

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和4年12月2日(2022.12.2)

【国際公開番号】WO2020/117635

【公表番号】特表2022-511477(P2022-511477A)

【公表日】令和4年1月31日(2022.1.31)

【年通号数】公開公報(特許)2022-017

【出願番号】特願2021-531523(P2021-531523)

【国際特許分類】

C 07 D 401/14(2006.01)

A 61 P 35/00(2006.01)

A 61 P 35/02(2006.01)

A 61 K 31/517(2006.01)

A 61 K 31/519(2006.01)

C 07 D 471/04(2006.01)

10

【F I】

C 07 D 401/14 C S P

A 61 P 35/00

20

A 61 P 35/02

A 61 K 31/517

A 61 K 31/519

C 07 D 471/04 1 1 7 Z

C 07 D 471/04 Z N A

【手続補正書】

【提出日】令和4年11月24日(2022.11.24)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

30

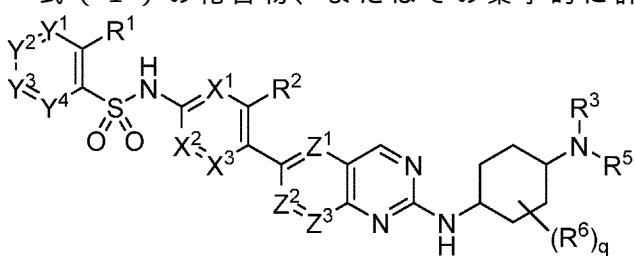
【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式(I)

40

式中、

Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は各々、N及びCR⁸から独立して選択され；Z¹は、N及びCR⁷から独立して選択され；Z²は、N及びCR^{7A}から独立して選択され；Z³は、N及びCR^{7B}から独立して選択され；Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Z¹、Z²、及びZ³のうちの少なくとも1つは、Nであり、かつ、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nであり；

50

X¹、X²、及びX³は各々、N及びCR⁴から独立して選択され；

R¹は、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキルであり；

R²は、水素、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよい-O-C₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよい-O-C₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい-O-C₃～C₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R³は、H、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁴は、独立してH、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹¹)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR¹⁰、-OC(=O)OR⁹、-N(R¹¹)₂、-OC(=O)N(R¹¹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-NR¹⁰C(=O)OR⁹、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R⁵は、H、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁶は、独立してハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹¹)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR¹⁰、-OC(=O)OR⁹、-N(R¹¹)₂、-OC(=O)N(R¹¹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-NR¹⁰C(=O)OR⁹、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R⁷、R^{7A}、及びR^{7B}は、独立してH、-CN、ハロゲン、-OR⁹、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁸は、独立してH、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)₂、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁹は、独立して、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

アリールであり；

各々の R¹ は、独立して H、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ フルオロアルキル、置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル、置換されていてもよい C₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

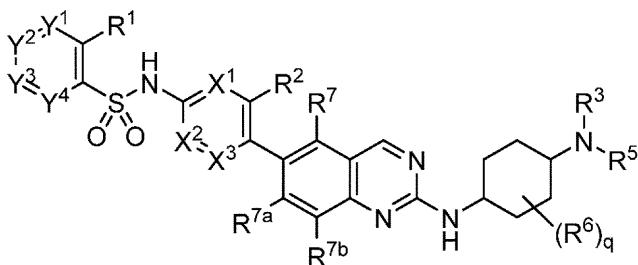
各々の R¹ は、独立して H、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ フルオロアルキル、置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル、置換されていてもよい C₂ ~ C₁₀ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

または、2つの R¹ は、それらが結合されている N 原子と一緒にになって、置換されていてもよいヘテロ環を形成し；

q は、0、1、2、3 または 4 である。

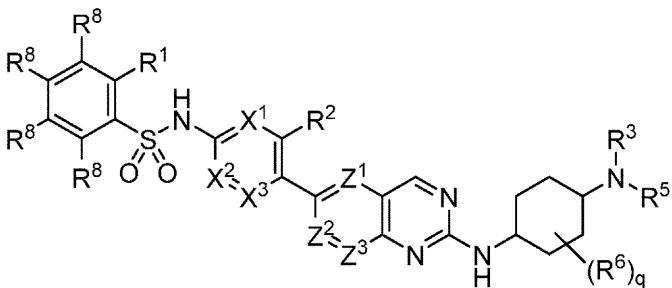
【請求項 2】

式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、もしくは(Id)を有する請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式 (Ia)

式 (Ia) 中、Y¹、Y²、Y³、及び Y⁴ は各々、N 及び C R⁸ から独立して選択され、Y¹、Y²、Y³、及び Y⁴ のうちの 1 つまたは 2 つは、N である、



式 (Ib)

式 (Ib) 中、Z¹ は、N 及び C R^{7A} から独立して選択され、Z² は、N 及び C R^{7A} から独立して選択され、Z³ は、N 及び C R^{7B} から独立して選択され；Z¹、Z²、及び Z³ のうちの少なくとも 1 つは N である、

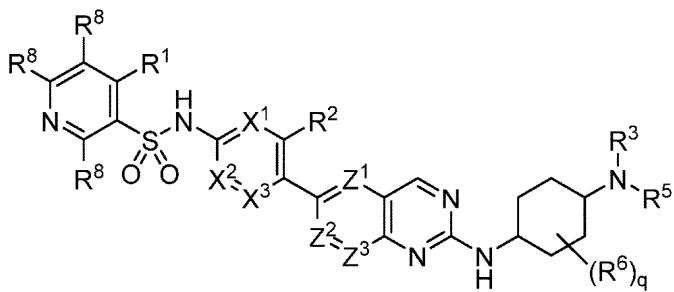
10

20

30

40

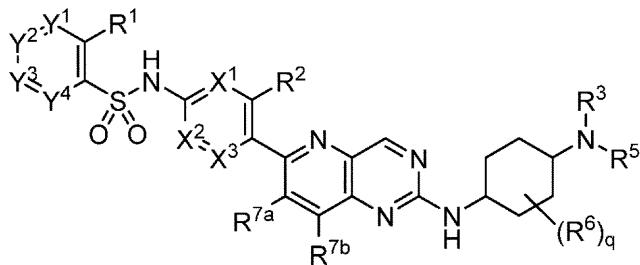
50



式 (Ic)

10

式 (Ic) 中、Z¹は、N 及び C R⁷から独立して選択され、Z²は、N 及び C R^{7A}から独立して選択され、Z³は、N 及び C R^{7B}から独立して選択される。



式 (Id)

20

式 (Id) 中、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は各々、N 及び C R⁸から独立して選択され、かつ、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの 2 つ以下が、N である。

【請求項 3】

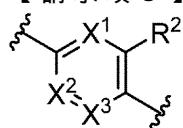
Z¹が C R⁷であり、Z²が C R^{7A}であり、Z³が C R^{7B}である、請求項 1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 4】

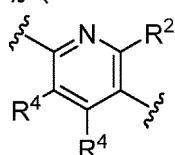
R⁷が H である、請求項 3に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

【請求項 5】



が、



40

である、請求項 1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

各々の R⁴ が、独立して H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、置換されていてよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてよい C₁ ~ C₄ フルオロアルキル、または置換されていてよい C₁ ~ C₄ ヘテロアルキルである、請求項 1に記載の化合物。

【請求項 7】

各々の R⁴ が、独立して H、フッ素、塩素、-CN、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 6に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

【請求項 8】

各々の R⁴ が H である、請求項 6 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 9】

R² が、 - C N、 - O R¹⁰、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ フルオロアルキル、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ ヘテロアルキル、置換されていてもよい C₃ ~ C₆ シクロアルキル、または置換されていてもよい - O - C₃ ~ C₆ シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 10】

R² が、メチルまたはメトキシである、請求項 9 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 11】

R¹ が、ハロゲン、 - C N、 - O R⁸、置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキル、または置換されていてもよい C₁ ~ C₄ フルオロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 12】

R¹ が塩素である、請求項 11 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 13】

q が 0 である、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 14】

R³ が、H または置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 15】

R³ がメチルである、請求項 14 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 16】

R⁵ が、H または置換されていてもよい C₁ ~ C₄ アルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 17】

R⁵ がメチルである、請求項 16 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 18】

R¹ が、塩素、フッ素、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；
R² が、非置換 C₁ ~ C₄ アルキルまたは非置換 - O - C₁ ~ C₄ アルキルであり；
R³ が、水素または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

各々の R⁴ が、水素、フッ素、塩素、 - C N、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルから独立して選択され；

R⁵ が、水素または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

各々の R⁶ が、フッ素、 - O H、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルから独立して選択され、q が、0、1、または2 であり；

Z¹ が、N または C R⁷ であり、R⁷ が、水素、フッ素、塩素、 - C N、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

Z² が、N または C R^{7A} であり、R^{7A} が、水素、フッ素、塩素、 - C N、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

Z³ が、N または C R^{7B} であり、R^{7B} が、水素、フッ素、塩素、 - C N、または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

Y¹ が、N または C R⁸ であり；

10

20

30

40

50

Y² が、 N または C R⁸ であり；

Y³ が、 N または C R⁸ であり；

Y⁴ が、 N または C R⁸ であり；

各々の R⁸ が、 水素、 フッ素、 塩素、 -C N、 及び非置換 C₁ ~ C₄ アルキルから独立して選択され；

X¹ が、 N または C R⁴ であり；

X² が、 N または C R⁴ であり；

X³ が、 N または C R⁴ であり； Y¹、 Y²、 Y³、 Y⁴、 Z¹、 Z²、 及び Z³ のうちの少なくとも 1 つが、 N であり、 Y¹、 Y²、 Y³、 及び Y⁴ のうちの 2 つ以下が、 N である、

10

請求項 1 に記載の化合物、 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 19】

R¹ が、 塩素であり；

R² が、 非置換 C₁ ~ C₄ アルキルまたは非置換 -O-C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R³ が、 水素または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R⁴ が、 水素であり；

R⁵ が、 水素または非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

q が 0 であるため、 R⁶ が非存在であり；

Z¹ が、 N または C R⁷ であり、 R⁷ が、 H であり；

Z² が、 N または C R^{7A} であり、 R^{7A} が、 H であり；

20

Z³ が、 N または C R^{7B} であり、 R^{7B} が、 非置換 C₁ ~ C₄ アルキルであり；

Y¹ が、 N または C R⁸ であり；

Y² が、 N または C R⁸ であり；

Y³ が、 N または C R⁸ であり；

Y⁴ が、 N または C R⁸ であり；

R⁸ が、 水素であり；

X¹ が、 N または C R⁴ であり；

X² が、 N または C R⁴ であり；

X³ が、 N または C R⁴ であり； Y¹、 Y²、 Y³、 Y⁴、 Z¹、 Z²、 及び Z³ のうちの少なくとも 1 つが、 N であり、 Y¹、 Y²、 Y³、 及び Y⁴ のうちの 2 つ以下が、 N である、

30

請求項 1 に記載の化合物、 またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 20】

R¹ が、 塩素であり；

R² が、 メチルまたはメトキシであり；

R³ が、 水素またはメチルであり；

R⁴ が、 水素であり；

R⁵ が、 水素またはメチルであり；

q が 0 であるため、 R⁶ が非存在であり；

Z¹ が、 N または C R⁷ であり、 R⁷ が、 H であり；

40

Z² が、 N または C R^{7A} であり、 R^{7A} が、 H であり；

Z³ が、 N または C R^{7B} であり、 R^{7B} が、 エチルであり；

Y¹ が、 N または C R⁸ であり；

Y² が、 N または C R⁸ であり；

Y³ が、 N または C R⁸ であり；

Y⁴ が、 N または C R⁸ であり；

R⁸ が、 水素であり；

X¹ が、 N または C R⁴ であり；

X² が、 N または C R⁴ であり；

X³ が、 N または C R⁴ であり； 但し、 Y¹、 Y²、 Y³、 Y⁴、 Z¹、 Z²、 及び Z³ の

50

うちの少なくとも1つが、Nであり、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nである、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項21】

4-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-((ジメチルアミノ)シクロヘキシリ)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド；及び

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-((ジメチルアミノ)シクロヘキシリ)アミノ)-8-エチルピリド[3,2-d]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項22】

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

【請求項23】

対象におけるIRE1シグナリングの変更と関連する疾患の影響を治療または寛解するための医薬組成物であって、請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む、前記医薬組成物。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

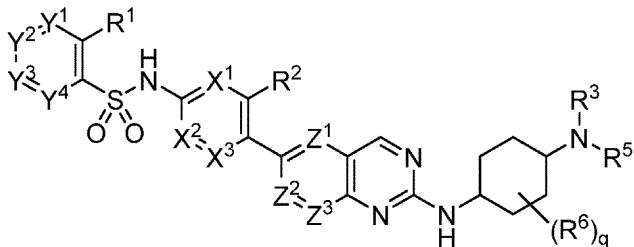
【0009】

別の態様において、細胞増殖性障害を治療または寛解するための方法であって、RNaseドメイン及びキナーゼドメインを含むIRE1ファミリータンパク質の少なくとも1つのアミノ酸残基へ選択的に結合する化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を含む医薬組成物を投与する工程を含む方法が、本明細書において提供される。いくつかの実施形態において、IRE1ファミリータンパク質は、IRE1aである。いくつかの実施形態において、化合物は、IRE1aのATP結合部位へ結合する。いくつかの実施形態において、細胞増殖性障害は、がんである。いくつかの実施形態において、がんは、固体がんまたは血液がんである。

30

【本発明1001】

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式(I)

40

式中、

Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は各々、N及びCR⁸から独立して選択され；Z¹は、N及びCR⁷から独立して選択され；Z²は、N及びCR^{7A}から独立して選択され；Z³は、N及びCR^{7B}から独立して選択され；Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Z¹、Z²、及びZ³のうちの少なくとも1つは、Nであり、かつ、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nであり；

X¹、X²、及びX³は各々、N及びCR⁴から独立して選択され；

50

R¹は、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキルであり；

R²は、水素、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよい-C-O-C₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよい-C₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよい-C₃～C₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい-C₃～C₆ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R³は、H、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁴は、独立してH、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹¹)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR¹⁰、-OC(=O)OR⁹、-N(R¹¹)₂、-OC(=O)N(R¹¹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-NR¹⁰C(=O)O R⁹、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R⁵は、H、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁶は、独立してハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R¹¹)₂、-NR¹⁰S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR¹⁰、-OC(=O)OR⁹、-N(R¹¹)₂、-OC(=O)N(R¹¹)₂、-NR¹⁰C(=O)R⁹、-NR¹⁰C(=O)OR⁹、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

R⁷、R^{7A}、及びR^{7B}は、独立してH、-CN、ハロゲン、-OR⁹、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、または置換されていてもよいアリールであり；

各々のR⁸は、独立してH、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)₂、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR⁹は、独立して、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

各々のR¹⁰は、独立してH、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていて

10

20

30

40

50

もよい $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであり；

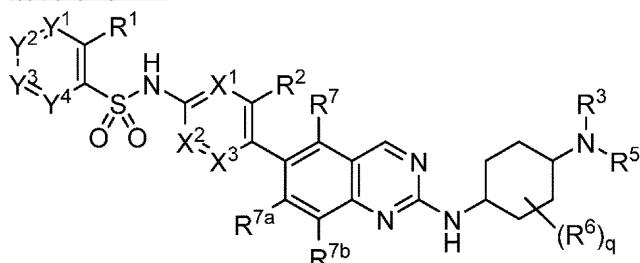
各々の R^{11} は、独立して H、置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ アルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ ヘテロアルキル、置換されていてもよい $C_1 \sim C_4$ フルオロアルキル、置換されていてもよい $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、置換されていてもよい $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、または置換されていてもよいヘテロアリールであるか；

または、2つの R^{11} は、それらが結合されている N 原子と一緒にになって、置換されていてもよいヘテロ環を形成し； 10

q は、0、1、2、3 または 4 である。

[本発明 1002]

式 (Ia) を有する本発明 1001 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



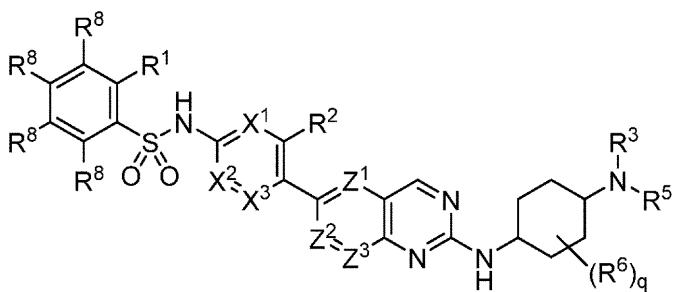
式 (Ia)

20

式中、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 は各々、N 及び CR⁸ から独立して選択され、 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、及び Y^4 のうちの1つまたは2つは、N である。

[本発明 1003]

式 (Ib) を有する本発明 1001 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式 (Ib)

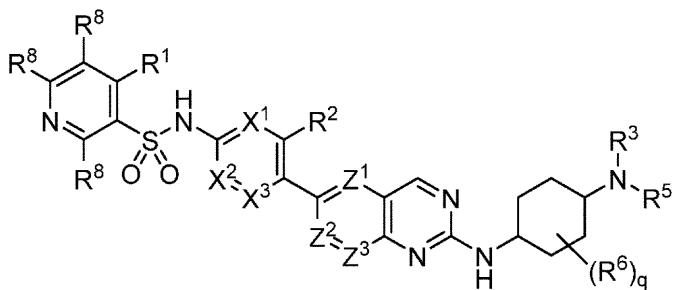
30

式中、 Z^1 は、N 及び CR⁷ から独立して選択され、 Z^2 は、N 及び CR^{7A} から独立して選択され、 Z^3 は、N 及び CR^{7B} から独立して選択され； Z^1 、 Z^2 、及び Z^3 のうちの少なくとも1つは N である。 40

[本発明 1004]

式 (Ic) を有する本発明 1001 の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：

50



式 (Ic)

10

式中、Z¹は、N及びC R⁷から独立して選択され、Z²は、N及びC R^{7A}から独立して選択され、Z³は、N及びC R^{7B}から独立して選択される。

[本発明1005]

Z¹がC R⁷であり、Z²がC R^{7A}であり、Z³がC R^{7B}である、本発明1004の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1006]

R⁷が、H、ハロゲン、-CN、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキルである、本発明1001～1005のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1007]

R⁷が、H、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1006の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1008]

R⁷が、H、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1007の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

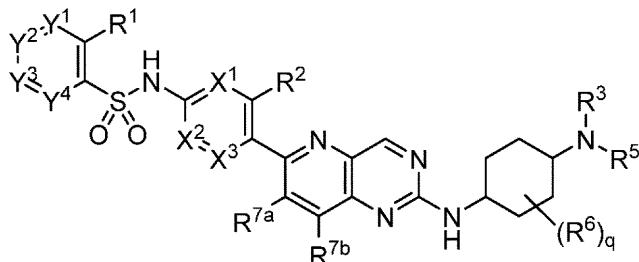
[本発明1009]

R⁷がHである、本発明1008の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1010]

30

式(I d)を有する本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物：



式 (Id)

40

式中、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴は各々、N及びC R⁸から独立して選択され、かつ、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nである。

[本発明1011]

Y¹、Y²、Y³、及びY⁴が各々、C R⁸から独立して選択される、本発明1010の化合物。

[本発明1012]

R^{7B}が、H、ハロゲン、-CN、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄フルオロ

50

アルキルである、本発明1001～1011のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1013]

R^{7B}が、H、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1012の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1014]

R^{7B}が、H、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1013の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1015]

R^{7B}が、非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1014の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1016]

R^{7B}がエチルである、本発明1015の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1017]

R^{7A}が、H、ハロゲン、-CN、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキルである、本発明1001～1016のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1018]

R^{7A}が、H、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1017の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1019]

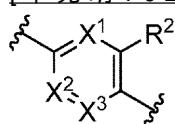
R^{7A}が、H、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1018の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1020]

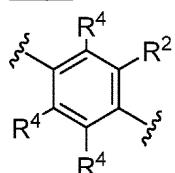
R^{7A}がHである、本発明1019の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1021]



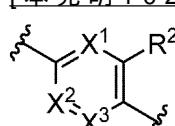
が、



40

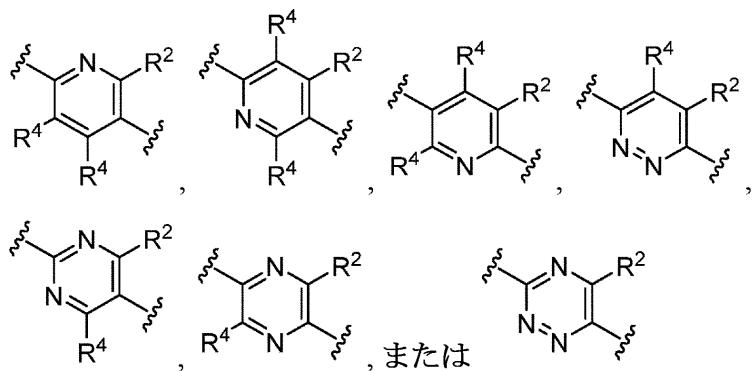
である、本発明1001～1020のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1022]



が、

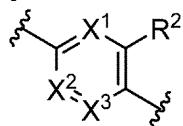
50



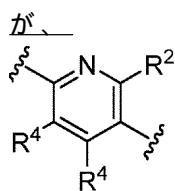
10

である、本発明1001～1020のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1023]



20



である、本発明1022の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1024]

各々のR⁴が、独立してH、ハロゲン、-CN、-OR⁸、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキルである、本発明1001～1023のいずれかの化合物。

30

[本発明1025]

各々のR⁴が、独立してH、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1024の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1026]

各々のR⁴が、独立してH、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1025の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1027]

各々のR⁴がHである、本発明1026の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

[本発明1028]

R²が、-CN、-OR¹⁰、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、または置換されていてもよい-O-C₃～C₆シクロアルキルである、本発明1001～1027のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1029]

R²が、置換されていてもよいC₁～C₄アルキルまたは置換されていてもよい-O-C₁～C₄アルキルである、本発明1028の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

50

[本発明1030]

R²が、メチルまたはメトキシである、本発明1029の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1031]

R¹が、ハロゲン、-CN、-OR⁸、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキルである、本発明1001～1030のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1032]

R¹が、ハロゲンまたは置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1031の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1033]

R¹が、塩素、フッ素、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1032の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1034]

R¹が塩素である、本発明1033の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1035]

各々のR⁸が、独立してH、ハロゲン、-CN、-OR¹⁰、-SR¹⁰、-N(R¹¹)₂、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキルである、本発明1001～1034のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1036]

各々のR⁸が、独立してH、ハロゲン、-CN、または置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1035の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1037]

各々のR⁸が、独立してH、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1036の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1038]

各々のR⁸がHである、本発明1037の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1039]

各々のR⁶が、独立してハロゲン、-OR¹⁰、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、または置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキルである、本発明1001～1038のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1040]

各々のR⁶が、独立してハロゲン、-OH、または置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1039の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

[本発明1041]

各々のR⁶が、フッ素、-OH、または非置換C₁～C₄アルキルである、本発明1040の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1042]

qが1または2である、本発明1001～1041のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1043]

qが1である、本発明1001～1041のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1044]

50

qが0である、本発明1001～1038のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1045]

R³が、H、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、または置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルアルキルである、本発明1001～1044のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1046]

R³が、Hまたは置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1045の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。 10

[本発明1047]

R³が、H、メチル、またはエチルである、本発明1046の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1048]

R³がHである、本発明1047の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1049]

R³が、メチルまたはエチルである、本発明1047の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

20

[本発明1050]

R³がメチルである、本発明1049の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1051]

R⁵が、H、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、または置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキルアルキルである、本発明1001～1050のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1052]

R⁵が、Hまたは置換されていてもよいC₁～C₄アルキルである、本発明1051の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。 30

[本発明1053]

R⁵が、H、メチル、またはエチルである、本発明1052の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1054]

R⁵がHである、本発明1053の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1055]

R⁵が、メチルまたはエチルである、本発明1053の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

40

[本発明1056]

R⁵がメチルである、本発明1055の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1057]

R¹が、塩素、フッ素、または非置換C₁～C₄アルキルであり；

R²が、非置換C₁～C₄アルキルまたは非置換-O-C₁～C₄アルキルであり；

R³が、水素または非置換C₁～C₄アルキルであり；

各々のR⁴が、水素、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルから独立して選択され；

50

R⁵が、水素または非置換C₁～C₄アルキルであり；

各々のR⁶が、フッ素、-O H、または非置換C₁～C₄アルキルから独立して選択され、

qが、0、1、または2であり；

Z¹が、NまたはCR⁷であり、R⁷が、水素、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルであり；

Z²が、NまたはCR^{7A}であり、R^{7A}が、水素、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルであり；

Z³が、NまたはCR^{7B}であり、R^{7B}が、水素、フッ素、塩素、-CN、または非置換C₁～C₄アルキルであり；

Y¹が、NまたはCR⁸であり；

Y²が、NまたはCR⁸であり；

Y³が、NまたはCR⁸であり；

Y⁴が、NまたはCR⁸であり；

各々のR⁸が、水素、フッ素、塩素、-CN、及び非置換C₁～C₄アルキルから独立して選択され；

X¹が、NまたはCR⁴であり；

X²が、NまたはCR⁴であり；

X³が、NまたはCR⁴であり； Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Z¹、Z²、及びZ³のうちの少なくとも1つが、Nであり、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nである、

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

10

[本発明1058]

R¹が、塩素であり；

R²が、非置換C₁～C₄アルキルまたは非置換-O-C₁～C₄アルキルであり；

R³が、水素または非置換C₁～C₄アルキルであり；

R⁴が、水素であり；

R⁵が、水素または非置換C₁～C₄アルキルであり；

qが0であるため、R⁶が非存在であり；

Z¹が、NまたはCR⁷であり、R⁷が、Hであり；

Z²が、NまたはCR^{7A}であり、R^{7A}が、Hであり；

Z³が、NまたはCR^{7B}であり、R^{7B}が、非置換C₁～C₄アルキルであり；

20

Y¹が、NまたはCR⁸であり；

Y²が、NまたはCR⁸であり；

Y³が、NまたはCR⁸であり；

Y⁴が、NまたはCR⁸であり；

R⁸が、水素であり；

X¹が、NまたはCR⁴であり；

X²が、NまたはCR⁴であり；

X³が、NまたはCR⁴であり； Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Z¹、Z²、及びZ³のうちの少なくとも1つが、Nであり、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nである、

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1059]

R¹が、塩素であり；

R²が、メチルまたはメトキシであり；

R³が、水素またはメチルであり；

R⁴が、水素であり；

R⁵が、水素またはメチルであり；

qが0であるため、R⁶が非存在であり；

Z¹が、NまたはCR⁷であり、R⁷が、Hであり；

Z²が、NまたはCR^{7A}であり、R^{7A}が、Hであり；

Z³が、NまたはCR^{7B}であり、R^{7B}が、エチルであり；

40

40

50

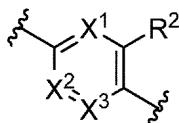
Y¹が、NまたはC R⁸であり；
Y²が、NまたはC R⁸であり；
Y³が、NまたはC R⁸であり；
Y⁴が、NまたはC R⁸であり；
R⁸が、水素であり；

X¹が、NまたはC R⁴であり；
X²が、NまたはC R⁴であり；
X³が、NまたはC R⁴であり；但し、Y¹、Y²、Y³、Y⁴、Z¹、Z²、及びZ³のうちの少なくとも1つが、Nであり、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの2つ以下が、Nである

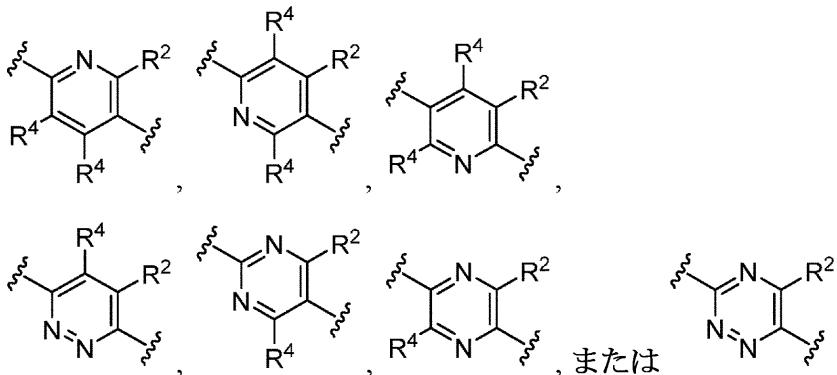
10

本発明1001の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1060]



が、

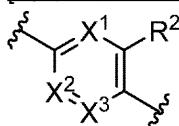


20

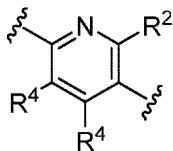
である、本発明1057～1059のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

30

[本発明1061]



が、



40

である、本発明1060の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1062]

Z¹がC R⁷であり、Z²がC R^{7A}であり、Z³がC R^{7B}であり、Y¹、Y²、Y³、及びY⁴のうちの1つまたは2つが、Nである、本発明1057～1061のいずれかの化合物。

[本発明1063]

Y¹がC R⁸であり；Y²がC R⁸であり；Y³がC R⁸であり；Y⁴がC R⁸であり、Z¹、Z²、及びZ³の少なくとも1つが、Nである、本発明1057～1061のいずれかの化合

50

物。

[本発明1064]

Y¹がC₁R⁸であり；Y²がC₁R⁸であり；Y³がNであり；Y⁴がC₁R⁸であり、Z¹がNまたはC₁R⁷であり；Z²がNまたはC₁R^{7A}であり；Z³がNまたはC₁R^{7B}である、本発明1057～1061のいずれかの化合物。

[本発明1065]

Y¹がC₁R⁸であり；Y²がC₁R⁸であり；Y³がNであり、Y⁴がC₁R⁸であり、Z¹がC₁R⁷であり；Z²がC₁R^{7A}であり；Z³がC₁R^{7B}である、本発明1057～1061のいずれかの化合物。

[本発明1066]

Y¹が、NまたはC₁R⁸であり；Y²が、NまたはC₁R⁸であり；Y³が、NまたはC₁R⁸であり；Y⁴が、NまたはC₁R⁸であり、Z¹がNであり；Z²がC₁R^{7A}であり；Z³がC₁R^{7B}である、本発明1057～1061のいずれかの化合物。

[本発明1067]

Y¹がC₁R⁸であり；Y²がC₁R⁸であり；Y³がC₁R⁸であり；Y⁴がC₁R⁸であり、Z¹がNであり；Z²がC₁R^{7A}であり；Z³がC₁R^{7B}である、本発明1057～1061のいずれかの化合物。

[本発明1068]

X¹、X²、及びX³のうちの少なくとも1つが、Nである、本発明1062～1067のいずれかの化合物。

[本発明1069]

X¹、X²、及びX³が、C₁R⁴である、本発明1062～1067のいずれかの化合物。

[本発明1070]

各々のR⁹が、独立して、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、または置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキルであり、各々のR¹⁰が、独立してH、置換されていてもよいC₁～C₄アルキル、置換されていてもよいC₁～C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁～C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃～C₆シクロアルキル、または置換されていてもよいC₂～C₁₀ヘテロシクロアルキルである、本発明1001～1069のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1071]

任意選択の置換基が、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(C₁H₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C₁～C₄アルキル)、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁～C₄アルキル)、-C(=O)N(C₁～C₄アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁～C₄アルキル)、-S(=O)₂N(C₁～C₄アルキル)₂、C₁～C₄アルキル、C₃～C₆シクロアルキル、C₁～C₄フルオロアルキル、C₁～C₄ヘテロアルキル、C₁～C₄アルコキシ、C₁～C₄フルオロアルコキシ、-SC₁～C₄アルキル、-S(=O)C₁～C₄アルキル、及び-S(=O)₂C₁～C₄アルキルから独立して選択される、本発明1001～1070のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1072]

任意選択の置換基が、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(C₁H₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CF₃、-OC₂H₅、及び-OCF₃から独立して選択される、本発明1001～1070のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1073]

任意選択の置換基が無い、本発明1001～1070のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1074]

10

20

30

40

50

4 - クロロ - N - (5 - (2 - (((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ) - 8 - エチルキナゾリン - 6 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド；及び

2 - クロロ - N - (5 - (2 - (((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ) - 8 - エチルピリド [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル)ベンゼンスルホンアミド

から選択される、化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1075]

本発明1001～1074のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、医薬組成物。

10

[本発明1076]

I R E 1シグナリングの変更と関連する疾患の影響を治療または寛解するための方法であって、本発明1001～1074のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは本発明1075の医薬組成物を、それを必要とする対象へ投与する工程を含む、前記方法。

[本発明1077]

前記疾患ががんである、本発明1076の方法。

[本発明1078]

前記がんが、固形がんまたは血液がんである、本発明1077の方法。

20

[本発明1079]

前記がんが、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、または肺がんである、本発明1077の方法。

[本発明1080]

前記乳がんが、トリプルネガティブ乳がん (T N B C) である、本発明1079の方法。

[本発明1081]

前記がんが、白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫である、本発明1077の方法。

[本発明1082]

医薬としての使用のための、本発明1001～1074のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは本発明1075の医薬組成物。

[本発明1083]

がんの治療における使用のための、本発明1001～1074のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、あるいは本発明1075の医薬組成物。

30

40

50

50