

【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6月10日(2022.6.10)

【国際公開番号】WO2019/241271

【公表番号】特表2021-527098(P2021-527098A)

【公表日】令和3年10月11日(2021.10.11)

【出願番号】特願2020-569169(P2020-569169)

【国際特許分類】

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

10

A 6 1 P 3 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 3 5 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 5 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 4 3 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 9 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 9 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 7 / 0 6 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 1 / 0 4 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 P 2 7 / 0 2 (2 0 0 6 . 0 1)

20

A 6 1 P 1 1 / 0 0 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7 (2 0 0 6 . 0 1)

A 6 1 K 3 1 / 4 5 (2 0 0 6 . 0 1)

【 F I 】

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 1 0 3

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4 C S P

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 2 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 0 5

30

A 6 1 P 2 1 / 0 0

A 6 1 P 2 9 / 0 0 1 0 1

A 6 1 P 1 9 / 0 2

A 6 1 P 1 7 / 0 6

A 6 1 P 1 / 0 4

A 6 1 P 2 7 / 0 2

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 2 1

A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7

A 6 1 P 4 3 / 0 0 1 1 1

40

A 6 1 K 3 1 / 4 5

【手続補正書】

【提出日】令和4年6月2日(2022.6.2)

【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

【補正方法】変更

【補正の内容】

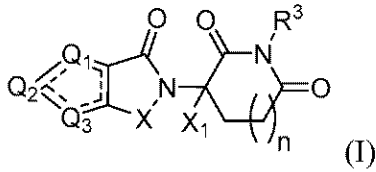
【特許請求の範囲】

50

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 6 5】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q₁、Q₂、および Q₃ はそれぞれ、独立に、CR¹、CR²、または -S- であり、
 Q₁、Q₂、および Q₃ のうちの 1 つは、-S- であり、Q₁、Q₂、および Q₃ のうちの
 1 つは CR¹ であり、Q₁、Q₂、および Q₃ のうちの 1 つは、CR² であり、
 各

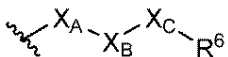
【化 6 6】

==

は、炭素 - 炭素単結合、炭素 - 炭素二重結合、または炭素 - 硫黄単結合であり、
 R¹ は、H、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換され
 ている C₁ ~ C₆ アルコキシ、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~
 C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアル
 コキシ、必要に応じて置換されているアミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、アミノ (C₁
 ~ C₆ アルキル)、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、-O-(C₁ ~ C₆
 アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、または必要に応じて置換されている C₃ ~ C₈ カルボ
 シクリルであり、

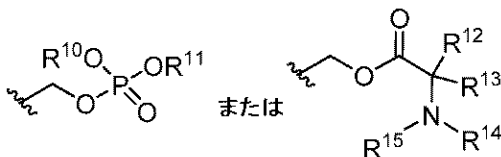
R² は、

【化 6 7】



であり、R³ は、H、重水素、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、

【化 6 8】



であり、X は、C=O、CHR^{4A}、または CR^{4A}CR^{4B} であり、

各 R^{4A} および R^{4B} は、独立に、H、重水素、または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

X₁ は、H、重水素、フルオロ、または C₁ ~ C₆ アルキルであり、

X_A、X_B、および X_C のそれぞれは、独立に、結合、(CH₂)_m、(CF₂)_m、O
 、S、または NH であり、X_A-X_B、X_A-X_C、または X_B-X_C のいずれも、N-
 N、N-O、N-S、O-N、S-N、O-O、S-S、および N=N のいずれの 1 つで
もなく、X_A、X_B、および X_C のうちの 1 つ以下が結合であり、前記 (CH₂)_m およ
 び NH 基の任意の水素は、1 つまたは複数の R⁵ で必要に応じて置換されており、

各 R⁵ は、独立に、重水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、または C₁ ~ C₆ ハロアル
 キルであり、

各 m は、独立に、1、2、または 3 の整数であり、

n は、0、1、または 2 の整数であり、

10

20

30

40

50

R⁶ は、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、C₃ ~ C₈ カルボシクリル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクリルであり、それらのそれぞれは、1 つまたは複数の置換基で置換されており、各置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、- O - (C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルキルアミノ、アミノ (C₁ ~ C₆ アルキル)、- C (= O) NR^{16a} R^{16b}、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₇ シクロアルキル、必要に応じて置換されている C₃ ~ C₇ シクロアルキル (C₁ ~ C₆ アルキル)、必要に応じて置換されている C₆ ~ C₁₀ アリール、必要に応じて置換されている C₆ ~ C₁₀ アリール (C₁ ~ C₆ アルキル)、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員のヘテロアリール、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員のヘテロアリール (C₁ ~ C₆ アルキル)、必要に応じて置換されているヘテロシクリル、および必要に応じて置換されているヘテロシクリル (C₁ ~ C₆ アルキル) からなる群から独立して選択され、

10

R^{16a} および R^{16b} のそれぞれは、独立に、H もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または R^{16a} および R^{16b} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、それぞれ 1 つもしくは複数の R⁹ で必要に応じて置換されている 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し、

各 R⁹ は、独立に、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、- O - (C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されているアミノ、ハロゲン、もしくはシアノであるか、または 2 つのジェミナルな R⁹ は、オキソ (= O) を形成し、

20

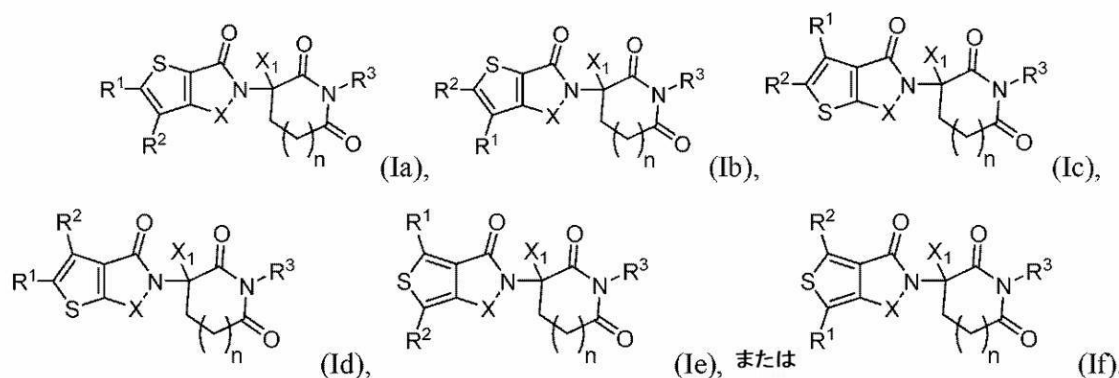
R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、および R¹⁵ のそれぞれは、独立に、H、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₆ シクロアルキルであるか、または R¹⁴ および R¹⁵ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成する、化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

式 (I a)、(I b)、(I c)、(I d)、(I e)、または (I f) の構造：

【化 69】

30



40

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。

【請求項 3】

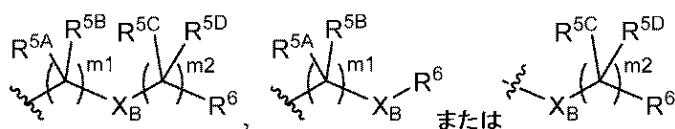
n が、1 である、および / または
X が、C = O または CH₂ である、および / または
X₁ が、H である、および / または
R¹ が、H である、および / または
R³ が、H である、および / または

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

50

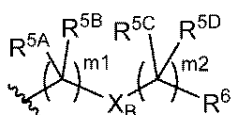
R² が、
【化 7 0】



であり、X_B が、結合、O、S、または N R^{5E} であり、
R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、R^{5D}、および R^{5E} のそれぞれが、独立に、水素、重水素、
ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、または C₁ ~ C₆ ハロアルキルであり、
各 m₁ および m₂ が、独立に、1、2、または 3 の整数である、請求項 1 から 3 のいずれ
か一項に記載の化合物。

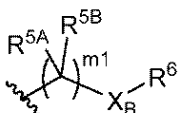
【請求項 5】

R² が、
【化 7 1】



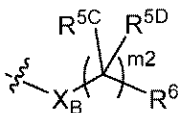
であり、各 m₁ および m₂ が、独立に、1 または 2 の整数であり、必要に応じて、X_B が
結合、O、または N R^{5E} である、あるいは

R² が、
【化 7 2】



であり、m₁ が、1 または 2 の整数であり、必要に応じて、X_B が、O または N R^{5E} で
ある、あるいは

R² が、
【化 7 3】



であり、m₂ が、1 または 2 の整数であり、必要に応じて、X_B が、O または N R^{5E} で
ある、

請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

R^{5A}、R^{5B}、R^{5C}、および R^{5D} のそれぞれが、水素である、または R^{5A}、R^{5B}、
R^{5C}、および R^{5D} のうちの少なくとも 1 つが、ハロゲンまたは C₁ ~ C₆ アルキ
ルである、および / または

各 R^{5E} が、独立に、水素またはメチルである、

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R⁶ が、C₆ ~ C₁₀ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、C₃ ~ C₈ カルボシクリ
ル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクリルであり、それらのそれぞれが、1 つまたは複数の
置換基で必要に応じて置換されており、各置換基は、ハロゲン、ヒドロキシル、必要に
応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ アルコキ

10

20

30

40

50

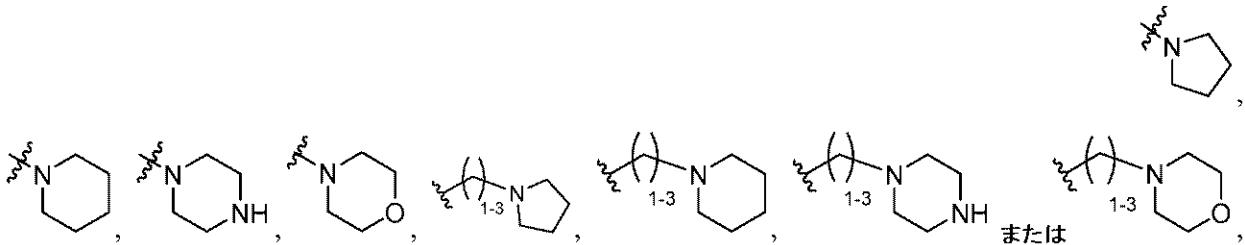
シ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-$
 $(C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、アミノ($C_1 \sim C_6$
 $C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)NR^{16a}R^{16b}$ 、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R^9
 R^9 で必要に
 応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の
 R^9 で必要に
 応じて置換されている5または6員のヘテロアリール、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されている5または6員のヘテロアリール($C_1 \sim C_6$ アルキル)
 、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されているヘテロシクリル、および1つまた
 は複数の R^9 で必要に
 応じて置換されているヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$ アルキル)から
 なる群から独立して選択される、あるいは

10

R^6 が、1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているフェニルであり、各置換基
 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミ
 ノ、アミノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されてい
 る $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されてい
 る $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置
 換されている5または6員のヘテロシクリル、および1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じ
 て置換されている5または6員のヘテロシクリル($C_1 \sim C_6$ アルキル)からなる群から
 独立して選択される、あるいは

20

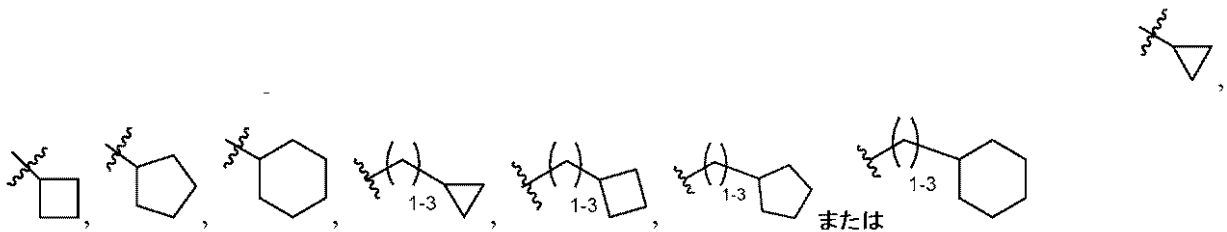
R^6 が、
 【化74】



30

で置換されているフェニルであり、それらのそれぞれは、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されている、あるいは

R^6 が、
 【化75】



40

で置換されているフェニルであり、それらのそれぞれは、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されている、あるいは

R^6 が、1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているピリジルであり、各置換基
 は、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミ
 ノ、アミノ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されてい
 る $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置換されてい
 る $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じて置
 換されている5または6員のヘテロシクリル、および1つまたは複数の R^9 で必要に
 応じ

50

て置換されている5または6員のヘテロシクリル(C₁~C₆アルキル)からなる群から独立して選択される、

請求項1から6のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項8】

各R⁹が、独立に、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、またはC₁~C₆ハロアルキルである、請求項7に記載の化合物。

【請求項9】

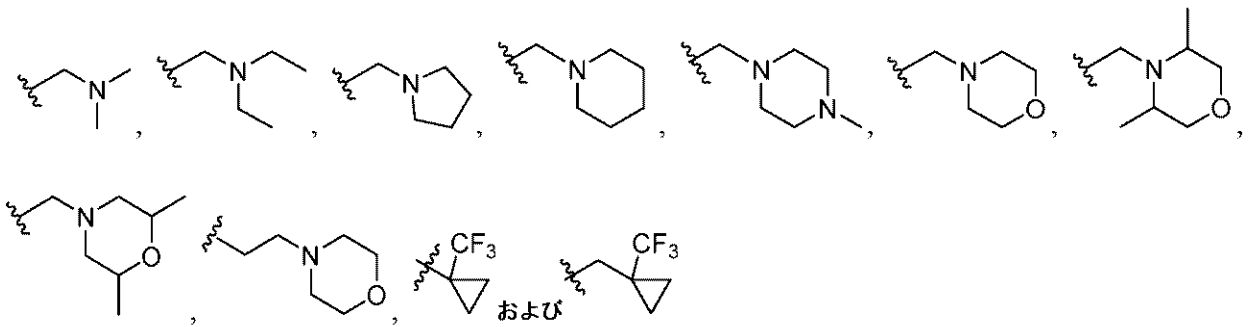
R⁶が、-NH(C₁~C₄アルキル)または-N(C₁~C₄アルキル)₂で置換されているフェニルである、あるいは

R⁶が、-(CH₂)_{1~3}-NH(C₁~C₄アルキル)または-(CH₂)_{1~3}-N(C₁~C₄アルキル)₂で置換されているフェニルである、あるいは

R⁶が、1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているフェニルであり、各置換基は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、-NH(Me)、-NH(Et)、-N(Me)₂、-N(Et)₂

10

【化76】



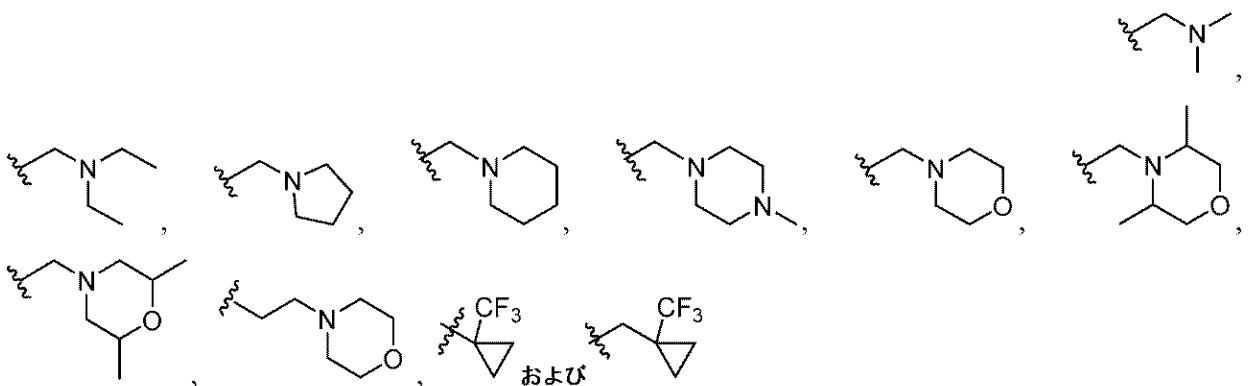
20

からなる群から独立して選択される、あるいは

R⁶が、1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているピリジルであり、各置換基は、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、-NH(Me)、-NH(Et)、-N(Me)₂、-N(Et)₂

30

【化77】



40

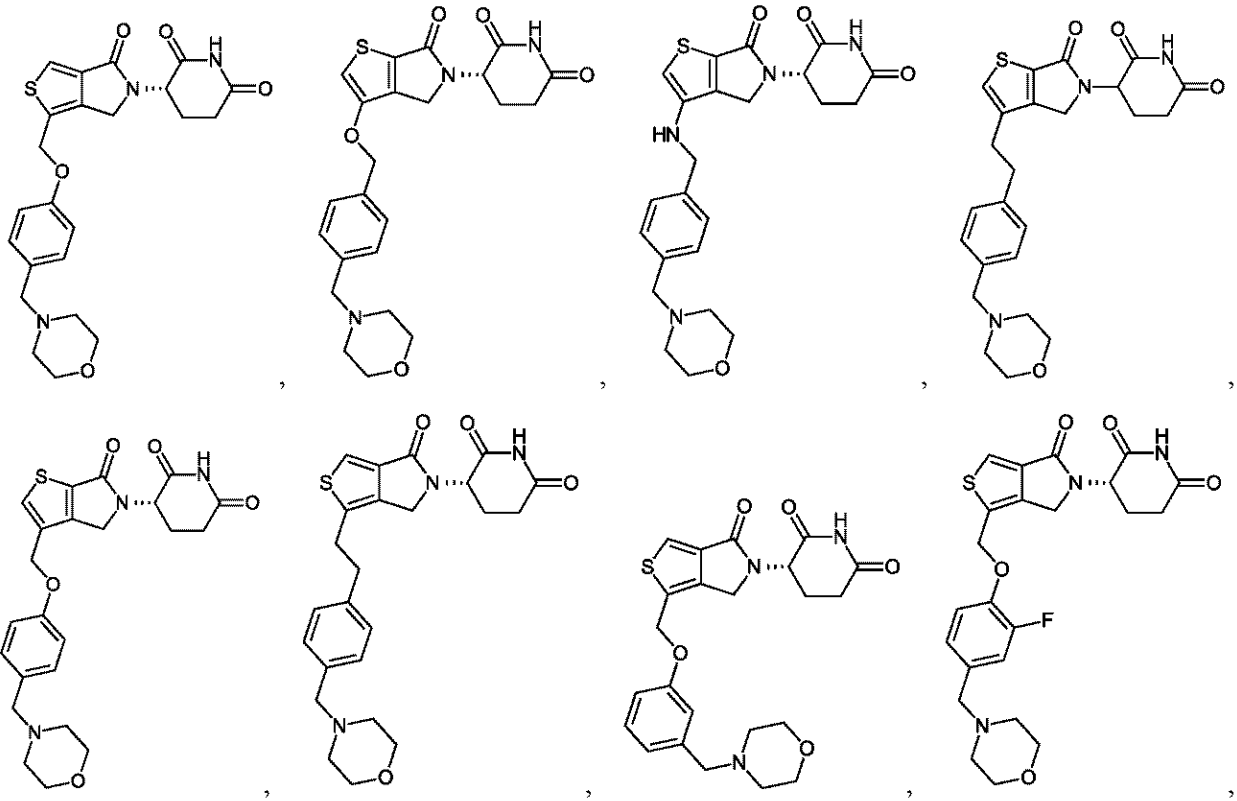
からなる群から独立して選択される、

請求項7または8に記載の化合物。

【請求項10】

50

【化 7 8 - 1】



10

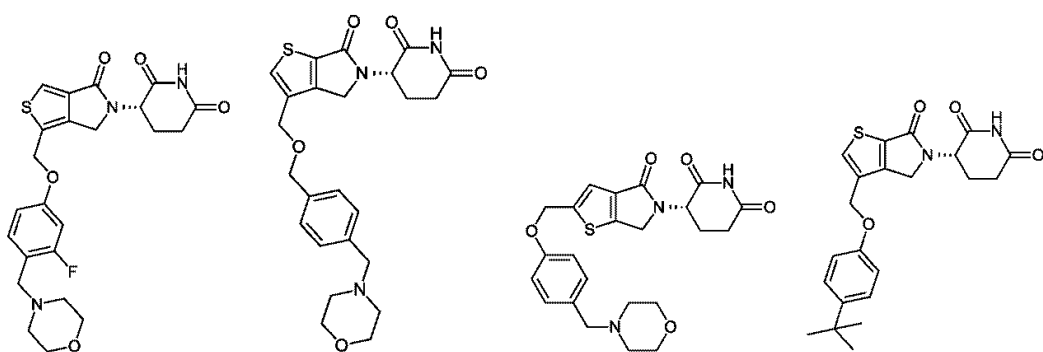
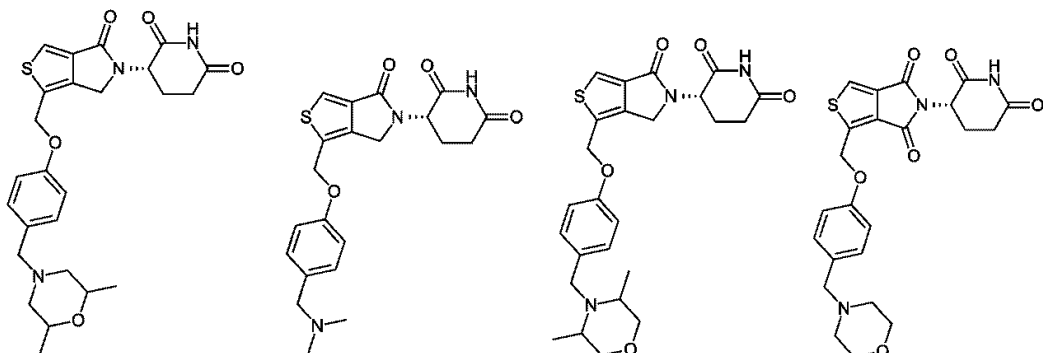
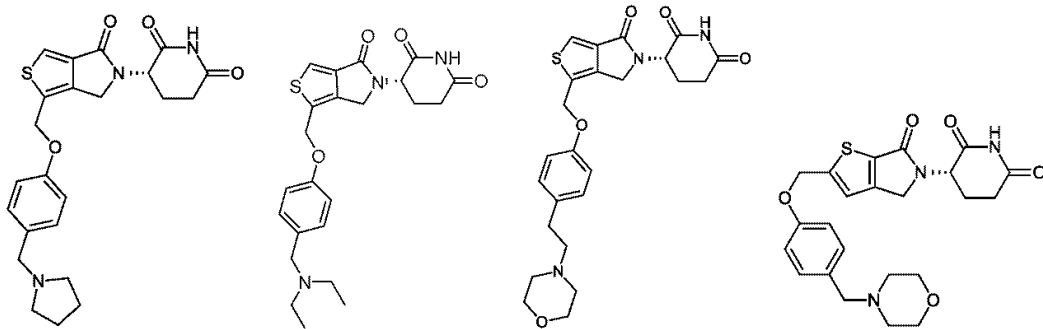
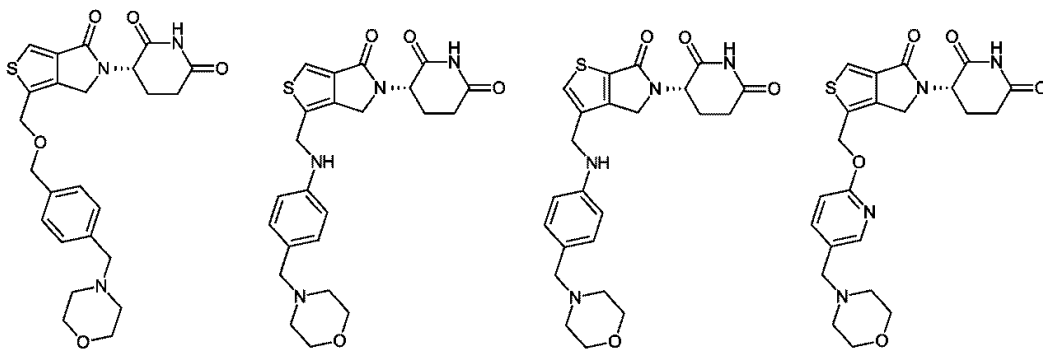
20

30

40

50

【化 7 8 - 2】



10

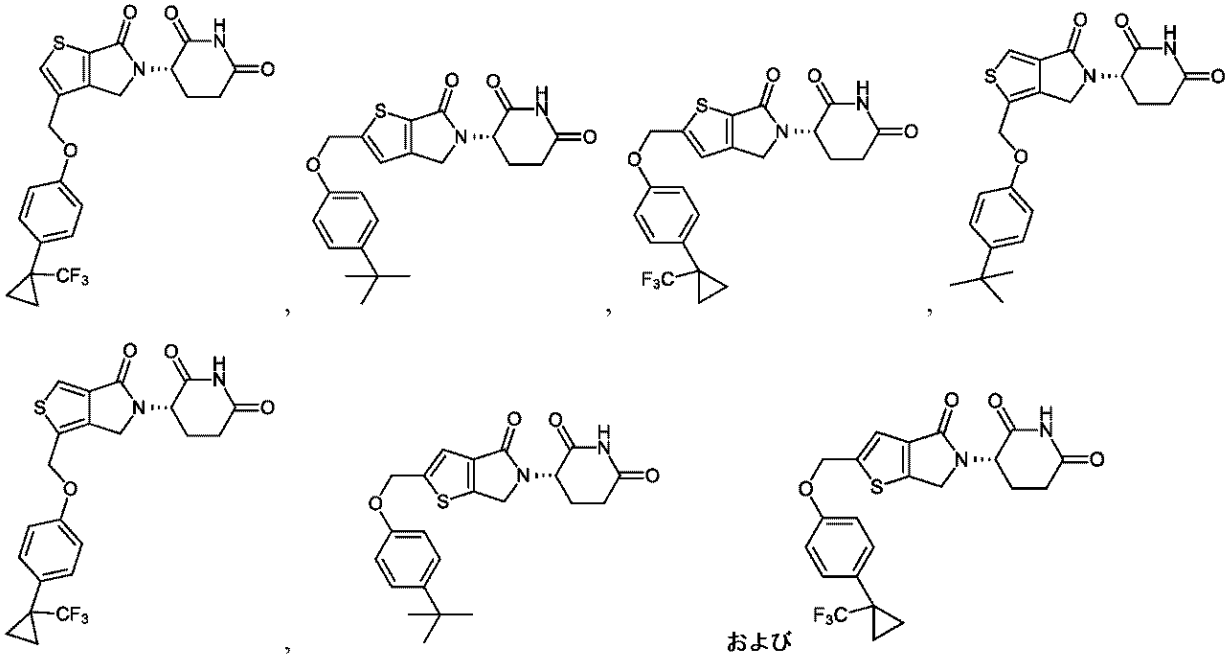
20

30

40

50

【化 7 8 - 3】



10

20

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩。

【請求項 1 1】

請求項 1 から 1.0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 1 2】

血液悪性腫瘍または固形腫瘍を処置する、改善する、または予防するための、請求項 1 から 1.0 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩を含む組成物。

【請求項 1 3】

前記血液悪性腫瘍または前記固形腫瘍が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、胃がん、子宮内膜がん、脳がん、網膜芽細胞腫、白血病、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮癌、脂肪肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん、食道がん、腎癌、アストログリオーシス、多発性骨髄腫、または神経芽細胞腫である、または前記血液悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫である、および/または

30

前記血液悪性腫瘍または前記固形腫瘍が、IL-1、IL-2、IL-6、TNF、CK1、GSPT1、aiolos、ikaros、およびhelios、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される 1 つまたは複数のタンパク質と関連する、請求項 1.2 に記載の組成物。

【請求項 1 4】

疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防するための、請求項 1 から 1.0 のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物であって、

40

前記疾患、障害、または状態が、神経変性疾患、線維症、ループス、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、または慢性閉塞性肺疾患、またはそれらの組合せである、または前記疾患、障害、または状態が、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、線維症、ループス、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、もしくは潰瘍性大腸炎、またはそれらの組合せである、および/または

前記疾患、障害、または状態が、IL-1、IL-2、IL-6、TNF、CK1

50

、GSPT1、aiolos、ikaros、およびhelios、およびそれらの組合せからなる群から選択される1つまたは複数のタンパク質と関連する、
組成物。

【請求項15】

生物学的試料においてタンパク質の活性をモジュレートする方法における使用のための、請求項1から10のいずれか一項に記載の化合物を含む組成物であって、前記方法は、前記生物学的試料を、前記組成物と接触させるステップを含み、前記タンパク質は、IL-1、IL-2、IL-6、TNF、CK1、GSPT1、aiolos、ikaros、またはheliosであり、必要に応じて、前記方法は前記タンパク質の活性を阻害する、または前記方法はIL-2を誘発させる、および/または必要に応じて、前記生物学的試料が、小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、頭頸部がん細胞、膵臓がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、奇形腫細胞、卵巣がん細胞、胃がん細胞、子宮内膜がん細胞、脳がん細胞、網膜芽細胞腫細胞、白血病細胞、皮膚がん細胞、黒色腫細胞、扁平上皮癌細胞、脂肪肉腫細胞、リンパ腫細胞、多発性骨髄腫細胞、精巣がん細胞、肝臓がん細胞、食道がん細胞、腎癌細胞、アストログリオーシス細胞、多発性骨髄腫細胞、および神経芽細胞腫細胞からなる群から選択される1つまたは複数の細胞を含む、
組成物。

10

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

20

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0022】

本開示の一部のさらなる実施形態は、疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の式(I)もしくは(Ia)~(If)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物を、被験体に投与するステップを含み、前記疾患、障害、または状態が、神経変性疾患、線維症、ループス、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、または慢性閉塞性肺疾患である、方法を提供する。
一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、IL-1、IL-2、IL-6、TNF、CK1、GSPT1、aiolos、ikaros、およびhelios、ならびに上述のもののいずれかの組合せから選択される1つまたは複数のタンパク質と関連する。

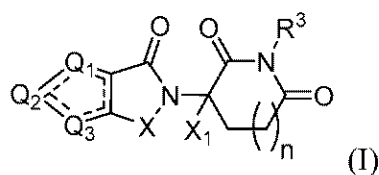
30

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

式(I)の化合物：

【化65】



40

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Q₁、Q₂、およびQ₃は、独立に、CR₁、CR₂、または-S-であり、

Q₁、Q₂、およびQ₃のうち1つは、-S-であり、Q₁、Q₂、およびQ₃のうち
の1つはCR₁であり、Q₁、Q₂、およびQ₃のうち1つは、CR₂であり、

各

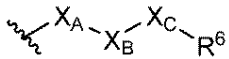
50

【化66】

は、炭素 - 炭素単結合、炭素 - 炭素二重結合、または炭素 - 硫黄単結合であり、
 R_1 は、H、重水素、ヒドロキシル、ハロゲン、シアノ、ニトロ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、必要に応じて置換されているアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、または必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_8$ カルボシクリルであり、

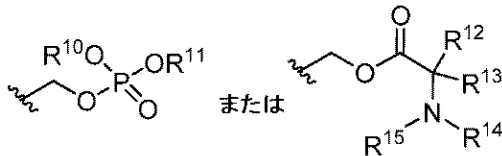
R_2 は、

【化67】



であり、 R_3 は、H、重水素、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、

【化68】



であり、 X は、 $C=O$ 、 CHR_{4A} 、または $CR_{4A}R_{4B}$ であり、

各 R_{4A} および R_{4B} は、独立に、H、重水素、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

X_1 は、H、重水素、フルオロ、または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

X_A 、 X_B 、および X_C のそれぞれは、独立に、結合、 $(CH_2)_m$ 、 $(CF_2)_m$ 、O、S、および NH であり、 $X_A - X_B$ 、 $X_A - X_C$ 、または $X_B - X_C$ のいずれも、N-N、N-O、N-S、O-N、S-N、O-O、S-S、または N=N から選択される結合ではなく、 X_A 、 X_B 、および X_C のうちの1つ以下が結合であることができ、前記 $(CH_2)_m$ および NH 基の任意の水素は、1つまたは複数の R_5 で置換されていてもよく

R_5 は、水素、重水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであり、

m は、1、2、または3であり、

n は、0、1、または2であり、

R_6 は、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、または 3 ~ 10 員のヘテロシクリルであり、それぞれは、ハロゲン、ヒドロキシル、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-$ ($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)NR_{16a}R_{16b}$ 、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員のヘテロアリール、必要に応じて置換されている 5 ~ 10 員のヘテロシクリル、および必要に応じて置換されているヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基で必要に応じて置換されており、

10

20

30

40

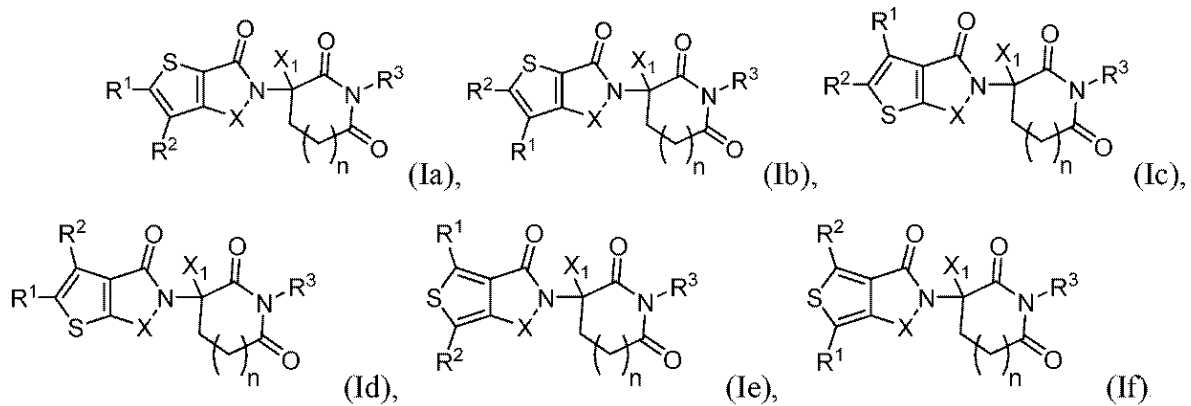
50

各 R_{16a} および R_{16b} は、独立に、H もしくは C₁ ~ C₆ アルキルであるか、または R_{16a} および R_{16b} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、1つもしくは複数の R₉ で必要に応じて置換されている 5 もしくは 6 員のヘテロシクリルを形成し、各 R₉ は、独立に、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、C₁ ~ C₆ ハロアルコキシ、(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、-O-(C₁ ~ C₆ アルコキシ) C₁ ~ C₆ アルキル、必要に応じて置換されているアミノ、ハロゲン、もしくはシアノであるか、または 2 つのジェミナルな R₉ は、オキソ (=O) を形成し、

R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₁₄、および R₁₅ のそれぞれは、独立に、H、必要に応じて置換されている C₁ ~ C₆ アルキル、もしくは C₃ ~ C₆ シクロアルキルであるか、または R₁₄ および R₁₅ は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、必要に応じて置換されている 5 または 6 員のヘテロシクリルを形成する、化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 2)

式 (Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)、または (If) の構造：
【化 69】



を有する項目 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩。

(項目 3)

n が、1 である、項目 1 または 2 に記載の化合物。

(項目 4)

X が、C=O である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 5)

X が、CH₂ である、項目 1 から 3 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 6)

X₁ が、H である、項目 1 から 5 のいずれか一項に記載の化合物。

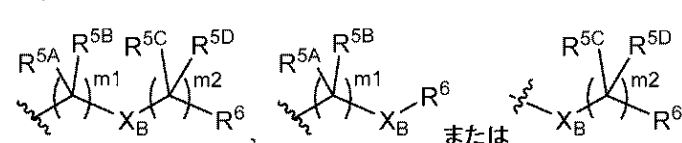
(項目 7)

R₃ が、H である、項目 1 から 6 のいずれか一項に記載の化合物。

(項目 8)

R₂ が、

【化 70】



であり、X_B が、結合、O、S、または NR_{5E} であり、

R_{5A}、R_{5B}、R_{5C}、R_{5D}、および R_{5E} のそれぞれが、独立に、水素、重水素、ハロゲン、C₁ ~ C₆ アルキル、または C₁ ~ C₆ ハロアルキルであり、

10

20

30

40

50

各 m_1 および m_2 が、独立に、1、2、または3である、項目1から7のいずれか一項に記載の化合物。

(項目9)

R_2 が、

【化71】



であり、各 m_1 および m_2 が、独立に、1または2である、項目8に記載の化合物。

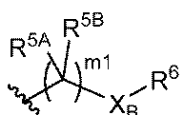
(項目10)

X_B が、結合、O、または NR_{5E} である、項目9に記載の化合物。

(項目11)

R_2 が、

【化72】



であり、 m_1 が、1または2である、項目8に記載の化合物。

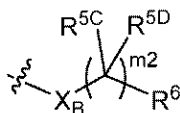
(項目12)

X_B が、Oまたは NR_{5E} である、項目11に記載の化合物。

(項目13)

R_2 が、

【化73】



であり、 m_2 が、1または2である、項目8に記載の化合物。

(項目14)

X_B が、Oまたは NR_{5E} である、項目13に記載の化合物。

(項目15)

R_{5A} 、 R_{5B} 、 R_{5C} 、 R_{5D} のそれぞれが、水素である、項目9から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目16)

R_{5A} 、 R_{5B} 、 R_{5C} 、 R_{5D} のうち少なくとも1つが、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目9から14のいずれか一項に記載の化合物。

(項目17)

各 R_{5E} が、独立に、水素またはメチルである、項目9から16のいずれか一項に記載の化合物。

(項目18)

R_1 が、Hである、項目1から17のいずれか一項に記載の化合物。

(項目19)

R_6 が、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～10員のヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ カルボシクリル、または3～10員のヘテロシクリルであり、それぞれが、ハロゲン、ヒドロキシル、必要に応じて置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、($C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O-(C_1 \sim C_6$ アルコキシ) $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、

10

20

30

40

50

アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-C(=O)NR_{16a}R_{16b}$ 、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている $C_6 \sim C_{10}$ アリール ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている5または6員のヘテロアリール、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている5または6員のヘテロアリール ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されているヘテロシクリル、および1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されているヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つまたは複数の置換基で必要に応じて置換されている、項目1から18のいずれか一項に記載の化合物。

10

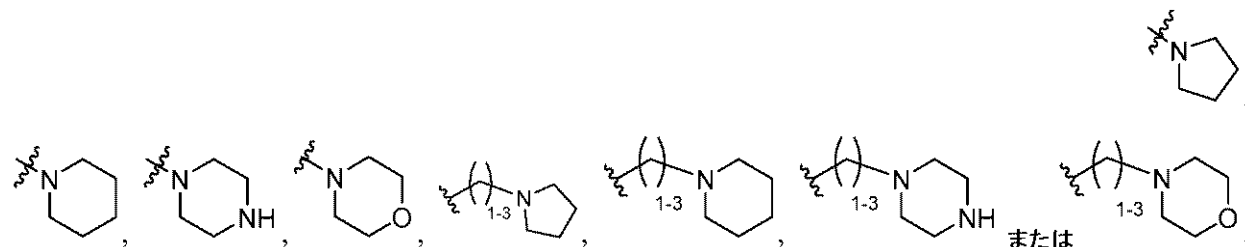
(項目20)

R_6 が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、アミノ ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている $C_3 \sim C_7$ シクロアルキル ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている5または6員のヘテロシクリル、および1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている5または6員のヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているフェニルである、項目19に記載の化合物。

20

(項目21)

R_6 が、それぞれが1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている、
【化74】

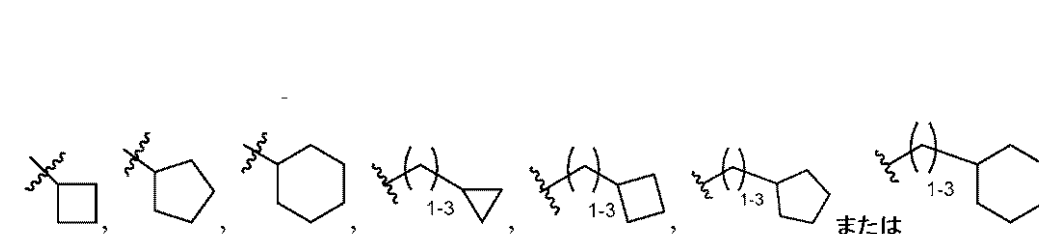


30

で置換されているフェニルである、項目19または20に記載の化合物。

(項目22)

R_6 が、それぞれが1つまたは複数の R_9 で必要に応じて置換されている
【化75】



40

で置換されているフェニルである、項目19または20に記載の化合物。

(項目23)

R_9 が、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである、項目20から22のいずれか一項に記載の化合物。

(項目24)

R_6 が、 $-NH(C_1 \sim C_4$ アルキル) または $-N(C_1 \sim C_4$ アルキル)₂ で置換されているフェニルである、項目19または20に記載の化合物。

50

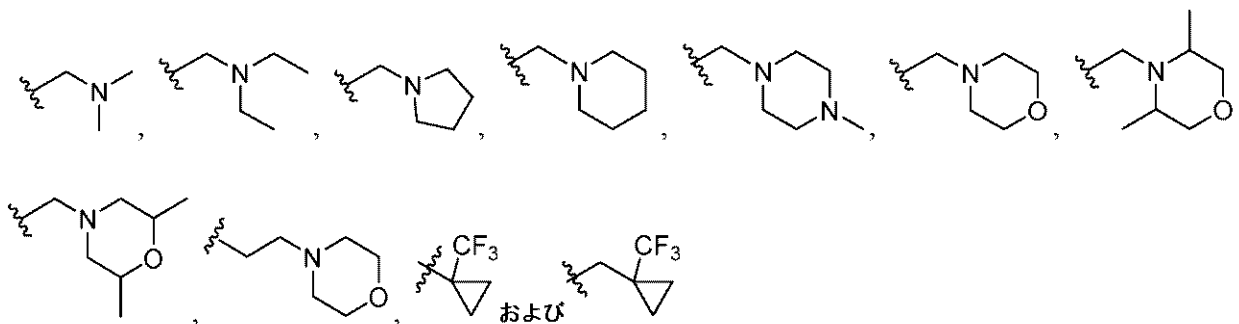
(項目 25)

R⁶が、- (CH₂)₁₋₃-NH(C₁₋₄アルキル)または-(CH₂)₁₋₃-N(C₁₋₄アルキル)₂で置換されているフェニルである、項目 19 または 20 に記載の化合物。

(項目 26)

R⁶が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、-NH(Me)、-NH(Et)、-N(Me)₂、-N(Et)₂、

【化 76】



10

からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているフェニルである、項目 19 または 20 に記載の化合物。

20

(項目 27)

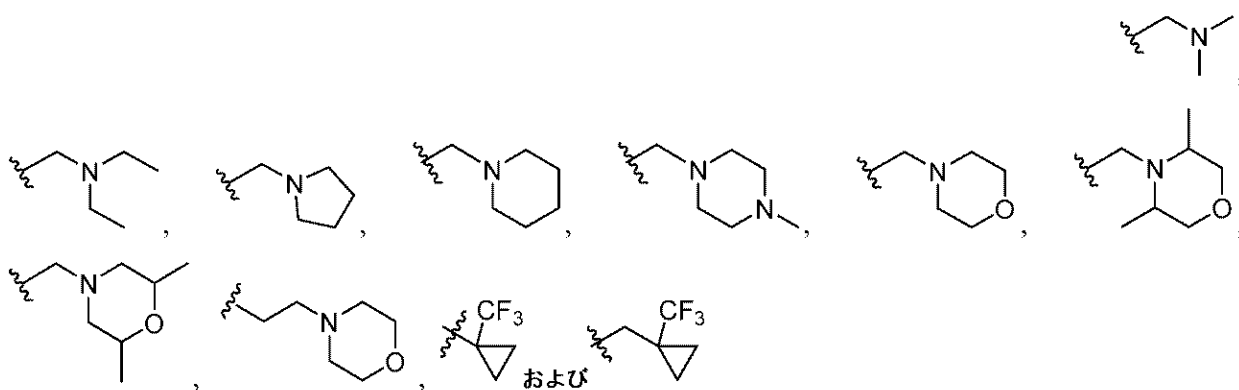
R⁶が、ハロゲン、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆アルキルアミノ、アミノ(C₁₋₆アルキル)、1つまたは複数のR⁹で必要に応じて置換されているC₃₋₇シクロアルキル、1つまたは複数のR⁹で必要に応じて置換されているC₃₋₇シクロアルキル(C₁₋₆アルキル)、1つまたは複数のR⁹で必要に応じて置換されている5または6員のヘテロシクリル、および1つまたは複数のR⁹で必要に応じて置換されている5または6員のヘテロシクリル(C₁₋₆アルキル)からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているピリジルである、項目 19 に記載の化合物。

30

(項目 28)

R⁶が、フルオロ、クロロ、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、t-ブチル、トリフルオロメチル、-NH(Me)、-NH(Et)、-N(Me)₂、-N(Et)₂、

【化 77】



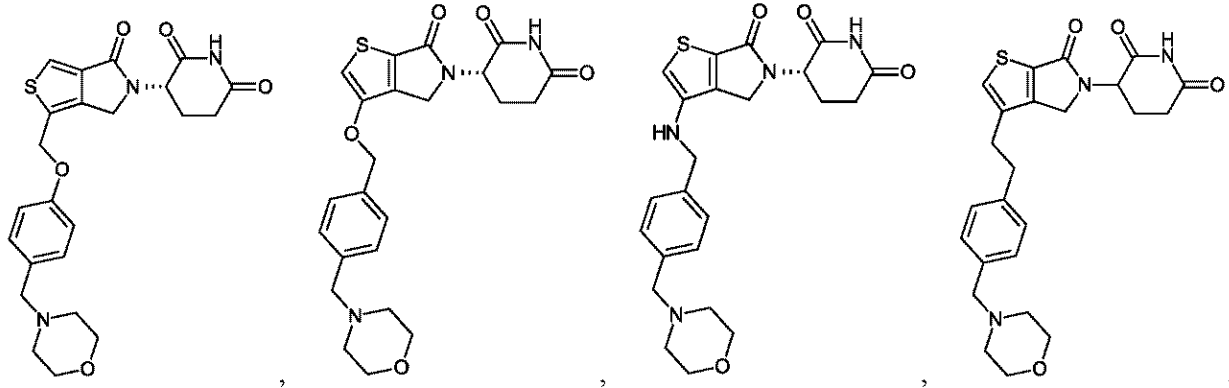
40

からなる群から独立して選択される1つ、2つ、または3つの置換基で置換されているピリジルである、項目 27 に記載の化合物。

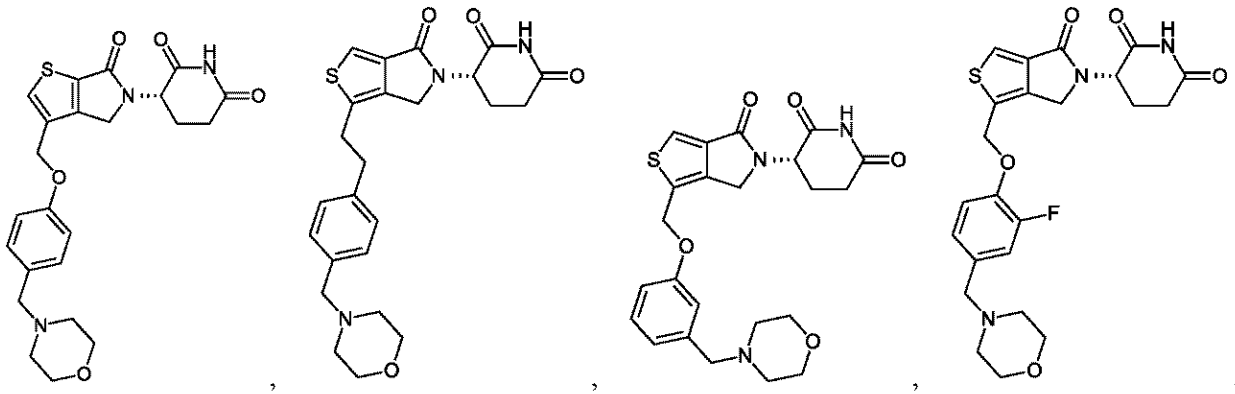
(項目 29)

50

【化 7 8 - 1】



10



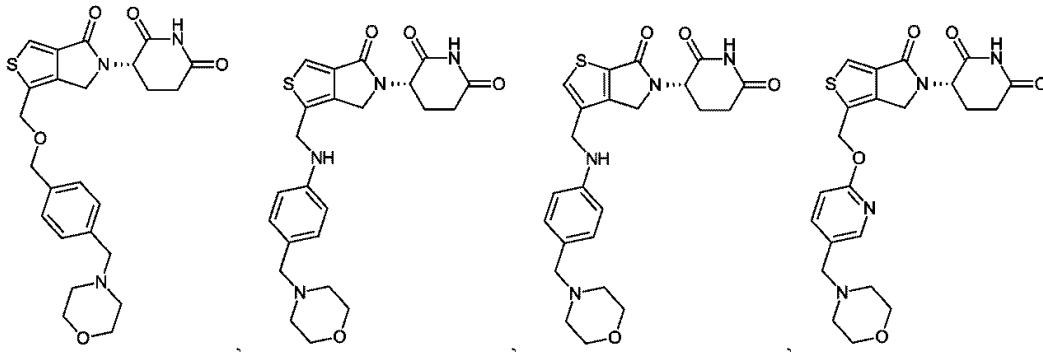
20

30

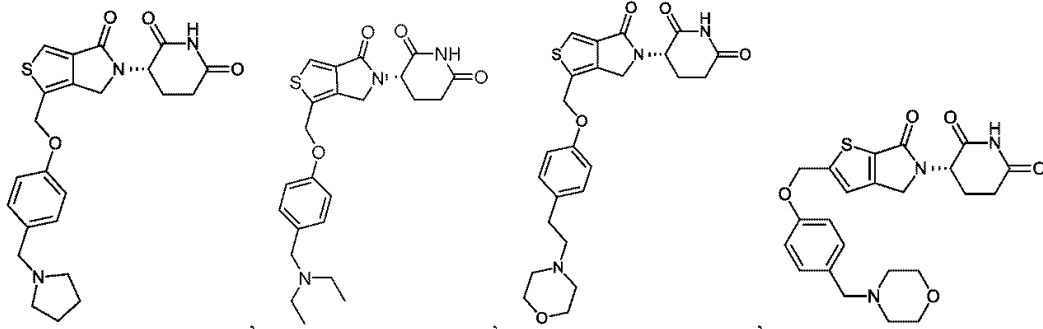
40

50

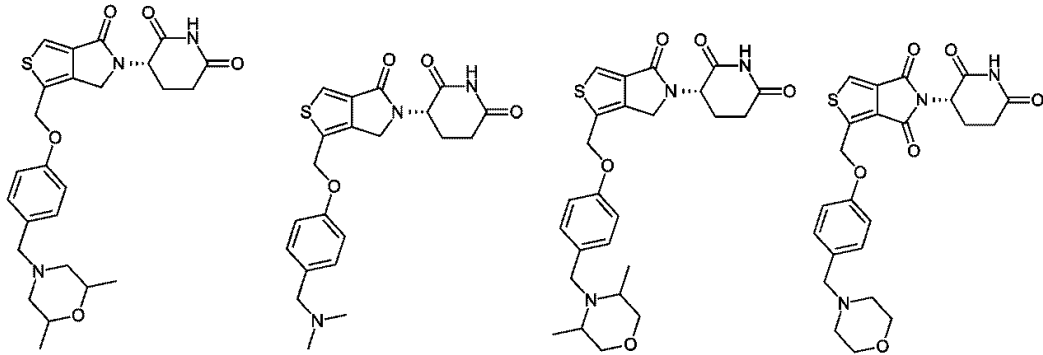
【化 7 8 - 2】



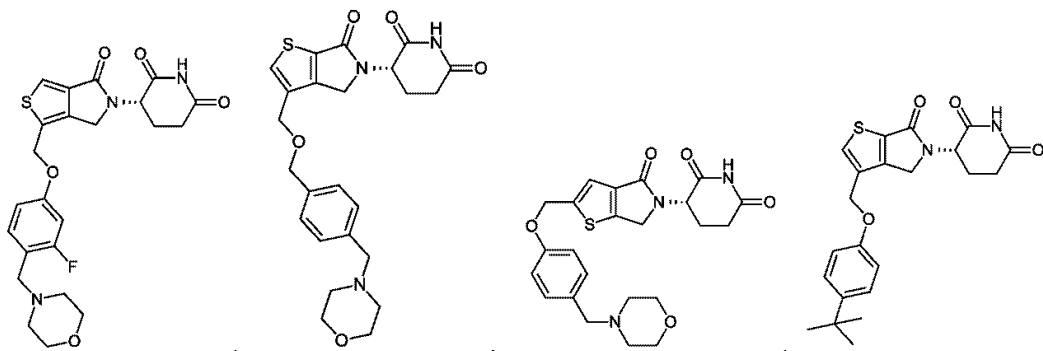
10



20



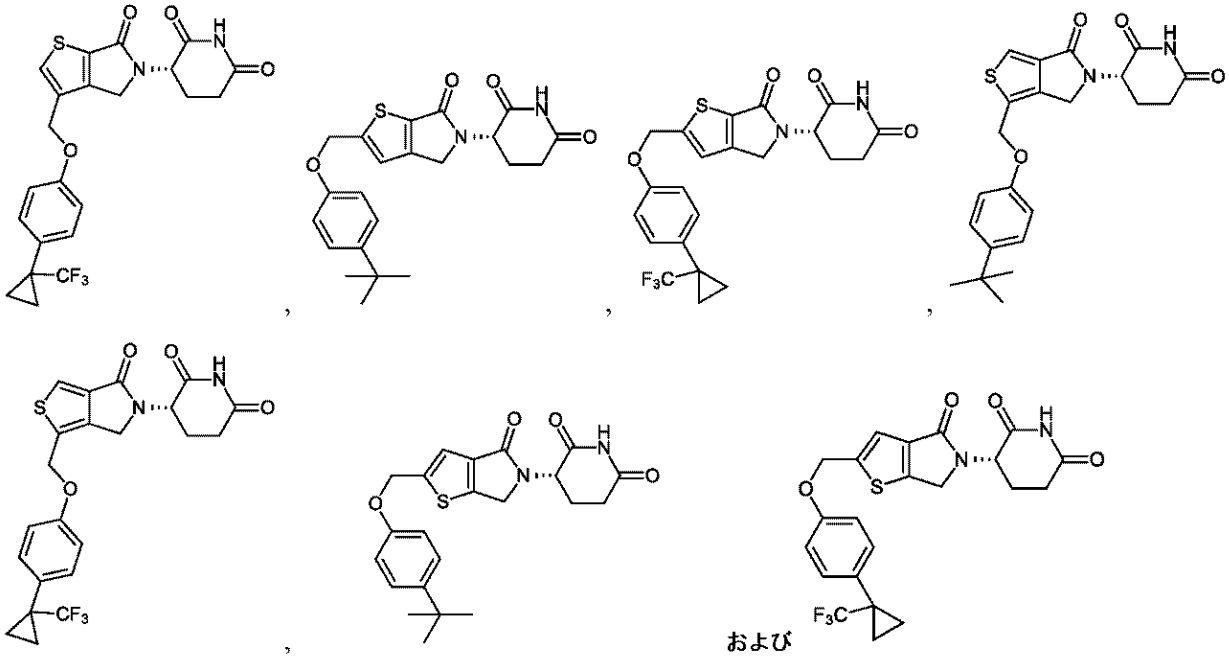
30



40

50

【化 7 8 - 3】



10

20

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩。

(項目 3 0)

項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または添加剤とを含む、医薬組成物。

(項目 3 1)

被験体において、血液悪性腫瘍または固形腫瘍を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または項目 3 0 に記載の医薬組成物を、それを必要とする前記被験体に投与するステップを含む、方法。

(項目 3 2)

前記血液悪性腫瘍または前記固形腫瘍が、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、乳がん、前立腺がん、頭頸部がん、膵臓がん、結腸がん、直腸がん、奇形腫、卵巣がん、胃がん、子宮内膜がん、脳がん、網膜芽細胞腫、白血病、皮膚がん、黒色腫、扁平上皮癌、脂肪肉腫、リンパ腫、多発性骨髄腫、精巣がん、肝臓がん、食道がん、腎癌、アストログリオーマ、多発性骨髄腫、または神経芽細胞腫である、項目 3 1 に記載の方法。

(項目 3 3)

前記血液悪性腫瘍が、白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫である、項目 3 2 に記載の方法。

(項目 3 4)

前記血液悪性腫瘍または前記固形腫瘍が、IL - 1、IL - 2、IL - 6、TNF、CK1、GSPT1、aiolos、ikaros、およびhelios、ならびにそれらの組合せからなる群から選択される 1 つまたは複数のタンパク質と関連する、項目 3 1 から 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 3 5)

被験体において、疾患、障害、または状態を処置する、改善する、または予防する方法であって、治療有効量の項目 1 から 2 9 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、または項目 3 0 に記載の医薬組成物を、それを必要とする前記被験体に投与するステップを含み、前記疾患、障害、または状態が、神経変性疾患、線維症、ループス、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、ぶどう膜炎、または慢性閉塞性肺疾患、または

30

40

50

それらの組合せである、方法。

(項目36)

前記疾患、障害、または状態が、多発性硬化症、アルツハイマー病、パーキンソン病、線維症、ループス、線維筋痛症、関節リウマチ、骨関節炎、強直性脊椎炎、乾癬、乾癬性関節炎、クローン病、もしくは潰瘍性大腸炎、またはそれらの組合せである、項目34に記載の方法。

(項目37)

前記疾患、障害、または状態が、IL-1、IL-2、IL-6、TNF、CK1、GSPT1、aiolos、ikaros、およびhelios、およびそれらの組合せからなる群から選択される1つまたは複数のタンパク質と関連する、項目34または36に記載の方法。

10

(項目38)

前記化合物、その薬学的に許容される塩、または医薬組成物が、前記被験体に、第2の治療剤と共に共投与される、項目31から37のいずれか一項に記載の方法。

(項目39)

生物学的試料においてタンパク質の活性をモジュレートする方法であって、前記生物学的試料を、項目1から29のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させるステップを含み、前記タンパク質が、IL-1、IL-2、IL-6、TNF、CK1、GSPT1、aiolos、ikaros、またはheliosである、方法。

20

(項目40)

前記タンパク質の活性を阻害する、項目39に記載の方法。

(項目41)

IL-2を誘発させる、項目39に記載の方法。

(項目42)

前記生物学的試料が、小細胞肺癌細胞、非小細胞肺癌細胞、乳がん細胞、前立腺がん細胞、頭頸部がん細胞、膵臓がん細胞、結腸がん細胞、直腸がん細胞、奇形腫細胞、卵巣がん細胞、胃がん細胞、子宮内膜がん細胞、脳がん細胞、網膜芽細胞腫細胞、白血病細胞、皮膚がん細胞、黒色腫細胞、扁平上皮癌細胞、脂肪肉腫細胞、リンパ腫細胞、多発性骨髄腫細胞、精巣がん細胞、肝臓がん細胞、食道がん細胞、腎癌細胞、アストログリオーシス細胞、多発性骨髄腫細胞、および神経芽細胞腫細胞からなる群から選択される1つまたは複数の細胞を含む、項目39から41のいずれか一項に記載の方法。

30

40

50