フリル基）、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、チオフェニル基（チエニル基）、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基（ピリジル基）、ピリミジニル基（ピリミジル基）、ピラジニル基（ピラジル基）、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基（ベンズピラゾール基）、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、アザインドリル基、ピロロピリジニル基、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチオフェニル基（ベンゾチエニル基）、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、ベンゾフラニル基（ベンゾフリル基）、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられる。

[0036] 部分不飽和複素環式基として、例えば、ジヒドロピラニル基、ジヒドロトリアゾリル基、ジヒドロフラニル基、ジヒドロオキサジアゾリル基、ジヒドロキノリル基、ジヒドロキナゾリニル基、インドリニル基、テトラヒドロイソキノリル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基、ジヒドロベンゾオキサゾリル基、ジヒドロピリドオキサジニル基等が挙げられる。

[0037] 本明細書において「飽和複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１個以上（好ましくは１～４個、より好ましくは１～３個）有する、単環性又は多環性の完全飽和の複素環式基であり、

具体的には、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオフェニル基、チアゾリジニル基、オキサゾリジニル基等が挙げられる。

[0038] 本明細書において「含窒素飽和複素環式基」は、１個以上の窒素原子を有し、任意に窒素原子以外のヘテロ原子を有する飽和複素環式基であり、例えば、モルホリノ基が挙げられる。

[0039] 本願明細書において「含窒素飽和複素環カルボニル基」は、含窒素飽和複素環式基が結合したカルボニル基であり、例えば、モルホリノカルボニル基が挙げられる。

[0040] 本明細書において「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、水素原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基又は不飽和複素環式基が結合したカルボニル基であり、例えば、ホルミル基；アセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基等の（Ｃ１－Ｃ６アルキル）カルボニル基；シクロプロパノイル基、シクロブタノイル基等の（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）カルボニル基；ベンゾイル基、ナフチルカルボニル基、フルオレニルカルボニル基等の（Ｃ６－Ｃ１３）アリールカルボニル基が挙げられる。

[0041] 本明細書において「Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基」は、１個又は２個の水素原子がＣ１－Ｃ１４アシル基で置換されたアミノ基であり、例えば、アセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基、シクロプロパノイルアミノ基等が挙げられる。

[0042] 本明細書において「Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基」は、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基が結合したカルボニル基であり、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、ｎ－プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｎ－ブトキシカルボニル基、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基等が挙げられる。

[0043] 本明細書において「Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基」は、例えば、ホルミル

オキシ基；メチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、ｎ－プロピルカルボニルオキシ基、イソプロピルカルボニルオキシ基、ｎ－ブチルカルボニルオキシ基、イソブチルカルボニルオキシ基、ｔｅｒｔ－ブチルカルボニルオキシ基、ｎ－ペンチルカルボニルオキシ基、イソペンチルカルボニルオキシ基、ヘキシルカルボニルオキシ基等の（Ｃ１－Ｃ６アルキル）カルボニルオキシ基；シクロプロパノイルオキシ基、シクロブタノイルオキシ基等の（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）カルボニルオキシ基；フェニルカルボニルオキシ基、ナフチルカルボニルオキシ基、フルオレニルカルボニルオキシ基等の（Ｃ６－Ｃ１３アリール）カルボニルオキシ基が挙げられる。

[0044] 本明細書において「Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基」は、１個の水素原子がアリール基で置換されたアルキルオキシ基であり、例えば、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基、ナフチルメチルオキシ基、フルオレニルメチルオキシ基等が挙げられる。

[0045] 本明細書において「飽和又は部分不飽和の炭化水素環」は、単環性又は多環性の飽和又は部分的に不飽和な炭化水素環であり、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、シクロブテン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクタジエン環等が挙げられる。

[0046] 本明細書において「飽和又は部分不飽和の複素環」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を有する、単環性又は多環性の飽和又は部分的に不飽和な複素環であり、例えば、オキシラン環、アゼチジン環、ピロリジン環、イミダゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、テトラヒドロチオフェン環、ジヒドロピラン環、ジヒドロフラン環等が挙げられる。

[0047] 本明細書において「スピロ複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子とスピロ炭素原子を有する飽和又は不飽和のスピロ複素環式基であり、例えば、２－オキサ－６－アザスピロ［３．４］

オクタニル基、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル基等が挙げられる。

[0048] 本明細書において「橋かけ複素環式基」は、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子と２個の橋頭炭素を有する二環以上の橋かけ複素環式基であり、例えば、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基等が挙げられる。

[0049] 本明細書の式（Ｉ）で表される化合物において、X^1は、酸素原子、又は硫黄原子である。X^1は、好ましくは酸素原子である。

[0050] 本明細書の式（Ｉ）で表される化合物において、X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－である。X^2は、好ましくは酸素原子である。

[0051] 本明細書の式（Ｉ）で表される化合物において、X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子である。X^3は、好ましくは－ＮＨ－である。

[0052] 式（Ｉ）で表される化合物において、X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。

X^4で示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

X^4は、好ましくは水素原子、又はメチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0053] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－である。

－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－におけるR^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成する。

[0054] R^{11}とR^{12}で示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

R^{11}とR^{12}で示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ

３アルキル基であり、より好ましくはメチル基又はエチル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0055] R^{11}とR^{12}が、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「炭素数３～８の飽和炭化水素環」は、好ましくは炭素数３～６の単環性の飽和炭化水素環であり、より好ましくはシクロプロパン環である。

好ましくは、R^{11}は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{12}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはR^{11}とR^{12}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成する。より好ましくはR^{11}はＣ１－Ｃ６アルキル基、R^{12}は水素原子であり、特に好ましくはR^{11}はメチル基、R^{12}は水素原子である。

[0056] R^{1}は、好ましくは－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり、R^{11}は、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、R^{12}は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはR^{11}とR^{12}は、それらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成する。より好ましくは、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり、R^{11}はＣ１－Ｃ６アルキル基、R^{12}は水素原子である。特に好ましくは、－ＣＨ（CH_3）－である。

[0057] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^{2}は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基である。

R^{2}で示される「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基、又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

[0058] また、R^{2}で示される「９～１０員の完全不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する二環性の９～１０員の完全不飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～２個有する二環性の９～１０員の完全不飽和複素環式基であり、より好ましくはベンゾチオフェニ

ル基、ベンゾチアゾリル基、キノリル基である。

[0059] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{2}は、無置換であってもよく、置換基を有していてもよい。また、Ｒ^{2}は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

[0060] Ｒ^{2}が置換基を有する場合、当該置換基の置換位置は特に限定されないが、例えば、Ｒ^{2}がフェニル基の場合、好ましくは２、３、５、又は６位である。また、置換基の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、より好ましくは１～４個、或いは１～３個である。置換基の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0061] 式（Ｉ）で表される化合物において、好ましくは、Ｒ^{2}は、前記の「置換基」によって置換されていてもよく、より好ましくは、Ｒ^{2}は、Ｒ^{21}によって置換されていてもよい。また、好ましくは、Ｒ^{2}は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、Ｒｚにより置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

[0062] Ｒ^{2}に置換し得る基Ｒ^{21}は、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、Ｒｘによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｒｘによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｒｘによって置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニル基、Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は、Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基である。

[0063] Ｒ^{21}の置換位置は特に限定されないが、例えば、Ｒ^{2}がフェニル基の場合、好ましくは２、３、５、又は６位である。また、置換基Ｒ^{21}の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、より好ましくは１～４個、或いは１～３個である。置換基Ｒ^{21}の数が

２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0064] Ｒ^{21}で示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子である。

[0065] Ｒ^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、又はエチル基である。

Ｒ^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における置換基Ｒｘは、ハロゲン原子、又はＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基である。当該置換基Ｒｘは、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ１－Ｃ６アルキル基に置換するＲｘの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～３個である。置換基Ｒｘの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0066] Ｒ^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、好ましくはシクロプロピル基である。

Ｒ^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における置換基Ｒｘは、前記のとおりハロゲン原子、又はＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基に置換するＲｘの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは０個である。置換基Ｒｘの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0067] Ｒ^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニル基」における「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」は、好ましくはＣ２－Ｃ４アルキニル基であり、より好ましくはエチニル基である。

Ｒ^{21}で示される「Ｒｘによって置換されていてもよいＣ２－Ｃ６アルキニル基」における置換基Ｒｘは、前記のとおりハロゲン原子、又はＣ６－Ｃ１

４芳香族炭化水素基であり、好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、より好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。Ｃ２－Ｃ６アルキニル基に置換するＲｘの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは１個である。置換基Ｒｘの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0068] R^{21}で示される「Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

R^{21}で示される「Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における置換基Ｒｙは、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基である。

[0069] Ｒｙで示されるハロゲン原子は、好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。また、Ｒｙで示されるＣ１－Ｃ６アルコキシ基は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。R^{21}で示される「Ｒｙによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における置換基Ｒｙは、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又はＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、又はメトキシ基である。Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基に置換するＲｙの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個又は２個である。置換基Ｒｙの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0070] R^{21}で示される「Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における「５～１０員の不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全に又は部分的に不飽和な複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基

であり、さらに好ましくは窒素原子又は酸素原子を１～３個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基である。好ましくは、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、オキサゾリル基、ジヒドロピリドオキサジニル基であり、より好ましくは、ピラゾリル基、ピリジル基、ピリミジル基、オキサゾリル基、ジヒドロピリドオキサジニル基であり、より好ましくはピラゾリル基である。

[0071] R^{21}で示される「Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｚは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基、又は含窒素飽和複素環カルボニル基である。

[0072] Ｒｚで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、又は塩素原子である。

Ｒｚで示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、又はエチル基である。

Ｒｚで示される「ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはハロゲノＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基である。

[0073] Ｒｚで示される「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、好ましくはシクロプロピル基、又はシクロブチル基である。

Ｒｚで示される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

Ｒｚで示される「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはフェニル基である。

[0074] Ｒｚで示される「含窒素飽和複素環式基」は、好ましくはモルホリノ基、又はピペリジニル基である。

Ｒｚで示される「含窒素飽和複素環カルボニル基」は、好ましくはモルホリノカルボニル基である。

[0075] 「Ｒｚによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｚは、好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、フェニル基、モルホリノ基、ピペリジニル基、又はモルホリノカルボニル基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。５～１０員の不飽和複素環式基に置換するＲｚの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは好ましくは１又は２個である。置換基Ｒｚの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0076] R^2に置換し得る基R^{21}は、好ましくは、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基（Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基及び含窒素飽和複素環カルボニル基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）である。

[0077] より好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、フェニル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキ

シ基、モルホリノ基、ピペリジニル基及びモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0078] より好ましくは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は窒素原子を１～３個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）である。

より好ましくは、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基である。

[0079] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2に置換する基が２つ以上で、R^2の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は当該環、例えばベンゼン環に縮合する環である。「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における「４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、より好ましくは炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環であり、より好ましくは炭素数４～６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、さらに好ましくは炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環であり、より好ましくは炭素数５の単環性の飽和炭化水素環である。

[0080] 「Ｒｚにより置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における置換基Ｒｚは、前記のとおりハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基、又は含窒素飽和複素環カルボニル基であり、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり

、より好ましくはメチル基である。飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環に置換するＲｚの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは０個、すなわち無置換である。置換基Ｒｚの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0081] 「Ｒｚにより置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは、Ｒｚにより置換されていてもよい炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、より好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）であり、より好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）であり、より好ましくは、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）である。

[0082] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合に形成される縮合環は、例えば、ジヒドロインデン環、テトラヒドロナフタレン環、ジヒドロベンゾフラン環等を挙げることができる。

[0083] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^2は、好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する二環性の９～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該R^2は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の

単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0084] R^{21}は、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基（Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、含窒素飽和複素環式基及び含窒素飽和複素環カルボニル基からなる群から選ばれる基により置換されていてもよい）である。

[0085] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^{2}は、より好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、ここで、該R^{2}は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0086] R^{21}は、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、フェニル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ

６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、モルホリノ基、ピペリジニル基及びモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0087] また、式（Ｉ）で表される化合物において、R^2は、さらに好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、ここで、該R^2は、R^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は窒素原子を１～３個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）である。

[0088] また、式（Ｉ）で表される化合物において、R^2は、特に好ましくはフェニル基又はナフチル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）；インダニル基（２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデニル基）；又はテトラヒドロナフチル基である。

[0089] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基である。

R^3で示される「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基、又はナフチル基であり、特に好ましくはフェニル基である。

[0090] R^3で示される「５～１０員の完全不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～７員の完全不飽和複素環式基であり、特に好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３

個有する単環性の５～６員の完全不飽和複素環式基である。好ましくは、イミダゾリル基、ピリジル基、チオフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、イソキサゾリル基、キノリル基であり、より好ましくはイミダゾリル基、ピリジル基、チオフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾトリアゾリル基、ベンゾチアジアゾリル基、キノリル基であり、より好ましくは、ピリジル基、チオフェニル基、インドリル基、インダゾリル基、ベンゾピラニル基、ベンゾトリアゾリル基、キノリル基であり、より好ましくはピリジル基である。

[0091] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^3は、無置換であってもよく、置換基を有していてもよい。また、R^3は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

[0092] R^3が置換基を有する場合、当該置換基の置換位置は特に限定されない。また、置換基の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、さらに好ましくは１～４個であり、さらに好ましくは１～３個である。置換基の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0093] 式（Ｉ）で表される化合物において、好ましくは、R^3は、前記の「置換基」によって置換されていてもよく、より好ましくは、R^3は、R^{31}によって置換されていてもよい。また、好ましくは、R^3は、芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、Ｒｃによって置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよい。

[0094] R^3に置換し得る基R^{31}は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アル

キル基、Ｒａによって置換されていてもよいアミノ基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ１４アシル基、Ｒｂによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、Ｒｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基、Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆである。

[0095] 置換基Ｒ^{31}の数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１～４個であり、さらに好ましくは１～４個であり、さらに好ましくは１～３個である。置換基Ｒ^{31}の数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0096] Ｒ^{31}で示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子、塩素原子、又は臭素原子であり、より好ましくは塩素原子、又は臭素原子である。

[0097] Ｒ^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

Ｒ^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における置換基Ｒａは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基である。

[0098] Ｒａで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子である。

Ｒａで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、好ましくはアセチル基である。

Ｒａで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基」は、好ましくはアセチルオキシ基である。

Ｒａで示される「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」は、好ましくはエチニル基、１－プロピニル基である。

Ｒａで示される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好

ましくはメトキシメトキシ基である。

[0099] R^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における置換基Ｒａは、好ましくはハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ６アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子、又はヒドロキシ基である。Ｃ１－Ｃ６アルキル基に置換するＲａの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個又は２個以上である。置換基Ｒａの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0100] R^{31}で示される「Ｒａによって置換されていてもよいアミノ基」における置換基Ｒａは、前記のとおりハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはＣ１－Ｃ１４アシル基であり、より好ましくはアセチル基である。アミノ基に置換するＲａの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個であり、より好ましくは０個である。

[0101] R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」は、好ましくはシクロプロピル基である。

R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における置換基Ｒｂは、ハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基である。

[0102] 当該Ｒｂで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子である。

当該Ｒｂで示される「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

R^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ３－Ｃ６シクロアルキル基」における置換基Ｒｂは、好ましくはアミノ基である。Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、好ましくは０

個、すなわち無置換であるか、或いは１個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0103] Ｒ^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基」における「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

Ｒ^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基」における置換基Ｒｂは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、０個、すなわち無置換であるか、或いは１個又は２個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0104] Ｒ^{31}で示される「Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基」は、好ましくはＣ２－Ｃ４アルコキシカルボニル基であり、より好ましくはメトキシカルボニル基である。

[0105] Ｒ^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ１４アシル基」における「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、好ましくはアセチル基である。

Ｒ^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ１－Ｃ１４アシル基」における置換基Ｒｂは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ１－Ｃ１４アシル基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、０個、すなわち無置換であるか、或いは１～３個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0106] Ｒ^{31}で示される「チオアミド基」は、好ましくは－Ｃ（＝Ｓ）－ＮＨ$_2$である。

Ｒ^{31}で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における「Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」は、好ましくはＣ

６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

[0107] Ｒ[31]で示される「Ｒｂによって置換されていてもよいＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基」における置換基Ｒｂは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ３アルコキシ基であり、より好ましくはハロゲン原子であり、より好ましくはフッ素原子である。Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基に置換するＲｂの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１個である。置換基Ｒｂの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0108] Ｒ[31]で示される「Ｒｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における「５～１０員の不飽和複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全に又は部分的に不飽和な複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基である。好ましくはピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、テトラゾリル基、イソキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ジヒドロオキサジアゾリル基が挙げられ、好ましくはピラゾリル基、１，３，４－オキサジアゾリル基、２，３－ジヒドロ－１，３，４－オキサアゾリル基である。

[0109] Ｒ[31]で示される「１又は２以上のＲｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、又はＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基である。

[0110] Ｒｃで示される「ハロゲン原子」は、好ましくはフッ素原子である。

Ｒｃで示される「ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アル

キル基であり、より好ましくはメチル基、ヒドロキシエチル基である。

Ｒｃで示される「ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはハロゲノＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはトリフルオロメチル基、ジフルオロエチル基である。

[0111] Ｒｃで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシル基」は、好ましくはアセチル基、シクロプロパノイル基である。

Ｒｃで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基」は、好ましくはアセチルアミノ基である。

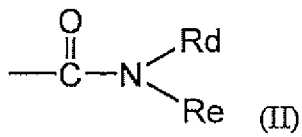
Ｒｃで示される「Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基」は、好ましくはアセチルオキシ基である。

Ｒｃで示される「Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基」は、好ましくはベンジルオキシ基である。

[0112] Ｒ^{31}で示される「Ｒｃによって置換されていてもよい５～１０員の不飽和複素環式基」における置換基Ｒｃは、好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又はオキソ基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基、又はオキソ基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基である。５～１０員の不飽和複素環式基に置換するＲｃの数は特に限定されないが、好ましくは０個、すなわち無置換であるか、或いは１又は２個以上であり、より好ましくは０個である。置換基Ｒｃの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0113] Ｒ^{31}で示される「Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基」は、具体的には、次の基（ＩＩ）で表される。

[0114] [化8]



(II)

[0115] 基ＲｄとＲｅは、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－

Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基、スピロ複素環式基又は橋かけ複素環式基を形成する。

[0116] Ｒｄ又はＲｅで示される「Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基」は、好ましくはベンジルオキシ基である。

Ｒｄ又はＲｅで示される「ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基、ヒドロキシエチル基である。

[0117] Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「アミノ基で置換されていてもよい４～１０員の飽和の複素環式基」における「飽和の複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の飽和複素環式基であり、特に好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基、モルホリノ基である。

[0118] Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「アミノ基で置換されていてもよい４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基」における「不飽和の複素環式基」は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基であり、特に好ましくはピロリル基である。

[0119] Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「スピロ複素環式基」は、好ましくはモノスピロ複素環式基であり、より好ましくはオキソアザスピロノナニルカルバモイル基、アザスピロオクタニルカルバモイル基である。

Ｒｄ又はＲｅが、これらが隣接する窒素原子と一緒になって形成する「橋かけ複素環式基」は、好ましくは二環系橋かけ複素環式基であり、より好ましくはオキソアザビシクロオクタニルカルバモイル基である。

[0120] Ｒ^{31}で示される「Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基」における置換基Ｒｄ及びＲｅは、好ましくは同一又は異なって、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の飽和複素環式基、モノスピロ複素環式基又は二環系橋かけ複素環式基を形成する。

[0121] Ｒ^{31}で示される「Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基」は、好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、又は環状アミノカルボニル基であり、より好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ３アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、ベンジルオキシアミノカルボニル基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、ピペリジン－１－イルカルボニル基、ピペラジン－１－イルカルボニル基、モルホリン－４－イルカルボニル基、アゼチジン－１－イルカルボニル基、オキソアザビシクロオクタニルカルボニル基、オキソアザスピロノナニルカルボニル基、アザスピロオクタニルカルボニル基、であり、特に好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$基、ジメチルアミノカルボニル基、又はピロリジン－１－イルカルボニル基である。

[0122] Ｒ^{31}で示される「－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ」におけるＲｆは、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は４～１０員の飽和複素環式基である。

Ｒｆで示されるＣ１－Ｃ６アルキル基は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0123] Ｒｆで示される４～１０員の飽和複素環式基は、好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は

二環性の４～１０員の飽和複素環式基であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の飽和複素環式基であり、特に好ましくはピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基である。

R^{31}で示される「－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ」は、好ましくはアミノスルホニル基、メチルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基である。

[0124] R^3に置換し得る基R^{31}は、好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基（Ｃ１－Ｃ１４アシル基によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子、アミノ基及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、オキソ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基（ここで、Ｒｄ及びＲｅは、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基、スピロ複素環式基又は橋かけ複素環式基を形成する）、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ（ここで、該

Ｒｆは、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は４～１０員の飽和複素環式基である）である。

[0125] より好ましくは、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基である。

[0126] より好ましくは、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はヒドロキシアミノカルボニル基である。

より好ましくは、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又は－ＣＯＮＨ$_2$基である。

[0127] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}に置換する基が２つ以上で、Ｒ^3

の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合、それらが結合する炭素原子と一緒になって形成する「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は当該環、例えばベンゼン環に縮合する環である。「置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における「４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の４～８員の飽和又は部分的に不飽和な複素環であり、より好ましくは窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環であり、さらに好ましくは酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環である。

[0128] 「Ｒｃによって置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」における置換基Ｒｃは、前記のとおりハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、又はＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基であり、好ましくはヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基であり、より好ましくはヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環に置換するＲｃの数は特に限定されないが、好ましくは１～３個である。置換基Ｒｃの数が２個以上の場合、基の種類は同一でもよく、異なってもよい。

[0129] 「Ｒｃによって置換されていてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環」は、好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ

１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の４～８員の飽和又は部分的に不飽和な複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0130] より好ましくは、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0131] より好ましくは、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

より好ましくは、酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から

選ばれる基によって置換されていてもよい）である。

[0132] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[3]の芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合に形成される縮合環は、例えば、クロマン環、ジヒドロベンゾオキサジン環、ジヒドロインデン環、インドリン環、テトラヒドロキノキサリン環、ジヒドロベンゾジオキサイン環、テトラヒドロナフタレン環、テトラヒドロキノリン環、テトラヒドロイソキノリン環、ジヒドロベンゾチオフェン環、イソインドリン環、ジヒドロイソベンゾフラン環、ジヒドロベンゾイミダゾール環等を挙げることができる。

[0133] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[3]は、好ましくはＣ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該Ｒ[3]は、Ｒ[31]によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の４～８員の飽和又は部分的に不飽和な複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基及びＣ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0134] Ｒ[31]は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４

アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基（Ｃ１－Ｃ１４アシル基によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基（ハロゲン原子、アミノ基及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、オキソ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｒｄ及びＲｅによって置換されていてもよいアミノカルボニル基（ここで、Ｒｄ及びＲｅは、同一又は異なって、水素原子、ヒドロキシ基、Ｃ７－Ｃ１３アラルキルオキシ基、又はヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であるか、或いはそれらが隣接する窒素原子と一緒になって、アミノ基で置換されていてもよい、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の４～１０員の飽和若しくは不飽和の複素環式基、スピロ複素環式基又は橋かけ複素環式基を形成する）、又は－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒｆ（ここで、該Ｒｆは、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は４～１０員の飽和複素環式基である）である。

[0135] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}は、より好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該Ｒ^{3}は、Ｒ^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、

ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよく；

[0136] R^{31}は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、－ＣＯＮH_2基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基である。

[0137] 式（Ｉ）で表される化合物において、R^3は、さらに好ましくはＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ここで、該Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基は、R^{31}に

よって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の完全不飽和複素環式基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、モルホリン－４－イルカルボニル基、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル基、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基及び８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）であり；

[0138] Ｒ^{31}は、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はヒドロキシアミノカルボニル基である。

[0139] また、式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{3}は、特に好ましくはフェニル基（ここで、該フェニル基は、Ｒ^{31}によって置換されていてもよく、またさらにベンゼン環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、酸素原

子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又はピリジル基（－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はピロリジン－１－イルカルボニル基によって置換されていてもよい）であり；

Ｒ^{31}は、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又は－ＣＯＮＨ$_2$基である。

[0140] 式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{4}は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である。

Ｒ^{4}で示される「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は、好ましくはＣ１－Ｃ３アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

Ｒ^{4}は、好ましくは水素原子、又はメチル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0141] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、好適な化合物は以下のものが挙げられる。

式（Ｉ）中、

Ｘ^{1}が、酸素原子、又は硫黄原子であり、

Ｘ^{2}が、酸素原子であり、

Ｘ^{3}が、－ＮＨ－であり、

Ｘ^{4}が、水素原子、又はメチル基であり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{11}）（Ｒ^{12}）－（ここで、該Ｒ^{11}とＲ^{12}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基である）であり、

Ｒ^{2}が、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり、ここで、該Ｒ^{2}は、Ｒ^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^{21}が、ハロゲン原子、シアノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、フェニル基（ハロゲン原子及びＣ１－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるから選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、モルホリノ基、ピペリジニル基及びモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）であり、

R^{3}が、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性又は二環性の５～１０員の完全不飽和複素環式基であり、ここで、該R^{3}は、R^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数４～８の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～８員の飽和又は部分不飽和の複素環（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^{31}が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、チオアミド基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基、Ｃ１－Ｃ１４アシルオキシ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基及びＣ１－Ｃ６アルコキシＣ１

－Ｃ６アルコキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、アミノ基、Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基（アミノ基によって置換されていてもよい）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ１４アシル基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性又は二環性の５～１０員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基及びオキソ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ヒドロキシアミノカルボニル基、（Ｃ７－Ｃ１３アラルキル）オキシアミノカルボニル基、環状アミノカルボニル基、アミノスルホニル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、又はピペリジノスルホニル基であり、

Ｒ^{4}が、水素原子である、

（ただし、Ｘ^{2}が酸素原子、Ｘ^{3}が－ＮＨ－、Ｘ^{4}が水素原子、Ｒ^{1}が－ＣＨ$_2$－、Ｒ^{2}がフェニル基、Ｒ^{3}が４－メチルフェニル基、Ｒ^{4}が水素原子であるとき、Ｘ^{1}は酸素原子である。）

化合物又はその塩。

[0142] また、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、より好適な化合物は以下のものが挙げられる。

式（Ｉ）中、

Ｘ^{1}が、酸素原子であり、

Ｘ^{2}が、酸素原子であり、

Ｘ^{3}が、－ＮＨ－であり、

Ｘ^{4}が、水素原子であり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{11}）（Ｒ^{12}）－（ここで、該Ｒ^{11}はＣ１－Ｃ６アルキル基、該Ｒ^{12}は水素原子である）であり、

Ｒ^{2}が、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、ここで、該Ｒ^{2}は、Ｒ^{21}

によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基により置換されていてもよい）を形成してもよく、

R^{21}が、ハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、又は、窒素原子を１～３個有する単環性の５又は６員の不飽和複素環式基（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）であり、

R^{3}が、Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基（ここで、該Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基は、R^{31}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の４～６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基、アミノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、ハロゲノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ１４アシルアミノ基及びＣ１－Ｃ１４アシルオキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又は窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する単環性の５～６員の完全不飽和複素環式基（ハロゲン原子、ヒドロキシ基によって置換されていてもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ２－Ｃ７アルコキシカルボニル基、－ＣＯＮH_2基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、ピロリジン－１－イルカルボニル基、モルホリン－４－イルカルボニル基、２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナニル基、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基及び８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよい）であり、

R^{31}が、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基（ハロゲン原子及びヒドロキシ基からなる群から選ばれる基によって置換されていてもよ

い）、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基（ハロゲン原子によって置換されていてもよい）、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する単環性の５～６員の不飽和複素環式基、－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はヒドロキシアミノカルボニル基であり、

Ｒ^{4}が、水素原子である、

化合物又はその塩。

[0143] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、さらに好適な化合物は以下のものが挙げられる。

式（Ｉ）中、

Ｘ^{1}が、酸素原子であり、

Ｘ^{2}が、酸素原子であり、

Ｘ^{3}が、－ＮＨ－であり、

Ｘ^{4}が、水素原子であり、

Ｒ^{1}が、－Ｃ（Ｒ^{11}）（Ｒ^{12}）－（ここで、該Ｒ^{11}はメチル基、該Ｒ^{12}は水素原子である）であり、

Ｒ^{2}が、フェニル基、又はナフチル基であり、ここで、該Ｒ^{2}は、Ｒ^{21}によって置換されていてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、炭素数５又は６の単環性の飽和又は部分不飽和の炭化水素環（Ｃ１－Ｃ６アルキル基によって置換されていてもよい）を形成してもよく、

Ｒ^{21}が、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

Ｒ^{3}が、フェニル基（ここで、該フェニル基は、Ｒ^{31}によって置換されていてもよく、またさらにベンゼン環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、酸素原子を１又は２個有する単環性の６員の飽和又は部分不飽和の複素環（ヒドロキシ基及びＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選ばれる

基によって置換されていてもよい）を形成してもよい）、又はピリジル基（－ＣＯＮＨ$_2$基、（モノ又はジＣ１－Ｃ６アルキル）アミノカルボニル基、又はピロリジン－１－イルカルボニル基によって置換されていてもよい）であり、

Ｒ^{31}が、ハロゲン原子、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又は－ＣＯＮＨ$_2$基であり、

Ｒ^{4}が、水素原子である、

化合物又はその塩。

[0144] 特に好適なスルホンアミド化合物としては、以下のものが挙げられる。

５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミド（「Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１」）。

本開示におけるある態様は、以下に例示される。

・Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防のための医薬組成物。

・免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防における使用のための、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１又はその塩。

・腫瘍の治療及び／又は予防に用いるための、免疫チェックポイント分子調節剤と、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１又はその塩の組み合わせ。

・Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果の増強剤。

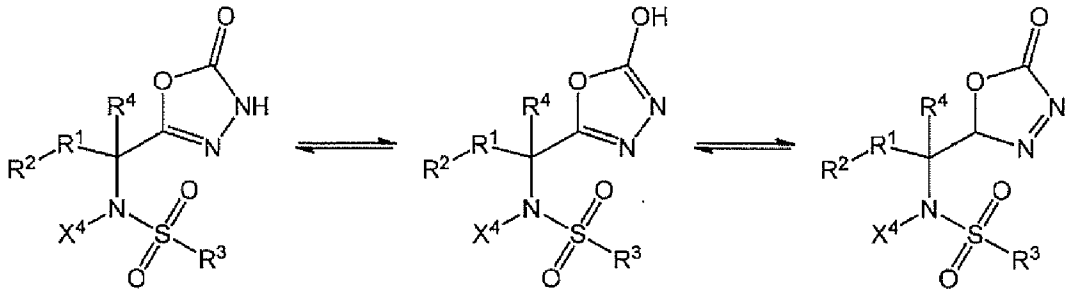
[0145] 本開示の一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、例えば、国際公開第２０１７／２０９１５５号パンフレットに記載の方法に準じて取得することができる。

[0146] 本開示の式（Ｉ）で表される化合物及びその中間体は、例えば、再結晶、晶出、蒸留、カラムクロマトグラフィー等の公知の分離精製手段により単離精製できる。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物及び合成中間体は、

通常、公知の方法でその薬理学的に許容される塩の形成が可能であり、また、相互に変換可能である。

[0147] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物は、光学異性体、立体異性体、互変異性体、回転異性体が存在する場合はいずれの異性体も、異性体の混合物も、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物に包含される。例えば、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体及びラセミ体から分割された光学異性体も式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物に包含される。これらの異性体は、自体公知の合成手法、分離手法（濃縮、溶媒抽出、カラムクロマトグラフィー、再結晶など）によりそれぞれを単一化合物として得ることができる。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物において、例えばX^1＝酸素原子、X^2＝酸素原子、X^3＝ＮＨの場合、以下に示す互変異性体が存在するが、いずれの異性体も本開示に含有される。

[0148] [化9]



[0149] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、無晶形（アモルファス）であっても、結晶であってもよく、また、結晶である場合、結晶形が単一であっても多形混合物であっても式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に包含される。結晶は、自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。前記スルホンアミド化合物又はその塩の結晶は他成分との共結晶を形成しているものも含む。 また、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に包含される。更に同位元素（例

えば、重水素、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉ等）等で標識された化合物も、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に包含される。

[0150] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩のプロドラッグも本開示に包含されるが、当該プロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変換する化合物、即ち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変化する化合物をいう。また、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件で、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩に変化するものであってもよい。

[0151] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物の塩とは、薬学的に許容される塩を意味する。

[0152] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、ＲＮＲに対して阻害活性を有する。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は、その優れたＲＮＲ阻害活性及び金属イオンにキレートしない構造により、鉄イオン要求性タンパク質へのオフターゲット作用に基づく副作用を引き起こすこと無く、ＲＮＲが関与する疾患の予防や治療のための医薬として有用である。

[0153] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤とを組み合わせて使用することにより、抗腫瘍効果が増強する。

[0154] 本開示における免疫チェックポイント分子調節剤は、免疫チェックポイント分子に直接作用し癌患者の生体内における抗腫瘍免疫応答を誘導させ、腫瘍の免疫逃避を制御する作用を有するものである。

このようなものとしては、ｃｏｓｔｉｍｕｌａｔｏｒｙ分子（刺激性の共

刺激分子）の機能を促進する物質、或いはｃｏｉｎｈｉｂｉｔｏｒｙ分子（抑制性の共刺激分子）の機能を抑制する物質が挙げられる。免疫チェックポイント分子としては、例えば、Ｂ７　ｆａｍｉｌｙ（Ｂ７－１、Ｂ７－２、ＰＤ－Ｌ１、ＰＤ－Ｌ２等）、ＣＤ２８　ｆａｍｉｌｙ（ＣＴＬＡ－４、ＰＤ－１等）、ＴＮＦ　ｓｕｐｅｒｆａｍｉｌｙ（４－１ＢＢＬ、ＯＸ４０Ｌ）、ＴＮＦ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ　ｓｕｐｅｒｆａｍｉｌｙ（４－１ＢＢ、ＯＸ４０）分子が挙げられ、免疫チェックポイント分子調節剤はこれらの免疫チェックポイント分子を標的にした物質を用いることができる。例えば、ＰＤ－１経路アンタゴニスト、ＩＣＯＳ経路アゴニスト、ＣＴＬＡ－４経路アンタゴニスト、ＣＤ２８経路アゴニスト、ＢＴＬＡ経路アンタゴニスト、４－１ＢＢ経路アゴニスト等が挙げられる。

[0155] 本開示において、免疫チェックポイント分子調節剤は、好ましくはＰＤ－１経路アンタゴニスト、ＩＣＯＳ経路アゴニスト、ＣＴＬＡ－４経路アンタゴニスト及びＣＤ２８経路アゴニストから選ばれる少なくとも１種以上であり、より好ましくはＰＤ－１経路アンタゴニスト及びＣＴＬＡ－４経路アンタゴニストから選ばれる少なくとも１種以上であり、副作用抑制の観点から、さらにより好ましくはＰＤ－１経路アンタゴニストである。

[0156] ＰＤ－１経路アンタゴニストは、Ｔ細胞上に発現するＰＤ－１や、そのリガンドであるＰＤ－Ｌ１又はＰＤ－Ｌ２による免疫抑制シグナルを阻害するものであり、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、ＰＤ－１細胞外ドメイン、ＰＤ－Ｌ１細胞外ドメイン、ＰＤ－Ｌ２細胞外ドメイン、ＰＤ－１－Ｉｇ（ＰＤ－１細胞外ドメインとイムノグロブリン（Ｉｇ）のＦＣ領域との融合タンパク質）、ＰＤ－Ｌ１－Ｉｇ、ＰＤ－Ｌ２－Ｉｇ、ＰＤ－１　ｓｉＲＮＡ、ＰＤ－Ｌ１　ｓｉＲＮＡ、ＰＤ－Ｌ２　ｓｉＲＮＡ等が挙げられ、好ましくは抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、又は抗ＰＤ－Ｌ２抗体であり、より好ましくは抗ＰＤ－１抗体、又は抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。なかでも、特に好ましくは抗ＰＤ－１抗体である。

[0157] また、ＣＴＬＡ－４経路アンタゴニストは、Ｔ細胞上に発現するＣＴＬＡ

－４や、そのリガンドであるＢ７－１（ＣＤ８０）やＢ７－２（ＣＤ８６）による免疫抑制シグナルを阻害するものであり、好ましくは抗ＣＴＬＡ－４抗体、ＣＴＬＡ－４細胞外ドメイン、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇ、抗Ｂ７－１（ＣＤ８０）抗体、又は抗Ｂ７－２（ＣＤ８６）抗体であり、より好ましくは抗ＣＴＬＡ－４抗体、又はＣＴＬＡ－４－Ｉｇである。なかでも、特に好ましくは抗ＣＴＬＡ－４抗体である。

[0158] また、本開示の態様の１つにおいて、免疫チェックポイント分子調節剤は、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び抗ＣＴＬＡ－４抗体から選ばれる少なくとも１種以上が好ましい。

[0159] これらの抗体は、免疫グロブリン（ＩｇＡ、ＩｇＤ、ＩｇＥ、ＩｇＧ、ＩｇＭ、ＩｇＹ等）、Ｆａｂフラグメント、Ｆ（ａｂ’）2フラグメント、一本鎖抗体フラグメント（ｓｃＦｖ）、シングルドメイン抗体、Ｄｉａｂｏｄｙ等（Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，６：３４３－３５７，２００６）が挙げられ、これらはヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、マウス抗体、ラマ抗体、ニワトリ抗体等のモノクローナル抗体又はポリクローナル抗体が挙げられる。

好ましくは、ヒト化ＩｇＧモノクローナル抗体又はヒトＩｇＧモノクローナル抗体である。

[0160] 本開示における抗ＰＤ－１抗体としては、ニボルマブ又はペムブロリズマブ等が挙げられ、ニボルマブ又はペムブロリズマブが好ましい。

本開示における抗ＰＤ－Ｌ１抗体としては、アテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブ等が挙げられ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブが好ましく、アテゾリズマブがより好ましい。

本開示における抗ＣＴＬＡ－４抗体としては、イピリムマブ又はトレメリムマブ等が挙げられ、イピリムマブが好ましい。

本開示におけるＣＴＬＡ－４－Ｉｇとしては、アバタセプト等が挙げられ、好ましくはアバタセプトである。

これらの抗体は、通常公知の抗体作製方法により製造できる。

[0161] また、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ又はペムブロリズマブとして、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ、デュルバルマブ又はアベルマブとして、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブ又はトレメリムマブとして、ＣＴＬＡ－４－Ｉｇは、アバタセプトとして既に販売され、また販売予定であり、これを用いることもできる。

[0162] 本開示において、２種以上の免疫チェックポイント分子調節剤を用いる場合、例えば、抗ＰＤ－１抗体や抗ＣＴＬＡ－４抗体を組み合わせて用いることもできるし、ＰＤ－１及びＣＴＬＡ－４の両方に結合可能な二重特異性抗体を用いることもできる。二重特異性抗体としては、例えば、ＸｍＡｂ２０７１７（ＰＤ－１×ＣＴＬＡ－４）が挙げられる。

[0163] 本開示において、一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の投与日における１日あたりの投与量は、一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を単独で投与する場合における用量等を参考に、適宜選択しうる。一態様では、単独で投与する場合の５０～２００％である。一態様では、単独で投与する場合の７５％～１５０％である。一態様では、単独で投与する場合の８７．５～１１２．５％である。一態様では、単独で投与する場合の１００％である。

[0164] また、本開示において、一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の投与日における１日あたりのヒトへの投与量は、スルホンアミド化合物として、一態様では、１ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙ～１０ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙである。一態様では、１０ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙ～１００ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙである。一態様では、１００ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙ～１０００ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙである。一態様では、１０００ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙ～１００００ｍｇ／ｍ^2／ｄａｙである。

[0165] 本開示において、免疫チェックポイント分子調節剤の投与日における１日あたりの投与量としては、免疫チェックポイント分子調節剤を単独で投与する場合における推奨用量の５０～１００％が好ましく、１００％がより好ましい。

[0166] 具体的には、ニボルマブを単独で投与する場合の推奨用量は、日本において承認を受けた投与量である１回２ｍｇ/ｋｇ（体重）又は１回３ｍｇ/ｋｇ（体重）であることから、本開示におけるニボルマブの投与日における１日あたりの投与量は、１回１～３ｍｇ/ｋｇ（体重）が好ましく、より好ましくは１回２ｍｇ/ｋｇ（体重）又は１回３ｍｇ/ｋｇ（体重）である。

[0167] ペムブロリズマブを単独で投与する場合の推奨用量は、日本において承認を受けた投与量である１回２ｍｇ/ｋｇ（体重）又は１回２００ｍｇであることから、本開示におけるペムブロリズマブの投与日における１日あたりの投与量は、１回１～２ｍｇ/ｋｇ（体重）又は１回１００～２００ｍｇが好ましく、より好ましくは１回２ｍｇ/ｋｇ（体重）又は１回２００ｍｇである。

[0168] アテゾリズマブを単独で投与する場合の推奨用量は、米国において承認を受けた投与量である１回１２００ｍｇであることから、本開示におけるアテゾリズマブの投与日における１日あたりの投与量は、１回６００～１２００ｍｇが好ましく、より好ましくは１回１２００ｍｇである。

[0169] アベルマブ又はデュルバルマブを単独で投与する場合の推奨用量は、米国において承認を受けた投与量である１回１０ｍｇ/ｋｇ（体重）であることから、本開示におけるアベルマブ又はデュルバルマブの投与日における１日あたりの投与量は、１回５～１０ｍｇ/ｋｇ（体重）が好ましく、より好ましくは１回１０ｍｇ/ｋｇ（体重）である。

[0170] イピリムマブを単独で投与する場合の推奨用量は、日本において承認を受けた投与量である１回３ｍｇ/ｋｇ（体重）であることから、本開示におけるイピリムマブの投与日における１日あたりの投与量は、１回１．５～３ｍｇ/ｋｇ（体重）が好ましく、より好ましくは１回３ｍｇ/ｋｇ（体重）である。

[0171] なお、本開示において「推奨用量」とは、臨床試験などにより決定された、重篤な副作用を発症せずに安全に使用できる範囲で、最大の治療効果をもたらす投与量であり、具体的には、日本独立行政法人医薬品医療機器総合機構（ＰＭＤＡ；Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｄｅｖｉｃｅｓ Ａｇｅｎｃｙ）、米国食品医薬品局（ＦＤＡ；Ｆｏｏｄ

ａｎｄ　Ｄｒｕｇ　Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ）、欧州医薬品庁（ＥＭＡ；Ｅｕｒｏｐｅａｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅｓ　Ａｇｅｎｃｙ）等の公的機関や団体により承認・推奨・勧告され、添付文書・インタビューフォーム・治療ガイドライン等に記載された投与量が挙げられ、ＰＭＤＡ、ＦＤＡ又はＥＭＡのいずれかの公的機関により承認された投与量が好ましい。

[0172] 本開示の抗腫瘍剤の投与スケジュールは、癌種や病期等に応じて適宜選択しうる。

ニボルマブの場合は、２週間又は３週間間隔で投与する投与スケジュールが好ましい。

ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ又はイピリムマブの場合は、３週間間隔で投与する投与スケジュールが好ましい。

[0173] 本開示の抗腫瘍剤の１日の投与回数は、癌種や病期等に応じて適宜選択しうる。

一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の場合は、１日１回又は１日２回が好ましく、１日１回がより好ましい。ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ又はイピリムマブの場合は、１日１回が好ましい。

[0174] 本開示の一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び免疫チェックポイント分子調節剤の投与順序は、癌種や病期等に応じて適宜選択しうるが、どちらを先に投与しても、同時に投与しても構わない。ここで両剤を同時に投与しない場合、両剤の投与間隔は、抗腫瘍効果の増強効果を奏するかぎり適宜選択しうるが、１～１４日が好ましく、１～７日がより好ましく、１～５日がより好ましく、１～３日が特に好ましい。

[0175] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤との組み合わせ製剤は、１の製剤形態（すなわち、配合剤）であっても、別個２以上の製剤形態の併用投与であってもよい。

[0176] 本開示において抗腫瘍効果は、例えば、腫瘍体積の減少、腫瘍成長の停滞や生存期間の延長などとして評価することができる。

[0177] 一つの実施形態では、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤を組み合わせてなる抗腫瘍剤が提供される。また、他の実施形態では、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を有効成分とする、免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果増強剤が提供される。

[0178] 本開示において、「癌」ないし「腫瘍」とは、無秩序な細胞増殖を特徴とする哺乳動物の生理状態を表す。「癌」及び「腫瘍」は本明細書において同意味であり、互換的に使用される。癌には、固形癌および血液癌が含まれる。例として、癌腫、リンパ腫、白血病、芽腫、肉腫、境界悪性腫瘍（カルチノイド）が含まれるが、これらに限定されない。

[0179] 本開示において対象となる腫瘍は、抗腫瘍効果の増強効果を奏する範囲であれば特に制限されないが、好ましくは式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩が抗腫瘍効果を発揮する腫瘍であり、より好ましくはＲＮＲが関与する悪性腫瘍である。

[0180] 「ＲＮＲが関与する悪性腫瘍」とは、ＲＮＲの機能を欠失、抑制及び／又は阻害することによって、発症率の低下、症状の寛解、緩和、及び／又は完治する悪性腫瘍が挙げられる。対象となる悪性腫瘍は、特に制限はされないが、頭頚部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、結腸直腸癌（結腸癌、直腸癌等）等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫等）、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、子宮癌（子宮頚癌、子宮体癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍等）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）、骨・軟部腫瘍、皮膚癌、脳腫瘍等が挙げられる。

[0181] また、対象となる悪性腫瘍は、特に制限はされないが、腺癌、カルチノイド、未分化癌、血管肉腫、腺癌、消化管癌(例えば、結腸癌および直腸癌を含む結腸直腸癌（「CRC」）、胆嚢癌および胆管癌を含む胆管癌、肛門癌、食道癌、胃癌（胃）癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（「GIST」）、肝癌、十二指腸癌および小腸癌)、肺癌(例えば、非小細胞肺がん（「N

SCLC」）、扁平上皮肺がん、大細胞肺がん、小細胞肺がん、中皮腫、および気管支腫瘍および胸膜肺芽腫などの他の肺がん)、泌尿器癌(例えば、腎臓癌、腎臓の移行上皮癌（「TCC」）、腎盂および尿管のTCC（「PDQ」）、膀胱癌、尿道癌および前立腺癌)、頭頸部癌(例えば、眼がん、網膜芽細胞腫、眼内黒色腫、下咽頭がん、咽頭がん、喉頭がん、喉頭乳頭腫症、原発不明の転移性扁平上皮性頸部がん、口腔（口腔）がん、口唇がん、咽喉がん、中咽頭がん、感覚神経芽腫、鼻腔がんおよび副鼻腔がん、鼻咽頭がん、および唾液腺がん)、内分泌癌(例えば、甲状腺癌、副甲状腺癌、多発性内分泌腫瘍症候群、胸腺腫および胸腺癌、膵管腺癌（「PDAC」）を含む膵臓癌、膵臓神経内分泌腫瘍および膵島細胞腫瘍)、乳癌(非浸潤性肝外乳管がん(DCIS)、非浸潤性小葉がん（LCIS）、トリプルネガティブ乳がん、および炎症性乳がん)、男性および女性の生殖器がん(例えば、子宮頸癌、卵巣癌、子宮内膜癌、子宮肉腫、子宮癌、膣癌、外陰癌、妊娠性絨毛腫瘍（「GTD」）、性腺外胚細胞腫瘍、頭蓋外胚細胞腫瘍、胚細胞腫瘍、精巣癌および陰茎癌)、脳および神経系がん(例えば、星細胞腫、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、頭蓋咽頭腫、中枢神経系（「CNS」）癌、脊索腫、上衣腫、胎児性腫瘍、神経芽腫、傍神経節腫および非定型奇形腫様)、皮膚がん(例えば、基底細胞癌（「BCC」）、扁平上皮皮膚癌（「SCC」）、メルケル細胞癌および黒色腫)、組織および骨がん(例えば、軟部組織肉腫、横紋筋肉腫、骨の線維性組織球腫、ユーイング肉腫、骨の悪性線維性組織球腫（「MFH」）、骨肉腫および軟骨肉腫)、心血管がん(例えば、心臓癌および心臓腫瘍)、虫垂がん、小児および青年のがん(例えば、小児副腎皮質がん、正中管がん、肝細胞がん（「HCC」）、肝芽腫およびウィルムス腫瘍)、およびウイルス誘発がん(例えば、HHV-8関連がん(カポジ肉腫)およびHIV/AIDS関連がん)が挙げられる。

[0182] また、対象となる悪性腫瘍は、特に制限はされないが、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患などの血液学的および形質細胞悪性腫瘍(例えば、血液、骨髄および/またはリンパ節に影響を及ぼす癌)も含む。白血病には、急性リンパ芽球性白血病（「ALL」）

、急性骨髄性（骨髄性）白血病（「AML」）、慢性リンパ性白血病（「CLL」）、慢性骨髄性白血病（「CML」）、急性単球性白血病（「AMoL」）、有毛細胞白血病および/または他の白血病が含まれるが、これらに限定されない。リンパ腫には、限定されるものではないが、ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫（「NHL」）が含まれる。ある態様において、NHLは、B細胞リンパ腫および/またはT細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、NHLには、限定されないが、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（「DLBCL」）、小リンパ球性リンパ腫（「SLL」）、慢性リンパ球性白血病（「CLL」）、マントル細胞リンパ腫（「MCL」）、バーキットリンパ腫、菌状息肉腫およびセザリー症候群を含む皮膚T細胞リンパ腫、AIDS関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫(ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM))、原発性中枢神経系（CNS）リンパ腫および/または他のリンパ腫が含まれる。

[0183] 本発明の抗腫瘍剤は、腫瘍を外科的に摘出した後に再発防止のために行われる術後補助化学療法に用いるものであっても、腫瘍を外科的に摘出するために事前行われる術前補助化学療法であってもよい。

[0184] 本明細書において「ＲＮＲ」は、ヒト又は非ヒトのＲＮＲを含み、好ましくはヒトＲＮＲである。

[0185] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び免疫チェックポイント分子調節剤を医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよい。式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩は優れた経口吸収性を有するので、経口剤が好ましい。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0186] 薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩

衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、矯味・矯臭剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0187] 薬学的に許容される担体及び製剤添加物としては、一般的に、例えば、賦形剤としては、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、微結晶セルロース、珪酸等が挙げられ；結合剤としては、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン液、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルスターチ、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロリドン等が挙げられ；崩壊剤としては、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等が挙げられ；滑沢剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等が挙げられ；着色剤としては、酸化チタン、酸化鉄等が挙げられ；矯味・矯臭剤としては白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等が挙げられる。

[0188] 経口用固形製剤を調製する場合は、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又は免疫チェックポイント分子調節剤に賦形剤、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

注射剤を調製する場合は、式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又は免疫チェックポイント分子調節剤にｐＨ調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0189] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により、或いはその剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では０．０５～１０００ｍｇ、注射剤では約０．０１～５００ｍｇ、坐剤では１～１０００

ｍｇとするのが望ましい。

[0190] 一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び免疫チェックポイント分子調節剤の投与スケジュールは、各有効成分が抗腫瘍効果を発揮する範囲で適宜選択され、各有効成分は同時又は間隔を空けて別々に投与される。別々に投与される場合は、どちらを先に投与しても構わない。

[0191] 一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩及び免疫チェックポイント分子調節剤は、各有効成分の投与形態や投与スケジュールに基づき、各有効成分を複数の剤形に分けて製剤化してもよく、一つの剤形にまとめて製剤化してもよい。また、各製剤を併用に適した１個のパッケージにまとめて製造販売してもよく、また各製剤を別個のパッケージに分けて製造販売してもよい。

[0192] 本発明はまた、一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む抗腫瘍剤と、癌患者に対して一般式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と免疫チェックポイント分子調節剤が併用投与されることを記載した使用説明書を含むキット製剤に関する。

ここで「使用説明書」とは、上記投与量が記載されたものであればよく、法的拘束力の有無を問わないが、上記投与量が推奨されているものが好ましい。具体的には、添付文書、パンフレット等が例示される。また、使用説明書を含むキット製剤とは、キット製剤のパッケージに使用説明書が印刷・添付されているものであっても、キット製剤のパッケージに抗腫瘍剤とともに使用説明書が同封されているものであってもよい。

実施例

[0193] 次に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら限定されるものではなく、多くの変形が本発明の技術的思想内で当分野において通常の知識を有する者により可能である。

[0194] ［実施例１　大腸癌細胞移植モデルにおけるＣｏｍｐｏｕｎｄ　１と抗マウスＰＤ－１抗体との組み合わせ効果］

マウス大腸癌細胞株であるＭＣ３８はＤｒ．Ｙｏｓｈｉｈｉｒｏ　Ｈａｙ

ａｋａｗａ（Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｔｏｙａｍａ，Ｔｏｙａｍａ，Ｊａｐａｎ）から得た。ＭＣ３８細胞株は、１０％ ウシ胎仔血清を含むＲＰＭＩ１６４０培地において培養し、３７℃、５％CO_2インキュベータ中において、週１～２回の頻度で継代した。

[0195] ６週齢のＣ５７ＢＬ／６ＮＣｒｌ（日本チャールス・リバー株式会社）の右側胸部の皮下に１×10^6細胞／０．１ｍＬずつＭＣ３８細胞懸濁液を移植した。

移植後、５０～３００mm^3の腫瘍体積（ＴＶ）に達するまで、腫瘍を増殖させた。腫瘍径測定にはデジマチックキャリパを用い、腫瘍の長径及び短径を測定し、以下の式よりＴＶを算出した。

ＴＶ（mm^3）＝長径（ｍｍ）×短径（ｍｍ）×短径（ｍｍ）／２

ＴＶを指標とする層化無作為割付法により、各群１０匹ずつ動物を割り付けた。群分け（ｎ＝１０）を実施した日をＤａｙ０とした。

最終評価日（Ｄａｙ１５）のＴＶから腫瘍体積変化率（Ｔ／Ｃ）を算出した。

Ｔ／Ｃ（％）＝(各薬剤投与群の平均ＴＶ)／（コントロール群の平均ＴＶ）×１００

[0196] また、体重の測定には動物用電子天秤を用いた。ｎ日目の体重（ＢＷｎ）からｎ日目の体重変化率（ＢＷＣｎ）を以下の式により算出した。

ＢＷＣｎ（％）＝（ＢＷｎ－ＢＷ０）／ＢＷ０×１００

[0197] 日本薬局方注射用水をヒプロメロースの濃度が０．５ｗ／ｖ％になるように適量添加後、溶解することで０．５％ヒプロメロース水溶液を調製した。国際公開第２０１７／２０９１５５号パンフレットに記載の方法に従って合成したＣｏｍｐｏｕｎｄ　１をメノウ乳鉢で粉砕後、０．５％ヒプロメロース水溶液で所定の濃度に懸濁し、超音波処理を行い均質な懸濁液にした。この懸濁液をＣｏｍｐｏｕｎｄ　１として２５ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ又は５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙで、１日１回、１４日間連続経口投与した。コントロール群には０．５％ヒプロメロース水溶液を、１日１回、１４日間連続経口投与

した。

[0198] 抗マウスＰＤ－１抗体（ａｎｔｉ－ｍＰＤ－１　Ａｂ）はＣＤ２７９（ＰＤ－１）Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ（ＲＭＰ１－１４）、ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ）を投与直前に所定の濃度になるようＰＢＳを用いて希釈調製した。投与初日（Ｄａｙ１）に、抗マウスＰＤ－１抗体として０．０５ｍｇ／ｂｏｄｙで、腹腔内投与した。

結果を表１及び図１～４に示す。

[0199] [表1]

Group	Dose (/day)	Schedule (day)	Route	TV on Day 15 (mm^3, mean ± SE)		T/C (%)	BWC on Day 15 (%, mean±SE)
Control	-	**1-14**	p.o.	998 ± 110		-	3.5 ± 0.4
Anti-mPD-1 Ab	**0.05 mg/body**	**1**	i.p.	436 ± 103	*	44.4	9.7 ± 0.7
Compound 1	**25 mg/kg**	**1-14**	p.o.	868 ± 182		91.9	4.0 ± 0.7
Anti-mPD-1 Ab + Compound 1	**0.05 mg/body + 25 mg/kg**	**1 + 1-14**	i.p. + p.o.	274 ± 107	*$	26.6	4.1 ± 1.0
Compound 1	**50 mg/kg**	**1-14**	p.o.	306 ± 79	*	29.7	4.9 ± 1.0
Anti-mPD-1 Ab + Compound 1	**0.05 mg/body + 50 mg/kg**	**1 + 1-14**	i.p. + p.o.	92.4 ± 37.6	*#$	8.67	2.5 ± 1.1

*: $p < 0.05$ Dunnett's test as compared with the control group.
#: $p < 0.05$ Student's *t*-test as compared with the anti-mouse PD-1 antibody (anti-mPD-1 Ab) group.
$: $p < 0.05$ Student's *t*-test as compared with the Compound 1 group.
SE: standard error

[0200] 各群のＤａｙ１５のＴＶをＤｕｎｎｅｔｔの検定で解析した結果、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１　５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ群、抗マウスＰＤ－１抗体群の単独薬剤群、及びＣｏｍｐｏｕｎｄ　１＋抗マウスＰＤ－１抗体の併用投与群のそれぞれはコントロール群に比して、ＴＶが有意に低く、抗腫瘍効果が示された。さらにＤａｙ１５のＴＶをＳｔｕｄｅｎｔのｔ検定で解析した結果、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１　５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ＋抗マウスＰＤ－１抗体の併用投与群は、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１　５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ群又は抗マウスＰＤ－１抗体群の単独薬剤群に比して、ＴＶが有意に低く、より強い

抗腫瘍効果が示された。

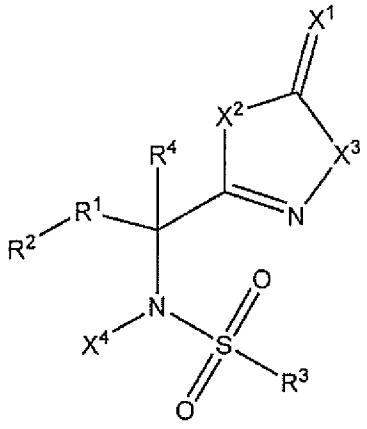
一方、併用投与群の平均体重変化率は、Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　１群又は抗マウスＰＤ－１抗体群の単独薬剤群と比較して、毒性の増強を伴わないものであった。

[0201] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（Ｉ）：

[化1]



（Ｉ）

[式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防のための医薬組成物。

[請求項2] 式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基を示し、ここで、該R^2は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、４～８員飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてR^cを有していてもよい）、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基であり

；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^{4}は、水素原子である、

請求項１記載の医薬組成物。

[請求項3] 式（Ｉ）中、

X^{1}は、酸素原子であり；

X^{2}は、酸素原子であり；

X^{3}は、－ＮＨ－であり；

X^{4}は、水素原子であり；

R^{1}は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がＣ１－Ｃ６アルキル基であり；

R^{2}は、フェニル基を示し、ここで、該R^{2}は、置換基としてR^{21}を有していてもよく；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（R^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^{3}は、置換基としてR^{31}を有していてもよいか、又は、酸素原子を１個有する単環の６員の飽和複素環と縮合していてもよい（ここで飽和複素環は置換基としてＲｃを有していてもよい）、フェニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていて

もよい）；

R^4は、水素原子である、

請求項１又は２記載の医薬組成物。

[請求項4] 式（Ｉ）中、

X^1は、酸素原子であり；

X^2は、酸素原子であり；

X^3は、－ＮＨ－であり；

X^4は、水素原子であり；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－であり；

R^{11}とR^{12}は、一方が水素原子であり、他方がメチル基であり；

R^2は、置換基としてR^{21}を有するフェニル基を示し；

R^{21}は、ハロゲン原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基でありR^{21}が複数存在する場合、R^{21}は同一でも相異なっていてもよい）；

R^3は、置換基としてR^{31}を有するフェニル基、又は置換基としてＲｃを有するクロマニル基であり；

R^{31}は、ハロゲン原子、又はアミノカルボニル基であり（R^{31}が複数存在する場合、R^{31}は同一でも相異なっていてもよい）；

Ｒｃは、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり（Ｒｃが複数存在する場合、Ｒｃは同一でも相異なっていてもよい）；

R^4は、水素原子である、

請求項１～３のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項5] スルホンアミド化合物が、５－クロロ－２－（Ｎ－（（１Ｓ，２Ｒ）－２－（６－フルオロ－２，３－ジメチルフェニル）－１－（５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１，３，４－オキサジアゾール－２－イル）プロピル）スルファモイル）ベンズアミドである、請求項１～４のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項6] 式（Ｉ）で表されるスルホンアミド化合物又はその塩と、免疫チェックポイント分子調節剤とを同時に、逐次的に、又は間隔をあけて投与することを特徴とする、請求項１～５のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項7] 免疫チェックポイント分子調節剤が、ＰＤ－１経路アンタゴニスト、ＩＣＯＳ経路アゴニスト、ＣＴＬＡ－４経路アンタゴニスト及びＣＤ２８経路アゴニストから選ばれる少なくとも１種以上である、請求項１～６のいずれか１項記載の医薬組成物。

[請求項8] 免疫チェックポイント分子調節剤が、ＰＤ－１経路アンタゴニストである、請求項１～７のいずれか１項記載の医薬組成物。

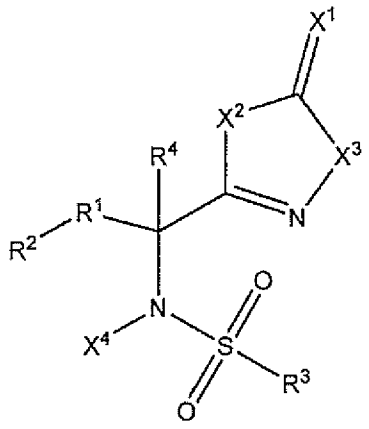
[請求項9] ＰＤ－１経路アンタゴニストが、抗ＰＤ－１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体及び抗ＰＤ－Ｌ２抗体からなる群から選ばれる少なくとも１種である、請求項８記載の医薬組成物。

[請求項10] ＰＤ－１経路アンタゴニストが抗ＰＤ－１抗体である、請求項８記載の医薬組成物。

[請求項11] 抗ＰＤ－１抗体がニボルマブ又はペムブロリズマブである、請求項１０記載の医薬組成物。

[請求項12] 免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／又は予防における使用のための、下記式（Ｉ）：

[化2]



（Ｉ）

[式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

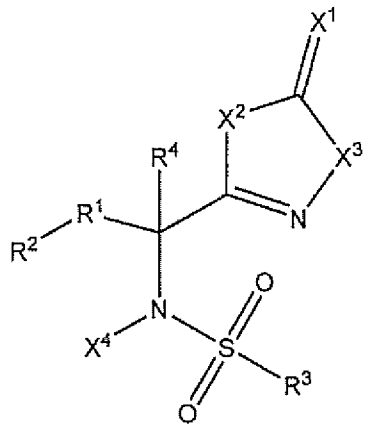
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

［請求項13］　免疫チェックポイント分子調節剤と併用される、腫瘍の治療及び／

又は予防のために用いられる医薬の製造のための、下記式（Ｉ）：

[化3]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全

不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

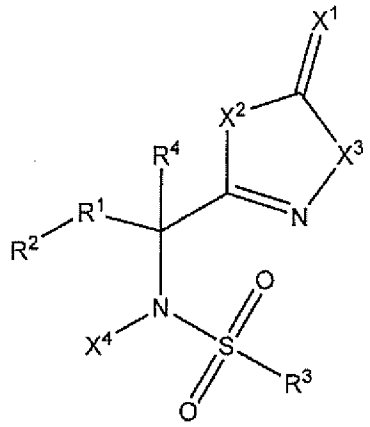
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が$-CH_2-$、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の使用。

［請求項14］　免疫チェックポイント分子調節剤と併用して、下記式（Ｉ）：

［化4］



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、$-C(R^{11})(R^{12})-$、又は$-C(=CH_2)-$を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

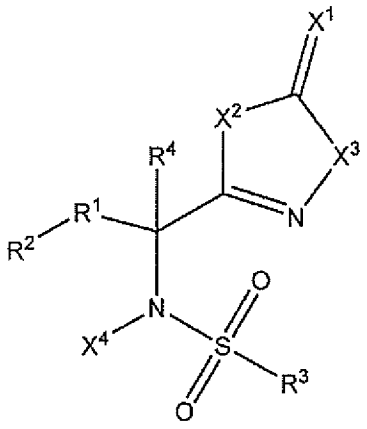
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を有効量、患者に投与することを含む、腫瘍の治療及び／又は予防のための方法。

［請求項15］　腫瘍の治療及び／又は予防に用いるための、免疫チェックポイント分子調節剤と、下記式（Ｉ）：

[化5]



（Ｉ）

［式中、

Ｘ[1]は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

Ｘ[2]は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

Ｘ[3]は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

Ｘ[4]は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

Ｒ[1]は、－Ｃ（Ｒ[11]）（Ｒ[12]）－、又は－Ｃ（＝ＣＨ$_2$）－を示し；

Ｒ[11]とＲ[12]は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、
或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

Ｒ[2]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[2]は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

Ｒ[3]は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該Ｒ[3]は、置換基を有していても

よく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

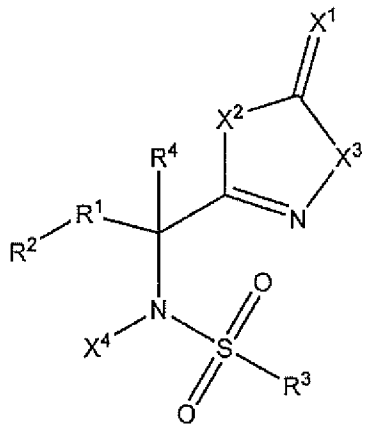
R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の組み合わせ。

［請求項16］　下記式（Ｉ）：

［化6］



（Ｉ）

［式中、

X^1は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X^2は、酸素原子、又は－ＮＨ－を示し；

X^3は、－ＮＨ－、又は酸素原子を示し；

X^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示し；

R^1は、－Ｃ（R^{11}）（R^{12}）－、又は－Ｃ（＝CH_2）－を示し；

R^{11}とR^{12}は、同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示すか、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒になって炭素数３～８の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は９～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^2は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

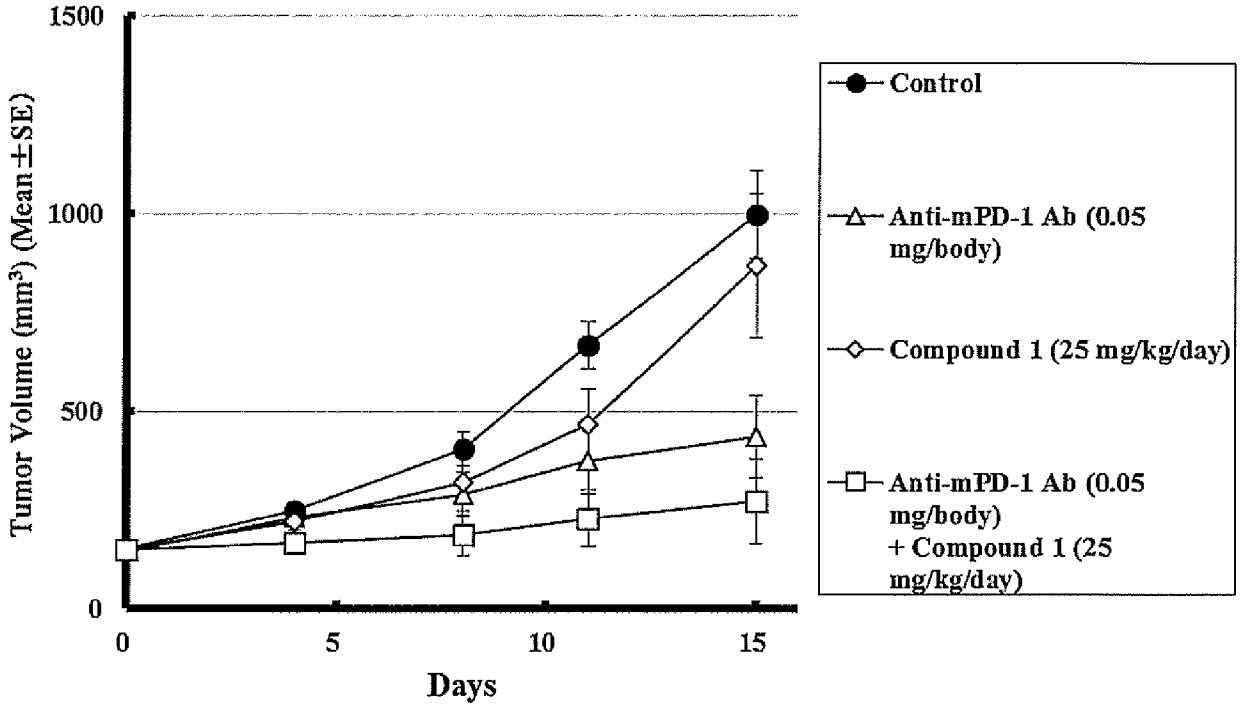
R^3は、Ｃ６－Ｃ１４芳香族炭化水素基、又は５～１０員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該R^3は、置換基を有していてもよく、またさらに芳香族炭化水素環の隣接する炭素原子上に２つの置換基を有する場合には、それらは各々が結合する炭素原子と一緒になって当該環に縮合する、置換基を有していてもよい４～８員の飽和又は部分不飽和の炭化水素環又は複素環を形成してもよく；

R^4は、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を示す。

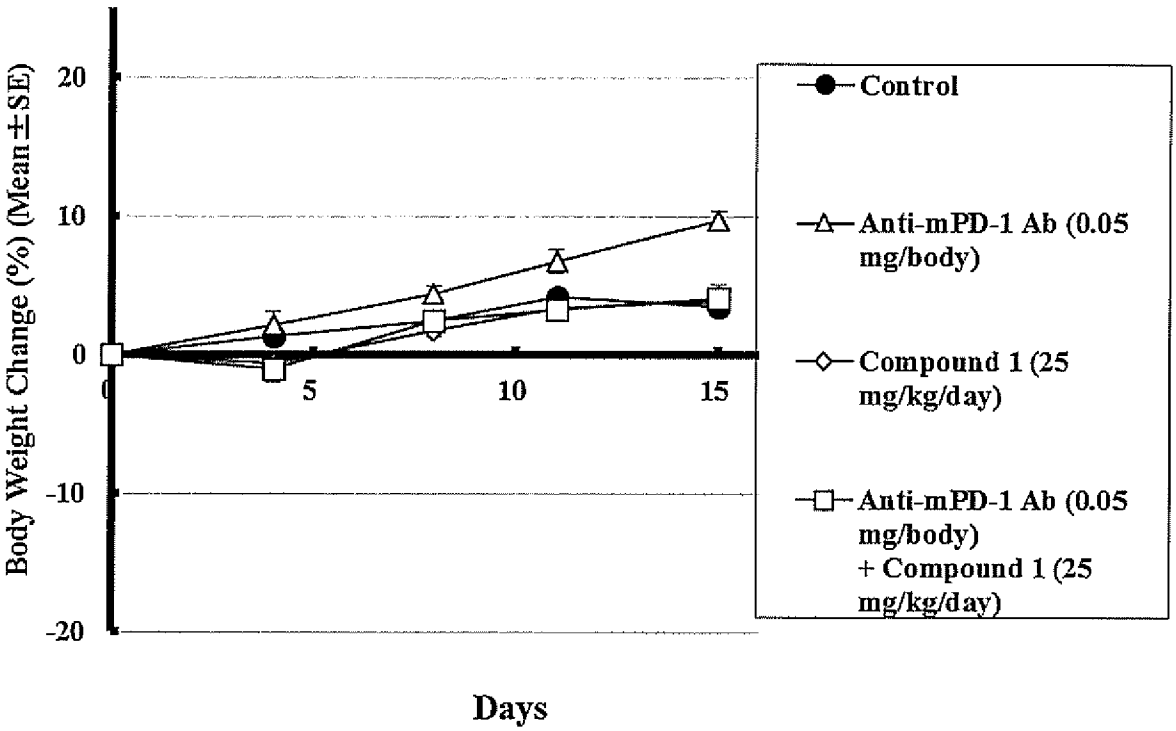
（ただし、X^2が酸素原子、X^3が－ＮＨ－、X^4が水素原子、R^1が－CH_2－、R^2がフェニル基、R^3が４－メチルフェニル基、R^4が水素原子であるとき、X^1は酸素原子である。）］

で表されるスルホンアミド化合物又はその塩を含む、免疫チェックポイント分子調節剤の抗腫瘍効果の増強剤。

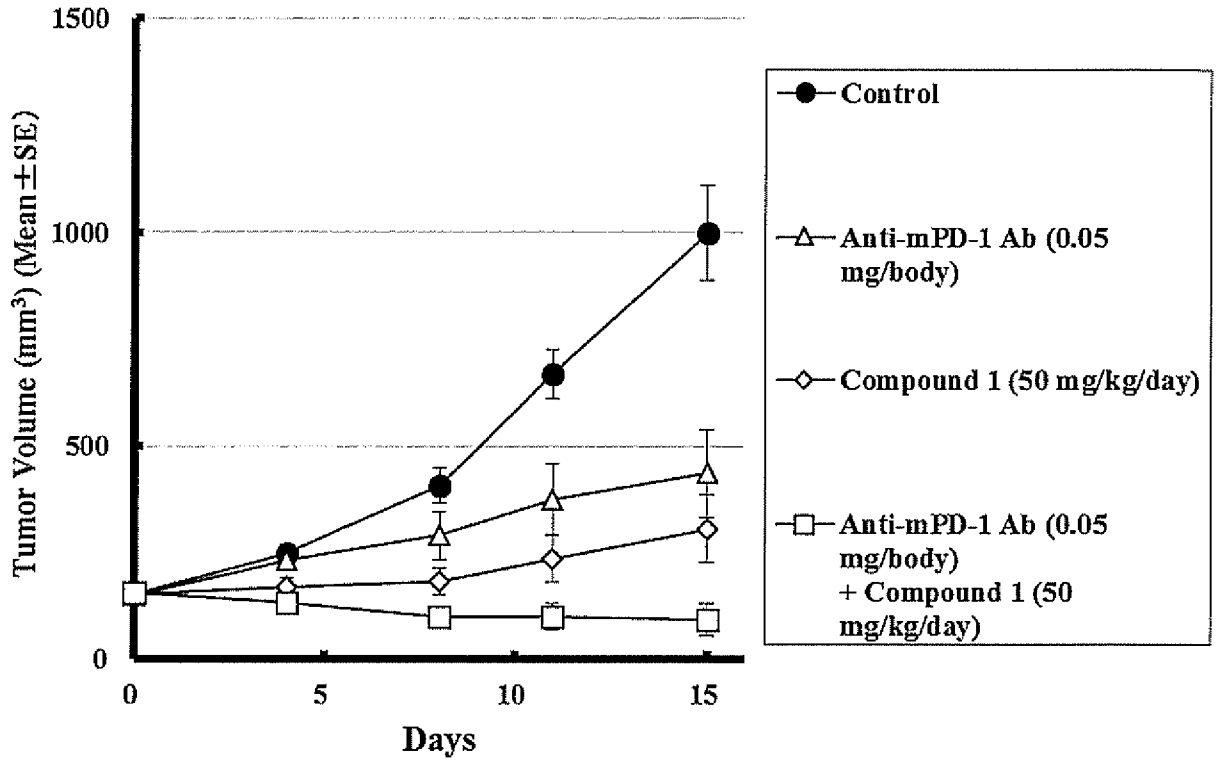
[図1]


1500
1000
500
0
Tumor Volume (mm³) (Mean±SE)
0
5
10
15
Days
Control
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body)
Compound 1 (25 mg/kg/day)
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body) + Compound 1 (25 mg/kg/day)

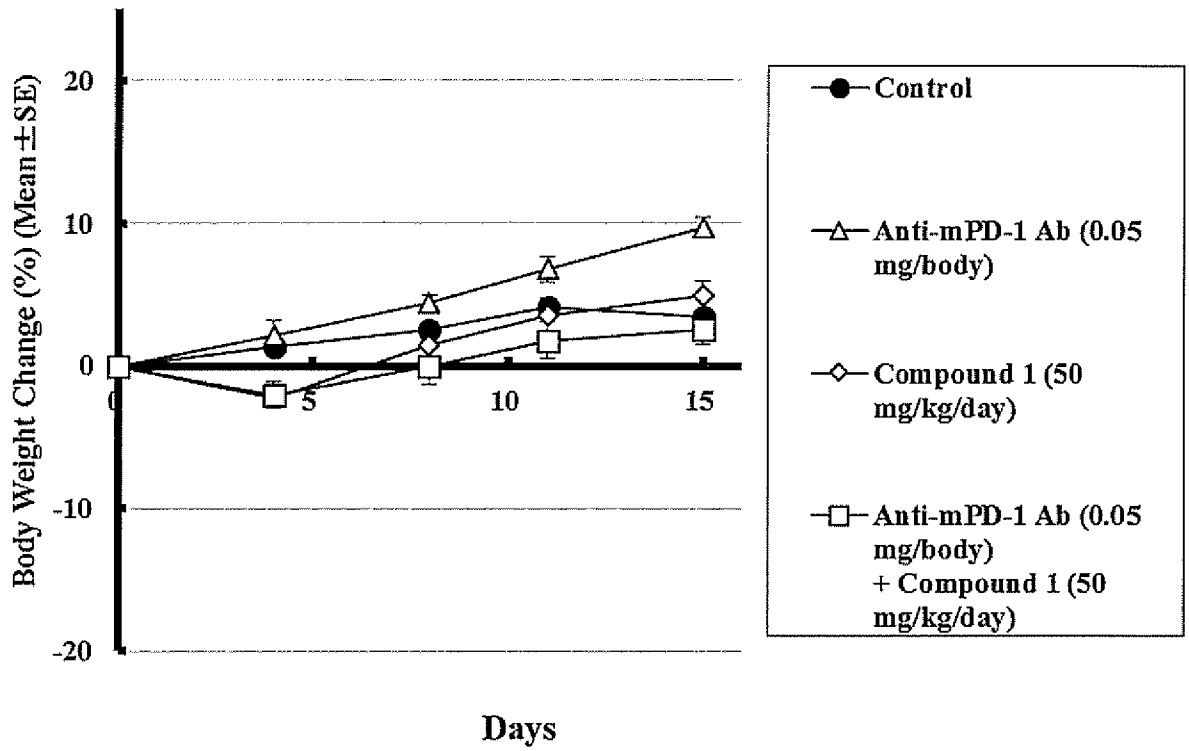
[図2]


20
10
0
-10
-20
Body Weight Change (%) (Mean±SE)
5
10
15
Days
Control
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body)
Compound 1 (25 mg/kg/day)
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body) + Compound 1 (25 mg/kg/day)

[図3]


1500
1000
500
0
Tumor Volume (mm3) (Mean±SE)
0
5
10
15
Days
Control
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body)
Compound 1 (50 mg/kg/day)
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body) + Compound 1 (50 mg/kg/day)

[図4]


20
10
0
-10
-20
Body Weight Change (%) (Mean±SE)
0
5
10
15
Days
Control
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body)
Compound 1 (50 mg/kg/day)
Anti-mPD-1 Ab (0.05 mg/body) + Compound 1 (50 mg/kg/day)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/021108

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i
FI: A61K31/4245; A61K45/00; A61K39/395 N; A61K39/395 D; A61P43/00 121
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K39/395; A61K45/00; A61P43/00; A61K31/4245

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus/REGISTRY /MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2017/209155 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 07.12.2017 (2017-12-07) each example	12
A	entire text	1-11, 13-16
A	WO 2004/004771 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15.01.2004 (2004-01-15) entire text	1-16

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.
☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 July 2020 (06.07.2020)	14 July 2020 (14.07.2020)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/021108

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2017/209155 A1	07 Dec. 2017	EP 3466934 A1	
		each example	
		CA 3025887 A	
		AU 2017275209 A	
		SG 11201810704W A	
		KR 10-2019-0015731 A	
		CN 109563057 A	
		MX 2018014762 A	
		BR 112018074646 A	
		TW 201800395 A	
WO 2004/004771 A1	15 Jan. 2004	JP 2009-286795 A	
		JP 2012-236861 A	
		JP 2014-65748 A	
		JP 2015-163631 A	
		JP 2016-210817 A	
		JP 2018-39835 A	
		JP 2019-94340 A	
		US 2006/0110383 A1	
		US 2009/0297518 A1	
		US 2011/0081341 A1	
		US 2014/0314714 A1	
		US 2015/0093380 A1	
		US 2015/0197572 A1	
		US 2016/0158355 A1	
		US 2016/0158356 A1	
		US 2017/0051060 A1	
		EP 1537878 A1	
		EP 2206517 A1	
		EP 2243493 A1	
		EP 3287144 A1	
		DE 60334303 D	
		DE 10161767 T	
		AU 2003281200 A	
		AT 481985 T	
		PT 1537878 E	
		ES 2350687 T	
		DK 1537878 T	
		LU 92905 I	
		LU 92940 I	
		HU S1500066 I	
		HU S1600004 I	
		DK 2206517 T	
		ES 2654064 T	
		HU E10161767 T	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/021108

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K 39/395(2006.01)i; A61K 45/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; A61K 31/4245(2006.01)i
FI: A61K31/4245; A61K45/00; A61K39/395 N; A61K39/395 D; A61P43/00 121

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61K39/395; A61K45/00; A61P43/00; A61K31/4245

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
X	WO 2017/209155 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 07.12.2017 (2017-12-07) 各実施例	12
A	全文	1-11,13-16
A	WO 2004/004771 A1 (小野薬品工業株式会社) 15.01.2004 (2004-01-15) 全文	1-16

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
06.07.2020	14.07.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
伊藤　幸司 4C 9450
電話番号 03-3581-1101 内線 3452

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/021108

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2017/209155 A1	07.12.2017	EP 3466934 A1	
		各実施例	
		CA 3025887 A	
		AU 2017275209 A	
		SG 11201810704W A	
		KR 10-2019-0015731 A	
		CN 109563057 A	
		MX 2018014762 A	
		BR 112018074646 A	
		TW 201800395 A	
WO 2004/004771 A1	15.01.2004	JP 2009-286795 A	
		JP 2012-236861 A	
		JP 2014-65748 A	
		JP 2015-163631 A	
		JP 2016-210817 A	
		JP 2018-39835 A	
		JP 2019-94340 A	
		US 2006/0110383 A1	
		US 2009/0297518 A1	
		US 2011/0081341 A1	
		US 2014/0314714 A1	
		US 2015/0093380 A1	
		US 2015/0197572 A1	
		US 2016/0158355 A1	
		US 2016/0158356 A1	
		US 2017/0051060 A1	
		EP 1537878 A1	
		EP 2206517 A1	
		EP 2243493 A1	
		EP 3287144 A1	
		DE 60334303 D	
		DE 10161767 T	
		AU 2003281200 A	
		AT 481985 T	
		PT 1537878 E	
		ES 2350687 T	
		DK 1537878 T	
		LU 92905 I	
		LU 92940 I	
		HU S1500066 I	
		HU S1600004 I	
		DK 2206517 T	
		ES 2654064 T	
		HU E10161767 T	