

(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
2018年10月11日(11.10.2018)



(10) 国際公開番号

WO 2018/186366 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/166 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/341 (2006.01) A61P 1/04 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01) A61P 1/16 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01) A61P 1/18 (2006.01)
A61K 31/382 (2006.01) A61P 5/00 (2006.01)
A61K 31/397 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61K 31/4427 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) A61P 15/00 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) A61P 17/00 (2006.01)
A61K 31/495 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/5375 (2006.01) A61P 35/02 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(30) 優先権データ:

特願 2017-073969 2017年4月3日(03.04.2017) JP

(71) 出願人: 京都薬品工業株式会社 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒6048444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38 Kyoto (JP).

(72) 発明者: 北尾達哉 (KITAO, Tatsuya); 〒6048444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 武田滋充 (TAKEDA, Shigemitsu); 〒6048444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 庄子幸倫 (SHOJI, Yoshimichi); 〒6048444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP). 白波瀬弘明 (SHIRAHASE, Hiroaki); 〒6048444 京都府京都市中京区西ノ京月輪町38 京都薬品工業株式会社内 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 高島一, 外 (TAKASHIMA, Hajime et al.); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/014163

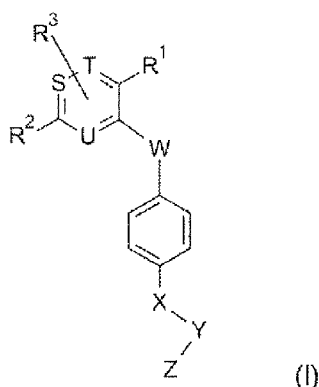
(22) 国際出願日: 2018年4月2日(02.04.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(54) Title: NOVEL CYCLIN-DEPENDENT KINASE 8 AND/OR 19 INHIBITOR

(54) 発明の名称: 新規サイクリン依存性キナーゼ8及び/又は19阻害剤



(57) Abstract: The present invention addresses the problem of providing a novel cyclin-dependent kinase 8 and/or 19 inhibitor that is useful as an anticancer agent. The present invention relates to a cyclin-dependent kinase 8 and/or 19 inhibitor that contains, as an active component, a compound expressed by general formula (I) (the definition of each symbol therein being as indicated in the specification) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The present invention also relates to a use of said inhibitor as a cancer preventative and/or therapeutic agent.

(57) 要約: 本発明は、抗癌剤として有用な新規なサイクリン依存性キナーゼ8及び/又は19阻害剤を提供することを課題とする。本発明は、一般式(I): [式中、各記号の定義は明細書中に記載の通りである] で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するサイクリン依存性キナーゼ8及び/又は19阻害剤、及び癌の予防及び/又は治療剤としてのその用途に関する。



町四丁目1番1号 明治安田生命大阪
御堂筋ビル Osaka (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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, 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:

- 国際調査報告 (条約第21条(3))

明 細 書

発明の名称：

新規サイクリン依存性キナーゼ 8 及び／又は 1 9 阻害剤

技術分野

[0001] 本発明は、サイクリン依存性キナーゼ (CDK) 8 及び／又は CDK 1 9 阻害活性を有する化合物又はその医薬上許容される塩に関する。さらに本発明は、癌等の細胞増殖性疾患を含む CDK 8 及び／又は CDK 1 9 に関連する疾患の予防及び／又は治療のために有用な化合物又はその医薬上許容される塩に関する。

背景技術

[0002] CDK は、サイクリンタンパク質と複合体を形成して活性化されるリン酸化酵素であり、細胞周期や転写調節に関与する因子として知られている。特に、CDK 2、CDK 4、CDK 6 は、主に細胞周期に、CDK 7、CDK 8、CDK 9 は、主に転写に関与することが知られている。その中で、CDK 8 はサイクリン C、MED 1 2、MED 1 3 と複合体を形成し、RNA ポリメラーゼ II の C 末端ドメインなどのリン酸化を司ることで、主に転写を制御するキナーゼとして働いている（非特許文献 1）。

CDK 8 は、一部の大腸癌細胞において癌遺伝子であること、また、大腸癌患者では、CDK 8 の発現が亢進し、このことが β カテニンシグナルを活性化させ、細胞増殖を正に制御することが報告されている（非特許文献 2）。さらに、CDK 8 は癌細胞の未分化性の維持や上皮間葉転換にも関わっていることが知られている。

また、CDK 8 阻害剤 *Cortistatin A* は、種々のがん細胞の増殖を抑制し、特に白血病細胞に対する効果が著しいことが報告されている（非特許文献 3）。

[0003] 非特許文献 4 には、CDK 8 を阻害する化合物が癌の治療又は予防に有用であること、特許文献 1 ～ 6 には、抗癌作用を有する CDK 阻害剤が開示さ

れている。

- [0004] 特許文献7には、骨形成促進作用を有する新規芳香族化合物が開示されているが、これらの化合物のCDK8及び／又はCDK19に対する作用は知られていない。

先行技術文献

特許文献

- [0005] 特許文献1：米国特許出願公開第2012／0071477号明細書
特許文献2：国際公開第2007／133772号
特許文献3：国際公開第2013／116786号
特許文献4：国際公開第2014／072435号
特許文献5：国際公開第2015／159937号
特許文献6：国際公開第2015／159938号
特許文献7：国際公開第2015／030189号

非特許文献

- [0006] 非特許文献1：A. D. Clark et al., Crit Rev Biochem Mol Biol., 50(5), 393-426 (2015)
非特許文献2：R. Firestein et al., Nature 455, 547-551 (2008)
非特許文献3：H. E. Pelish et al., Nature 526, 273-276 (2015)
非特許文献4：T. Rzymiski et al., Biochim. Biophys. Acta, Volume 1845, 1617-1629 (2015)

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0007] 本発明の課題は、CDK8及び／又はCDK19阻害作用を有し、かつ安全性が高く経口投与が可能な化合物及び医薬上許容される塩を提供することである。さらには、癌等の細胞増殖性疾患を含むCDK8及び／又はCDK19に関連する疾患の予防及び／又は治療剤を提供することである。

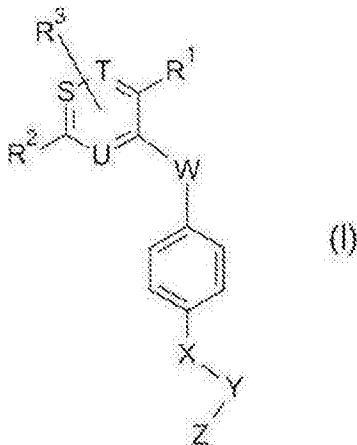
課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、かかる状況下、鋭意検討を重ねた結果、CDK8及び／又はCDK19に対し強い阻害作用を示し、癌等の細胞増殖性疾患を含むCDK8及び／又はCDK19に関連する疾患の予防及び／又は治療剤になり得る本発明の優れた化合物を見出し、本発明を完成した。

[0009] すなわち、本発明は、以下を提供する。

[1] 一般式(1)：

[0010] [化1]



[0011] [式中、各置換基は以下のように定義される。]

R¹：

シアノ基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、ハロゲンC1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、ハロゲンC2-6アルケニル基、カルバモイル基、又は、ヒドロキシC1-6アルキル基

R²：

C1-6アルコキシ基、カルバモイル基、C1-6アルキルアミノカルボニル基、又は、C1-6アルキルカルボニル基

R³：

水素原子、又は、ハロゲン原子

S、T及びU：

S、T及びUのいずれかひとつが、=N-である場合、他は=CH-（但し、R³が置換している場合は、=C-）；又は；

S、T及びUのすべてが =CH- （但し、 R^3 が置換している場合は、 =C- ）

W：

-NH- 、 -O- 、又は、 -S-

X：

単結合、一飽和ヘテロ環、 $\text{-CH}_2\text{-(CH}_2)_n\text{-}$ 、 $\text{-O-(CH}_2)_n\text{-}$ 、 $\text{-(CH}_2)_n\text{-O-}$ 、又は、 $\text{-CH=CH-(CH}_2)_n\text{-}$

n：

1-4から選択されるいずれか1の整数

Y：

単結合、 -O- 、又は、 -CO-

Z：

水素原子、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、又は、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC1-6アルキル基

置換基群 α ：

飽和ヘテロ環基、ヒドロキシC1-6アルキル基、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、C1-6アルコキシ基、C1-6アルキル基]で表される化合物又はその医薬上許容される塩（以下、化合物（I）と略記することがある。）を有効成分として含有するサイクリン依存性キナーゼ8及び／又は19阻害剤。

[2] R^1 が、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、1,1-ジフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基、又は、1-ヒドロキシエチル基である、上記[1]に記載の剤。

[3] R^2 が、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、又は、アセチル基である、上記[1]又は[2]に記載の剤。

[4] S、T及びUのすべてが =CH- である、上記[1]～[3]のいずれ

れかに記載の剤。

[5] Xが、一飽和ヘテロ環、又は、 $-O-(CH_2)_n-$ であり、nが2である、上記[1]～[4]のいずれかに記載の剤。

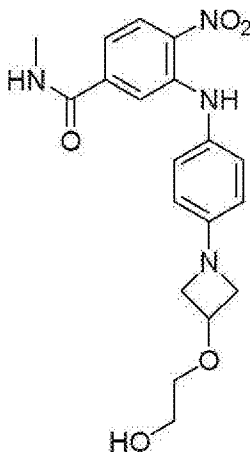
[6] Yが、単結合、又は、 $-O-$ である、上記[1]～[5]のいずれかに記載の剤。

[7] Zが、水酸基で置換されているC1-6アルキル基、テトラヒドロフラン基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、又は、モルホリニル基である、上記[1]～[6]のいずれかに記載の剤。

[8] 一般式(1)で表される化合物が、

(1) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}-N-メチル-4-ニトロベンズアミド、

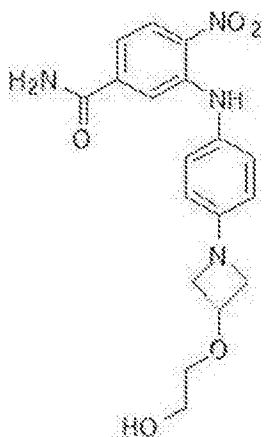
[0012] [化2]



[0013] (2) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}-4-ニトロベンズアミド、

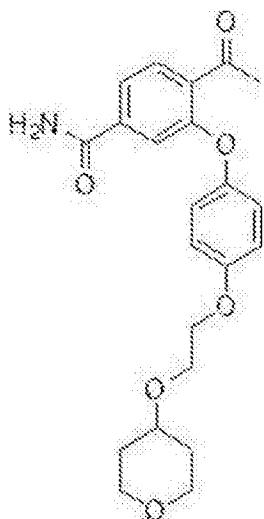
[0014]

[化3]



[0015] (3) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

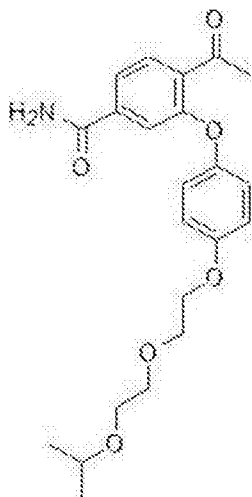
[0016] [化4]



[0017] (4) 4-アセチル-3-{4-[2-(2-イソプロポキシエトキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

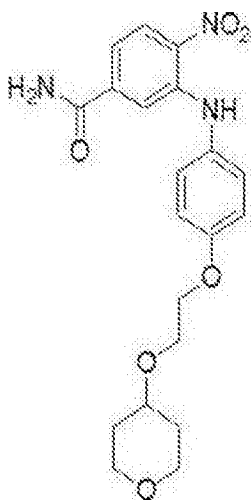
[0018]

[化5]



[0019] (5) 4-ニトロ-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェニルアミノ}ベンズアミド、

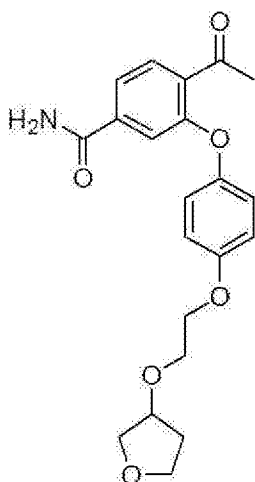
[0020] [化6]



[0021] (6) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

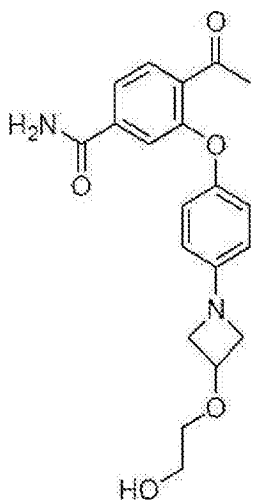
[0022]

[化7]



[0023] (7) 4-アセチル-3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェノキシ}ベンズアミド、

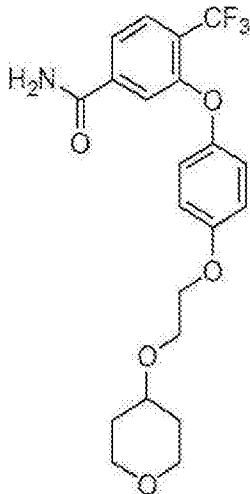
[0024] [化8]



[0025] (8) 3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}-4-トリフルオロメチルベンズアミド、及び

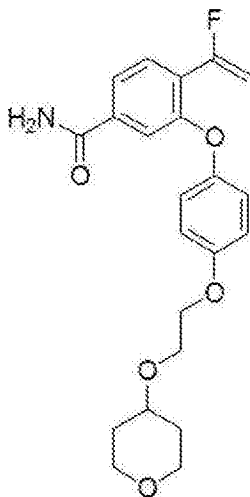
[0026]

[化9]



[0027] (9) 4-(1-フルオロビニル)-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド

[0028] [化10]



[0029] からなる群から選択される少なくとも1つの化合物である、上記[1]に記載の剤。

[9] 癌の予防又は治療剤である、上記[1]～[8]のいずれかに記載の剤。

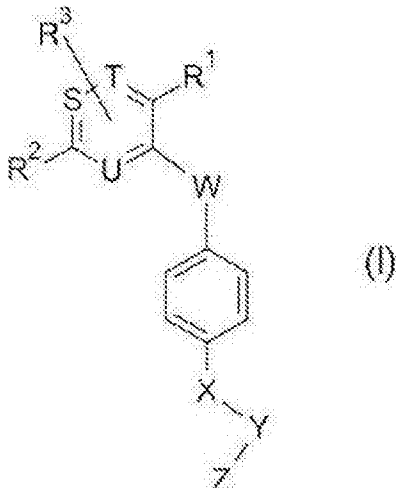
[10] 前記癌が、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、子宮癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、血液癌、肝臓癌、皮膚癌、肺癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種である、上記[9]に記載の剤。

[11] 上記[1]～[10]のいずれかに記載の剤と、化学療法剤、ホル

モン療法剤、分子標的薬、抗炎症剤、免疫抑制剤及び免疫療法剤からなる群から選ばれる少なくとも１種の剤とを含有する癌の予防又は治療剤。

[1 2] 一般式 (I) :

[0030] [化11]



[0031] [式中、各置換基は以下のように定義される。

R¹ :

シアノ基、C 1－6 アルキルカルボニル基、C 1－6 アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、ハロゲノC 1－6 アルキル基、C 2－6 アルケニル基、ハロゲノC 2－6 アルケニル基、カルバモイル基、又は、ヒドロキシC 1－6 アルキル基

R² :

C 1－6 アルコキシ基、カルバモイル基、C 1－6 アルキルアミノカルボニル基、又は、C 1－6 アルキルカルボニル基

R³ :

水素原子、又は、ハロゲン原子

S、T 及び U :

S、T 及び U のいずれかひとつが、=N－である場合、他は=CH－（但し、R³が置換している場合は、=C－）；又は；

S、T 及び U のすべてが=CH－（但し、R³が置換している場合は、=C－）

W :

—NH—、—O—、又は、—S—

X :

単結合、—飽和ヘテロ環—、—CH₂—(CH₂)_n—、—O—(CH₂)_n—、
—(CH₂)_n—O—、又は、—CH=CH—(CH₂)_n—

n :

1—4 から選択されるいずれか 1 の整数

Y :

単結合、—O—、又は、—CO—

Z :

水素原子、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい
飽和ヘテロ環基、又は、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換され
ていてもよい C 1—6 アルキル基

置換基群 α :

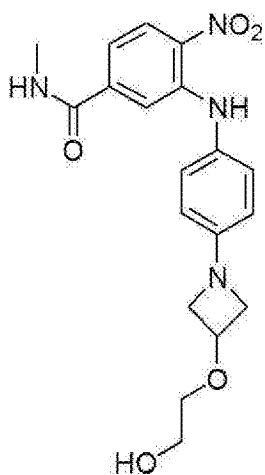
飽和ヘテロ環基、ヒドロキシ C 1—6 アルキル基、アミノスルホニルアミノ
基、カルボキシ基、水酸基、C 1—6 アルコキシ基、C 1—6 アルキル基]
で表される化合物又はその医薬上許容される塩の有効量を、それを必要とす
る患者に投与することを含む、癌の予防及び／又は治療方法。

[13] 一般式 (1) で表される化合物が、

(1) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}
-N-メチル-4-ニトロベンズアミド、

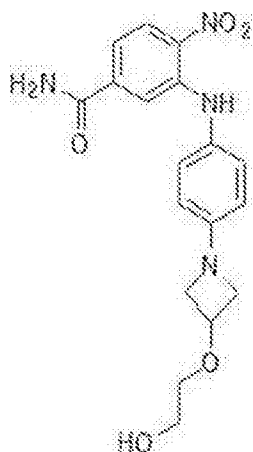
[0032]

[化12]



[0033] (2) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}-4-ニトロベンズアミド、

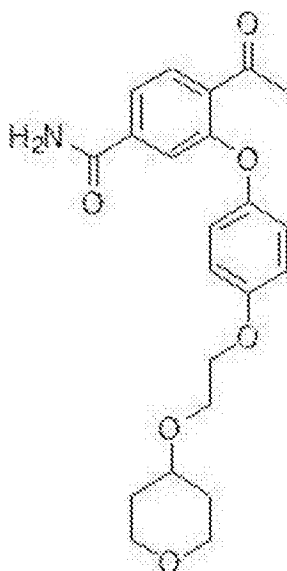
[0034] [化13]



[0035] (3) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

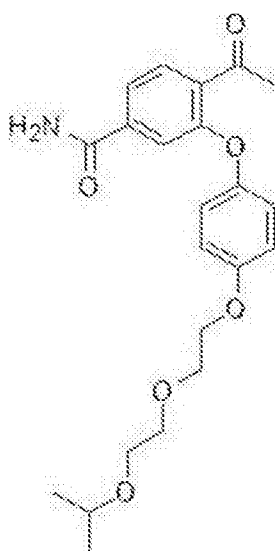
[0036]

[化14]



[0037] (4) 4-アセチル-3-{4-[2-(2-イソプロポキシエトキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

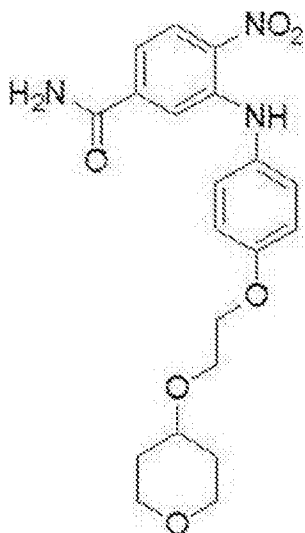
[0038] [化15]



[0039] (5) 4-ニトロ-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェニルアミノ}ベンズアミド、

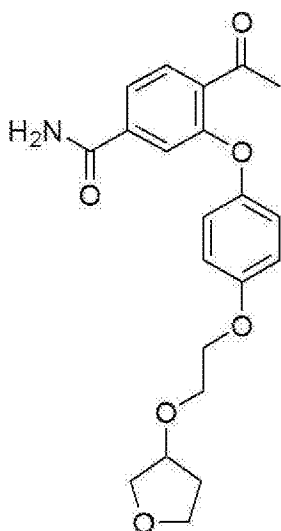
[0040]

[化16]



[0041] (6) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

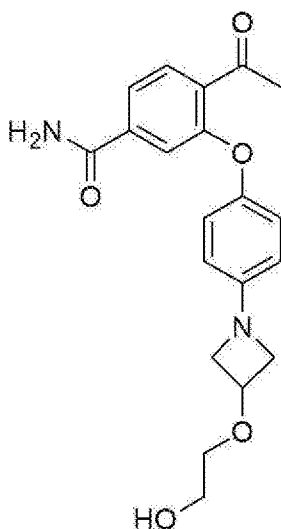
[0042] [化17]



[0043] (7) 4-アセチル-3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェノキシ}ベンズアミド、

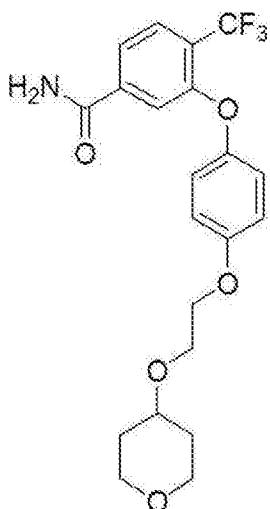
[0044]

[化18]



[0045] (8) 3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}-4-トリフルオロメチルベンズアミド、及び

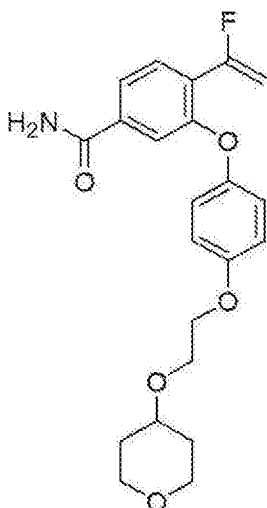
[0046] [化19]



[0047] (9) 4-(1-フルオロビニル)-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド

[0048]

[化20]

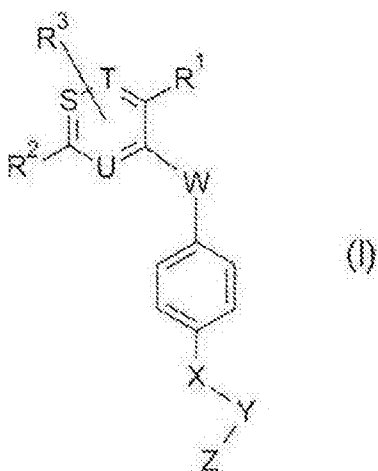


[0049] からなる群から選択される少なくとも 1 つの化合物である、上記 [12] に記載の方法。

〔１４〕前記癌が、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、子宮癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、血液癌、肝臓癌、皮膚癌、肺癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも１種である、上記〔１２〕または〔１３〕に記載の方法。

[15] 癌の予防及び／又は治療のための、一般式(1)：

[0050] [化21]



[0051] [式中、各置換基は以下のように定義される。

 $R^1 :$

シアノ基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルア

ミノ基、ニトロ基、ハロゲンC 1－6アルキル基、C 2－6アルケニル基、ハロゲンC 2－6アルケニル基、カルバモイル基、又は、ヒドロキシC 1－6アルキル基

R² :

C 1－6アルコキシ基、カルバモイル基、C 1－6アルキルアミノカルボニル基、又は、C 1－6アルキルカルボニル基

R³ :

水素原子、又は、ハロゲン原子

S、T及びU :

S、T及びUのいずれかひとつが、=N－である場合、他は=CH－（但し、R³が置換している場合は、=C－）；又は；

S、T及びUのすべてが=CH－（但し、R³が置換している場合は、=C－）W :

－NH－、－O－、又は、－S－

X :

単結合、一飽和ヘテロ環－、－CH₂－(CH₂)_n－、－O－(CH₂)_n－、－(CH₂)_n－O－、又は、－CH=CH－(CH₂)_n－

n :

1－4から選択されるいずれか1の整数

Y :

単結合、－O－、又は、－CO－

Z :

水素原子、置換基群αから選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、又は、置換基群αから選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1－6アルキル基

置換基群α :

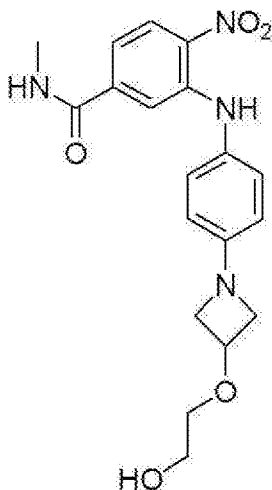
飽和ヘテロ環基、ヒドロキシC 1－6アルキル基、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、C 1－6アルコキシ基、C 1－6アルキル基]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩。

[16] 一般式(1)で表される化合物が、

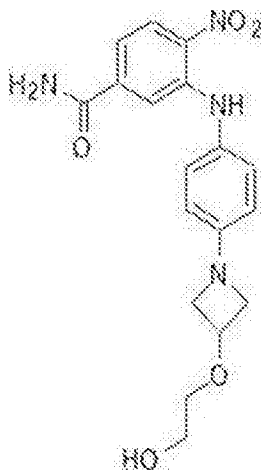
(1) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}
-N-メチル-4-ニトロベンズアミド、

[0052] [化22]



[0053] (2) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}
-4-ニトロベンズアミド、

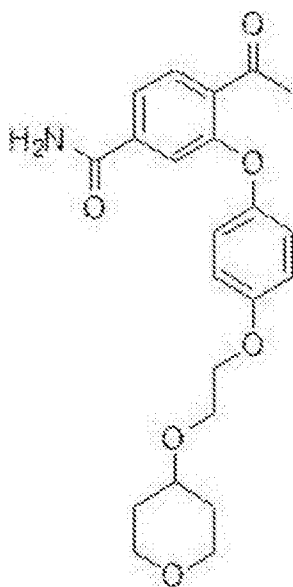
[0054] [化23]



[0055] (3) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]}
フェノキシ}ベンズアミド、

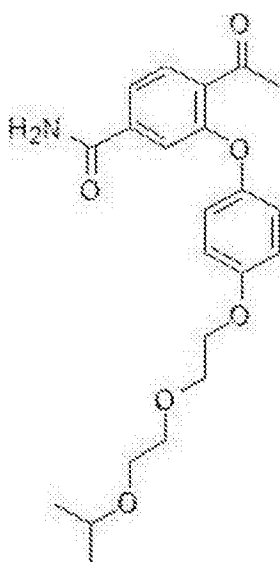
[0056]

[化24]



[0057] (4) 4-アセチル-3-{4-[2-(2-イソプロポキシエトキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

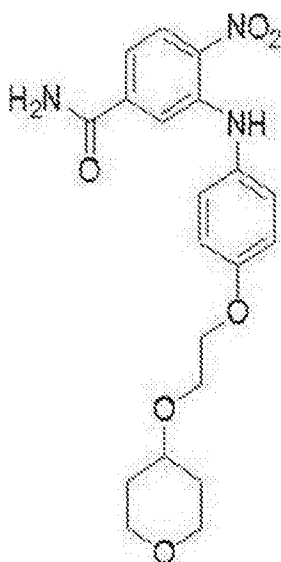
[0058] [化25]



[0059] (5) 4-ニトロ-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェニルアミノ}ベンズアミド、

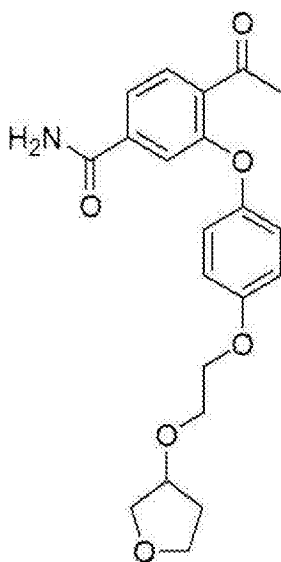
[0060]

[化26]



[0061] (6) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

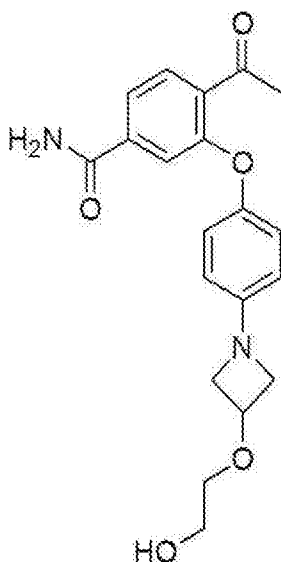
[0062] [化27]



[0063] (7) 4-アセチル-3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェノキシ}ベンズアミド、

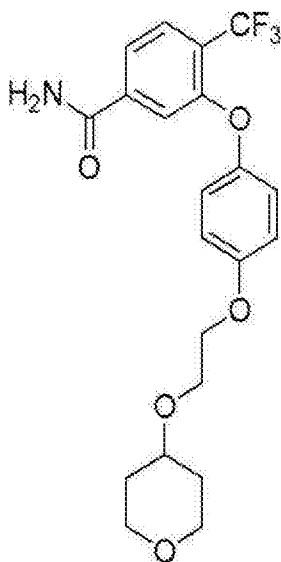
[0064]

[化28]



[0065] (8) 3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}-4-トリフルオロメチルベンズアミド、及び

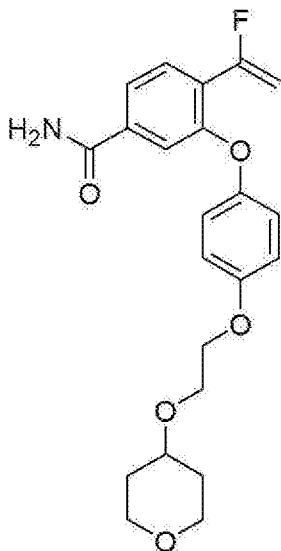
[0066] [化29]



[0067] (9) 4-(1-フルオロビニル)-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド

[0068]

[化30]



[0069] からなる群から選択される少なくとも1つの化合物である、上記[15]に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

[17] 前記癌が、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、子宮癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、血液癌、肝臓癌、皮膚癌、肺癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種である、上記[15]または[16]に記載の化合物又はその医薬上許容される塩。

発明の効果

[0070] 本発明の化合物(1)は、CDK8及び／又はCDK19に対する優れた阻害活性を有する。したがって、本発明の化合物(1)を有効成分として含有する医薬は、CDK8及び／又はCDK19阻害剤として使用することができ、CDK8及び／又はCDK19に関連する各種疾患、特に、癌等の細胞増殖性疾患の予防剤及び／又は治療剤として有用である。

発明を実施するための形態

[0071] 以下に本発明について詳細に説明する。

本明細書中、化合物の表記に用いられる置換基等の用語の意味は以下の通りである。

ハロゲン原子：

フッ素原子、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子

C 1 – C 6 アルキル基：

炭素数 1 – 6 個の直鎖若しくは分枝鎖アルキル基であり、好適には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基又は *tert*-ブチル基

C 1 – C 6 アルキルカルボニル基：

カルボニル基に上記 C 1 – C 6 アルキル基が結合した基であり、好適には、アセチル基、エチルカルボニル基、プロピルカルボニル基、イソプロピルカルボニル基又はブチルカルボニル基

C 1 – C 6 アルコキシ基：

酸素原子に上記 C 1 – C 6 アルキル基が結合した基であり、好適には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基又は *t*-ブトキシ基

C 1 – C 6 アルキルカルボニルアミノ基：

カルボニルアミノ基に上記 C 1 – C 6 アルキル基が結合した基であり、好適には、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、イソプロピルカルボニルアミノ基又はブチルカルボニルアミノ基

ハロゲン C 1 – C 6 アルキル基：

上記 C 1 – C 6 アルキル基に 1 ~ 9 個（好ましくは 1 ~ 6 個、より好ましくは 1 ~ 3 個）のハロゲン原子が置換した基であり、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、フルオロエチル基、ジフルオロエチル基、トリフルオロエチル基、フルオロプロピル基、ジフルオロプロピル基、トリフルオロプロピル基、フルオロブチル基、ジフルオロブチル基、トリフルオロブチル基、フルオロペンチル基、ジフルオロペンチル基、トリフルオロペンチル基、フルオロヘキシル基、ジフルオロヘキシル基、トリフルオロヘキシル基、ペンタフルオロエチル基、ヘキサフルオロプロピル基、ノナフルオロブチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、クロロエチル基、ジクロロエチル基、トリクロロエチル基、クロロプロピル基、ジクロロプロピル基又はトリクロロプロピル基

ヒドロキシ C 1 – C 6 アルキル基：

上記C 1－C 6アルキル基に1個のヒドロキシ基が結合した基であり、好適には、1－ヒドロキシメチル基、1－ヒドロキシエチル基、1－ヒドロキシプロピル基、2－ヒドロキシエチル基又は3－ヒドロキシプロピル基

C 1－C 6アルキルアミノカルボニル基：

アミノカルボニル基に上記C 1－C 6アルキル基が結合した基であり、好適には、メチルアミノカルボニル基又はエチルアミノカルボニル基

C 2－6アルケニル基：

炭素数2～6個の直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基であり、例えば、ビニル基、1－プロペニル（アリル）基、2－プロペニル基、イソプロペニル基、2－メチルー1－プロペニル基、1－ブテニル基、2－ブテニル基、3－ブテニル基、2－ブテンー2－イル基、3－メチルー2－ブテニル基、3－メチルー2－ブテンー2－イル基、1－ペンテニル基、2－ペンテニル基、3－ペンテニル基、4－ペンテニル基、5－ペンテニル基、2－ペンテンー2－イル基、2－ペンテンー3－イル基、4－メチルー1－ペンテニル基、1－ヘキセニル基、2－ヘキセニル基、3－ヘキセニル基

ハロゲンC 2－C 6アルケニル基：

炭素数2－6個の直鎖若しくは分岐鎖アルケニル基に1～5個（好ましくは1～3個、より好ましくは1又は2個）のハロゲン原子が置換した基であり、例えば1－フルオロビニル基、1－クロロビニル基、1－ブロモビニル基、トリフルオロビニル基、トリクロロビニル基又はトリブロモビニル基

[0072] 飽和ヘテロ環基：

硫黄原子、酸素原子又は／及び窒素原子を1－3個含む飽和5－7員複素環基であり、例えば、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、オキソテトラヒドロフラニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、1－オキソチオモルホリニル基、1，1－ジオキソチオモルホリニル基、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、オキサゾリジニル基、イソキサゾリジニル基、チアゾリジニル基、1，4－ジオキサニル基、1，1－ジオキソヘキサヒド

ロチオピラニル基である。

[0073] 「一飽和ヘテロ環」とは、飽和ヘテロ環由来の2価の基を示し、該飽和ヘテロ環としては、例えば、アゼチジン環、テトラヒドロピラン環、テトラヒドロフラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、1-オキソチオモルホリン環、1,1-ジオキソチオモルホリン環、ピロリジン環、ピロリン環、イミダゾリジン環、ピラゾリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、オキサゾリジン環、イソキサゾリジン環、チアゾリジン環が挙げられる。

[0074] 「置換されていてもよい」とは、無置換又は1-3のいずれかの置換である。2又は3置換の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

[0075] 以下、一般式(1)中の各記号の定義について詳述する。

R¹は、シアノ基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、ハロゲノC1-6アルキル基、C2-6アルケニル基、ハロゲノC2-6アルケニル基、カルバモイル基、又は、ヒドロキシC1-6アルキル基を示す。

本発明の別の実施態様では、R¹は、シアノ基、C1-6アルキルカルボニル基、C1-6アルキルカルボニルアミノ基、ニトロ基、ハロゲノC1-6アルキル基、ハロゲノC2-6アルケニル基、カルバモイル基、又は、ヒドロキシC1-6アルキル基を示す。

R¹で示される「C1-6アルキルカルボニル基」としては、メチルカルボニル基（アセチル基）が好ましい。

R¹で示される「C1-6アルキルカルボニルアミノ基」としては、メチルカルボニルアミノ基（アセチルアミノ基）、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基が好ましい。

R¹で示される「ハロゲノC1-6アルキル基」としては、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、1-フルオロエチル基、1,1-ジフルオロエチル基が好ましい。

R¹で示される「C2-6アルケニル基」としては、ビニル基が好ましい。

R¹で示される「ハロゲノC2-6アルケニル基」としては、1-フルオロ

ビニル基が好ましい。

R¹で示される「ヒドロキシC 1－6アルキル基」としては、ヒドロキシメチル基、1－ヒドロキシエチル基が好ましい。

[0076] R¹は、好ましくは、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ニトロ基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 1－ジフルオロエチル基、1－フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、ビニル基、1－フルオロビニル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、又は、1－ヒドロキシエチル基であり、より好ましくは、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、1, 1－ジフルオロエチル基、1－フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基、又は、1－ヒドロキシエチル基である。

本発明の別の実施態様では、R¹は、好ましくは、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ニトロ基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 1－ジフルオロエチル基、1－フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、1－フルオロビニル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、又は、1－ヒドロキシエチル基であり、より好ましくは、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、1, 1－ジフルオロエチル基、1－フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基、又は、1－ヒドロキシエチル基である。

[0077] R²は、C 1－6アルコキシ基、カルバモイル基、C 1－6アルキルアミノカルボニル基、又は、C 1－6アルキルカルボニル基を示す。

R²で示される「C 1－6アルコキシ基」としては、メトキシ基が好ましい。

R²で示される「C 1－6アルキルアミノカルボニル基」としては、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基が好ましい。

R²で示される「C 1－6アルキルカルボニル基」としては、メチルカルボ

ニル基（アセチル基）が好ましい。

[0078] R^2 は、好ましくは、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、又は、メチルカルボニル基（アセチル基）であり、より好ましくは、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、又は、アセチル基である。

[0079] R^3 は、水素原子、又は、ハロゲン原子を示す。

R^3 で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素原子が好ましい。

R^3 は、好ましくは、水素原子、又は、フッ素原子である。

[0080] S、T及びUは、S、T及びUのいずれかひとつが、 $=N-$ である場合、他は $=CH-$ （但し、 R^3 が置換している場合は、 $=C-$ ）であり；又は、S、T及びUのすべてが $=CH-$ （但し、 R^3 が置換している場合は、 $=C-$ ）である。

S、T及びUとしては、好ましくは、Sが $=N-$ であり、かつT及びUが $=CH-$ であるか、又は、S、T及びUのすべてが $=CH-$ であり、より好ましくは、S、T及びUのすべてが $=CH-$ である。

[0081] Wは、 $-NH-$ 、 $-O-$ 、又は、 $-S-$ を示す。

Wは、好ましくは、 $-NH-$ 、又は、 $-O-$ である。

[0082] Xは、単結合、一飽和ヘテロ環、 $-CH_2-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-O-$ 、又は、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ [nは、1-4から選択されるいずれか1の整数を示す。]を示す。

本発明の別の実施態様では、Xは、一飽和ヘテロ環、 $-CH_2-(CH_2)_n-$ 、 $-O-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-O-$ 、又は、 $-CH=CH-(CH_2)_n-$ [nは、1-4から選択されるいずれか1の整数を示す。]を示す。

Xで示される「一飽和ヘテロ環」としては、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイルが好ましい。

Xが $-CH_2-(CH_2)_n-$ である場合、nは好ましくは1又は2であり、すなわち、Xは、好ましくは、 $-CH_2-CH_2-$ 又は $-CH_2-CH_2-CH_2-$

ーである。

Xが $-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_n-$ である場合、nは好ましくは1又は2であり、すなわち、Xは、好ましくは、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ である。

Xが $-(\text{CH}_2)_n-\text{O}-$ である場合、nは好ましくは1であり、すなわち、Xは、好ましくは、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ である。

Xが $-\text{CH}=\text{CH}-\text{(CH}_2\text{)}_n-$ である場合、nは好ましくは1であり、すなわち、Xは、好ましくは、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ である。

[0083] Xは、好ましくは、単結合、一飽和ヘテロ環ー（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル）、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、又は、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、より好ましくは、一飽和ヘテロ環ー（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル）、又は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ [$-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_n-$ であり、nが2である。] である。

本発明の別の実施態様では、Xは、好ましくは、一飽和ヘテロ環ー（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル）、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{O}-$ 、又は、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、より好ましくは、一飽和ヘテロ環ー（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル）、又は、 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ [$-\text{O}-\text{(CH}_2\text{)}_n-$ であり、nが2である。] である。

[0084] Yは、単結合、 $-\text{O}-$ 、又は、 $-\text{CO}-$ を示す。

Yは、好ましくは、単結合、又は、 $-\text{O}-$ である。

[0085] Zは、水素原子、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、又は、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC1-6アルキル基を示し、置換基群 α は、飽和ヘテロ環基、ヒドロキシC1-6アルキル基、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、C1-6アルコキシ基、及び、C1-6アルキル基であ

る。

本発明の別の実施態様では、Zは、水素原子、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、又は、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1－6アルキル基を示し、置換基群 α は、ヒドロキシC 1－6アルキル基、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、C 1－6アルコキシ基、及び、C 1－6アルキル基である。

[0086] Zで示される「置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基」の「飽和ヘテロ環基」としては、テトラヒドロフラン基、オキソテトラヒドロフラン基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1, 4－ジオキサニル基、1, 1－ジオキソヘキサヒドロチオピラニル基が好ましい。

置換基群 α から選択される基としては、ヒドロキシC 1－6アルキル基（例、ヒドロキシメチル基）、又は、C 1－6アルキル基（例、メチル基）が好ましい。

[0087] Zで示される「置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1－6アルキル基」の「C 1－6アルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基が好ましい。

置換基群 α から選択される基としては、飽和ヘテロ環基（例、テトラヒドロフラン基、モルホリニル基）、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、又は、C 1－6アルコキシ基（例、イソプロポキシ基）が好ましい。

本発明の別の実施態様では、置換基群 α から選択される基としては、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、又は、C 1－6アルコキシ基（例、イソプロポキシ基）が好ましい。

[0088] Zは、好ましくは、水素原子、ヒドロキシC 1－6アルキル基（例、ヒドロキシメチル基）、及び、C 1－6アルキル基（例、メチル基）から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基（例、テトラヒド

ロフラニル基、オキソテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1, 4-ジオキサニル基、1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニル基)であるか、又は、飽和ヘテロ環基(例、テトラヒドロフラニル基、モルホリニル基)、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、及び、C 1-6アルコキシ基(例、イソプロポキシ基)から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1-6アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基)であり、より好ましくは、水酸基で置換されているC 1-6アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基)、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、又は、モルホリニル基である。

本発明の別の実施態様では、Zは、好ましくは、水素原子、ヒドロキシC 1-6アルキル基(例、ヒドロキシメチル基)、及び、C 1-6アルキル基(例、メチル基)から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基(例、テトラヒドロフラニル基、オキソテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1, 4-ジオキサニル基、1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニル基)であるか、又は、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、及び、C 1-6アルコキシ基(例、イソプロポキシ基)から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1-6アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基)であり、より好ましくは、水酸基で置換されているC 1-6アルキル基(例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基)、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、又は、モルホリニル基である。

[0089] 好適な化合物(1)としては、以下の化合物が挙げられる。

[化合物 1-1-1]

R¹が、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミ

ノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ニトロ基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、ビニル基、1-フルオロビニル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、又は、1-ヒドロキシエチル基であり；

R²が、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、又は、メチルカルボニル基（アセチル基）であり；

R³が、水素原子、又は、フッ素原子であり；

Sが=N-であり、かつT及びUが=CH-であるか、又は、S、T及びUのすべてが=CH-であり；

Wが、-NH-、-O-、又は、-S-であり；

Xが、単結合、一飽和ヘテロ環-（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル）、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、又は、-CH=CH-CH₂-であり；

Yが、単結合、-O-、又は、-CO-であり；

Zが、水素原子、ヒドロキシC 1-6アルキル基（例、ヒドロキシメチル基）、及び、C 1-6アルキル基（例、メチル基）から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基（例、テトラヒドロフラニル基、オキソテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1, 4-ジオキサニル基、1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニル基）であるか、又は、飽和ヘテロ環基（例、テトラヒドロフラニル基、モルホリニル基）、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、及び、C 1-6アルコキシ基（例、イソプロポキシ基）から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1-6アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基）である；

化合物（I）。

[0090] [化合物 I-1-2]

R¹が、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、エチルカルボニルアミノ基、プロピルカルボニルアミノ基、ニトロ基、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、1-フルオロビニル基、カルバモイル基、ヒドロキシメチル基、又は、1-ヒドロキシエチル基であり；

R²が、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、又は、メチルカルボニル基（アセチル基）であり；

R³が、水素原子、又は、フッ素原子であり；

Sが=N-であり、かつT及びUが=CH-であるか、又は、S、T及びUのすべてが=CH-であり；

Wが、-NH-、-O-、又は、-S-であり；

Xが、-飽和ヘテロ環-（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ピペラジンジイル）、-CH₂-CH₂-、-CH₂-CH₂-CH₂-、-O-CH₂-、-O-CH₂-CH₂-、-CH₂-O-、又は、-CH=CH-CH₂-であり；

Yが、単結合、-O-、又は、-CO-であり；

Zが、水素原子、ヒドロキシC 1-6アルキル基（例、ヒドロキシメチル基）、及び、C 1-6アルキル基（例、メチル基）から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基（例、テトラヒドロフラニル基、オキソテトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、モルホリニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、1, 4-ジオキサニル基、1, 1-ジオキソヘキサヒドロチオピラニル基）であるか、又は、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、及び、C 1-6アルコキシ基（例、イソプロポキシ基）から選択されるいずれかの基で置換されていてもよいC 1-6アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基）である；

化合物（I）。

[0091] [化合物 I-2]

R¹が、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、1, 1-ジフルオロエチル基、1-フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基、又は、1-ヒドロキシエチル基であり；

R²が、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、又は、アセチル基であり；

R³が、水素原子、又は、フッ素原子であり；

S、T及びUのすべてが=CH-であり；

Wが、-NH-、又は、-O-であり；

Xが、-飽和ヘテロ環-（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ペラジンジイル）、又は、-O-CH₂-CH₂-であり；

Yが、単結合、又は、-O-であり；

Zが、水酸基で置換されているC 1-6アルキル基（例、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、イソブチル基）、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、又は、モルホリニル基である；

化合物（I）。

[0092] [化合物 I-3]

R¹が、アセチル基、アセチルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基、又は、1-ヒドロキシエチル基であり；

R²が、メトキシ基、カルバモイル基、又は、アセチル基であり；

R³が、水素原子、又は、フッ素原子であり；

Sが=N-であり、かつT及びUが=CH-であるか、又は、S、T及びUのすべてが=CH-であり；

Wが、-NH-、又は、-O-であり；

Xが、-飽和ヘテロ環-（例、アゼチジンジイル、ピペリジンジイル、ペラジンジイル）、又は、-O-CH₂-CH₂-であり；

Yが、単結合、又は、-O-であり；

Zが、カルボキシ基、水酸基、及び、C 1－6アルコキシ基（例、イソプロポキシ基）から選択されるいずれかの基で置換されたC 1－6アルキル基（例、エチル基、イソブチル基）、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、又は、1, 1－ジオキソヘキサヒドロチオピラニル基である；化合物（1）。

[0093] 化合物（1）の好ましい具体例としては、例えば、下記表1－1～表1－25に記載の実施例1～99の化合物（以下、化合物1～99ともいう。）が挙げられ、なかでも、

（1）3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}-N-メチル-4-ニトロベンズアミド（化合物48）、

（2）3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニルアミノ}-4-ニトロベンズアミド（化合物5）、

（3）4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド（化合物32）、

（4）4-アセチル-3-{4-[2-(2-イソプロポキシエトキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド（化合物33）、

（5）4-ニトロ-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェニルアミノ}ベンズアミド（化合物50）、

（6）4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド（化合物67）、

（7）4-アセチル-3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェノキシ}ベンズアミド（化合物28）、

（8）3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}-4-トリフルオロメチルベンズアミド（化合物64）、及び

（9）4-(1-フルオロビニル)-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド（化合物84）が好ましい。

[0094] 「予防」とは、例えば、病気又は症状に関連する何らかの因子により、発症の危険性が高いと予想される当該病気又は症状を発症していない患者ある

いは発症しているが自覚症状のない患者に対し、本発明の化合物（１）を含む医薬を投与すること、あるいは当該病気又は症状の治療後、当該病気又は症状の再発が懸念される患者に対し、本発明の化合物（１）を含む医薬を投与することである。

「治療」とは、病気又は症状を治癒させることである。

[0095] 「その医薬上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を示す。本発明の化合物（１）では、酸性基または塩基性基を有する場合に、塩基又は酸と反応させることにより、塩基性塩又は酸性塩にすることができるので、その塩を示す。

本発明の化合物（１）の医薬上許容される「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；N-メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチルピペリジン塩、ピリジン塩、4-ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩類又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、好適には、アルカリ金属塩である。

[0096] 本発明の化合物（１）の医薬上許容される「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；及び、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩であり、最も好適には、ハロゲン化水素酸塩（特に、塩酸塩）である。

[0097] 本発明の化合物（１）は、大気中に放置したり又は再結晶をすることによ

り、水分を吸収し、吸着水が付いたり、水和物となったりする場合があり、本発明には、そのような各種の水和物、溶媒和物及び結晶多形の化合物も包含する。

[0098] 本発明の化合物（I）又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体又はd体、l体等の光学異性体等の各種異性体が存在し得るが、本発明の化合物（I）は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体及びいずれの比率のこれら異性体及び立体異性体混合物をも包含するものである。これら光学異性体や異性体の混合物は、公知の分割手段により単離することができる。また、不斉合成によっても上記異性体を製造することができる。

本発明の化合物（I）は、ラベル体、すなわち、本発明の化合物の1又は2以上の原子を同位元素（例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{35}S 等）で置換した化合物も含まれる。

[0099] また、本発明には、本発明の化合物（I）の医薬上許容される、いわゆる、プロドラッグも包含される。医薬上許容されるプロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、本発明の化合物のアミノ基、水酸基、カルボキシ基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年や、「医薬品の開発」（廣川書店、1990年）第7巻、分子設計163-198ページに記載の基である。当該プロドラッグとして、より具体的には、本発明の化合物（I）に、アミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、本発明の化合物（I）に、水酸基が存在する場合には、その水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例えば、その水酸基がアセチル化、

パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。)等を挙げることができる。また、本発明の化合物(1)に、カルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、そのカルボキシ基がエチル エステル化、フェニル エステル化、カルボキシメチル エステル化、ジメチルアミノメチル エステル化、ピバロイルオキシメチル エステル化、1-エトキシカルボニルオキシエチル エステル化、1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル エステル化、アミド化又はメチルアミド化された化合物等である。)等が挙げられる。

[0100] 本発明の化合物(1)は、哺乳動物(例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト)におけるCDK8に関連する疾患の予防または治療に用いることができる。

[0101] 「サイクリン依存性キナーゼ(CDK)8に関連する疾患」とは、CDK8の機能の亢進による細胞増殖を伴う疾患または状態を意味し、かかる細胞増殖を伴う疾患または状態としては、例えば、癌、自己免疫疾患、炎症性疾患等が挙げられるが、中でも、CDK8による急速な腫瘍増殖に起因する癌は、代表的な疾患である。

[0102] 本発明の化合物(1)が適用される癌としては、例えば、大腸癌(例、結腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍)、肺癌(例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫)、中皮腫、膵臓癌(例、膵管癌、膵内分泌腫瘍)、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌(例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌)、十二指腸癌、小腸癌、乳癌(例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌)、卵巣癌(例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍)、精巣腫瘍、前立腺癌(例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌、去勢療法抵抗性前立腺癌)、肝臓癌(例、肝細胞癌、原発性肝癌、肝外胆管癌)、甲状腺癌(例、甲状腺髄様癌)、腎臓癌(例、腎細胞癌、腎盂と尿管癌)。

管の移行上皮癌)、子宮癌(例、子宮内膜癌、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫)、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍(例、髓芽細胞腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫)、網膜芽細胞腫、皮膚癌(例、基底細胞腫、悪性黒色腫)、肉腫(例、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部肉腫、紡錘細胞肉腫)、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌(例、多発性骨髄腫、白血病(例、急性骨髄性白血病)、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患)、原発不明癌等が挙げられる。

中でも、本発明の化合物(1)は、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、子宮癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌(例、結腸癌、直腸癌)、血液癌(例、急性骨髄性白血病、多発性骨髄腫)、肝臓癌(例、肝細胞癌)、皮膚癌、肺癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種の癌に対して有効である。

[0103] 本発明の化合物(1)は、国際公開第2015/030189号(特許文献7)に記載の公知の方法を参考にして製造することができる。

[0104] 本発明のサイクリン依存性キナーゼ8/19阻害剤は、化合物(1)を有効成分として含有するものであって、CDK8及び/又はCDK19に関連する疾患を予防及び/又は治療するための医薬(すなわち、CDK8及び/又はCDK19に関連する疾患の予防剤及び/又は治療剤)として使用することができる。その場合、本発明の化合物(1)を、そのままあるいは薬理上に許容される担体を配合し、医薬として、哺乳動物(好ましくは、ヒト)に経口的または非経口的に投与することができる。

[0105] 投与経路は、特に限定されないが、治療目的に応じて適宜選択することができる。本発明の医薬(すなわち、サイクリン依存性キナーゼ8阻害剤)の剤形としては、例えば、錠剤(糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、バッカル錠、口腔内速崩錠を含む)、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤(ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤を含む)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム)等の経口

剤が挙げられる。また、本発明の医薬の剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、経皮剤、坐剤、軟膏剤、経鼻剤、経肺剤、点眼剤等の非経口剤も挙げられる。また、本発明の医薬は、速放性製剤、徐放性製剤などの放出制御製剤であってもよい。

[0106] 本発明の医薬は、製剤技術分野で一般的に用いられている公知の製造方法（例、日本薬局方に記載の方法）により製造することができる。また、本発明の医薬には、必要に応じて、製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等の添加剤を適宜、適量含有させることができる。

前記した薬理上に許容される担体としては、これらの添加剤が挙げられる。

[0107] 例えば、錠剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を用いて製造することができ、丸剤及び顆粒剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤を用いて製造することができる。また、散剤及びカプセル剤は賦形剤等を、シロップ剤は甘味剤等を、乳剤または懸濁剤は懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を用いて製造することができる。

[0108] 賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、でんぷん、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリンが挙げられる。

崩壊剤の例としては、でんぷん、炭酸カルシウムが挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルクが挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリト

ール、グリセリン、単シロップが挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート 80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル 40 が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイトが挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート 80 が挙げられる。

[0109] 例えば、本発明の医薬が錠剤である場合、該錠剤は、自体公知の方法に従い、本発明化合物に、例えば、賦形剤（例、乳糖、白糖、デンプン）、崩壊剤（例、デンプン、炭酸カルシウム）、結合剤（例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース）または滑沢剤（例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール 6000）を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造することができる。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン 80、プルロニック F68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット（ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体）及び色素（例、ベンガラ、二酸化チタン）が用いられる。

[0110] 前記注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、腹腔内注射剤、点滴注射剤等が含まれる。

[0111] かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明の化合物（I）を無菌の水溶性もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製さ

れる。水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム）等が挙げられる。該水性液は適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80、HCO-50）を含んでいてもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられる。該油性液は適当な溶解補助剤を含んでいてもよい。該溶解補助剤としては、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等が挙げられる。また、該注射剤には緩衝剤（例、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール）、保存剤（例、ベンジルアルコール、フェノール）等を配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填される。

[0112] 上記以外に、常法を利用して適宜好ましい製剤とすることもできる。

[0113] 本発明の医薬中の添加剤の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約1ないし約99.9重量%、好ましくは約10ないし約90重量%である。

[0114] 本発明の化合物（I）の1日の投与量は患者の状態や体重、化合物（I）の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌の治療目的で患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は、本発明化合物として約1ないし約1000mg、好ましくは約3ないし約300mg、さらに好ましくは約10ないし約200mgであり、これらを1回又は数回に分けて投与することができる。

[0115] 本発明の化合物（I）を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例、注射剤）の形で投与する。本発明化合物の1回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、通常体重1kgあたり約0.01ないし約100mg、好ましくは約0.01ないし約50mg、より好ましくは約0.01ないし約20mgの本発明化合物を静脈注射により投与することが好ましい。

[0116] 本発明の化合物（I）は、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明の化合物（I）は、化学療法剤、ホルモン療法剤、分子標的薬、抗炎症剤、免疫抑制剤、免疫療法剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物として列記する。

[0117] 「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤（例、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスピジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン等）、代謝拮抗剤（例、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン等）、抗癌性抗生物質（例、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリルビシン、塩酸ピラルビシン、

塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシン等)、植物由来抗癌剤(例、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタクセル、ビンORELビン等)等が挙げられる。

[0118] 「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン(例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン)、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト(例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、リユープロレリン)、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬(例、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン)、抗アンドロゲン(例、フルタミド、ビカルタミド、ニルタミド)、5 α -レダクターゼ阻害薬(例、フィナステリド、エプリステリド)、副腎皮質ホルモン系薬剤(例、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロン)、アンドロゲン合成阻害薬(例、アビラテロン)、レチノイド及びレチノイドの代謝を遅らせる薬剤(例、リアロゾール)等が用いられる。

[0119] 「分子標的薬」としては、例えば、トシツモマブ、イブリツモマブ、アレムツズマブ、アキシチニブ、ベバシズマブ、アフアチニブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、カルフィルゾミブ、セツキシマブ、ダサチニブ、デノスマブ、エドレコロマブ、エルロチニブ、エベロリムス、ビスモデギブ、ゲフィチニブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イマチニブ、イピリムマブ、ラパチニブ、レナリドミド、ニロチニブ、ニモツズマブ、オラパリブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペルツズマブ、リツキシマブ、シルツキシマブ、ソラフェニブ

、スニチニブ、タミバロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トラスツズマブ、トレチノイン、バンデタニブ、ボリノスタット、カボザンチニブ、トラメチニブ、ダブラフェニブ、アレクチニブ、セリチニブ、イブルチニブ、パルボシクリブ、レゴラフェニブ等が用いられる。

[0120] 「抗炎症剤」としては、例えば、非ステロイド性抗炎症薬（例、アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレニン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、プラノプロフェン、フロクタフェニン、エピリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズブロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコポラミン、モルヒネ、ペチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォン、メロキシカム、セレコキシブ、ロフェコキシブ又はその塩等）、ステロイド性抗炎症薬（例、デキサメサゾン、ヘキサメサゾン、メチマゾール、ベタメサゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロピオン酸ベクロメタゾン、エストリオール等）等が挙げられる。

[0121] 「免疫抑制剤」としては、例えば、糖質コルチコイド、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、テムシロリムス、エベロリムス、インフリキシマブ、アダリムマブ、抗CD52モノクローナル抗体、抗CD3モノクローナル抗体（例、OKT3）等が挙げられる。

[0122] 「免疫療法剤」としては、生物反応修飾物質（例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、

インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体）等が用いられる。

[0123] 本発明の化合物（I）と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明の化合物（I）と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物（I）と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤を投与してもよいし、本発明の化合物（I）と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤を同一若しくは別々の投与経路で同時又は時間差で投与してもよい。

[0124] 本発明の化合物（I）は、実施例にてデータで示されるように、サイクリン依存性キナーゼ8／19を阻害する作用を有する。かかる薬理作用は、本発明の化合物（I）が、サイクリン依存性キナーゼ8及び／又は19に関連する疾患の予防及び／又は治療剤、特に、癌の予防及び／又は治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤等として有用であること意味する。

実施例

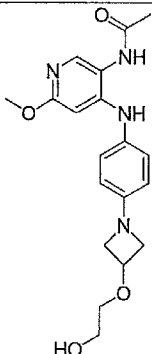
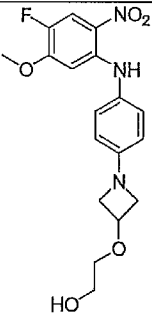
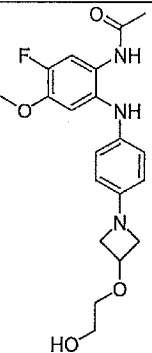
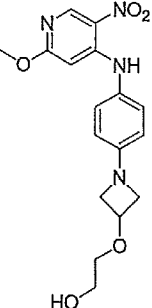
[0125] 以下に実施例、試験例及び製剤例を用いて本発明を詳述するが、本発明は以下の実施例に何ら限定されるものではない。また、使用する試薬及び材料は特に限定されない限り商業的に入手可能である。

[0126] 以下の試験例1、2では、被験化合物（すなわち、化合物（I））として、化合物1～99（国際公開第2015／030189号（特許文献7）に記載の実施例1～99の化合物）から選択して用いた。

特許文献7の実施例に記載の方法により製造した実施例1～99の化合物（以下、化合物1～99ともいう。）の化学構造と機器データを以下の表1－1～表1－25に示す。

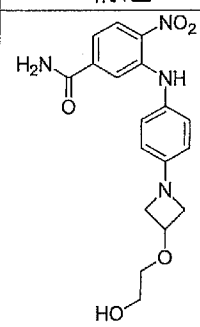
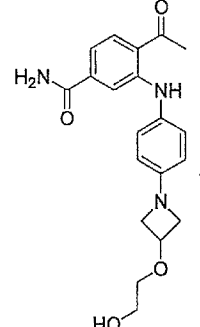
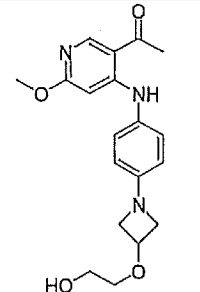
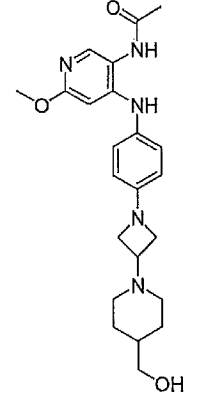
[0127]

[表1-1]

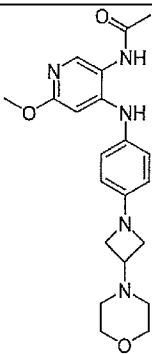
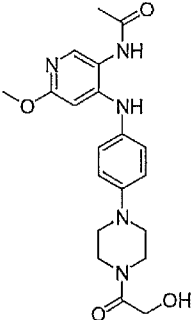
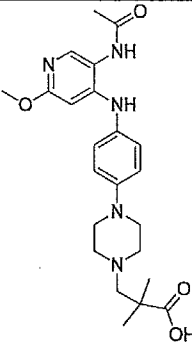
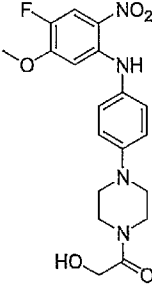
実施例番号	構造	データ
実施例 1		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1.96 (1H, s), 2.24 (2H, s), 3.52–3.62 (2H, m), 3.70–3.90 (7H, m), 4.09–4.18 (2H, m), 4.42–4.53 (1H, m), 6.09–6.14 (1H, m), 6.40–6.54 (3H, m), 6.97–7.10 (3H, m), 7.78–7.79 (1H, s). MS (ESI) m/z : 373 (M+H) ⁺ .
実施例 2		¹ H-NMR (CDCl ₃ , 400 MHz) δ : 1.85–2.00 (1H, br), 3.55–3.64 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.77–3.88 (4H, m), 4.14–4.28 (2H, m), 4.47–4.58 (1H, m), 6.35 (1H, d, J=7.6 Hz), 6.50–6.52 (2H, m), 7.10–7.12 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=11.7 Hz), 9.60–9.70 (1H, br). MS (ESI) m/z : 373 (M+H) ⁺ .
実施例 3		¹ H-NMR (CD ₃ CN, 400 MHz) δ : 2.07 (3H, m), 2.75–2.85 (2H, m), 3.49–3.55 (2H, m), 3.60–3.68 (4H, m), 3.72 (3H, s), 4.35–4.55 (1H, m), 7.30–7.63 (5H, m), 8.50–8.80 (1H, m). MS (ESI) m/z : 390 (M+H) ⁺ .
実施例 4		¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) δ : 1.93 (1H, t, J=6.1 Hz), 3.54–3.62 (2H, m), 3.72–3.84 (4H, m), 3.90 (3H, s), 4.12–4.20 (2H, m), 4.45–4.58 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.48–6.50 (2H, m), 7.07–7.09 (2H, m), 9.02 (1H, s), 9.26 (1H, br). MS (ESI) m/z : 361 (M+H) ⁺ .

[0128]

[表1-2]

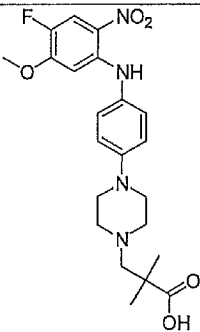
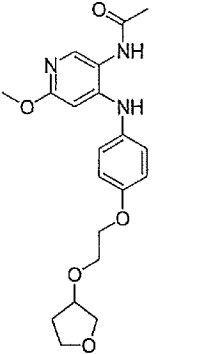
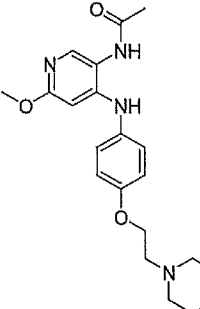
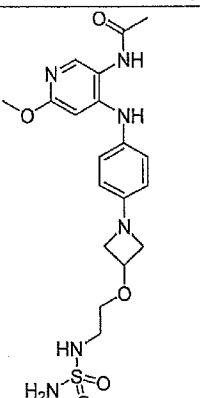
実施例番号	構造	データ
実施例 5		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 3.42-3.45 (2H, m), 3.48-3.53 (2H, m), 3.60-3.66 (2H, m), 4.07-4.12 (2H, m), 4.42-4.46 (1H, m), 4.68 (1H, t, $J=5.3$ Hz), 6.50-6.53 (2H, m), 7.11-7.15 (3H, m), 7.40 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.52-7.57 (1H, br), 8.03-8.10 (1H, br), 8.12 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.36 (1H, s). MS (ESI) m/z : 373 (M+H) $^+$.
実施例 6		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.96-2.07 (1H, br), 2.65 (3H, s), 3.57 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.72-3.82 (4H, m), 4.11-4.17 (2H, m), 4.45-4.52 (1H, m), 5.45-5.75 (1H, br), 5.75-6.10 (1H, br), 6.45-6.51 (2H, m), 6.97 (1H, dd, $J=8.3, 1.4$ Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.30 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.33 (1H, s). MS (ESI) m/z : 370 (M+H) $^+$.
実施例 7		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.90-2.00 (1H, m), 2.60 (3H, s), 3.54-3.60 (2H, m), 3.72-3.82 (4H, m), 3.88 (3H, s), 4.10-4.19 (2H, m), 4.45-4.54 (1H, m), 6.02 (1H, s), 6.44-6.50 (2H, m), 7.02-7.08 (2H, m), 8.62 (1H, s), 10.25-10.35 (1H, br). MS (ESI) m/z : 358 (M+H) $^+$.
実施例 8		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.24-1.37 (2H, m), 1.50-1.70 (2H, m), 1.75-1.84 (2H, m), 1.86-1.96 (2H, m), 1.96 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.87-2.96 (2H, m), 3.26-3.35 (1H, m), 3.51 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.64-3.74 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.84 (1H, s), 3.94-4.03 (2H, m), 6.07 (0.35H, s), 6.08 (0.35H, s), 6.12 (0.65H, s), 6.26 (0.65H, s), 6.40-6.47 (2H, m), 6.50 (0.35H, s), 6.96 (0.65H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.77 (0.65H, s), 7.79 (0.35H, s). MS (ESI) m/z : 426 (M+H) $^+$.

[表1-3]

実施例番号	構造	データ
実施例 9		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.96 (1H, s), 2.24 (2H, s), 2.40–2.51 (4H, m), 3.29–3.39 (1H, m), 3.67–3.78 (6H, m), 3.82 (1.8H, s), 3.85 (1.2H, s), 3.94–4.03 (2H, m), 6.07 (0.4H, s), 6.12 (0.6H, s), 6.29–6.35 (0.6H, m), 6.40–6.50 (2.4H, m), 6.96–7.06 (3H, m), 7.78 (0.6H, s), 7.79 (0.4H, s). MS (ESI) m/z : 398 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 10		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 2.04 (3H, s), 3.05–3.15 (4H, m), 3.42–3.55 (2H, m), 3.56–3.65 (2H, m), 3.71 (3H, s), 6.02 (1H, s), 6.97–6.99 (2H, m), 7.05–7.08 (2H, m), 7.71 (1H, s), 9.10–9.30 (1H, s). MS (ESI) m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 11		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 1.11 (6H, s), 2.03 (3H, s), 2.53–2.58 (2H, br), 2.63–2.74 (4H, m), 3.05–3.15 (4H, m), 3.70 (3H, s), 5.99 (1H, s), 6.92–6.95 (2H, m), 7.02–7.04 (2H, m), 9.14 (1H, s). MS (ESI) m/z : 442 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 12		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ : 3.12–3.24 (4H, m), 3.46–3.54 (2H, m), 3.59–3.66 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.10–4.14 (2H, m), 4.58–4.68 (1H, br), 6.55 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.02–7.04 (2H, m), 7.26–7.28 (2H, m), 7.95 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 9.66 (1H, s). MS (ESI) m/z : 405 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

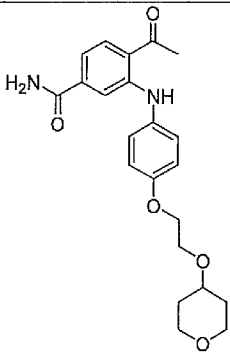
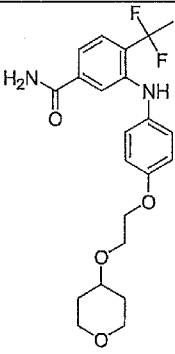
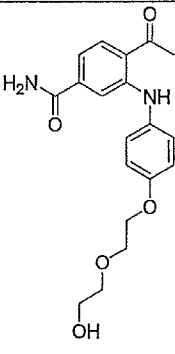
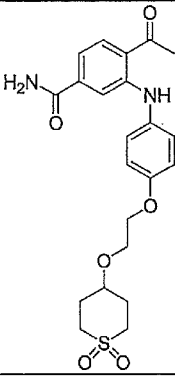
[0130]

[表1-4]

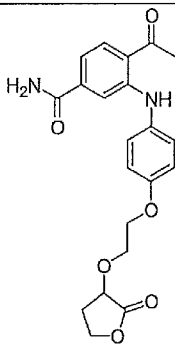
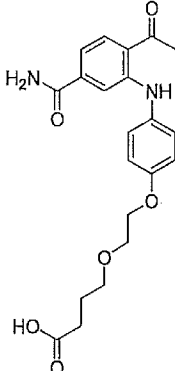
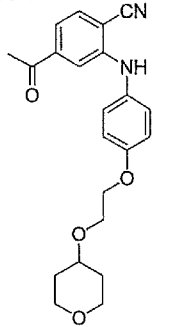
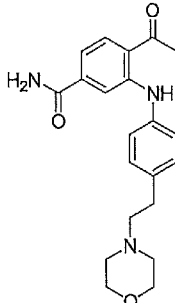
実施例番号	構造	データ
実施例 13		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.10 (6H, s), 2.45–2.55 (2H, m), 2.59–2.64 (4H, m), 3.07–3.18 (4H, m), 3.73 (3H, s), 6.52 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.97–6.99 (2H, m), 7.22–7.25 (2H, m), 7.94 (1H, d, $J=12.0$ Hz), 9.66 (1H, s). MS (ESI) m/z : 447 ($M+H$) $^+$.
実施例 14		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.96 (1H, s), 1.97–2.09 (2H, m), 2.25 (2H, s), 3.74–3.96 (6H, m), 3.82 (3H, s), 4.08–4.14 (2H, m), 4.20–4.27 (1H, m), 6.15 (0.3H, s), 6.20 (1H, s), 6.56 (0.3H, s), 6.67 (0.7H, s), 6.85–6.96 (2H, m), 7.05–7.14 (2H, m), 7.35 (0.7H, s), 7.82 (1H, s). MS (ESI) m/z : 388 ($M+H$) $^+$.
実施例 15		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.04 (3H, s), 2.14 (3H, s), 2.26–2.39 (4H, m), 2.47–2.54 (4H, m), 2.66–2.69 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.04–4.07 (2H, m), 6.00 (1H, s), 6.94–6.97 (2H, m), 6.94–6.97 (2H, m), 7.08–7.10 (1H, s), 7.71 (1H, s), 9.10 (1H, s). MS (ESI) m/z : 400 ($M+H$) $^+$.
実施例 16		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.03 (3H, s), 3.04 (2H, q, $J=6.1$ Hz), 3.49 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.57–3.64 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.01–4.10 (2H, m), 4.38–4.46 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.43–6.50 (2H, m), 6.51–6.60 (3H, m), 6.95–7.05 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.05 (1H, s). MS (ESI) m/z : 451 ($M+H$) $^+$.

[0131]

[表1-5]

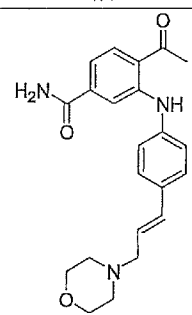
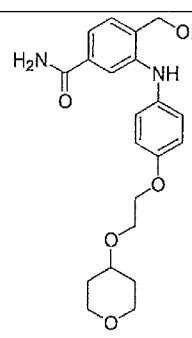
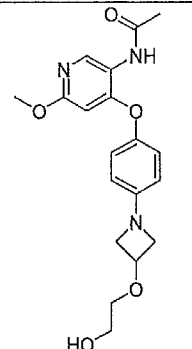
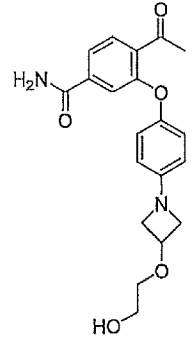
実施例番号	構造	データ
実施例 17		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.60–1.70 (2H, m), 1.90–1.98 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.42–3.52 (2H, m), 3.57–3.66 (1H, m), 3.82–3.88 (2H, m), 3.92–4.02 (2H, m), 4.10–4.16 (2H, m), 5.40–5.60 (1H, br), 5.80–6.00 (1H, br), 6.93–6.95 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.3$, 1.7 Hz), 7.15–7.17 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.39 (1H, s). MS (ESI) m/z : 399 ($M+H$) $^+$.
実施例 18		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.59–1.70 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.04 (3H, t, $J=18.6$ Hz), 3.41–3.52 (2H, m), 3.57–3.66 (1H, m), 3.80–3.88 (2H, m), 3.94–4.01 (2H, m), 4.10–4.16 (2H, m), 5.40–6.05 (1H, m), 6.14–6.22 (1H, m), 6.89–6.96 (2H, m), 7.03–7.10 (2H, m), 7.17–7.22 (1H, m), 7.43–7.48 (2H, m). MS (ESI) m/z : 421 ($M+H$) $^+$.
実施例 19		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 2.06–2.30 (1H, br), 2.66 (3H, s), 3.64–3.71 (2H, m), 3.72–3.78 (2H, m), 3.85–3.94 (2H, m), 4.16–4.24 (2H, m), 5.60–5.80 (1H, br), 6.04–6.28 (1H, br), 6.92–7.00 (2H, m), 7.03 (1H, dd, $J=8.3$, 1.4 Hz), 7.12–7.21 (2H, m), 7.33 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.37 (1H, s). MS (ESI) m/z : 357 ($M-H$) $^-$.
実施例 20		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 2.15–2.27 (2H, m), 2.31–2.41 (2H, m), 2.66 (3H, s), 2.80–2.90 (2H, m), 3.24–3.37 (2H, m), 3.72–3.79 (1H, m), 3.80–3.86 (2H, m), 4.14–4.20 (2H, m), 5.55–5.75 (1H, br), 6.05–6.20 (1H, br), 6.89–6.95 (2H, m), 7.02 (1H, dd, $J=8.3$, 1.7 Hz), 7.14–7.20 (2H, m), 7.40 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.40 (1H, s). MS (ESI) m/z : 447 ($M+H$) $^+$.

[表1-6]

実施例番号	構造	データ
実施例 21		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.30–2.40 (1H, m), 2.53–2.62 (1H, m), 2.66 (3H, s), 3.98–4.06 (1H, m), 4.10–4.33 (5H, m), 4.40–4.46 (1H, m), 5.45–5.70 (1H, br), 5.80–6.10 (1H, br), 6.91–6.97 (2H, m), 7.01 (1H, dd, $J=8.0$, 1.7 Hz), 7.13–7.19 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 10.38 (1H, s). MS (ESI) m/z : 397 (M-H) $^-$.
実施例 22		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.87–2.00 (2H, m), 2.46 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 2.65 (3H, s), 3.60 (2H, t, $J=6.1$ Hz), 3.76–3.87 (2H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 6.06–6.22 (1H, br), 6.40–6.56 (1H, br), 6.92–7.02 (3H, m), 7.10–7.18 (2H, m), 7.31–7.37 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 10.35 (1H, s). MS (ESI) m/z : 399 (M-H) $^-$.
実施例 23		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.61–1.73 (2H, m), 1.91–2.02 (2H, m), 2.49 (3H, s), 3.41–3.53 (2H, m), 3.58–3.67 (1H, m), 3.83–3.91 (2H, m), 3.93–4.03 (2H, m), 4.11–4.22 (2H, m), 6.30 (1H, s), 6.92–7.02 (2H, m), 7.10–7.20 (2H, m), 7.24–7.29 (1H, m), 7.40–7.44 (1H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 379 (M-H) $^-$.
実施例 24		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 2.52–2.68 (9H, m), 2.78–2.88 (2H, m), 3.75–3.82 (4H, m), 5.70–6.20 (2H, br), 7.02 (1H, d, $J=1.7$, 8.3 Hz), 7.16–7.24 (4H, m), 7.58 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.49 (1H, s). MS (ESI) m/z : 368 (M+H) $^+$.

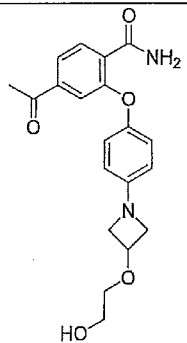
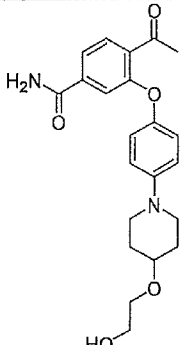
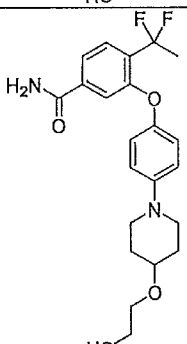
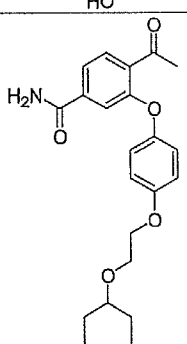
[0133]

[表1-7]

実施例番号	構造	データ
実施例 25		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.34-2.43 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.08 (2H, d, $J=6.4$ Hz), 3.54-3.62 (4H, m), 6.22 (1H, dt, $J=15.8$, 6.4 Hz), 6.52 (1H, d, $J=15.8$ Hz), 7.18-7.27 (3H, m), 7.42-7.53 (3H, m), 7.69 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.02-8.09 (1H, br), 10.35 (1H, s). MS (ESI) m/z : 378 (M-H) $^-$.
実施例 26		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.58-1.72 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.30-2.40 (1H, br), 3.41-3.50 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.80-3.86 (2H, m), 3.91-3.99 (2H, m), 4.05-4.12 (2H, m), 4.73 (2H, d, $J=2.9$ Hz), 5.50-6.20 (2H, br), 6.77 (1H, s), 6.84-6.90 (2H, m), 7.00-7.06 (2H, m), 7.12 (1H, dd, $J=7.8$, 1.4 Hz), 7.16 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.47 (1H, d, $J=1.4$ Hz). MS (ESI) m/z : 387 (M+H) $^+$.
実施例 27		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 2.06 (3H, s), 3.38-3.43 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.59-3.66 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.03-4.13 (2H, m), 4.39-4.48 (1H, m), 5.78 (1H, s), 6.49-6.51 (2H, m), 6.97-6.99 (2H, m), 8.36 (1H, s), 9.44 (1H, br). MS (ESI) m/z : 374 (M+H) $^+$.
実施例 28		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 2.06-2.17 (1H, br), 2.70 (3H, s), 3.54-3.61 (2H, m), 3.70-3.83 (4H, m), 4.13 (2H, t, $J=6.9$ Hz), 4.44-4.52 (1H, m), 5.60-6.30 (2H, br), 6.45-6.52 (2H, m), 6.90-6.97 (2H, m), 7.23-7.27 (1H, m), 7.37-7.43 (1H, m), 7.82 (1H, d, $J=8.1$ Hz). MS (ESI) m/z : 371 (M+H) $^+$.

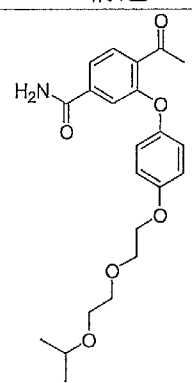
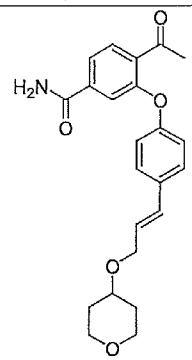
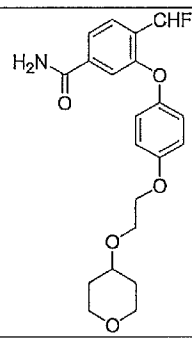
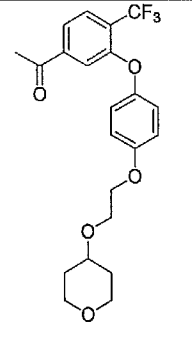
[0134]

[表1-8]

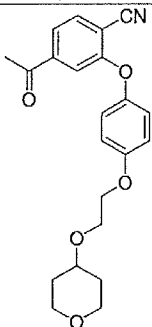
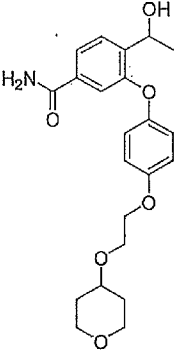
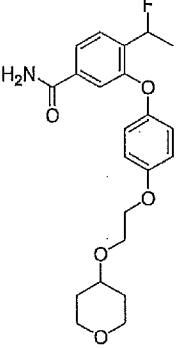
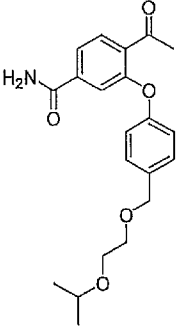
実施例番号	構造	データ
実施例 29		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.93 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 2.52 (3H, s), 3.56–3.61 (2H, m), 3.75–3.83 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J=7.1$ Hz), 4.44–4.55 (1H, m), 5.76–5.89 (1H, br), 6.46–6.53 (2H, m), 6.93–6.99 (2H, m), 7.31 (1H, $J=1.5$ Hz), 7.64 (1H, $J=8.0$, 1.5 Hz), 7.73–7.86 (1H, br), 8.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 30		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.70–1.84 (2H, m), 1.97–2.03 (2H, m), 2.88–3.02 (2H, m), 2.69 (3H, s), 2.88–3.00 (2H, m), 3.43–3.57 (3H, m), 3.62 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.73–3.79 (2H, m), 6.92–7.00 (4H, m), 7.30 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.42 (1H, dd, $J=8.0$, 1.2 Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 31		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.70–1.82 (2H, m), 1.99–2.07 (3H, m), 2.69 (3H, t, $J=18.8$ Hz), 2.88–2.98 (2H, m), 3.42–3.56 (3H, m), 3.62 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.73–3.79 (2H, m), 6.91–6.94 (4H, m), 7.24–7.28 (1H, br), 7.41–7.47 (1H, m), 7.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 32		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) δ : 1.61–1.70 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 2.70 (3H, s), 3.42–3.51 (2H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 3.82–3.88 (2H, m), 3.92–3.89 (2H, m), 4.11–4.18 (2H, m), 5.50–5.80 (1H, br), 5.90–6.13 (1H, br), 6.93–7.02 (4H, m), 7.27–7.30 (1H, m), 7.41–7.46 (1H, m), 7.82–7.86 (1H, m). MS (ESI) m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0135]

[表1-9]

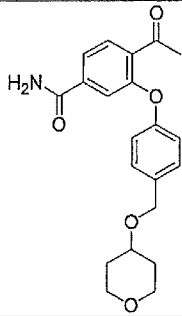
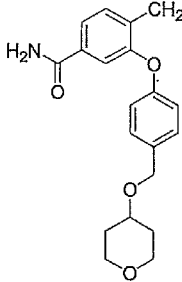
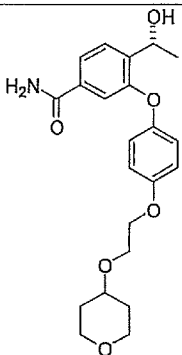
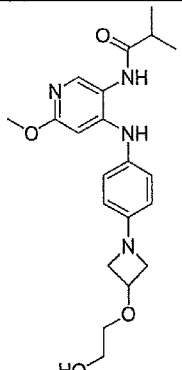
実施例番号	構造	データ
実施例 33		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.06 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 2.58 (3H, s), 3.45–3.60 (5H, m), 3.70–3.78 (2H, m), 4.05–4.13 (2H, m), 6.96–7.10 (4H, m), 7.28 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.45–7.55 (1H, br), 7.62 (1H, dd, $J=8.0, 1.5$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.00–8.10 (1H, br). MS (ESI) m/z : 400 (M-H) $^-$.
実施例 34		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.62–1.71 (2H, m), 1.90–1.99 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.42–3.51 (2H, m), 3.56–3.65 (1H, m), 3.94–4.02 (2H, m), 4.18–4.23 (2H, m), 5.60–6.20 (2H, br), 6.25 (1H, dt, $J=16.1, 5.8$ Hz), 6.63 (1H, d, $J=16.1$ Hz), 6.95–7.01 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.38–7.43 (2H, m), 7.49 (1H, dd, $J=8.0, 1.5$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 394 (M-H) $^-$.
実施例 35		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.34–1.45 (2H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 2.99–3.36 (2H, m), 3.52–3.60 (1H, m), 3.72–3.84 (4H, m), 4.07–4.13 (2H, m), 6.98–7.07 (4H, m), 7.11–7.41 (2H, m), 7.48–7.56 (1H, br), 7.64–7.72 (2H, m), 8.03–8.12 (1H, br). MS (ESI) m/z : 408 (M+H) $^+$.
実施例 36		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.36–1.47 (2H, m), 1.83–1.90 (2H, m), 2.55 (3H, s), 3.29–3.37 (2H, m), 3.52–3.60 (1H, m), 3.75–3.84 (4H, m), 4.09–4.13 (2H, m), 7.01–7.09 (4H, m), 7.27 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=8.3$ Hz). MS (ESI) m/z : 425 (M+H) $^+$.

[表1-10]

実施例番号	構造	データ
実施例 37		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.36–1.47 (2H, m), 1.82–1.91 (2H, m), 2.54 (3H, s), 3.28–3.38 (2H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.74–3.84 (4H, m), 4.09–4.16 (2H, m), 7.02–7.09 (2H, m), 7.12–7.20 (3H, m), 7.77–7.83 (1H, m), 8.06 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 382 ($M+H$) $^+$.
実施例 38		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.35–1.46 (2H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.51–3.60 (1H, m), 3.72–3.85 (4H, m), 4.03–4.11 (2H, m), 5.01–5.10 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.90–7.01 (4H, m), 7.16–7.21 (1H, m), 7.27–7.35 (1H, br), 7.57–7.64 (2H, m), 7.87–7.94 (1H, br). MS (ESI) m/z : 402 ($M+H$) $^+$.
実施例 39		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.34–1.46 (2H, m), 1.62 (3H, dd, $J=24, 6.3$ Hz), 1.82–1.91 (2H, m), 3.30–3.37 (2H, m), 3.52–3.60 (1H, m), 3.75 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.77–3.84 (2H, m), 4.08 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 5.92–6.11 (1H, m), 6.98–7.02 (4H, m), 7.19–7.23 (1H, m), 7.36–7.45 (1H, br), 7.52–7.57 (1H, m), 7.62–7.68 (1H, m), 7.94–8.02 (1H, br). MS (ESI) m/z : 404 ($M+H$) $^+$.
実施例 40		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$, 400 MHz) δ : 1.18 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 2.67 (3H, s), 3.60–3.72 (5H, m), 4.57 (2H, s), 5.45–6.25 (2H, br), 6.99–7.01 (2H, m), 7.37–7.39 (3H, m), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.87 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 370 ($M-H$) $^-$.

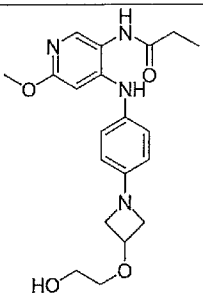
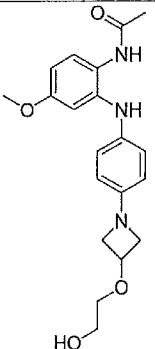
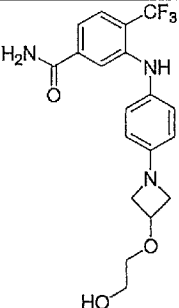
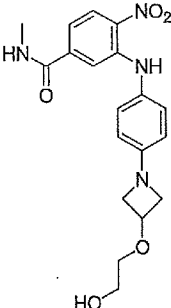
[0137]

[表1-11]

実施例番号	構造	データ
実施例 41		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.42–1.55 (2H, m), 1.85–1.95 (2H, m), 2.57 (3H, s), 3.30–3.38 (2H, m), 3.54–3.64 (1H, m), 3.77–3.87 (2H, m), 4.52 (2H, s), 7.03–7.09 (2H, m), 7.35–7.42 (3H, m), 7.55 (1H, s), 7.67–7.74 (1H, m), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.10 (1H, s). MS (ESI) m/z : 392 ($M+\text{Na}$) $^+$.
実施例 42		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.39–1.50 (2H, m), 1.82–1.93 (2H, m), 3.29–3.35 (2H, m), 3.52–3.62 (1H, m), 3.75–3.85 (2H, m), 4.50 (2H, s), 5.51 (2H, d, $J=4.7$ Hz), 6.98–7.00 (2H, m), 7.33–7.38 (3H, m), 7.40–7.46 (1H, br), 7.59 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.00–8.05 (1H, br). MS (ESI) m/z : 358 ($M-\text{H}$) $^-$.
実施例 43		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.35–1.46 (2H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.51–3.60 (1H, m), 3.72–3.85 (4H, m), 4.03–4.11 (2H, m), 5.01–5.10 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.90–7.01 (4H, m), 7.16–7.21 (1H, m), 7.27–7.35 (1H, br), 7.57–7.64 (2H, m), 7.87–7.94 (1H, br). MS (ESI) m/z : 402 ($M+\text{H}$) $^+$.
実施例 44		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.30 (6H, d), 2.57–2.68 (1H, m), 3.55–3.60 (2H, m), 3.70–3.85 (7H, m), 4.08–4.18 (2H, m), 4.42–4.55 (1H, m), 6.05–6.18 (1H, m), 6.35–6.50 (3H, m), 6.97–7.10 (3H, m), 7.75–7.82 (1H, m). MS (ESI) m/z : 401 ($M+\text{H}$) $^+$.

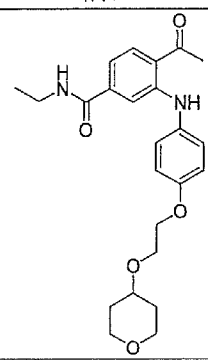
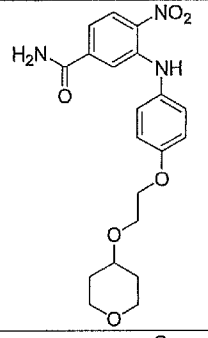
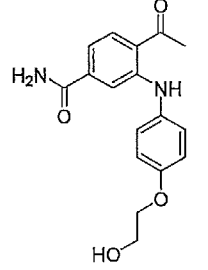
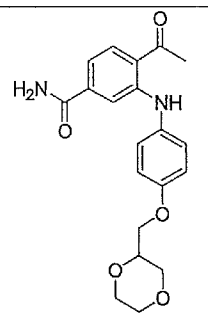
[0138]

[表1-12]

実施例番号	構造	データ
実施例 45		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.08 (3H, t, $J=7.6$ Hz), 2.36 (2H, q, $J=7.6$ Hz), 3.41–3.44 (2H, m), 3.49–3.53 (2H, m), 3.57–3.60 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.04–4.07 (2H, m), 4.40–4.45 (1H, m), 4.65–4.68 (1H, m), 5.90 (1H, s), 6.47 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.00 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 7.51 (1H, s), 7.69 (1H, s), 8.97 (1H, s). MS (ESI) m/z : 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 46		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.01 (3H, s), 3.39–3.46 (2H, m), 3.47–3.58 (4H, m), 3.61 (3H, s), 3.95–4.06 (2H, m), 4.36–4.46 (1H, m), 4.62–4.70 (1H, br), 6.28 (1H, d), 6.36–6.48 (3H, m), 6.85–7.00 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 9.11 (1H, s). MS (ESI) m/z : 372 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 47		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.63–1.87 (1H, br), 3.55–3.62 (2H, m), 3.73–3.83 (4H, m), 4.11–4.20 (2H, m), 4.45–4.54 (1H, m), 5.53–5.70 (1H, br), 5.86–5.97 (1H, br), 6.01 (1H, s), 6.45–6.54 (2H, m), 7.03–7.14 (3H, m), 7.24–7.31 (1H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.2$ Hz). MS (ESI) m/z : 396 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 48		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.71 (3H, $J=4.6$ Hz), 3.41–3.47 (2H, m), 3.48–3.56 (2H, m), 3.60–3.68 (2H, m), 4.06–4.15 (2H, m), 4.41–4.50 (1H, m), 4.63–4.70 (1H, m), 6.48–6.56 (2H, m), 7.07 (1H, dd, $J=8.8, 1.2$ Hz), 7.10–7.18 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.48–8.58 (1H, m), 9.37 (1H, s). MS (ESI) m/z : 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

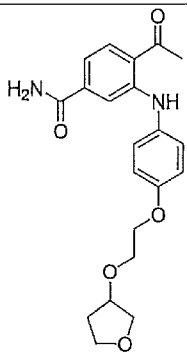
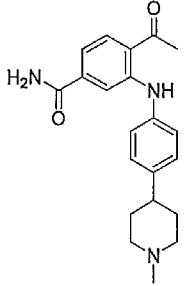
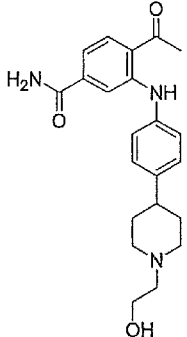
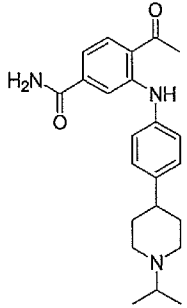
[0139]

[表1-13]

実施例番号	構造	データ
実施例 49		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.21 (3H, t, $J=7.4$ Hz), 1.60–1.70 (2H, m), 1.90–2.02 (2H, m), 2.65 (3H, s), 3.38–3.50 (4H, m), 3.56–3.68 (1H, m), 3.80–3.87 (2H, m), 3.94–3.99 (2H, m), 4.10–4.17 (2H, m), 5.90–6.00 (1H, br), 6.92–6.95 (3H, m), 7.15–7.17 (2H, m), 7.34 (1H, s), 7.82 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.40 (1H, s). MS (ESI) m/z : 427 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 50		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60–1.71 (2H, m), 1.90–2.00 (2H, m), 3.41–3.52 (2H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 3.81–3.89 (2H, m), 3.92–4.00 (2H, m), 4.13–4.20 (2H, m), 5.55–5.78 (1H, br), 5.87–6.08 (1H, br), 6.95–7.03 (3H, m), 7.15–7.22 (2H, m), 7.45 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.25 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 9.41 (1H, s). MS (ESI) m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 51		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00–2.10 (1H, br), 2.66 (3H, s), 3.94–4.04 (2H, m), 4.07–4.15 (2H, m), 5.44–5.66 (1H, br), 5.84–6.02 (1H, br), 6.91–6.98 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J=8.3, 1.2$ Hz), 7.13–7.22 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.39 (1H, s). MS (ESI) m/z : 315 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 52		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 3.65–4.05 (9H, m), 5.40–5.65 (1H, br), 5.80–6.05 (1H, br), 6.92–6.94 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.5, 1.9$ Hz), 7.15–7.17 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 10.39 (1H, s). MS (ESI) m/z : 371 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

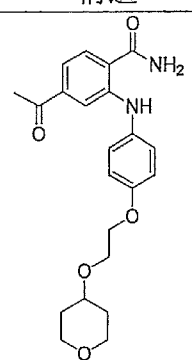
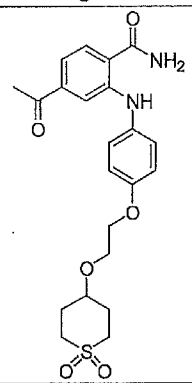
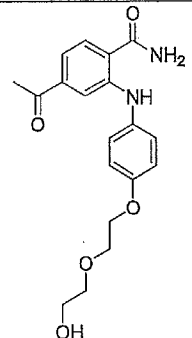
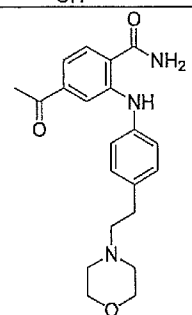
[0140]

[表1-14]

実施例番号	構造	データ
実施例 53		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.98–2.08 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.75–3.95 (6H, m), 4.13 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 4.21–4.27 (1H, m), 5.50–6.20 (2H, br), 6.89–6.96 (2H, m), 7.00 (1H, dd, $J=8.0, 1.7$ Hz), 7.12–7.18 (2H, m), 7.36 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 10.38 (1H, s). MS (ESI) m/z : 383 (M-H) $^-$.
実施例 54		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60–1.79 (4H, m), 1.92–2.01 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.40–2.49 (1H, m), 2.74–2.86 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.83–2.91 (2H, m), 7.17–7.22 (3H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.45–7.52 (1H, br), 7.63 (1H, s), 7.97–8.06 (2H, m), 10.36 (1H, s). MS (ESI) m/z : 352 (M+H) $^+$.
実施例 55		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.59–1.79 (4H, m), 2.03–2.13 (2H, m), 2.40–2.54 (3H, m), 2.64 (3H, s), 2.95–3.03 (2H, m), 3.49–3.55 (2H, m), 4.36–4.45 (1H, br), 7.17–7.22 (3H, m), 7.24–7.29 (2H, m), 7.46–7.52 (1H, br), 7.63 (1H, s), 7.97–8.07 (2H, m), 10.35 (1H, s). MS (ESI) m/z : 382 (M+H) $^+$.
実施例 56		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.99 (6H, d, $J=6.6$ Hz), 1.54–1.66 (4H, m), 1.73–1.82 (4H, m), 2.17–2.26 (2H, m), 2.41–2.50 (1H, m), 2.64 (3H, s), 2.71 (1H, septet, $J=6.6$ Hz), 2.84–2.92 (2H, m), 7.16–7.21 (3H, m), 7.23–7.28 (2H, m), 7.44–7.51 (1H, br), 7.63 (1H, s), 7.96–8.07 (2H, m), 10.35 (1H, s). MS (ESI) m/z : 380 (M+H) $^+$.

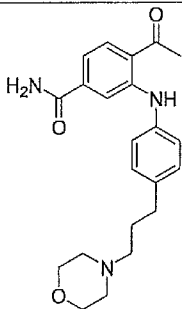
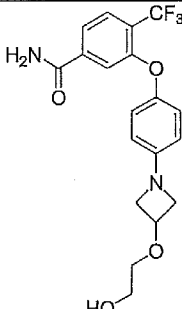
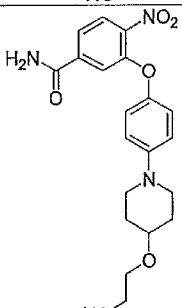
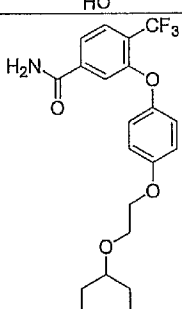
[0141]

[表1-15]

実施例番号	構造	データ
実施例 57		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61–1.72 (2H, m), 1.91–2.00 (2H, m), 2.48 (3H, s), 3.40–3.52 (2H, m), 3.57–3.67 (1H, m), 3.82–3.90 (2H, m), 3.93–4.02 (2H, m), 4.10–4.20 (2H, m), 5.40–6.30 (2H, br), 6.90–6.98 (2H, m), 7.12–7.17 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.39 (1H, s). MS (ESI) m/z : 399 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 58		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.17–2.29 (2H, m), 2.32–2.42 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.82–2.93 (2H, m), 3.30–3.43 (2H, m), 3.76–3.81 (1H, m), 3.81–3.87 (2H, m), 4.10–4.18 (2H, m), 5.50–6.10 (2H, br), 6.88–6.94 (2H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 7.50 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.59 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.40 (1H, s). MS (ESI) m/z : 447 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 59		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.16–2.30 (1H, br), 2.48 (3H, s), 3.66–3.73 (2H, m), 3.75–3.82 (2H, m), 3.86–3.93 (2H, m), 4.12–4.20 (2H, m), 5.50–6.20 (2H, br), 6.90–6.97 (2H, m), 7.12–7.18 (2H, m), 7.19 (1H, dd, $J=8.3, 1.4$ Hz), 7.49 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.57 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.39 (1H, s). MS (ESI) m/z : 359 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 60		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.51 (3H, s), 2.52–2.74 (6H, m), 2.78–2.91 (2H, m), 3.76–3.86 (4H, m), 5.40–6.30 (2H, br), 7.12–7.22 (4H, m), 7.24 (1H, dd, $J=8.3, 1.4$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 9.48 (1H, s). MS (ESI) m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

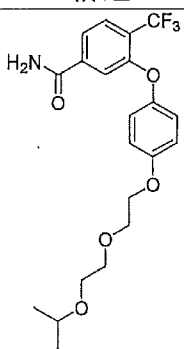
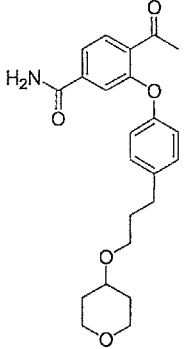
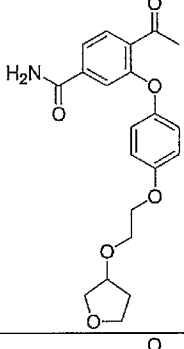
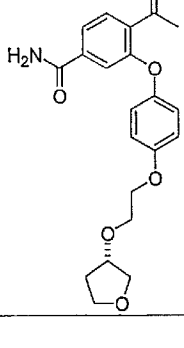
[0142]

[表1-16]

実施例番号	構造	データ
実施例 61		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77–1.88 (2H, m), 2.33–2.42 (2H, m), 2.42–2.50 (4H, m), 2.62–2.68 (2H, m), 2.67 (3H, s), 3.72 (4H, t, $J=4.6$ Hz), 5.40–5.70 (1H, br), 5.80–6.10 (1H, br), 7.02 (1H, dd, $J=8.3$, 1.7 Hz), 7.12–7.21 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 10.50 (1H, s). MS (ESI) m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 62		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.41–3.45 (2H, m), 3.49–3.54 (2H, m), 3.62 (2H, dd, $J=8.1$, 4.4 Hz), 4.07 (2H, dd, $J=8.1$, 6.6 Hz), 4.40–4.46 (1H, m), 4.67 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 6.48–6.53 (2H, m), 6.94–6.99 (2H, m), 7.29 (1H, s), 7.57–7.62 (1H, br), 7.66 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.12–8.17 (1H, br). MS (ESI) m/z : 397 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 63		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.49–1.60 (2H, m), 1.90–1.98 (2H, m), 3.31–3.38 (2H, m), 3.55–3.63 (1H, m), 2.84–2.92 (2H, m), 3.43–3.53 (7H, m), 4.56 (1H, t, $J=5.1$ Hz), 7.01 (4H, s), 7.41 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.65–7.71 (1H, br), 7.70 (1H, dd, $J=8.3$, 1.7 Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.18–8.23 (1H, br). MS (ESI) m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 64		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.35–1.46 (2H, m), 1.82–1.90 (2H, m), 3.29–3.37 (2H, m), 3.52–3.60 (1H, m), 3.74–3.84 (4H, m), 4.08–4.12 (2H, m), 7.00–7.07 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.58–7.64 (1H, br), 7.70 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.13–8.19 (1H, br). MS (ESI) m/z : 426 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0143]

[表1-17]

実施例番号	構造	データ
実施例 65		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.06 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 3.47–3.57 (5H, m), 3.72–3.75 (2H, m), 4.08–4.10 (2H, m), 6.99–7.05 (4H, m), 7.33 (1H, s), 7.55–7.64 (1H, br), 7.69 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.83 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.13–8.20 (1H, br). MS (ESI) m/z : 426 (M-H) $^-$.
実施例 66		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.52–1.69 (2H, m), 1.85–1.95 (4H, m), 2.67 (3H, s), 2.71 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 3.39–3.52 (5H, m), 3.90–3.98 (2H, m), 5.60–6.30 (2H, br), 6.92–6.98 (2H, m), 7.18–7.23 (2H, m), 7.37 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=8.1, 1.5$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=8.1$ Hz). MS (ESI) m/z : 398 (M+H) $^+$.
実施例 67		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.85–2.01 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.64–3.77 (6H, m), 4.07–4.12 (2H, m), 4.18–4.23 (1H, m), 7.00–7.03 (2H, m), 7.06–7.08 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.50–7.58 (1H, br), 7.63 (1H, d, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.05–8.12 (1H, br). MS (ESI) m/z : 386 (M+H) $^+$.
実施例 68		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.85–2.01 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.63–3.77 (6H, m), 4.06–4.12 (2H, m), 4.17–4.24 (1H, m), 7.00–7.04 (2H, m), 7.05–7.09 (2H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 7.50–7.57 (1H, br), 7.61–7.66 (1H, m), 7.71–7.75 (1H, m), 8.05–8.12 (1H, br). MS (ESI) m/z : 386 (M+H) $^+$.

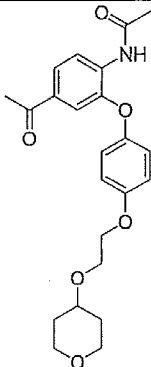
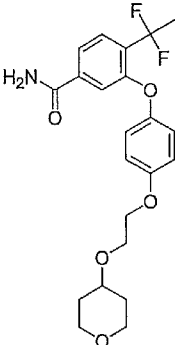
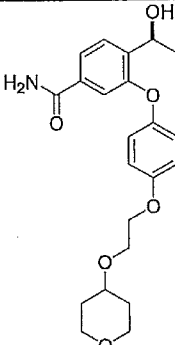
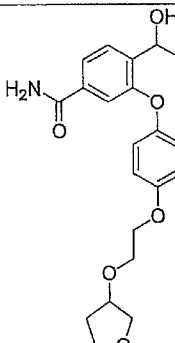
[0144]

[表1-18]

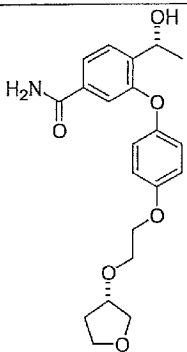
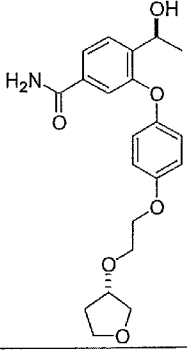
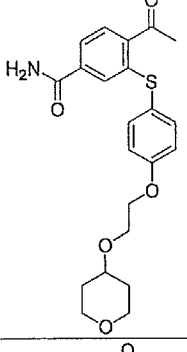
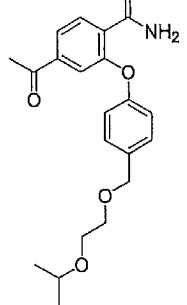
実施例番号	構造	データ
実施例 69		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.85–2.01 (2H, m), 2.60 (3H, s), 3.63–3.77 (6H, m), 4.06–4.12 (2H, m), 4.17–4.24 (1H, m), 6.99–7.04 (2H, m), 7.05–7.09 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=1.0$ Hz), 7.50–7.57 (1H, br), 7.63 (1H, dd, $J=8.1, 1.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.04–8.12 (1H, br). MS (ESI) m/z : 386 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 70		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36–1.47 (2H, m), 1.82–1.91 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.30–3.37 (2H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.74–3.84 (4H, m), 4.07–4.12 (2H, m), 6.98–7.09 (4H, m), 7.18 (1H, d, $J=1.5$ Hz), 7.67–7.73 (1H, br), 7.73 (1H, dd, $J=8.0, 1.5$ Hz), 7.75–7.82 (1H, br), 7.78 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 400 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 71		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36–1.46 (2H, m), 1.83–1.90 (2H, m), 2.53 (3H, s), 3.30–3.38 (2H, m), 3.53–3.60 (1H, m), 3.71 (3H, s), 3.74–3.83 (4H, m), 4.06–4.11 (2H, m), 6.24 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.77 (1H, dd, $J=9.0, 2.2$ Hz), 6.98–7.07 (4H, m), 7.77 (1H, d, $J=9.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 387 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 72		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35–1.46 (2H, m), 1.81–1.92 (2H, m), 2.11 (3H, s), 3.29–3.37 (2H, m), 3.51–3.61 (1H, m), 3.72–3.85 (4H, m), 4.09 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 6.97–7.04 (4H, m), 7.21–7.31 (1H, br), 7.23 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J=8.8, 1.2$ Hz), 7.84–7.93 (1H, br), 8.15 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 9.62–9.69 (1H, br). MS (ESI) m/z : 415 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0145]

[表1-19]

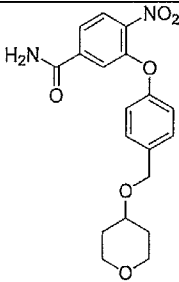
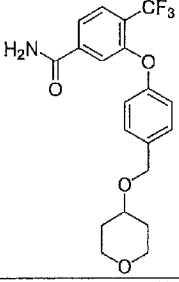
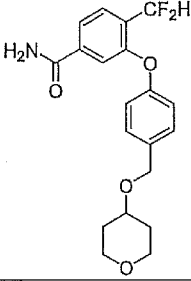
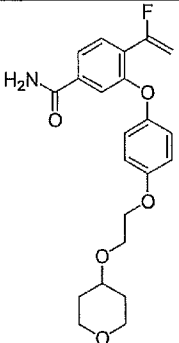
実施例番号	構造	データ
実施例 73		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35–1.46 (2H, m), 1.83–1.92 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.45 (3H, s), 3.30–3.38 (2H, m), 3.52–3.62 (1H, m), 3.74–3.85 (4H, m), 3.80 (2H, dt, $J=11.5, 4.4$ Hz), 4.09 (2H, t, $J=4.7$ Hz), 6.98–7.08 (4H, m), 7.17 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.70 (1H, dd, $J=8.5, 1.7$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 9.76 (1H, s). MS (ESI) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 74		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.34–1.47 (2H, m), 1.82–1.90 (2H, m), 2.06 (3H, t, $J=19.0$ Hz), 3.30–3.37 (2H, m), 3.52–3.61 (1H, m), 3.76 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 3.77–3.84 (2H, m), 4.09 (2H, t, $J=4.4$ Hz), 6.98–7.03 (4H, m), 7.27–7.31 (1H, m), 7.45–7.53 (1H, br), 7.61–7.68 (2H, m), 8.02–8.11 (1H, br). MS (ESI) m/z : 422 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 75		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.35–1.46 (2H, m), 1.81–1.90 (2H, m), 3.31–3.37 (2H, m), 3.51–3.60 (1H, m), 3.72–3.85 (4H, m), 4.03–4.11 (2H, m), 5.01–5.10 (1H, m), 5.25 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.90–7.01 (4H, m), 7.16–7.21 (1H, m), 7.27–7.35 (1H, br), 7.57–7.64 (2H, m), 7.87–7.94 (1H, br). MS (ESI) m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 76		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 1.85–2.00 (2H, m), 3.60–3.75 (6H, m), 4.05–4.10 (2H, m), 4.15–4.25 (1H, m), 5.01–5.10 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J=3.9$ Hz), 6.91–6.97 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.25–7.35 (1H, br), 7.57–7.63 (2H, m), 7.85–7.95 (1H, br). MS (ESI) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[表1-20]

実施例番号	構造	データ
実施例 77		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.99–2.07 (2H, m), 3.61–3.75 (6H, m), 4.05 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.15–4.21 (1H, m), 5.00–5.09 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 6.88–6.99 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.25–7.34 (1H, br), 7.56–7.64 (2H, m), 7.83–7.93 (1H, br). MS (ESI) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 78		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.32 (3H, d, $J=6.3$ Hz), 1.84–2.00 (2H, m), 3.61–3.75 (6H, m), 4.04 (2H, t, $J=4.6$ Hz), 4.15–4.21 (1H, m), 5.00–5.09 (1H, m), 5.23 (1H, d, $J=4.2$ Hz), 6.88–6.99 (4H, m), 7.18 (1H, s), 7.25–7.34 (1H, br), 7.56–7.64 (2H, m), 7.83–7.93 (1H, br). MS (ESI) m/z : 388 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 79		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36–1.48 (2H, m), 1.83–1.93 (2H, m), 2.64 (3H, s), 3.30–3.38 (2H, m), 3.52–3.63 (1H, m), 3.76–3.85 (4H, m), 4.12–4.20 (2H, m), 7.03–7.10 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.39–7.47 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J=8.0, 1.4$ Hz), 7.99 (1H, s), 8.03 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 416 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 80		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.18 (6H, d, $J=6.1$ Hz), 2.53 (3H, s), 3.58–3.69 (5H, m), 4.59 (2H, s), 5.85–5.95 (1H, br), 7.00–7.08 (2H, m), 7.37–7.44 (3H, m), 7.55–7.65 (1H, br), 7.71 (1H, dd, $J=8.2, 1.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=8.2$ Hz). MS (ESI) m/z : 394 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

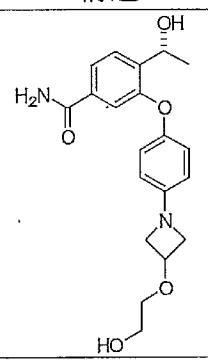
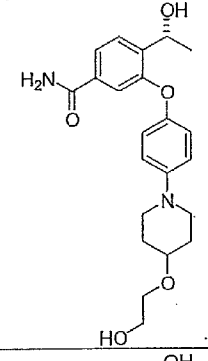
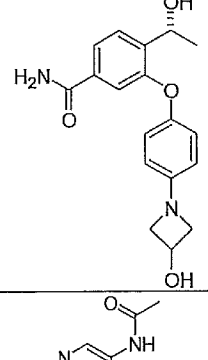
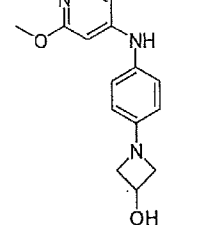
[0147]

[表1-21]

実施例番号	構造	データ
実施例 81		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.41-1.52 (2H, m), 1.86-1.93 (2H, m), 3.31-3.38 (2H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.82 (2H, dt, $J=11.7, 4.2$ Hz), 4.53 (2H, s), 7.07-7.12 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.69-7.75 (1H, br), 7.79 (1H, dd, $J=8.6, 1.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 8.21-8.26 (1H, br). MS (ESI) m/z : 395 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.
実施例 82		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.41-1.52 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 3.32-3.39 (2H, m), 3.56-3.63 (1H, m), 3.82 (2H, dt, $J=11.7, 4.4$ Hz), 4.53 (2H, s), 7.04-7.08 (2H, m), 7.38-7.43 (2H, m), 7.44 (1H, s), 7.59-7.65 (1H, br), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.14-8.20 (1H, br). MS (ESI) m/z : 394 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
実施例 83		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.41-1.52 (2H, m), 1.86-1.94 (2H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 3.55-3.63 (1H, m), 3.82 (2H, dt, $J=11.7, 4.4$ Hz), 4.53 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.24 (1H, t, $J=54.4$ Hz), 7.35 (1H, s), 7.37-7.42 (2H, m), 7.50-7.56 (1H, br), 7.74 (2H, s), 8.06-8.13 (1H, br). MS (ESI) m/z : 376 ($\text{M}-\text{H}$) $^-$.
実施例 84		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.35-1.45 (2H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 3.26-3.35 (2H, m), 3.48-3.58 (1H, m), 3.72-3.84 (4H, m), 4.02-4.12 (2H, m), 5.20 (1H, dd, $J=20.7, 2.9$ Hz), 5.46 (1H, dd, $J=53.4, 2.9$ Hz), 6.99 (4H, s), 7.30 (1H, s), 7.42-7.51 (1H, br), 7.60-7.69 (2H, m), 8.00-8.09 (1H, br). MS (ESI) m/z : 402 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

[0148]

[表1-22]

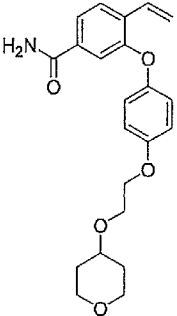
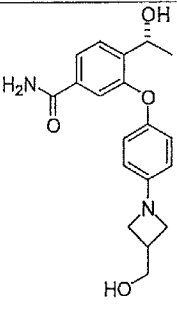
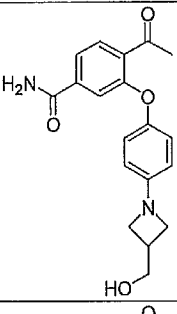
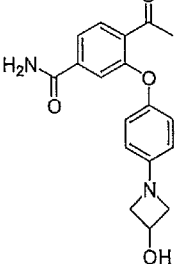
実施例番号	構造	データ
実施例 85		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.32 (3H, d, J=6.4 Hz), 3.41 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.47-3.53 (2H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 4.36-4.46 (1H, m), 4.65 (1H, t, J=5.4 Hz), 5.03-5.10 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=4.6 Hz), 6.43-6.49 (2H, m), 6.82-6.88 (2H, m), 7.12 (1H, s), 7.21-7.31 (1H, br), 7.56 (2H, s), 7.81-7.91 (1H, br). MS (ESI) m/z : 373 (M+H) ⁺ .
実施例 86		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.33 (3H, d, J=6.4 Hz), 1.49-1.60 (2H, m), 1.90-1.98 (2H, m), 2.78-2.87 (2H, m), 3.40-3.53 (7H, m), 4.52-4.58 (1H, m), 5.02-5.09 (1H, m), 5.21 (1H, d, J=4.2 Hz), 6.83-6.87 (2H, m), 6.94-6.98 (2H, m), 7.18-7.20 (1H, d, J=1.7 Hz), 7.24-7.31 (1H, br), 7.58-7.62 (2H, m), 7.84-7.91 (1H, br). MS (ESI) m/z : 401 (M+H) ⁺ .
実施例 87		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 1.34 (3H, d, J=6.3 Hz), 3.45-3.52 (2H, m), 4.03-4.08 (2H, m), 4.49-4.58 (1H, m), 5.04-5.11 (1H, m), 5.18 (1H, d, J=4.4 Hz), 5.53 (1H, d, J=6.8 Hz), 6.43-6.48 (2H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 7.11-7.13 (1H, m), 7.21-7.28 (1H, m), 7.54-7.59 (2H, br), 7.82-7.88 (1H, m). MS (ESI) m/z : 329 (M+H) ⁺ .
実施例 88		¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ : 2.04 (3H, s), 3.46-3.55 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.02-4.12 (2H, m), 4.50-4.61 (1H, m), 5.54-5.62 (1H, m), 5.89 (1H, s), 6.41-6.52 (2H, m), 6.94-7.05 (2H, m), 7.54 (1H, s), 7.67 (1H, s), 9.01-9.12 (1H, br). MS (ESI) m/z : 329 (M+H) ⁺ .

[表1-23]

実施例番号	構造	データ
実施例 89		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55–1.70 (1H, m), 1.85–2.02 (3H, m), 3.43 (1H, dd, $J=10.1$, 6.3 Hz), 3.50 (1H, dd, $J=10.1$, 3.6 Hz), 3.74–3.82 (3H, m), 3.87–3.93 (1H, m), 3.90 (3H, s), 4.01–4.18 (3H, m), 4.47–4.55 (1H, m), 6.01 (1H, s), 6.44–6.52 (2H, m), 7.02–7.11 (2H, m), 9.02 (1H, s), 9.26 (1H, s). MS (ESI) m/z : 413 ($M+H$) $^+$
実施例 90		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57–2.05 (4H, m), 3.40–3.54 (2H, m), 3.74–3.83 (3H, m), 3.86–3.94 (1H, m), 4.02–4.11 (1H, m), 4.12–4.20 (2H, m), 4.46–4.56 (1H, m), 5.57–5.77 (1H, br), 5.88–6.07 (1H, br), 6.46–6.54 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J=8.7$, 1.9 Hz), 7.06–7.13 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=1.9$ Hz), 8.23 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 9.40 (1H, s). MS (ESI) m/z : 413 ($M+H$) $^+$
実施例 91		$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.48–1.96 (4H, m), 2.07 (3H, s), 3.29–3.42 (2H, m), 3.49–3.57 (2H, m), 3.59–3.67 (1H, m), 3.70–3.78 (1H, m), 3.89–3.97 (1H, m), 3.99–4.05 (2H, m), 4.37–4.45 (1H, m), 6.40–6.48 (2H, m), 6.86–6.94 (2H, m), 6.98 (1H, s), 7.15 (1H, s), 7.23 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.44 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.76 (1H, s), 9.31 (1H, s). MS (ESI) m/z : 425 ($M+H$) $^+$
実施例 92		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.57–2.04 (4H, m), 2.65 (3H, s), 3.43 (1H, dd, $J=10.0$, 6.6 Hz), 3.49 (1H, dd, $J=10.0$, 3.8 Hz), 3.68–3.83 (3H, m), 3.85–3.94 (1H, m), 4.01–4.18 (3H, m), 4.45–4.55 (1H, m), 5.47–5.70 (1H, br), 5.83–6.05 (1H, br), 6.43–6.53 (2H, m), 6.99 (1H, dd, $J=8.2$, 1.4 Hz), 7.04–7.12 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 10.3 (1H, s). MS (ESI) m/z : 410 ($M+H$) $^+$

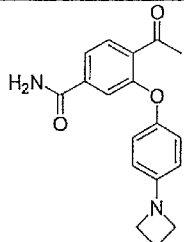
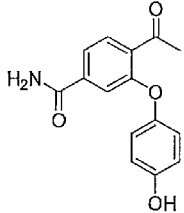
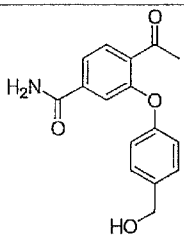
[0150]

[表1-24]

実施例番号	構造	データ
実施例 93		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.36–1.48 (2H, m), 1.82–1.92 (2H, m), 3.28–3.34 (2H, m), 3.52–3.58 (1H, m), 3.71–3.84 (4H, m), 4.03–4.08 (2H, m), 5.40 (1H, d, $J=11.2$ Hz), 6.00 (1H, d, $J=17.8$ Hz), 6.90–7.02 (5H, m), 6.90–7.02 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.36–7.42 (1H, br), 7.62 (1H, dd, $J=8.3, 1.7$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.94–8.01 (1H, br). MS (ESI) m/z : 384 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
実施例 94		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.34 (3H, d, $J=6.4$ Hz), 2.70–2.83 (1H, m), 3.48–3.56 (2H, m), 3.57–3.63 (2H, m), 3.81 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 4.73 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 5.04–5.11 (1H, m), 5.21 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 6.40–6.46 (2H, m), 6.83–6.87 (2H, m), 7.11–7.14 (1H, m), 7.24–7.31 (1H, br), 7.54–7.59 (2H, m), 7.84–7.91 (1H, br). MS (ESI) m/z : 343 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
実施例 95		$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65–1.78 (1H, br), 2.71 (3H, s), 2.89–2.97 (1H, m), 3.87–4.00 (4H, m), 5.55–5.75 (1H, br), 5.92–6.11 (1H, br), 6.44–6.50 (2H, m), 6.90–6.97 (2H, m), 7.25 (1H, d, $J=1.7$ Hz), 7.39 (1H, dd, $J=8.0, 1.7$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=8.0$ Hz). MS (ESI) m/z : 341 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
実施例 96		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.60 (3H, s), 3.50 (2H, dd, $J=7.4, 5.0$ Hz), 4.04–4.09 (2H, m), 4.50–4.60 (1H, m), 5.57 (1H, d, $J=6.6$ Hz), 6.46–6.51 (2H, m), 6.95–7.00 (2H, m), 7.23–7.25 (1H, m), 7.45–7.52 (1H, br), 7.56–7.60 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.01–8.08 (1H, br). MS (ESI) m/z : 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$

[0151]

[表1-25]

実施例番号	構造	データ
実施例 97		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.29 (2H, quintet, $J=7.3$ Hz), 2.60 (3H, s), 3.80 (4H, t, $J=7.3$ Hz), 6.44–6.49 (2H, m), 6.95–7.00 (2H, m), 7.24 (1H, d, $J=1.2$ Hz), 7.45–7.55 (1H, br), 7.57 (1H, dd, $J=8.1, 1.2$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.00–8.10 (1H, br). MS (ESI) m/z : 311 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 98		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.60 (3H, s), 6.79–6.87 (2H, m), 6.94–7.00 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=1.4$ Hz), 7.45–7.56 (1H, br), 7.61 (1H, dd, $J=1.4, 8.1$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.02–8.11 (1H, br), 9.45 (1H, s). MS (ESI) m/z : 272 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.
実施例 99		$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.58 (3H, s), 4.50 (2H, d, $J=5.6$ Hz), 5.20 (1H, t, $J=5.6$ Hz), 7.03–7.08 (2H, m), 7.35–7.42 (2H, m), 7.50–7.60 (1H, br), 7.69 (1H, dd, $J=8.2, 1.6$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 8.06–8.15 (1H, br). MS (ESI) m/z : 308 ($\text{M}+\text{Na}$) $^+$.

[0152] 試験例 1

以下の方法により、本発明の化合物 (I) の CDK8 及び CDK19 阻害活性を評価した。

[0153] DMSO に溶解した被験化合物 (化合物 (I)) をアッセイバッファー (QSS Assist STK ELISA Kit (CDK8/CycC)、Carna Bioscience) で希釈し、DMSO 濃度 40% の一次希釈溶液を得た。上記一次希釈溶液 10 μL をストレプトアビジンコーティング 96 穴プレートに分注した後、500 nM 基質 (Carna Bioscience)、10 mM MgCl_2 (Carna Bioscience) 及び 100 μM ATP (Carna Bioscience) を含有したアッセイバッファー混液 10 μL を添加した。上記添加後、さらにキナーゼ溶液 (CDK8 阻害活性測定用にはアッセイバッファーで希釈した 1 ng/ μL CDK8/CycC (Carna Bioscience) が、CDK19 阻害活性測定用にはアッセイバッファーで希釈した 5 ng/ μ

L CDC2L6/CycC (Carna Bioscience) が各々用いられる) を $10\mu\text{L}$ 添加した。上記添加後、 $24\sim 26^{\circ}\text{C}$ のインキュベーター内で30分静置した。反応終了後、ウェル内の溶液を捨て、直ちにウェルあたり $150\mu\text{L}$ のウォッシュバッファー (50mM Tris-HCl ($\text{pH} 7.5$)、 150mM NaCl、 0.02% Tween-20) で5回洗浄した。各ウェルにブロッキングバッファー (0.1% BSA 含有アッセイバッファー) を $100\mu\text{L}$ 添加し、室温にて30分間静置した。ウェル内の溶液を捨て、各ウェルに一次抗体溶液 (Carna Bioscience) を $50\mu\text{L}$ 添加し、室温にて30分間静置した。ウェル内の溶液を捨て、直ちにウェルあたり $150\mu\text{L}$ のウォッシュバッファーで5回洗浄した。各ウェルにHRP標識二次抗体溶液 (Carna Bioscience) を $50\mu\text{L}$ 添加し、室温にて30分間静置した。ウェル内の溶液を捨て、直ちにウェルあたり $150\mu\text{L}$ のウォッシュバッファーで5回洗浄した。各ウェルに発色試薬 (ELISA POD 基質 TMB キット (HYPER)、ナカライテスク) を $100\mu\text{L}$ 添加し、室温にて5分反応させた。各ウェルに呈色反応停止薬 (ナカライテスク) を $100\mu\text{L}$ 添加して反応を止めた後、プレートリーダーで吸光度 (450nm) を測定した。

[0154] 被験化合物非添加のウェルの吸光度をコントロール、酵素非添加のウェルの吸光度をブランクとして、各被験化合物 $1\mu\text{M}$ におけるCDK8及びCDK19阻害率を求めた。

[0155] 化合物5、13、22、28、29、32、33、43、48、50、64、65、67及び84は、 $1\mu\text{M}$ において90%以上のCDK8阻害率を示した。

化合物32及び43は、 $1\mu\text{M}$ において90%以上のCDK19阻害率を示した。

[0156] 試験例2

Off-chip Mobility Shift Assay (MSA) により、本発明の化合物 (I) のセリン/スレオニンキナーゼ活性に対す

る作用を検討した。以下に方法を示す。

[0157] 被験化合物 1 μ M の 39 種セリン／スレオニンキナーゼ活性に対する作用を検討した。アッセイバッファー (20 mM HEPES、0.01% Triton X-100、2 mM DTT、pH 7.5) にて調製した 4 倍濃度の化合物 32 の溶液の 5 μ L、基質／ATP／金属溶液の 5 μ L 及びキナーゼ溶液の 10 μ L をポリプロピレン製 384 ウェルプレートのウェル内で混合し、室温にて 1 もしくは 5 時間反応させた。70 μ L の Termination Buffer (Carna Biosciences) を添加して反応を停止させた。反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドを LabChip System (Perkin Elmer) にて分離、定量した。

キナーゼ反応は基質ペプチドピーク高さ (S) とリン酸化ペプチドピーク高さ (P) から計算される生成物比 ($P / (P + S)$) にて評価した。

[0158] 化合物 32 は、AKT1、AMPK α 1/ β 1/ γ 1、AurA、CaMK4、CDC2/CycB1、CDK2/Cyc2、CDK2/CycE1、CDK3/CycE1、CDK4/CycD3、CDK5/p25、CDK6/CycD3、CDK7/CycH/MAT1、CDK9/CycT1、CHK1、CK1 ϵ 、DAPK1、DYRK1B、Erk2、GSK3 β 、HGK、IKK β 、IRAK4、JNK2、MAP4K2、MAPKAPK2、MST1、NEK2、p38 α 、p70S6K、PAK2、PBK、PDK1、PIM1、PKAC α 、PKC α 、PKD2、ROCK1、SGK 及び TSSK1 の 39 種セリン／スレオニンキナーゼ活性には影響しなかった。

[0159] 試験例 3

以下の方法により、本発明の化合物 (I) のヒト急性骨髄性白血病 MV4;11 細胞増殖阻害活性を評価した。

[0160] ヒト急性骨髄性白血病 MV4;11 (American Type Culture Collection より購入) の細胞懸濁液 100 μ L

(10,000 cells/ウェル)を96ウェルプレートに播き、5%炭酸ガスインキュベーター中、37℃で1日培養した。上記培養後、各被験化合物(化合物(1))濃度が1 μMになるように添加し、さらに3日間培養した。上記培養後、40 μLのCell Titer 96 (登録商標) Aqueous One Solution Cell Proliferation Assay (Promega社)を96ウェルプレートに添加し、3時間反応させた後、プレートリーダーで吸光度(490 nm)を測定した。

[0161] 被験化合物非添加のウェルの吸光度をコントロール、細胞を播種していないウェルの吸光度をブランクとして、各被験化合物 1 μM における細胞増殖阻害率を求めた。

[0162] 化合物5、28、32、33、48、50、64、67および84は、1 μMにおいて50%以上の細胞増殖阻害率を示した。

[0163] 以上の結果より、本発明の化合物(1)は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)8及び19に対する優れた阻害活性を有すること、及びヒト急性骨髄性白血病細胞に対し、高い細胞増殖阻害活性を有することが分かった。

[0164] 製剤例1 (カプセルの製造)

1) 実施例化合物(化合物(1))	10 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) <u>ステアリン酸マグネシウム</u>	1 mg
計	40 mg

1)、2)、3)及び4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

[0165] 製剤例2 (錠剤の製造)

1) 実施例化合物(化合物(1))	10 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g

5) ステアリン酸マグネシウム 1 g

1000錠 計 120 g

1)、2)、3)の全量及び30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)及び1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例化合物10mgを含有する錠剤1000錠を得る。

産業上の利用可能性

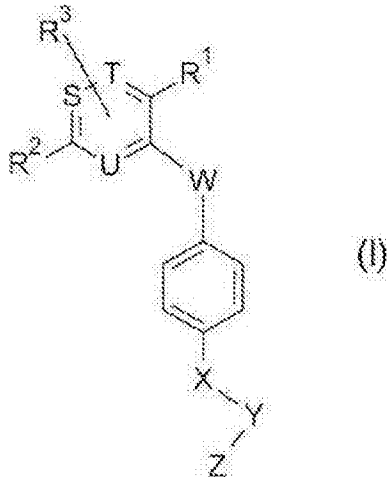
[0166] 本発明の化合物(1)は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)8及び／又は19に対する優れた阻害活性を有する。したがって、本発明によれば、優れたCDK8及び／又はCDK19阻害剤を提供することができる。また、本発明によれば、CDK8及び／又はCDK19に関連する疾患、特に、癌等の細胞増殖性疾患の予防及び／又は治療剤として有用な医薬も提供することができる。

[0167] 本出願は、特願2017-073969を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 一般式 (I) :

[化1]



[式中、各置換基は以下のように定義される。]

R^1 :

シアノ基、C 1－6 アルキルカルボニル基、C 1－6 アルキルカルボ
ニルアミノ基、ニトロ基、ハロゲンC 1－6 アルキル基、C 2－6 ア
ルケニル基、ハロゲンC 2－6 アルケニル基、カルバモイル基、又は
、ヒドロキシC 1－6 アルキル基

R^2 :

C 1－6 アルコキシ基、カルバモイル基、C 1－6 アルキルアミノカ
ルボニル基、又は、C 1－6 アルキルカルボニル基

R^3 :

水素原子、又は、ハロゲン原子

S、T及びU :

S、T及びUのいずれかひとつが、=N－である場合、他は=CH－
(但し、 R^3 が置換している場合は、=C－) ; 又は ;

S、T及びUのすべてが=CH－ (但し、 R^3 が置換している場合は
、=C－)

W :

—NH—、—O—、又は、—S—

X :

単結合、—飽和ヘテロ環—、—CH₂—(CH₂)_n—、—O—(CH₂)_n—、—(CH₂)_n—O—、又は、—CH=CH—(CH₂)_n—

n :

1—4 から選択されるいずれか 1 の整数

Y :

単結合、—O—、又は、—CO—

Z :

水素原子、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい飽和ヘテロ環基、又は、置換基群 α から選択されるいずれかの基で置換されていてもよい C 1—6 アルキル基

置換基群 α :

飽和ヘテロ環基、ヒドロキシ C 1—6 アルキル基、アミノスルホニルアミノ基、カルボキシ基、水酸基、C 1—6 アルコキシ基、C 1—6 アルキル基]

で表される化合物又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するサイクリン依存性キナーゼ 8 及び／又は 19 阻害剤。

[請求項2] R¹が、シアノ基、アセチル基、アセチルアミノ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、1, 1—ジフルオロエチル基、1—フルオロエチル基、ジフルオロメチル基、カルバモイル基、又は、1—ヒドロキシエチル基である、請求項 1 に記載の剤。

[請求項3] R²が、メトキシ基、カルバモイル基、メチルアミノカルボニル基、又は、アセチル基である、請求項 1 又は 2 に記載の剤。

[請求項4] S、T 及び U のすべてが =CH—である、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の剤。

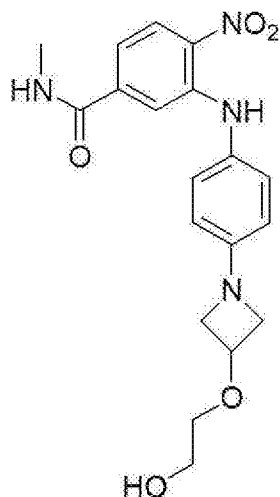
[請求項5] X が、—飽和ヘテロ環—、又は、—O—(CH₂)_n—であり、n が 2 である、請求項 1～4 のいずれか一項に記載の剤。

[請求項6] Yが、単結合、又は、－O－である、請求項1～5のいずれか一項に記載の剤。

[請求項7] Zが、水酸基で置換されているC1～6アルキル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、ピペラジニル基、又は、モルホリニル基である、請求項1～6のいずれか一項に記載の剤。

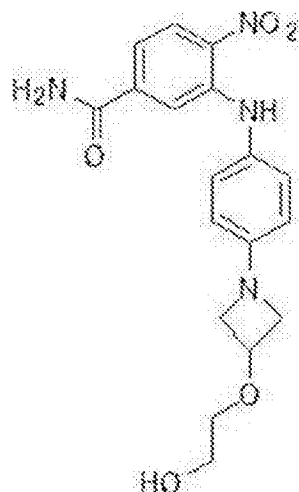
[請求項8] 一般式(1)で表される化合物が、
(1) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニル
アミノ}-N-メチル-4-ニトロベンズアミド、

[化2]



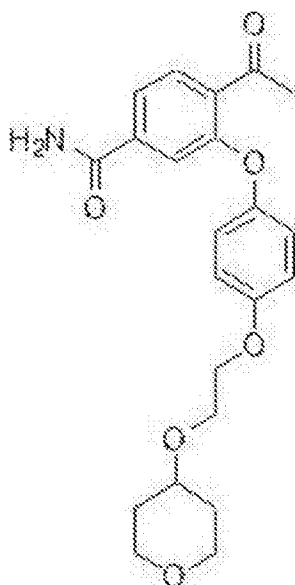
(2) 3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェニル
アミノ}-4-ニトロベンズアミド、

[化3]



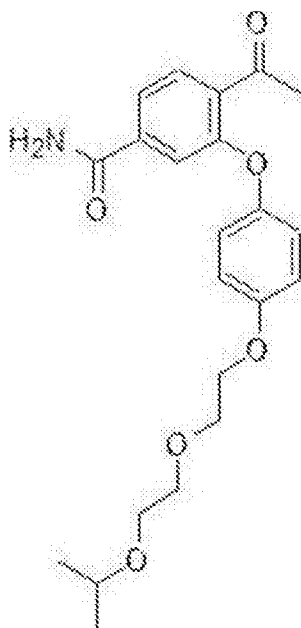
(3) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

[化4]



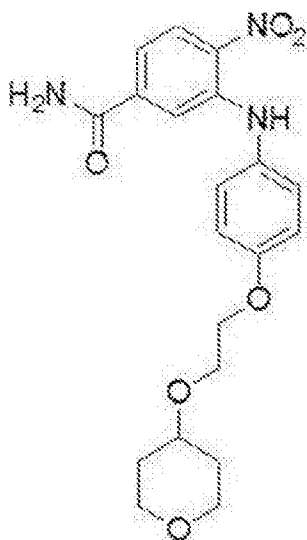
(4) 4-アセチル-3-{4-[2-(2-イソプロポキシエトキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

[化5]

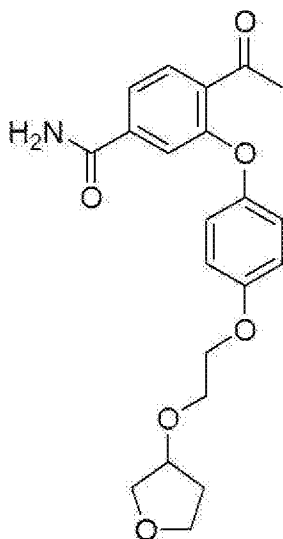


(5) 4-ニトロ-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、

シ]フェニルアミノ}ベンズアミド、
[化6]

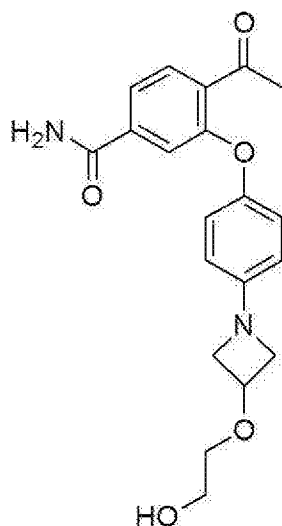


(6) 4-アセチル-3-{4-[2-(テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド、
[化7]



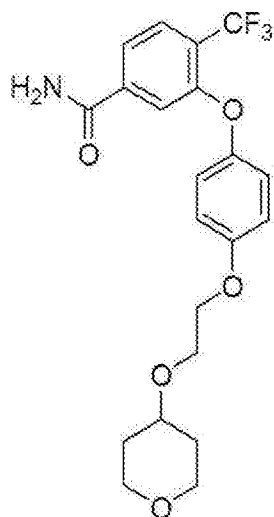
(7) 4-アセチル-3-{4-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)アゼチジン-1-イル]フェノキシ}ベンズアミド、

[化8]



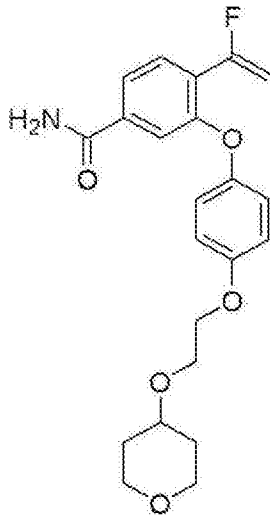
(8) 3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}-4-トリフルオロメチルベンズアミド、及び

[化9]



(9) 4-(1-フルオロビニル)-3-{4-[2-(テトラヒドロピラン-4-イルオキシ)エトキシ]フェノキシ}ベンズアミド

[化10]



からなる群から選択される少なくとも1つの化合物である、請求項1に記載の剤。

[請求項9] 癌の予防又は治療剤である、請求項1～8のいずれか一項に記載の剤。

[請求項10] 前記癌が、乳癌、膵臓癌、膀胱癌、前立腺癌、食道癌、胃癌、子宮癌、卵巣癌、脳腫瘍、大腸癌、血液癌、肝臓癌、皮膚癌、肺癌及び甲状腺癌からなる群から選ばれる少なくとも1種である、請求項9に記載の剤。

[請求項11] 請求項1～10のいずれか一項に記載の剤と、化学療法剤、ホルモン療法剤、分子標的薬、抗炎症剤、免疫抑制剤及び免疫療法剤からなる群から選ばれる少なくとも1種の剤とを含有する癌の予防又は治療剤。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/014163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. [see extra sheet]

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)

Int.Cl. [see extra sheet]

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 1971-2018

Registered utility model specifications of Japan 1996-2018

Published registered utility model applications of Japan 1994-2018

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII),

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2015/030189 A1 (KYOTO PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.) 05 March 2015 & US 2016/0207883 A1 & EP 3040329 A1	1-11
A	WO 2015/159938 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 22 October 2015 & US 2017/0044132 A1 & EP 3205645 A1	1-11
A	WO 2015/159937 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL) 22 October 2015 & US 2017/0037057 A1 & EP 3133075 A1	1-11

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 24.05.2018	Date of mailing of the international search report 05.06.2018
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/014163

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2015-506376 A (SENEX BIOTECHNOLOGY INC.) 02 March 2015 & US 2014/0038958 A1 & WO 2013/116786 A1 & EP 2809324 A1 & CN 104363913 A	1-11
A	JP 2016-503408 A (SELVITA SA) 04 February 2016 & US 2015/0274726 A1 & WO 2014/072435 A1 & EP 2917217 A1 & KR 10-2015-0091074 A & CN 104903321 A	1-11

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/014163

(Continuation of Box No. A)

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/166(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/351(2006.01)i,
A61K31/357(2006.01)i, A61K31/382(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i,
A61K31/4427(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5375(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i,
A61P5/00(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i,
A61P13/10(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i
A61P25/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/014163

(Continuation of Box No. B)

MINIMUM DOCUMENTATION SEARCHED

A61K31/166, A61K31/341, A61K31/351, A61K31/357, A61K31/382, A61K31/397,
A61K31/4427, A61K31/443, A61K31/445, A61K31/4545, A61K31/495, A61K31/496,
A61K31/5375, A61K31/5377, A61K45/00, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P5/00,
A61P11/00, A61P13/08, A61P13/10, A61P15/00, A61P17/00, A61P25/00, A61P35/00,
A61P35/02, A61P43/00

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. 特別ページ参照

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））

Int.Cl. 特別ページ参照

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	1971-2018年
日本国実用新案登録公報	1996-2018年
日本国登録実用新案公報	1994-2018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）

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)
 Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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
A	WO 2015/030189 A1（京都薬品工業株式会社）2015.03.05, & US 2016/0207883 A1 & EP 3040329 A1	1-11
A	WO 2015/159938 A1（武田薬品工業株式会社）2015.10.22, & US 2017/0044132 A1 & EP 3205645 A1	1-11
A	WO 2015/159937 A1（武田薬品工業株式会社）2015.10.22, & US 2017/0037057 A1 & EP 3133075 A1	1-11

☑ 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矛盾するものではなく、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

24.05.2018

国際調査報告の発送日

05.06.2018

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（ISA/J P）

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

参鍋 祐子

4U

6112

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

C (続き) . 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
A	JP 2015-506376 A (セネックス ナイオテクノロジー インク) 2015.03.02, & US 2014/0038958 A1 & WO 2013/116786 A1 & EP 2809324 A1 & CN 104363913 A	1-11
A	JP 2016-503408 A (セルビタ エス. エー.) 2016.02.04, & US 2015/0274726 A1 & WO 2014/072435 A1 & EP 2917217 A1 & KR 10-2015-0091074 A & CN 104903321 A	1-11

発明の属する分野の分類

A61K31/166(2006.01)i, A61K31/341(2006.01)i, A61K31/351(2006.01)i,
A61K31/357(2006.01)i, A61K31/382(2006.01)i, A61K31/397(2006.01)i,
A61K31/4427(2006.01)i, A61K31/443(2006.01)i, A61K31/445(2006.01)i,
A61K31/4545(2006.01)i, A61K31/495(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i,
A61K31/5375(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P1/04(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P5/00(2006.01)i,
A61P11/00(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i,
A61P17/00(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i,
A61P43/00(2006.01)i

調査を行った最小限資料

A61K31/166, A61K31/341, A61K31/351, A61K31/357, A61K31/382, A61K31/397, A61K31/4427, A61K31/443, A61K31/445, A61K31/4545, A61K31/495, A61K31/496, A61K31/5375, A61K31/5377, A61K45/00, A61P1/04, A61P1/16, A61P1/18, A61P5/00, A61P11/00, A61P13/08, A61P13/10, A61P15/00, A61P17/00, A61P25/00, A61P35/00, A61P35/02, A61P43/00