

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7179174号
(P7179174)

(45)発行日 令和4年11月28日(2022.11.28)

(24)登録日 令和4年11月17日(2022.11.17)

| | | | |
|--------------------------|---------|---------|-------|
| (51)国際特許分類 | F I | | |
| A 6 1 K 31/4245(2006.01) | A 6 1 K | 31/4245 | Z M D |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K | 45/00 | |
| A 6 1 K 39/395(2006.01) | A 6 1 K | 39/395 | U |
| 請求項の数 14 (全48頁) 最終頁に続く | | | |

| | | | |
|-------------------|-----------------------------|----------|--|
| (21)出願番号 | 特願2021-522856(P2021-522856) | (73)特許権者 | 000207827 大鵬薬品工業株式会社 東京都千代田区神田錦町1-27 |
| (86)(22)出願日 | 令和2年5月28日(2020.5.28) | (74)代理人 | 110002572弁理士法人平木国際特許事務所 |
| (86)国際出願番号 | PCT/JP2020/021108 | (72)発明者 | 上野 裕之 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内 |
| (87)国際公開番号 | WO2020/241749 | (72)発明者 | 月岡 清夏 茨城県つくば市大久保3 大鵬薬品工業株式会社内 |
| (87)国際公開日 | 令和2年12月3日(2020.12.3) | 審査官 | 伊藤 幸司 |
| 審査請求日 | 令和3年9月14日(2021.9.14) | | |
| (31)優先権主張番号 | 特願2019-100136(P2019-100136) | | |
| (32)優先日 | 令和1年5月29日(2019.5.29) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 日本国(JP) | | |
| 最終頁に続く | | | |

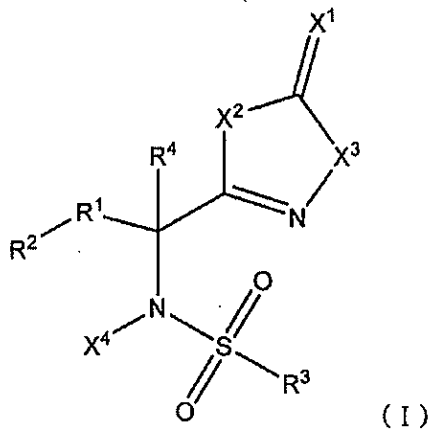
(54)【発明の名称】 スルホンアミド化合物と免疫調節剤を用いるがん併用療法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記式(I)：

【化1】



[式中、

X¹は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X²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あって炭素数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あ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；

10

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あ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。)

20

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；

30

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もよい)；

R^3 は、置換基として R^{31} を有していてもよいが、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もよい)；

40

R_c 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_c が複数存在する場合、 R_c は同一でも相異なってもよい)；

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；

50

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もよい)；

R^3 は、置換基として R^{31} を有していてもよいが、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 R_c 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もよい)；

R_c 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_c が複数存在する場合、 R_c は同一でも相異なってもよい)；

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 R_c 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もよい)；

R_c 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_c が複数存在する場合、 R_c は同一でも相異なってもよい)；

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。

10

20

30

40

50

【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。

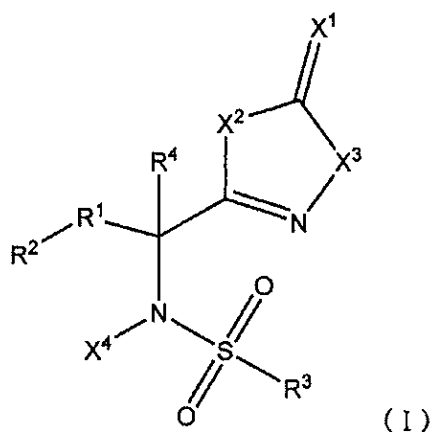
【請求項 11】

抗 PD-1 抗体がニボルマブ又はペムプロリズマブである、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 / 又は予防のために用いられる医薬の製造のための、下記式 (I) :

【化 2】



[式中、

X¹ は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X² は、酸素原子、又は -NH- を示し；

X³ は、-NH-、又は酸素原子を示し；

X⁴ は、水素原子、又は C1 - C6 アルキル基を示し；

R¹ は、-C(R¹¹)(R¹²)-、又は -C(=CH₂)- を示し；

R¹¹ と R¹² 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炭素数 3 ~ 8 の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R² 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 R² 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炭素環に縮合する、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；

R³ 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 R³ 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炭素環に縮合する、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；

R⁴ は、水素原子、又は C1 - C6 アルキル基を示す。

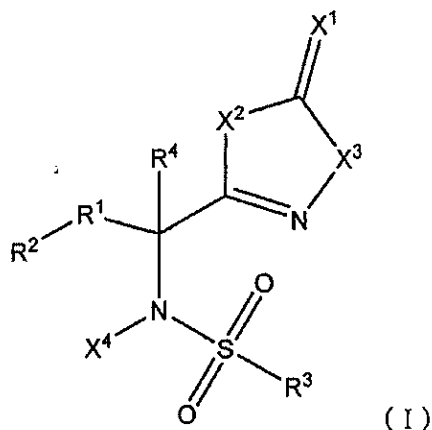
(ただし、X² が酸素原子、X³ が -NH-、X⁴ が水素原子、R¹ が -CH₂-、R² がフェニル基、R³ が 4 - メチルフェニル基、R⁴ が水素原子であるとき、X¹ は酸素原子である。)

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 1 3】

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 3】



10

[式中、

X¹ は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

X² は、酸素原子、又は - NH - を示し；

X³ は、- NH -、又は酸素原子を示し；

X⁴ は、水素原子、又は C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R¹ は、- C (R^{1 1}) (R^{1 2}) -、又は - C (= C H₂) - を示し；

R^{1 1} と R^{1 2} 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 C 1 - C 6 アルキル基を示すが、
 或いはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって炭素数 3 ~ 8 の飽和炭化水素環を形成してもよく；

20

R² は、C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基、又は 9 ~ 1 0 員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該 R² 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あ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；

30

R³ は、C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基、又は 5 ~ 1 0 員の完全不飽和複素環式基を示し、ここで、該 R³ 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あ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；

R⁴ は、水素原子、又は C 1 - C 6 アルキル基を示す。

(ただし、X² が酸素原子、X³ が - NH -、X⁴ が水素原子、R¹ が - C H₂ -、R² がフェニル基、R³ が 4 - メチルフェニル基、R⁴ が水素原子であるとき、X¹ は酸素原子である。)

40

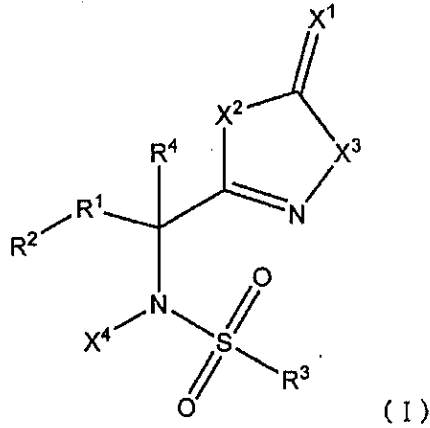
で表されるスルホンアミド化合物又はその塩の組み合わせ物。

【請求項 1 4】

下記式 (I) :

50

【化 4】



10

[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(=CH₂)-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、

20

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒に炭素数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炭素環に縮合する、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炭素環に縮合する、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；

30

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-CH₂-、 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。

40

【発明の詳細な説明】

【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、RNase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。RNase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

50

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

10

【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）。

20

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

30

or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）or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）。

40

【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

50

いない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【文献】国際公開第2004/004771号パンフレット

国際公開第2017/209155号パンフレット

【非特許文献】

【0009】

【文献】Annu. Rev. Biochem. 67, 71 - 98. (1998)

J. Biol. Chem. 245, 5228 - 5233. (1970)

Nat. Commun. 5, 3128 doi: 10.1038/ncomms4128
(2014)

Clin. Sci. 124, 567 - 578. (2013)

Expert. Opin. Ther. Targets 17, 1423 - 1437 (2013)

Biochem. Pharmacol. 59, 983 - 991 (2000)

Biochem. Pharmacol. 78, 1178 - 1185 (2009)

Cancer Res. 54, 3686 - 3691 (1994)

Pharmacol. Rev. 57, 547 - 583 (2005)

Future Oncol. 8, 145 - 150 (2012)

Nat. Rev. Cancer., 12(4): 252 - 64 (2012)

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】

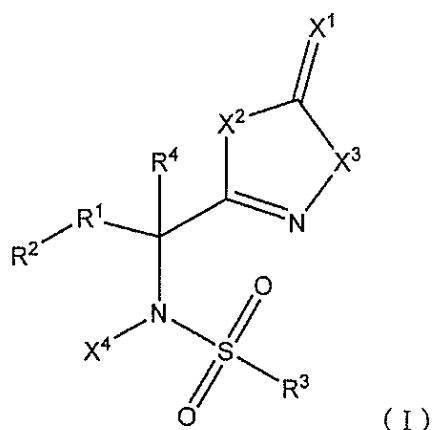
本開示者は、前記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、下記式(I)で表されるスルホンアミド構造を有する化合物群が、免疫チェックポイント分子調節剤との併用において、優れた抗腫瘍作用を有することを見出し、本開示を完成した。

【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】



[式中、

X¹は、酸素原子、又は硫黄原子を示し；

10

20

30

40

50

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 アルキル基を示すが、

或いはそれらが結合する炭素原子と一緒にあって炭素数 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あ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；

10

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あ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。)

20

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；

30

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もよい)；

R^3 は、置換基として R^{31} を有していてもよいが、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もよい)；

40

R_c 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_c が複数存在する場合、 R_c は同一でも相異なってもよい)；

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；

50

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もよい）；

R^3 は、置換基として R^{31} を有していてもよいが、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。

10

20

30

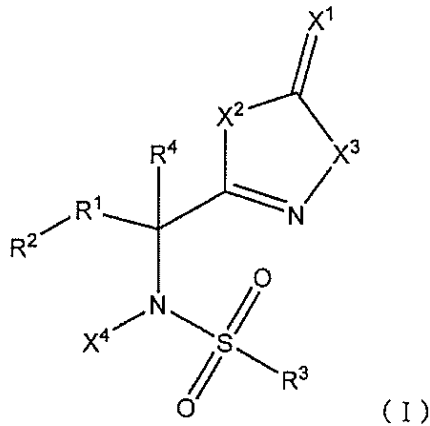
40

50

【 0 0 1 3 】

〔 1 2 〕 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 】



10

[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 C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R^1 は、- C (R^{11}) (R^{12}) -、又は - C (= CH₂) - 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 C 1 - C 6 アルキル基を示すが、

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

R^2 は、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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 C 1 - C 6 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 - CH₂ -、 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。)

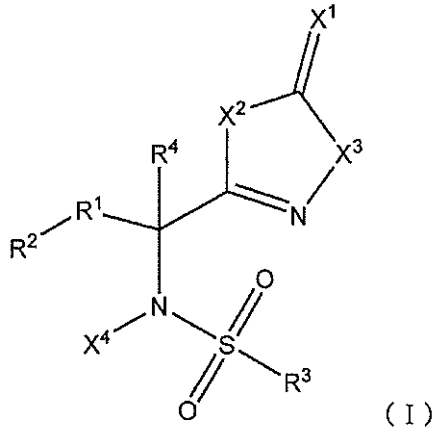
で表されるスルホンアミド化合物又はその塩。

【 0 0 1 4 】

〔 1 3 〕 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) :

50

【化3】



10

[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 C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R^1 は、- C (R^{11}) (R^{12}) -、又は - C (= CH₂) - 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 C 1 - C 6 アルキル基を示すか、

20

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

R^2 は、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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；

30

R^4 は、水素原子、又は C 1 - C 6 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 - CH₂ -、 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。

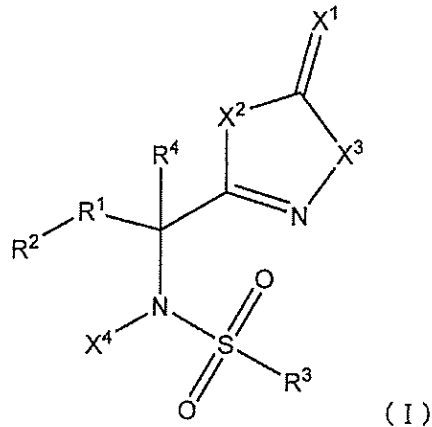
【0015】

40

〔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) ；

50

【化 4】



10

[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 C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R^1 は、- C (R^{11}) (R^{12}) -、又は - C (= CH₂) - 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 C 1 - C 6 アルキル基を示すか、

20

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

R^2 は、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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；

30

R^4 は、水素原子、又は C 1 - C 6 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 - CH₂ -、 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。

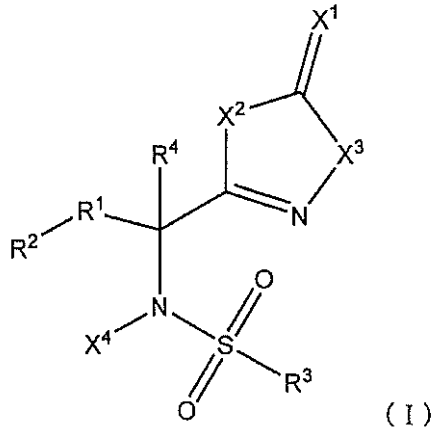
40

【 0 0 1 6 】

〔 1 5 〕 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) :

50

【化5】



10

[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 C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R^1 は、- C (R^{11}) (R^{12}) -、又は - C (= CH₂) - を示し；

20

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 C 1 - C 6 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炭素数 3 ~ 8 の飽和炭化水素環を形成してもよく；

R^2 は、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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；

30

R^4 は、水素原子、又は C 1 - C 6 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 - CH₂ -、 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。

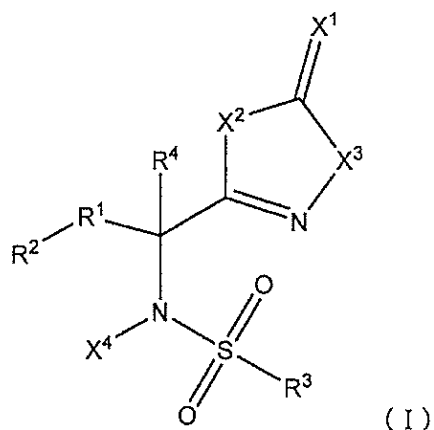
【 0 0 1 7 】

40

〔 1 6 〕 下記式 (I) :

50

【化6】



10

[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 C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R^1 は、- C (R^{11}) (R^{12}) -、又は - C (= CH₂) - 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 C 1 - C 6 アルキル基を示すか、

20

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

R^2 は、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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；

30

R^4 は、水素原子、又は C 1 - C 6 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 - CH₂ -、 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。

40

【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。

50

・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、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 - ((1 S , 2 R) - 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。

【 0 0 1 9 】

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 】

【 0 0 2 0 】

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 】

【 0 0 2 1 】

【 図 1 】 マウス大腸癌株 MC 3 8 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 MC 3 8 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 MC 3 8 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 MC 3 8 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 】

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

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。

10

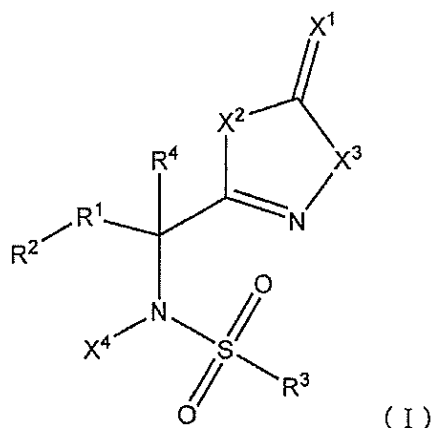
20

30

40

50

【化 7】



10

[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 C 1 - C 6 アルキル基を示し；

R^1 は、- C (R^{11}) (R^{12}) -、又は - C (= CH₂) - 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 C 1 - C 6 アルキル基を示すか、

20

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

R^2 は、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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、C 6 - C 14 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炭素環に縮合する、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；

30

R^4 は、水素原子、又は C 1 - C 6 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 - CH₂ -、 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。)

【 0 0 2 4 】

本明細書における基の記載において「C A - C B」とは、炭素数が A ~ B の基であることを示す。例えば、「C 1 - C 6 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。

40

【 0 0 2 5 】

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、C 1 - C 6 アルキル基、C 2 - C 6 アルキニル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルコキシ基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルコキシ基、C 6 - C 14 芳香族炭化水素基、不飽和複素環

50

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、C 1 - C 1 4 アシル基、C 1 - C 1 4 アシルアミノ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 1 4 アシルオキシ基、C 7 - C 1 3 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「C 1 - C 6 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。

10

【0028】

本願明細書において「C 2 - C 6 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「C 3 - C 6 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。

20

【0030】

本願明細書において「C 1 - C 6 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「C 1 - C 6 アルコキシC 1 - C 6 アルコキシ基」は、C 1 - C 6 アルコキシ基の水素原子がC 1 - C 6 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。

30

【0032】

本願明細書において「ハロゲンC 1 - C 6 アルキル基」は、C 1 - C 6 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「C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基」は、炭素数 6 ~ 1 4 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。

40

【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

50

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。

【 0 0 3 6 】

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。

【 0 0 3 7 】

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。

【 0 0 3 8 】

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。

【 0 0 3 9 】

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。

【 0 0 4 0 】

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。

【 0 0 4 1 】

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。

【 0 0 4 2 】

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。

【 0 0 4 3 】

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

10

20

30

40

50

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。

10

【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、シクロプテン環、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。

20

【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-アザビスシクロ[3.2.1]オクタニル基、8-オキサ-3-アザビスシクロ[3.2.1]オクタニル基等が挙げられる。

30

【0049】

本明細書の式(I)で表される化合物において、X¹は、酸素原子、又は硫黄原子である。X¹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、X²は、酸素原子、又は-NH-である。X²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、X³は、-NH-、又は酸素原子である。X³は、好ましくは-NH-である。

40

【0052】

式(I)で表される化合物において、X⁴は、水素原子、又はC1-C6アルキル基である。

X⁴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。

X⁴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、R¹は、-C(R¹¹)(R¹²)-、又は-C(

50

= CH₂) - である。

- C(R¹¹)(R¹²) - におけるR¹¹とR¹²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あって炭素数3～8の飽和炭化水素環を形成する。

【0054】

R¹¹とR¹²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。

R¹¹とR¹²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り、より好ましくはメチル基である。

【0055】

R¹¹とR¹²が、それらが結合する炭素原子と一緒にあって形成する「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、R¹¹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、R¹²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R¹¹とR¹²は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって炭素数3～8の飽和炭化水素環を形成する。より好ましくはR¹¹はC₁ - C₆アルキル基、R¹²は水素原子であり、特に好ましくはR¹¹はメチル基、R¹²は水素原子である。

【0056】

R¹は、好ましくは - C(R¹¹)(R¹²) - であり、R¹¹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、R¹²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R¹¹とR¹²は、それらが結合する炭素原子と一緒にあって炭素数3～8の飽和炭化水素環を形成する。より好ましくは、- C(R¹¹)(R¹²) - であり、R¹¹はC₁ - C₆アルキル基、R¹²は水素原子である。特に好ましくは、- CH(CH₃) - である。

【0057】

式(I)で表される化合物において、R²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。

R²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、R²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、R²は、無置換であってもよく、置換基を有してもよい。また、R²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あ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】

R²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、R²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】

10

20

30

40

50

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あって当該環に縮合する、 R_z 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、 R_x によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基、 R_x によって置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基、 R_x によって置換されていてもよい C 2 - C 6 アルキニル基、 R_y によって置換されていてもよい C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基、又は、 R_z 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。

10

【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。

20

【0065】

R^{21} で示される「 R_x によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基」における「C 1 - C 6 アルキル基」は、好ましくは C 1 - C 3 アルキル基であり、より好ましくはメチル基、又はエチル基である。

R^{21} で示される「 R_x によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルキル基」における置換基 R_x は、ハロゲン原子、又は C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基である。当該置換基 R_x 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。C 1 - C 6 アルキル基に置換する R_x 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 R_x 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。

30

【0066】

R^{21} で示される「 R_x によって置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基」における「C 3 - C 6 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「 R_x によって置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基」における置換基 R_x は、前記のとおりハロゲン原子、又は C 6 - C 1 4 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。C 3 - C 6 シクロアルキル基に置換する R_x 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 R_x 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。

40

【0067】

R^{21} で示される「 R_x によって置換されていてもよい C 2 - C 6 アルキニル基」における「C 2 - C 6 アルキニル基」は、好ましくは C 2 - C 4 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「 R_x によって置換されていてもよい C 2 - C 6 アルキニル基」における置換基 R_x は、前記のとおりハロゲン原子、又は C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基であり、好ましくは C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基であり、より好ましくは C 6 - C 1 0 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。C 2 - C 6 アルキニル基に置換する R_x 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 R_x の数が 2 個以上の場合、基の種類は

50

同一でもよく、異なってもよい。

【0068】

R²¹で示される「R_y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。

R²¹で示される「R_y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R_yは、ハロゲン原子、又はC₁-C₆アルコキシ基である。

【0069】

R_y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、R_y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。R²¹で示される「R_y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R_y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R_y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R_y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。

10

【0070】

R²¹で示される「R_z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。

20

【0071】

R²¹で示される「R_z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R_z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。

30

【0072】

R_z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。

R_z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。

R_z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】

R_z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。

40

R_z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_z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】

R_z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。

R_z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】

50

「R_z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R_z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R_z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R_z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】

R²に置換し得る基R^{2 1}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、R²に置換する基が2つ以上で、R²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】

「R_z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R_zは、前記のとおりハロゲン原子、C1-C6アルキル基、ハロ

10

20

30

40

50

ゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 6 - C 1 4 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 C 1 - C 6 アルキル基であり、より好ましくは C 1 - C 3 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 R_z 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 R_z 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】

「R_z 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、R_z 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 (C 1 - C 6 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 (C 1 - C 6 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 (C 1 - C 6 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 (C 1 - C 6 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、R² 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、R² は、好ましくは C 6 - C 1 4 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 R² は、R^{2 1} 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あ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 (C 1 - C 6 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 (C 1 - C 6 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^{2 1} は、ハロゲン原子、アミノカルボニル基、シアノ基、C 1 - C 6 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)、C 3 - C 6 シクロアルキル基、C 2 - C 6 アルキニル基 (C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基によって置換されていてもよい)、C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基 (ハロゲン原子及び C 1 - C 6 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、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 3 - C 6 シクロアルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 6 - C 1 4 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、R² は、より好ましくは C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基であり、ここで、該 R² は、R^{2 1} 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あ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 (C 1 - C 6 アルキル基により置換されていてもよい) を形成しても

10

20

30

40

50

よく；

【0086】

R²¹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、ハロゲン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。

10

【0087】

また、式(I)で表される化合物において、R²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R²は、R²¹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あ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；

R²¹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。

20

【0088】

また、式(I)で表される化合物において、R²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、R³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。

R³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。

30

【0090】

R³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。

40

【0091】

式(I)で表される化合物において、R³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、R³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あ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

50

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当該環に縮合する、 R^c 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。

10

【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、 R^a によって置換されていてもよいC1-C6アルキル基、 R^a によって置換されていてもよいアミノ基、 R^b によって置換されていてもよいC3-C6シクロアルキル基、 R^b 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、 R^b によって置換されていてもよいC1-C14アシル基、 R^b によって置換されていてもよいC6-C14芳香族炭化水素基、 R^c 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、 R^d 及び R^e 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 $-S(=O)_2R^f$ である。

20

【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「 R^a 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。

30

R^{31} で示される「 R^a 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 R^a 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】

R^a 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。

R^a 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。

40

R^a 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。

R^a 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。

R^a 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「 R^a 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 R^a 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

50

り好ましくはハロゲン原子、又はヒドロキシ基である。C 1 - C 6 アルキル基に置換する R a 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 R a 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。

【 0 1 0 0 】

R³¹で示される「R a 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 R a は、前記のとおりハロゲン原子、ヒドロキシ基、C 1 - C 1 4 アシル基、C 1 - C 1 4 アシルオキシ基、C 2 - C 6 アルキニル基、又は C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 アルコキシ基であり、好ましくは C 1 - C 1 4 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 R a 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。

10

【 0 1 0 1 】

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基」における「C 3 - C 6 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。

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基」における置換基 R b は、ハロゲン原子、アミノ基、又は C 1 - C 6 アルコキシ基である。

【 0 1 0 2 】

当該 R b 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 R b で示される「C 1 - C 6 アルコキシ基」は、好ましくは C 1 - C 3 アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

20

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 3 - C 6 シクロアルキル基」における置換基 R b は、好ましくはアミノ基である。C 3 - C 6 シクロアルキル基に置換する R b 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 R b 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。

【 0 1 0 3 】

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基」における「C 1 - C 6 アルコキシ基」は、好ましくは C 1 - C 3 アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 1 - C 6 アルコキシ基」における置換基 R b は、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又は C 1 - C 6 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。C 1 - C 6 アルコキシ基に置換する R b 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 R b 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。

30

【 0 1 0 4 】

R³¹で示される「C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基」は、好ましくは C 2 - C 4 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。

【 0 1 0 5 】

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 1 - C 1 4 アシル基」における「C 1 - C 1 4 アシル基」は、好ましくはアセチル基である。

40

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 1 - C 1 4 アシル基」における置換基 R b は、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又は C 1 - C 6 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。C 1 - C 1 4 アシル基に置換する R b 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 R b 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。

【 0 1 0 6 】

R³¹で示される「チオアミド基」は、好ましくは - C (= S) - NH₂ である。

R³¹で示される「R b によって置換されていてもよい C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基

50

」における「C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基」は、好ましくはC 6 - C 1 0 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】

R³¹で示される「R bによって置換されていてもよいC 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基」における置換基R bは、前記のとおりハロゲン原子、アミノ基、又はC 1 - C 6 アルコキシ基であり、好ましくはハロゲン原子、C 1 - C 3 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。C 6 - C 1 4 芳香族炭化水素基に置換するR b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R b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。

10

【0108】

R³¹で示される「R c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 - オキサゾリル基である。

20

【0109】

R³¹で示される「1又は2以上のR c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R c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C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノC 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 1 4 アシル基、C 1 - C 1 4 アシルアミノ基、C 1 - C 1 4 アシルオキシ基、又はC 7 - C 1 3 アラルキルオキシ基である。

【0110】

R c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。

R cで示される「ヒドロキシ基で置換されていてもよいC 1 - C 6 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C 1 - C 3 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。

30

R cで示される「ハロゲノC 1 - C 6 アルキル基」は、好ましくはハロゲノC 1 - C 3 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】

R cで示される「C 1 - C 1 4 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。

R cで示される「C 1 - C 1 4 アシルアミノ基」は、好ましくはアセチルアミノ基である。

R cで示される「C 1 - C 1 4 アシルオキシ基」は、好ましくはアセチルオキシ基である。

40

R cで示される「C 7 - C 1 3 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】

R³¹で示される「R c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R cは、好ましくはハロゲン原子、C 1 - C 6 アルキル基、又はオキソ基であり、より好ましくはC 1 - C 6 アルキル基、又はオキソ基であり、より好ましくはC 1 - C 6 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R c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R c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。

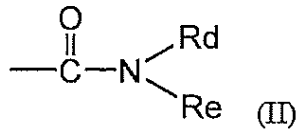
50

【0113】

R³¹で示される「R_d及びR_e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】



10

【0115】

基R_dとR_e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あって、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】

R_d又はR_e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。

R_d又はR_e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。

20

【0117】

R_d又はR_eが、これらが隣接する窒素原子と一緒にあって形成する「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。

30

【0118】

R_d又はR_eが、これらが隣接する窒素原子と一緒にあって形成する「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】

R_d又はR_eが、これらが隣接する窒素原子と一緒にあって形成する「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。

40

R_d又はR_eが、これらが隣接する窒素原子と一緒にあって形成する「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】

R³¹で示される「R_d及びR_e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R_d及びR_e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あって、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

50

け複素環式基を形成する。

【0121】

R³¹で示される「R^d及びR^e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-C(=O)NH₂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-C(=O)NH₂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、オキソアザピ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-C(=O)NH₂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。

10

【0122】

R³¹で示される「-S(=O)₂R^f」におけるR^f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。

R^f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】

R^f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。

20

R³¹で示される「-S(=O)₂R^f」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】

R³に置換し得る基R³¹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)、R^d及びR^e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、R^d及びR^e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あって、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)₂R^f(ここで、該R^f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。

30

40

【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、

50

C 2 - C 6 アルキニル基及び C 1 - C 6 アルコキシ C 1 - C 6 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、C 3 - C 6 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)、C 1 - C 6 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)、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、C 1 - C 1 4 アシル基 (ハロゲン原子によって置換されていてもよい)、C 6 - C 1 0 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 ~ 1 0 員の不飽和複素環式基 (C 1 - C 6 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)、- CONH₂ 基、(モノ又はジ C 1 - C 6 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、(C 7 - C 1 3 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、C 1 - C 6 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。

10

【0126】

より好ましくは、ハロゲン原子、アミノ基、C 1 - C 6 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)、C 1 - C 6 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、- CONH₂ 基、(モノ又はジ C 1 - C 6 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、C 1 - C 6 アルコキシ基、又は - CONH₂ 基である。

20

【0127】

式 (I) で表される化合物において、R³ に置換する基が 2 つ以上で、R³ 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。

30

【0128】

「R_c 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 R_c 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 C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 1 4 アシル基、C 1 - C 1 4 アシルアミノ基、C 1 - C 1 4 アシルオキシ基、又は C 7 - C 1 3 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 C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 1 4 アシル基、C 1 - C 1 4 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 C 1 - C 6 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 R_c 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 R_c 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。

40

【0129】

「R_c 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 C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲノ C 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 1 4 アシル基、C 1 - C 1 4 アシルアミノ基、C 1 - C 1 4 アシルオキシ基及び C 7 - C 1 3 アラルキルオキシ

50

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。

10

【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。

20

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、R³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エン環、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。

30

【0133】

式(I)で表される化合物において、R³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R³は、R³¹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あ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；

40

50

【0134】

R³¹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）、R_d及びR_e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、R_d及びR_e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あって、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)₂R_f（ここで、該R_f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。

10

20

【0135】

式(I)で表される化合物において、R³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R³は、R³¹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あ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、オキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC1 - C6アルキル基、ハロゲン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、オキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよいC1 - C6アルキル基、ハロゲン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；

30

【0136】

R³¹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）、- CONH₂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

40

50

ミノカルボニル基、アミノスルホニル基、C 1 - C 6 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、R³は、さらに好ましくはC 6 - C 10 芳香族炭化水素基(ここで、該C 6 - C 10 芳香族炭化水素基は、R^{3 1}によって置換されているもよく、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あ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、オキシ基、C 1 - C 6 アルキル基、ハロゲンC 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 14 アシルアミノ基及びC 1 - C 14 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るもよい)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るもよいC 1 - C 6 アルキル基、C 1 - C 6 アルコキシ基、C 2 - C 7 アルコキシカルボニル基、-CONH₂基、(モノ又はジC 1 - C 6 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るもよい)であり；

10

【0138】

R^{3 1}は、ハロゲン原子、アミノ基、C 1 - C 6 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るもよい)、C 1 - C 6 アルコキシ基(ハロゲン原子によって置換されているもよい)、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、-CONH₂基、(モノ又はジC 1 - C 6 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。

20

【0139】

また、式(I)で表される化合物において、R³は、特に好ましくはフェニル基(ここで、該フェニル基は、R^{3 1}によって置換されているもよく、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あ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C 1 - C 6 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るもよい)を形成してもよい)、又はピリジル基(-CONH₂基、(モノ又はジC 1 - C 6 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るもよい)であり；

30

R^{3 1}は、ハロゲン原子、アミノ基、C 1 - C 6 アルコキシ基、又は-CONH₂基である。

【0140】

式(I)で表される化合物において、R⁴は、水素原子、又はC 1 - C 6 アルキル基である。

40

R⁴で示される「C 1 - C 6 アルキル基」は、好ましくはC 1 - C 3 アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

R⁴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、

X¹が、酸素原子、又は硫黄原子であり、

X²が、酸素原子であり、

X³が、-NH-であり、

50

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、同一又は異なつて、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】

10

20

30

40

50

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、オキシ基、 $C1-C6$ アルキル基、ハロゲン $C1-C6$ 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-アザピシクロ[3.2.1]オクタニル基及び 8-オキサ-3-アザピシクロ[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、

10

20

30

40

50

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あ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あ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（-CONH₂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 -CONH₂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】

10

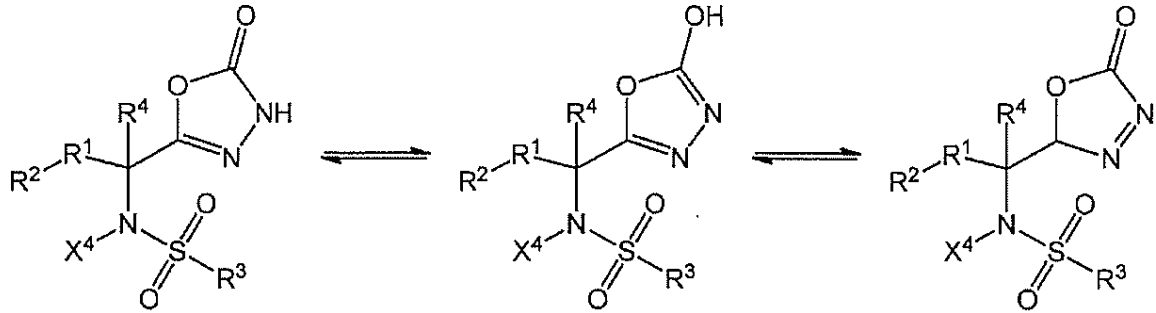
20

30

40

50

【化 9】



10

【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、 ^3H 、 ^{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。

20

【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下で、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。

30

【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。

40

【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ることで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、B7f

50

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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

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プロリズマブ等が挙げられ、ニボルマブ又はペムプ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

50

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、 $1\text{ mg/m}^2/\text{day} \sim 10\text{ mg/m}^2/\text{day}$ である。一態様では、 $10\text{ mg/m}^2/\text{day} \sim 100\text{ mg/m}^2/\text{day}$ である。一態様では、 $100\text{ mg/m}^2/\text{day} \sim 1000\text{ mg/m}^2/\text{day}$ である。一態様では、 $1000\text{ mg/m}^2/\text{day} \sim 10000\text{ mg/m}^2/\text{day}$ 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 2 mg/kg (体重)又は1回 3 mg/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 $1 \sim 3\text{ mg/kg}$ (体重)が好ましく、より好ましくは1回 2 mg/kg (体重)又は1回 3 mg/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 2 mg/kg (体重)又は1回 200 mg 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 $1 \sim 2\text{ mg/kg}$ (体重)又は1回 $100 \sim 200\text{ mg}$ が好ましく、より好ましくは1回 2 mg/kg (体重)又は1回 200 mg 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 1200 mg 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 $600 \sim 1200\text{ mg}$ が好ましく、より好ましくは1回 1200 mg である。

【0169】

10

20

30

40

50

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、重篤な副作用を発生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。
ペムプロリズマブ、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、ペムプロリズマブ、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義であり、互換的に使用

10

20

30

40

50

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、頭頸部癌、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（子宮頸癌、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、非小細胞肺癌（「NSCLC」）、扁平上皮肺癌、大細胞肺癌、小細胞肺癌、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癌）、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、陰癌、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

10

20

30

40

50

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－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。

10

【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。

20

【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。

30

【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。

40

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~

50

500 mg、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。

10

【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。

20

【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]

30

マウス大腸癌細胞株である MC 3 8 は Dr . Yoshihiro Hayakawa (University of Toyama , Toyama , Japan) から得た。MC 3 8 細胞株は、10% ウシ胎仔血清を含む RPMI 1640 培地において培養し、37、5% CO₂ 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 C 5 7 B L / 6 N C r 1 (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 / 0.1 mL ずつ MC 3 8 細胞懸濁液を移植した。

移植後、50 ~ 300 mm³ 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。

40

$$TV (mm^3) = \text{長径} (mm) \times \text{短径} (mm) \times \text{短径} (mm) / 2$$

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 Day 0 とした。

最終評価日 (Day 15) の TV から腫瘍体積変化率 (T / C) を算出した。

$$T / C (\%) = (\text{各薬剤投与群の平均 TV}) / (\text{コントロール群の平均 TV}) \times 100$$

【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 (BW_n) から n日目の体重変化率 (BWC_n) を以下の式により算出した。

$$BWC_n (\%) = (BW_n - BW_0) / BW_0 \times 100$$

【0197】

50

日本薬局方注射用水をヒプロメロースの濃度が0.5 w/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をメノウ乳鉢で粉碎後、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25 mg/kg/day又は50 mg/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(Day 1)に、抗マウスPD-1抗体として0.05 mg/bodyで、腹腔内投与した。

10

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 | * | 9.7 ± 0.7 |
| Compound 1 | 25 mg/kg | 1-14 | p.o. | 868 ± 182 | | 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 | *5 | 4.1 ± 1.0 |
| Compound 1 | 50 mg/kg | 1-14 | p.o. | 306 ± 79 | * | 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 | *5 | 2.5 ± 1.1 |

20

30

*: 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Day 15のTVをDunnettの検定で解析した結果、Compound 1 50 mg/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Day 15のTVをStudentのt検定で解析した結果、Compound 1 50 mg/kg/day + 抗マウスPD-1抗体の併用投与群は、Compound 1 50 mg/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。

40

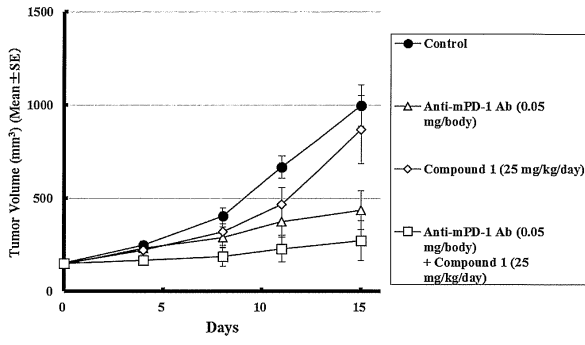
一方、併用投与群の平均体重変化率は、Compound 1群又は抗マウスPD-1抗体群の単独薬剤群と比較して、毒性の増強を伴わないものであった。

【0201】

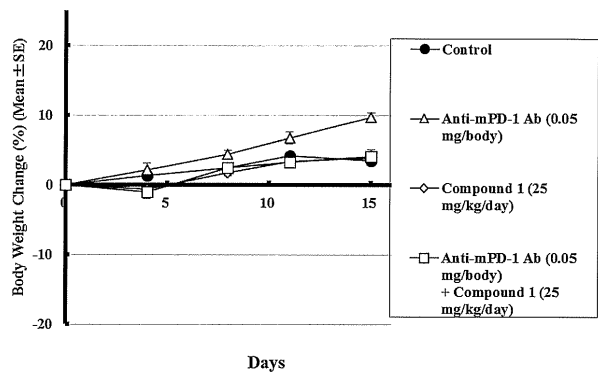
本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

【 図面 】

【 図 1 】

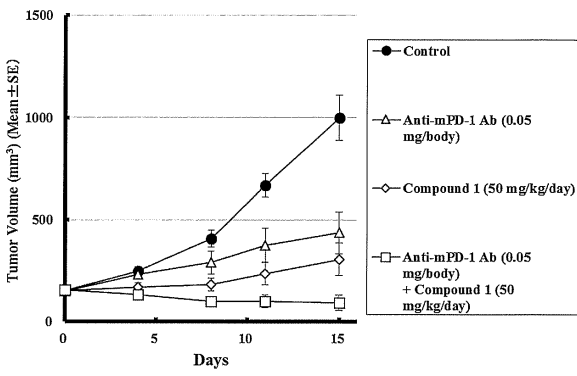


【 図 2 】

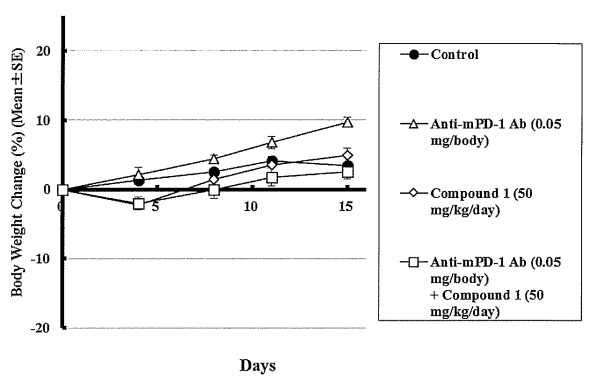


10

【 図 3 】



【 図 4 】



20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

| | | |
|---------|--------|---|
| A 6 1 K | 39/395 | G |
| A 6 1 K | 39/395 | E |
| A 6 1 K | 39/395 | T |

(56)参考文献 国際公開第 2 0 1 7 / 2 0 9 1 5 5 (W O , A 1)

国際公開第 2 0 0 4 / 0 0 4 7 7 1 (W O , A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)