

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7535335号
(P7535335)

(45)発行日 令和6年8月16日(2024.8.16)

(24)登録日 令和6年8月7日(2024.8.7)

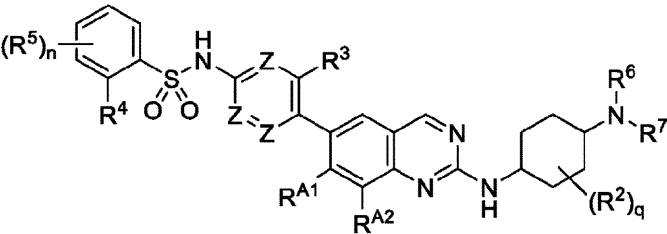
(51)国際特許分類		F I	
C O 7 D	401/04 (2006.01)	C O 7 D	401/04
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517
C O 7 D	239/69 (2006.01)	C O 7 D	239/69
		C S P	
		Z N A	
請求項の数 21 (全206頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-71977(P2023-71977)	(73)特許権者	508057896
(22)出願日	令和5年4月26日(2023.4.26)		コーネル・ユニバーシティー
(62)分割の表示	特願2020-526066(P2020-526066)の分割		CORNELL UNIVERSITY アメリカ合衆国14850ニューヨーク 州イサカ、バイン・トゥリー・ロード3 95番、スウィート310
原出願日	平成30年11月8日(2018.11.8)	(74)代理人	100102978
(65)公開番号	特開2023-100744(P2023-100744 A)		弁理士 清水 初志
(43)公開日	令和5年7月19日(2023.7.19)	(74)代理人	100205707
審査請求日	令和5年5月25日(2023.5.25)		弁理士 小寺 秀紀
(31)優先権主張番号	62/584,575	(74)代理人	100160923
(32)優先日	平成29年11月10日(2017.11.10)		弁理士 山口 裕孝
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100119507
(31)優先権主張番号	62/678,723		弁理士 刑部 俊
(32)優先日	平成30年5月31日(2018.5.31)	(74)代理人	100142929
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 低分子IRE1阻害剤

(57)【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であって：



式 (I)

式中、
各Zが独立してN、CR¹またはCR^{1a}であり、但し、少なくとも1つのZがNであり、かつ
少なくとも1つのZがCR^{1a}であり；
R¹が、H、ハロゲン、-OR⁸、またはC₁-C₄アルキルであり；
R^{1a}が、ハロゲンであり；
R³が、C₁-C₄アルキル、または-O-C₁-C₄アルキルであり；
R⁴が、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり；
各R⁵が、独立して、H、ハロゲン、またはC₁-C₄アルキルであり；

各 R^2 が、独立して、H、または C_1 - C_4 アルキルであり；

R^6 が、H、または C_1 - C_4 アルキルであり；

R^7 が、 C_3 - C_6 シクロアルキルアルキル、 C_1 - C_4 アルキル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ であり；

R^{A1} および R^{A2} が、各々独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、 C_1 - C_4 アルキル、または C_1 - C_4 フルオロアルキルであり；但し、 R^{A1} および R^{A2} の両方ともがHであるわけではなく；

各 R^8 が、 C_1 - C_4 アルキルであり；

各 R^9 が、 C_1 - C_4 アルキルであり；

nが、1、2、3、または4であり；かつ

qが、1、2、3、または4であるが、

ただし、該式(I)の化合物は、

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(3-フルオロ-6-メトキシ-5-(2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

ではない、

化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^7 が、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ である、請求項1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】

R^6 が、 C_1 - C_4 アルキルである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

10

20

30

40

50

R⁶がメチルである、請求項2記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

R⁶がHである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

各R¹が、独立して、H、またはC₁-C₄アルキルである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

R³が、メトキシまたはメチルである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

R⁴が、Cl、F、Br、メチル、またはエチルである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

R^{A1}が、H、またはC₁-C₄アルキルである、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

R^{A2}が、H、または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。

【請求項11】

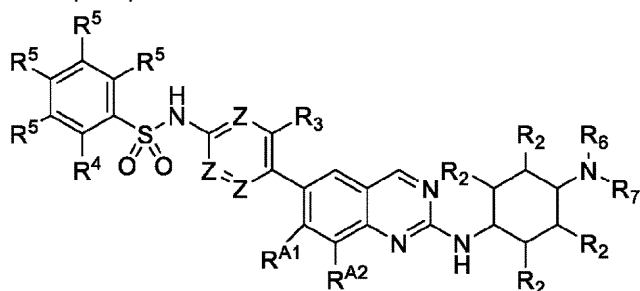
R^{A2}がエチルである、請求項10記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

【請求項12】

R^{1a}がFである、請求項1～11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。

【請求項13】

式(Id*):



(Id*)

を有する、請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項14】

R³が、C₁-C₃アルキルであり；

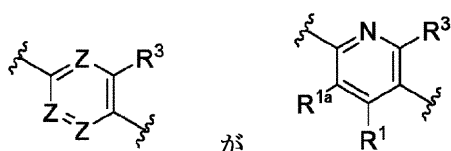
R^{A1}が、水素、またはC₁-C₃アルキルであり；

R^{A2}が、C₁-C₃アルキル、または水素であり；

R⁴が、塩素またはC₁-C₃アルキルであり；

R¹が、水素である、請求項13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】



が

10

20

30

40

50

である、請求項13記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項16】

各 R^5 が、独立して、水素、塩素、フッ素、または $-CH_3$ であり；

R^4 が、塩素または $-CH_3$ であり；

R^3 が、 $-CH_3$ 、または $-CH_2CH_3$ であり；

R^{A1} が、 $-CH_3$ であり；

R^{A2} が、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_3$ であり；かつ

R^1 が、水素である、請求項13記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項17】

各 R^5 が水素であり；

R^4 が塩素であり；

各 R^2 が水素であり；かつ

R^1 が水素である、請求項13記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項18】

請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項19】

請求項1記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、がんの処置のための薬学的組成物。

【請求項20】

請求項13～17のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項21】

請求項13～17のいずれか一項記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、がんの処置のための薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

相互参照

本出願は、2018年5月31日に出願された米国仮特許出願第62/678,723号、および2017年11月10日に出願された米国仮特許出願第62/584,575号の恩典を主張し、これらは参照によりそれらの全体が本明細書に組み入れられる。

【0002】

配列表

本出願は、ASCII形式で電子的に提出され、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、配列表を含有する。2018年10月29日に作成された、前記ASCIIコピーは、51089-715_601_SL.txtと名付けられ、サイズは28,620バイトである。

【背景技術】

【0003】

背景

悪性腫瘍は、一定の悪条件下でそれらが増殖することを可能にする、進化した戦略を有する。例えば、がん細胞は、小胞体(ER)ストレス応答経路を介してそれらのタンパク質フォールディング能を調節することによって、低酸素、栄養飢餓、酸化的ストレス、および高い代謝要求に応答する。がん細胞を標的としそれらの生存メカニズムに対抗するための改善された方法および組成物についての必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

概要

一局面において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物を提供する：

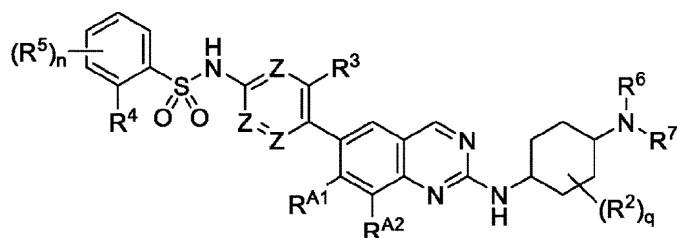
10

20

30

40

50



式 (I)

式中、

各Zは独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；

各R¹は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

R³は、-CN、-OR⁸、-SR⁸、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；

R⁴は、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り；

各R⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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R²は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

R⁶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 (C₃-C₆cycloalkylalkyl)、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；

R⁷は、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；

または、R⁶およびR⁷は、それらが結合されているN原子と一緒に、置換されていてもよい複素環を形成し；

各R⁸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C

1-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；

または、2つのR⁸は、それらが結合されているN原子と一緒に、置換されていてもよい複素環を形成し；

各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；

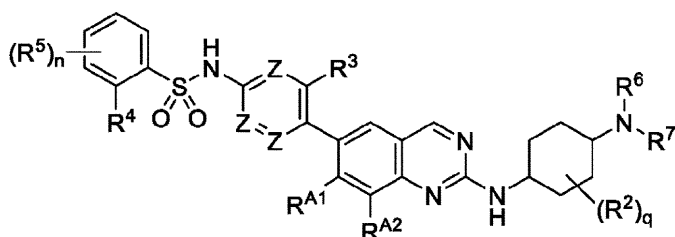
R^{A1}およびR^{A2}は、各々独立して、H、ハロゲン、-OR⁹、置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、置換されていてもよいC₁-C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁-C₄フルオロアルキル、または置換されていてもよいアリールであり；但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともがHであるわけではなく；

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

qは、0、1、2、3、または4である。

【0005】

別の局面において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する：



式 (I)

式中、

各Zは独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；

各R¹は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

R³は、-CN、-OR⁸、-SR⁸、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；

R⁴は、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り；

各R⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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R²は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=

$O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-NR^8C(=O)OR^9$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 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；

R^6 は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルであるか、または R^7 は、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ であり；

各 R^8 は、独立して、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

または、2つの R^8 は、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各 R^9 は、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

RA^1 および RA^2 は、各々独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 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；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともがHであるわけではなく；

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

qは、0、1、2、3、または4である。

【0006】

様々な変数について、上記または下記に記載される基の任意の組み合わせが本明細書において意図される。本明細書の全体にわたって、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0007】

IRE1aへ1つまたは複数の結合部位で選択的に結合する、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本明細書に提供する。いくつかの態様において、IRE1aは、RNアーゼドメイン、キナーゼドメイン、またはその任意の組み合わせを含む。いくつかの態様において、キナーゼドメインは自己トランスリン酸化キナーゼドメインである。いくつかの態様において、キナーゼドメインはATP結合ポケットを含む。いくつかの態様において、キナーゼドメインは活性化ループを含む。いくつかの態様において、少なくとも1つの結合部位は、RNアーゼドメイン内にある。いくつかの態様において、少なくとも1つの結合部位は、キナーゼドメイン内にある。いくつかの態様において、少なくとも1つの結合部位は、キナーゼドメインのATP結合ポケット内にある。いくつかの態様において、少なくとも1つの結合部位は、キナーゼドメインの活性化ループ内にある。いくつかの態様において、結合は第1の結合部位で生じる。いくつかの態様において、第1の結合部位は、RNアーゼドメイン、キナーゼドメイン、ATP結合ポケット、または活性化ループ内に位置する。いくつかの態様において、第1の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基465~977内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第1の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基568~833内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第1の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基577~586、597、599、626、642~643、645、648、688、692~693、695、または71

10

20

30

40

50

1内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第1の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基710~725または729~736内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第1の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基835~963内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、結合は第2の結合部位でさらに生じる。いくつかの態様において、第2の結合部位は、RNアーゼドメイン、キナーゼドメイン、ATP結合ポケット、または活性化ループ内に位置する。いくつかの態様において、第2の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基465~977内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第2の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基568~833内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第2の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基577~586、597、599、626、642~643、645、648、688、692~693、695、または711内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第2の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基710~725または729~736内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、第2の結合部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基835~963内の少なくとも1つのアミノ酸残基を含む。いくつかの態様において、IRE1aがホモ二量体化コンフォメーションである場合、結合が生じる。いくつかの態様において、IRE1aがオリゴマー化コンフォメーションである場合、結合が生じる。いくつかの態様において、IRE1aが非オリゴマー化または非二量体化コンフォメーションである場合、結合が生じる。いくつかの態様において、IRE1aがATP結合状態である場合、結合が生じる。いくつかの態様において、IRE1aが非ATP結合状態である場合、結合が生じる。いくつかの態様において、化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第2のIRE1aへの第1のIRE1aの二量体化を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aの自己トランスリン酸化を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aの自己トランスリン酸化を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aの活性化を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aの活性化を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aのキナーゼ活性を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aのキナーゼ活性を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aのRNアーゼ活性を遮断する。いくつかの態様において、第1のIRE1aへ選択的に結合することは、第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aのRNアーゼ活性を遮断する。

【0008】

別の局面において、第1のIRE1aに2つ以上の部位で選択的に結合する化合物を本明細書に提供し、ここで、化合物が第1のIRE1aタンパク質へ結合される場合、化合物は、第1のIRE1aのATP結合ポケットへ結合し、第1のIRE1aへのATPの結合を遮断する。いくつかの態様において、ATP結合ポケットは、キナーゼドメイン内に含まれる。いくつかの態様において、ATP結合ポケットは、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基465~977内に含まれる。いくつかの態様において、ATP結合ポケットは、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基568~833内に含まれる。いくつかの態様において、ATP結合ポケットは、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基577~586、597、599、626、642~643、645、648、688、692~693、695、または711のうちの1つまたは複数を含む。

【0009】

別の局面において、本明細書に記載される化合物のいずれか1つ、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薬学的組成物を本明細書に提供する。いくつかの態様において、薬学的組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤をさらに含む。

【0010】

別の局面において、変化したIRE1シグナル伝達に関連する疾患を処置または疾患の影響

10

20

30

40

50

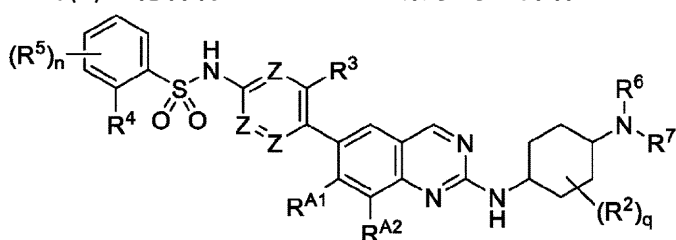
を改善するための方法であって、方法が、薬学的組成物をその必要がある対象へ投与する段階を含み、ここで、薬学的組成物が、本明細書に記載される化合物のうちのいずれか1つの化合物を含む、方法、を本明細書に提供する。いくつかの態様において、疾患はがんである。いくつかの態様において、がんは固形がんまたは血液がんである。いくつかの態様において、がんは、卵巣がん、膀胱がん、乳がん、または肺がんである。いくつかの態様において、乳がんはトリプルネガティブ乳がん(TNBC)である。いくつかの態様において、がんは、白血病、リンパ腫、または多発性骨髄腫である。いくつかの態様において、薬学的組成物は、対象へ静脈内または経口投与される。

【0011】

別の局面において、細胞増殖性障害を処置または改善するための方法であって、方法が、RNアーゼドメインおよ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薬学的組成物を投与する段階を含む、方法、を本明細書に提供する。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質はIRE1aである。いくつかの態様において、化合物はIRE1aのATP結合部位へ結合する。いくつかの態様において、細胞増殖性障害はがんである。いくつかの態様において、がんは固形がんまたは血液がんである。

[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、もしくは溶媒和物であって：



式 (I)

式中、

各Zが独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZがNであり；

各R¹が、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

R³が、-CN、-OR⁸、-SR⁸、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；

R⁴が、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り；

各R⁵が、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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 R^2 が、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-NR^8C(=O)OR^9$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 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；

R^6 が、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

10

R^7 が、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキル (C_3 - C_6 cycloalkylalkyl) であるか、または R^7 が、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ であり；

各 R^8 が、独立して、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

または、2つの R^8 が、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

20

各 R^9 が、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

RA^1 および RA^2 が、各々独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 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；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともがHであるわけではなく；

nが、0、1、2、3、または4であり；かつ

qが、0、1、2、3、または4である、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。

30

[本発明1002]

R^7 が、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ 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。

[本発明1003]

R^7 が、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、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。

[本発明1004]

R^6 が、水素、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル (C_3 - C_6 cycloalkyl)、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、本発明1001~1003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。

40

[本発明1005]

R^6 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、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]

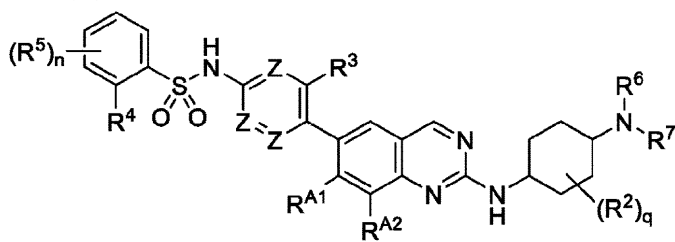
R^6 がメチルである、本発明1004の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは

50

は溶媒和物。

[本発明1007]

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物であって：



式 (I)

10

式中、

各Zが独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZがNであり；

各R¹が、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

20

R³が、-CN、-OR⁸、-SR⁸、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；

R⁴が、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り；

各R⁵が、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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；

30

各R²が、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

40

R⁶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、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；

R⁷が、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

50

もよいヘテロアリールであり；

または、 R^6 および R^7 が、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各 R^8 が、独立して、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

または、2つの R^8 が、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各 R^9 が、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2 - 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；

RA^1 および RA^2 が、各々独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 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；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともがHであるわけではなく；

n が、0、1、2、3、または4であり；かつ

q が、0、1、2、3、または4である、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1008]

R^7 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、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]

R^7 が、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、または $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 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]

R^7 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである、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1011]

R^7 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである、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1012]

R^7 が、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである、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1013]

R^7 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである、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1014]

R^7 が、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、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1015]

R^6 が、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、本発明1007~1014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1016]

R^6 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである、本発明1004または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^6 がメチルである、本発明1016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1018]

R^6 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである、本発明1004または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1019]

R^6 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである、本発明1004または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1020]

R^6 が、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである、本発明1004または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。

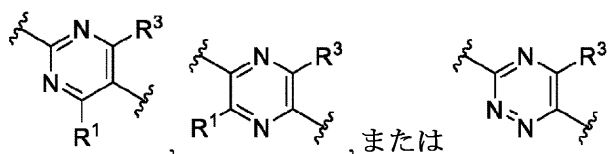
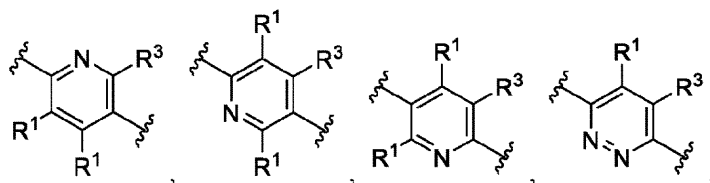
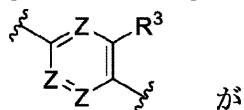
[本発明1021]

R^6 が、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである、本発明1004または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1022]

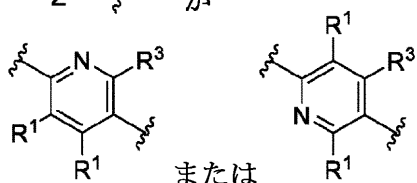
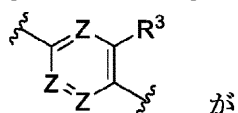
R^6 がHである、本発明1004または1015の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

[本発明1023]



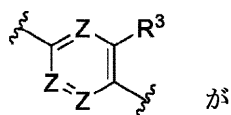
である、本発明1001~1022のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

[本発明1024]

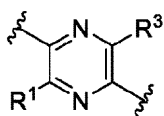


である、本発明1001~1023のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

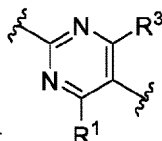
[本発明1025]



が



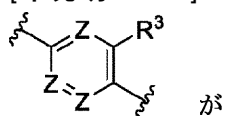
または



である、本発明1001～1023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。

10

[本発明1026]



が



20

である、本発明1001～1024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1027]

各 R^1 が、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである、本発明1001～1026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1028]

各 R^1 が、独立して、H、ハロゲン、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである、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。

30

[本発明1029]

R^3 が、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい $-O$ - C_3 - C_6 シクロアルキルである、本発明1001～1028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1030]

R^3 が、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである、本発明1001～1029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。

40

[本発明1031]

R^3 が、置換されていてもよい C_1 - C_4 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]

R^3 が、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである、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。

[本発明1033]

R^3 が $-OR^8$ 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

50

される塩、もしくは溶媒和物。

[本発明1034]

R⁸が、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C₃-C₆シクロアルキルである、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]

R⁴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1001~1034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。

10

[本発明1036]

R⁴が、ハロゲン、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1001~1035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1037]

R⁴がハロゲンである、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1038]

R⁴が、-Cl、-Br、-F、または-I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。

20

[本発明1039]

R⁴が-OR⁸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1040]

R⁸が、H、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。

[本発明1041]

R⁴が、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。

30

[本発明1042]

R⁴が、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである、本発明1041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]

R⁴が、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1044]

R⁴が、-CF₃、-CF₂CH₃、または-CH₂CF₃である、本発明1043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]

40

R⁵が、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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1001~1044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]

R⁵がH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。

[本発明1047]

R⁵がハロゲンである、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。

[本発明1048]

50

R^5 が、-Cl、-Br、-F、または-I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]

R^5 が-OR⁸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。

[本発明1050]

R^8 がH、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、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]

R^5 が、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。

[本発明1052]

R^5 が、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである、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。

[本発明1053]

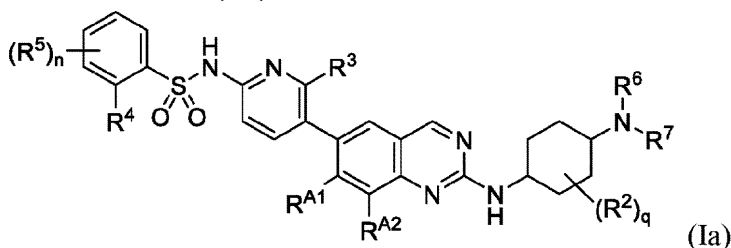
R^5 が、置換されていてもよいC₁-C₄フルオロアルキルである、本発明1045の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

[本発明1054]

R^5 が、-CF₃、-CF₂CH₃、または-CH₂CF₃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]

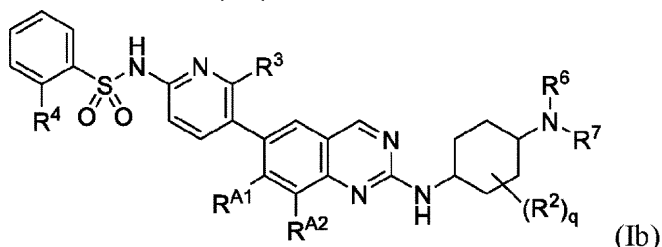
化合物が、式(Ia)の構造：



を有する、本発明1001~1022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1056]

化合物が、式(Ib)の構造：



を有する、本発明1001~1022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1057]

各 R^2 が、独立して、H、ハロゲン、-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1001~1056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1058]

q が、0、1、または2である、本発明1001～1057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1059]

R^{A1} が、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである、本発明1001～1058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1060]

R^{A1} がHである、本発明1059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1061]

R^{A1} が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである、本発明1059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]

R^{A2} が、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである、本発明1001～1061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1063]

R^{A2} が、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである、本発明1062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1064]

R^{A2} が、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである、本発明1063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1065]

R^{A2} がエチルである、本発明1064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1066]

R^{A2} が、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである、本発明1062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1067]

30

R^{A2} が、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである、本発明1062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1068]

R^{A2} がHである、本発明1062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。

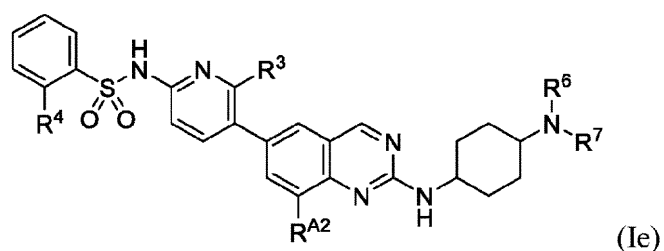
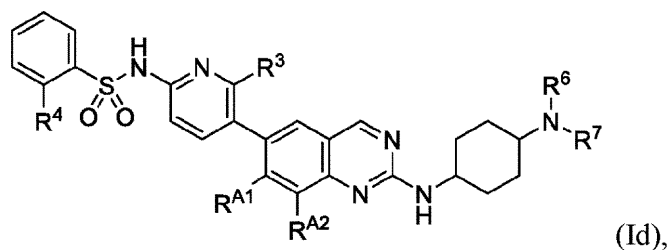
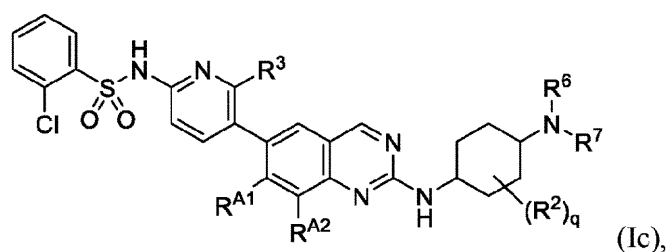
[本発明1069]

R^4 が塩素である、本発明1001～1034および1045～1068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1070]

化合物が、式(Ic)、(Id)、または(Ie)の構造：

40



を有する、本発明1001または本発明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1071]

R^7 が-CH₂-シクロブチルである、本発明1003、1006、1008、および1015~1070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]

q が0である、本発明1001~1071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]

各 R^8 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り、かつ、各 R^9 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る、本発明1001~1072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]

任意選択の置換基が、独立して、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-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、および-S(=O)₂C₁-C₄アルキルより選択される、本発明1001~1073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1075]

任意選択の置換基が、独立して、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH

3)2、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CF₃、-OCH₃、および-OCF₃より選択される、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。

[本発明1076]

任意選択の置換基がない、本発明1001~1073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1077]

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

より選択される、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1078]

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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-エチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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；

2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(シクロブチルメチル)(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)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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；

2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-(メトキシメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドより選択される、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1079]

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-4-メチルピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)ピラジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)フェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-ヒドロキシキナゾリン-6-イル)-3-メチルフェニル)-2-クロロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-3-メチルフェニル)-2-クロロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(2-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリミジン-5-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-3-エチルフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-3-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチルフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-4-

10

20

30

40

50

メチルチアゾール-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルキナゾリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)チアゾール-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(1-(2-(((1r,4r)-4-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)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)イソキサゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-メトキシキナゾリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-プロピルキナゾリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-フルオロピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(3-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

(S)-2-アミノ-N-((1r,4S)-4-((6-(4-((2-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)-3-メチルブタンアミド；

N-((1r,4r)-4-((6-(4-((2-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド；

2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(6-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-2,6

10

20

30

40

50

-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 2-クロロ-N-(6-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナ
 ザリン-6-イル)ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド；
 N-(6-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-5-
 メトキシピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(6-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-4-
 メトキシピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(6-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-5-
 メチルピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナザリン-6-イル)-4-メチルピリ
 ミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 2-クロロ-N-(4-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナ
 ザリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3R,4S)-4-アミノ-3-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリ
 ン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-2-
 フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-2-
 フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 (S)-2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)キナザリン-6-イル)-2-フ
 ルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3R,4R)-4-アミノ-3-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナザリ
 ン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナザリン-6-イル)-2-フルオロフ
 ェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 (S)-2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(2-(ピペリジン-3-イルアミノ)キナザリン-6-イル)フェ
 ニル)ベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3R)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)キナザリン-6-イル)-2-フルオロフ
 ェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3R)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-2-
 フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-イル)-2-
 フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((1R,3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)キナザリン-6-イル)-2-フルオロフ
 ェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-((4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)アミノ)キナザリン-6-イル)-2-フ
 ルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((2r,5r)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)-8-エチルキナザ
 リン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((2r,5r)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)-8-エチルキナザ
 リン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((2s,5s)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)-8-エチルキナザ
 リン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-(((2s,5s)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)キナザリン-6-イ
 ル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-((4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)アミノ)キナザリン-6-イル)-2-フ
 ルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 N-(4-(2-((4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)アミノ)-8-エチルキナザリン-6-
 イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；
 2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)

10

20

30

40

50

キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-4-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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-メチルピラジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-エチルピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド；および

N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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-メトキシピラジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド

より選択される、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1080]

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(3-フルオロ-6-メトキシ-5-(2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1S,2S,4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロシクロヘキシル)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)ベンゼンスルホンアミド；

2,3-ジクロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(6-(2-(((1r,4r)-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)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-メチルベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-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；

2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド；および

10

20

30

40

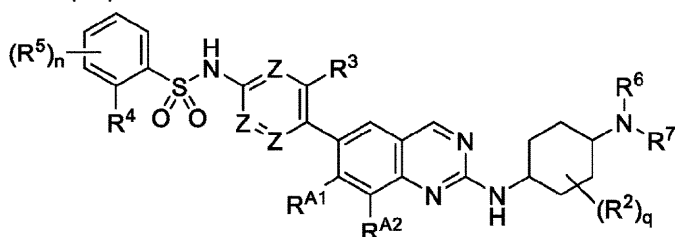
50

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-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

より選択される、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1081]

式(I^{*}) :



式 (I^{*})

を有し、式中、

各Zが独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZがNであり；

各R¹が、独立して、水素、フッ素、塩素またはシアノであり；

R³が、-CN、置換されていてもよいC₁-C₃アルキル、置換されていてもよいC₃-C₄シクロアルキル、置換されていてもよい-O-C₃-C₄シクロアルキル、または置換されていてもよい-O-C₁-C₃アルキルであり；

R⁴が、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；

各R⁵が、独立して、水素、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；

各R²が、独立して、水素、フッ素、-CH₃、または-OHであり；

R⁶が、H、またはC₁-C₃アルキルであり；

R⁷が、置換されていてもよいC₁-C₃アルキル；C₁-C₃フルオロアルキル、C₁-C₃ヘテロアルキル、またはC₃-C₄シクロアルキル-C₁-C₃アルキル (C₃-C₄cycloalkyl-C₁-C₃alkyl) であり；

または、R⁶およびR⁷が、それらが結合されているN原子と一緒に、置換されていてもよい4〜6員環を形成し、環原子の残りは炭素であり；

R^{A1}およびR^{A2}が、各々独立して、H、置換されていてもよいC₁-C₃アルキル、C₁-C₃フルオロアルキル、置換されていてもよいC₁-C₃ヘテロアルキル、または置換されていてもよいC₃-C₄シクロアルキル-C₁-C₃アルキルであり、但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；

nが、0、1、2、3、または4であり；かつ

qが、0、1、2、3、または4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1082]

R^{A1}およびR^{A2}が、各々独立して、H、C₁-C₃フルオロアルキル、C₁-C₃ヘテロアルキル、C₃-C₄シクロアルキル-C₁-C₃アルキル、または置換されていてもよいC₁-C₃アルキルであり、但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではない、本発明1081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1083]

化合物が、式(Ib^{*})の構造：

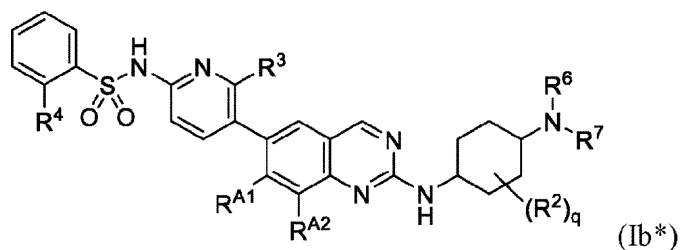
10

20

30

40

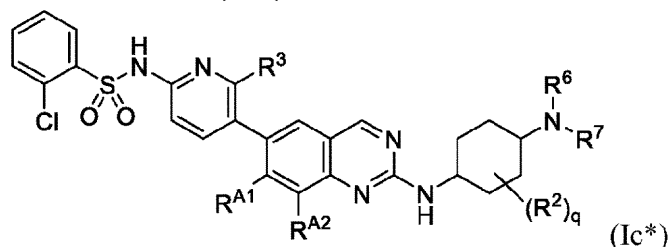
50



を有する、本発明1081または1082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1084]

化合物が、式(Ic*)の構造：



を有する、本発明1081または1082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1085]

R^6 がHまたはメチルであり、かつ、 R^7 がメチル、エチル、 CH_2CF_3 、 CH_2 -シクロプロピル、または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である、本発明1081～1084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1086]

R^6 がメチルであり、かつ、 R^7 がメチル、エチル、 CH_2CF_3 、 CH_2 -シクロプロピル、または $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ である、本発明1081～1084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1087]

R^3 、 R^7 、 R^{A1} 、および R^{A2} のうちの1つまたは複数が置換されていてもよく、ここで、任意選択の置換基が、各々独立して、フッ素、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、および-N(CH₃)₂より選択される、本発明1081～1086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1088]

R^3 、 R^7 、 R^{A1} 、および R^{A2} のうちの1つまたは複数が置換されていてもよく、ここで、任意選択の置換基が、各々独立して、フッ素、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-NH(CH₃)、および-N(CH₃)₂より選択される、本発明1081～1086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1089]

R^7 、 R^{A1} 、および R^{A2} のうちの1つまたは複数がC₁-C₃ヘテロアルキルであり、ここで、C₁-C₃ヘテロアルキル中のヘテロ原子が酸素である、本発明1081～1088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1090]

R^{A1} がHまたはC₁-C₃アルキルである、本発明1081～1089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1091]

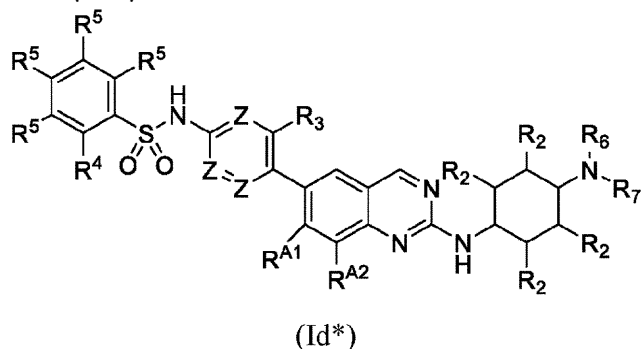
qが0である、本発明1081～1090のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

[本発明1092]

各Zが独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZがNであり；
 各R¹が、独立して、水素、フッ素、塩素またはシアノであり；
 R³が、C₁-C₃アルキルまたは-OC₁-C₃アルキルであり；
 R^{A1}が、水素、またはC₁-C₃アルキルであり；
 R^{A2}が、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃フルオロアルキル、またはC₁-C₃ヘテロアルキルであり；但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；
 R⁴が塩素であり；
 各R⁵が、独立して、水素、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；
 nが、0、1、2、3、または4であり；かつ
 qが0である、本発明1081～1086のいずれかの化合物、その薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物。

10

[本発明1093]

式(Id^{*})：

20

を有する、本発明1001～1022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1094]

R³が、C₁-C₃アルキルまたは-OC₁-C₃アルキルであり；
 R^{A1}が、フッ素、塩素、水素、またはC₁-C₃アルキルであり；
 R^{A2}が、C₁-C₃アルキル、-OC₁-C₃アルキル、水素、C₁-C₃フルオロアルキル、フッ素、塩素であり；
 各Zが独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZがNであり；
 各R⁵が、独立して、水素、塩素、フッ素、またはC₁-C₃アルキルであり；
 R⁴が、塩素またはC₁-C₃アルキル；C₁-C₃ヘテロアルキルであり；但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；
 各R²が、独立して、水素またはフッ素であり；
 R¹が、水素またはフッ素である、本発明1093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1095]

1つのZが窒素である、本発明1093または1094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1096]

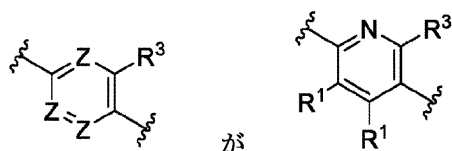
2つのZが窒素である、本発明1093または1094の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

[本発明1097]

3つのZが窒素である、本発明1093または1094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1098]

50



である、本発明1093または1094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1099]

各 R^5 が、独立して、水素、塩素、フッ素、または $-CH_3$ であり；

R^4 が、塩素または $-CH_3$ であり；

R^3 が、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_3$ であり；

RA^1 が、フッ素、塩素、水素、または $-CH_3$ であり；

RA^2 が、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 CF_3 、 CF_2CH_3 、 CH_2OCH_3 またはフッ素であり；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともが水素であるわけではなく；

各 R^2 が、独立して、水素またはフッ素であり；かつ

R^1 が、水素またはフッ素である、本発明1093～1098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1100]

各 R^5 が水素であり；

R^4 が塩素であり；

各 R^2 が水素であり；かつ

R^1 が水素である、本発明1093～1099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1101]

本発明1001～1100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、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む、薬学的組成物。

[本発明1102]

変化したIRE1シグナル伝達に関連する疾患を処置または疾患の影響を改善するための方法であって、本発明1001～1100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1101の薬学的組成物をその必要がある対象へ投与する段階を含む、方法。

[本発明1103]

疾患ががんである、本発明1102の方法。

[本発明1104]

がんが固形がんまたは血液がんである、本発明1103の方法。

[本発明1105]

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1104の方法。

[本発明1106]

乳がんがトリプルネガティブ乳がん(TNBC)である、本発明1105の方法。

[本発明1107]

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1104の方法。

[本発明1108]

医薬としての使用のための、本発明1001～1100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1101の薬学的組成物。

[本発明1109]

がんの処置における使用のための、本発明1001～1100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1101の薬学的組成物。

【0012】

図面の簡単な説明

本発明の新規の特徴は添付の特許請求の範囲に特に記載される。本発明の特徴および利

10

20

30

40

50

点のよりよい理解は、本発明の原理が利用される例示的な態様を記載する下記の詳細な説明、および添付の図面を参照することによって得られるだろう。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】IRE1aのドメイン構造の実例図を示す。シグナルペプチド(P)、および膜貫通(TM)領域を示す。

【図2】酵母(ScIre1)、ヒト(HsIre1)、マウス(MmIre1)、およびラット(RnIRE1)由来の、C末端ハーフIRE1オルソログの実例アライメントを示す。星は、キナーゼドメイン二量体インターフェース残基を示す。丸は、キナーゼエクステンションヌクレアーゼ(KEN)ドメイン二量体インターフェース残基を示す。三角は、推定ヌクレアーゼ活性部位残基を示す。

10

【図3】図3Aは、静脈内(IV)、経口(PO)、および腹腔内(IP)投薬後の、本開示の化合物Aの平均血漿中濃度の比較を表す。図3Bは、静脈内(IV)、経口(PO)、および腹腔内(IP)投薬後の、本開示の化合物Cの平均血漿中濃度の比較を表す。

【図4】図4Aは、静脈内(IV)、経口(PO)、および腹腔内(IP)投薬後の本開示の化合物Bの平均血漿中濃度の比較を表す。図4Bは、静脈内(IV)、経口(PO)、および腹腔内(IP)投薬後の本開示の化合物Dの平均血漿中濃度の比較を表す。

【図5】対照、化合物B、化合物Cまたは化合物Dでの処置後の、脾臓組織（上部プロット）および唾液組織（下部プロット）中の遺伝子発現解析のプロットを表す。

【図6】図6Aは、ストレス誘導後に化合物Aまたは化合物Cで処理された293T細胞中のXBP1スプライシング事象発生の薬物動態アッセイ由来のプロットを表す。図6Bは、ストレス誘導後に化合物Bまたは化合物Dで処理された293T細胞中のXBP1スプライシング事象発生の薬物動態アッセイ由来のプロットを表す。

20

【図7】FACSによって単離され、遺伝子発現についてアッセイされた、化合物Cで処理された転移性卵巣腫瘍細胞、樹状細胞(DC)、およびCD4+ T細胞のプロットを表す。

【図8】ツニカマイシン処理され、任意で化合物C処理された293T細胞由来の溶解物のイムノプロット分析を表す。細胞を、IRE1a、リン酸化IRE1a、XBP1、およびTBPについて染色した。

【図9】FACSによって単離され、遺伝子発現についてアッセイされた、化合物Dで処理された転移性卵巣腫瘍細胞および樹状細胞(DC)のプロットを表す。

30

【発明を実施するための形態】

【0014】

詳細な説明

用語

特に明記しない限り、本出願において使用される以下の用語は、下記に与えられる定義を有する。用語「含む(including)」ならびに他の形態、例えば、「含む(include)」、「含む(includes)」、および「含まれる(included)」の使用は、限定的ではない。本明細書において使用されるセクションの見出しは、体系化の目的のために過ぎず、記載される事項を限定するとは解釈されない。

【0015】

本明細書においておよび添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「1つの(a)」、「1つの(and)」、および「その(the)」は、文脈において特に明確に指定されない限り、複数の指示物を含む。従って、例えば、「剤(an agent)」への言及は、複数のそのような剤を含み、「細胞(the cell)」への言及は、1つ以上の細胞（または複数の細胞）および当業者に公知のその等価物への言及を含むなどである。分子量のような物理的性質、または化学式のような化学的性質について範囲が本明細書において使用される場合、範囲およびその中の特定の態様の全ての組み合わせおよびサブコンビネーションが含まれるように意図される。用語「約」は、数値または数値範囲を参照する場合、参照される数値または数値範囲は、実験変動性内（または統計的実験誤差内）の近似値であり、従って、数値または数値範囲は、指定される数値または数値範囲の1%~15%間で変動

40

50

し得ることを意味する。用語「含む (comprising)」（および「含む (comprise)」もしくは「含む (comprises)」または「有する (having)」または「包含する (including)」のような関連する用語）は、他の特定の態様において、例えば、本明細書に記載される、任意の物質の合成物、組成物、方法、またはプロセスなどの態様が、記載される特徴「からなる」または「から本質的になる」場合があることを除外するようには意図されない。

【0016】

定義

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される場合、反対であるように指定されない限り、以下の用語は下記に示される意味を有する。

【0017】

「アミノ」は-NH₂基を指す。

【0018】

「シアノ」は-CN基を指す。

【0019】

「ニトロ」は-NO₂基を指す。

【0020】

「オキサ」は-O-基を指す。

【0021】

「オキソ」は=O基を指す。

【0022】

「チオキソ」は=S基を指す。

【0023】

「イミノ」は=N-H基を指す。

【0024】

「オキシモ」は=N-OH基を指す。

【0025】

本明細書において使用される場合、C₁-C_xは、C₁-C₂、C₁-C₃ . . . C₁-C_xを含む。ほんの一例として、「C₁-C₄」と指定される基は、部分中に1~4個の炭素原子があること、即ち、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子または4個の炭素原子を含有する基を示す。従って、ほんの一例として、「C₁-C₄アルキル」は、アルキル基中に1~4個の炭素原子があることを示し、即ち、アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、およびt-ブチルの中より選択される。

【0026】

「アルキル」基は脂肪族炭化水素基を指す。アルキル基は分岐鎖または直鎖である。特に断りのない限り、「アルキル」基は、1~10個の炭素原子、即ち、C₁-C₁₀アルキル、好ましくは1~6個の炭素原子を有する。それが本明細書において現れる場合は常に、「1~10」のような数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し；例えば、「1~10個の炭素原子」は、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子、4個の炭素原子、5個の炭素原子、6個の炭素原子など、10個を含むそれ以下の炭素原子からなることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の出現も包含する。いくつかの態様において、アルキルはC₁-C₆アルキルである。一局面において、アルキルは、メチル、エチル、プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、またはt-ブチルである。典型的なアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、第三級ブチル、ペンチル、ネオペンチル、またはヘキシルが挙げられるが、決してこれらに限定されない。アルキルは、アルケニル（1つまたは複数の炭素-炭素二重結合）およびアルキニル（1つまたは複数の炭素-炭素三重結合）を含む。

【0027】

「アルキレン」基は二価アルキル基を指す。上述の一価アルキル基のいずれも、アルキ

10

20

30

40

50

ルから水素原子を取り除くことによるアルキレンであってもよい。特に断りのない限り、アルキレンはC₁-C₆アルキレンである。他の態様において、アルキレンはC₁-C₄アルキレンである。ある態様において、アルキレンは1~4個の炭素原子を含む（例えば、C₁-C₄アルキレン）。他の態様において、アルキレンは1~3個の炭素原子を含む（例えば、C₁-C₃アルキレン）。他の態様において、アルキレンは1~2個の炭素原子を含む（例えば、C₁-C₂アルキレン）。他の態様において、アルキレンは1個の炭素原子を含む（例えば、C₁アルキレン）。他の態様において、アルキレンは2個の炭素原子を含む（例えば、C₂アルキレン）。他の態様において、アルキレンは2~4個の炭素原子を含む（例えば、C₂-C₄アルキレン）。典型的なアルキレン基としては、-CH₂-、-CH(CH₃)-、-C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH(CH₃)-、-CH₂C(CH₃)₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂CH₂-などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0028】

「アルコキシ」基は(アルキル)O-基を指し、ここで、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【0029】

用語「芳香族」は、4n+2個のπ電子を含有する非局在化π電子系を有する平面環を指し、ここで、nは整数である。用語「芳香族」は、炭素環式アリール（「アリール」、例えば、フェニル）および複素環式アリール（または「ヘテロアリール」もしくは「ヘテロ芳香族」）基（例えば、ピリジン）の両方を含む。用語は、単環式または縮合環多環式（即ち、隣接する炭素原子対を共有する環）基を含む。

20

【0030】

用語「炭素環式」または「炭素環」は、環の骨格を形成する原子が全て炭素原子である環または環系を指す。用語は、従って、炭素とは異なる少なくとも1つの原子を環骨格が含有する「複素環式」環または「複素環」と炭素環式とを区別する。いくつかの態様において、二環式炭素環の2つの環のうちの少なくとも1つが芳香族である。いくつかの態様において、二環式炭素環の両方の環が芳香族である。炭素環はシクロアルキルおよびアリールを含む。

【0031】

本明細書において使用される場合、用語「アリール」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を指す。一局面において、アリールはフェニルまたはナフチルである。いくつかの態様において、アリールはフェニルである。特に断りのない限り、アリールはC₆-C₁₀アリールである。構造に依存して、アリール基は、モノ基またはジ基（即ち、アリーレン基）である。

30

【0032】

用語「シクロアルキル」は、単環式または多環式脂肪族、非芳香族基を指し、ここで、環を形成する原子（即ち、骨格原子）の各々は炭素原子である。いくつかの態様において、シクロアルキルはスピロ環化合物または架橋化合物である。いくつかの態様において、シクロアルキルは、芳香環と任意で縮合され、結合点は、芳香環炭素原子ではない炭素にある。特に断りのない限り、シクロアルキル基は、3~10個の環原子、好ましくは3~6個の環原子を有する。いくつかの態様において、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、スピロ[2.2]ペンチル、ノルボルニルおよびビスシクロ[1.1.1]ペンチルの中より選択される。いくつかの態様において、シクロアルキルはC₃-C₆シクロアルキルである。いくつかの態様において、シクロアルキルは単環式シクロアルキルである。単環式シクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキルとしては、例えば、アダマンチル、ノルボルニル（即ち、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル、デカリニル、7,7-ジメチル-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

40

【0033】

50

用語「シクロアルキルアルキル」は、式- R_bR_d の部分进行指し、式中、 R_b は、本明細書に定義されるようなアルキレン基であり、 R_d は、本明細書に定義されるようなシクロアルキル部分である。いくつかの態様において、シクロアルキルアルキル部分は、 C_3 - C_{10} シクロアルキルアルキル部分である。そのような場合、 C_3 - C_{10} シクロアルキルアルキルは、 C_3 - C_{10} シクロアルキル基を含む。いくつかの態様において、シクロアルキルアルキル部分は、 C_3 - C_6 シクロアルキルアルキル部分である。そのような場合、 C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルは、 C_3 - C_6 シクロアルキル基を含む。

【0034】

用語「ハロ」または、代わりに、「ハロゲン」または「ハロゲン化物」は、フルオロ、クロロ、ブromoまたはヨードを意味する。いくつかの態様において、ハロは、フルオロ、クロロ、またはブromoである。

【0035】

用語「ハロアルキル」は、1つまたは複数の水素原子がハロゲン原子によって置き換えられているアルキルを指す。一局面において、フルオロアルキルは C_1 - C_6 フルオロアルキルである。

【0036】

用語「フルオロアルキル」は、1つまたは複数の水素原子がフッ素原子によって置き換えられているアルキルを指す。一局面において、フルオロアルキルは C_1 - C_6 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、フルオロアルキルは、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、2,2,2-トリフルオロエチル、1-フルオロメチル-2-フルオロエチルなどより選択される。

【0037】

用語「ヘテロアルキル」は、特に明記しない限り、少なくとも1つの炭素原子ならびに少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、O、N（例えば、-NH-、-N(アルキル)-）、P、Si、S、およびSeを含む直鎖または分岐鎖アルキル基を指す。いくつかの態様において、1つまたは複数のヘテロ原子は酸化され得る。ヘテロ原子は、アルキル部分内部に（例えば、-CH₂-O-CH₂-）；分子の残りとの連結点に（例えば、-S(=O)₂CH(CH₃)CH₂-）；またはその組み合わせに（例えば、-NHCH₂CH₂S(=O)₂CH₂-）配置され得る。一局面において、ヘテロアルキルは C_1 - C_6 ヘテロアルキルである。

【0038】

本明細書において使用される場合、用語「ヘテロ原子」は、炭素または水素以外の任意の元素の原子を指す。特に断りのない限り、ヘテロ原子は、窒素、酸素、または硫黄である。いくつかの態様において、ヘテロ原子は窒素または酸素である。いくつかの態様において、ヘテロ原子は窒素である。

【0039】

用語「複素環」または「複素環式」は、環中に1~4個のヘテロ原子を含有する芳香族複素環（ヘテロアリアルとしても公知）およびヘテロシクロアルキル環（ヘテロ脂環式基としても公知）を指し、ここで、環中の各ヘテロ原子はO、SおよびNより選択され、ここで、各複素環式基は、2~10個の炭素原子と1~4個のヘテロ原子とを含むその環系中に3~14個の原子を含み、但し、いずれの環も2つの隣接するOまたはS原子を含有しない。いくつかの態様において、複素環は、単環式、二環式、多環式、スピロ環または架橋化合物である。非芳香族複素環式基（ヘテロシクロアルキルとしても公知）は、その環系中に3~10個の原子を有する環を含み、芳香族複素環式基は、その環系中に5~10個の原子を有する環を含む。複素環式基としてはベンゾ縮合環系が挙げられる。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、オキサゾリジノニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオキサニル、ピペラジニル、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピロリン-2-イル、ピロリン-3-イル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-

10

20

30

40

50

ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、インドリン-2-オニル、イソインドリン-1-オニル、イソインドリン-1,3-ジオニル、3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オニル、3,4-ジヒドロキノリン-2(1H)-オニル、イソインドリン-1,3-ジチオニル、ベンゾ[d]オキサゾール-2(3H)-オニル、1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オニル、ベンゾ[d]チアゾール-2(3H)-オニル、およびキノリジニルである。芳香族複素環式基の例は、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。前述の基は、可能である場合はC結合（もしくはC連結）またはN結合のいずれかである。例えば、ピロールに由来する基としては、ピロール-1-イル(N結合)またはピロール-3-イル(C結合)の両方が挙げられる。さらに、イミダゾールに由来する基としては、イミダゾール-1-イルもしくはイミダゾール-3-イル（両方ともN結合）またはイミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イルもしくはイミダゾール-5-イル（全てC結合）が挙げられる。複素環式基はベンゾ縮合環系を含む。非芳香族複素環は、1つまたは2つのオキソ(=O)部分で置換されているもよい；例えば、ピロリジン-2-オン。いくつかの態様において、二環式複素環の2つの環のうちの少なくとも1つが芳香族である。いくつかの態様において、二環式複素環の両方の環が芳香族である。

【0040】

用語「ヘテロアリアル」または、代わりに、「ヘテロ芳香族」は、窒素、酸素および硫黄より選択される1つまたは複数の環ヘテロ原子を含むアリアル基を指す。ヘテロアリアル基の例示的な例としては、単環式ヘテロアリアルおよび二環式(bicyclic)ヘテロアリアルが挙げられる。単環式ヘテロアリアルとしては、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、トリアジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、およびフラザニルが挙げられる。二環式ヘテロアリアルとしては、インドリジン、インドール、ベンゾフラン、ベンゾチオフエン、インダゾール、ベンゾイミダゾール、プリン、キノリジン、キノリン、イソキノリン、シンノリン、フタラジン、キナゾリン、キノキサリン、1,8-ナフチリジン、およびプテリジンが挙げられる。いくつかの態様において、ヘテロアリアルは、環中に0~4個のN原子を含有する。いくつかの態様において、ヘテロアリアルは、環中に1~4個のN原子を含有する。いくつかの態様において、ヘテロアリアルは、環中に0~4個のN原子、0~1個のO原子、および0~1個のS原子を含有する。いくつかの態様において、ヘテロアリアルは、環中に1~4個のN原子、0~1個のO原子、および0~1個のS原子を含有する。いくつかの態様において、ヘテロアリアルはC₁-C₉ヘテロアリアルである。いくつかの態様において、単環式ヘテロアリアルはC₁-C₅ヘテロアリアルである。いくつかの態様において、単環式ヘテロアリアルは5員または6員のヘテロアリアルである。いくつかの態様において、二環式ヘテロアリアルはC₆-C₉ヘテロアリアルである。

【0041】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロ脂環式」基は、窒素、酸素および硫黄より選択される少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルはスピロ環化合物または架橋化合物である。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、アリアルまたはヘテロアリアルと縮合される。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、オキサゾリジノニル、ピロリジニル、

テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピペリジン-2-オニル、ピロリジン-2,5-ジチオニル、ピロリジン-2,5-ジオニル、ピロリジノニル、イミダゾリジニル、イミダゾリジン-2-オニル、またはチアゾリジン-2-オニルである。ヘテロ脂環式という用語はまた、単糖類、二糖類およびオリゴ糖類を含むがこれらに限定されない、炭水化物の全ての環形態を含む。一局面において、ヘテロシクロアルキルは、 C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキルである。別の局面において、ヘテロシクロアルキルは、 C_4 - C_{10} ヘテロシクロアルキルである。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、環中に0~2個のN原子を含有する。いくつかの態様において、ヘテロシクロアルキルは、環中に0~2個のN原子、0~2個のO原子および0~1個のS原子を含有する。

10

【0042】

用語「結合」または「単結合」は、2つの原子間の、または、結合によって連結される原子がより大きなサブ構造の一部であると見なされる場合は2つの部分間の、化学結合を指す。一局面において、本明細書に記載される基が結合である場合、参照される基は存在せず、それによって、残りの特定される基間で結合が形成されることを可能にする。

【0043】

用語「部分」は、分子の特定のセグメントまたは官能基を指す。化学的部分は、しばしば、分子中に埋め込まれたまたは分子へ付加された化学的エンティティーと認識される。

【0044】

用語「置換されていてもよい」または「置換された」は、参照される基が、重水素、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(アルキル)、-CH₂N(アルキル)₂、-N(アルキル)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂アルキル、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(アルキル)、-C(=O)N(アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(アルキル)、-S(=O)₂N(アルキル)₂、アルキル、シクロアルキル、フルオロアルキル、ヘテロアルキル、アルコキシ、フルオロアルコキシ、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、およびアリールスルホンより個々にかつ独立して選択される1つまたは複数の追加の基で置換されていてもよいことを意味する。いくつかの他の態様において、任意選択の置換基は、独立して、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-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、および-S(=O)₂C₁-C₄アルキルより選択される。いくつかの態様において、任意選択の置換基は、独立して、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-OH、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-CH₃、-CH₂CH₃、-CH₂NH₂、-CF₃、-OCH₃、および-OCF₃より選択される。いくつかの態様において、置換される基は、前述の基の1つまたは2つで置換される。いくつかの態様において、脂肪族炭素原子（非環式または環式）上の任意選択の置換基はオキソ(=O)を含む。

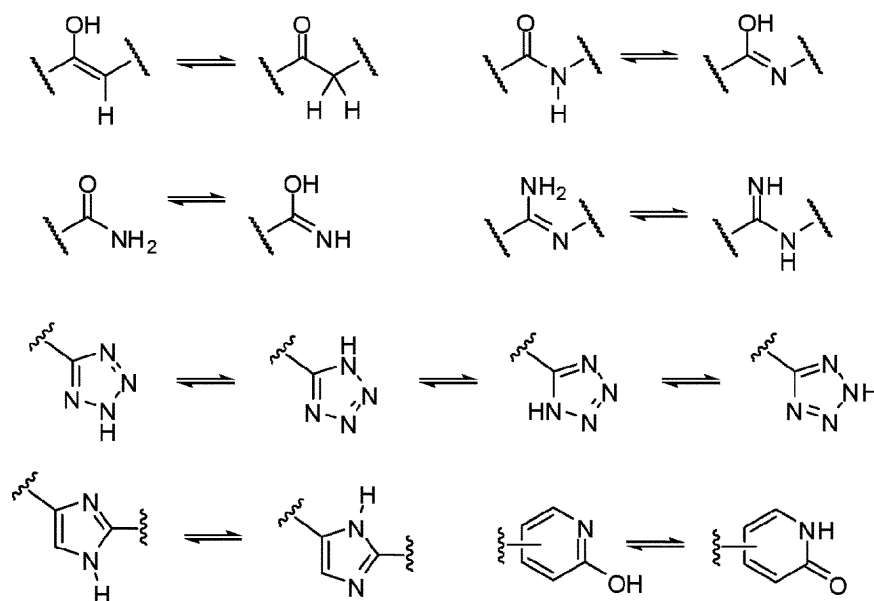
20

30

【0045】

「互変異性体」は、分子の一方の原子から同じ分子の別の原子へのプロトン移動が可能である分子を指す。本明細書に提示される化合物は、ある態様において、互変異性体として存在し得る。互変異性化が可能である状況において、互変異性体の化学平衡が存在するであろう。互変異性体の正確な比率は、物理的状态、温度、溶媒、およびpHを含む、いくつかの因子に依存する。互変異性平衡のいくつかの例として以下が挙げられる。

40



【 0 0 4 6 】

「任意選択の」または「任意で」は、続いて記載されるが生じても生じなくてもよく、記載が、事象または状況が生じる場合および生じない場合を含むことを意味する。例えば、「置換されていてもよいアリール」は、アリール基が置換されていても置換されていなくてもよく、記載が、置換されたアリール基および置換を有さないアリール基の両方を含むことを意味する。

【 0 0 4 7 】

「薬学的に許容される塩」は酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載されるピラゾール化合物のいずれか1つの薬学的に許容される塩は、あらゆる薬学的に適切な塩形態を包含するように意図される。本明細書に記載される化合物の好ましい薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸付加塩および薬学的に許容される塩基付加塩である。

【 0 0 4 8 】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、生物学的にまたはその他の点で不適切ではなく、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などのような無機酸を用いて形成される、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。脂肪族モノ-およびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオン酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などのような有機酸を用いて形成される塩も含まれ、これらとしては、例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などが挙げられる。例示的な塩としては、従って、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。アルギン酸塩、グルコン酸塩、およびガラクトuron酸塩のような、アミノ酸の塩も意図される（例えば、Berge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66: 1- 19 (1997)を参照のこと）。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者によく知られている方法および技術に従って遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接

触させて塩を生成することによって調製され得る。

【0049】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物学的にまたはその他の点で不適切ではない、遊離酸の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製される。薬学的に許容される塩基付加塩は、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属または有機アミンのような、金属またはアミンを用いて形成され得る。無機塩基に由来する塩としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが挙げられるが、これらに限定されない。有機塩基に由来する塩としては、第一級、第二級、および第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環状アミンならびに塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、N-メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられるが、これらに限定されない。Bergeらの上記を参照のこと。

10

【0050】

「プロドラッグ」は、生理的条件下でまたは加溶媒分解によって、本明細書に記載される生物活性化合物へ変換され得る化合物を示すように意図される。従って、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容される生物活性化合物の前駆体を指す。プロドラッグは、対象へ投与される際には不活性であり得るが、例えば、加水分解によって、インビボで活性化合物へ変換される。プロドラッグ化合物は、しばしば、哺乳類生物において可溶性、組織適合性または遅延放出という利点を提供する（例えば、Bundgard, H., *Design of Prodrugs* (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam)を参照のこと）。

20

【0051】

プロドラッグの議論は、Higuchi, T., et al., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," A.C.S. Symposium Series, Vol. 14, および *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987に提供されている。

30

【0052】

用語「プロドラッグ」はまた、そのようなプロドラッグが哺乳類対象へ投与されるとインビボで活性化合物を放出する、任意の共有結合された担体を含むように意図される。本明細書に記載されるような、活性化合物のプロドラッグは、型通りの操作においてまたはインビボでのいずれかで、修飾物が親活性化合物へと切断されるように、活性化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製され得る。プロドラッグは、活性化合物のプロドラッグが哺乳類対象へ投与されると、切断されて、それぞれ、遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基を形成する任意の基へヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基が結合されている化合物を含む。プロドラッグの例としては、活性化合物中のアルコールまたはアミン官能基の、酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0053】

製剤、組成物または成分に関して、用語「許容される」は、本明細書において使用される場合、処置される対象の全体的な健康に対して持続性の有害効果を有さないことを意味する。

【0054】

用語「調節する」は、本明細書において使用される場合、ほんの一例として、標的の活性を増強すること、標的の活性を阻害すること、標的の活性を制限すること、または標的の活性を延長することを含む、標的の活性を変更するように直接または間接的に標的と相

50

相互作用することを意味する。

【0055】

用語「調節因子」は、本明細書において使用される場合、直接または間接的に標的と相互作用する分子を指す。相互作用としては、アゴニスト、部分アゴニスト、インバースアゴニスト、アンタゴニスト、ディグレーダー、またはその組み合わせの相互作用が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様において、調節因子はアゴニストである。

【0056】

用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、本明細書において使用される場合、所望の生物学的作用部位への化合物または組成物の送達を可能にするために使用され得る方法を指す。これらの方法としては、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、血管内または注入を含む）、局所および直腸投与が挙げられるが、これらに限定されない。当業者は、本明細書に記載される化合物および方法で用いられ得る投与技術をよく知っている。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物および組成物を経口投与する。

10

【0057】

用語「同時投与」などは、本明細書において使用される場合、一人の患者への選択された治療剤の投与を包含するように意味され、剤が、同じもしくは異なる投与経路によって、または同じもしくは異なる時間で投与される処置レジメンを含むように意図される。

【0058】

用語「有効量」または「治療有効量」は、本明細書において使用される場合、処置される疾患または状態の症状の1つまたは複数がある程度まで軽減する、投与される剤または化合物の十分な量を指す。結果は、疾患の徴候、症状、もしくは原因の減少および／もしくは緩和、または生物システムの任意の他の所望の変化を含む。例えば、治療的使用についての「有効量」は、疾患症状の臨床的に有意な減少を提供するために必要とされる本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々のケースにおける適切な「有効」量は、用量漸増研究のような、技術を使用して任意で決定される。

20

【0059】

用語「増強する」または「増強すること」は、本明細書において使用される場合、所望の効果を効能または期間のいずれかにおいて増加または延長することを意味する。従って、治療剤の効果を増強することに関して、用語「増強する」は、システムに対する他の治療剤の効果を、効能または期間のいずれかにおいて、増加または延長する能力を指す。「増強有効量」は、本明細書において使用される場合、所望のシステムにおける別の治療剤の効果を増強するために適切な量を指す。

30

【0060】

用語「薬学的組み合わせ」は、本明細書において使用される場合、2つ以上の有効成分を混合するまたは組み合わせることから生じる生成物を意味し、有効成分の、固定の組み合わせおよび非固定の組み合わせの両方を含む。用語「固定の組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、および共薬剤を、単一のエンティティーまたは投薬量の形態で同時に患者へ両方とも投与することを意味する。用語「非固定の組み合わせ」は、有効成分、例えば、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、および共薬剤を、同時に、同時期に、または特定の介在時間制限を伴わずに連続して別個のエンティティーとして患者へ投与することを意味し、ここで、そのような投与は患者の体内において2つの化合物の有効レベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば、3つ以上の有効成分の投与にも当てはまる。

40

【0061】

用語「キット」および「製造物品」は同意語として使用される。

【0062】

用語「対象」または「患者」は哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、哺乳綱の任意のメンバー：ヒト、非ヒト霊長動物、例えば、チンパンジー、および他の類人猿およびサル種；家畜、例えば、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ；飼育動物、例えば、ウサギ

50

、イヌ、およびネコ；実験動物、例えば、げっ歯動物、例えば、ラット、マウス、およびモルモットなどが挙げられるが、これらに限定されない。一局面において、哺乳動物はヒトである。

【0063】

本明細書において使用される場合、「処置」または「処置する」または「緩和する」または「改善する」は、本明細書において交換可能に使用される。これらの用語は、治療的利益および／または予防的利益を含むがこれらに限定されない有利なまたは所望の結果を得るためのアプローチを指す。「治療的利益」によって、処置される基礎障害の根絶または改善が意味される。さらに、治療的利益は、基礎障害に関連する生理的症状のうちの1つまたは複数の根絶または改善で達成され、その結果、患者が依然として基礎障害に罹患している場合があるにもかかわらず、患者において好転が観察される。予防的利益について、組成物は、特定の疾患を発症する危険性がある患者へ、または疾患の生理的症状のうちの1つまたは複数を経験する患者へ、たとえこの疾患の診断がなされていない場合があったとしても、投与され得る。

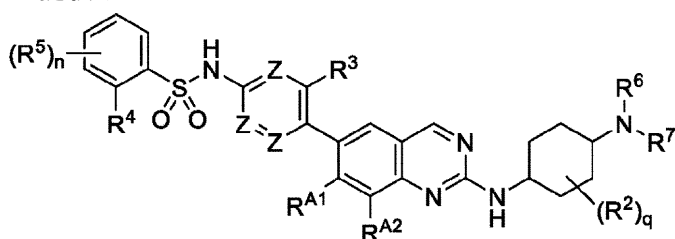
【0064】

化合物

その薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される溶媒和物を含む、本明細書に記載される化合物は、直接または間接的に、IRE1媒介シグナル伝達を調節する。

【0065】

一局面において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する：



式 (I)

式中、

各Zは独立してNまたは CR^1 であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；

各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-NR^8C(=O)OR^9$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 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；

R^3 は、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい O - C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい O - C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 ヘテロシクロアルキル、置換されていてもよい O - C_3 - C_6 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；

R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルであり；

各 R^5 は、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-N(R^8)_2$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい

もよい C_2-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 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^9$ 、 $-S(=O)_2R^9$ 、 $-S(=O)_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8S(=O)_2R^9$ 、 $-C(=O)R^9$ 、 $-OC(=O)R^9$ 、 $-C(=O)OR^8$ 、 $-OC(=O)OR^9$ 、 $-N(R^8)_2$ 、 $-OC(=O)N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(=O)R^9$ 、 $-NR^8C(=O)OR^9$ 、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 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；

R^6 は、H、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルアルキル、置換されていてもよい C_2-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；

R^7 は、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルアルキル、置換されていてもよい C_2-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；

または、 R^6 および R^7 は、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各 R^8 は、独立して、H、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2-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；

または、2つの R^8 は、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各 R^9 は、独立して、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_2-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；

RA^1 および RA^2 は、各々独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 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；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともがHであるわけではなく；

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

qは、0、1、2、3、または4である。

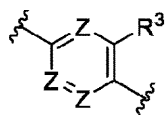
【0066】

第2局面において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、式中、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、nおよびqは、前述の段落において提供される通りであり： R^6 は、H、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキル、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルアルキル、置換されていてもよい C_2-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；かつ、 R^7 は、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルアルキルであるか、または R^7 は、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ である。 R^7 は、例えば、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ であり得る。代わりに、 R^7 は、例えば、置換されていてもよい C_3-C_6 シクロアルキルアルキルまたは $-CH_2$ -シクロブチルであり得る。 R^6 は、例えば、水素、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロ

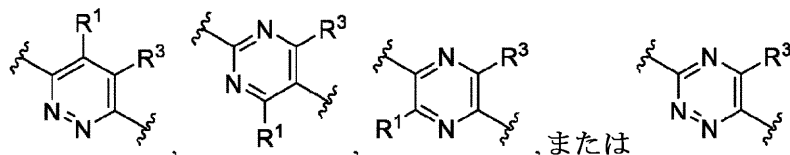
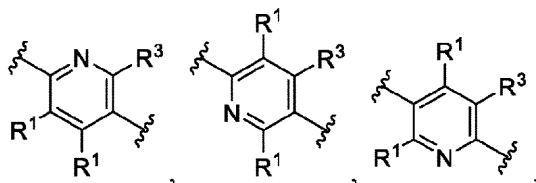
アルキル、置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル (C₃-C₆cycloalkyl)、または置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキルアルキルであり得る。代わりに、R⁶は、例えば、置換されていてもよいC₁-C₄アルキル、置換されていてもよいC₁-C₄ヘテロアルキル、置換されていてもよいC₁-C₄フルオロアルキル、置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキル、または置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキルアルキルであり得る。代わりに、R⁶は、例えば、メチルであり得る。

【0067】

いくつかの態様において、



は

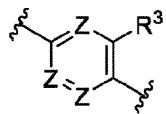


,または

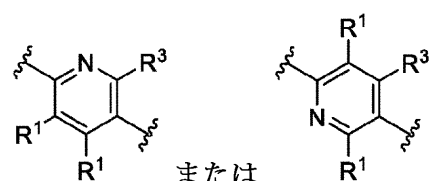
である。そのような態様において、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{A1}、R^{A2}、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0068】

いくつかの態様において、



は

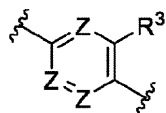


または

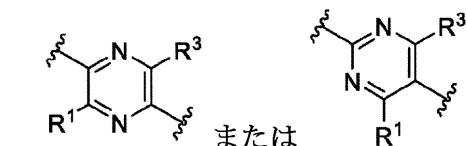
である。そのような態様において、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{A1}、R^{A2}、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0069】

いくつかの態様において、



は

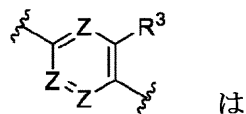


または

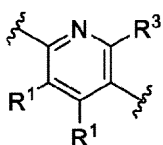
である。そのような態様において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0070】

いくつかの態様において、



は



10

である。そのような態様において、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0071】

いくつかの態様において、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

20

【0072】

いくつかの態様において、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

30

【0073】

いくつかの態様において、各 R^1 は独立してHである。いくつかの態様において、各 R^1 は独立してハロゲンである。いくつかの態様において、各 R^1 は独立して $-\text{CN}$ である。いくつかの態様において、各 R^1 は独立して $-\text{OR}^8$ である。いくつかの態様において、各 R^1 は、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、各 R^1 は、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、各 R^1 は、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。全てのそのような態様において、 Z 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

40

【0074】

いくつかの態様において、 R^3 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい $\text{O}-\text{C}_3-\text{C}_6$ シクロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わ

50

せで定義される通りであり得る。

【0075】

いくつかの態様において、 R^3 は、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0076】

いくつかの態様において、 R^3 は $-CN$ である。いくつかの態様において、 R^3 は $-OR^8$ である。いくつかの態様において、 R^3 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^3 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、 R^3 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^3 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。いくつかの態様において、 R^3 は、置換されていてもよい O - C_3 - C_6 シクロアルキルである。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0077】

いくつかの態様において、 R^8 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。いくつかの態様において、 R^8 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^8 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^8 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、 R^8 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0078】

いくつかの態様において、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0079】

いくつかの態様において、 R^4 は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0080】

いくつかの態様において、 R^4 は、ハロゲン、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0081】

いくつかの態様において、 R^4 はハロゲンである。いくつかの態様において、 R^4 は、 $-Cl$

、-Br、-F、または-Iである。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0082】

いくつかの態様において、 R^4 は-OR⁸である。いくつかの態様において、 R^8 は、H、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。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

10

【0083】

いくつかの態様において、 R^4 は、置換されていてもよいC₁-C₄アルキルである。いくつかの態様において、 R^4 は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0084】

いくつかの態様において、 R^4 は、置換されていてもよいC₁-C₄フルオロアルキルである。いくつかの態様において、 R^4 は、-CF₃、-CF₂CH₃、または-CH₂CF₃である。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

20

【0085】

いくつかの態様において、 R^5 は、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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。そのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

30

【0086】

いくつかの態様において、 R^5 はHである。いくつかの態様において、 R^5 はハロゲンである。いくつかの態様において、 R^5 は、-Cl、-Br、-F、または-Iである。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0087】

いくつかの態様において、 R^5 は-OR⁸である。いくつかの態様において、 R^8 は、H、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。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

40

【0088】

いくつかの態様において、 R^5 は、置換されていてもよいC₁-C₄アルキルである。いくつかの態様において、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細

50

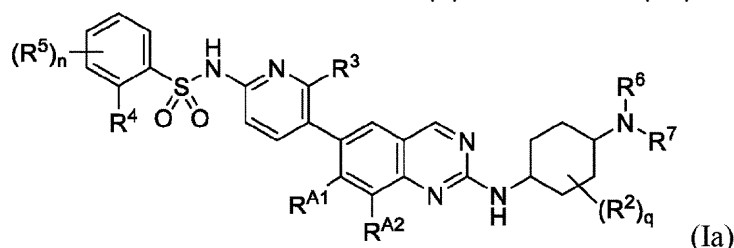
書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0089】

いくつかの態様において、 R^5 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、または $-CH_2CF_3$ である。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、またはそれらの置換基について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

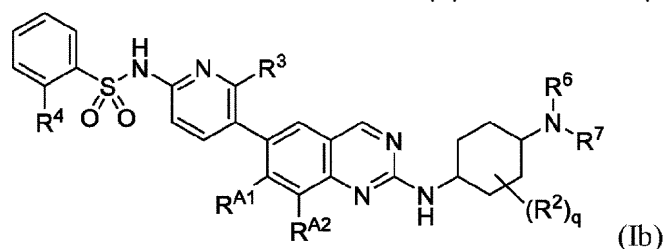
【0090】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は式(Ia)の構造を有する。



【0091】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は式(Ib)の構造を有する。



【0092】

いくつかの態様において、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0093】

いくつかの態様において、 q は、0、1、2、または3である。いくつかの態様において、 q は、0、1、または2である。いくつかの態様において、 q は0である。いくつかの態様において、 q は1である。いくつかの態様において、 q は2である。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、および n は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0094】

いくつかの態様において、 R^6 は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、 RA^2 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

得る。

【0095】

いくつかの態様において、 R^6 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^6 はメチルである。いくつかの態様において、 R^6 はエチルである。いくつかの態様において、 R^6 はプロピルである。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0096】

いくつかの態様において、 R^6 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^6 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、 R^6 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。いくつかの態様において、 R^6 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである。いくつかの態様において、 R^6 はHである。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0097】

いくつかの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0098】

いくつかの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。いくつかの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである。いくつかの態様において、 R^7 は、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ の群より選択される。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0099】

いくつかの態様において、 R^{A1} は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。そのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0100】

いくつかの態様において、 R^{A1} はHである。いくつかの態様において、 R^{A1} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^{A1} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^{A1} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。全てのそのような態様において、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A2} 、 n および q は、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0101】

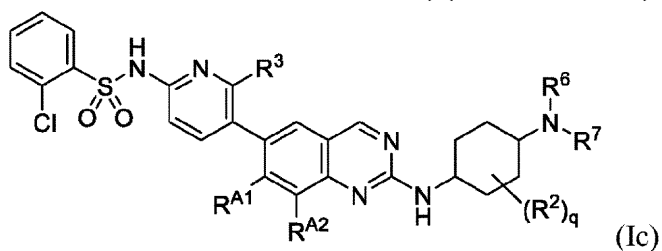
いくつかの態様において、 R^{A2} は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。そのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0102】

いくつかの態様において、 R^{A2} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。いくつかの態様において、 R^{A2} は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。いくつかの態様において、 R^{A2} はエチルである。いくつかの態様において、 R^{A2} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。いくつかの態様において、 R^{A2} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。いくつかの態様において、 R^{A2} はHである。全てのそのような態様において、Z、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{A1} 、nおよびqは、式(I)について上記に定義される通りであり得、または本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

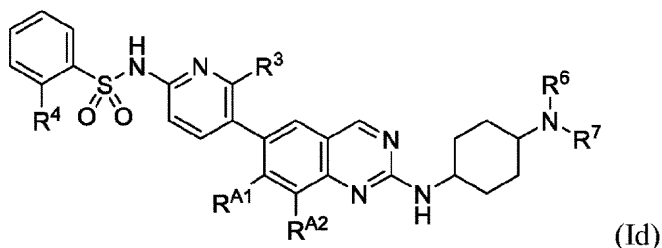
【0103】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は式(Ic)の構造を有する。



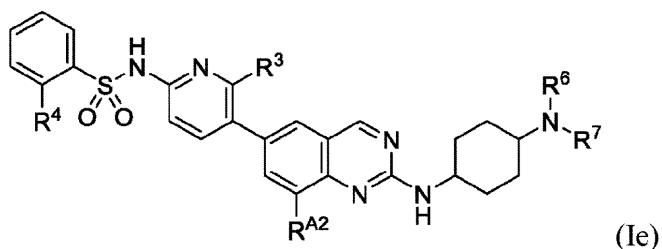
【0104】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は式(Id)の構造を有する。



【0105】

いくつかの態様において、式(I)の化合物は式(Ie)の構造を有する。



【0106】

別の局面において、式(I^{*})、(Ib^{*})、もしくは(Ic^{*})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本明細書に提供する：

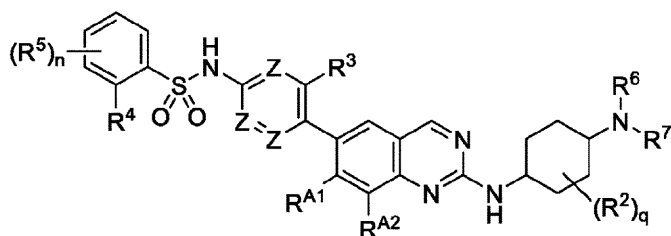
10

20

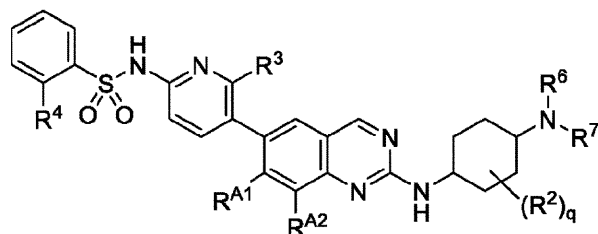
30

40

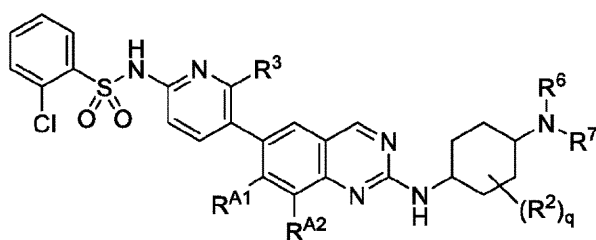
50



式 (I*),



(Ib*), または



(Ic*)

式中、

各Zは独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；

各R¹は、独立して、水素、フッ素、塩素またはシアノであり；

R³は、-CN、置換されていてもよいC₁-C₃アルキル、置換されていてもよいC₃-C₄シクロアルキル、置換されていてもよい-O-C₃-C₄シクロアルキル、または置換されていてもよい-O-C₁-C₃アルキルであり；

R⁴は、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；

各R⁵は、独立して、水素、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；

各R²は、独立して、水素、フッ素、-CH₃、または-OHであり；

R⁶は、H、またはC₁-C₃アルキルであり；

R⁷は、置換されていてもよいC₁-C₃アルキル；C₁-C₃フルオロアルキル、C₁-C₃ヘテロアルキル、またはC₃-C₄シクロアルキル-C₁-C₃アルキル（C₃-C₄cycloalkyl-C₁-C₃alkyl）であり；

または、R⁶およびR⁷は、それらが結合されているN原子と一緒に、置換されていてもよい4～6員環を形成し、環原子の残りは炭素であり；

R^{A1}およびR^{A2}は、各々独立して、H、置換されていてもよいC₁-C₃アルキル；C₁-C₃フルオロアルキル、C₁-C₃ヘテロアルキル、またはC₃-C₄シクロアルキル-C₁-C₃アルキルであり、但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

qは、0、1、2、3、または4である。

【0107】

式(I*)、(Ib*)または(Ic*)のいくつかのそのような局面において、R^{A1}はHまたはC₁-C₃アルキルであり、かつ、Z、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{A2}、nおよびqは、式(I*)、(Ib*)または(Ic*)について上記に定義される通りであり得、または、式(I*)、(Ib*)または(Ic*)について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0108】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、R³、R⁷、R^{A1}、およびR^{A2}のうちの1つまたは複数は置換されていてもよく、ここで、任意選択の置換基は、各々独立して、フッ素、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、または-N(CH₃)₂より選択され、かつ、Z、R¹、R⁴、R⁵、R²、R⁶、R⁸、R⁹、nおよびqは、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について上記に定義される通りであり得、または、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0109】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、R³、R⁷、R^{A1}、およびR^{A2}のうちの1つまたは複数は置換されていてもよく、ここで、任意選択の置換基は、各々独立して、フッ素、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-NH(CH₃)、または-N(CH₃)₂より選択され、かつ、Z、R¹、R⁴、R⁵、R²、R⁶、R⁸、R⁹、nおよびqは、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について上記に定義される通りであり得、または、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

10

【0110】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、R⁷、R^{A1}、およびR^{A2}のうちの1つまたは複数はC₁-C₃ヘテロアルキルであり、ここで、C₁-C₃ヘテロアルキル中のヘテロ原子が酸素であり、かつ、Z、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²、R⁶、R⁸、R⁹、nおよびqは、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について上記に定義される通りであり得、または、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

20

【0111】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、R⁶はHまたはメチルであり、かつ、R⁷は、メチル、エチル、CH₂CF₃、CH₂-シクロプロピルまたはCH₂CH₂OCH₃であり、かつ、Z、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²、R⁸、R⁹、R^{A1}、およびR^{A2}、nおよびqは、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について上記に定義される通りであり得、または、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

【0112】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、R⁶はメチルであり、かつ、R⁷は、メチル、エチル、CH₂CF₃、CH₂-シクロプロピルまたはCH₂CH₂OCH₃であり、かつ、Z、R¹、R³、R⁴、R⁵、R²、R⁸、R⁹、R^{A1}、およびR^{A2}、nおよびqは、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について上記に定義される通りであり得、または、式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})について本明細書に記載される態様のいずれかにおいてその任意の組み合わせで定義される通りであり得る。

30

【0113】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、qは0である。

【0114】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、各Zは独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；各R¹は、独立して、水素、フッ素、塩素またはシアノであり；R³は、C₁-C₃アルキルまたは-OC₁-C₃アルキルであり；R^{A1}は、水素、またはC₁-C₃アルキルであり；R^{A2}は、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃フルオロアルキル、またはC₁-C₃ヘテロアルキルであり；但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；R⁴は塩素であり；各R⁵は、独立して、水素、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；nは、0、1、2、3、または4であり；かつ、qは0である。

40

【0115】

式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})の式(I^{*})、(Ib^{*})または(Ic^{*})のいくつかのそのような局面において、

R¹はフッ素であり；

50

R^3 は、メチル、エチル、または $-OCH_3$ であり、

R^4 は、塩素、または $-CH_3$ であり；

R^6 は、H、またはメチルであり；

R^7 は、メチル、エチル、 CH_2CF_3 、 CH_2 -シクロプロピルまたは $CH_2CH_2OCH_3$ であり；

R^{A2} は、エチル、水素、 CF_2CH_3 、 CF_3 、 CH_2OCH_3 、または CH_3 であり；

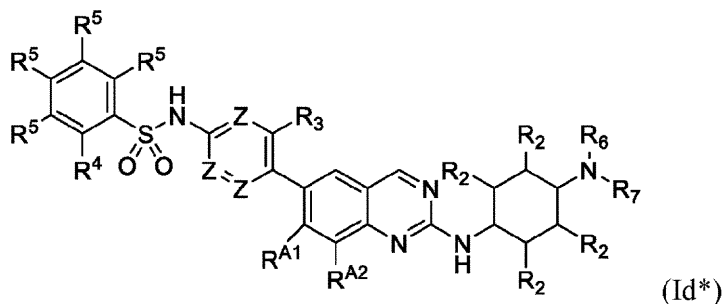
R^{A2} は、メチルまたはHであり；

n は0であり；かつ

q は0である。

【0116】

別の局面において、式(Id^*)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本明細書に提供する：



式中、 Z 、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^2 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 RA^1 、および RA^2 は、式(I)について記載される通りである。いくつかのそのような態様において、各 Z は独立してNまたは CR^1 であり、但し、少なくとも1つの Z はNであり；各 R^5 は、独立して、水素、塩素、フッ素、または C_1 - C_3 アルキルであり； R^4 は、塩素または C_1 - C_3 アルキルであり； R^3 は、 C_1 - C_3 アルキルまたは $-OC_1$ - C_3 アルキルであり； RA^1 は、フッ素、塩素、水素、または C_1 - C_3 アルキルであり； RA^2 は、 C_1 - C_3 アルキル、 $-OC_1$ - C_3 アルキル、水素、 C_1 - C_3 フルオロアルキル、フッ素、塩素、または C_1 - C_3 ヘテロアルキルであり；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともが水素であるわけではなく；各 R^2 は、独立して、水素またはフッ素であり；かつ、 R^1 は、水素またはフッ素であり；かつ、式中、1つ、2つまたは3つの Z は窒素である。例示的な例において、



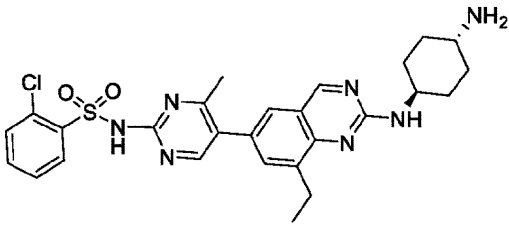
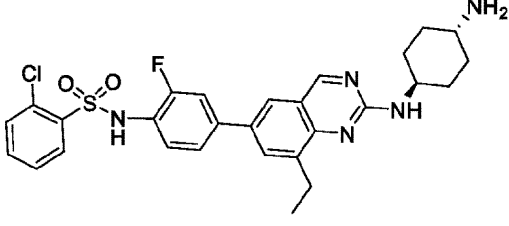
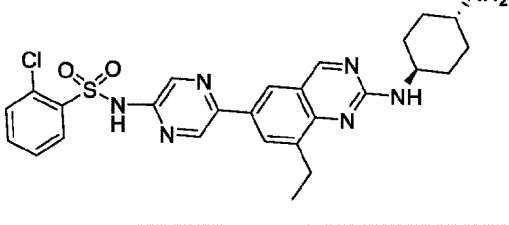
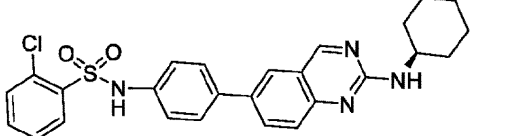
である。いくつかのそのような局面において、各 R^5 は、独立して、水素、塩素、フッ素、または $-CH_3$ であり； R^4 は、塩素または $-CH_3$ であり； R^3 は、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、または $-OCH_3$ であり； RA^1 は、フッ素、塩素、水素、または $-CH_3$ であり； RA^2 は、水素、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-OCH_3$ 、 CF_3 、 CF_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、またはフッ素であり；但し、 RA^1 および RA^2 の両方ともが水素であるわけではなく；各 R^2 は、独立して、水素またはフッ素であり；かつ、 R^1 は、水素またはフッ素である。 R^6 および R^7 は、本明細書に記載される態様のいずれかに記載される通りであり得る。例えば、 R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルであり得るか、または R^7 は、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ の群より選択され得るか、または R^7 は、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、 $-CH_2$ -シクロブチル、もしくは $-CH_2CH_2OCH_3$ の群より選択され得；かつ、 R^6 は、態様のいずれかにについて本明細書に記載される通りである。例えば、 R^6 は、水素もしくは C_1 -4アルキルであり得るか、または R^6 は、水素もしくはメチルであり得る。いくつかのそのような態様において、各 R^5 は水素であり； R^4 は塩素であり；各 R^2 は水素であり；かつ、 R^1 は水素である。

【0117】

いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、表1からの化合物のいずれか1つより選択される。

【0118】

【表1】

化合物番号	構造	名称
23		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-4- メチルピリミジン-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
24		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
25		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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)ピラジン -2-イル)-2-クロロベンゼンスルホン アミド
26		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ) キナゾリン-6-イル)フェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
27		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)ピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド
28		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-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)ピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド
29		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド
30		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-ヒドロキシキナゾリン-6-イル)-3-メチルフェニル)-2-クロロ-N-メチルベンゼン スルホンアミド
31		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-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)-3-メチルフェニル)-2-クロロ-N-メチルベンゼン スルホンアミド
32		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-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)ピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
33		N-(2-(2-(((1r, 4r)-4- 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)- ピリミジン-5-イル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
34		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-3- エチルフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
35		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-3- フルオロフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
36		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ)-8- メトキシキナゾリン-6-イル)-3- メチルフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
37		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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- メトキシピリジン-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
38		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-4- メチルチアゾール-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド

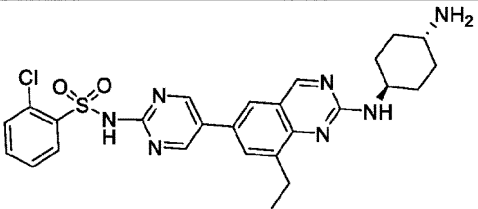
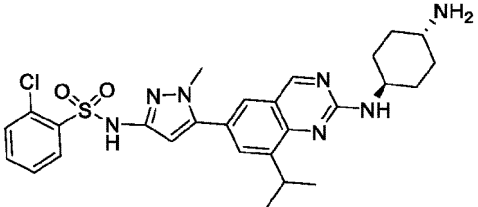
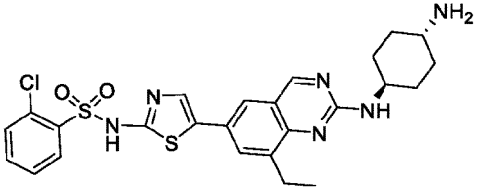
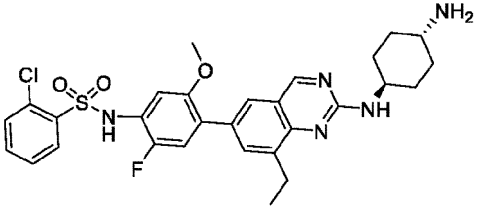
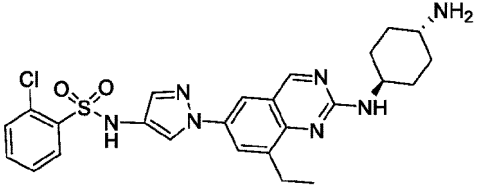
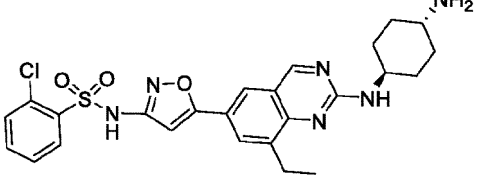
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
39		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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)ピリミジン -2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド
40		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ)-8- イソプロピルキナゾリン-6-イル)-1- メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
41		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)チアゾール-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
42		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-2- フルオロ-5-メトキシフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
43		N-(1-(2-(((1r, 4r)-4-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)-1H-ピラゾール-4-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
44		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)イソオキサゾール-3-イル) -2-クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

化合物番号	構造	名称
45		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ)-8- メトキシキノザリン-6-イル)-1- メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
46		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ)-8- エチルキノザリン-6-イル)-4-メトキシ ピリミジン-2-イル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
47		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ)-8- プロピルキノザリン-6-イル)-1- メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
48		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)キノザリン-6-イル) -3-フルオロフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
49		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)キノザリン -6-イル)ピリダジン-3-イル) -2-クロロベンゼンスルホンアミド
50		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)キノザリン-6- イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
51		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)キノザリン-6-イル) -5-フルオロピリジン-3-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
52		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-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)-5-フルオロピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
53		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
54		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
55		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
56		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
57		N-(4-(3-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)イソキノリン-7-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
58		(S)-2-アミノ-N-((1r, 4S)-4-((6-(4-(2-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)-3-メチルブタンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
59		N-((1r, 4r)-4-((6-(4-((2-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド
60		2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド
61		2-クロロ-N-(6-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド
62		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
63		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-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)-2,6-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド
64		2-クロロ-N-(6-(2-(((1r, 4r)-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)ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド

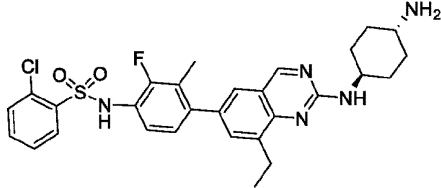
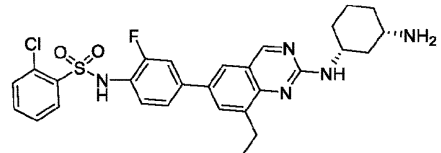
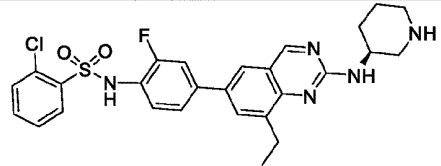
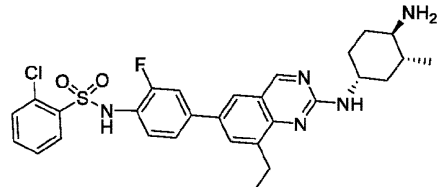
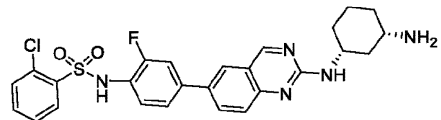
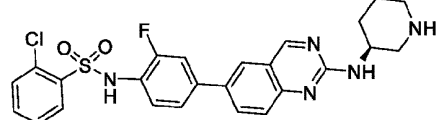
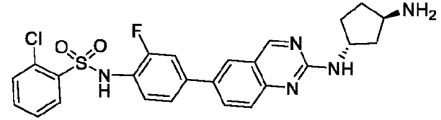
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
71		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-2-フルオロ -3-メチルフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
72		N-(4-(2-(((1R, 3S)-3- 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)-2- フルオロフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
73		(S)-2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2- (ピペリジン-3-イルアミノ) キナゾリン-6-イル)-2-フルオロ フェニル)ベンゼンスルホンアミド
74		N-(4-(2-(((1R, 3R, 4R)-4- アミノ-3-メチルシクロヘキシル) アミノ)-8-エチルキナゾリン-6- イル)-2-フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
75		N-(4-(2-(((1R, 3S)-3-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)キナゾリン-6- イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロ ベンゼンスルホンアミド
76		(S)-2-クロロ-N-(2-フルオロ-4-(2- (ピペリジン-3-イルアミノ) キナゾリン-6-イル)フェニル) ベンゼンスルホンアミド
77		N-(4-(2-(((1R, 3R)-3-アミノシクロ ペンチル)アミノ)キナゾリン-6-イル) -2-フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
78		N-(4-(2-(((1R, 3R)-3- アミノシクロペンチル)アミノ)-8- エチルキナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
79		N-(4-(2-(((1R, 3S)-3- アミノシクロペンチル)アミノ)-8- エチルキナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
80		N-(4-(2-(((1R, 3S)-3-アミノシクロ ペンチル)アミノ)キナゾリン-6-イル) -2-フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
81		N-(4-(2-((4- アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1- イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
82		N-(4-(2-(((2r, 5r)-5- アミノオクタヒドロペンタレン-2- イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6- イル)-2-フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
83		N-(4-(2-(((2r, 5r)-5- アミノオクタヒドロペンタレン-2- イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6- イル)-2-フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
84		N-(4-(2-(((2s, 5s)-5- アミノオクタヒドロペンタレン-2- イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6- イル)-2-フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
85		N-(4-(2-(((2s, 5s)-5- アミノオクタヒドロペンタレン-2- イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
86		N-(4-(2-((4- アミノビスクロ[2.2.1]ヘプタン-1- イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
87		N-(4-(2-((4-アミノビスクロ[2.2.2] オクタン-1-イル)アミノ)-8-エチル キナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル) -2-クロロベンゼンスルホンアミド
88		2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2- (((1r, 4r)-4-(ピロリジン-1-イル) シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6- イル)-2-フルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド
89		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル) -1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
90		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4- アミノシクロヘキシル)アミノ)-7- メチルキナゾリン-6-イル)-2- フルオロフェニル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
91		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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) ベンゼンスルホンアミド
92		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-4- メトキシピリジン-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
93		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-5- メトキシピリジン-3-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
94		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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- メチルピラジン-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
95		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)-3-フルオロピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
96		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4- 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)-5- エチルピリダジン-3-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
97		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)- 3-フルオロ-6-メチルピリジン-2- イル)ベンゼンスルホンアミド
98		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- 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- メトキシピラジン-2-イル)-2- クロロベンゼンスルホンアミド
99		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
108		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4- (ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)-7-メチルキナゾリン-6-イル)- 6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
116		2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2- (((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロ ヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)- 6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

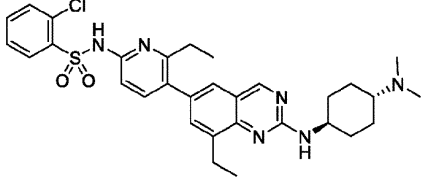
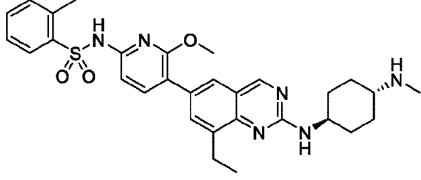
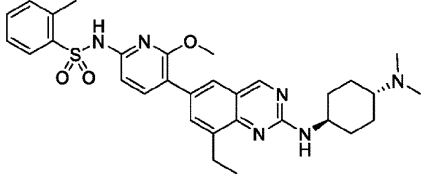
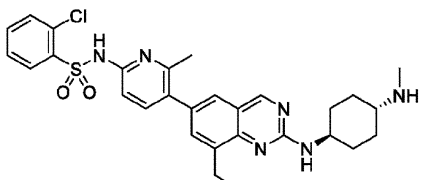
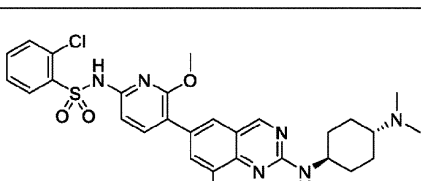
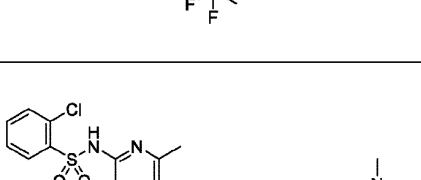
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
117		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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-エチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
118		N-(5-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド
119		N-(5-(2-(((1r, 4r)-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-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド
122		2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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
124		2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
125		2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
126		2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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
127		2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
128		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
130		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(シクロブチルメチル)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)ベンゼンスルホンアミド
131		2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
132		2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2- (((1r,4r)-4-((2-メトキシエチル) (メチル)アミノ)シクロヘキシル) アミノ)キナゾリン-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
133		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4- (ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル) -6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
135		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジ メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ) -8-(トリフルオロメチル)キナゾリン -6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
137		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4- (ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)-8-(メトキシメチル)キナゾリン -6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
139		2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4- (ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル) -6-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド
141		2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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-メトキシピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
142		2-クロロ-N-(5-(2-(((1s, 4s)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
143		2-クロロ-N-(5-(2-(((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
144		2-クロロ-N-(5-(2-(((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
145		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
147		2-クロロ-N-(5-(2-(((1s, 4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
148		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
149		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
150		2-クロロ-N-(3-フルオロ-6-メトキシ-5-(2-(((1r, 4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
151		2-クロロ-N-(5-(2-(((1S, 2S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロシクロヘキシル)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)ベンゼンスルホンアミド
152		2,3-ジクロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
153		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
154		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
155		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
156		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド
157		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
158		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド
159		2-クロロ-N-(6-(2-(((1r, 4r)-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)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド
160		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)-3-メチルベンゼンスルホンアミド
161		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-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
162		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

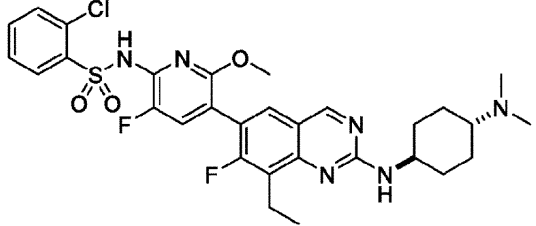
10

20

30

40

50

化合物番号	構造	名称
163		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0119】

一局面において、表1に記載される化合物のその薬学的に許容される塩または溶媒和物を本明細書に提供する。様々な変数について上記または下記に記載される基の任意の組み合わせが本明細書において意図される。本明細書の全体にわたって、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するために当業者によって選択される。

【0120】

IRE1様タンパク質ファミリー

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、セリン/トレオニン-プロテインキナーゼ/エンドリボヌクレアーゼイノシトール要求性酵素1(IRE1)タンパク質ファミリーのタンパク質へ選択的に結合する。ヒトにおいて、IRE1はERN1遺伝子によってコードされる。例示的なIRE1ファミリータンパク質としては、アイソフォームIRE1およびIRE1aが挙げられる。他の例示的なIRE1ファミリータンパク質としては、他の生物におけるIRE1ホモログまたはオルソログが挙げられる。例示的な生物としては、表2に列挙される、ヒト、非ヒト霊長動物、マウス、ラット、ニワトリ、ショウジョウバエ、酵母などが挙げられる。いくつかの態様において、IRE1タンパク質はヒトIRE1aである。

【0121】

【表2】

生物	アクセッション番号
ヒト (<i>Homo sapiens</i>)	NP_001424.3
マウス (<i>Mus musculus</i>)	NP_076402.1
ラット (<i>Rattus norvegicus</i>)	XP_006247696.1

【0122】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、キナーゼドメインおよび／またはRNアーゼドメインを含むIRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合する。いくつかの態様において、キナーゼドメインはトランス自己リン酸化キナーゼドメインである。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質はIRE1aである。IRE1aタンパク質内のドメインの実例配置を図1に描写する。IRE1ファミリータンパク質オルソログの実例アライメントを図2に描写する。

【0123】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域へ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基568~833、またはその等価のアミノ酸残基内の、IRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域へ選択的に結合する。

【0124】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域内のATP結合ポケットへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域内のATP結合ポケット、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基577～711、577～586、597、599、626、642～643、645、648、688、692～693、695、もしくは711、またはその等価のアミノ酸残基のうちの1つまたは複数へ選択的に結合する。

【0125】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域内の活性化ループへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域内の活性化ループ、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基710～736、710～725、もしくは729～736、またはその等価のアミノ酸残基のうちの1つまたは複数へ選択的に結合する。

10

【0126】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのRNアーゼドメイン領域へ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基835～963、またはその等価のアミノ酸残基内の、IRE1aのRNアーゼドメイン領域へ選択的に結合する。

【0127】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、キナーゼドメイン二量体インターフェースアミノ酸残基へ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、キナーゼドメイン二量体インターフェースアミノ酸残基、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基569～701、569、591、592、594、617、620、627、628、631、674、678、または701のうちの1つまたは複数へ選択的に結合する。

20

【0128】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、第1のIRE1aおよび第2のIRE1aのキナーゼドメイン二量体インターフェースアミノ酸残基間の二量体化を遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基569～701、569、591、592、594、617、620、627、628、631、674、678、または701のうちの1つまたは複数で二量体化を阻害する。

30

【0129】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのキナーゼエクステンションヌクレアーゼ(KEN)ドメイン二量体インターフェースアミノ酸残基へ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、KENドメイン二量体インターフェースアミノ酸残基、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基840～925、840、844、851、908、912、または925のうちの1つまたは複数へ選択的に結合する。

【0130】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、ヌクレアーゼ活性部位のアミノ酸残基へ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、ヌクレアーゼ活性部位のアミノ酸残基、例えば、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基847～910、847、850、886、888、889、890、892、902、905、906、または910のうちの1つまたは複数へ選択的に結合する。

40

【0131】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1aのRNアーゼドメインおよびトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域へ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメインおよびIRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域内のATP結合ポケットへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメインおよびIRE1aのトランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域内の活性化ループへ選択的に結合する。

50

【0132】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメイン、トランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域、ATP結合ポケット、活性化ループ、またはその任意の組み合わせ中に位置する2つの部位でIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、2つ以上の部位でIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメイン、トランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域、ATP結合ポケット、活性化ループ、またはその任意の組み合わせ中に位置する2つ以上の部位でIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメイン、トランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域、ATP結合ポケット、活性化ループ、またはその任意の組み合わせ中に位置する3つの部位でIRE1aへ選択的に結合する。

10

【0133】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメイン、トランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域、ATP結合ポケット、または活性化ループ中に位置する第1部位でIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、第1部位は、SEQ ID NO: 1のアミノ酸残基465~977内の任意のアミノ酸残基のうちの1つまたは複数を含む。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、RNアーゼドメイン、トランス自己リン酸化キナーゼドメイン領域、ATP結合ポケット、または活性化ループ中に位置する第2部位でIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの例において、第1部位は、第2部位と同じドメインまたは領域内に位置する。いくつかの例において、第1部位は、第2部位とは異なるドメインまたは領域内に位置する。

20

【0134】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、それによって第2のIRE1aへの第1のIRE1aの二量体化を遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、それによって、第1のIRE1aまたは第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aの自己トランスリン酸化を遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、それによって、第1のIRE1aまたは第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aの活性化を遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、それによって、第1のIRE1aまたは第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aのキナーゼ活性を遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、第1のIRE1aへ選択的に結合し、それによって、第1のIRE1aまたは第1のIRE1aが二量体化される第2のIRE1aのRNアーゼ活性を遮断する。

30

【0135】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、ホモ二量体化コンフォメーションである場合のIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、オリゴマー化コンフォメーションである場合のIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、非オリゴマー化または非二量体化コンフォメーションである場合のIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、ATP結合状態である場合のIRE1aへ選択的に結合する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、非ATP結合状態である場合のIRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合する。いくつかの態様において、化合物は、その薬学的に許容される塩、または溶媒和物である。

40

【0136】

IRE1シグナル伝達経路

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、下流シグナル伝達経路を変更する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、免疫グロブリン重鎖結合タンパク質(BIP)、プロテインキナーゼR(PKR)様小胞体キナーゼ(PERK)、グルコース調節タンパク質78(Grp78)、真核生物翻訳開始因子2 α (eIF2 α)、Xボックス結合

50

タンパク質1(XBP1)、活性化転写因子6 α (ATF6 α)、C/EBP相同タンパク質(CHOP)、成長停止およびDNA損傷誘導性タンパク質34(GADD34)、腫瘍壊死因子受容体関連因子2(TRAFF2)、JUN N末端キナーゼ(JNK)、制御されたIRE1依存性分解(RIDD)、転写活性XBP1(XBP1s)、またはスプライシングされていないXBP1(XBP1u)のシグナル伝達を変更する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、下流細胞プロセスを変更する。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質は、IRE1、IRE1a、またはERN1である。

【0137】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、下流シグナル伝達経路を減少させるかまたは遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、TXNIP、カスパーゼ1、インターロイキン1 β 、JNK、Bim、シトクロムC、カスパーゼ3、カスパーゼ8、mRNA分解、miRNA分解、アポトーシス誘発タンパク質、または炎症誘発タンパク質の活性またはシグナル伝達を減少させるかまたは遮断する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、XBP1 mRNAレベルを減少させる。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、転写活性XBP1(XBP1s) mRNAレベルを減少させる。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、スプライシングされたXBP1 mRNAレベルを減少させる。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質は、IRE1、IRE1a、またはERN1である。

【0138】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、下流シグナル伝達経路を増加し、活性化し、またはその遮断を除去する。いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、Bcl2、Bcl-XL、Mcl-1、Bax、Bak、他の抗アポトーシスタンパク質、またはmRNAトランスロコンタンパク質の活性またはシグナル伝達を増加し、活性化し、またはその遮断を除去する。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質は、IRE1、IRE1a、またはERN1である。

【0139】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、エフェクタータンパク質との結合を妨害する。場合によっては、エフェクタータンパク質は、二量体化またはオリゴマー化状態である場合のIRE1ファミリータンパク質へ結合する。場合によっては、エフェクタータンパク質は、非二量体化または非オリゴマー化状態である場合のIRE1ファミリータンパク質へ結合する。場合によっては、エフェクタータンパク質は、免疫グロブリン重鎖結合タンパク質(BIP)、プロテインキナーゼR(PKR)様小胞体キナーゼ(PERK)、グルコース調節タンパク質78(Grp78)、腫瘍壊死因子受容体関連因子2(TRAFF2)、JUN N末端キナーゼ(JNK)、転写活性XBP1(XBP1s)、スプライシングされていないXBP1(XBP1u)、制御されたIRE1依存性分解(RIDD)、熱ショックタンパク質90 kDaアルファ(HSP 90- α)、またはミスフォールドタンパク質である。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質は、IRE1、IRE1a、またはERN1である。

【0140】

いくつかの態様において、本明細書に開示される化合物は、IRE1ファミリータンパク質へ選択的に結合し、制御されたIRE1依存性分解(RIDD)、RNA分解、翻訳、オートファジー、細胞生存、ERタンパク質フォールディング、ERAD、活性酸素種産生、輸送、ER関連タンパク質分解(ERAD)、タンパク質合成、またはアポトーシスのような、細胞プロセスまたは細胞機能の活性を変更する。いくつかの態様において、細胞プロセスまたは細胞機能の変更または欠如が疾患状態に関連する場合、本明細書に開示される化合物の選択的結合は、疾患状態の抑制もしくは緩和、または疾患状態に関連する有害活性の阻害をもたらす

。いくつかの態様において、IRE1ファミリータンパク質は、IRE1、IRE1a、またはERN1である。

【0141】

変化したIRE1経路シグナル伝達に関連する疾患

場合によっては、本明細書に開示される化合物は、その必要がある対象へ投与されると、変化したIRE1a経路シグナル伝達に関連する疾患を処置または改善するために使用される。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、その必要がある対象へ投与されると、変化したIRE1a経路シグナル伝達に関連する疾患を処置または疾患の影響を改善するために使用される。変化したIRE1aシグナル伝達に関連する例示的な疾患としてはがんが挙げられる。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、その必要がある対象へ投与されると、がんを処置または改善するために使用される。例示的ながんとしては、腫瘍、固形がんおよび血液がんが挙げられる。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、その必要がある対象へ投与されると、細胞増殖性障害を処置または改善するために使用される。場合によっては、細胞増殖性障害はがんである。場合によっては、固形がんは、卵巣がん、肺がん、乳がん、膀胱がん、またはトリプルネガティブ乳がん(TNBC)である。場合によっては、血液がんは、白血病、リンパ腫、および多発性骨髄腫である。

10

【0142】

IRE1a経路は、神経変性疾患、炎症、代謝障害、肝機能不全、脳虚血、心虚血、自己免疫疾患、およびがんを含む、様々な病的状態に関与し得る。場合によっては、この経路の調節は、そのような疾患の処置について有用な治療法を提供する。

20

【0143】

いくつかの場合において、本明細書に開示される化合物は、抗腫瘍メカニズム強化するために使用される。場合によっては、抗腫瘍メカニズムは、腫瘍増殖の直接的阻害を含む。場合によっては、抗腫瘍メカニズムは、抗腫瘍免疫の誘導を含む。場合によっては、抗腫瘍メカニズムは、腫瘍増殖の直接的阻害および抗腫瘍免疫の同時誘導を含む。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、卵巣がん由来の腹水上澄みへ曝露された骨髄性細胞中の脂質蓄積を防ぐことができる。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、腫瘍関連因子によって媒介される骨髄性細胞免疫抑制を遮断することができる。場合によっては、本明細書に開示される化合物は、哺乳動物における樹状細胞およびT細胞抗腫瘍活性を増強する治療用化合物として用いることができる。例えば、本明細書に開示される化合物は、マウスおよびヒト卵巣がんを処置するために使用することができる。

30

【0144】

投薬方法および処置レジメン

一態様において、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、開示される化合物のいずれか1つの投与から利益を得るであろう哺乳動物における疾患または状態の処置についての医薬の調製において使用される。そのような処置の必要がある哺乳動物における本明細書に記載される疾患または状態のいずれかを処置するための方法は、該哺乳動物への治療有効量での、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物またはその薬学的に許容される塩、活性代謝物、プロドラッグ、もしくは薬学的に許容される溶媒和物を含む薬学的組成物の投与を伴う。

40

【0145】

ある態様において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、予防的および／または治療的処置のために投与される。ある治療的適用において、組成物は、疾患または状態を既に患っている患者へ、疾患または状態の症状のうちの少なくとも1つを治療するかまたは少なくとも部分的に阻止するために十分な量で、投与される。この使用について有効な量は、疾患または状態の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、および薬物に対する反応、ならびに処置医の判断に依存する。治療有効量は、用量漸増および／または用量範囲探索臨床試験を含むが、これらに限定されない方法によって、任意で決定される。

【0146】

50

予防的適用において、本明細書に記載される化合物を含有する組成物は、特定の疾患、障害または状態に罹りやすいかまたはそうでなければその危険性がある患者へ投与される。そのような量は、「予防的有効量または用量」であると定義される。この使用において、正確な量はまた患者の健康状態、体重などに依存する。患者において使用される場合、この使用についての有効量は、疾患、障害または状態の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態および薬物に対する反応、ならびに処置医の判断に依存する。一局面において、予防的処置は、処置される疾患の少なくとも1つの症状を以前に経験し、現在は寛解期にある哺乳動物へ、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を、疾患または状態の症状の再発を予防するために投与することを含む。

10

【0147】

患者の状態が改善されないある態様において、医師の裁量で、化合物の投与は、患者の疾患または状態の症状を改善またはそうでなければ制御もしくは制限するために、慢性的に、即ち、患者の寿命の全体を含む、長期間にわたって、投与される。

【0148】

患者の状態が改善するある態様において、投与される薬物の用量は、一定期間一時的に減らされるかまたは一時的に停止される（例えば、「休薬期間」）。特定の態様において、休薬期間の長さは、2日間～1年間、例えば、ほんの一例として、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、10日間、12日間、15日間、20日間、28日間、または28日間以上である。休薬期間中の用量減少は、ほんの一例として、10%～100%、例えば、ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、および100%である。

20

【0149】

いったん患者の状態の改善が生じると、維持用量が必要に応じて投与される。続いて、特定の態様において、投薬量または投与頻度、または両方が、改善された疾患、障害または状態が保持されるレベルまで、症状に応じて、減らされる。ある態様において、しかし、患者は、症状の再発時に、長期的に間欠的処置を必要とする。

【0150】

そのような量に対応する所与の剤の量は、特定の化合物、疾患状態およびその重症度、処置の必要がある対象またはホストのアイデンティティ（例えば、体重、性別）のような因子に応じて変動するが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の剤、投与経路、処置される状態、および処置される対象またはホストを含む、そのケースを取り巻く特定の状況に従って決定される。

30

【0151】

一般に、しかし、成人処置に用いられる用量は、典型的に、1日当たり0.01 mg～5000 mgの範囲内である。一局面において、成人処置に用いられる用量は、1日当たり約1 mg～約1000 mgである。一態様において、所望の用量は、単一用量で、または同時にもしくは適切な間隔にて投与される分割用量で、例えば、1日当たり2、3、4もしくはそれ以上のサブ用量で、好都合に提示される。

【0152】

一態様において、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩に適した1日投薬量は、体重当たり約0.01 mg/kg～約50 mg/kgである。いくつかの態様において、投薬形態中の活性物の1日投薬量または量は、個々の処置レジメンに関する多数の変数に基づいて、本明細書に示される範囲よりも低いかまたは高い。様々な態様において、1日および単位投薬量は、使用される化合物の活性、処置される疾患または状態、投与様式、個々の対象の要件、処置される疾患または状態の重症度、および実施者の判断を含むがこれらに限定されない多数の変数に依存して変更される。

40

【0153】

そのような治療レジメンの毒性および治療効能は、LD50およびED50の決定を含むがこれらに限定されない、細胞培養物または実験動物における標準製剤手順によって決定され

50

る。毒性効果および治療効果間の用量比率は治療指数であり、それはLD50およびED50間の比率として表される。ある態様において、細胞培養アッセイおよび動物研究から得られるデータは、ヒトを含む、哺乳動物における使用についての治療有効1日投薬量範囲および／または治療有効単位投薬量の定式化において使用される。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物の1日投薬量は、最小限の毒性を伴うED50を含む循環濃度の範囲内にある。ある態様において、1日投薬量範囲および／または単位投薬量は、用いられる投薬形態および利用される投与経路に依存してこの範囲内で変動する。

【0154】

前述の局面のいずれかにおいて、有効量の本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を：(a)哺乳動物へ全身投与し；かつ／または(b)哺乳動物へ経口投与し；かつ／または(c)哺乳動物へ静脈内投与し；かつ／または(d)哺乳動物へ注射によって投与し；かつ／または(e)哺乳動物へ局所投与し；かつ／または(f)哺乳動物へ非全身的にもしくは局所的に投与する、さらなる態様がある。

10

【0155】

前述の局面のいずれかにおいて、(i)化合物を1日1回投与する；または(ii)化合物を哺乳動物へ1日にわたって複数回、例えば、1日2回、3回、4回またはそれ以上投与するさらなる態様を含む、有効量の化合物の単回投与を含むさらなる態様がある。

【0156】

前述の局面のいずれかにおいて、(i)化合物を単一用量でとして連続的にまたは間欠的に投与する；(ii)複数回投与間の時間が6時間毎である；(iii)化合物を哺乳動物へ8時間毎に投与する；(iv)化合物を哺乳動物へ12時間毎に投与する；(v)化合物を哺乳動物へ24時間毎に投与するさらなる態様を含む、有効量の化合物の複数回投与を含むさらなる態様がある。さらなるまたは代替の態様において、方法は休薬期間を含み、ここで、化合物の投与は一時的に停止されるか、または投与される化合物の用量が一時的に減らされ；休薬期間の終了時に、化合物の投薬が再開される。一態様において、休薬期間の長さは2日間から1年間まで変動する。

20

【0157】

ある場合において、少なくとも1つの本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩を、1つまたは複数の他の治療剤と組み合わせて投与することが、適切である。一態様において、本明細書に記載される化合物のうちの1つの治療有効性は、アジュバントの投与によって増強される（即ち、それ自体でアジュバントは最小限の治療的利益を有するが、別の治療剤と組み合わせて、患者に対する全体的な治療的利益が増強される）。または、いくつかの態様において、患者によって経験される利益は、本明細書に記載される化合物のうちの1つを、これも治療的利益を有する別の剤（治療レジメンも含む）と共に投与することによって増大される。

30

【0158】

軽減が求められる状態を処置、予防、または改善するための投薬レジメンは、様々な因子（例えば、対象が患っている疾患、障害または状態；対象の年齢、体重、性別、食事、および医学的状态）に従って改変されることが理解される。従って、いくつかの場合において、実際に用いられる投薬レジメンは変動し、いくつかの態様において、本明細書に記載される投薬レジメンから逸脱する。

40

【0159】

本明細書に記載される併用療法について、同時投与される化合物の投薬量は、用いられる共薬のタイプ、用いられる特定の薬物、処置される疾患または状態などに依存して、変動する。追加の態様において、1つまたは複数の他の治療剤と同時投与される場合、本明細書に提供される化合物は、1つまたは複数の他の治療剤と同時に、または連続して、投与される。

【0160】

併用療法において、複数の治療剤（このうちの1つは本明細書に記載される化合物のうちの1つである）は、任意の順序でまたはさらには同時に投与される。投与が同時である

50

場合、複数の治療剤は、ほんの一例として、単一の一体化形態でまたは複数の形態で（例えば、単一の丸剤としてまたは2つの分離した丸剤として）提供される。

【0161】

本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびに併用療法は、疾患または状態の発症前、発症中または発症後に投与され、化合物を含有する組成物を投与するタイミングは変動する。従って、一態様において、本明細書に記載される化合物は、予防薬として使用され、疾患または状態の発症を予防するために、状態または疾患を発症する傾向を有する対象へ継続的に投与される。別の態様において、化合物および組成物は、症状の発症中または症状の発症後できるだけ早く、対象へ投与される。特定の態様において、本明細書に記載される化合物は、疾患または状態の発症が検出されたかまたは疑われた後可能な限り早く、疾患の処置に必要な時間の長さの間、投与される。いくつかの態様において、処置に必要な長さは変動し、処置の長さは、各対象の特定の要求に合うように調節される。例えば、特定の態様において、本明細書に記載される化合物または化合物を含有する製剤は、少なくとも2週間、約1ヵ月間から約5年間、投与される。

【0162】

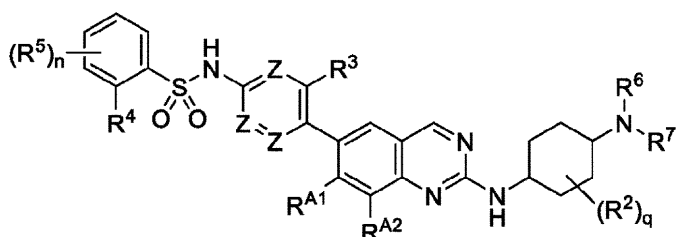
コンジュゲート

いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、標的へ化合物を向けることを可能にする分子へ、任意でリンカーを介して、コンジュゲートされる。例示的な標的としては、非限定的に、腫瘍、細菌、真菌、ウイルス、または寄生生物が挙げられる。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、細胞表面標的へ化合物を向けることを可能にする分子へ、任意でリンカーを介して、コンジュゲートされる。例示的な細胞表面標的としては、非限定的に、タンパク質、脂質、および糖類が挙げられる。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物へコンジュゲートされる分子は、ペプチド、抗体または抗体断片である。いくつかの態様において、IgA、IgD、IgE、IgGまたはIgMクラスの免疫グロブリンが使用される。いくつかの態様において、コンジュゲートされたインヒビター／細胞ターゲッティング組成物は、特定の細胞への化合物のターゲッティング、コンジュゲートされた組成物のインターナリゼーション、細胞におけるビヒクルからの化合物の分離、および次いで細胞内標的への化合物のターゲッティングを提供する。いくつかの態様において、コンジュゲートにおける使用のための抗体断片としては、非限定的に、ハーフ抗体分子（単一の重鎖／軽鎖対）、Fab、Fab'、(Fab')₂（単一特異性、二重特異性もしくは三重特異性）、scFv、二重特異性ダイアボディ、三重特異性ダイアボディ、scFv-Fc、またはミニボディ断片が挙げられる。いくつかの態様において、本明細書に記載される化合物は、分解についての細胞機構への動員を可能にする分子へコンジュゲートされる。例えば、いくつかの態様において、タンパク質分解誘導キメラ分子(PROTAC)システムが使用される。そのような組成物において、ユビキチンE3リガーゼ結合タンパク質が、本明細書に記載される化合物へリンカーによって連結される。いくつかの態様において、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は、表1中の本明細書に記載される化合物である。

【0163】

代表的な例示的態様

第1の例示的な態様において、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を含む：



式 (I)

式中、

各Zは独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；

各R¹は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

R³は、-CN、-OR⁸、-SR⁸、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；

R⁴は、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り；

各R⁵は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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R²は、独立して、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-S(=O)R⁹、-S(=O)₂R⁹、-S(=O)₂N(R⁸)₂、-NR⁸S(=O)₂R⁹、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR⁸、-OC(=O)OR⁹、-N(R⁸)₂、-OC(=O)N(R⁸)₂、-NR⁸C(=O)R⁹、-NR⁸C(=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；

R⁶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；

R⁷は、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；

または、R⁶およびR⁷は、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各R⁸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；

または、2つのR⁸は、それらが結合されているN原子と一緒にあって、置換されていてもよい複素環を形成し；

各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；

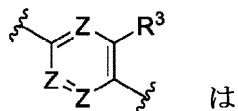
R^{A1} および R^{A2} は、各々独立して、H、ハロゲン、 $-OR^9$ 、置換されていてもよい C_1-C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1-C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよいアリールであり；但し、 R^{A1} および R^{A2} の両方ともがHであるわけではなく；

n は、0、1、2、3、または4であり；かつ

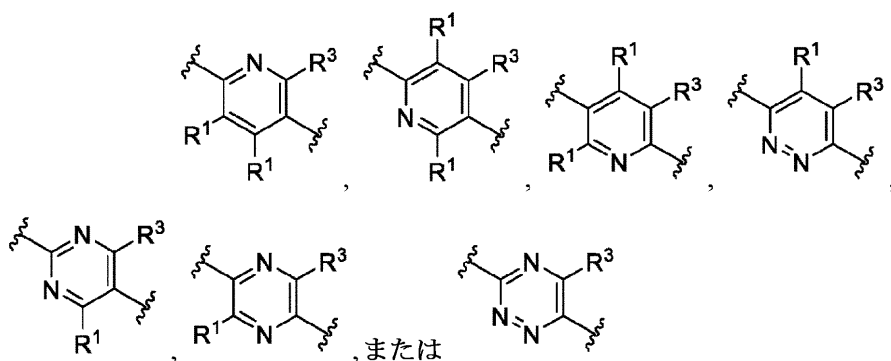
q は、0、1、2、3、または4である。

【0164】

第2態様において、態様1記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで：



10

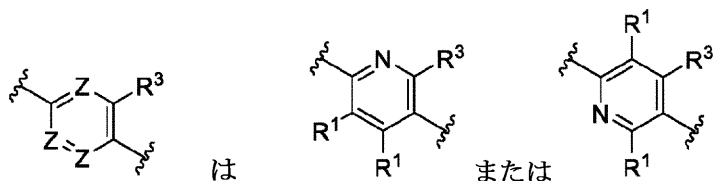


20

である。

【0165】

第3態様において、態様1または2記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで：

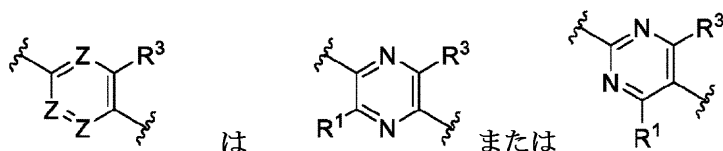


30

である。

【0166】

第4態様において、態様1または2記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで：



40

である。

【0167】

第5態様において、態様1～3記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで：

50



は

である。

【0168】

第6態様において、態様1～5記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。

10

【0169】

第7態様において、態様1～6記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、各 R^1 は、独立して、H、ハロゲン、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。

【0170】

第8態様において、態様1～7記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 は、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい $-\text{O}-\text{C}_3$ - C_6 シクロアルキルである。

20

【0171】

第9態様において、態様1～8記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 は、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。

【0172】

第10態様において、態様1～9記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。

30

【0173】

第11態様において、態様10記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。

【0174】

第12態様において、態様1～9記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 は $-\text{OR}^8$ である。

【0175】

第13態様において、態様12記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^8 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、または置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。

40

【0176】

第14態様において、態様1～13記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^4 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。

【0177】

第15態様において、態様1～14記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^4 は、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^8$ 、置換されてい

50

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。

【0178】

第16態様において、態様1～14記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は、ハロゲン、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。

【0179】

第17態様において、態様15記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴はハロゲンである。

【0180】

第18態様において、態様17記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は、-Cl、-Br、-F、または-Iであり、またはここで、R⁴は-Clである。

【0181】

第19態様において、態様15記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は-OR⁸である。

【0182】

第20態様において、態様19記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁸は、H、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。

【0183】

第21態様において、態様15記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は、置換されていてもよいC₁-C₄アルキルである。

【0184】

第22態様において、態様21記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。

【0185】

第23態様において、態様15記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は、置換されていてもよいC₁-C₄フルオロアルキルである。

【0186】

第24態様において、態様23記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁴は、-CF₃、-CF₂CH₃、または-CH₂CF₃である。

【0187】

第25態様において、態様1～24記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁵は、H、ハロゲン、-CN、-OR⁸、-SR⁸、-N(R⁸)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。

【0188】

第26態様において、態様25記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁵はHである。

【0189】

第27態様において、態様25記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁵はハロゲンである。

【0190】

第28態様において、態様27記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁵は、-Cl、-Br、-F、または-Iである。

【0191】

10

20

30

40

50

第29態様において、態様25記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^5 は $-OR^8$ である。

【0192】

第30態様において、態様29記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^8 は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。

【0193】

第31態様において、態様25記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^5 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。

【0194】

第32態様において、態様31記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^5 は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。

【0195】

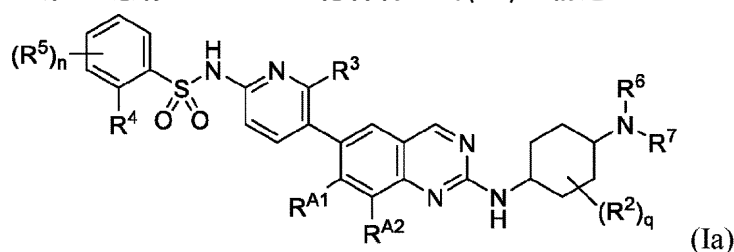
第33態様において、態様25記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^5 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。

【0196】

第34態様において、態様33記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^5 は、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、または $-CH_2CF_3$ である。

【0197】

第35態様において、化合物が式(Ia)の構造

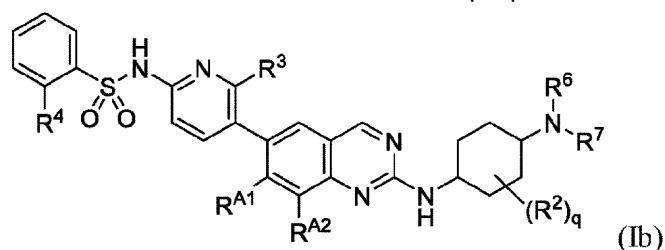


(Ia)

を有する、態様1記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する。

【0198】

第36態様において、化合物が式(Ib)の構造



(Ib)

を有する、態様1記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する。

【0199】

第37態様において、態様1～36記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、各 R^2 は、独立して、H、ハロゲン、 $-OR^8$ 、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 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り、または代わりにここで、各R²は水素である。

【0200】

第38態様において、態様1～37記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、qは、0、1、または2であり、または代わりにここで、qは0である。

【0201】

第39態様において、態様1～38記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶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、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。

10

【0202】

第40態様において、態様39記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶は、置換されていてもよいC₁-C₄アルキルである。

【0203】

第41態様において、態様40記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶はメチルである。

【0204】

第42態様において、態様39記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶は、置換されていてもよいC₁-C₄ヘテロアルキルである。

20

【0205】

第43態様において、態様39記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶は、置換されていてもよいC₁-C₄フルオロアルキルである。

【0206】

第44態様において、態様39記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶は、置換されていてもよいC₃-C₆シクロアルキルである。

30

【0207】

第45態様において、態様39記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶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。

【0208】

第46態様において、態様39記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁶はHである。

【0209】

第47態様において、態様1～46記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁷は、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。

40

【0210】

第48態様において、態様47記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、R⁷は、置換されていてもよいC₁-C₄アルキルである。

【0211】

第49態様において、態様47記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される

50

塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^7 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキルである。

【0212】

第50態様において、態様47記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルである。

【0213】

第51態様において、態様47記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^7 は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。

【0214】

第52態様において、態様47記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルである。

【0215】

第53態様において、態様47記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^7 は、メチル、エチル、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、または $-CH_2CH_2OCH_3$ の群より選択され、または代わりに R^7 は CH_2 -シクロブチルである。

【0216】

第54態様において、態様1～53記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A1} は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。

【0217】

第55態様において、態様54記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A1} はHである。

【0218】

第56態様において、態様54記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A1} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。

【0219】

第57態様において、態様1～56記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} は、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、または置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。

【0220】

第58態様において、態様57記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキルである。

【0221】

第59態様において、態様58記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} は、メチル、エチル、プロピル、またはブチルである。

【0222】

第60態様において、態様59記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} はエチルである。

【0223】

第61態様において、態様57記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロア

10

20

30

40

50

ルキルである。

【0224】

第62態様において、態様57記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} は、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキルである。

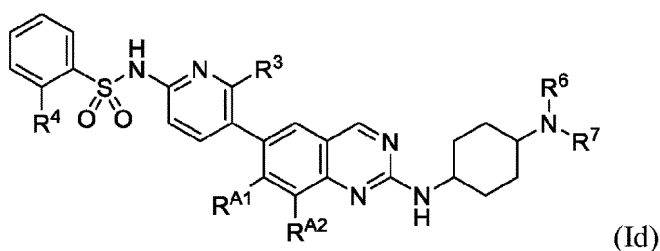
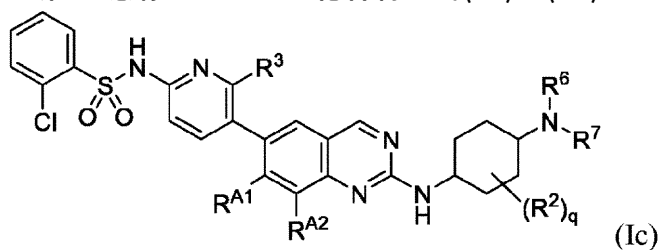
【0225】

第63態様において、態様57記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A2} はHである。

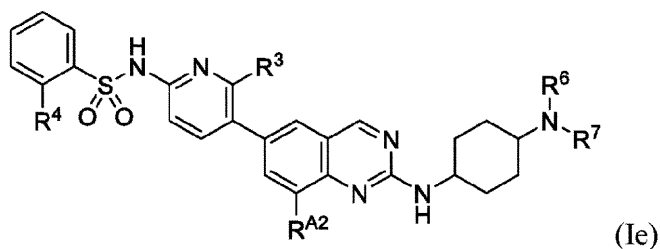
【0226】

第64態様において、化合物が式(Ic)、(Id)、または(Ie)の構造：

10



20



30

を有する、態様1～63記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する。

【0227】

第65態様において、態様1～64のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、各 R^8 は、独立して、H、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキルであり、かつ、各 R^9 は、独立して、置換されていてもよい C_1 - C_4 アルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 ヘテロアルキル、置換されていてもよい C_1 - C_4 フルオロアルキル、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキル、または置換されていてもよい C_2 - C_{10} ヘテロシクロアルキルである。

40

【0228】

第66態様において、態様1～65のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、任意選択の置換基が、独立して、D、ハロゲン、-CN、-NH₂、-NH(CH₃)、-N(CH₃)₂、-OH、-CO₂H、-CO₂(C_1 - C_4 アルキル)、-CH₂NH₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C_1 - C_4 アルキル)、-C(=O)N(C_1 - C_4 アルキル)₂、-

50

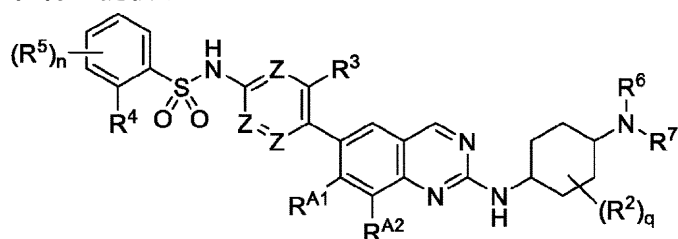
$S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_1-C_4\text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_2N(C_1-C_4\text{アルキル})_2$ 、 $C_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $C_3-C_6\text{シクロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{フルオロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{ヘテロアルキル}$ 、 $C_1-C_4\text{アルコキシ}$ 、 $C_1-C_4\text{フルオロアルコキシ}$ 、 $-SC_1-C_4\text{アルキル}$ 、 $-S(=O)C_1-C_4\text{アルキル}$ 、および $-S(=O)_2C_1-C_4\text{アルキル}$ より（より好ましくは、 D 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-CH_3$ 、 $-CH_2CH_3$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCH_3$ 、および $-OCF_3$ より）選択される。

【0229】

第67態様において、態様1～65のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物を提供し、ここで、任意選択の置換基はない。

【0230】

第68態様において、式(I*)の化合物、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する：



式 (I*)

式中、

各Zは独立してNまたは CR^1 であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；

各 R^1 は、独立して、水素、フッ素、塩素またはシアノであり；

R^3 は、 $-CN$ 、置換されていてもよい $C_1-C_3\text{アルキル}$ 、置換されていてもよい $C_3-C_4\text{シクロアルキル}$ 、置換されていてもよい $-O-C_3-C_4\text{シクロアルキル}$ 、または置換されていてもよい $-O-C_1-C_3\text{アルキル}$ であり；

R^4 は、塩素、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、または CF_3 であり；

各 R^5 は、独立して、水素、塩素、 $-CH_3$ 、シアノ、 $-OCH_3$ 、または CF_3 であり；

各 R^2 は、独立して、水素、フッ素、 $-CH_3$ 、または $-OH$ であり；

R^6 は、H、または $C_1-C_3\text{アルキル}$ であり；

R^7 は、置換されていてもよい $C_1-C_3\text{アルキル}$ ； $C_1-C_3\text{フルオロアルキル}$ 、 $C_1-C_3\text{ヘテロアルキル}$ 、または $C_3-C_4\text{シクロアルキル}-C_1-C_3\text{アルキル}$ であり；

または、 R^6 および R^7 は、それらが結合されているN原子と一緒に、置換されていてもよい4～6員環を形成し、環原子の残りは炭素であり；

R^{A1} および R^{A2} は、各々独立して、H、置換されていてもよい $C_1-C_3\text{アルキル}$ ；置換されていてもよい $C_1-C_3\text{フルオロアルキル}$ 、置換されていてもよい $C_1-C_3\text{ヘテロアルキル}$ 、または置換されていてもよい $C_3-C_4\text{シクロアルキル}-C_1-C_3\text{アルキル}$ であり、但し、 R^{A1} および R^{A2} の両方ともが水素であるわけではなく；または代わりに、 R^{A1} および R^{A2} は、各々独立して、H； $C_1-C_3\text{フルオロアルキル}$ 、 $C_1-C_3\text{ヘテロアルキル}$ 、または $C_3-C_4\text{シクロアルキル}-C_1-C_3\text{アルキル}$ または置換されていてもよい $C_1-C_3\text{アルキル}$ であり、但し、 R^{A1} および R^{A2} の両方ともが水素であるわけではなく；

nは、0、1、2、3、または4であり；かつ

qは、0、1、2、3、または4である。

【0231】

第69態様において、化合物が式(Ib*)または(Ic*)の構造

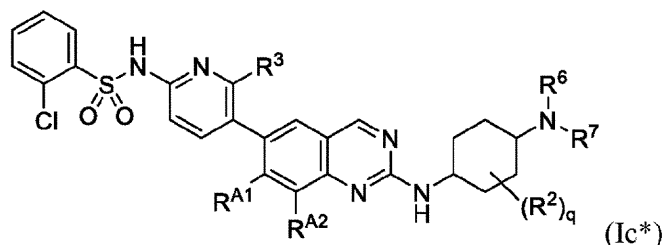
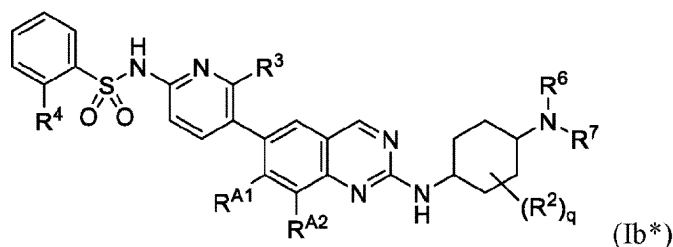
10

20

30

40

50



を有する、態様68記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供する。

【0232】

第70態様において、態様68～69記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^{A1} はHまたは C_1 - C_3 アルキルである。

【0233】

第71態様において、態様68～70記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 、 R^7 、 R^{A1} 、および R^{A2} のうちの1つまたは複数は置換されていてもよく、ここで、任意選択の置換基は、各々独立して、フッ素、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-NH₂、-NH(CH₃)、または-N(CH₃)₂より選択される。

【0234】

第72態様において、態様68～70記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^3 、 R^7 、 R^{A1} 、および R^{A2} のうちの1つまたは複数は置換されていてもよく、ここで、任意選択の置換基は、各々独立して、フッ素、-OH、-OCH₃、-OCH₂CH₃、-OCH₂CH₂CH₃、-NH(CH₃)、または-N(CH₃)₂より選択される。

【0235】

第73態様において、態様68～72記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^7 、 R^{A1} 、および R^{A2} のうちの1つまたは複数は C_1 - C_3 ヘテロアルキルであり、ここで、 C_1 - C_3 ヘテロアルキル中のヘテロ原子は酸素である。

【0236】

第74態様において、態様68～73記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^6 はHまたはメチルであり、かつ、 R^7 は、メチル、エチル、CH₂CF₃、CH₂-シクロプロピル、またはCH₂CH₂OCH₃である。

【0237】

第75態様において、態様68～74記載の化合物のいずれか、またはその薬学的に許容される塩、もしくは溶媒和物を提供し、ここで、 R^6 はメチルであり、かつ、 R^7 は、メチル、エチル、CH₂CF₃、CH₂-シクロプロピル、またはCH₂CH₂OCH₃である。

【0238】

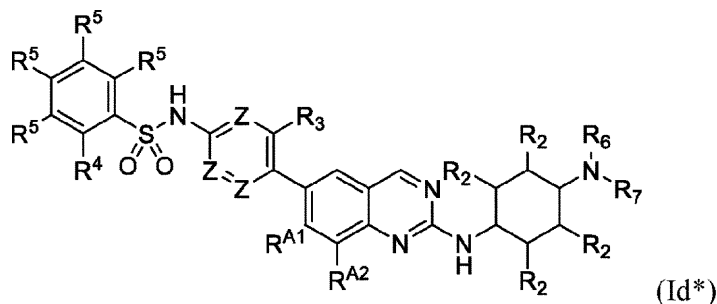
第76態様において、態様68～75のいずれかに記載の化合物を提供し、ここで、 q は0である。

【0239】

第77態様において、態様68～76のいずれかに記載の化合物を提供し、ここで、各Zは独立してNまたはCR¹であり、但し、少なくとも1つのZはNであり；各R¹は、独立して、水素、フッ素、塩素またはシアノであり；R³は、C₁-C₃アルキルまたは-OC₁-C₃アルキルであり；R^{A1}は、水素、またはC₁-C₃アルキルであり；R^{A2}は、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃フルオロアルキル、またはC₁-C₃ヘテロアルキルであり；但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；R⁴は塩素であり；各R⁵は、独立して、水素、塩素、-CH₃、シアノ、-OCH₃、またはCF₃であり；nは、0、1、2、3、または4であり；かつ、qは0である。

【0240】

第78態様において、式(Id*)を有する態様1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提供し：



式中、Z、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R^{A1}、およびR^{A2}は、態様1記載の化合物について記載される通りである。

【0241】

第79態様において、態様78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提供し：

式中：

各R⁵は、独立して、水素、塩素、フッ素、またはC₁-C₃アルキル（好ましくは水素）であり；

R⁴は、塩素またはC₁-C₃アルキル（好ましくは塩素）であり；

R³は、C₁-C₃アルキルまたは-OC₁-C₃アルキルであり；

R^{A1}は、フッ素、塩素、水素、またはC₁-C₃アルキルであり；

R^{A2}は、C₁-C₃アルキル、-OC₁-C₃アルキル、水素、C₁-C₃フルオロアルキル、フッ素、塩素またはC₁-C₃ヘテロアルキルであり；但し、R^{A1}およびR^{A2}の両方ともが水素であるわけではなく；

各R²は、独立して、水素またはフッ素（好ましくは水素）であり；

R¹は、水素またはフッ素（好ましくは水素）であり；

Zは独立してNまたはCR¹であり；

かつ、ここで、1つのZが窒素であり、2つのZが窒素であり、または3つのZが窒素であり、または、ここで：



である。

【0242】

第80態様において、態様79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提供し、ここで、

各R⁵は、独立して、水素、塩素、フッ素、または-CH₃（好ましくは水素）であり；

R⁴は、塩素または-CH₃（好ましくは塩素）であり；

R^3 は、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、または $-\text{OCH}_3$ であり；

RA^1 は、フッ素、塩素、水素、または $-\text{CH}_3$ であり；

RA^2 は、水素、 $-\text{CH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCH}_3$ 、 CF_3 、 CF_2CH_3 、 CH_2OCH_3 、またはフッ素であり；但し、 RA^1 および RA^2 の両方もが水素であるわけではなく；

各 R^2 は、独立して、水素またはフッ素（好ましくは水素）であり；

R^1 は、水素またはフッ素（好ましくは水素）であり；

かつ、Zは、態様79記載の化合物について記載される通りである。

【0243】

第81態様において、態様78、79、または80記載の化合物を提供し、ここで、 R^6 および R^7 は、本明細書に記載される態様のいずれかに記載される通りであり得る。（例えば、 R^7 は、置換されていてもよい C_3 - C_6 シクロアルキルアルキルであり得るか、または R^7 は、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、もしくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ の群より選択され得るか、または R^7 は、メチル、エチル、 $-\text{CH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{CH}_2$ -シクロプロピル、 $-\text{CH}_2$ -シクロブチル、もしくは $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$ の群より選択され得；かつ、 R^6 は、態様のいずれかについて本明細書に記載される通りであり得る（例えば、 R^6 は、水素または C_{1-4} アルキル、より好ましくは水素またはメチルであり得る））。

【0244】

その薬学的に許容される塩および溶媒和物を含む本明細書に記載される化合物のいずれかと、1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤とを含む薬学的組成物、ならびに変化したIRE1シグナル伝達に関連する疾患を処置または疾患の影響を改善するために化合物および組成物を使用する方法をさらに提供する。そのような方法は、本発明の薬学的組成物または化合物をその必要がある対象へ投与する工程を含む。疾患は、例えば、本明細書に記載される疾患のいずれかであり得る。

【0245】

本明細書に提供される化合物および組成物は医薬としての使用のためのものであり得る。医薬は、例えば、本明細書に記載される疾患のいずれかを含む、疾患を処置するために、使用され得る。

【実施例】

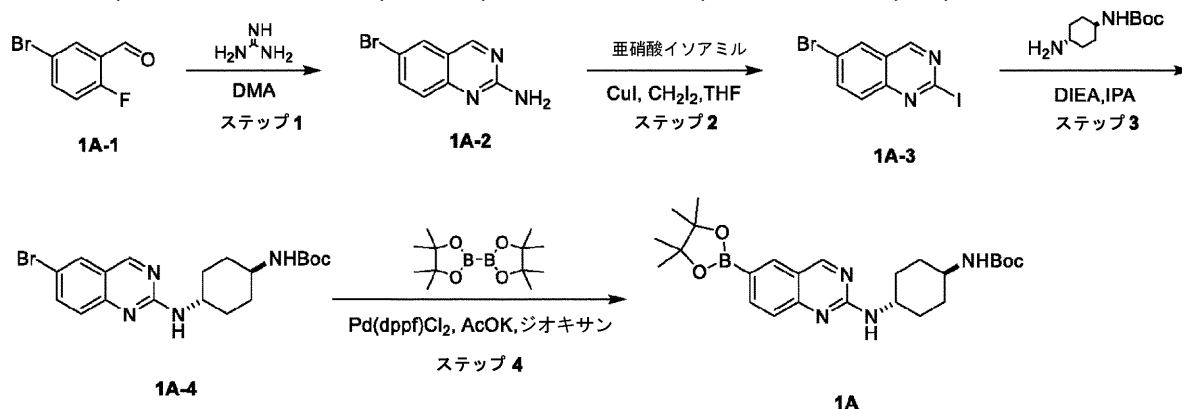
【0246】

以下の実施例は、開示される態様を説明するように意図されるが、限定するようには意図されない。

【0247】

I. 化学合成

実施例1A：tert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(1A)の合成



【0248】

ステップ1：6-ブロモキナゾリン-2-アミン(1A-2)

DMA (700 mL)中の5-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(20.0 g, 98.5 mmol)溶

液へ、グアニジン-炭酸(26.6 g, 147.7 mmol)を添加した。混合物を160℃で0.5時間攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をH₂O (300 mL)で希釈し、酢酸エチル(200 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(100 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をDCM (300 mL)で洗浄し、化合物1A-2 (4.0 g, 粗製)が得られた。

【0249】

ステップ2：6-ブromo-2-ヨードキナゾリン(1A-3)

N₂下でTHF (20.0 mL)中の化合物1A-2 (2.0 g, 8.9 mmol)の溶液へ、亜硝酸イソアミル(3.1 g, 26.8 mmol, 3.6 mL)、ジヨードメタン(11.9 g, 44.7 mmol, 3.6 mL)およびCuI (1.7 g, 8.9 mmol)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌し、室温へ冷却し、氷水(100 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(100 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(100 mL x 3)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物1A-3 (2.1 g, 粗製)が得られた。

【0250】

ステップ3：1-tert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-ブromoキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(1A-4)

IPA (120.0 mL)中の化合物1A-3 (4.0 g, 11.9 mmol)の溶液へ、DIEA (4.6 g, 35.8 mmol, 6.2 mL)およびtert-ブチル ((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)カルバメート(7.6 g, 35.8 mmol)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌し、室温へ冷却し、濾過した。集めた固体をジクロロメタン/メタノール(10/1, 60 mL)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮し、残渣が得られ、これをカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物1A-4 (3.6 g, 6.8 mmol, 57.2%収率)が得られた。

M+H⁺ = 421.1 (LCMS); ¹H NMR

(クロロホルム-d, 400MHz) δ 8.87 (s, 1H), 7.78 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 2.0, 9.0

Hz, 1H), 7.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 5.19 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.43 (br s, 1H), 3.93 (br d, J = 7.5

Hz, 1H), 3.49 (br s, 1H), 2.27 - 2.00 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.40 - 1.29 (m, 4H).

【0251】

ステップ4：tert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(1A)

ジオキサン(50 mL)中の化合物1A-4 (2.0 g, 4.7 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(1.3 g, 5.2 mmol)、AcOK (1.4 g, 14.2 mmol)およびPd(dppf)Cl₂ (347 mg, 474.6 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、N₂下にて90℃で12時間加熱した。反応物を室温へ冷却し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物1A (2.7 g, 粗製)が得られた。M+H⁺ = 469.2 (LCMS)。

【0252】

実施例2A：tert-ブチル ((1r,4r)-4-((8-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(2A)の合成

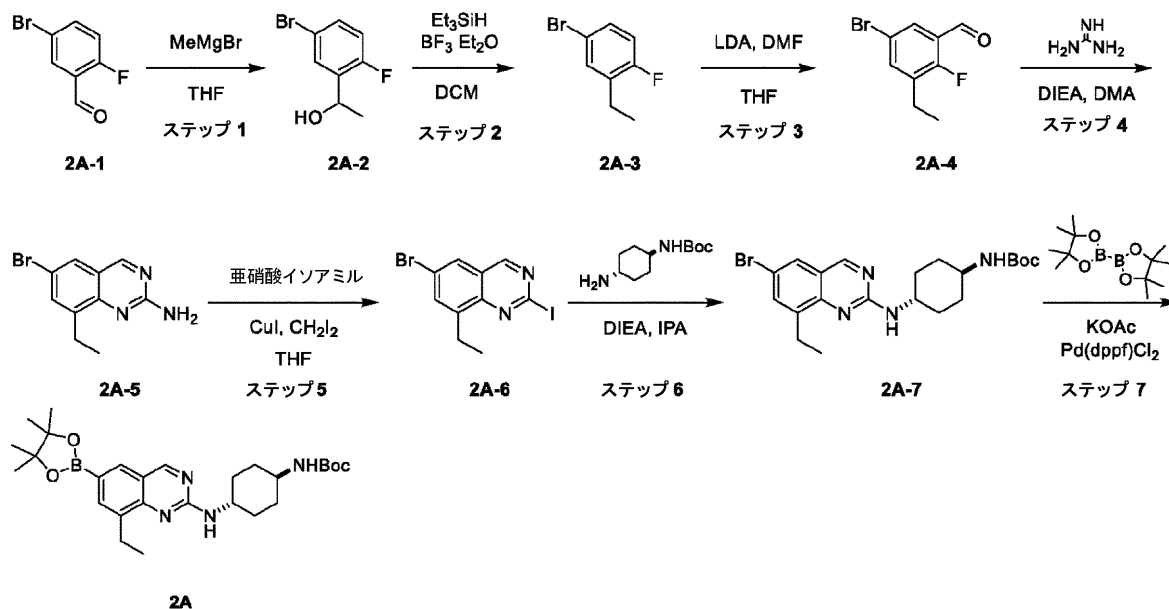
10

20

30

40

50



10

【0253】

ステップ1：1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オール(2A-2)

THF (500.0 mL)中の5-ブロモ-2-フルオロ-ベンズアルデヒド(55.0 g, 270.9 mmol)の溶液を0℃へ冷却した。次いで、MeMgBr (3 M, 94.8 mL)を添加した。混合物を0℃で0.5時間攪拌し、NH₄Cl (500 mL)でクエンチし、酢酸エチル(500 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(500 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物2A-2 (46.0 g, 粗製)が得られた。

20

【0254】

ステップ2：4-ブロモ-2-エチル-1-フルオロベンゼン(2A-3)

DCM (500.0 mL)中の化合物2A-2 (46.0 g, 210.0 mmol)およびトリエチルシラン(48.8 g, 420.0 mmol, 66.9 mL)の溶液へ、0℃でBF₃·Et₂O (59.6 g, 420.0 mmol, 51.8 mL)を添加した。混合物を25℃で2時間攪拌し、濃縮し、0℃で飽和NaHCO₃ (200 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(200 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(200 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物2A-3 (24.0 g, 粗製)が得られた。

30

¹H NMR (クロロホルム-*d*, 400MHz) δ 7.31 (dd, *J* = 2.2, 6.6 Hz, 1H),

7.27 - 7.21 (m, 1H), 6.87 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.62 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H).

【0255】

ステップ3：5-ブロモ-3-エチル-2-フルオロベンズアルデヒド(2A-4)

THF (500 mL)中の化合物2A-3 (24.0 g, 82.7 mmol)の溶液へ、-78℃でLDA (2 M, 49.6 mL)を添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、ジメチルホルムアミド(7.8 g, 107.5 mmol, 8.3 mL)を添加し、-78℃で1時間攪拌した。反応混合物をNH₄Cl (100 mL)の添加によってクエンチし、結果として生じた混合物を酢酸エチル(200 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(100 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物2A-4 (13.0 g, 粗製)が得られた。

40

¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ 10.30 (s, 1H), 7.81 (dd, *J* = 2.6, 5.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, *J* =

2.6, 6.4 Hz, 1H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.30 - 1.25 (m, 3H).

50

【0256】

ステップ4：6-ブロモ-8-エチルキナゾリン-2-アミン(2A-5)

DMA (20 mL)中の炭酸-グアニジン(3.5 g, 19.4 mmol)およびDIEA (5.0 g, 38.9 mmol, 6.8 mL)の溶液へ、DMA (5 mL)中の化合物2A-4 (3.0 g, 12.98 mmol)の溶液を添加した。混合物を160℃で1時間攪拌し、氷水(30 mL)中へ注ぎ、酢酸エチル(40 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(30 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物2A-5 (1.2 g, 粗製)が得られた。

¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400MHz) δ 9.03 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 2H), 2.98 - 2.88 (m, 2H), 1.22 - 1.17 (m, 3H).

10

【0257】

ステップ5：6-ブロモ-8-エチル-2-ヨードキナゾリン(2A-6)

テトラヒドロフラン(24.0 mL)中の化合物2A-5 (1.2 g, 4.76 mmol)およびCH₂I₂ (6.3 g, 23.8 mmol, 1.92 mL)の混合物へ、CuI (906 mg, 4.7 mmol)および亜硝酸イソアミル(1.6 g, 14.3 mmol, 2.0 mL)を添加した。混合物をN₂下にて80℃で2時間攪拌した後、NH₃・H₂O (30 mL)を添加した。結果として生じた混合物を酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出し、合わせた有機層を鹹水(50 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、化合物2A-6 (400 mg, 粗製)が得られた。

20

【0258】

ステップ6：tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((6-ブロモ-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(2A-7)

イソプロパノール(10 mL)中の化合物2A-6 (350 mg, 964.2 μmol)およびDIEA (373 mg, 2.8 mmol, 505.2 μL)の混合物へ、tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)カルバメート(413 mg, 1.9 mmol)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、化合物2A-7 (350 mg, 粗製)が得られた。

【0259】

ステップ7：tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((8-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(2A)

ジオキサン(2 mL)中の化合物2A-7 (150 mg, 333.7 μmol)およびKOAc (98 mg, 1.0 mmol)の混合物へ、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(101 mg, 400.5 μmol)およびPd(dppf)Cl₂ (24 mg, 33.3 μmol)を添加した。混合物をN₂下にて90℃で12時間攪拌し、室温へ冷却し、濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、化合物2A (100 mg, 粗製)が得られた。

30

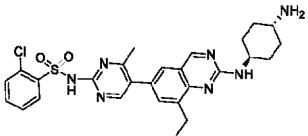
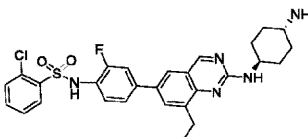
【0260】

例示的な化合物を本明細書に記載される手順に従って合成した。本明細書に記載される特定の合成スキームを有さない化合物について、そのような化合物は、本明細書に示されるガイダンスおよび当技術分野における技能を有して、当業者によって型通りに合成することができる。

40

【0261】

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
23		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)-4-メチルピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	Calc'd for C ₂₇ H ₃₁ ClN ₇ O ₂ S: 552.1; Found: 552.1	δ 9.01 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.34 (br d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 7.61 - 7.46 (m, 5H), 4.05 - 3.89 (m, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 1H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.31 (m, 5H), 2.16 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
24		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-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)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	Calc'd for C ₂₈ H ₃₀ ClF N ₅ O ₂ S: 554.2; Found: 554.1	δ 9.03 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.68 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 4H), 4.05 - 3.91 (m, 1H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.33 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.16 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71 - 1.43 (m, 4H), 1.41 - 1.27 (m, 3H)

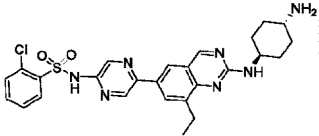
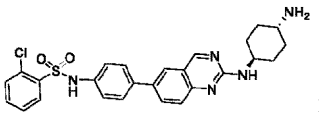
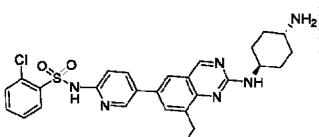
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
25		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)ピラジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	Calc'd for C ₂₆ H ₂₉ ClN ₇ O ₂ S: 538.2; Found: 538.1	δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (br s, 2H), 8.33 - 8.23 (m, 2H), 8.13 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.44 (m, 3H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.26 - 3.14 (m, 1H), 3.08 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.32 (br d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.16 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 1.73 - 1.44 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 3H)
26		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)フェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 508.1 (LCMS)	δ 9.06 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.99 - 7.88 (m, 2H), 7.62 - 7.49 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.02 - 3.89 (m, 1H), 3.21 - 3.10 (m, 1H), 2.23 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.12 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H)
27		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)ピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	Calc'd for C ₂₇ H ₃₀ ClN ₆ O ₂ S: 537.2; Found: 537.1	δ 9.03 (s, 1 H), 8.55 (br s, 1 H), 8.40 (d, J = 2.45 Hz, 1 H), 8.05 - 8.15 (m, 3 H), 7.80 (d, J = 8.80 Hz, 1 H), 7.68 (dd, J = 8.56, 2.69 Hz, 1 H), 7.53 - 7.61 (m, 2 H), 7.41 - 7.50 (m, 1 H), 3.92 - 4.03 (m, 1 H), 3.12 - 3.21 (m, 1 H), 3.08 (q, J = 7.34 Hz, 2 H), 2.31 (br d, J = 11.25 Hz, 2 H), 2.14 (br d, J = 11.74 Hz, 2 H), 1.42 - 1.64 (m, 4 H), 1.34 (t, J = 7.58 Hz, 3 H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
28		N-(6-(2-(((1r, 4r) -4-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)ピリジン-3- イル)-2- クロロベンゼン スルホンアミド	Calc'd for C ₂₇ H ₃₀ ClN ₆ O ₂ S: 537.2; Found: 537.2	δ 9.00 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.0, 8.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.29 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.01 - 3.90 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.07 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.13 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
29		N-(5-(2-(((1r, 4r) -4-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)-1H- ピラゾール -3-イル)-2-クロロ ベンゼン スルホンアミド	Calc'd for C ₂₅ H ₂₉ ClN ₇ O ₂ S: 526.2; Found: 526.1	δ 8.99 (s, 1H), 8.09 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.78 (br s, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.37 (s, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.05 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.65 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
30		N-(4-(2-(((1r, 4r) -4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ)-8- ヒドロキシキナゾリン -6-イル)-3- メチルフェニル)-2- クロロ-N- メチルベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 552.2	δ 8.99 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.68 - 7.53 (m, 2H), 7.43 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 7.22 - 7.06 (m, 4H), 7.01 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.15 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.30 - 2.20 (m, 5H), 2.12 (br d, J = 12.7 Hz, 2H), 1.73 - 1.55 (m, 2H), 1.53 - 1.35 (m, 2H).

10

20

30

40

50

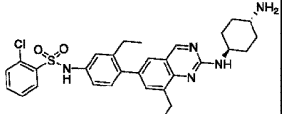
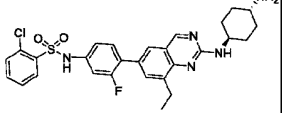
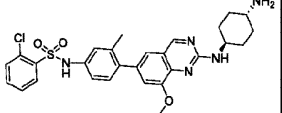
化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
31		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-メチルフェニル)-2-クロロ-N-メチルベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 564.2	δ 8.98 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.19 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 7.07 (m, 1H), 3.98 (br t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 3.17 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.06 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.32 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.15 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.69 - 1.43 (m, 4H), 1.37 - 1.28 (m, 3H).
32		N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	Calc'd for C ₂₆ H ₂₉ ClN ₇ O ₂ S: 538.2; Found: 538.2	δ 9.03 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.24 - 8.18 (m, 2H), 8.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 3H), 4.03 - 3.91 (m, 1H), 3.23 - 3.11 (m, 1H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 10.1 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.67 - 1.43 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
33		N-(2-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリミジン-5-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	Calc'd for C ₂₆ H ₂₉ ClN ₇ O ₂ S: 538.2; Found: 538.1	δ 9.06 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.55 - 8.43 (m, 3H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 1H), 3.09 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.33 (br d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.16 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.72 - 1.42 (m, 4H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
34		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-3-エチルフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 564.2	δ 8.95 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.14 - 8.06 (m, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.40 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.08 - 6.99 (m, 2H), 4.03 - 3.85 (m, 1H), 3.16 - 2.97 (m, 3H), 2.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.12 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.62 - 1.42 (m, 4H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.98 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
35		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-3-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	Calc'd for C ₂₈ H ₃₀ ClF N ₅ O ₂ S: 554.2; Found: 554.1	δ 8.97 (br d, J = 3.1 Hz, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.15 (br dd, J = 2.6, 7.5 Hz, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.57 (br d, J = 3.1 Hz, 2H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (dt, J = 3.5, 8.6 Hz, 1H), 7.07 - 6.97 (m, 2H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.20 - 3.11 (m, 1H), 3.04 (br dd, J = 3.1, 7.3 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.13 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 4H), 1.31 (dt, J = 3.6, 7.3 Hz, 3H)
36		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-メトキシキナゾリン-6-イル)-3-メチルフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 552.1	δ 8.98 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.15 - 8.04 (m, 1H), 7.58 - 7.52 (m, 2H), 7.44 (ddd, J = 2.6, 5.9, 8.1 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 4.05 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.14 (ddd, J = 3.9, 7.7, 11.6 Hz, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 5H), 2.11 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H), 1.52 - 1.38 (m, 2H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
37		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 567.2	δ 8.95 (s, 1 H), 8.54 (br s, 1 H), 8.31 (d, <i>J</i> = 7.72 Hz, 1 H), 7.65 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3 H), 7.56 - 7.60 (m, 2 H), 7.48 - 7.54 (m, 1 H), 6.63 (d, <i>J</i> = 7.94 Hz, 1 H), 3.91 - 4.01 (m, 1 H), 3.65 (s, 3 H), 3.10 - 3.21 (m, 1 H), 3.03 (q, <i>J</i> = 7.35 Hz, 2 H), 2.30 (br d, <i>J</i> = 12.13 Hz, 2 H), 2.13 (br d, <i>J</i> = 12.13 Hz, 2 H), 1.44 - 1.65 (m, 4 H), 1.30 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3 H)
38		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)-4-メチルチアゾール-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 557.2	δ 9.02 (s, 1 H) 8.52 (br s, 1 H) 8.15 (d, <i>J</i> = 7.06 Hz, 1 H) 7.64 (s, 1 H) 7.51 - 7.59 (m, 3 H) 7.43 - 7.49 (m, 1 H) 3.92 - 4.04 (m, 1 H) 3.02 - 3.21 (m, 3 H) 2.30 (s, 5 H) 2.14 (br d, <i>J</i> = 12.13 Hz, 2 H) 1.44 - 1.64 (m, 4 H) 1.33 (t, <i>J</i> = 7.50 Hz, 3 H)
39		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)ピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 538.1	δ 9.02 (br s, 1H), 8.51 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.04 (br s, 1H), 7.78 (br d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 7.36 (br s, 4H), 3.78 (br s, 1H), 3.03 (br s, 1H), 2.94 (q, <i>J</i> = 7.4 Hz, 2H), 2.09 (br s, 2H), 1.99 (br d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 1.52 (br s, 2H), 1.42 - 1.30 (m, 2H), 1.23 (t, <i>J</i> = 7.4 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
40		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルキナゾリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 554.2	δ 9.01 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.60 (dd, J = 1.8, 10.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.54 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 - 7.41 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 4.03 - 3.87 (m, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.17 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.30 (br d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.68 - 1.41 (m, 5H), 1.34 (d, J = 7.0 Hz, 6H)
41		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-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)チアゾール-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 543.1	δ 8.98 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.17 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.58 - 7.40 (m, 4H), 4.01 - 3.89 (m, 1H), 3.19 - 2.98 (m, 3H), 2.30 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.13 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.66 - 1.41 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
42		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-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)-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 584.2	δ 8.95 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.09 (d, J = 7.28 Hz, 1H), 7.54 - 7.67 (m, 4H), 7.41 - 7.47 (m, 1H), 7.05 - 7.11 (m, 2H), 3.96 (br t, J = 11.36 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.10 - 3.19 (m, 1H), 3.03 (q, J = 7.72 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 12.57 Hz, 2H), 2.13 (br d, J = 11.47 Hz, 2H), 1.42 - 1.65 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.39 Hz, 3H)
43		N-(1-(2-(((1r,4r)-4-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)-1H-ピラゾール-4-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 526.0	δ 9.09 (br s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 - 7.95 (m, 2H), 7.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.65 - 7.47 (m, 2H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 3.77 (br s, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 3H), 2.12 - 1.96 (m, 4H), 1.49 - 1.24 (m, 7H)

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
44		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)イソオキサゾール-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 527.1	δ 9.13 (br s, 1H), 8.39 (br s, 1H), 8.06 - 7.90 (m, 2H), 7.79 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.55 (br s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 2.98 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.17 - 1.94 (m, 4H), 1.53 - 1.32 (m, 4H), 1.31 - 1.22 (m, 3H).
45		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-メトキシキナゾリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 542.2	δ 9.05 (br s, 1H), 8.33 (br s, 2H), 8.02 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.34 (m, 5H), 7.10 (br s, 1H), 6.02 (s, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.68 (s, 3H), 2.96 (br s, 1H), 1.97 (br s, 4H), 1.49 - 1.26 (m, 4H).
46		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 568.2	δ 8.98 (s, 1 H), 8.50 (br s, 1 H), 8.33 (d, J = 7.94 Hz, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 7.61 - 7.68 (m, 2 H), 7.48 - 7.58 (m, 3 H), 3.91 - 4.02 (m, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 3.11 - 3.23 (m, 1 H), 3.04 (q, J = 7.72 Hz, 2 H), 2.31 (br d, J = 11.69 Hz, 2 H), 2.14 (br d, J = 11.47 Hz, 2 H), 1.43 - 1.66 (m, 4 H), 1.31 (t, J = 7.50 Hz, 3 H).

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
47		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-プロピルキナゾリン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 554.2	δ 9.02 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.09 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 - 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 1.9, 6.7, 8.1 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.00 - 3.90 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.05 - 2.96 (m, 2H), 2.32 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.15 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.76 (qd, J = 7.4, 15.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.41 (m, 4H), 1.01 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
48		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 526.1	δ 9.06 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.18 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91 - 7.80 (m, 2H), 7.62 - 7.56 (m, 3H), 7.53 - 7.48 (m, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.22 - 3.11 (m, 1H), 2.25 (br d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.71 - 1.40 (m, 4H)
49		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 510.1	δ 9.13 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.37 - 8.27 (m, 3H), 8.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.68 - 7.44 (m, 4H), 4.01 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.24 - 3.11 (m, 1H), 2.33 - 2.10 (m, 4H), 1.72 - 1.44 (m, 4H)
50		N-(4-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 526.1	δ 9.08 (br s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.00 - 7.91 (m, 3H), 7.50 - 7.29 (m, 5H), 7.24 - 7.12 (m, 2H), 3.81 (br d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.03 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.92 (m, 4H), 1.53 - 1.29 (m, 4H)

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
51		N-(6-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 527.1	δ 9.08 (s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.24 - 8.15 (m, 3H), 7.64 - 7.55 (m, 3H), 7.54 - 7.45 (m, 2H), 3.98 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.24 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.13 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.71 - 1.41 (m, 4H)
52		N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-フルオロピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 555.2	δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.19 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (br d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.54 - 7.42 (m, 2H), 3.99 (br t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.18 (br t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.15 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
53		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 544.1	δ 9.10 (br s, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 7.97 (dd, J = 7.28, 1.98 Hz, 1 H), 7.85 - 7.89 (m, 1 H), 7.80 (br d, J = 8.82 Hz, 1 H), 7.36 - 7.47 (m, 4 H), 7.13 - 7.23 (m, 1 H), 6.98 (br dd, J = 14.33, 7.50 Hz, 1 H), 3.80 (br s, 1 H), 3.03 (br s, 1 H), 1.88 - 2.12 (m, 4 H), 1.22 - 1.57 (m, 4 H)
54		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 527.1	δ 9.10 (s, 1H), 8.29 (br dd, J = 2.1, 5.6 Hz, 3H), 8.23 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.02 - 7.91 (m, 2H), 7.63 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 3.99 (br t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 1H), 2.25 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.71 - 1.41 (m, 4H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
55		N-(5-(2-(((1r,4r)- -4-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)-3-フルオロ ピリジン-2-イル)-2- クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 555.2	δ 9.00 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.25 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (br d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.76 (br s, 2H), 7.57 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.72 - 1.41 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
56		N-(4-(2-(((1r,4r)- -4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ) キナゾリン-6-イル)- 2,3-ジフルオロ フェニル)-2- クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 544.1	δ 9.06 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.08 - 8.02 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 3H), 7.48 - 7.41 (m, 1H), 7.32 - 7.20 (m, 2H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.21 - 3.08 (m, 1H), 2.23 (br d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.12 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.68 - 1.38 (m, 4H)
57		N-(4-(3-(((1r,4r)- -4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ) イソキノリン-7- イル)-2-フルオロ フェニル)-2- クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 525.1	δ 8.83 (s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.05 - 7.93 (m, 2H), 7.71 (dd, J = 1.9, 8.7 Hz, 1H), 7.62 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 3.68 (tt, J = 3.8, 11.2 Hz, 1H), 3.16 (tt, J = 3.9, 11.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.12 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.61 (dq, J = 3.1, 12.6 Hz, 2H), 1.48 - 1.33 (m, 2H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
58		(S)-2-アミノ-N-((1r,4S)-4-((6-(4-(2-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)-3-メチルブタンアミド	M+H ⁺ = 653.2	δ 8.98 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.2, 7.9 Hz, 1H), 7.73 (br d, J = 4.3 Hz, 2H), 7.64 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 3H), 3.96 (br s, 1H), 3.80 (br s, 1H), 3.52 (br d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.06 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.24 (br s, 2H), 2.15 (br dd, J = 6.6, 13.2 Hz, 1H), 2.05 (br s, 2H), 1.50 (br d, J = 8.6 Hz, 4H), 1.33 (br t, J = 7.4 Hz, 3H), 1.07 (br dd, J = 4.0, 6.7 Hz, 6H).
59		N-((1r,4r)-4-((6-(4-(2-クロロフェニル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)アセトアミド	M+H ⁺ = 596.1	δ 8.98 (s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.5, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.63 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 3.98 - 3.88 (m, 1H), 3.68 (br d, J = 15.7 Hz, 1H), 3.06 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.20 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.99 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 1.93 (s, 3H), 1.50 - 1.37 (m, 4H), 1.33 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
60		2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 568.2	δ 9.05 (br s, 1H), 8.25 (br s, 1H), 7.95 (dd, J = 2.0, 7.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.47 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 4H), 7.20 - 7.13 (m, 2H), 3.79 (br s, 1H), 2.98 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.91 (br s, 1H), 2.55 (s, 3H), 2.09 (br d, J = 9.3 Hz, 4H), 1.46 - 1.33 (m, 4H), 1.28 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

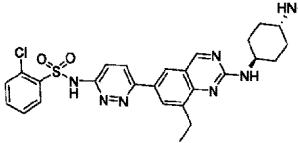
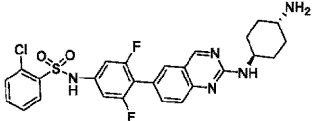
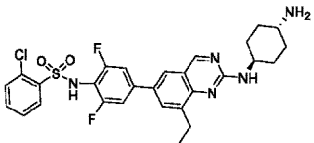
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
61		2-クロロ-N- (6-(8-エチル-2- (((1r,4r)-4-(メチル アミノ)シクロ ヘキシル)アミノ) キナゾリン-6-イル) ピリダジン-3-イル) ベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 552.2	δ ppm 9.06 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.58 - 8.47 (m, 1H), 8.29 - 8.13 (m, 4H), 7.99 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.43 (m, 3H), 4.04 - 3.95 (m, 1H), 3.08 (q, J = 7.4 Hz, 3H), 2.73 (s, 3H), 2.39 - 2.20 (m, 4H), 1.64 - 1.42 (m, 4H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
62		N-(4-(2-(((1r,4r)- 4-アミノシクロ ヘキシル)アミノ) キナゾリン-6-イル) -3,5-ジフルオロ フェニル)-2- クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 544.1	δ 8.93 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.18 - 8.04 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 - 7.55 (m, 1H), 7.53 - 7.50 (m, 2H), 7.48 - 7.39 (m, 2H), 6.82 - 6.75 (m, 2H), 3.96 - 3.83 (m, 1H), 3.06 (tt, J = 3.9, 11.6 Hz, 1H), 2.15 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.03 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.59 - 1.46 (m, 2H), 1.44 - 1.31 (m, 2H).
63		N-(4-(2-(((1r,4r)- 4-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)-2,6- ジフルオロフェニル) -2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 572.2	δ 9.04 (br s, 1H), 8.43 (br s, 2H), 7.95 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.82 (br d, J = 15.6 Hz, 2H), 7.70 - 7.57 (m, 2H), 7.43 (br t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.33 (br d, J = 8.9 Hz, 2H), 3.99 (br s, 1H), 3.25 - 3.03 (m, 3H), 2.33 (br d, J = 10.3 Hz, 2H), 2.17 (br d, J = 9.8 Hz, 2H), 1.70 - 1.46 (m, 4H), 1.36 (br t, J = 7.2 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
64		2-クロロ-N-(6-(2-(((1r,4r)-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)ピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 566.2	δ 9.06 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.30 - 8.21 (m, 2H), 8.20 - 8.11 (m, 2H), 8.02 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 4.06 - 3.96 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.93 - 2.85 (m, 6H), 2.41 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.21 (br d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.82 - 1.69 (m, 2H), 1.59 - 1.45 (m, 2H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H).
65		N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-メトキシピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 568.2 (LCMS)	δ 9.04 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.24 (dd, J = 1.5, 7.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.98 - 7.91 (m, 1H), 7.61 - 7.45 (m, 3H), 7.34 (s, 1H), 4.05 - 3.95 (m, 4H), 3.19 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.07 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (br d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.17 (br d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.70 - 1.43 (m, 4H), 1.39 - 1.27 (m, 3H)
66		N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-4-メトキシピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 568.2 (LCMS)	δ 8.96 (s, 1H), 8.35 (br s, 1H), 8.19 - 8.05 (m, 3H), 7.52 - 7.32 (m, 4H), 4.03 - 3.79 (m, 4H), 3.14 - 2.93 (m, 3H), 2.21 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.05 (br d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.61 - 1.33 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
67		N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-メチルピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 552.1 (LCMS)	δ 9.04 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.22 (br d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.57 - 7.41 (m, 3H), 3.98 (br t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.22 - 3.01 (m, 3H), 2.41 - 2.25 (m, 5H), 2.14 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 1.70 - 1.42 (m, 4H), 1.33 (br t, J = 7.5 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
68		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-4-メチルピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 524	δ = 9.04 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.31 (dd, J = 1.3, 7.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.71 - 7.61 (m, 2H), 7.60 - 7.47 (m, 4H), 4.03 - 3.90 (m, 1H), 3.15 (tt, J = 3.9, 11.6 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.23 (br d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.12 (br d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.66 - 1.40 (m, 4H).
69		2-クロロ-N-(4-(2-(((1r, 4r)-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)-2-フルオロフェニル)ベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 582.2 (LCMS)	δ 9.01 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 3.98 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.39 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.18 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H)
70		N-(4-(2-(((1R, 3R, 4S)-4-アミノ-3-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 568.2 (LCMS)	δ 9.04 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.52 - 7.32 (m, 4H), 4.07 (ddd, J = 3.9, 7.6, 11.4 Hz, 1H), 3.46 (br s, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 2.27 - 2.04 (m, 4H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.52 - 1.26 (m, 5H), 1.11 (d, J = 6.8 Hz, 3H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
71		N-(4-(2-(((1R,4R)-4-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)-2-フルオロ-3-メチルフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 568.0 (LCMS)	δ 8.98 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.03 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.49 - 7.39 (m, 3H), 7.28 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.91 (m, 1H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.32 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.20 - 2.05 (m, 5H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.4 Hz, 3H).
72		N-(4-(2-(((1R,3S)-3-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)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 554.3 (LCMS)	δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.4, 8.0 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 7.64 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.27 (m, 4H), 4.08 (ddd, J = 4.0, 7.7, 11.5 Hz, 1H), 3.23 (ddd, J = 3.9, 8.2, 11.8 Hz, 1H), 3.17 - 2.97 (m, 2H), 2.52 (br d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.27 - 1.88 (m, 3H), 1.66 - 1.46 (m, 1H), 1.43 - 1.26 (m, 6H)
73		(S)-2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-(ピペリジン-3-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 540.2 (LCMS)	δ 9.08 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.01 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.66 - 7.34 (m, 6H), 4.45 - 4.24 (m, 1H), 3.66 (br dd, J = 3.3, 12.1 Hz, 1H), 3.20 - 2.97 (m, 4H), 2.24 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.76 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
74		N-(4-(2- (((1R, 3R, 4R)-4- アミノ-3-メチル シクロヘキシル) アミノ)-8-エチル キナゾリン-6-イル) -2-フルオロフェニル) -2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 568.2 (LCMS)	δ 9.04 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.09 - 7.99 (m, 1H), 7.80 (s, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 4H), 4.05 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.17 - 3.04 (m, 2H), 2.83 (dt, J = 3.9, 10.9 Hz, 1H), 2.37 - 2.25 (m, 2H), 2.16 (br dd, J = 3.5, 12.3 Hz, 1H), 1.76 (br s, 1H), 1.67 - 1.41 (m, 2H), 1.38 - 1.19 (m, 4H), 1.14 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
75		N-(4-(2-(((1R, 3S) -3-アミノシクロ ヘキシル)アミノ) キナゾリン-6- イル)-2- フルオロフェニル) -2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 526.1 (LCMS)	¹ H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.08 (s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.98 - 7.88 (m, 3H), 7.46 - 7.28 (m, 5H), 7.18 - 7.11 (m, 2H), 3.93 (brs, 1H), 2.27 (br s, 1H), 1.91 (br s, 2H), 1.79 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 1.49 - 1.11 (m, 4H)
76		(S)-2-クロロ-N- (2-フルオロ-4-(2- (ピペリジン-3-イル アミノ)キナゾリン -6-イル)フェニル) ベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 512.1 (LCMS)	δ 9.11 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 3H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 3H), 4.42 - 4.24 (m, 1H), 3.60 (br dd, J = 3.1, 12.1 Hz, 1H), 3.30 (br s, 1H), 3.04 - 2.94 (m, 2H), 2.24 - 2.01 (m, 2H), 1.95 - 1.67 (m, 2H).

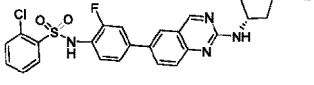
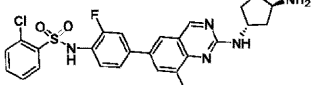
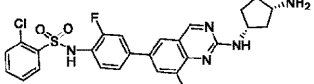
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
77		N-(4-(2-(((1R,3R)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 512.1 (LCMS)	δ 9.05 (s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.00 (dd, J=1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 3H), 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.43 - 7.34 (m, 3H), 4.66 - 4.56 (m, 1H), 3.81 (quin, J = 6.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.15 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 1.84 - 1.66 (m, 2H).
78		N-(4-(2-(((1R,3R)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 540.1 (LCMS)	δ 9.00 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.61 - 7.51 (m, 2H), 7.49 - 7.34 (m, 4H), 4.60 (quin, J = 6.6 Hz, 1H), 3.80 (quin, J = 7.1 Hz, 1H), 3.08 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.41 - 2.28 (m, 2H), 2.27 - 2.12 (m, 2H), 1.88 - 1.67 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
79		N-(4-(2-(((1R,3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 540.1 (LCMS)	δ 9.05 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.83 - 7.78 (m, 2H), 7.66 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.37 (m, 4H), 4.48 (quin, J = 7.0 Hz, 1H), 3.72 (quin, J = 7.2 Hz, 1H), 3.11 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 - 2.71 (m, 1H), 2.33 - 2.14 (m, 2H), 2.01 - 1.81 (m, 2H), 1.76 - 1.64 (m, 1H), 1.39 - 1.31 (m, 3H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
80		N-(4-(2-(((1R,3S)-3-アミノシクロペンチル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 512.1 (LCMS)	δ 9.11 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.08 - 7.95 (m, 3H), 7.67 - 7.37 (m, 7H), 4.55 - 4.39 (m, 1H), 3.80 - 3.66 (m, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 1H), 2.29 - 2.11 (m, 1H), 2.05 - 1.83 (m, 2H), 1.77 - 1.63 (m, 1H)
81		N-(4-(2-((4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 552.1 (LCMS)	δ 9.02 (s, 1H), 8.44 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.93 (br s, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.44 (m, 1H), 7.41 (br d, J = 8.2 Hz, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 6H), 1.99 - 1.92 (m, 6H)
82		N-(4-(2-(((2R,5R)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 580.1 (LCMS)	δ 8.91 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 7.91 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.54 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.25 (m, 4H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 3.00 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.68 - 2.55 (m, 2H), 2.36 - 2.22 (m, 2H), 1.97 (br dd, J = 5.9, 12.5 Hz, 2H), 1.66 (td, J = 9.0, 12.5 Hz, 2H), 1.38 - 1.21 (m, 5H)
83		N-(4-(2-(((2R,5R)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼン スルホンアミド	M+H ⁺ = 580.2 (LCMS)	δ 8.99 (s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.00 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.76 (s, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.49 - 7.36 (m, 4H), 4.38 - 4.17 (m, 1H), 3.83 - 3.66 (m, 1H), 3.13 - 3.00 (m, 2H), 2.73 (br s, 2H), 2.55 - 2.46 (m, 2H), 1.94 (br dd, J = 6.4, 12.5 Hz, 2H), 1.85 - 1.74 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.28 - 1.21 (m, 2H)

10

20

30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
84		N-(4-(2-(((2S,5S)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 580.1 (LCMS)	δ 8.99 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.00 (dd, J = 1.3, 7.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.62 - 7.52 (m, 2H), 7.50 - 7.36 (m, 4H), 4.50 - 4.38 (m, 1H), 3.57 - 3.45 (m, 1H), 3.06 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 2H), 2.52 (br dd, J = 6.4, 12.5 Hz, 2H), 2.44 - 2.33 (m, 2H), 1.59 - 1.39 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
85		N-(4-(2-(((2S,5S)-5-アミノオクタヒドロペンタレン-2-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 552.1 (LCMS)	δ 9.06 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.06 - 7.89 (m, 3H), 7.64 - 7.53 (m, 3H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 4.52 - 4.38 (m, 1H), 3.60 - 3.44 (m, 1H), 2.72 - 2.53 (m, 2H), 2.53 - 2.31 (m, 4H), 1.55 - 1.37 (m, 4H).
86		N-(4-(2-(((4-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 538.1 (LCMS)	δ 9.06 (s, 1H), 8.59 - 8.47 (m, 1H), 8.08 - 7.87 (m, 3H), 7.63 - 7.34 (m, 7H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.06 - 1.85 (m, 6H)
87		N-(4-(2-(((4-アミノビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 580.2 (LCMS)	δ 8.98 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.02 (dd, J = 1.4, 7.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 1.9, 12.2 Hz, 2H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 3.10 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.42 - 2.32 (m, 6H), 2.04 - 1.94 (m, 6H), 1.36 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
88		2-クロロ-N-(4-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 608.3 (LCMS)	δ 9.02 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.39 (m, 4H), 3.98 (br t, J = 11.4 Hz, 1H), 3.33 - 3.29 (m, 4H), 3.12 - 3.01 (m, 3H), 2.44 - 2.24 (m, 4H), 2.07 (br s, 4H), 1.73 - 1.59 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.35 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
89		N-(5-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 516.1 (LCMS)	δ 9.13 (br s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.96 (dd, J = 1.9, 7.6 Hz, 1H), 7.50 - 7.31 (m, 5H), 3.80 (br d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.98 (br s, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 4H), 1.48 - 1.27 (m, 4H).
90		N-(4-(2-(((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-メチルキナゾリン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 540.3 (LCMS)	δ 8.95 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.47 (m, 3H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.23 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.59 - 1.41 (m, 4H)

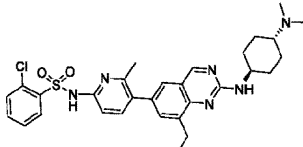
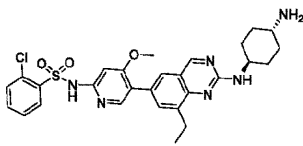
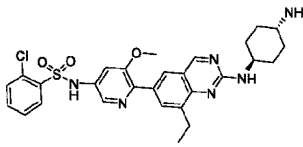
10

20

30

40

50

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
91		2-クロロ-N-(5-(2-(((1r, 4r)-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)ベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 567.1 (LCMS)	δ 8.99 (s, 1H), 8.40 (br s, 1H), 8.31 - 8.21 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.66 - 7.45 (m, 5H), 6.83 (s, 1H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.23 - 3.12 (m, 1H), 3.05 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.31 (br d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.68 - 1.42 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)
92		N-(5-(2-(((1r, 4r)-4-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)-4-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 567.2 (LCMS)	δ 8.98 (s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.20 - 8.12 (m, 1H), 8.06 - 7.91 (m, 3H), 7.64 - 7.54 (m, 2H), 7.49 (ddd, J = 2.6, 5.8, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.02 - 3.92 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.24 - 3.12 (m, 1H), 3.05 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.30 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.41 (m, 4H), 1.32 (t, J = 7.4 Hz, 3H)
93		N-(6-(2-(((1r, 4r)-4-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)-5-メトキシピリジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 552.2 (LCMS)	δ 9.00 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.59 - 7.47 (m, 3H), 4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.22 - 3.12 (m, 1H), 3.06 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.14 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.66 - 1.42 (m, 4H), 1.31 (t, J = 7.5 Hz, 3H)

10

20

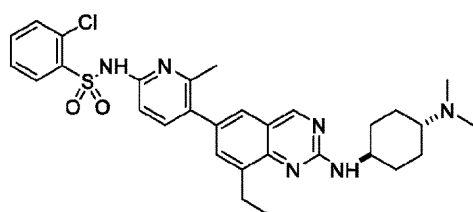
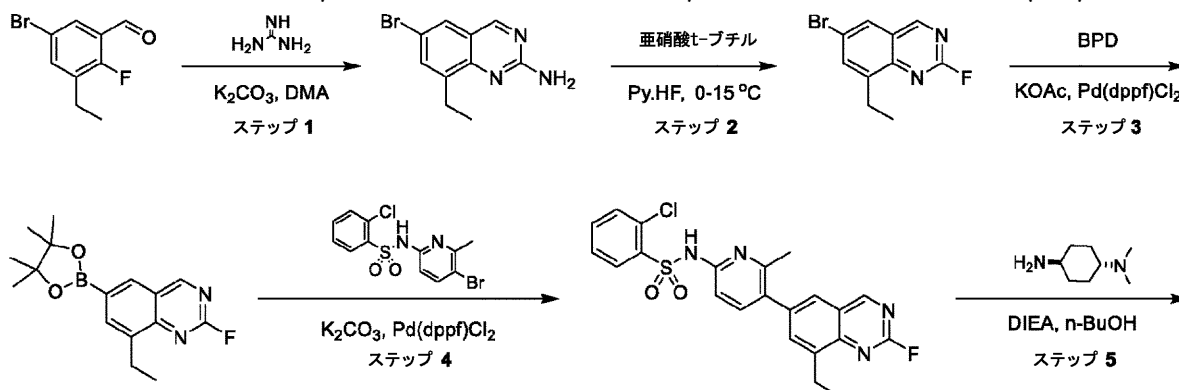
30

40

化合物 ID	構造	化学名	質量 (M+H ⁺)	¹ H NMR (CD ₃ OD, 400 MHz)
94		N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メチルピラジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	M+H ⁺ = 582.2 (LCMS)	δ 9.01 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.03 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.77 (br s, 2H), 7.66 - 7.54 (m, 2H), 7.51 - 7.34 (m, 4H), 3.98 (br t, J = 11.6 Hz, 1H), 3.22 - 3.02 (m, 3H), 2.82 (s, 6H), 2.39 (br d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.18 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.78 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H)

【0262】

実施例1：2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メチルピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(91)の合成



【0263】

ステップ1：

DMA (60.0 mL)中のグアニジン(1.7 g, 13.8 mmol, H₂CO₃)およびK₂CO₃ (5.7 g, 41.4 mmol)の溶液へ、DMA (9.0 mL)中の5-ブロモ-3-エチル-2-フルオロベンズアルデヒド(3.0 g, 13.8 mmol)を滴下した。混合物を160℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル= 50/1→10/1)によって精製し、6-ブロモ-8-エチルキナゾリン-2-アミン(1.4 g, 3.4 mmol, 24.7%収率)が得られた。M+H⁺ = 257.8 (LCMS)。

【0264】

ステップ2：

ピリジン(100.0 mL)中の6-ブロモ-8-エチルキナゾリン-2-アミン(10 g, 39.6 mmol)

の溶液へ、 -40°C でピリジンヒドロフルオリド(220.0 g, 2.2 mol, 200.0 mL)を添加した。混合物を -40°C で15分間攪拌した。次いで、亜硝酸tert-ブチル(8.2 g, 79.3 mmol, 9.4 mL)を添加した。混合物を 20°C で12時間攪拌した。混合物を氷水中へ注ぎ、飽和 NaHCO_3 で $\text{pH} = 7$ に調節し、酢酸エチル(500.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(200.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 石油エーテル/酢酸エチル= 1/0 $\rightarrow$ 10/1)によって精製し、6-ブロモ-8-エチル-2-フルオロキナゾリン(11.4 g, 43.9 mmol, 55.4 %収率)が得られた。

$\text{M}+\text{H}^+ = 257.0$ (LCMS); ^1H NMR

(400MHz, クロロホルム- d) δ 9.26 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.87 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 3.18 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.37 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

10

【0265】

ステップ3:

ジオキサン(100.0 mL)中の6-ブロモ-8-エチル-2-フルオロキナゾリン(6.0 g, 23.5 mmol)およびKOAc (3.5 g, 35.3 mmol)の溶液へ、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (7.2 g, 28.2 mmol)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (1.7 g, 2.3 mmol)を添加した。混合物を N_2 下にて 90° で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 石油エーテル/酢酸エチル= 1/0 $\rightarrow$ 3/1)によって精製し、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(7.1 g, 23.5 mmol, 99.9%収率)が得られた。

20

【0266】

ステップ4:

ジオキサン(150.0 mL)および H_2O (15.0 mL)中の8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(7.1 g, 23.5 mmol)および K_2CO_3 (9.7 g, 70.4 mmol)の溶液へ、N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(10.2 g, 28.2 mmol)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (859 mg, 1.1 mmol)を添加した。混合物を N_2 下にて 90°C で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 石油エーテル/酢酸エチル= 1/0 $\rightarrow$ 0/1)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(8.5 g, 15.3 mmol, 65.2%収率)が得られた。 $\text{M}+\text{H}^+ = 457.1$ (LCMS)。

30

【0267】

ステップ5:

n-BuOH (60.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(8.5 g, 18.6 mmol)の溶液へ、(1r,4r)-N1,N1'-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン(13.3 g, 74.4 mmol, HCl)およびDIEA (16.8 g, 130.2 mmol, 22.6 mL)を添加した。混合物を 100°C で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)ベンゼンスルホンアミド(3.6 g, 5.7 mmol, 30.7%収率, ギ酸塩(FA))が得られた。

40

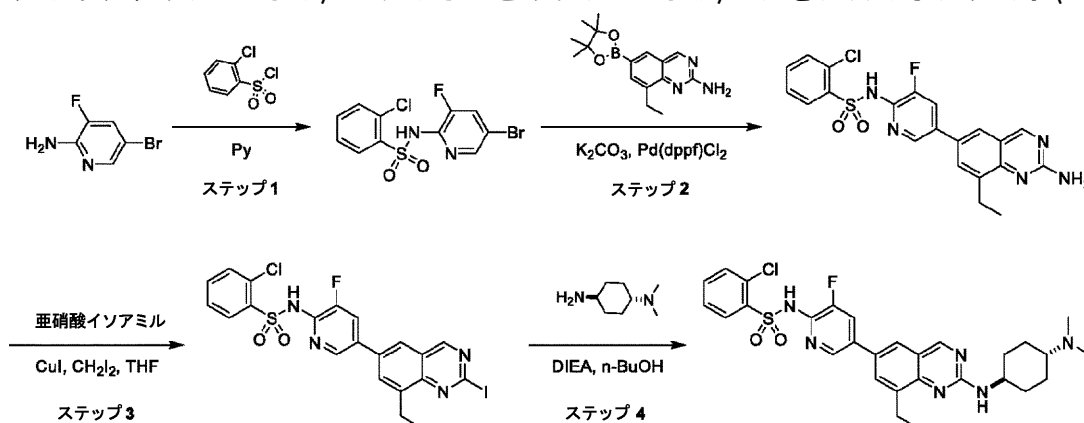
$\text{M}+\text{H}^+ = 579.2$

(LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.99 (s, 1H), 8.32 (s, 2H), 8.22 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.30 - 3.22 (m, 1H), 3.07 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.89 (s, 6H), 2.37 (s, 5H), 2.19 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.56 - 1.41 (m, 2H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

50

【0268】

実施例2：2-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-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(95)の合成



10

【0269】

ステップ1：

ピリジン(20.0 mL)中の5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-アミン(815 mg, 4.2 mmol)の溶液へ、2-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.4 g, 6.4 mmol, 871.5 μ L)を添加した。混合物を45℃で24時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、N-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(1.2 g, 2.0 mmol, 47.6%収率)が得られた。 $M+H^+ = 366.8$ (LCMS)。

20

【0270】

ステップ2：

ジオキサン(30.0 mL)および H_2O (3.0 mL)中のN-(5-ブromo-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(1.2 g, 3.2 mmol)および8-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-アミン(1.2 g, 3.8 mmol)の溶液へ、 K_2CO_3 (1.3 g, 9.6 mmol)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (236 mg, 322.7 μ mol)を添加した。混合物を N_2 下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧中で濃縮し、残渣が得られた。残渣を H_2O (20.0 mL x 3)および酢酸エチル(20.0 mL x 3)で洗浄した。次いで、残渣に MeOH (30.0 mL)、 THF (30.0 mL)を添加し、25℃で12時間攪拌した。次いで、混合物を濾過した。濾液を減圧中で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、N-(5-(2-アミノ-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(429 mg, 粗製)が得られた。 $M+H^+ = 458.2$ (LCMS)。

30

【0271】

ステップ3：

THF (5.0 mL)中のN-(5-(2-アミノ-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(200 mg, 436.7 μ mol)および CuI (83 mg, 436.7 μ mol)の溶液へ、 CH_2I_2 (584 mg, 2.1 mmol, 176.1 μ L)および亜硝酸イソペンチル(153 mg, 1.3 mmol, 176.4 μ L)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物を $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25%溶液)でpH 8~9へ塩基性化した。次いで、混合物に水(20.0 mL)を添加し、酢酸エチル(40.0 mL x 4)で抽出した。合わせた有機相を鹹水(10.0 mL x 3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-ヨードキナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(42 mg, 61.4 μ mol, 15.1%収率, FA)が得られた。 $M+H^+ = 569.0$ (LCMS)。

40

【0272】

ステップ4：

50

n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-ヨードキナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(37 mg, 65.0 μmol)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(133 mg, 520.4 μmol , TFA)の溶液へ、DIEAでpH 8へ塩基性化し、DIEA (25 mg, 195.1 μmol , 33.9 μL)を添加した。混合物をマイクロ波管中にとった。密封管をマイクロ波下にて150°Cで6時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をpre-HPLC (FA条件)によって精製し、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-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(5.2 mg, 7.6 μmol , 11.7%収率, FA)が得られた。

$\text{M}+\text{H}^+ = 583.2$

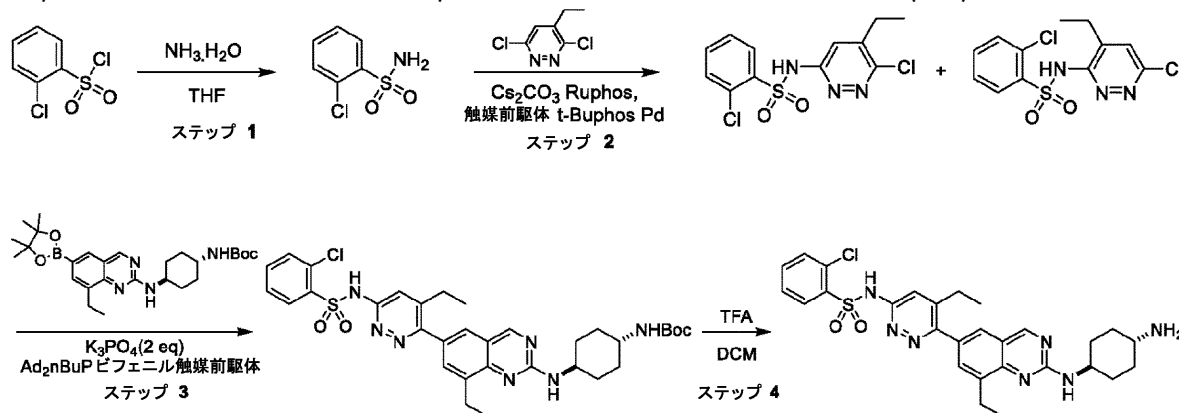
10

(LCMS); ^1H NMR (400MHz, DMSO - d_6) δ 9.03 (br s, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.09 - 7.94 (m, 2H), 7.79 (s, 2H), 7.60 (br d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 7.41 - 7.23 (m, 4H), 3.79 (br s, 1H), 3.03 - 2.86 (m, 3H), 2.61 (s, 6H), 2.16 (br s, 2H), 2.00 (br d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 1.58 - 1.44 (m, 2H), 1.42 - 1.22 (m, 5H).

【0273】

実施例3：N-(6-(2-(((1*r*,4*r*)-4-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)-5-エチルピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(96)の合成

20



30

【0274】

ステップ1：

THF (20.0 mL)中の2-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド(2.0 g, 9.5 mmol, 1.3 mL)の溶液へ、0°CでNH₃·H₂O (3.3 g, 28.4 mmol, 3.7 mL, 25%溶液)を添加した。混合物を0°Cで10分間攪拌し、次いで、20°Cへ2時間加温した。反応混合物を濃縮し、2-クロロベンゼンスルホンアミド(1.8 g, 9.4 mmol, 99.1%収率)が得られた。

^1H NMR

(400MHz, DMSO- d_6) δ 7.96 (dd, $J = 1.4, 7.8$ Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.54 - 7.34 (m, 7H).

40

【0275】

ステップ2：

THF (30.0 mL)中の3,6-ジクロロ-4-エチルピリダジン(500 mg, 2.8 mmol)、2-クロロベンゼンスルホンアミド(595 mg, 3.1 mmol)、Cs₂CO₃ (2.7 g, 8.5 mmol)、ジシクロヘキシル-[2-(2,6-ジイソプロポキシフェニル)フェニル]ホスファン(132 mg, 282.4 μmol)および[2-(2-アミノエチル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ジtert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(194 mg, 282.4 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて80°Cで12時間攪拌した。

50

反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、粗生成物(280 mg)が得られた。粗生成物をprep-HPLC (TFA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(6-クロロ-5-エチルピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(20 mg, 54.2 μmol , 1.9%収率)

^1H NMR (400MHz,

メタノール- d_4) δ 8.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 2.71 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.23 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H)

; および2-クロロ-N-(6-クロロ-4-エチルピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(100 mg, 270.9 μmol , 10.7%収率)

^1H NMR

(400MHz, メタノール- d_4) δ 8.21 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 2.61 (br d, $J = 6.7$ Hz, 2H), 1.18 (br t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

が得られた。

【0276】

ステップ3:

2-クロロ-N-(6-クロロ-4-エチルピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(54 mg, 61.1 μmol)、tert-ブチル ((1r,4r)-4-((8-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(80 mg, 161.1 μmol)、 K_3PO_4 (0.5 M, 644.6 μL)および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(11 mg, 16.1 μmol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、2-メチルテトラヒドロフラン(2.5 mL)中のマイクロ波管中に取った。密封管をマイクロ波下にて120°Cで180分間加熱した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-TLC (SiO_2)によって精製し、tert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-(6-(2-クロロフェニル)スルホンアミド)-4-エチルピリダジン-3-イル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(60 mg, 粗製)が得られた。 $\text{M} + \text{H}^+ = 666.3$ (LCMS)。

【0277】

ステップ4:

DCM (2.0 mL)中のtert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-(6-(2-クロロフェニル)スルホンアミド)-4-エチルピリダジン-3-イル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(60 mg, 90.1 μmol)溶液へ、TFA (1.0 mL)を添加した。混合物を20°Cで0.5時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をMeOH (1.0 mL)中に溶解し、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25%溶液)でpHを7へ塩基性化した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、N-(6-(2-(((1r,4r)-4-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)-5-エチルピリダジン-3-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(5.1 mg, 7.9 μmol , 8.8%収率, FA)が得られた。

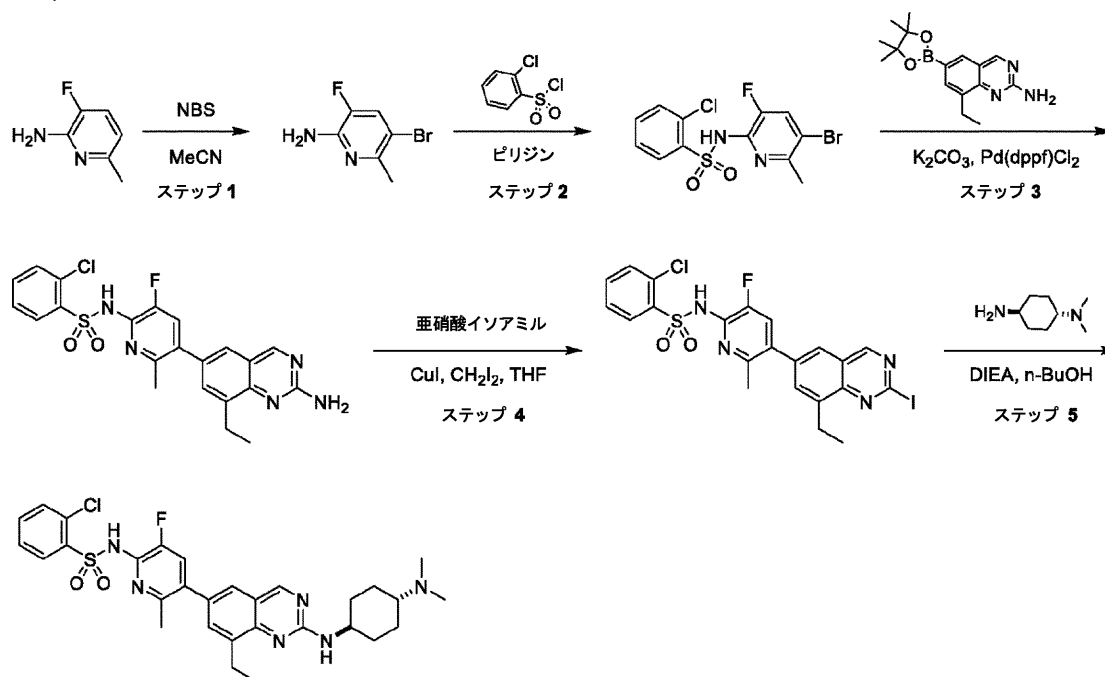
$\text{M} + \text{H}^+ =$

566.2 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 9.08 (br s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.03 - 7.38 (m, 7H), 3.99 (br s, 1H), 3.23 - 3.01 (m, 3H), 2.67 (br s, 2H), 2.31 (br d, $J = 10.1$ Hz, 2H), 2.14 (br d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 1.66 - 1.44 (m, 4H), 1.33 (br t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.10 (br t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

【0278】

実施例4: 2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(97)の合成



10

20

【0279】

ステップ1:

MeCN (15.0 mL)中の3-フルオロ-6-メチル-ピリジン-2-アミン(500 mg, 3.9 mmol)の溶液へ、0℃でNBS (705 mg, 3.9 mmol)を添加した。添加後、結果として生じた混合物を25℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、5-ブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン(750 mg, 3.1 mmol, 78.4%収率)が得られた。

^1H NMR (クロロホルム-*d*, 400

MHz): δ 7.33 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 2H), 2.44 (d, J = 1.1 Hz, 3H).

30

【0280】

ステップ2:

ピリジン(20.0 mL)中の5-ブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-アミン(700 mg, 4.1 mmol)、2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(720 mg, 3.4 mmol, 464.9 μL)の混合物へ、45℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、N-(5-ブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(500 mg, 1.1 mmol, 34.7%収率)が得られた。

^1H NMR

(クロロホルム-*d*, 400 MHz): δ 8.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H).

40

【0281】

ステップ3:

ジオキサン(3.0 mL)および H_2O (0.3 mL)中のN-(5-ブロモ-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(200 mg, 526.8 μmol)、8-エチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン-2-アミン(131 mg, 439.0 μmol)、 K_2CO_3 (60 mg, 439.0 μmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (32 mg, 43.9 μmol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90℃で12時

50

間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、N-(5-(2-アミノ-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(116 mg, 196.6 μmol, 44.7%収率)が得られた。

【0282】

ステップ4:

THF (5.0 mL)中N-(5-(2-アミノ-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(116 mg, 245.8 μmol)、CuI (46 mg, 245.8 μmol)の溶液へ、CH₂I₂ (329 mg, 1.2 mmol, 99.1 μL)および亜硝酸イソアミル(86 mg, 737.3 μmol, 99.2 μL)を添加した。混合物を80℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-ヨードキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(46 mg, 62.5 μmol, 25.4%収率)が得られた。M+H⁺ = 582.9 (LCMS)。

【0283】

ステップ5:

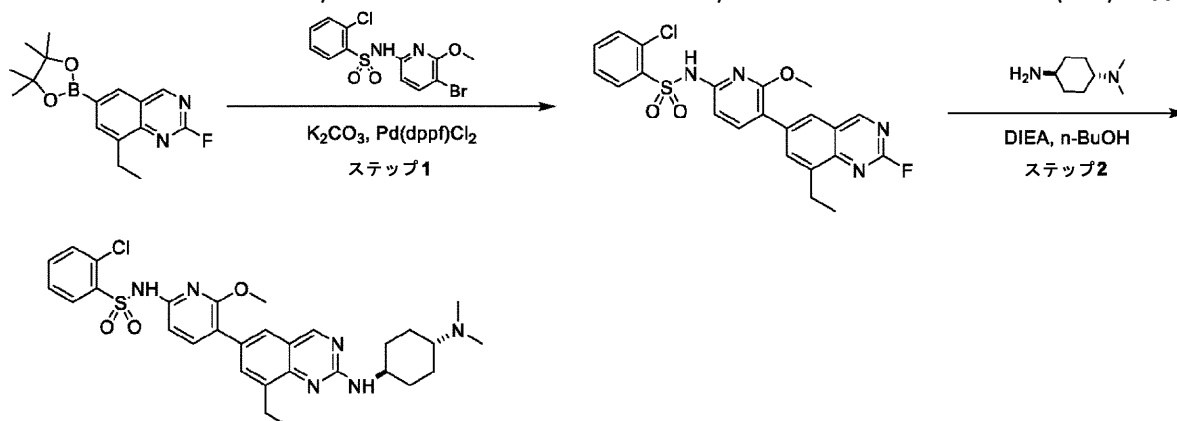
n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-ヨードキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(46 mg, 78.9 μmol)、(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(161 mg, 631.4 μmol, TFA)の溶液へ、DIEAでpH 8~9に調節した。次いで、DIEA (30 mg, 236.7 μmol, 41.2 μL)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(161 mg)を添加した。反応物を100℃でさらに12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.1 mg, 3.1 μmol, 4.0%収率, FA)が得られた。

M+H⁺

= 597.2 (LCMS); ¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 8.97 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.61 - 7.43 (m, 4H), 7.38 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.96 (br t, J = 11.8 Hz, 1H), 3.18 - 3.09 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.37 (br d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.22 - 2.11 (m, 5H), 1.75 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.41 (m, 2H), 1.30 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0284】

実施例5: 2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(99)の合成



【0285】

ステップ1:

H₂O (2.0 mL)およびジオキサン(20.0 mL)中のN-(5-ブromo-6-メトキシ-2-ピリジル)-

2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド(2.5 g, 6.6 mmol)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(2.0 g, 6.6 mmol)、 K_2CO_3 (2.7 g, 19.8 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (484 mg, 661.9 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 石油エーテル/酢酸エチル= 10/1→0/1)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.0 g, 3.6 mmol, 粗製)が得られた。 $M+H^+ = 473.1$ (LCMS)。

【0286】

ステップ2:

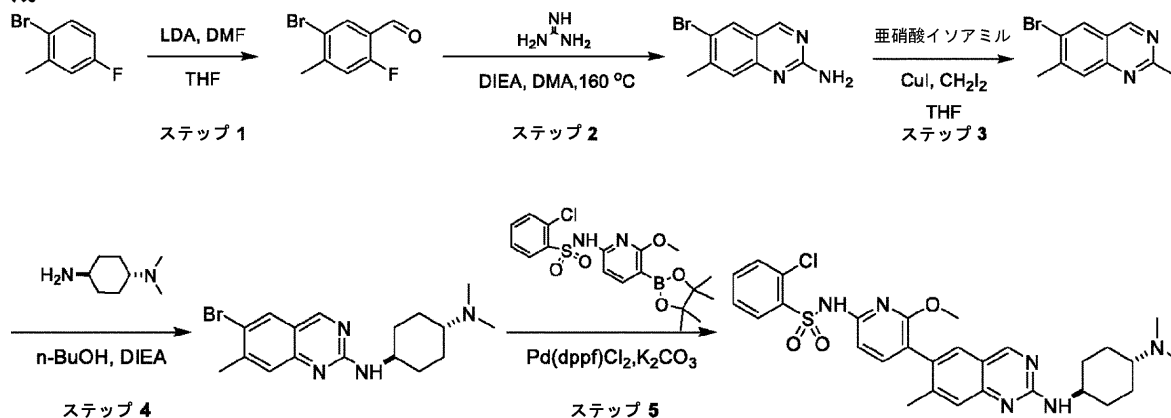
n-BuOH (30.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.5 g, 3.1 mmol)の溶液へ、DIEA (2.9 g, 22.2 mmol, 3.9 mL)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(2.3 g, 12.7 mmol, HCl)を添加した。混合物を100℃で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(1.13 g, 1.6 mmol, 52.1 %収率, FA)が得られた。

$M+H^+ =$

595.2 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 8.35 - 8.30 (m, 1H), 7.71 - 7.64 (m, 3H), 7.62 - 7.57 (m, 2H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.99 (tt, $J = 3.9, 11.6$ Hz, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.31 - 3.24 (m, 1H), 3.05 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.41 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.20 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.44 (m, 2H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【0287】

実施例6: 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)-7-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(108)の合成



【0288】

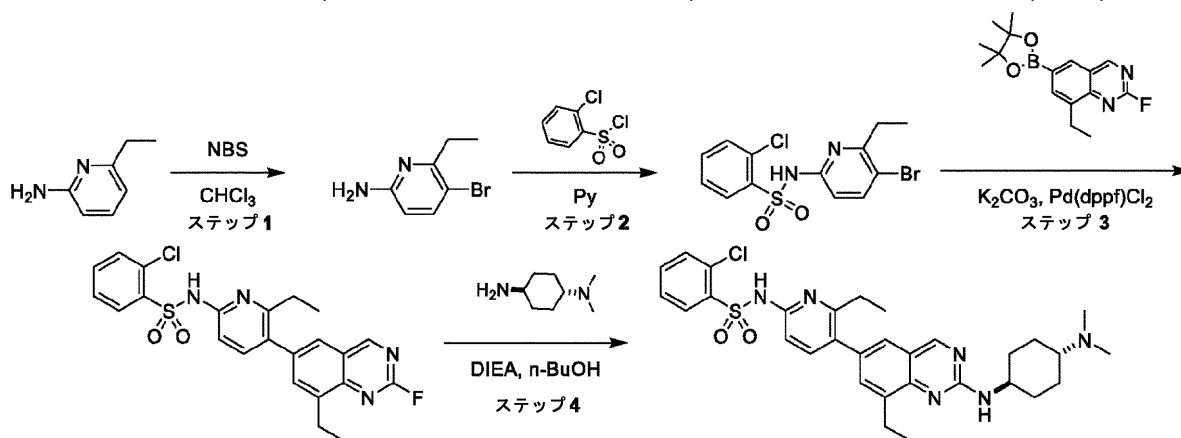
標題化合物を、N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-7-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(7.5 mg, 11.2 μ mol, 4.5%収率, FA)。

$M+H^+$

= 581.2 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.93 (s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.33 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.52 (ddd, $J=3.1, 5.4, 8.1$ Hz, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 6.64 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.19 - 3.08 (m, 1H), 2.89 - 2.65 (m, 6H), 2.30 (br d, $J=12.1$ Hz, 2H), 2.23 - 2.09 (m, 5H), 1.79 - 1.62 (m, 2H), 1.57 - 1.39 (m, 2H).

【0289】

実施例7：2-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-エチルキナゾリン-6-イル)-6-エチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(117)の合成



【0290】

ステップ1：

$CHCl_3$ (50.0 mL)中の6-エチルピリジン-2-アミン(1.8 g, 15.1 mmol)の溶液へ、0℃でNBS (2.7 g, 15.1 mmol)を添加した。混合物を25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、5-ブロモ-6-エチルピリジン-2-アミン(3 g, 14.7 mmol, 97.5%収率)が得られた。

$M+H^+$ = 201.0 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, $DMSO-d_6$) δ 7.43 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.22 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.03 (s, 2H), 2.62 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.15 - 1.08 (m, 3H).

【0291】

ステップ2：

ピリジン(20.0 mL)中の5-ブロモ-6-エチルピリジン-2-アミン(1.0 g, 5.0 mmol)の溶液へ、2-クロロベンゼン-1-スルホニルクロリド(1.3 g, 5.9 mmol, 812.7 μ L)を添加した。混合物を45℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、N-(5-ブロモ-6-エチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(1.0 g, 2.3 mmol, 47.5%収率)が得られた。 $M+H^+$ = 375.0 (LCMS)。

【0292】

ステップ3：

ジオキサン(4.0 mL)および H_2O (0.4 mL)中のN-(5-ブロモ-6-エチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(149 mg, 397.1 μ mol)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(100 mg, 330.9 μ mol)、 K_2CO_3 (137.2 mg, 992.9 μ mol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (24 mg, 33.1 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90℃で12時間攪拌し

た。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(6-エチル-5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(110 mg, 217.2 μmol , 65.6%収率)が得られた。 $\text{M}+\text{H}^+ = 471.2$ (LCMS)。

【0293】

ステップ4:

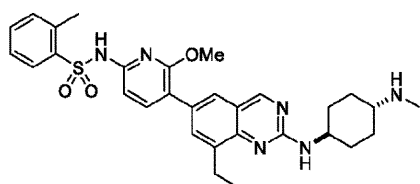
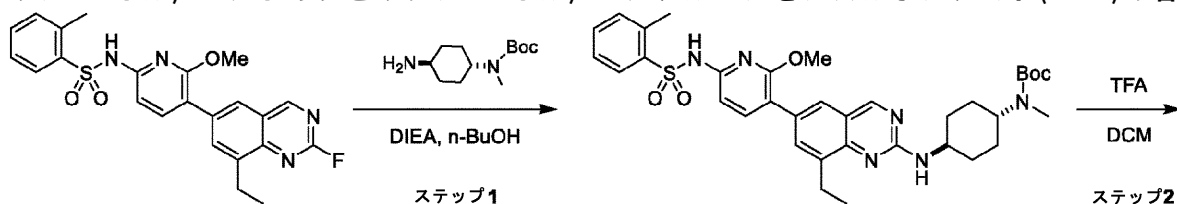
n-BuOH (4.0 mL)中の2-クロロ-N-(6-エチル-5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(110 mg, 233.6 μmol)の溶液へ、DIEA (242 mg, 1.9 mmol, 325.5 μL)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(133 mg, 934.3 μmol , HCl)を添加した。混合物を100°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-エチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(27.1 mg, 42.2 μmol , 18.1%収率, FA)が得られた。

$\text{M}+\text{H}^+ = 593.2$ (LCMS); ^1H

NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 9.01 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 3.9$ Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 4.06 - 3.95 (m, 1H), 3.31 - 3.25 (m, 1H), 3.09 (q, $J = 7.3$ Hz, 2H), 2.91 (s, 6H), 2.66 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.41 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.21 (br d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.60 - 1.44 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.11 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

【0294】

実施例8: N-(5-(8-エチル-2-(((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(118)の合成



【0295】

ステップ1:

n-BuOH (5.0 mL)中のN-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(0.4 g, 883.9 μmol)の溶液へ、DIEA (799 mg, 6.1 mmol, 1.0 mL)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(403 mg, 1.7 mmol)を添加した。混合物を100°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、tert-ブチル((1*r*,4*r*)-4-((8-エチル-6-(2-メトキシ-6-(2-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(260 mg, 330.5 μmol , 37.3%収率)が得られた。 $\text{M}+\text{H}^+ = 661.3$ (LCMS)。

【0296】

ステップ2:

DCM (5.0 mL)中のtert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((8-エチル-6-(2-メトキシ-6-(2-メチルフェニルスルホンアミド)ピリジン-3-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(260 mg, 393.4 μ mol)の溶液へ、TFA (2.0 mL)を添加した。混合物を25°Cで10分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にジクロロメタン(2.0 mL)およびNH₃・H₂O (25%溶液)をpH 7まで添加し、再び減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、N-(5-(8-エチル-2-(((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(116.8 mg, 185.5 μ mol, 47.1%収率, FA)が得られた。

$M+H^+ = 561.2$

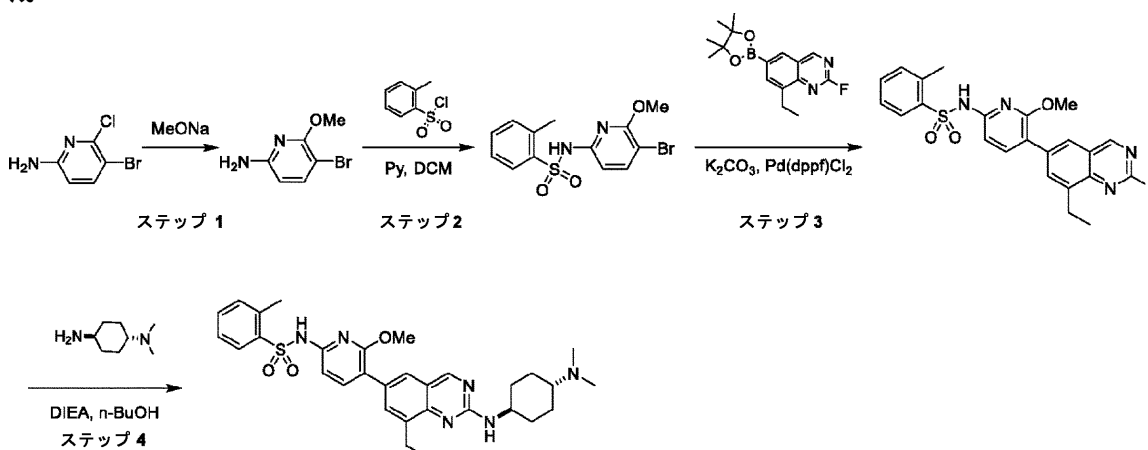
10

(LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.49 (br s, 1H), 8.15 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, *J* = 9.0, 11.7 Hz, 3H), 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 2H), 6.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.01 - 3.88 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.15 - 2.96 (m, 3H), 2.71 (d, *J* = 10.6 Hz, 6H), 2.33 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.23 (br d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.66 - 1.38 (m, 4H), 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

【0297】

実施例9: 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-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(119)の合成

20



30

【0298】

ステップ1:

NaOMe (7.0 mL, 30%溶液)中の5-ブロモ-6-クロロ-ピリジン-2-アミン(500 mg, 2.4 mmol)の溶液へ、70°Cで12時間攪拌した。残渣に水(25.0 mL)を添加し、酢酸エチル(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を鹼水(15.0 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮し、5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-アミン(480 mg, 粗製)が得られた。

40

【0299】

ステップ2:

DCM (20.0 mL)中の5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-アミン(1.0 g, 4.9 mmol)の溶液へ、2-メチルベンゼンスルホニルクロリド(1.1 g, 5.9 mmol, 853.6 μ L)およびピリジン(1.2 g, 14.8 mmol, 1.2 mL)を添加した。混合物を45°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル = 100/1→50/1)によって精製し、N-(5-ブロモ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(1.0 g, 2.5 mmol, 52.2%収率)が得られた。 $M+H^+ = 357$.

50

0 (LCMS)。

【0300】

ステップ3：

H₂O (1.0 mL)およびジオキサン(10.0 mL)中の8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(0.5 g, 1.6 mmol)、N-(5-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(591 mg, 1.6 mmol)、K₂CO₃ (686 mg, 4.9 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (121 mg, 165.4 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 石油エーテル/酢酸エチル= 10/1→0/1)によって精製し、N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(0.6 g, 464.0 μmol, 28.0 %収率)が得られた。M+H⁺=452.9 (LCMS)。

【0301】

ステップ4：

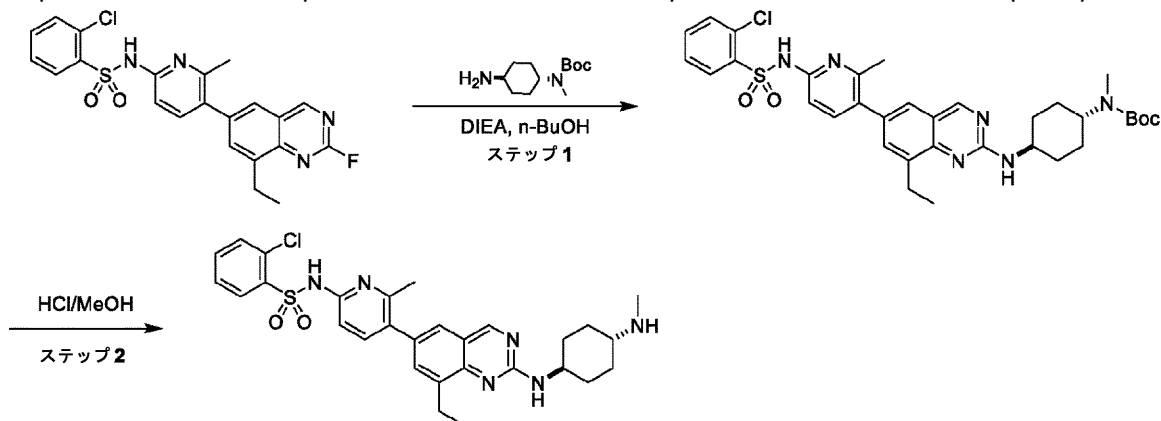
n-BuOH (5.0 mL)中のN-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(200 mg, 441.9 μmol)の溶液へ、DIEA (399 mg, 3.0 mmol, 538.8 μL)および(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(315 mg, 1.7 mmol, HCl)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド(46.4 mg, 72.3 μmol, 16.3 %収率, FA)が得られた。

M+H⁺=575.3

(LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.93 (s, 1H), 8.49 - 8.29 (m, 1H), 8.15 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.71 - 7.58 (m, 3H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 6.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.02 - 3.90 (m, 1H), 3.70 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.07 - 2.96 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.69 (s, 3H), 2.39 (br d, J = 14.3 Hz, 2H), 2.18 (br d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.55 - 1.39 (m, 2H), 1.29 (t, J = 7.5 Hz, 3H)。

【0302】

実施例10：2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(122)の合成



【0303】

ステップ1：

n-BuOH (15.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(0.6 g, 1.3 mmol)の溶液へ、DIEA (50

9 mg, 3.9 mmol, 686.0 uL)およびtert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)カルバメート(600 mg, 2.6 mmol)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((6-(6-(2-クロロフェニルスルホンアミド)-2-メチルピリジン-3-イル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(700 mg, 1.1 mmol, 80.1%収率)が得られた。

【0304】

ステップ2:

HCl/MeOH (4M, 15.0 mL)中のtert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((6-(6-(2-クロロフェニルスルホンアミド)-2-メチルピリジン-3-イル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(700 mg, 1.1 mmol)の混合物を、20℃で0.5時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣(30 mg)をMeOH (2.0 mL)中に溶解し、NH₃・H₂O (25%溶液)でpHを7へ塩基性化し、次いで、prep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(19 mg, 31.2 umol, FA)が得られた。

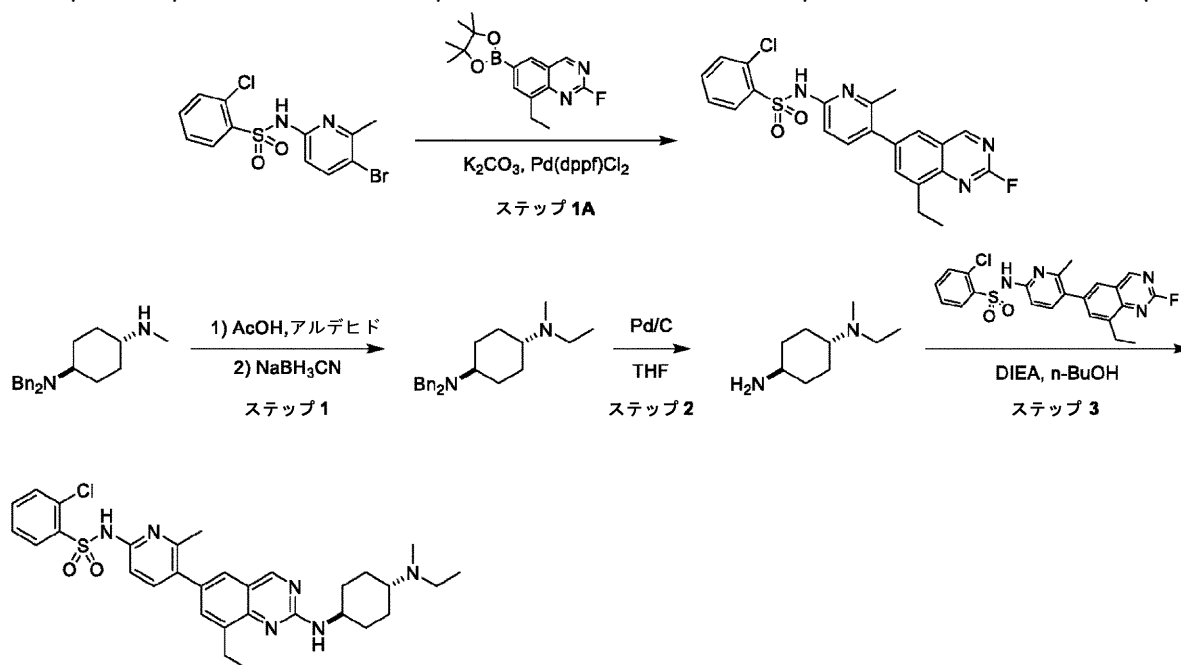
M+H⁺ = 565.2 (LCMS); ¹H

NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.28 - 8.20 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 5H), 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.06 - 3.93 (m, 1H), 3.17 - 3.00 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.39 (m, 5H), 2.26 (br d, *J* = 12.2 Hz, 2H), 1.67 - 1.42 (m, 4H), 1.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

残渣(500 mg)をMeOH (10.0 mL)中に溶解し、NH₃・H₂O (25%溶液)でpHを7へ塩基性化し、次いで、prep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(270 mg, 397.61 umol, 37.79%収率, FA)が得られた。

【0305】

実施例11: 2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1*r*,4*r*)-4-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(125)



10

20

30

40

50

【0306】

ステップ1A:

ジオキサン(45.0 mL)およびH₂O (4.5 mL)中の8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(2.0 g, 6.6 mmol)、N-(5-ブromo-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(2.8 g, 7.9 mmol)、K₂CO₃ (2.7 g, 19.86 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (484 mg, 661.9 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(1.2 g, 1.8 mmol, 27.7%収率)が得られた。M+H⁺ = 457.1 (LCMS)。

10

【0307】

ステップ1:

MeOH (15.0 mL)中の(1r,4r)-N1,N1-ジベンジル-N4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(447 mg, 1.4 mmol, HCl)の溶液へ、TEA (146 mg, 1.4 mmol, 201.7 μL)を添加することによってpH = 7に調節し、CH₃COOH (87 mg, 1.4 mmol, 82.9 μL)を添加することによってpH = 5に調節し、次いで、アセトアルデヒド(798 mg, 7.2 mmol, 1.0 mL, H₂O中40%)を添加し、混合物を30℃で1時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (455 mg, 7.2 mmol)を添加し、混合物を30℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をNaHCO₃ (10.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(5.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣が得られ、粗製(1r,4r)-N1,N1-ジベンジル-N4-エチル-N4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(440 mg, 粗製)が得られた。

20

【0308】

ステップ2:

THF (10.0 mL)中の(1r,4r)-N1,N1-ジベンジル-N4-エチル-N4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(440 mg, 1.3 mmol)の溶液へ、N₂雰囲気下にてPd/C (0.4 g, 10% Pd基準)を添加した。懸濁液を3回H₂ (50 psi)で脱気およびパージした。混合物を60℃で24時間攪拌した。反応混合物をメタノール(60.0 mL)で濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、粗製(1r,4r)-N1-エチル-N1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(200 mg, 粗製)が得られた。

【0309】

ステップ3:

n-BuOH (2.0 mL)中の(1r,4r)-N1-エチル-N1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(51 mg, 328.2 μmol)の溶液へ、DIEA (42 mg, 328.2 μmol, 57.1 μL)および2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(50 mg, 109.4 μmol)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(16.1 mg, 25.2 μmol, 23.0%収率, FA)が得られた。

30

M+H⁺ = 593.2

(LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.26 - 8.18 (m, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.42 (m, 5H), 7.20 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.34 (br d, J = 2.9 Hz, 1H), 3.23 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.13 - 2.99 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.37 (s, 5H), 2.14 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.83 - 1.69 (m, 2H), 1.58 - 1.38 (m, 2H), 1.33 (td, J = 7.4, 17.4 Hz, 6H).

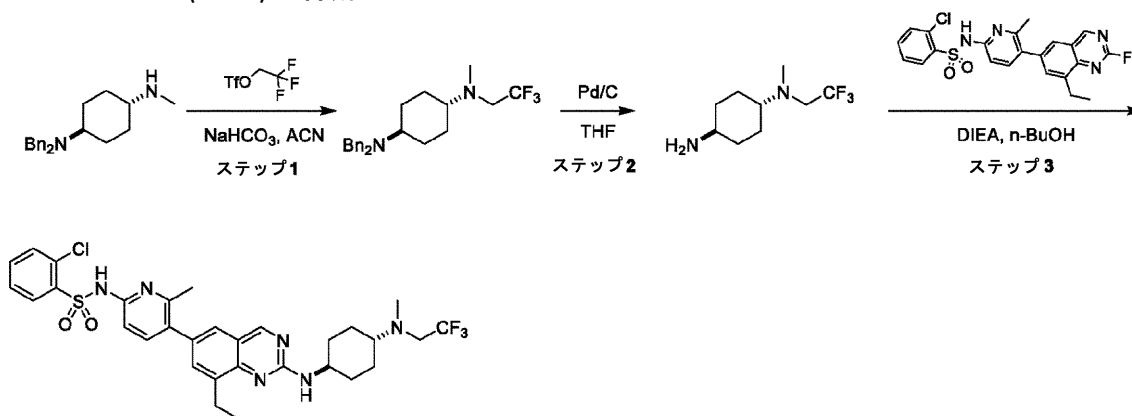
40

【0310】

実施例12: 2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンス

50

ルホンアミド(126)の合成



10

【0311】

ステップ1:

MeCN (20.0 mL)中の(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジベンジル-N4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(0.7 g, 2.3 mmol, HCl)の溶液へ、NaHCO₃ (763 mg, 9.1 mmol, 353.1 uL)および2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート(790 mg, 3.4 mmol)を添加した。混合物を70℃で12時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジベンジル-N4-メチル-N4-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン(800 mg, 1.1 mmol, 47.0%収率)が得られた。M+H⁺ = 391.3 (LCMS)。

20

【0312】

ステップ2:

THF (15.0 mL)中の(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジベンジル-N4-メチル-N4-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン(0.8 g, 2.1 mmol)の溶液へ、N₂雰囲気下にてPd/C (0.8 g, 10%) Pd基準)を添加した。懸濁液を3回H₂で脱気およびパージした。混合物をH₂ (50 Psi)下にて60℃で24時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、(1*r*,4*r*)-N1-メチル-N1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン(350 mg, 粗製)が得られた。

30

【0313】

ステップ3:

n-BuOH (4.0 mL)中の(1*r*,4*r*)-N1-メチル-N1-(2,2,2-トリフルオロエチル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン(69 mg, 328.3 umol)の溶液へ、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(50 mg, 109.4 umol)およびDIEA (42 mg, 328.3 umol, 57.2 uL)を添加した。混合物を90℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-((1*r*,4*r*)-4-(メチル(2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(29.8 mg, 42.4 umol, 38.8%収率, FA)が得られた。

40

M+H⁺ = 647.2

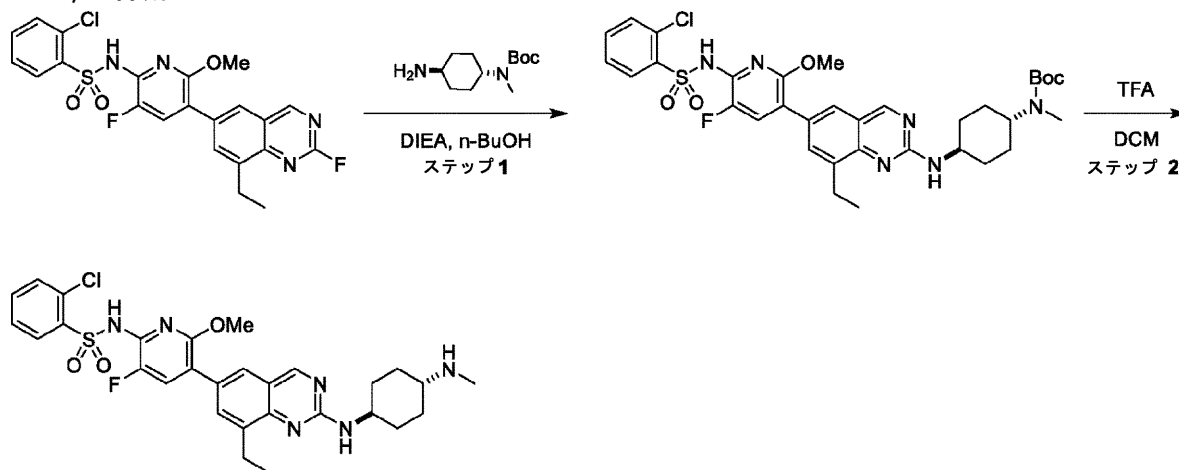
(LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.96 (s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.68 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 5H), 7.21 (br s, 1H), 3.89 (br t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.16 - 3.02 (m, 4H), 2.57 (br t, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 2.25 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.92 (br d, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.52 - 1.35 (m, 4H), 1.31 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H)。

【0314】

実施例13: 2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミ

50

ノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(127)の合成



10

【0315】

ステップ1:

n-BuOH (6.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(130 mg, 264.8 μmol)の溶液へ、tert-ブチル ((1r,4r)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)カルバメート(181 mg, 794.4 μmol)およびDIEA (103 mg, 794.4 μmol , 138.4 μL)を添加した。混合物を90℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、tert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-(6-(2-クロロフェニルスルホンアミド)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(170 mg, 243.12 μmol , 91.81%収率)が得られた。

20

【0316】

ステップ2:

DCM (3.0 mL)中のtert-ブチル ((1r,4r)-4-((6-(6-(2-クロロフェニルスルホンアミド)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)-8-エチルキナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(170 mg, 243.1 μmol)の溶液へ、TFA (1.5 mL)を添加した。混合物を20℃で0.5時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をMeOH (2.0 mL)中に溶解し、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (25%溶液)でpHを7へ塩基性化した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(26.8 mg, 40.3 μmol , 16.6%収率, FA)が得られた。

30

$\text{M}+\text{H}^+ = 599.2$ (LCMS); ^1H

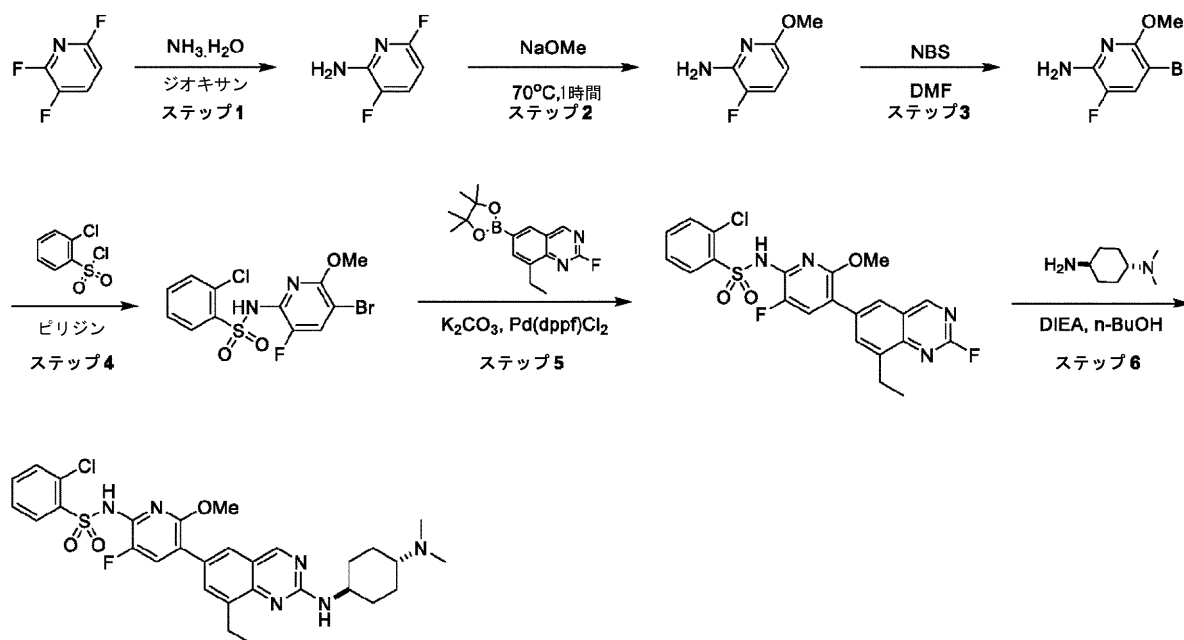
NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.99 (br s, 1H), 8.19 - 8.07 (m, 2H), 7.64 (s, 2H), 7.39 - 7.31 (m, 4H), 7.26 (br s, 1H), 3.77 (br s, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.03 - 2.86 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 2.09 (br d, $J = 11.0$ Hz, 4H), 1.47 - 1.27 (m, 4H), 1.22 (br t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

40

【0317】

実施例14: 2-クロロ-N-(5-(2-((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(128)の合成

50



10

【0318】

ステップ1:

ジオキサン(12.0 mL)中の2,3,6-トリフルオロピリジン(2.4 g, 18.0 mmol)の溶液へ、 $\text{NH}_3 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (12.0 mL, 25%溶液)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応物を酢酸エチル(15.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を鹹水(15.0 mL x 3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、3,6-ジフルオロピリジン-2-アミン(2.0 g, 15.4 mmol, 85.2%収率)が得られた。

【0319】

ステップ2:

NaOMe (30.0 mL, 30%溶液)中の3,6-ジフルオロピリジン-2-アミン(2.0 g, 15.4 mmol)の混合物を、70℃で1時間攪拌した。水(30.0 mL)を反応混合物へ添加し、酢酸エチル(30 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を鹹水(30 mL x 3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (中性条件)によって精製し、3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-アミン(0.8 g, 5.1 mmol, 33%収率)が得られた。

^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.17 (dd, $J =$

8.7, 9.6 Hz, 1H), 6.01 (dd, $J = 2.1, 8.4$ Hz, 1H), 4.42 (br s, 2H), 3.82 (s, 3H).

【0320】

ステップ3:

DMF (12.0 mL)中の3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-アミン(300 mg, 2.1 mmol)の溶液へ、0℃でNBS (376 mg, 2.1 mmol)を添加した。混合物を0℃で2時間攪拌した。冷 H_2O (10.0 mL)を反応混合物へ添加し、酢酸エチル(10.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を鹹水(10.0 mL x 3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、5-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-アミン(420 mg, 1.7 mmol, 81.0%収率)が得られた。

^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.41 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H),

4.45 (br s, 2H), 3.90 (s, 3H).

【0321】

50

ステップ4:

ピリジン(10.0 mL)中の5-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-アミン(400 mg, 1.8 mmol)の溶液へ、2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(420 mg, 2.0 mmol, 271.1 μ L)を添加した。混合物を45°Cで12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、N-(5-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(680 mg)が得られた。 $M+H^+ = 396.9$ (LCMS)。

【0322】

ステップ5:

ジオキサン(15.0 mL)および H_2O (1.5 mL)中の8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(300 mg, 992.9 μ mol)、N-(5-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(471 mg, 1.2 mmol)、 K_2CO_3 (206 mg, 1.5 mmol)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (73 mg, 99.3 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90°Cで12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(230 mg, 364.2 μ mol, 36.7%収率)が得られた。 $M+H^+ = 491.2$ (LCMS)。

【0323】

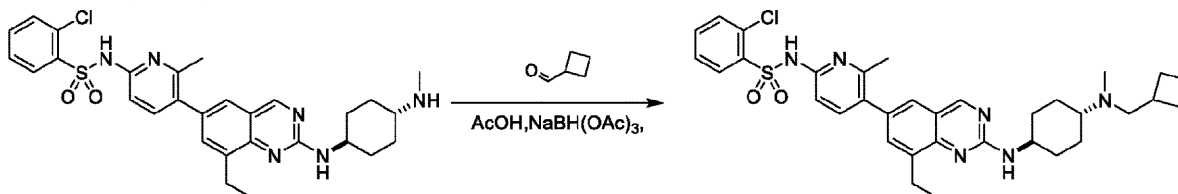
ステップ6:

n-BuOH (4.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(100 mg, 203.7 μ mol)の溶液へ、(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(109 mg, 611.1 μ mol, HCl)およびDIEA (210.6 mg, 1.6 mmol, 283.9 μ L)を添加した。混合物を90°Cで12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(37.2 mg, 54.6 μ mol, 26.8%収率, FA)が得られた。

$M+H^+ = 613.2$ (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.93 (br s, 1H), 8.32 (br d, $J = 7.5$ Hz, 3H), 7.71 - 7.43 (m, 6H), 3.95 (br s, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.27 - 3.19 (m, 1H), 3.01 (br d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.88 (br s, 6H), 2.37 (br d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 2.18 (br d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 1.72 (br d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.47 (br d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.28 (br t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (s, 1H)。

【0324】

実施例15: 2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(シクロブチルメチル)(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)ベンゼンスルホンアミド(130)の合成



【0325】

DCE (2.0 mL)およびDCM (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(60 mg, 98.2 μ mol, FA)の溶液へ、TEAを添加してpHを7へ塩基性化し、次いで、シクロブタンカルバルデヒド(33 mg, 294.5 μ mol, 128.6 μ L)を添加した。AcOH (0.05 mL)を上記混合物へ添加し、pHを5へ調節し、混合物を30°Cで2時間攪拌

した。NaBH(OAc)₃ (104 mg, 490.9 μ mol)を混合物へ添加し、反応物を30℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(シクロブチルメチル)(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)ベンゼンスルホンアミド(34.8 mg, 51.2 μ mol, 52.1%収率, FA)が得られた。

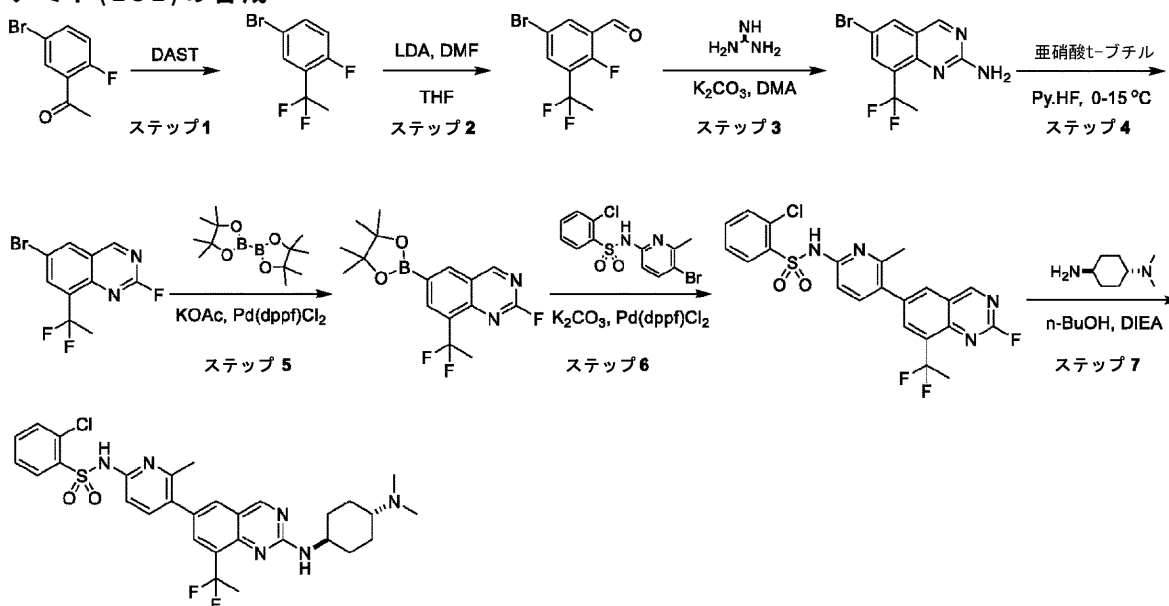
M+H⁺ = 633.2 (LCMS); ¹H

NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.98 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.22 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.56 - 7.41 (m, 5H), 7.20 (br d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.98 (br t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 3.23 (br d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 3.06 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.79 (m, 4H), 2.43 - 2.32 (m, 5H), 2.26 - 2.09 (m, 4H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 3H), 1.77 (q, *J* = 12.4 Hz, 2H), 1.55 - 1.42 (m, 2H), 1.31 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H).

10

【0326】

実施例16：2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(131)の合成



20

30

【0327】

ステップ1：

DAST (12.2 g, 75.6 mmol, 10.0 mL)中の1-(5-ブロモ-2-フルオロ-フェニル)エタノン(1.0 g, 4.6 mmol)の溶液へ、45℃で12時間攪拌した。混合物を氷冷飽和NaHCO₃ (100.0 mL)中へ注ぎ、酢酸エチル(10.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(10.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、4-ブロモ-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フルオロベンゼン(1.0 g, 4.1 mmol, 90.8%収率)が得られた。

¹H NMR (クロロホルム-*d*, 400 MHz): δ 7.68 (dd, *J* = 2.4, 6.6 Hz, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H),

7.07 - 6.98 (m, 1H), 1.99 (dt, *J* = 1.1, 18.5 Hz, 3H).

40

【0328】

ステップ2：

THF (10.0 mL)中の4-ブロモ-2-(1,1-ジフルオロエチル)-1-フルオロベンゼン(450 m

50

g, 1.8 mmol)の溶液へ、-78℃でLDA (2 M, 1.2 mL)を添加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。次いで、DMF (165 mg, 2.2 mmol, 173.8 uL)を添加し、-78℃で1時間攪拌した。混合物を飽和NH₄Cl (10.0 mL)中へ注ぎ、酢酸エチル(10.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(10.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、5-ブロモ-3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアルデヒド(0.4 g, 1.5 mmol, 79.5%収率)が得られた。

¹H NMR (クロロホルム-*d*, 400 MHz): δ 10.33 (s, 1H), 8.07 (dd, *J* = 2.4, 5.5 Hz, 1H), 7.92 (dd, *J* = 2.4, 6.4 Hz, 1H), 2.05 (t, *J* = 18.6 Hz, 3H).

10

【0329】

ステップ3:

DMA (10.0 mL)中のグアニジン(181 mg, 1.5 mmol, H₂CO₃)およびK₂CO₃ (621 mg, 4.4 mmol, 4.8 mL)の溶液へ、DMA (1.5 mL)中の5-ブロモ-3-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロベンズアルデヒド(0.4 g, 1.5 mmol)の溶液を添加した。次いで、混合物を160℃で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られ、H₂O (30.0 mL)を添加し、酢酸エチル(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(20.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、6-ブロモ-8-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2-アミン(0.4 g, 1.39 mmol, 92.69%収率)が得られた。

20

【0330】

ステップ4:

ピリジン(3.5 mL)中の6-ブロモ-8-(1,1-ジフルオロエチル)キナゾリン-2-アミン(0.4 g, 1.3 mmol)の溶液へ、-40℃でピリジン;ヒドロフルオリド(7.7 g, 77.7 mmol, 7.00 mL)を添加した。混合物を-40℃で15分間攪拌した。次いで、亜硝酸tert-ブチル(286 mg, 2.7 mmol, 330.2 uL)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を氷水中へ注ぎ、飽和NaHCO₃でpH = 7に調節し、酢酸エチル(50.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(20.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、6-ブロモ-8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロキナゾリン(0.3 g, 1.0 mmol, 74.2%収率)が得られた。

30

¹H NMR (クロロホルム-*d*, 400 MHz): δ 9.35 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.25 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 2.30 (t, *J* = 19.0 Hz, 3H).

【0331】

ステップ5:

ジオキサン(6.0 mL)中の6-ブロモ-8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロキナゾリン(0.3 g, 1.03 mmol)およびKOAc (151 mg, 1.5 mmol)の溶液へ、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (314 mg, 1.2 mmol)およびPd(dppf)Cl₂ (75 mg, 103.0 umol)を添加した。混合物をN₂下にて90℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(0.3 g, 粗製)が得られた。

40

【0332】

ステップ6:

ジオキサン(2.0 mL)およびH₂O (0.2 mL)中の8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(150 mg, 443.6 umol)およびK₂CO₃ (183 mg, 1.3 mmol)の溶液へ、N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-

50

イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(192 mg, 532.3 μmol)およびPd(dppf)Cl₂ (32 mg, 44.3 μmol)を添加した。混合物をN₂下にて90℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロキナゾリン-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(90 mg, 粗製)が得られた。

【0333】

ステップ7:

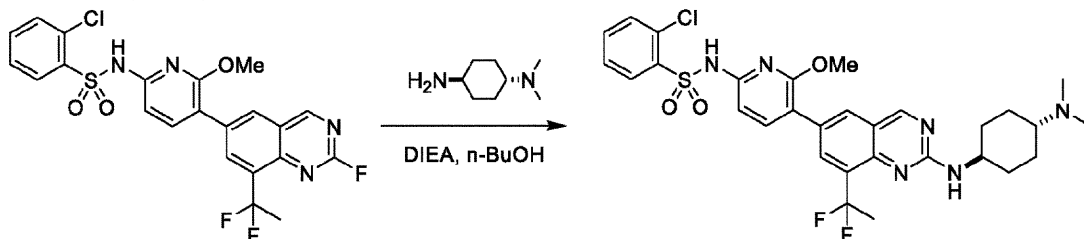
n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(90 mg, 182.5 μmol)の溶液へ、(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(103 mg, 730.3 μmol , HCl)およびDIEA (188 mg, 1.4 mmol, 254.4 μL)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(6.8 mg, 10.4 μmol , 5.7%収率, FA)が得られた。

M+H⁺ = 615.2 (LCMS); ¹H NMR (DMSO-d₆, 400MHz) δ

9.13 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.17 - 8.08 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 - 7.62 (m, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.06 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.69 (br s, 1H), 2.38 - 2.22 (m, 13H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.91 (br s, 2H), 1.33 (br d, *J* = 6.4 Hz, 4H).

【0334】

実施例17: 2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(124)の合成



【0335】

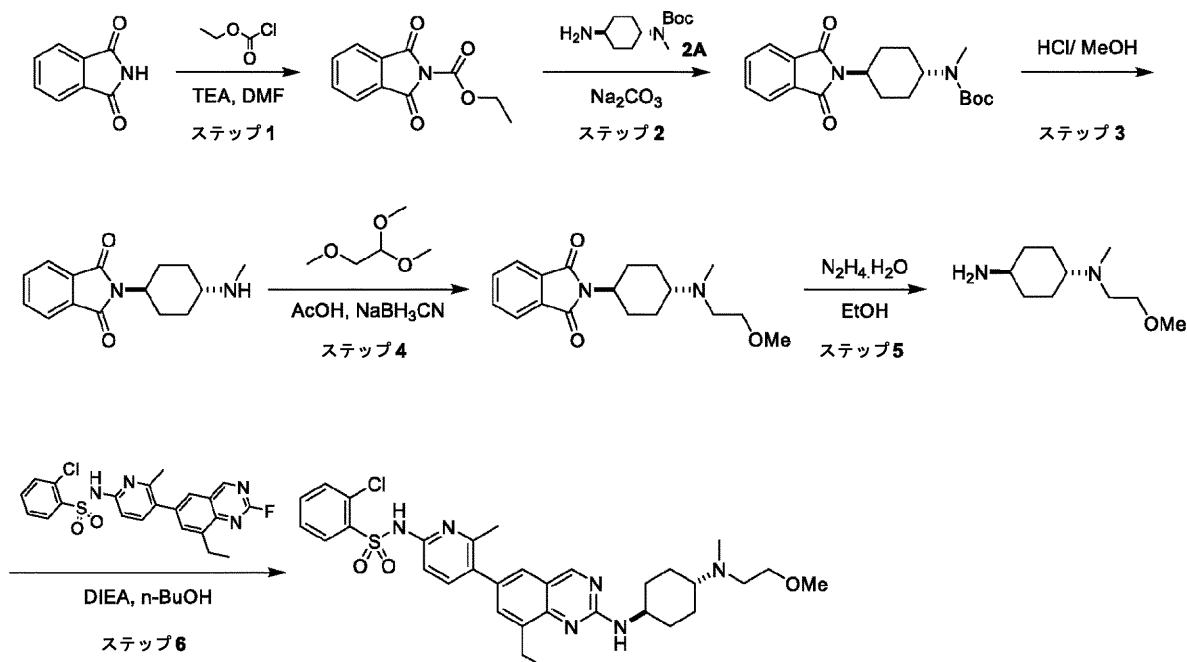
標題化合物を、2-クロロ-N-(5-(8-(1,1-ジフルオロエチル)-2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(5.4 mg, 7.7 μmol , 7.8%収率, FA)。

M+H⁺ = 631.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール -

*d*₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.5 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.63 - 7.55 (m, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 1H), 6.65 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.90 (br s, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.29 - 3.21 (m, 1H), 2.88 (s, 6H), 2.39 (br d, *J* = 10.6 Hz, 2H), 2.32 - 2.12 (m, 5H), 1.77 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H).

【0336】

実施例18: 2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(132)の合成



10

【 0 3 3 7 】

20

ステップ 1 :

DMF (60.0 mL)中のイソインドリン-1,3-ジオン(10.0 g, 67.9 mmol)、TEA (8.9 g, 88.3 mmol, 12.3 mL)の溶液へ、カルボノクロリジン酸エチル(8.8 g, 81.5 mmol, 7.7 mL)を添加した。混合物を25℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、エチル 1,3-ジオキソイソインドリン-2-カルボキシレート(700 mg, 粗製)が得られた。

^1H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ

8.03 - 7.93 (m, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 2H), 4.50 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.45 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

【 0 3 3 8 】

30

ステップ 2 :

H₂O (20.0 mL)中のエチル 1,3-ジオキソイソインドリン-2-カルボキシレート(700 mg, 3.1 mmol)、tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-アミノシクロヘキシル)(メチル)カルバメート(875 mg, 3.8 mmol)の溶液へ、Na₂CO₃ (406 mg, 3.8 mmol)を添加した。混合物を15℃で12時間攪拌した。反応混合物を濾過し、ケーキが得られ、ケーキをMeOH (20.0 mL x 3)によって洗浄し、tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(800 mg, 粗製)が得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.91 - 7.76 (m, 4H), 4.10 - 3.94 (m, 1H), 2.70 (s, 3H), 2.19 (br s, 2H), 1.77 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.65 (br s, 4H), 1.41 (s, 9H), 1.38 (s, 1H).

40

【 0 3 3 9 】

ステップ 3 :

HCl/MeOH (40.0 mL, 4M)中のtert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(767 mg, 2.1 mmol)の溶液へ、25℃で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、2-((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)イソインドリン-1,3-ジオン(600 mg, 粗製, HCl)が得られた。

50

¹H NMR

(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.88 - 7.78 (m, 4H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.57 (br s, 2H), 3.16 (s, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 1H), 2.24 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.83 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.59 - 1.42 (m, 2H).

【 0 3 4 0 】

ステップ4:

H₂O (40.0 mL)およびHCl (1.0 mL, 1M)中の1,1,2-トリメトキシエタン(4.9 g, 40.8 mmol, 5.2 mL)の溶液へ、60℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物をジクロロメタン(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(30.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濾液が得られた。濾液へ、2-((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)イソインドリン-1,3-ジオン(600 mg, 2.0 mmol, HCl)の溶液を添加し、これにTEAを添加し、MeOH (100.0 mL)中pH = 7に調節した。次いで、CH₃COOH (183 mg, 3.0 mmol, 175.0 μ L)を添加し、pH = 5に調節した。そして次いで、NaBH₃CN (256 mg, 4.0 mmol)を上記反応混合物へ添加した。混合物を45℃で12時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(30.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、2-((1*r*,4*r*)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)イソインドリン-1,3-ジオン(800 mg, 粗製)が得られた。¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.84 - 7.78 (m, 2H), 7.74 - 7.69 (m, 2H), 4.14 (tt, J = 4.1, 12.1 Hz, 1H), 3.94 - 3.86 (m, 2H), 3.70 - 3.63 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 4H), 1.94 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.74 - 1.58 (m, 2H).

【 0 3 4 1 】

ステップ5:

EtOH (5.0 mL)中の2-((1*r*,4*r*)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)イソインドリン-1,3-ジオン(400 mg, 1.2 mmol)の溶液へ、N₂H₄·H₂O (645 mg, 12.6 mmol, 626.9 μ L)を添加した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をDCM (50.0 mL x 3)で洗浄した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、(1*r*,4*r*)-N1-(2-メトキシエチル)-N1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(150 mg, 粗製)が得られた。

【 0 3 4 2 】

ステップ6:

n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(50 mg, 109.4 μ mol)の溶液へ、DIEA (42 mg, 328.2 μ mol, 57.1 μ L)および(1*r*,4*r*)-N1-(2-メトキシエチル)-N1-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(40.7 mg, 218.8 μ mol)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をpre-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-((1*r*,4*r*)-4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-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(6.5 mg, 9.6 μ mol, 8.8%収率, FA)が得られた。

M+H⁺ = 623.2 (LCMS); ¹H NMR

(400MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 1H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 5H), 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (tt, J = 4.0, 11.4 Hz, 1H), 3.71 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.36 - 3.32 (m, 3H), 3.13 - 3.02 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.37 (s, 5H), 2.14 (br d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7.5 Hz, 3H).

実施例19：2-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-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(133)の合成



ステップ1:

20

ステップ2:

30

ステップ3：

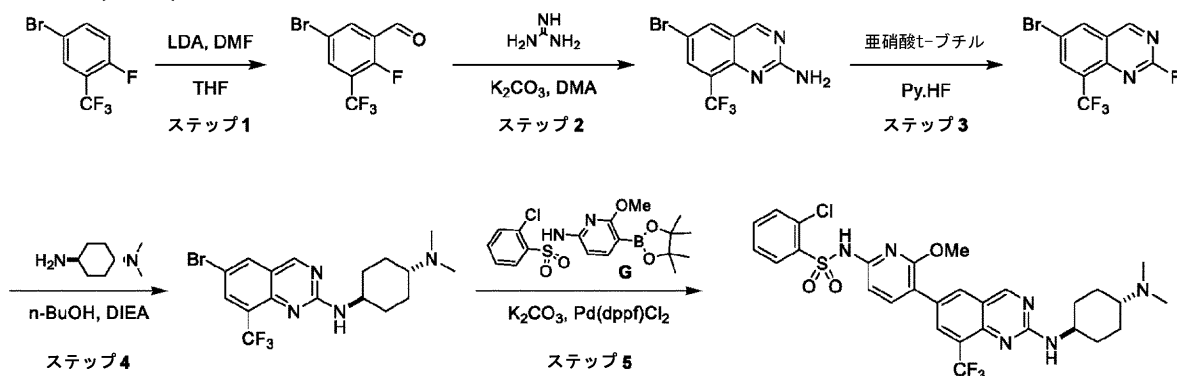
40

$M+H^+ =$

581.2 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.50 (br s, 1H), 8.37 - 8.31 (m, 1H), 7.73 - 7.58 (m, 5H), 7.57 - 7.51 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.01 (br t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.55 (s, 3H), 2.40 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.19 (br d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.86 - 1.66 (m, 2H), 1.60 - 1.43 (m, 2H).

【0347】

実施例20：2-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-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(135)の合成



【0348】

ステップ1：

THF (50.0 mL)中の4-ブromo-1-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(5.0 g, 20.5 mmol, 2.9 mL)の溶液へ、 -78°C でのLDA (2 M, 13.3 mL)を添加した。混合物を -78°C で1時間攪拌した。次いで、DMF (1.8 g, 24.6 mmol, 1.9 mL)を添加し、 -78°C で1時間攪拌した。混合物を飽和 NH_4Cl (20.0 mL)中へ注ぎ、酢酸エチル(20.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(20.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、5-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(4 g, 14.7 mmol, 71.7%収率)が得られた。

^1H NMR (クロロホルム- d , 400 MHz): δ 10.35 (s, 1H), 8.19

(dd, $J = 2.5, 5.4$ Hz, 1H), 7.98 (dd, $J = 2.1, 6.1$ Hz, 1H)

【0349】

ステップ2：

DMA (60.0 mL)中のグアニジン(1.3 g, 11.0 mmol, H_2CO_3)および K_2CO_3 (4.5 g, 33.2 mmol)の溶液へ、DMA (9.0 mL)中の5-ブromo-2-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド(3.0 g, 11.0 mmol)の溶液を添加した。次いで、混合物を 160°C で1時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られ、 H_2O (30.0 mL)を添加し、酢酸エチル(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(20.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、6-ブromo-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-アミン(1.6 g, 4.6 mmol, 42.0%収率)が得られた。

^1H NMR (DMSO- d_6 ,

400MHz) δ 9.19 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (s, 2H).

【0350】

ステップ3:

ピリジン(13.0 mL)中の6-ブロモ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-アミン(1.5 g, 5.1 mmol)の溶液へ、-40℃でピリジン;ヒドロフルオリド(28.6 g, 288.5 mmol, 26.0 mL)を添加した。混合物を-40℃で15分間攪拌した。次いで、亜硝酸tert-ブチル(1.0 g, 10.2 mmol, 1.2 mL)を添加した。混合物を20℃で12時間攪拌した。混合物を氷水中へ注ぎ、飽和NaHCO₃でpH = 7に調節し、酢酸エチル(50.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(20.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、6-ブロモ-2-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン(1.0 g, 3.3 mmol, 64.9%収率)が得られた。M+H⁺ = 294.9 (LCMS)。

10

【0351】

ステップ4:

n-BuOH (20.0 mL)中の6-ブロモ-2-フルオロ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン(0.5 g, 1.69 mmol)の溶液へ、(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(363 mg, 2.0 mmol, HCl)、DIEA (1.1 g, 8.4 mmol, 1.4 mL)を添加した。混合物を100℃で4時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られ、MTBE (20.0 mL)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。次いで、混合物を濾過し、(1r,4r)-N1-(6-ブロモ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(0.4 g, 粗製)が得られた。

20

【0352】

ステップ5:

ジオキサン(2.0 mL)およびH₂O (0.2 mL)中の(1r,4r)-N1-(6-ブロモ-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-2-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(0.2 g, 479.3 umol)およびK₂CO₃ (198 mg, 1.4 mmol)の溶液へ、2-クロロ-N-(6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(244 mg, 575.1 umol)およびPd(dppf)Cl₂ (35 mg, 47.9 umol)を添加した。混合物をN₂下にて90℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、粗製残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(144 mg, 207.0 umol, 43.2%収率, FA)が得られた。M+H⁺ = 635.2 (LCMS); ¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 9.07

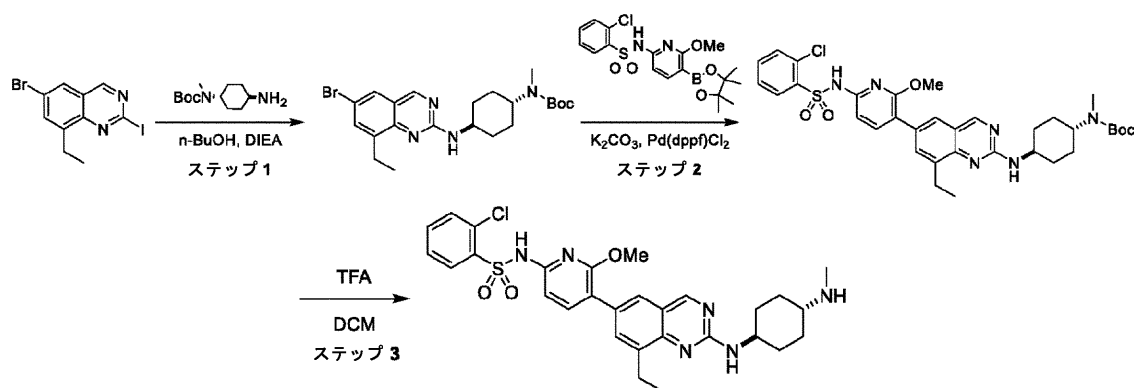
30

(br s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.36 - 8.29 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 3.91 (br s, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.26 - 3.08 (m, 1H), 2.82 (br s, 6H), 2.39 (br s, 2H), 2.18 (br d, J = 8.3 Hz, 2H), 1.80 - 1.59 (m, 2H), 1.56 - 1.39 (m, 2H).

【0353】

実施例21: 2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(116)の合成

40



10

【0354】

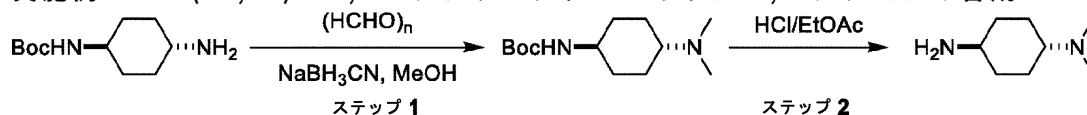
標題化合物を、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-(トリフルオロメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(114 mg, FA)。

$M+H^+ = 581.2$ (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 3H), 7.62 - 7.56 (m, 2H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.06 - 3.91 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.18 - 2.99 (m, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.45 - 2.16 (m, 4H), 1.64 - 1.43 (m, 4H), 1.32 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

20

【0355】

実施例21A：(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミンの合成



【0356】

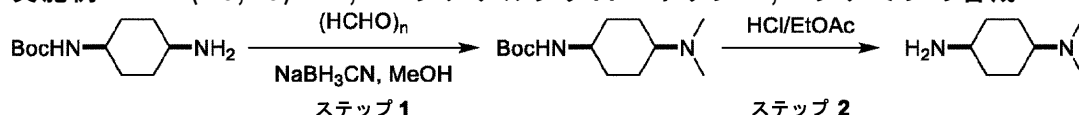
標題化合物を、N1,N1-ジメチルビスシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジアミンの調製について報告した合成手順に従って合成した(8.3 g, 46.4 mmol, 99.6%収率, HCl)。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 11.02 (br s, 1H), 8.31 (br s, 3H), 3.62 - 3.36 (m, 1H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.96 (br d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 2.65 (d, $J = 4.9$ Hz, 6H), 2.09 (br s, 4H), 1.65 - 1.31 (m, 4H).

30

【0357】

実施例21B：(1*s*,4*s*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミンの合成



40

【0358】

標題化合物を、N1,N1-ジメチルビスシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジアミンの調製について報告した合成手順に従って合成した(1.7 g, 粗製, HCl)。

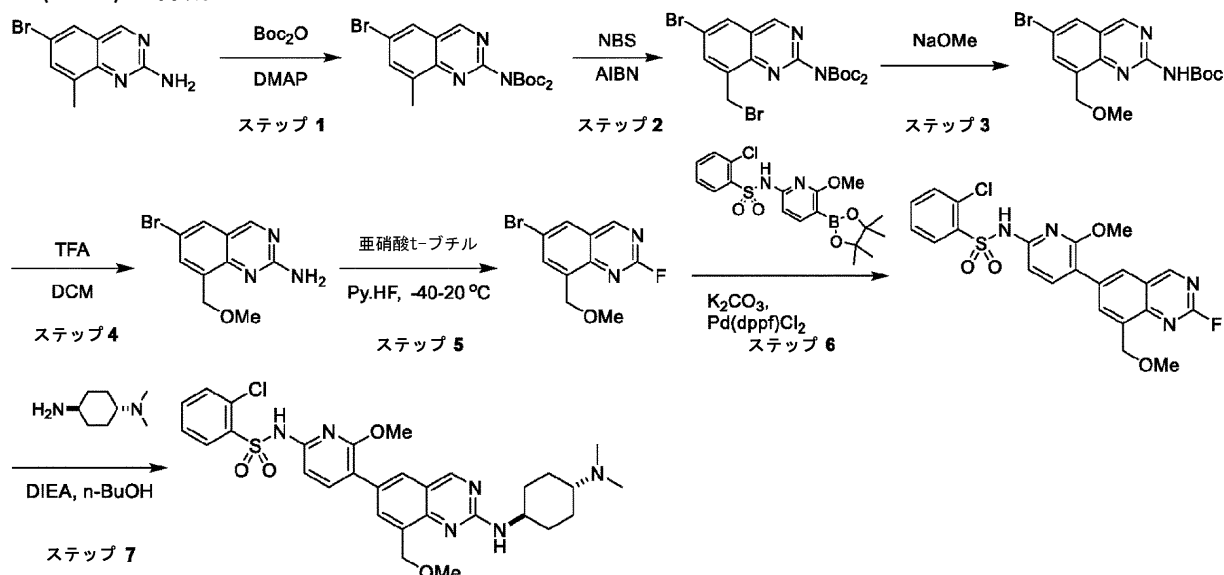
^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 3.53 (br s, 1H), 3.41 - 3.33 (m, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.13 - 1.88 (m, 9H).

【0359】

実施例22：2-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-(

50

メトキシメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミ
ド(137)の合成



10

【0360】

ステップ1:

Boc₂O (100.0 mL)中の6-ブロモ-8-メチルキナゾリン-2-アミン(6.6 g, 27.8 mmol)の溶液へ、DMAP (3.4 g, 27.8 mmol)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、tert-ブチル N-(6-ブロモ-8-メチル-キナゾリン-2-イル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(4.1 g, 6.6 mmol, 24.0%収率)が得られた。

¹H NMR

(400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.33 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.06 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.39 (s, 22H).

20

30

【0361】

ステップ2:

ACN (90.0 mL)中のtert-ブチル N-(6-ブロモ-8-メチル-キナゾリン-2-イル)-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(3.5 g, 8.1 mmol)およびNBS (4.3 g, 24.5 mmol)の溶液へ、AIBN (1.3 g, 8.1 mmol)を添加した。混合物を90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、tert-ブチル N-[6-ブロモ-8-(ブロモメチル)キナゾリン-2-イル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(2.3 g, 3.1 mmol, 38.1%収率)が得られた。

【0362】

ステップ3:

NaOMe (10.0 mL, 30%溶液)中のtert-ブチル N-[6-ブロモ-8-(ブロモメチル)キナゾリン-2-イル]-N-tert-ブトキシカルボニル-カルバメート(0.5 g, 966.7 μmol)の溶液へ、30℃で12時間攪拌した。反応混合物をH₂O (10 mL)中へ添加し、次いで、濾過し、固体は所望のtert-ブチル N-[6-ブロモ-8-(メトキシメチル)キナゾリン-2-イル]カルバメート(0.3 g, 粗製)であった。

【0363】

ステップ4:

HCl/EtOAc (10.0 mL, 4M)中のtert-ブチル N-[6-ブロモ-8-(メトキシメチル)キナゾリン-2-イル]カルバメート(0.3 g, 814.7 μmol)の溶液へ、25℃で0.5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣にDCM (10.0 mL)およびTFA (4.0 mL)を添加した。

40

50

混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。反応混合物をNaHCO₃ (9.0 mL)の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル(3.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(3.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、6-ブromo-8-(メトキシメチル)キナゾリン-2-アミン(200 mg, 粗製)が得られた。

【0364】

ステップ5:

ピリジン(2.0 mL)中の6-ブromo-8-(メトキシメチル)キナゾリン-2-アミン(170 mg, 634.0 μmol)の溶液へ、-40℃でピリジン;ヒドロフルオリド(4.4 g, 44.4 mmol, 4.0 mL)を添加した。混合物を-40℃で15分間攪拌した。次いで、亜硝酸tert-ブチル(261 mg, 2.5 mmol, 301.6 μL)を添加した。混合物を20℃で1時間攪拌した。反応混合物をpH 7までのNaHCO₃ (5.0 mL)の添加によってクエンチし、次いで、酢酸エチル(3.0 mL x 3)で希釈した。合わせた有機層を鹼水(3.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、6-ブromo-2-フルオロ-8-(メトキシメチル)キナゾリン(100 mg)が得られた。M+H⁺ = 271.0 (LCMS)。

【0365】

ステップ6:

ジオキサン(2.0 mL)およびH₂O (0.2 mL)中の6-ブromo-2-フルオロ-8-(メトキシメチル)キナゾリン(100 mg, 368.8 μmol)、2-クロロ-N-(6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(172 mg, 405.7 μmol)、K₂CO₃ (152 mg, 1.1 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (26 mg, 36.8 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-フルオロ-8-(メトキシメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(0.1 g, 188.1 μmol, 51.0%収率)が得られた。M+H⁺ = 489.0 (LCMS)。

【0366】

ステップ7:

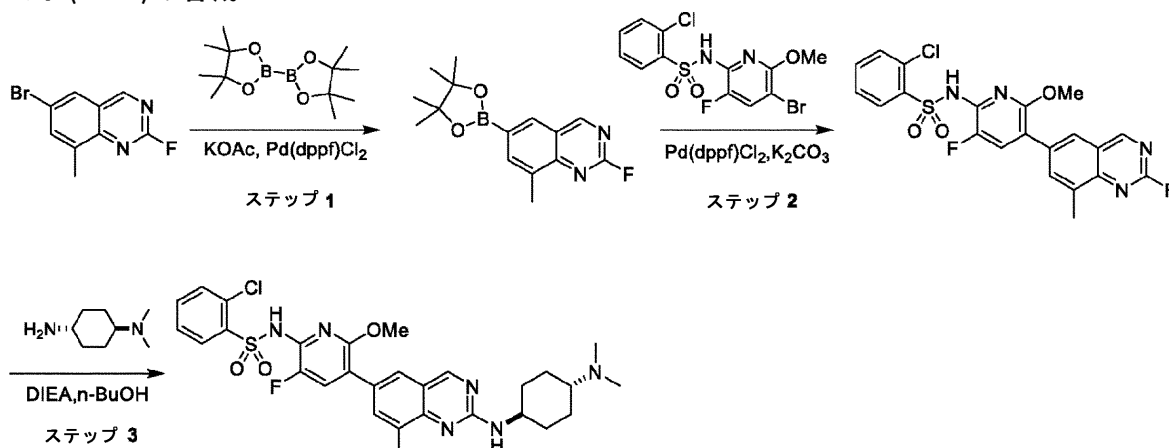
n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(2-フルオロ-8-(メトキシメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(100 mg, 204.5 μmol)の溶液へ、DIEA (158 mg, 1.2 mmol, 213.7 μL)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(73 mg, 409.0 μmol, HCl)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-(メトキシメチル)キナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(33.3 mg, 44.8 μmol, 21.9%収率, FA)が得られた。

M+H⁺ = 611.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.95

(s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.34 - 8.23 (m, 1H), 7.84 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.59 - 7.54 (m, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 6.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.94 (tt, *J* = 3.8, 11.5 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.29 - 3.19 (m, 1H), 2.87 (s, 5H), 2.36 (br d, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.81 - 1.62 (m, 2H), 1.55 - 1.36 (m, 2H); ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.06 (br s, 1H), 8.29 - 8.15 (m, 2H), 7.75 (dd, *J* = 2.0, 9.7 Hz, 2H), 7.64 - 7.47 (m, 4H), 7.37 (br s, 1H), 6.53 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.80 (s, 2H), 3.76 (br s, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.74 - 2.62 (m, 1H), 2.48 (br s, 6H), 2.14 (br s, 2H), 1.96 (br d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 1.56 - 1.20 (m, 4H).

【0367】

実施例23：2-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-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(145)の合成



10

【0368】

ステップ1：

ジオキサン(20.0 mL)中の6-ブromo-2-フルオロ-8-メチルキナゾリン(500 mg, 2.0 mmol)、4,4,4',4',5,5,5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (632 mg, 2.4 mmol)、KOAc (610 mg, 6.22 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (151 mg, 207.4 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、2-フルオロ-8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(590 mg, 1.9 mmol, 95.7%収率)が得られた。M+H⁺ = 289.2 (LCMS)。

20

【0369】

ステップ2：

ジオキサン(15.0 mL)およびH₂O (1.5 mL)中の2-フルオロ-8-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(349 mg, 1.2 mmol)、N-(5-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(400 mg, 1.0 mmol)、K₂CO₃ (419 mg, 3.0 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (73 mg, 101 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(2-フルオロ-8-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(450 mg, 802 μmol, 79.3%収率)が得られた。M+H⁺ = 477.2 (LCMS)。

30

【0370】

ステップ3：

n-BuOH (7.0 mL)中の(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(281 mg, 1.5 mmol, HCl)の溶液へ、DIEA (325 mg, 2.5 mmol, 438.3 μL)および2-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(2-フルオロ-8-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(150 mg, 314.5 μmol)を添加した。混合物を100℃で24時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、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-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(54.9 mg, 82.9 μmol, 26.3%収率, FA)が得られた。

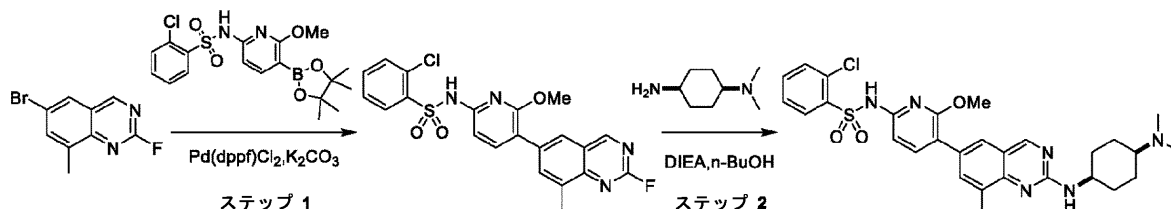
40

50

$M+H^+ = 599.2$ (LCMS); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.00 (br s, 1H), 8.19 - 8.09 (m, 2H), 7.67 (br d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.36 (br d, $J = 7.6$ Hz, 4H), 7.27 (br s, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.09 (br s, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.19 (br s, 2H), 2.01 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.64 - 1.47 (m, 2H), 1.36 (q, $J = 11.5$ Hz, 2H).

【0371】

実施例24：2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(139)の合成



【0372】

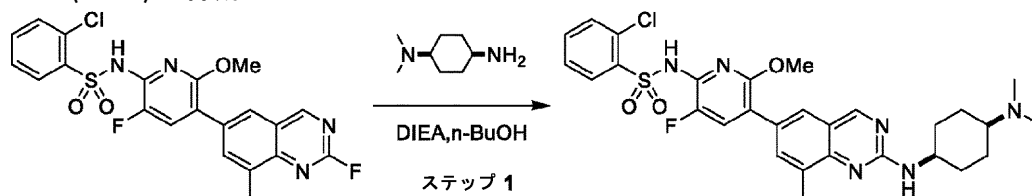
標題化合物を、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(64.6 mg, 100.7 μ mol, 29.6%収率, FA)。

$M+H^+ = 581.1$ (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.95

(s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.71 - 7.53 (m, 5H), 7.53 - 7.44 (m, 1H), 6.61 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.28 (br s, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.25 - 3.10 (m, 1H), 2.82 (s, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.28 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.00 - 1.67 (m, 6H).

【0373】

実施例25：2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(147)の合成



【0374】

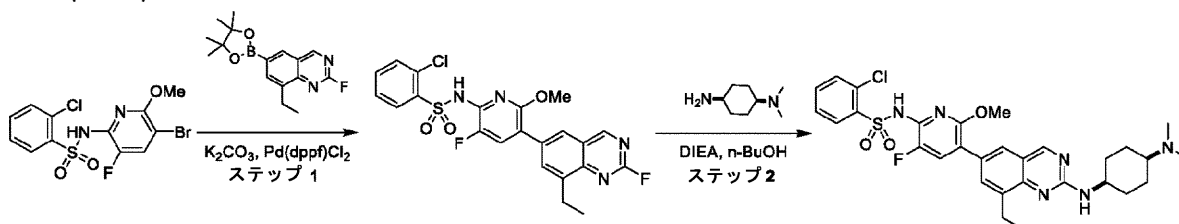
標題化合物を、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-メチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(72.4 mg, 111.1 μ mol, 35.3%収率, FA)。

$M+H^+ = 599.1$ (LCMS); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (s,

1H), 8.18 - 8.11 (m, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.43 - 7.37 (m, 3H), 7.36 (br d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 4.21 (br s, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.11 (br s, 1H), 2.77 - 2.62 (m, 6H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (br d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 1.94 - 1.54 (m, 6H).

【0375】

実施例26：2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(142)の合成



【0376】

ステップ1：

ジオキサン(15.0 mL)およびH₂O (1.5 mL)中の8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(100 mg, 331 μ mol)、N-(5-ブromo-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(131 mg, 331 μ mol)、K₂CO₃ (69 mg, 496.4 μ mol)およびPd(dppf)Cl₂ (24 mg, 33.1 μ mol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(90 mg, 47.7 μ mol, 14.4%収率)が得られた。
M+H⁺ = 491.0 (LCMS)。

【0377】

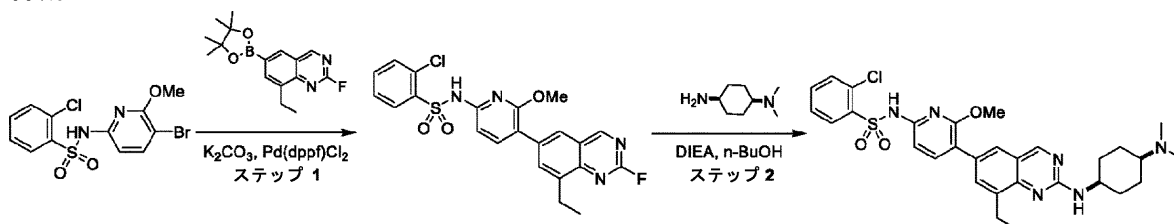
ステップ2：

n-BuOH (4.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(90 mg, 183.3 μ mol)の溶液へ、DIEA (190 mg, 1.5 mmol, 255.5 μ L)および(1s,4s)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(131 mg, 733.3 μ mol, HCl)を添加した。混合物を120℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(60.3 mg, 85.3 μ mol, 46.5%収率, FA)が得られた。

M+H⁺ = 613.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.19 - 8.12 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 2.9 Hz, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 5H), 4.18 (br s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.10 (br s, 1H), 2.95 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.74 - 2.65 (m, 6H), 2.08 (br d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 1.92 - 1.58 (m, 6H), 1.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

【0378】

実施例27：2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-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-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(141)の合成



【0379】

標題化合物を、2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミ

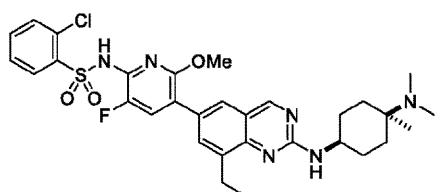
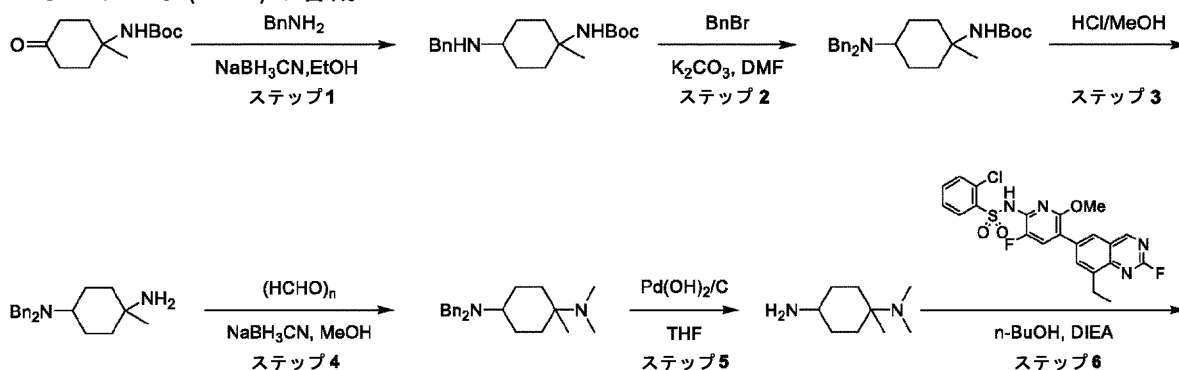
ノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(51.8 mg, 74.5 μmol , 17.6%収率, FA)。

$M+H^+ = 595.1$ (LCMS); $^1\text{H NMR}$ (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.97

(s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 - 8.27 (m, 1H), 7.70 - 7.46 (m, 6H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.28 (br t, $J = 2.9$ Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.33 (t, 1H), 3.02 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.30 (br d, $J = 13.0$ Hz, 2H), 2.02 - 1.71 (m, 6H), 1.28 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H).

【0380】

実施例28：2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(144)の合成



【0381】

ステップ1：

EtOH (20.0 mL)中のtert-ブチル (1-メチル-4-オキシシクロヘキシル)カルバメート(900 mg, 4 mmol)の溶液へ、0℃でフェニルメタンアミン(509 mg, 4.7 mmol, 517.9 μL)およびAcOH (238 mg, 4 mmol, 226.5 μL)を添加した。結果として生じた混合物を0℃で15分間攪拌した。続いて NaBH_3CN (498 mg, 7.9 mmol)を連続的に追加し、混合物を20℃で12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣を飽和水性 NaHCO_3 (20.0 mL)中に溶解し、酢酸エチル(20.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、tert-ブチル (4-(ベンジルアミノ)-1-メチルシクロヘキシル)カルバメート(1.3 g, 粗製)が得られた。

【0382】

ステップ2：

DMF (20.0 mL)中のtert-ブチル (4-(ベンジルアミノ)-1-メチルシクロヘキシル)カルバメート(1.2 g, 3.7 mmol)の溶液へ、 K_2CO_3 (1.6 g, 11.3 mmol)およびブロモメチルベンゼン(773 mg, 4.5 mmol, 537.1 μL)を添加した。混合物を40℃で12時間攪拌した。反応物を H_2O (30.0 mL)でクエンチし、酢酸エチル(20 mL x 3)で抽出した。合わせた有機物を鹹水(20 mL x 3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、tert-ブチル (4-(ジベンジルアミノ)-1-メチルシクロヘキシル)カルバメート(1.5 g, 3.4 mmol, 90%収率)が得られた。

^1H NMR (400MHz, クロロホルム- d) δ 7.42 - 7.35 (m, 4H), 7.34 - 7.29 (m, 4H), 7.26 - 7.19 (m, 2H), 3.69 - 3.63 (m, 4H), 2.60 - 2.46 (m, 1H), 2.13 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 1.94 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.66 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 3H), 1.47 - 1.39 (m, 9H), 1.36 - 1.24 (m, 4H).

【0383】

ステップ3:

HCl/MeOH (4M, 10.0 mL)中のtert-ブチル (4-(ジベンジルアミノ)-1-メチルシクロヘキシル)カルバメート(500 mg, 1.2 mmol)の混合物を、20°Cで1時間攪拌した。反応物を濃縮し、 N^1, N^1 -ジベンジル-4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(400 mg, 粗製, HCl)が得られた。

10

【0384】

ステップ4:

MeOH (10.0 mL)中の N^1, N^1 -ジベンジル-4-メチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(350 mg, 1 mmol, HCl)の溶液へ、TEAを添加してpHを7へ塩基性化し、次いで、 $(\text{HCHO})_n$ (274 mg, 3 mmol)を添加した。AcOH (61 mg, 1 mmol, 58 μL)を添加し、pHを5へ調節し、次いで、混合物を60°Cで2時間攪拌した。 NaBH_3CN (255 mg, 4.1 mmol)を添加し、混合物を60°Cで12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣を飽和NaHCO₃ (10.0 mL)中に溶解し、酢酸エチル(10.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、 N^4, N^4 -ジベンジル- $\text{N}^1, \text{N}^1, 1$ -トリメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(330 mg, 粗製)が得られた。

20

【0385】

ステップ5:

THF (10.0 mL)およびAcOH (0.1 mL)中の N^4, N^4 -ジベンジル- $\text{N}^1, \text{N}^1, 1$ -トリメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(330 mg, 980.6 μmol)の溶液へ、 N_2 雰囲気下にてPd(OH)₂/C (400 mg, 980.6 μmol , 10% Pd基準)を添加した。懸濁液を3回H₂で脱気およびパージした。混合物をH₂ (50 Psi)下にて50°Cで12時間攪拌した。反応物を濾過し、濃縮し、 $\text{N}^1, \text{N}^1, 1$ -トリメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(150 mg, 粗製)が得られた。

【0386】

ステップ6:

n -BuOH (3.0 mL)中の2-クロロ- N -(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(30 mg, 61.1 μmol)の溶液へ、DIEA (63 mg, 488.9 μmol , 85.2 μL)および $\text{N}^1, \text{N}^1, 1$ -トリメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(38 mg, 244.4 μmol)を添加した。混合物を120°Cで12時間攪拌した。反応物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ- N -(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(3.7 mg, 5.4 μmol , 8.9%収率, FA)が得られた。

30

$\text{M}+\text{H}^+ = 627.3$

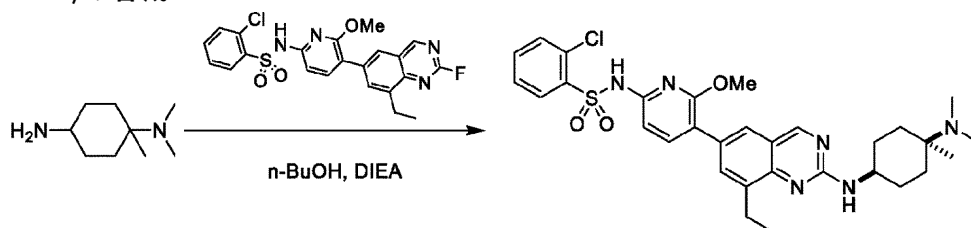
(LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.98 (br s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.32 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.62 - 7.47 (m, 4H), 4.16 (br s, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.03 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 2.85 (s, 6H), 2.13 - 1.92 (m, 6H), 1.86 (br d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.41 (s, 3H), 1.29 (br t, J = 7.4 Hz, 3H); ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.44 - 7.32 (m, 4H), 3.99 (br s, 1H), 3.31 (s, 3H), 2.96 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.51 (br s, 6H), 2.01 - 1.75 (m, 6H), 1.58 - 1.47 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.13 (s, 3H).

40

【0387】

50

実施例29：2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(143)の合成



10

【0388】

標題化合物を、2-クロロ-N-(5-(2-(((1s,4s)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドの調製について報告した合成手順に従って合成した(6.4 mg, 9.4%収率)。

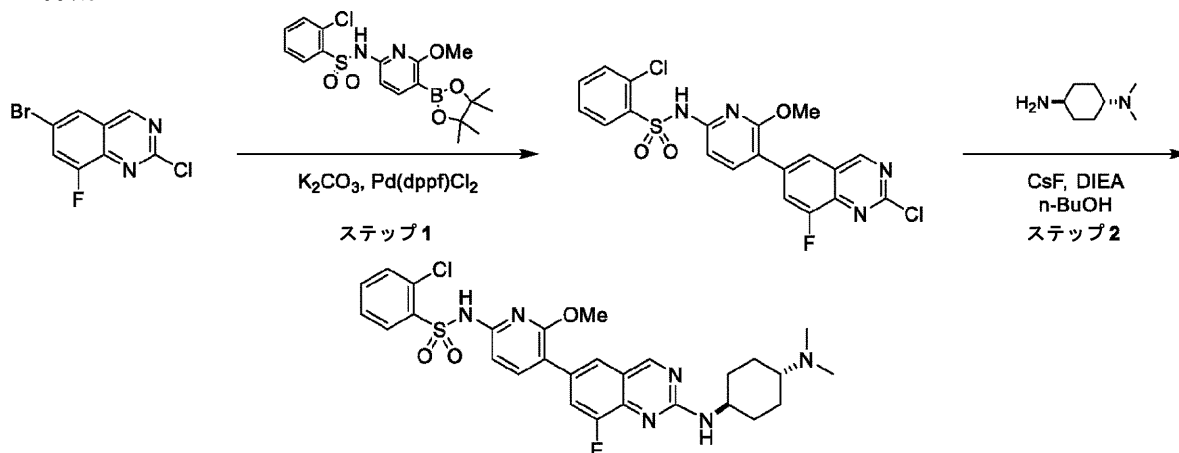
$M+H^+$ = 609.3 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.94 (s, 1H), 8.33 -

8.27 (m, 1H), 7.64 (dd, J = 1.9, 13.4 Hz, 2H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.58 - 7.54 (m, 2H), 7.52 - 7.46 (m, 1H), 6.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.10 (br t, J = 5.3 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.02 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 - 2.59 (m, 6H), 2.06 - 1.89 (m, 6H), 1.73 - 1.62 (m, 2H), 1.31 - 1.22 (m, 6H).

20

【0389】

実施例30：2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(148)の合成



30

【0390】

ステップ1：

ジオキサン(4.0 mL)および H_2O (0.4 mL)中の6-ブromo-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン(90 mg, 344.2 μ mol)、2-クロロ-N-(6-メトキシ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(146 mg, 344.2 μ mol)、 K_2CO_3 (142 mg, 1.0 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (25 mg, 34.4 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-TLC (SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(95 mg, 29.9%収率)が黄色固体として得られた。 $M+H^+$ = 479.1。

【0391】

ステップ2：

40

50

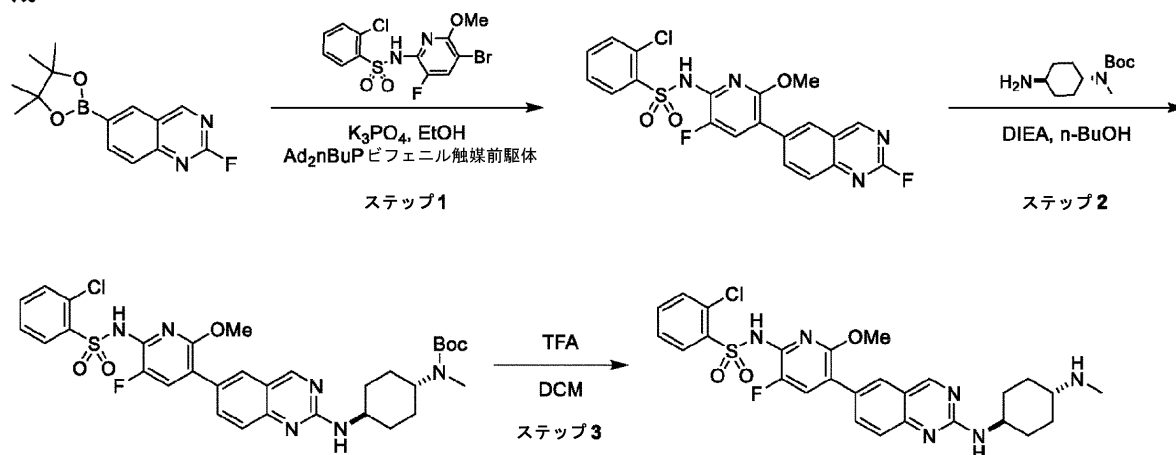
n-BuOH (3.0 mL)中の(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(55 mg, 312.9 μmol , HCl)の溶液へ、DIEA (60 mg, 469.4 μmol , 81.7 μL)、2-クロロ-N-(5-(2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(75 mg, 156.4 μmol)およびCsF (23 mg, 156.4 μmol , 5.7 μL)を添加した。反応容器を密封し、マイクロ波下にて140°Cで2時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(13.2 mg, 13.1%収率, FA)が黄色固体として得られた。

$M+H^+ = 585.1$; $^1\text{H NMR}$

(400MHz, メタノール- d_4) δ 9.03 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.33 - 8.28 (m, 1H), 7.71 - 7.54 (m, 5H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 6.63 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.07 - 3.95 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.09 (br t, $J = 12.1$ Hz, 1H), 2.77 (s, 6H), 2.29 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.13 (br d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.76 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.39 (m, 2H).

【0392】

実施例31：2-クロロ-N-(3-フルオロ-6-メトキシ-5-(2-(((1r,4r)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(150)の合成



【0393】

ステップ1：

EtOH (12.0 mL)中の化合物2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)キナゾリン(200 mg, 729.6 μmol)および K_3PO_4 (0.5 M, 2.9 mL)の溶液へ、N-(5-ブロモ-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(317 mg, 802.6 μmol)および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(48 mg, 72.9 μmol)を添加した。混合物を N_2 下にて80°Cで12時間攪拌した。混合物を濃縮し、2-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(200 mg, 粗製)が黄色オイルとして得られた。

【0394】

ステップ2：

n-BuOH (4.0 mL)中の化合物2-クロロ-N-(3-フルオロ-5-(2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(150 mg, 324.0 μmol)の溶液へ、DIEA (209 mg, 1.6 mmol, 282.2 μL)および化合物2A (147 mg, 648.1 μmol)を添加した。混合物を100°Cで12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣をフラッシュシリカ

ゲルクロマトグラフィーによって精製し、化合物tert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((6-(6-((2-クロロフェニル)スルホンアミド)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(50 mg, 22.9%収率)が黄色オイルとして得られた。

【0395】

ステップ3:

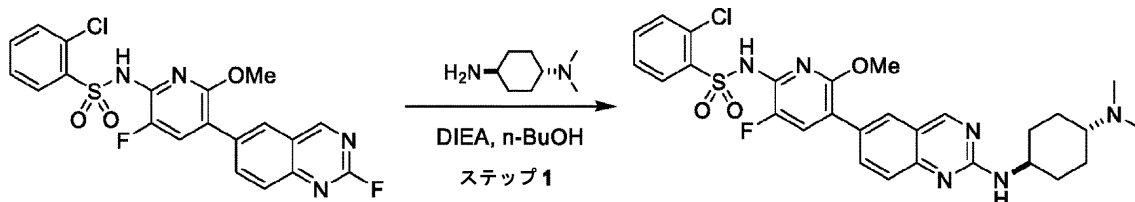
DCM (2.0 mL)およびTFA (1.0 mL)中のtert-ブチル ((1*r*,4*r*)-4-((6-(6-((2-クロロフェニル)スルホンアミド)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)キナゾリン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)カルバメート(50 mg, 74.5 μ mol)の溶液を、25°Cで10分間撹拌した。混合物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をMeOH (2.0 mL)中に溶解し、NH₃・H₂O (25%純度)でpHを8へ塩基性化し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(3-フルオロ-6-メトキシ-5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(メチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(31.5 mg, 68.5%収率, FA)が黄色固体として得られた。

M+H⁺ = 571.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ

9.04 (s, 1H), 8.18 - 8.12 (m, 2H), 7.85 - 7.79 (m, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 5H), 7.29 (br d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.82 (br s, 1H), 3.23 (s, 3H), 2.98 (br s, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.08 (br d, *J* = 9.9 Hz, 4H), 1.53 - 1.25 (m, 4H).

【0396】

実施例32: 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)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(149)の合成



【0397】

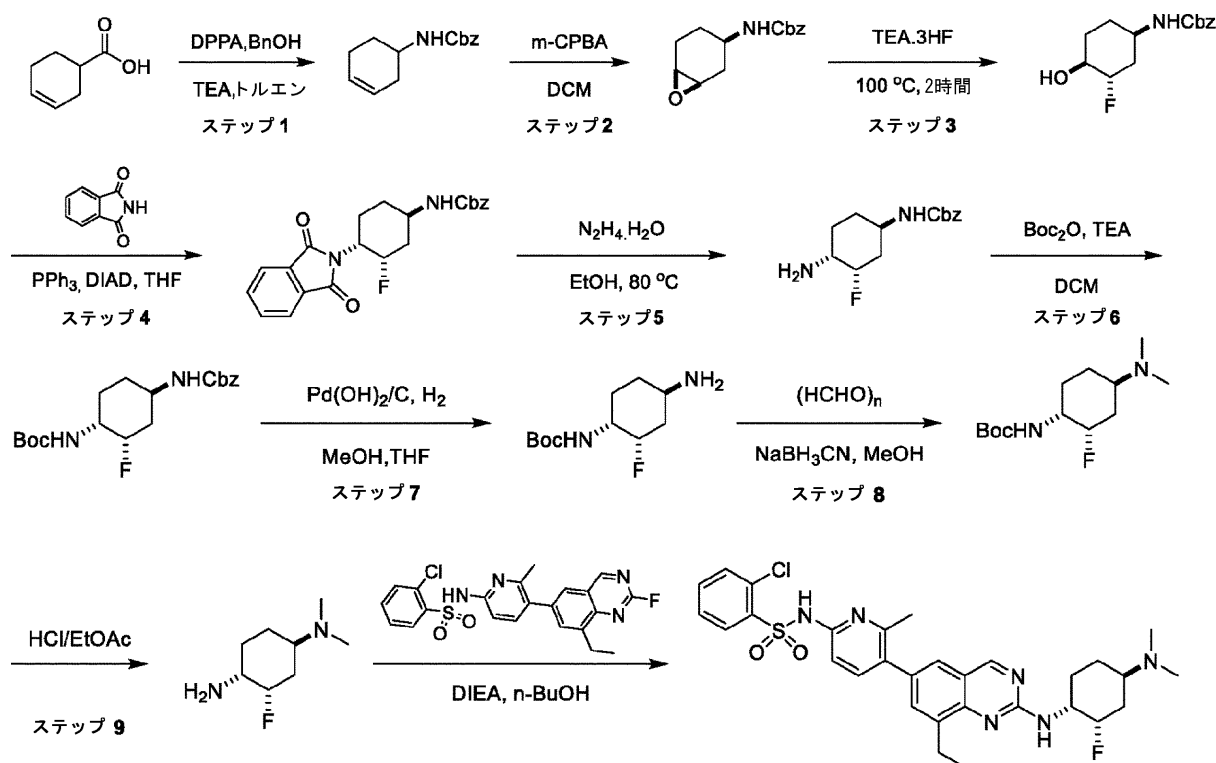
標題化合物を実施例31に記載の合成手順に従って合成し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(12.6 mg, 19.9 μ mol, 18.4%収率, FA)が黄色固体として得られた。

M+H⁺ = 585.2

(LCMS); ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.17 - 8.10 (m, 2H), 7.81 (qd, *J* = 2.2, 4.6 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 5H), 7.29 (br d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.13 - 3.01 (m, 1H), 2.69 (s, 6H), 2.10 (br d, *J* = 10.4 Hz, 2H), 1.99 (br d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 1.57 (q, *J* = 12.1 Hz, 2H), 1.35 (q, *J* = 11.5 Hz, 2H).

【0398】

実施例33: 2-クロロ-N-(5-(2-(((1*R*,2*S*,4*R*)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロシクロヘキシル)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)ベンゼンスルホンアミド(151)の合成



【0399】

ステップ1:

トルエン(360.0 mL)中のシクロヘキサ-3-エンカルボン酸(20.0 g, 158.5 mmol)の溶液へ、TEA (17.6 g, 174.3 mmol, 24.2 mL)およびDPPA (45.8 g, 166.4 mmol, 36.0 mL)を添加した。混合物を3回N₂で脱気およびパージし、それをN₂雰囲気下にて25℃で1.5時間攪拌した。次いで、それを110℃へ加熱し、さらに2.5時間攪拌した。BnOH (18.8 g, 174.3 mmol, 18.1 mL)を混合物へ添加し、結果として生じた混合物を110℃で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル シクロヘキサ-3-エン-1-イルカルバメート(33.0 g, 81.0%収率)が白色固体として得られた。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム -d) δ 7.44 - 7.29

(m, 5H), 5.73 - 5.65 (m, 1H), 5.63 - 5.56 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 4.81 (br s, 1H), 3.88 (br s, 1H), 2.41 (br d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 2.19 - 2.09 (m, 2H), 1.96 - 1.84 (m, 2H), 1.66 - 1.52 (m, 1H).

【0400】

ステップ2:

DCM (180.0 mL)中のベンジル シクロヘキサ-3-エン-1-イルカルバメート(15.0 g, 64.8 mmol)の溶液へ、25℃で少しずつm-CPBA (18.1 g, 84.3 mmol, 80%純度)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液 (filtrated) をNa₂SO₃ (100 mL x 2)水溶液で洗浄し、次いで、有機相を飽和NaHCO₃ (100 mL x 2)水溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル ((1R,3R,6S)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)カルバメート(10.6 g, 52.8%収率)が白色固体として得られた。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム -d) δ 7.39 - 7.29 (m, 5H), 5.18 - 5.03 (m, 3H), 3.74 (br s, 1H), 3.18 (br s, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.04 - 1.81 (m, 2H), 1.58 - 1.43 (m, 2H)

【0401】

ステップ3:

ベンジル ((1R,3R,6S)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)カルバメート(10.6 g, 42.8 mmol)およびN,N-ジエチルエタンアミン;トリヒドロフルオリド(34.5 g, 214.3 mmol, 34.9 mL)の混合物を、100℃で2時間攪拌した。反応混合物を20℃へ冷却し、H₂O (600.0 ml)中のK₂CO₃ (29.6 g, 214.3 mmol)へ徐々に注いだ。次いで、混合物を酢酸エチル(50 ml x 3)で抽出した。合わせた有機層を飽和鹹水(50 ml x 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣が得られた。残渣をHPLC (TFA条件)によって精製し、ベンジル ((1R,3S,4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(3 g)が淡黄色オイルとして得られた。

【0402】

10

ステップ4:

THF (100.0 mL)中のイソインドリン-1,3-ジオン(1.6 g, 11.2 mmol)、ベンジル ((1R,3S,4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート(3.0 g, 11.2 mmol)およびPPh₃ (3.8 g, 14.5 mmol)の溶液へ、N₂雰囲気下にてDIAD (2.9 g, 14.5 mmol, 2.8 mL)を添加した。混合物を45℃で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。MeCN (50 mL)を残渣へ添加した。結果として生じた混合物を濾過し、濾過ケーキをMeCN (20 mL X 3)で洗浄し、真空乾燥させ、ベンジル ((1R,3S,4R)-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-フルオロシクロヘキシル)カルバメート(2.3 g, 粗製)が白色固体として得られた。M+Na⁺ = 419.1 (LCMS)。

¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.94 - 7.79 (m, 4H), 7.42 - 7.29 (m,

20

5H), 5.02 (s, 2H), 4.96 - 4.76 (m, 1H), 4.23 - 4.03 (m, 1H), 3.75 - 3.58 (m, 1H), 3.01 - 2.82 (m,

1H), 2.18 (br s, 1H), 1.98 (br d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.84 - 1.54 (m, 2H), 1.48 - 1.32 (m, 1H).

【0403】

ステップ5:

EtOH (10.0 mL)中のベンジル ((1R,3S,4R)-4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-3-フルオロシクロヘキシル)カルバメート(0.8 g, 2.0 mmol)の溶液へ、N₂H₄·H₂O (2.5 mL, 純度98%)を添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。DCM (30.0 mL)を残渣へ添加した。結果として生じた混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM (10 mL x 3)で洗浄した。合わせた有機層を濃縮し、ベンジル ((1R,3S,4R)-4-アミノ-3-フルオロシクロヘキシル)カルバメート(530 mg, 粗製)が白色固体として得られた。

30

¹H NMR (400MHz,

メタノール-*d*₄) δ 7.38 - 7.25 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.81 - 4.65 (m, 1H), 3.76 - 3.65 (m, 1H),

2.76 - 2.60 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.81 - 1.71 (m, 1H), 1.66 - 1.41

(m, 2H), 1.33 (dq, *J* = 3.7, 12.4 Hz, 1H).

【0404】

40

ステップ6:

DCM (15 mL)中のベンジル ((1R,3S,4R)-4-アミノ-3-フルオロシクロヘキシル)カルバメート(430 mg, 1.61 mmol)の溶液へ、Boc₂O (704 mg, 3.2 mmol, 741.8 uL)およびTEA (490 mg, 4.8 mmol, 674.2 uL)を添加した。混合物を25℃で3時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ベンジル tert-ブチル ((1R,2S,4R)-2-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジカルバメート(530 mg, 1.1 mmol, 71.6%収率)が白色固体として得られた。

50

¹H NMR (400MHz,

メタノール-*d*₄) δ 7.48 - 7.22 (m, 5H), 5.06 (s, 2H), 4.71 (br s, 1H), 3.72 (tt, *J* = 4.1, 12.0 Hz, 1H), 3.58 - 3.39 (m, 1H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.66 (m, 2H), 1.63 - 1.34 (m, 11H).

【0405】

ステップ7:

MeOH (10.0 mL)およびTHF (10.0 mL)中のベンジル tert-ブチル ((1*R*,2*S*,4*R*)-2-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジカルバメート(530 mg, 1.4 mmol)の溶液へ、N₂雰囲気下にてPd(OH)₂/C (400 mg, 20%純度)を添加した。懸濁液を3回H₂で脱気およびパージした。混合物をH₂ (15 Psi)下にて25℃で4時間攪拌した。懸濁液をセライトのパッドを通して濾過し、濾過ケーキをMeOH (20.0 mL x 3)で洗浄した。合わせた濾液を濃縮乾固し、ベンジル tert-ブチル ((1*R*,2*S*,4*R*)-2-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジカルバメート(330 mg, 粗製)が黄色オイルとして得られた。

【0406】

ステップ8:

MeOH (15.0 mL)中のベンジル tert-ブチル ((1*R*,2*S*,4*R*)-2-フルオロシクロヘキサン-1,4-ジイル)ジカルバメート(330 mg, 1.4 mmol)の溶液へ、25℃で1時間、(HCHO)*n* (570 mg, 6.3 mmol)およびAcOH (8 mg, 142.0 μmol, 8.1 μL)を添加した。NaBH₃CN (446 mg, 7.1 mmol)を次いで添加し、混合物を45℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を飽和水性NaHCO₃ (20.0 mL)で希釈し、DCM (10 x 3)で抽出した。合わせた有機溶液をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、tert-ブチル ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロシクロヘキシル)カルバメート(300 mg, 粗製)が白色固体として得られた。

¹H NMR

(400MHz, メタノール-*d*₄) δ 4.89 (br s, 0.5H), 4.77 (br s, 0.5H), 3.55 - 3.39 (m, 1H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.22 (td, *J* = 4.2, 8.8 Hz, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.84 - 1.73 (m, 1H), 1.63 (dq, *J* = 3.9, 12.7 Hz, 2H), 1.56 - 1.31 (m, 10H).

【0407】

ステップ9:

HCl/EtOAc (5.0 mL, 4 M)中のtert-ブチル ((1*R*,2*S*,4*R*)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロシクロヘキシル)カルバメート(300 mg, 1.1 mmol)の溶液を、25℃で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、(1*R*,3*S*,4*R*)-3-フルオロ-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(226 mg, 粗製, HCl)が白色固体として得られた。

【0408】

ステップ10:

n-BuOH (3.0 mL)中の(1*R*,3*S*,4*R*)-3-フルオロ-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(50 mg, 254.2 μmol, HCl)の溶液へ、DIEA (98 mg, 762.6 μmol, 132.8 μL)および2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-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(116 mg, 254.2 μmol)を添加した。混合物を100℃で12時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-((1*R*,2*S*,4*R*)-4-(ジメチルアミノ)-2-フルオロシクロヘキシル)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)ベンゼンスルホンアミド(37.7 mg, 55.8 μmol, 21.9%収率, FA)が白色固体として得られた。

10

20

30

40

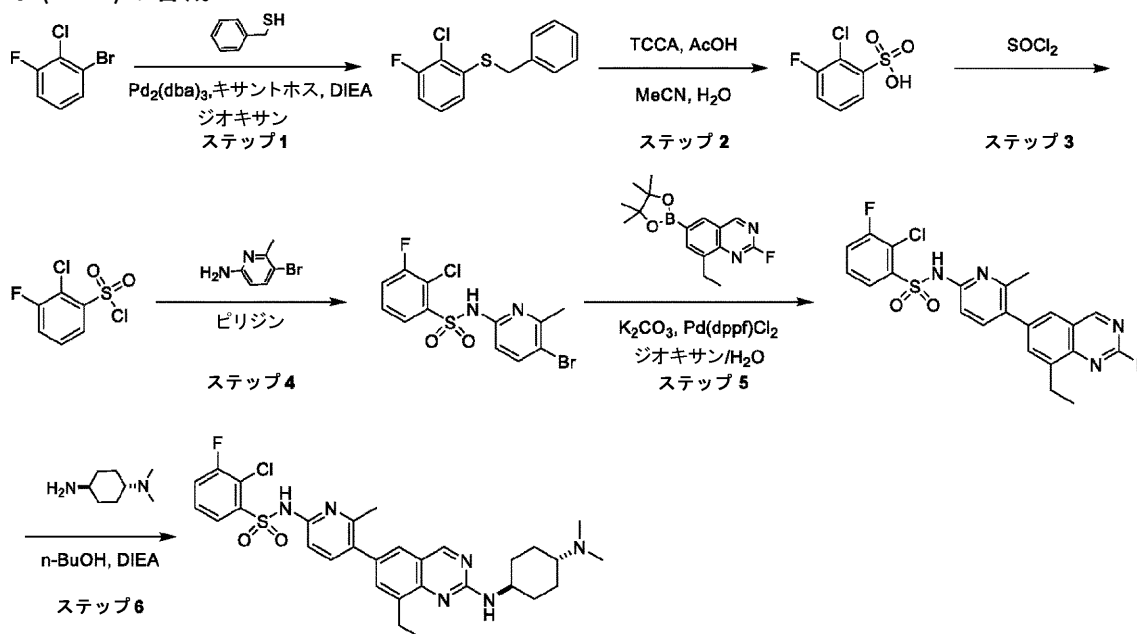
50

$M+H^+ = 597.2$ (LCMS); ^1H NMR

(400MHz, メタノール- d_4) δ 9.03 (s, 1H), 8.43 (br s, 1H), 8.25 - 8.20 (m, 1H), 7.66 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.56 - 7.43 (m, 5H), 7.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 5.38 - 5.17 (m, 1H), 4.34 - 4.18 (m, 1H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.07 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.55 (dt, $J = 3.9, 8.5$ Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.27 - 2.14 (m, 2H), 2.13 - 1.75 (m, 3H), 1.31 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

【0409】

実施例34：2-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-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(158)の合成



【0410】

ステップ1：

ジオキサン(20.0 mL)中の1-ブromo-2-クロロ-3-フルオロ-ベンゼン(1 g, 4.7 mmol)、フェニルメタンチオール(712 mg, 5.7 mmol)、 $Pd_2(dba)_3$ (875 mg, 954.9 μ mol)、DIEA (1.9 g, 14.3 mmol)およびキサントホス(552.5 mg, 954.9 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて100℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、ベンジル(2-クロロ-3-フルオロフェニル)スルファン(800 mg, 46.4%収率)が黄色オイルとして得られた。

^1H NMR (400MHz, クロロホルム- d) δ 7.28 - 7.16 (m, 5H), 7.06 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.93 (m, 1H), 6.87 (dt, $J = 1.3, 8.4$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H).

【0411】

ステップ2：

MeCN (10.0 mL)中のベンジル(2-クロロ-3-フルオロフェニル)スルファン(550 mg, 2.2 mmol)の溶液へ、TCCA (505 mg, 2.2 mmol)およびAcOH (13 mg, 217.6 μ mol)、 H_2O (7 mg, 435.2 μ mol)を添加した。混合物を0℃で1時間撹拌した。反応混合物を H_2O (10.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(10.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹼水(5.0 mL x 2)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。

。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、2-クロロ-3-フルオロベンゼンスルホン酸(300 mg, 30.1%収率)が無色オイルとして得られた。 $M-H^+ = 208.9$ (LCMS)。

【0412】

ステップ3:

SOCl_2 (5.0 mL)中の2-クロロ-3-フルオロベンゼンスルホン酸(400 mg, 1.9 mmol)の溶液を、60°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、2-クロロ-3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(360 mg, 粗製)が褐色オイルとして得られた。

【0413】

ステップ4:

ピリジン(2.0 mL)中の2-クロロ-3-フルオロベンゼンスルホニルクロリド(100 mg, 436.6 μmol)の溶液へ、5-ブロモ-6-メチル-ピリジン-2-アミン(81 mg, 436.6 μmol)を添加した。混合物を45°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロ-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(50 mg, 24.8%収率)が黄色オイルとして得られた。 $M+H^+ = 381.0$ (LCMS)。

【0414】

ステップ5:

ジオキサン(2.0 mL)中のN-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロ-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(50 mg, 65.9 μmol)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(29.9 mg, 988 μmol)、 K_2CO_3 (27 mg, 197.6 μmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (4.8 mg, 6.6 μmol)および H_2O (0.2 mL)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-TLC (SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミドが淡黄色固体(50 mg)として得られた。 $M+H^+ = 475.1$ (LCMS)。

【0415】

ステップ6:

n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(50 mg, 105.3 μmol)の溶液へ、DIEA (68.0 mg, 526.4 μmol)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(37 mg, 210.6 μmol , HCl)を添加した。混合物を100°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、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-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド(9.9 mg, 14.7%収率, FA)が白色固体として得られた。

$M+H^+ = 597.2$ (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 9.01 (s,

1H), 8.57 (s, 1H), 8.06 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 7.57 - 7.43 (m, 4H), 7.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 4.04 - 3.92 (m, 1H), 3.16 - 3.04 (m, 2H), 2.94 (br t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.70 (s, 6H), 2.41 (s, 3H), 2.37 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 2.15 (br d, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.54 - 1.42 (m, 2H), 1.34 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H)。

【0416】

実施例35: 2,3-ジクロロ-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)ベンゼンスルホンアミド(152)の合成

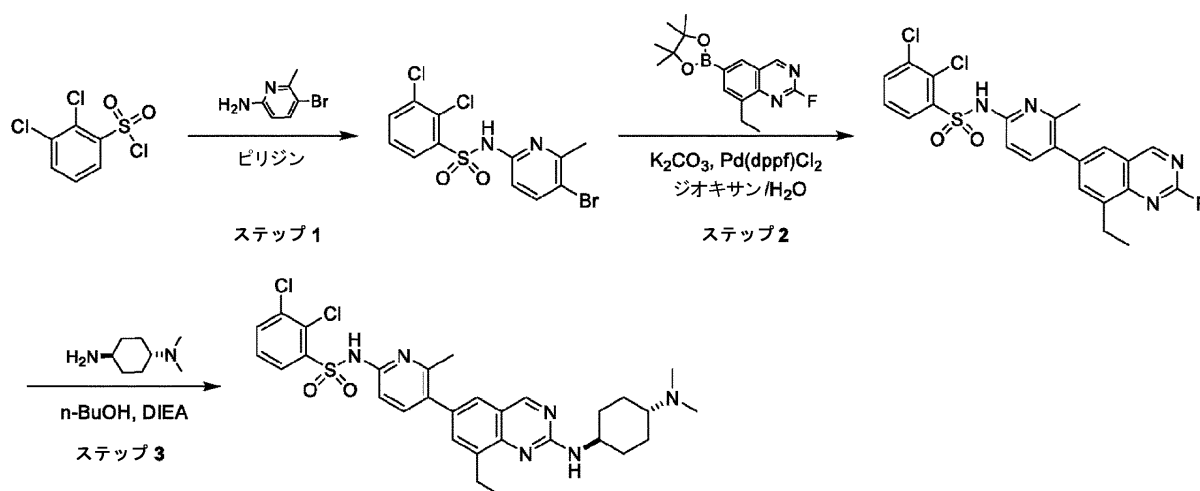
10

20

30

40

50



10

【0417】

標題化合物を実施例34に記載の合成手順に従って合成し、2,3-ジクロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)ベンゼンスルホンアミド(37.7 mg, 31.1%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。

$M+H^+$ = 613.2 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.99 (s,

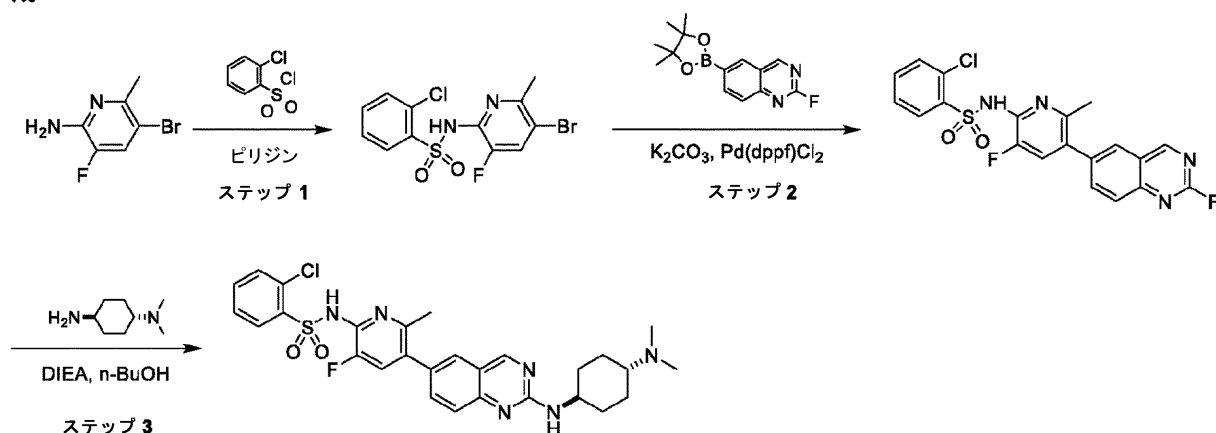
20

1H), 8.37 (br s, 1H), 8.18 (dd, $J=1.3, 7.9$ Hz, 1H), 7.77 - 7.69 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 2H), 7.45 (t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.25 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 4.03 - 3.93 (m, 1H), 3.29 - 3.23 (m, 1H), 3.07 (q, $J=7.4$ Hz, 2H), 2.89 (s, 6H) 2.39 (s, 5H), 2.19 (br d, $J=12.1$ Hz, 2H), 1.80 - 1.66 (m, 2H), 1.55 - 1.43 (m, 2H), 1.31 (t, $J=7.5$ Hz, 3H).

【0418】

実施例36：2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(153)の合成

30



40

【0419】

標題化合物を実施例34に記載の合成手順に従って合成し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(18.9 mg, 16.9%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。

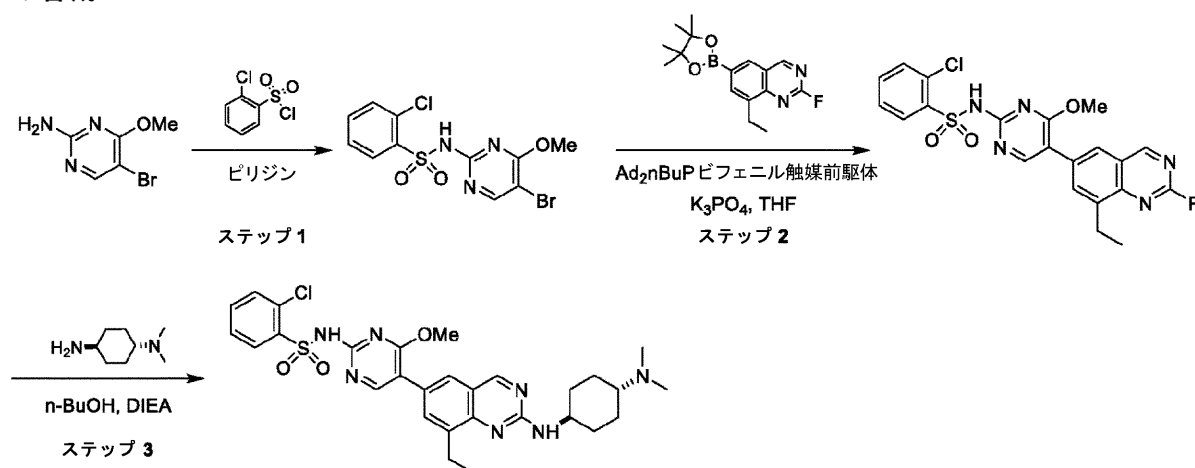
50

$M+H^+ = 569.2$

(LCMS). ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 9.05 (s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.33 (dd, $J = 1.4, 7.6$ Hz, 1H), 7.75 - 7.62 (m, 2H), 7.61 - 7.50 (m, 4H), 7.43 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 1H), 3.28 - 3.15 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.38 - 2.26 (m, 2H), 2.23 - 2.15 (m, 5H), 1.80 - 1.67 (m, 2H), 1.57 - 1.43 (m, 2H).

【0420】

実施例37：2-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-エチルキナゾリン-6-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(154)の合成



【0421】

ステップ1：

ピリジン(6.0 mL)中の5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-アミン(400 mg, 1.9 mmol)の溶液へ、2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(620 mg, 2.9 mmol, 400.4 μ L)を添加した。混合物を45℃で16時間攪拌した。追加の2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(827 mg, 3.9 mmol, 533.9 μ L)を添加し、混合物を45℃で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、25℃で15分間、MTBE (5.0 mL)、酢酸エチル(5.0 mL)、およびメタノール(2.0 mL)で粉碎した。次いで、混合物を濾過し、N-(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(170 mg, 17.7%収率)が黄色固体として得られた。 $M+H^+ = 379.8$ (LCMS)。

【0422】

ステップ2：

THF (5.0 mL)中のN-(5-ブロモ-4-メトキシピリミジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(90 mg, 237.7 μ mol)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(71 mg, 237.7 μ mol)、 K_3PO_4 (0.5 M, 1.4 mL)、および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(15 mg, 23.7 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて80℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(104 mg, 28.2%収率)が黄色固体として得られた。 $M+H^+ = 474.3$ (LCMS)。

【0423】

ステップ3：

n-BuOH (2.0 mL)中の(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(62 mg,

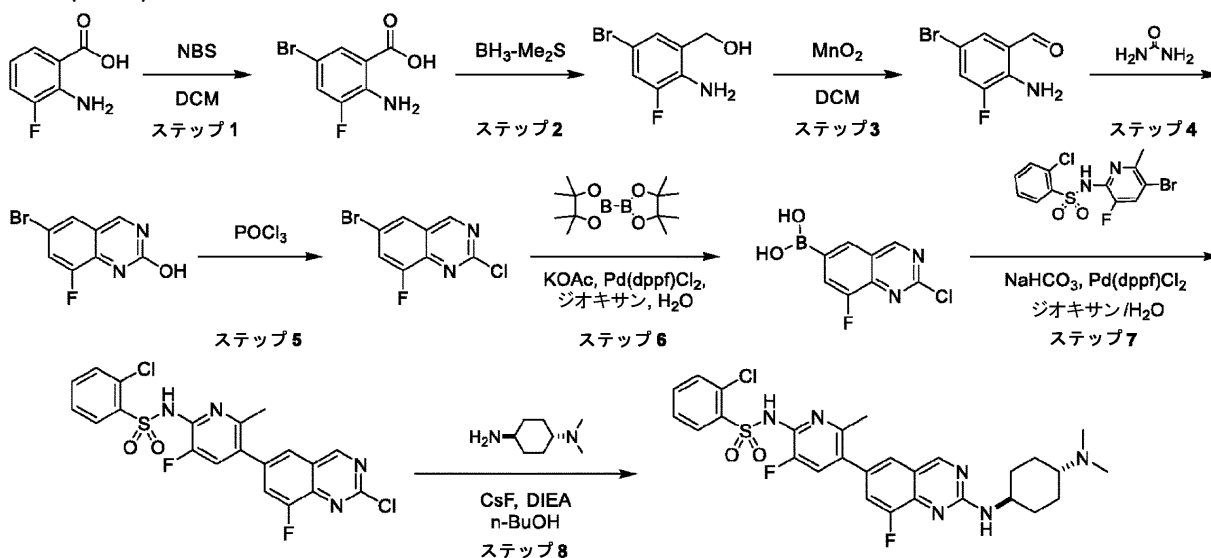
438.9 μmol , HCl)、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(104 mg, 219.4 μmol)、DIEA (141.8 mg, 1.1 mmol, 191.1 μL)の混合物、次いで、混合物を100℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(10.2 mg, 7.1%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。

$M+H^+ = 596.2$; $^1\text{H NMR}$ (400MHz, メタノール- d_4) δ 8.94 (s, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 4.02 - 3.88 (m, 1H), 3.67 (s, 3H), 3.15 (br d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.02 (q, $J = 7.4$ Hz, 2H), 2.87 - 2.77 (m, 6H), 2.36 (br d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.16 (br d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.76 - 1.62 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.32 - 1.24 (m, 3H).

10

【0424】

実施例38：2-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-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(156)の合成



20

30

【0425】

ステップ1：

DCM (100.0 mL)中の2-アミノ-3-フルオロ-安息香酸(10.0 g, 64.4 mmol)の溶液へ、20℃で少しずつNBS (11.4 g, 64.4 mmol)を添加した。結果として生じた混合物を20℃で3時間攪拌した。反応混合物を濾過した。ケーキを集め、乾燥させ、2-アミノ-5-ブromo-3-フルオロ安息香酸(14.9 g, 粗製)が黄色固体として得られた。

40

$^1\text{H NMR}$

(400MHz, DMSO- d_6) δ 11.07 (br s, 1H), 7.66 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (dd, $J = 2.4, 10.7$ Hz, 1H).

【0426】

ステップ2：

THF (10.0 mL)中の2-アミノ-5-ブromo-3-フルオロ安息香酸(1.0 g, 4.2 mmol)の溶液へ、0℃で $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$ (10 M, 10.0 mL)を添加した。反応混合物を20℃で4時間攪拌した。反応混合物をMeOH (100.0 mL)でクエンチし、次いで、混合物を減圧下で濃縮した。

50

残渣を水性炭酸水素ナトリウム(25.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(30.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、(2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール(740 mg)が白色固体として得られた。

^1H NMR

(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.18 (dd, $J = 2.3, 10.6$ Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 5.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 4.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H).

【0427】

ステップ3:

DCM (50.0 mL)中の(2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロフェニル)メタノール(740 mg, 3.3 mmol)の溶液へ、 MnO_2 (2.9 g, 33.6 mmol)を添加した。混合物を20°Cで12時間攪拌した。反応混合物を濾過した。濾液を減圧中で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド(585 mg, 71.8%収率)が黄色固体として得られた。

^1H NMR (400MHz,

クロロホルム- d) δ 9.84 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.49 - 7.43 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 2.1, 10.5$ Hz, 1H), 6.50 - 5.84 (m, 2H).

【0428】

ステップ4:

2-アミノ-5-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド(585 mg, 2.68 mmol)および尿素(2.4 g, 40.2 mmol, 2.1 mL)の混合物を180°Cで4時間加熱した。反応混合物 H_2O (30.0 mL)中へ注ぎ、結果として生じた混合物を濾過した。ケーキを H_2O (10.0 mL x 3)で洗浄し、6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2-オール(650 mg, 粗製)が黄色固体として得られた。

【0429】

ステップ5:

POCl_3 (7.0 mL)中の6-ブロモ-8-フルオロキナゾリン-2-オール(650 mg, 2.6 mmol)の溶液を、110°Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を NaHCO_3 (20.0 mL)で希釈し、酢酸エチル(15.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(15.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、6-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン(370 mg, 51.3%収率)が淡黄色固体として得られた。 $\text{M} + \text{H}^+ = 262.8$ (LCMS)。

【0430】

ステップ6:

ジオキサン(12.0 mL)中の6-ブロモ-2-クロロ-8-フルオロキナゾリン(350 mg, 1.3 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (373 mg, 1.4 mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (97 mg, 133.8 μmol)、 KOAc (394 mg, 4.0 mmol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージし、次いで、混合物を N_2 雰囲気下にて90°Cで12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。 EtOAc (20.0 mL)を残渣へ添加した。結果として生じた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、(2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-6-イル)ボロン酸(300 mg, 88.1%収率)が黄色固体として得られた。 $\text{M} + \text{H}^+ = 227.2$ (LCMS)。

【0431】

ステップ7:

ジオキサン(4.0 mL)およびH₂O (0.4 mL)中の(2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-6-イル)ボロン酸(120 mg, 530.0 μ mol)、N-(5-ブromo-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(201 mg, 530.0 μ mol)、Pd(dppf)Cl₂ (38 mg, 53.0 μ mol)、およびNaHCO₃ (133 mg, 1.5 mmol, 61.8 μ L)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージした。反応混合物をN₂雰囲気下にて80℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。酢酸エチル(10.0 mL)を残渣へ添加した。結果として生じた混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(56 mg, 14.7%収率)が黄色固体として得られた。M+H⁺ = 481.2 (LCMS)。

10

【0432】

ステップ8:

n-BuOH (3.0 mL)中の(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(41 mg, 232.7 μ mol, HCl)の溶液へ、DIEA (45 mg, 349.0 μ mol, 60.8 μ L)、2-クロロ-N-(5-(2-クロロ-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(56 mg, 116.3 μ mol)、およびCsF (17 mg, 116.3 μ mol)を添加した。反応容器を密封し、マイクロ波下にて140℃で4時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(12.9 mg, 17.7%収率)が黄色固体として得られた。

20

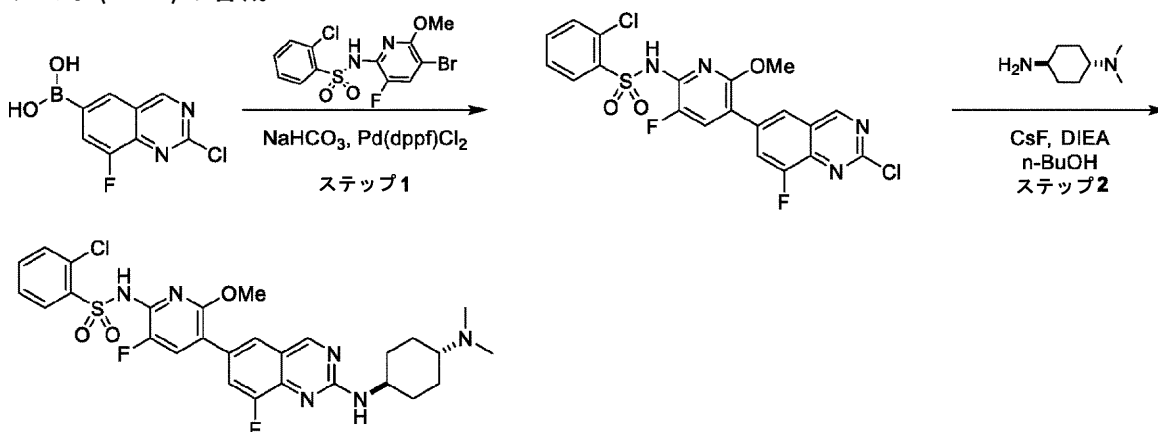
M+H⁺ =

587.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (br s, 1H), 8.52 (br s, 1H), 8.31 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.44 (m, 4H), 7.41 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 4.02 (tt, J = 3.9, 11.5 Hz, 1H), 3.23 (br t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.86 (s, 6H), 2.30 (br d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.12 (m, 5H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.54 - 1.39 (m, 2H)。

【0433】

実施例39: 2-クロロ-N-(5-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(155)の合成

30



40

【0434】

標題化合物を実施例38に記載の合成手順に従って合成し、2-クロロ-N-(5-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(2.1 mg, 5.0%収率, FA)が黄色固体

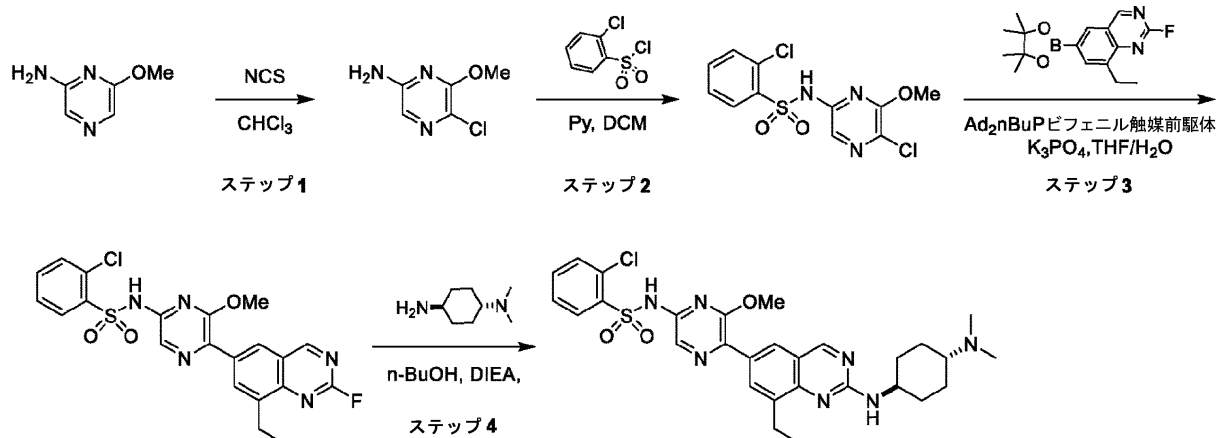
50

として得られた。

$M+H^+ = 603.1$; ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ 9.04 (s, 1H), 8.32 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.70 - 7.65 (m, 2H), 7.65 - 7.62 (m, 1H), 7.59 - 7.55 (m, 2H), 7.53 - 7.46 (m, 1H), 4.09 - 3.97 (m, 1H), 3.49 (s, 3H), 3.28 - 3.19 (m, 1H), 2.87 (s, 6H), 2.32 (br d, $J = 10.6$ Hz, 2H), 2.16 (br d, $J = 11.9$ Hz, 2H), 1.81 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.37 (m, 2H).

【0435】

実施例40：2-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-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(157)の合成



【0436】

ステップ1：

$CHCl_3$ (25 mL)中の6-メトキシピラジン-2-アミン(0.5 g, 4.0 mmol)の溶液へ、NCS (533 mg, 4.0 mmol)を添加した。反応混合物を40℃で12時間攪拌した。混合物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、5-クロロ-6-メトキシピラジン-2-アミン(95 mg, 14.9%収率)が黄色固体として得られた。

^1H NMR (400MHz, クロロホルム- d) δ 7.32 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.96 (s, 3H).

【0437】

ステップ2：

DCM (8.0 mL)中の5-クロロ-6-メトキシピラジン-2-アミン(95 mg, 595.3 μ mol)の溶液へ、ピリジン(141 mg, 1.7 mmol)および2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(188 mg, 893.0 μ mol)を添加した。反応混合物を45℃で12時間攪拌した。TLCは5-クロロ-6-メトキシピラジン-2-アミンが残っていることを示したため、2-クロロベンゼンスルホニルクロリド(62 mg, 293.7 μ mol)を添加し、混合物を45℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(5-クロロ-6-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(131 mg, 59.4%収率)が黄色固体として得られた。 $M+H^+ = 333.9$ (LCMS)。

【0438】

ステップ3：

THF (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-クロロ-6-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(50 mg, 149.6 μ mol)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(45 mg, 149.6 μ mol)、 K_3PO_4 (0.5 M, 598.4 μ L)、および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(10 mg, 14.9 μ mol)の混合物を、3回 N_2 で脱気およびパージした。混合物を N_2 雰囲気下にて80℃で12時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣が得られた。

残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(44 mg, 粗製)が黄色固体として得られた。

【0439】

ステップ4:

n-BuOH (3.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(44 mg, 92.8 μ mol)の溶液へ、(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(26 mg, 185.7 μ mol, HCl)およびDIEA (60 mg, 464.2 μ mol)を添加した。反応混合物を100℃で12時間撹拌した。追加の(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(26 mg, 185.7 μ mol, HCl)およびDIEA (60 mg, 464.2 μ mol)を添加した。反応混合物を100℃でさらに20時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、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-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メトキシピラジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(5.1 mg, 7.8%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。

M+H⁺ = 596.2 (LCMS); ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.98 (s,

1H), 8.56 - 8.44 (m, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 3H),

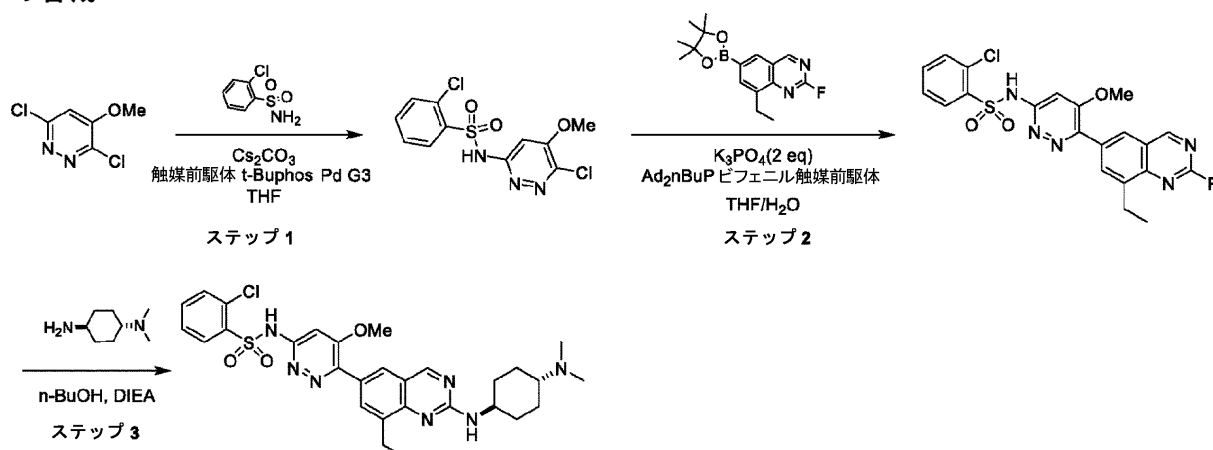
4.03 - 3.92 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 3.27 - 3.17 (m, 1H), 3.10 - 3.02 (m, 2H), 2.88 (s, 6H), 2.44 -

2.34 (m, 2H), 2.18 (br dd, *J* = 1.7, 12.7 Hz, 2H), 1.81 - 1.66 (m, 2H), 1.57 - 1.41 (m, 2H), 1.33

(t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

【0440】

実施例41: 2-クロロ-N-(6-(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)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(159)の合成



【0441】

ステップ1:

THF (40.0 mL)中の2-クロロベンゼンスルホンアミド(1.0 g, 5.4 mmol)の溶液へ、3,6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン(0.6 g, 3.6 mmol)、[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-メチルスルホニルオキシ-パラジウム;ジtert-ブチル-[2-(2,4,6-トリイソプロピルフェニル)フェニル]ホスファン(288 mg, 363.1 μ mol)、およびCs₂CO₃ (2.3 g, 7.2 mmol)を添加した。反応混合物を80℃で12時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣が得られた。残渣をH₂O (20.0 mL)で希釈し、EtOAc (20.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(20.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (TFA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(6-クロロ-5-メト

キシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(75 mg, 6.1%収率)が赤色固体として得られた。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.61 - 7.57 (m, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 1H), 7.24 (br d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H).

【0442】

ステップ2:

THF (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(50 mg, 149.6 μmol)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(54 mg, 179.5 μmol)、 K_3PO_4 (0.5 M, 598.4 μL)、および[2-(2-アミノフェニル)フェニル]-クロロ-パラジウム;ビス(1-アダマンチル)-ブチル-ホスファン(10 mg, 14.9 μmol)の混合物を、マイクロ波管中に取り、次いで、3回 N_2 で脱気およびパージした。密封管をマイクロ波下にて120°Cで4時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-TLC (SiO_2)によって精製し、2-クロロ-N-(6-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(14 mg, 16.6%収率)が黄色固体として得られた。 $\text{M} + \text{H}^+ = 474.1$ (LCMS)。

【0443】

ステップ3:

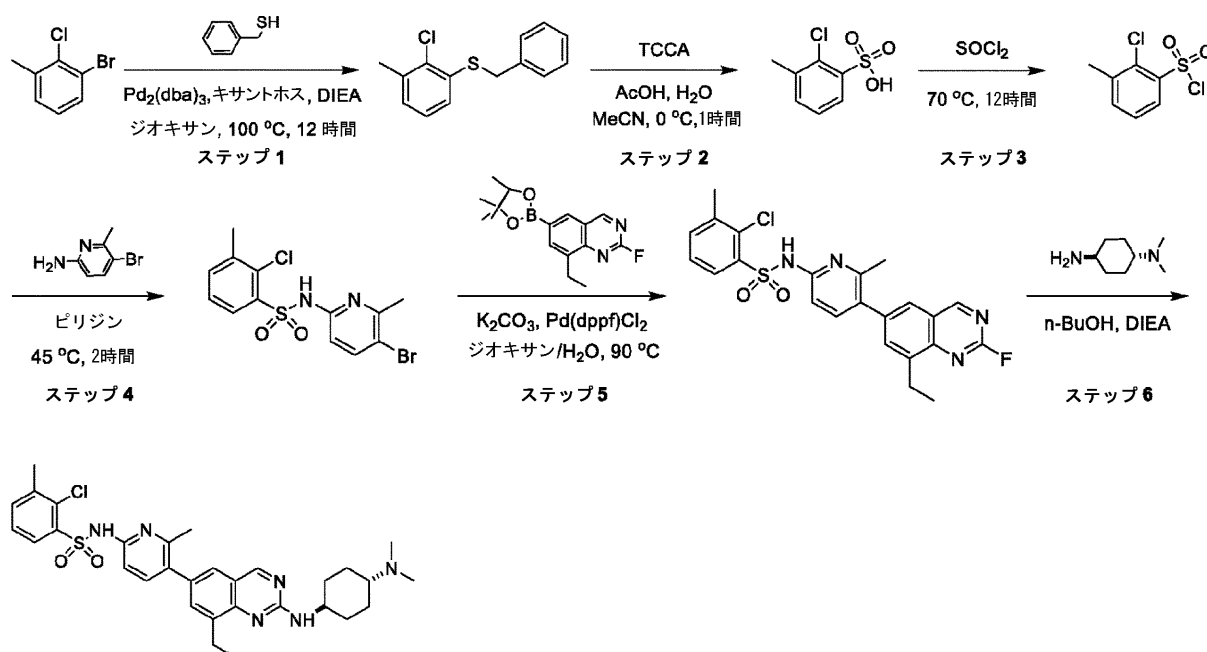
n-BuOH (1.0 mL)中の2-クロロ-N-(6-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(21 mg, 44.3 μmol)の溶液へ、(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(15 mg, 88.6 μmol , HCl)およびDIEA (28 mg, 221.5 μmol)を添加した。反応混合物を100°Cで12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(6-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチルキナゾリン-6-イル)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド(3.8 mg, 12.8%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。

$\text{M} + \text{H}^+ = 596.2$ (LCMS); ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.03 (s,

1H), 8.59 - 8.50 (m, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 1H), 8.06 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 - 7.44 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.99 - 3.94 (m, 1H), 3.15 - 3.01 (m, 3H), 2.77 (s, 6H), 2.37 (br dd, $J = 1.9, 11.1$ Hz, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 1.82 - 1.60 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

【0444】

実施例42: 2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(160)の合成



10

【0445】

ステップ1：

ジオキサン(60.0 mL)中の1-ブromo-2-クロロ-3-メチル-ベンゼン(3.0 g, 14.6 mmol)、フェニルメタンチオール(2.1 g, 17.5 mmol, 2.0 mL)、(1E,4E)-1,5-ジフェニルペンタ-1,4-ジエン-3-オン;パラジウム(2.6 g, 2.9 mmol)、DIEA (5.6 g, 43.8 mmol, 7.6 mL)、および(5-ジフェニルホスファニル-9,9-ジメチル-キサンテン-4-イル)-ジフェニルホスファン(1.6 g, 2.9 mmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて100℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂)によって精製し、ベンジル(2-クロロ-3-メチルフェニル)スルファン(2.6 g, 53.6%収率)が黄色固体として得られた。

¹HNMR (400MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 3H), 7.16 - 7.03 (m, 3H), 4.42 - 3.93 (m, 2H), 2.73 - 2.22 (m, 3H).

20

30

【0446】

ステップ2：

MeCN (5.0 mL)中のベンジル(2-クロロ-3-メチルフェニル)スルファン(0.5 g, 2.0 mmol)の溶液へ、H₂O (7 mg, 401.9 μmol, 7.2 uL)およびAcOH (12 mg, 200.9 μmol, 11.4 uL)を添加し、次いで、0℃でトリクロロイソシアヌル酸(TCCA) (467 mg, 2.0 mmol)を添加した。反応混合物を0℃で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (塩基性条件)によって精製し、2-クロロ-3-メチルベンゼンスルホン酸(70 mg, 16.8%収率)が白色固体として得られた。

【0447】

ステップ3：

SOCl₂ (4.0 mL)およびDMF (0.1 mL)中の2-クロロ-3-メチルベンゼンスルホン酸(100 mg, 483.9 μmol)の溶液を、70℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、2-クロロ-3-メチルベンゼンスルホニルクロリド(100 mg, 粗製)が黄色オイルとして得られた。

【0448】

ステップ4：

ピリジン(2.0 mL)中の5-ブromo-6-メチル-ピリジン-2-アミン(80 mg, 427.7 μmol)の

40

50

溶液へ、2-クロロ-3-メチルベンゼンスルホンクロリド(96 mg, 427.7 μmol)を添加した。反応混合物を45°Cで2時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、N-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロ-3-メチルベンゼンスルホンアミド(16 mg, 8.8%収率, FA)が白色固体として得られた。

【0449】

ステップ5:

ジオキサン(2.0 mL)およびH₂O (0.2 mL)中のN-(5-ブロモ-6-メチルピリジン-2-イル)-2-クロロ-3-メチルベンゼンスルホンアミド(6 mg, 14.2 μmol FA)、8-エチル-2-フルオロ-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キナゾリン(4. mg, 14.2 μmol)、K₂CO₃ (5 mg, 42.6 μmol)、およびPd(dppf)Cl₂ (1 mg, 1.4 μmol)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージし、次いで、混合物をN₂雰囲気下にて90°Cで12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を別の10mgバッチと組み合わせ、prep-TLC (SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(20 mg)が白色固体として得られた。M+H⁺ = 471.2 (LCMS)。

【0450】

ステップ6:

n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2-フルオロキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(20 mg, 42.4 μmol)の溶液へ、DIEA (27 mg, 212.3 μmol , 36.9 μL)および(1*r*,4*r*)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(15 mg, 84.9 μmol , HCl)を添加した。反応混合物を100°Cで12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、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-エチルキナゾリン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド(4.7 mg, 16.6%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。

M+H⁺ = 593.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-*d*₄) δ 9.00 (s, 1H), 8.58 (br s, 1H), 8.11 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.67 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 3H), 7.41 - 7.33 (m, 1H), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.98 (ddd, *J* = 4.0, 7.8, 11.5 Hz, 1H), 3.13 - 3.06 (m, 2H), 3.00 (br t, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 2.41 - 2.31 (m, 5H), 2.16 (br d, *J* = 12.0 Hz, 2H), 1.75 - 1.57 (m, 2H), 1.54 - 1.40 (m, 2H), 1.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

【0451】

実施例43: 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-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(163)の合成

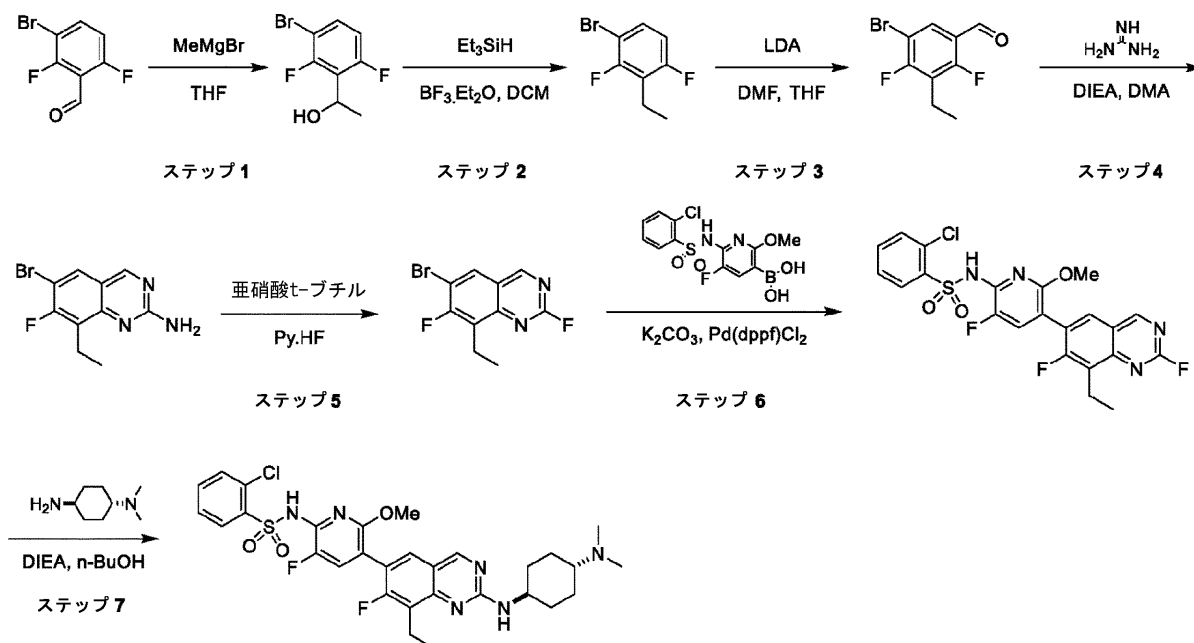
10

20

30

40

50



10

【0452】

ステップ1:

-78℃でTHF (320.0 mL)中の3-ブロモ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド(20 g, 90.5 mmol)の溶液へ、 N_2 雰囲気下にてMeMgBr (3 M, 42.2 mL)を滴下した。反応混合物を-78℃で30分間、次いで0℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl (300.0 mL)水溶液の添加によってクエンチし、酢酸エチル(80.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(80.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-(3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール(21.0 g, 78.3%収率)が黄色オイルとして得られた。

^1H NMR (400MHz,

クロロホルム-*d*) δ 7.39 (ddd, $J = 5.8, 7.8, 8.8$ Hz, 1H), 6.77 (dt, $J = 1.7, 9.3$ Hz, 1H), 5.30 - 5.14 (m, 1H), 2.79 (br d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H).

30

【0453】

ステップ2:

DCM (800.0 mL)中の1-(3-ブロモ-2,6-ジフルオロフェニル)エタン-1-オール(21.0 g, 88.5 mmol)および Et_3SiH (20.6 g, 177.1 mmol, 28.3 mL)の溶液へ、 N_2 雰囲気下にて0℃で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (44.9 g, 310.0 mmol, 39.0 mL, 98%純度)を添加した。反応混合物を35℃で72時間攪拌した。反応混合物を0℃で飽和 NaHCO_3 (500.0 mL)水溶液の添加によってクエンチし、DCM (100.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(100.0 mL x 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、1-ブロモ-3-エチル-2,4-ジフルオロベンゼン(9.8 g, 40.0%収率)が無色オイルとして得られた。

^1H NMR

(400MHz, クロロホルム-*d*) δ 7.35 (ddd, $J = 5.9, 7.9, 8.9$ Hz, 1H), 6.78 (dt, $J = 1.7, 8.8$ Hz, 1H), 2.73 (tq, $J = 1.3, 7.5$ Hz, 2H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H).

40

【0454】

ステップ3:

50

THF (100.0 mL)中の1-ブロモ-3-エチル-2,4-ジフルオロベンゼン(9.8 g, 44.3 mmol)の溶液へ、-78℃でLDA (2 M, 26.6 mL)を滴下した。添加後、混合物をこの温度で1時間攪拌し、次いで、DMF (4.2 g, 57.6 mmol, 4.4 mL)を-78℃で滴下した。結果として生じた混合物を-78℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl (100.0 mL)水溶液の添加によってクエンチし、酢酸エチル(50.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(50.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、5-ブロモ-3-エチル-2,4-ジフルオロベンズアルデヒド(3.3 g, 20.9%収率)が黄色オイルとして得られた。

¹H NMR (400MHz,

クロロホルム-*d*) δ 10.24 (s, 1H), 7.95 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 2.79 (tq, *J* = 1.4, 7.6 Hz, 2H), 1.29

- 1.21 (m, 3H).

10

【 0 4 5 5 】

ステップ4:

DMA (65.0 mL)中の5-ブロモ-3-エチル-2,4-ジフルオロベンズアルデヒド(3.3 g, 13.2 mmol)の溶液へ、グアニジン(1.6 g, 13.2 mmol, H₂CO₃)およびDIEA (1.7 g, 13.2 mmol, 2.3 mL)を添加した。混合物を160℃で1時間攪拌した。反応混合物をH₂O (200.0 mL)の添加によってクエンチし、酢酸エチル(30.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(30.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣が得られた。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、6-ブロモ-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-2-アミン(318 mg, 7.1%収率)が黄色オイルとして得られた。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 8.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H),

5.24 (br s, 2H), 3.09 (dq, *J* = 2.2, 7.5 Hz, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

20

【 0 4 5 6 】

ステップ5:

ピリジン(3.0 mL)中の6-ブロモ-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-2-アミン(318 mg, 1.1 mmol)の溶液へ、-40℃でピリジン;ヒドロフルオリド(6.6 g, 66.6 mmol, 6.0 mL)を添加した。混合物を-40℃で15分間攪拌した。次いで、亜硝酸tert-ブチル(242 mg, 2.3 mmol, 280.0 uL)を添加した。混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃ (400.0 mL)の添加によってクエンチし、EtOAc (50.0 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を鹹水(50.0 mL x 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、6-ブロモ-8-エチル-2,7-ジフルオロキナゾリン(180 mg, 54.3%収率)が黄色固体として得られた。

¹H NMR (400MHz, クロロホルム-*d*) δ 9.25 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.1

Hz, 1H), 3.22 (dq, *J* = 2.1, 7.5 Hz, 2H), 1.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H).

30

40

【 0 4 5 7 】

ステップ6:

ジオキサン(1.0 mL)中の6-ブロモ-8-エチル-2,7-ジフルオロキナゾリン(40 mg, 146.4 umol)、(6-((2-クロロフェニル)スルホンアミド)-5-フルオロ-2-メトキシピリジン-3-イル)ボロン酸(105 mg, 292.9 umol)、K₂CO₃ (60 mg, 439.4 umol)、Pd(dppf)Cl₂ (10 mg, 14.6 umol)、およびH₂O (0.1 mL)の混合物を、3回N₂で脱気およびパージした。反応混合物をN₂雰囲気下にて90℃で12時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-TLC (SiO₂)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2,7-ジフルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(27

50

mg, 21.2%収率)が黄色オイルとして得られた。M+H⁺ = 509.1 (LCMS)。

【0458】

ステップ7:

n-BuOH (2.0 mL)中の2-クロロ-N-(5-(8-エチル-2,7-ジフルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(27 mg, 53.0 μmol)の溶液へ、DIEA (34 mg, 265.2 μmol, 46.2 μL)および(1r,4r)-N1,N1-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン(18 mg, 106.1 μmol, HCl)を添加した。反応混合物を100℃で12時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をprep-HPLC (FA条件)によって精製し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(3.0 mg, 7.8%収率, FA)が黄色固体として得られた。

10

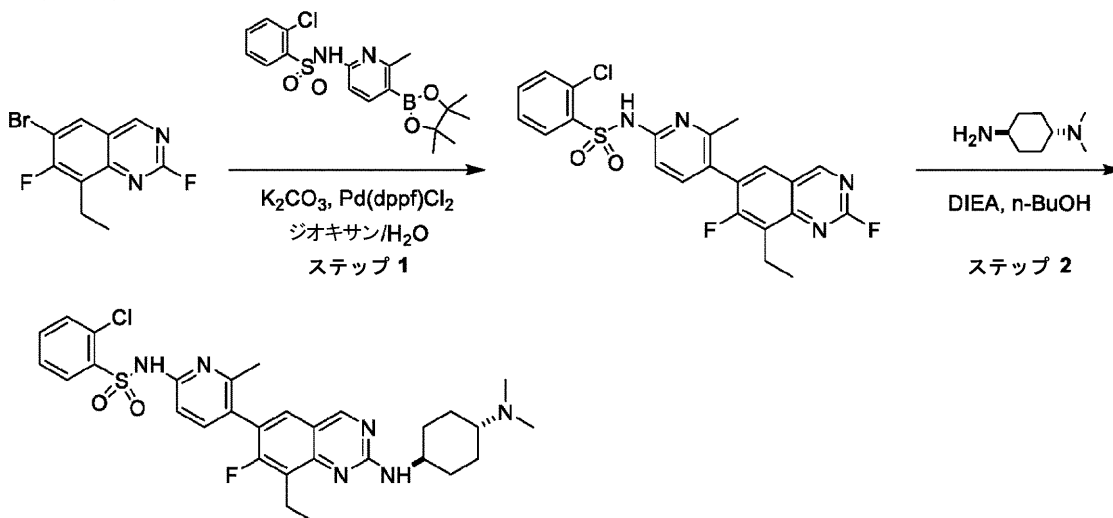
M+H⁺ = 631.2 (LCMS); ¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ

8.87 (br s, 1H), 8.30 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 3H), 7.45 (br s, 1H), 7.37 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 3.93 (br s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.15 (br d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.01 (br d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.83 (s, 6H), 2.34 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.15 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 1.75 - 1.58 (m, 2H), 1.53 - 1.37 (m, 2H), 1.19 (br t, J = 6.5 Hz, 3H).

【0459】

20

実施例44: 2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-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(161)の合成



30

【0460】

40

標題化合物を実施例43に記載の合成手順に従って合成し、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-エチル-7-フルオロキナゾリン-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(7.9 mg, 12.6%収率, FA)が淡黄色固体として得られた。M+H⁺ = 597.3 (LCMS)。

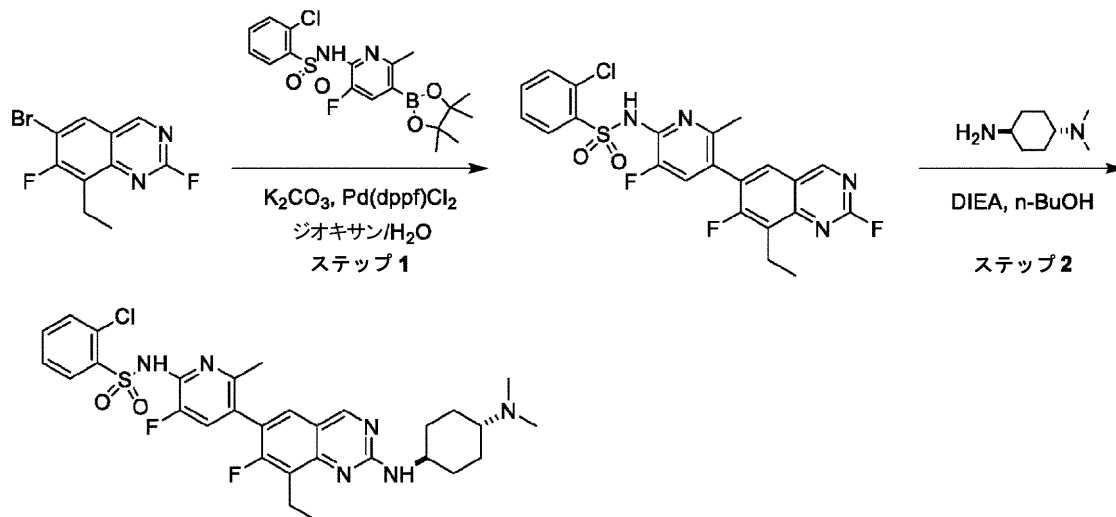
¹H NMR (400MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (s,

1H), 8.52 (br s, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.51 (m, 3H), 7.51 - 7.45 (m, 1H), 7.17 (br d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.04 - 3.93 (m, 1H), 3.23 (br t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.08 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.38 (br d, J = 10.4 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.19 (br d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.79 - 1.65 (m, 2H), 1.58 - 1.42 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.4 Hz, 3H).

50

【0461】

実施例45：2-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-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(162)の合成



10

【0462】

標題化合物を実施例43に記載の合成手順に従って合成し、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-7-フルオロキナゾリン-6-イル)-3-フルオロ-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド(3.4 mg, 6.4%収率, FA)が白色固体として得られた。

$M+H^+$ = 615.3 (LCMS); ^1H NMR (400MHz, メタノール- d_4) δ

8.94 (br s, 1H), 8.55 (br s, 1H), 8.31 (br d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 4H), 7.38 (br d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.98 (br s, 1H), 3.23 (br s, 1H), 3.07 (br d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.86 (s, 6H), 2.38 (br d, J = 9.3 Hz, 2H), 2.18 (br d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.80 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.38 (m, 2H), 1.23 (br t, J = 7.0 Hz, 3H).

30

【0463】

II. 生物学的評価

実施例1：インビトロFRETアッセイ

インビトロFRETアッセイを行い、IRE1を阻害する選択した化合物の能力を評価し、その結果を表3に要約する。インビトロFRETアッセイを行うために、1X完全アッセイ緩衝液(CAB; 1M DTT、50 mMクエン酸ナトリウムpH 7.15、1 mM酢酸マグネシウム、0.02% tween 20)を使用し、SignalChem IRE1aタンパク質を最終濃度2 nMへ希釈した。非結合性黒色384-ウェルプレート中で、選択した化合物をDMSOで連続希釈した(各ウェル中合計15 μ l)。次いで、2 μ lの連続希釈された化合物またはDMSO対照を、98 μ lの1X CABを含有する新しいウェルへ添加し(総体積100 μ l)、次いで、このうちの10 μ lを新しいプレートのウェルへ移した。次に、5 μ lの希釈IRE1aを各ウェルへ添加した。次いで、5 μ lの400 mM XBP1 RNAプローブを各ウェルへ添加した。その後、蛍光を動態モードで30分間にわたって読み取った(485/515 nm)。

40

【0464】

2つのRNAプローブ：活性IRE1aによってスプライシングされることができるXBP1野生体(SEQ ID NO: 2)；またはスプライシングされることができないXBP1突然変異体(SEQ ID NO: 3)、を使用した。各プローブは、5' 6-FAM修飾および3' IOWA Black FQ修飾を含有した。

50

【 0 4 6 5 】

第2のFRETアッセイを行い、ATP媒介阻害を評価した。この場合、化合物およびIRE1aを、上記のように調製し、組み合わせ、ATPを最高で1 mMの最終濃度まで添加した。この混合物を室温で60分間インキュベートし、次いで、5 ulの400 nMのXBP1野生体または突然変異体RNAプローブを添加した。その後、プレートを動態モードで30分間にわたって読み取った(485/515 nm)。

【 0 4 6 6 】

【表 3】

化合物参照番号	平均 IC ₅₀
23; ギ酸塩	A
24; ギ酸塩	A
25; ギ酸塩	A
26; ギ酸塩	A
27; ギ酸塩	A
28; ギ酸塩	A
29; ギ酸塩	A
30; ギ酸塩	C
31; ギ酸塩	D
32; ギ酸塩	A
33; ギ酸塩	A
34; ギ酸塩	A
35; ギ酸塩	A
36; ギ酸塩	A
37; HCl 塩	A
38; ギ酸塩	A
39; ギ酸塩	A
40; ギ酸塩	A
41; ギ酸塩	A

10

20

30

40

50

化合物参照番号	平均 IC ₅₀
42; ギ酸塩	A
43; ギ酸塩	A
44; ギ酸塩	A
45; ギ酸塩	C
46; ギ酸塩	A
47; ギ酸塩	A
48; ギ酸塩	A
49; ギ酸塩	A
50; ギ酸塩	A
51; ギ酸塩	A
52; ギ酸塩	A
53; ギ酸塩	A
54; ギ酸塩	A
55; ギ酸塩	A
56; ギ酸塩	A
57; ギ酸塩	A
58; ギ酸塩	B
59; ギ酸塩	B
60; ギ酸塩	A
61; ギ酸塩	A
62; ギ酸塩	A
63; ギ酸塩	A
64; ギ酸塩	A
65; ギ酸塩	A
66; ギ酸塩	A
67; ギ酸塩	A
68; ギ酸塩	A
69; ギ酸塩	A
70; ギ酸塩	A
71; ギ酸塩	A
72; ギ酸塩	A
73; ギ酸塩	A
74; ギ酸塩	A

10

20

30

40

50

化合物参照番号	平均 IC ₅₀
75; ギ酸塩	A
76; ギ酸塩	A
77; ギ酸塩	A
78; ギ酸塩	A
79; ギ酸塩	A
80; ギ酸塩	A
81; ギ酸塩	A
82; ギ酸塩	A
83; ギ酸塩	B
84; ギ酸塩	A
85; ギ酸塩	A
86; ギ酸塩	A
87; ギ酸塩	A
88; ギ酸塩	A
89; ギ酸塩	A
90; ギ酸塩	A
91; ギ酸塩	A
92; ギ酸塩	A
93; ギ酸塩	A
94; ギ酸塩	A
95; ギ酸塩	A
96; ギ酸塩	A
97; ギ酸塩	A
98; ギ酸塩	A
99; ギ酸塩	A
108; ギ酸塩	A
116; ギ酸塩	A
117; ギ酸塩	A
118; ギ酸塩	A
119; ギ酸塩	A
122; ギ酸塩	A
124; ギ酸塩	A

10

20

30

40

50

化合物参照番号	平均 IC ₅₀
125; ギ酸塩	A
126; ギ酸塩	C
127; ギ酸塩	A
128; ギ酸塩	A
130; ギ酸塩	A
131; ギ酸塩	A
132; ギ酸塩	A
133; ギ酸塩	A
135; ギ酸塩	A
137; ギ酸塩	A
139; ギ酸塩	B
141; ギ酸塩	A
142; ギ酸塩	B
143; ギ酸塩	B
144; ギ酸塩	C
145; ギ酸塩	A
147; ギ酸塩	B
148; ギ酸塩	A
149; ギ酸塩	A
150; ギ酸塩	A
151; ギ酸塩	A
152; ギ酸塩	A
153; ギ酸塩	A
154; ギ酸塩	A
155; ギ酸塩	A
156; ギ酸塩	D
157; ギ酸塩	A
158; ギ酸塩	A
159; ギ酸塩	A
160; ギ酸塩	A
161; ギ酸塩	A
162; ギ酸塩	A
163; ギ酸塩	A

10

20

30

40

注釈：生化学アッセイ平均IC₅₀データを以下の範囲内に指定する：

A：≤5 nM；B：>5 nM～≤50 nM；C：>50 nM～≤100 nM；および、D：>100 nM～≤10 μM。

【0467】

実施例2：インビトロルシフェラーゼアッセイ

本明細書に開示される化合物を、IRE1aエンドリボヌクレアーゼナノルシフェラーゼアッセイを使用してIRE1シグナル伝達の崩壊について評価した。簡潔には、2.5 x 10⁶個の293T細胞を10 cm²組織培養皿中に播種した。約24時間後、細胞にEffecteneをトランスフェクトした。15 mLチューブ中に、以下：2 ug XBP1ルシフェラーゼレポータープラ

50

スミド(PGK-Luc2-P2A-XBP1u-ナノルシフェラーゼ-PEST)；300 μ l EC緩衝液；および16 μ lエンハンサー、を添加し、続いて、室温で5分間インキュベーションした。次に、60 μ l Effectene (Qiagen 301427)を添加し、続いて、室温で10分間インキュベーションした。2.6 mL cDMEM培地を添加した。古い培地を細胞から吸引し、続いて、7 mLの新鮮な培地を添加した。完全トランスフェクション混合物を細胞へ滴下した。細胞を6時間インキュベートし、続いて、トリプシン処理し、遠心分離し、11 mLの新鮮なcDMEM培地中に再懸濁した。96ウェルプレート中に1ウェル当たり100 μ Lの細胞を平板培養した。1日後、最適なERストレス+/-インヒビターを添加した。採取するために、培地を細胞から完全に吸引し、次いで、1ウェル当たり50 μ Lの1xパッシブ溶解緩衝液(Promega: E1941)を添加し、室温で30分間攪拌器(300rpm)上に置いた。細胞を遠心分離し、1ウェル当たり15 μ Lのサンプルを新しい乳白色384ウェルプレート(Corning 3570)へ添加した。15 μ LのOneGlo (ナノルシフェラーゼキット, Promega N1630)を添加した。プレートを遠沈させ、10分間攪拌器(300rpm)上に置いた。プレートを1ウェル当たり1000 ms積分時間で照度計において読み取った。15 μ LのStop and Glo (ナノルシフェラーゼキット)を添加した。プレートを遠沈させ、10分間、攪拌器(300rpm)上に置いた。プレートを1ウェル当たり1000 ms第2積分時間で照度計において読み取った。記録を下記表4に提供する。

【0468】

【表4】

化合物参照番号	平均 EC ₅₀
23; ギ酸塩	A
24; ギ酸塩	A
25; ギ酸塩	A
26; ギ酸塩	A
27; ギ酸塩	A
28; ギ酸塩	A

化合物参照番号	平均 EC ₅₀
29; ギ酸塩	D
32; ギ酸塩	A
33; ギ酸塩	A
34; ギ酸塩	B
35; ギ酸塩	A
37; HCl 塩	A
44; ギ酸塩	A
46; ギ酸塩	A
47; ギ酸塩	B
48; ギ酸塩	B
51; ギ酸塩	C
52; ギ酸塩	A
53; ギ酸塩	A
54; ギ酸塩	B
55; ギ酸塩	A
56; ギ酸塩	A
57; ギ酸塩	A
58; ギ酸塩	A
59; ギ酸塩	C
60; ギ酸塩	A
61; ギ酸塩	A
62; ギ酸塩	B
64; ギ酸塩	A
65; ギ酸塩	B
66; ギ酸塩	C
67; ギ酸塩	B
68; ギ酸塩	C
69; ギ酸塩	A
70; ギ酸塩	A
71; ギ酸塩	A
72; ギ酸塩	D
73; ギ酸塩	A
74; ギ酸塩	A

10

20

30

40

50

化合物参照番号	平均 EC ₅₀
75; 𣵵酸塩	D
76; 𣵵酸塩	B
77; 𣵵酸塩	B
78; 𣵵酸塩	A
79; 𣵵酸塩	B
80; 𣵵酸塩	D
81; 𣵵酸塩	A
82; 𣵵酸塩	B
83; 𣵵酸塩	C
84; 𣵵酸塩	B
85; 𣵵酸塩	D
86; 𣵵酸塩	C
87; 𣵵酸塩	A
88; 𣵵酸塩	A
89; 𣵵酸塩	D
90; 𣵵酸塩	B
91; 𣵵酸塩	A
92; 𣵵酸塩	D
93; 𣵵酸塩	A
94; 𣵵酸塩	A
95; 𣵵酸塩	A
97; 𣵵酸塩	A
98; 𣵵酸塩	A
99; 𣵵酸塩	A
108; 𣵵酸塩	A
116; 𣵵酸塩	A
117; 𣵵酸塩	A
118; 𣵵酸塩	A
119; 𣵵酸塩	A
122; 𣵵酸塩	A
124; 𣵵酸塩	A
125; 𣵵酸塩	A

10

20

30

40

50

化合物参照番号	平均 EC ₅₀
127; ギ酸塩	A
128; ギ酸塩	A
130; ギ酸塩	A
131; ギ酸塩	A
132; ギ酸塩	A
133; ギ酸塩	A
135; ギ酸塩	A
137; ギ酸塩	A
141; ギ酸塩	D
145; ギ酸塩	A
148; ギ酸塩	A
149; ギ酸塩	B
150; ギ酸塩	B
151; ギ酸塩	A
152; ギ酸塩	A
153; ギ酸塩	B
154; ギ酸塩	A
155; ギ酸塩	C
157; ギ酸塩	A
158; ギ酸塩	A
159; ギ酸塩	B
160; ギ酸塩	A
161; ギ酸塩	A
162; ギ酸塩	A
163; ギ酸塩	A

10

20

30

注釈：生化学アッセイ平均EC₅₀データを以下の範囲内に指定する：

40

A：≤5 nM；B：>5 nM～≤50 nM；C：>50 nM～≤100 nM；および、D：>100 nM～≤10 μM。

【0469】

実施例3：増殖アッセイ

増殖アッセイを行い、本明細書に開示される化合物を細胞毒性について評価した。簡潔には、5,000,000個の293T細胞を、277,777個の細胞/mLの最終濃度のために、18 mLのcDMEM中に再懸濁した。表5に示されるように、96ウェル平底プレート中に1ウェル当たり180 μL(50,000細胞) cDMEMを播種し、「培地」ウェルは空のままにした。別の96ウェル希釈プレートにおいて、199 μLのcDMEM、および1 μLのDMSOまたは本明細書に開示される化合物のいずれか1つ（下記に試験化合物1、2、3、4、5、または6とし

50

て示される)を、ウェルA4、A8、C4、C8、E4、E8、G4、およびG8へ添加した。133.3 uLのcDMEMを、希釈プレートの行A、C、EおよびGにおけるウェル1、2、3、5、6、および7へ添加した。化合物を3倍希釈で左方向に連続希釈した(133.3 uLのcDMEM中へ66.7 uL)。20 uLの各希釈物を、下記に示される総濃度まで、表5に示される96-ウェルプレート中に平板培養された細胞へ二つ組(垂直の対のウェルにおける二つ組)で移した。200 uLのcDMEMを培地ウェル(ウェルG5~H8)へ添加した。次いで、プレートを2日間インキュベーションのために加湿チャンバ中に置き、その後撮影した(培地は、強力な細胞増殖を伴うウェルにおいて、より黄色であった)。その後、吸光度を約535 nm(より酸性の培地について、より低い)および約450 nm(より酸性の培地について、より高い)で測定した。増殖アッセイの結果は表6に示される通りである。

【0470】

【表5】

	1	2	3	4	5	6	7	8
A				試験 化合物 1				試験 化合物 5
B								
C				試験 化合物 2				試験 化合物 6
D								
E				試験 化合物 3				DMSO
F								
G				試験 化合物 4				培地のみ
H								
濃度 (uM)	0.185	0.556	1.667	5	0.185	0.5556	1.667	5

【0471】

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物参照番号	0.185uM での 増殖 (%)	0.5556uM での 増殖 (%)	1.667uM での 増殖 (%)	5uM での 増殖 (%)
23; ギ酸塩	D	C	C	D
24; ギ酸塩	D	D	C	C
25; ギ酸塩	D	D	D	D
27; ギ酸塩	D	D	C	B
28; ギ酸塩	D	D	C	B
29; ギ酸塩	D	D	D	D
32; ギ酸塩	D	D	C	B
33; ギ酸塩	D	D	D	C
34; ギ酸塩	D	D	D	A
35; ギ酸塩	D	D	C	B
37; HCl 塩	n/a	D	C	B
46; ギ酸塩	D	D	D	D
52; ギ酸塩	D	D	D	C
55; ギ酸塩	D	D	D	D
65; ギ酸塩	D	D	D	C
67; ギ酸塩	D	D	C	C
69; ギ酸塩	n/a	D	C	C
71; ギ酸塩	D	D	C	B

注釈：%増殖データを以下の範囲内に指定する：

A： $\leq 25\%$ ； B： $> 25\% \sim \leq 50\%$ ； C： $> 50\% \sim \leq 75\%$ ； D： $> 75\% \sim \leq 100\%$ 。

【0472】

実施例4：ELISAアッセイ

総ヒトまたはマウスCD4 T細胞を、Miltenyi MACSビーズでのネガティブ選択によって単離する。マウスCD4 T細胞をマウス脾臓から単離し、一方、ヒトCD4 T細胞をヒトPBMcから単離した。CD4 T細胞を洗浄し、次いで8 pmにてCD3/CD28アクチベーターDynabeadsと混合する。36時間インキュベーション後、選択したIRE1aインヒビター化合物またはIRE1aインヒビター対照を添加し、2時間インキュベートする。

【0473】

2時間インキュベーション後、マウスまたはヒト無細胞悪性腹水上澄みまたはcRPMI対照を添加する。10時間インキュベーション後、上澄みを単離し、IFN-g ELISAアッセイにおいて使用する。RNAを単離するために、T細胞を含有する各ELISAウェルへ、トリゾールを添加する。ELISAアッセイを、製造業者の推奨プロトコルに従ってeBioscience Ready-Set-Go IFN-g ELISAキットを用いて行う。

【0474】

実施例5：T細胞代謝アッセイ

総ヒトまたはマウスCD4 T細胞を、Miltenyi MACSビーズでネガティブ選択によって単離する。マウスCD4 T細胞をマウス脾臓から単離し、一方、ヒトCD4 T細胞をヒトPBM

Cから単離する。150万個のCD4 T細胞を洗浄し、次いで、CD3/CD28アクチベーターDynabeadsと1:1のビーズ:細胞比で混合し、6ウェルプレートで、完全RPMIで平板培養する。24時間インキュベーション後、選択したIRE1aインヒビター化合物またはIRE1aインヒビター対照化合物を添加し、2時間インキュベートする。2時間インキュベーション後、マウスまたはヒト無細胞悪性腹水上澄みまたはcRPMI対照を添加する。16時間インキュベーション後、Dynabeadsを磁気分離によって除去し、ミトコンドリア酸素消費速度(OCR)および解糖細胞外酸性化速度(ECAR)をSeahorse XFe96 Analyzer (Agilent)で測定する。サンプルを、アッセイプレートの各ウェル中に平板培養された150,000個の生存細胞を用いて三つ組みでアッセイする。上澄みをさらに単離し、下流のIFN-g ELISAアッセイにおいて使用する。IRE1a活性をまた、定量的PCRでXBP1スプライシングを定量化することによって、またはXBP1s特異的モノクローナル抗体(クローン: Q3-695; BD Pharmingen)での細胞内フローサイトメトリー染色によって、測定する。

10

【0475】

実施例6: 炎症性サイトカイン産生アッセイ

およそ 3×10^6 個のマウス骨髄細胞(RBC溶解後)を、ペトリ皿中の、20 ng/mL GM-CSFを含む10 mL cRPMI中に播種する。培養3日目に、10 mLのcRPMI + 20 ng/mL GM-CSFを添加する。培養6日目に、各プレートからの非接着性細胞を収集し、20 mLの新鮮なcRPMI + 20 ng/mL GM-CSF中に再懸濁する。培養7日目に、懸濁細胞を採取し、カウントし、新鮮なcRPMI + 20 ng/mL GM-CSF + 110%最終濃度のIRE1aインヒビター化合物または対照としてのDMSO中に、180マイクロリットル当たり500,000個の細胞で再懸濁する。180マイクロリットルの細胞懸濁液を96ウェル平底TC処理プレートの各ウェルへ添加し、2時間インキュベートする。cRPMI + 20 ng/mL GM-CSF中に調製された20 μ Lの10X LPS (1 μ g/mL)を、示されるウェルへ添加し、さらに6時間インキュベートする。細胞を遠沈させ、上澄みを新しい96-ウェルV底プレート中に保存した。200マイクロリットルのトリゾールを、後のRNA解析のために、ペレット化された細胞へ添加する。

20

【0476】

実施例7: ID8マウスモデルにおけるXbp1活性化

転移性同所性卵巣がんについての同系マウスモデルを使用し、本明細書に記載される化合物のインビボ効果を分析する。第1の解析において、IRE1a/XBP1活性化を、卵巣がんについてのID8マウスモデルにおいて評価する。

30

【0477】

親ID8または悪性ID8-Defb29/Vegf-A腹腔内卵巣腫瘍を作製する。約 $1 \sim 2 \times 10^6$ 個の腫瘍細胞を野生型雌性C57BL/6マウス中に注入する。3週間後、3~5匹の腫瘍担持マウス(親ID8およびID8-Defb29/Vegf-Aマウス)および腫瘍フリーナীবマウスの第1群に、表1からの化合物を腹腔内注射する。3~5匹の腫瘍担持マウスおよびナীবマウスの追加の群に、対照としてピヒクル(PBS)を注射する。腫瘍微小環境におけるIRE1a経路活性化を分析するために、化合物投与から12~24時間後、腫瘍を切除し、腹水をマウスから排出させる。

【0478】

次いで、蛍光活性化細胞選別(FACS)を行い、腫瘍および腹水から細胞を精製する。腫瘍樹状細胞(tDC)(CD45⁺CD11c⁺CD11b⁺MHC-II⁺CD8 α ^{low})、腫瘍細胞(CD45⁻SSC^{hi})、CD4⁺ T細胞(CD45⁺CD3⁺CD4⁺)およびCD8⁺ T細胞(CD45⁺CD3⁺CD8⁺)を、親ID8マウスおよびID8-Defb29/Vegf-Aマウスの腫瘍および腹水から単離する。対照脾臓樹状細胞(sDC)(CD45⁺CD11c⁺CD11b⁺MHC-II⁺CD8 α ⁻)または脾臓T細胞(CD45⁺CD3⁺CD4⁺もしくはCD45⁺CD3⁺CD8⁺)を、ナীবマウスまたはID8マウスおよびID8-Defb29/Vegf-Aマウスの脾臓から単離する。選別中、LIVE/DEAD Fixable Yellow Dead Cell Stain Kit (Life Technologies)を使用して生存細胞を同定する。

40

【0479】

総Xbp1 mRNA発現およびスプライシングされたXbp1(Xbp1s)を、ナীবマウスからの脾臓DCおよびT細胞、親ID8マウスおよびID8-Defb29/Vegf-Aマウスからの脾臓DC

50

およびT細胞、ならびに、ビヒクルまたは表1からの化合物のいずれかが投与された親ID8マウスおよびID8-Defb29/Vegf-AマウスからのtDC、腫瘍細胞および腫瘍浸潤T細胞において定量化する。簡潔には、選別された細胞からのRNAを、トリゾール試薬を使用して単離する。0.1～1 ugのRNAを使用し、High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Life Technologies)を用いてcDNAを作製する。マウスXbp1スプライシングアッセイを、従来の逆転写PCR(RT-PCR)および表8に示されるプライマーを使用して行う。遺伝子発現解析はまた、Stratagene Mx3005機器およびSYBR green I (Life Technologies)を使用して逆転写定量的PCR(RT-qPCR)によって行う。ERdj4、Sec24d、およびSec61a1ならびに一般的なERストレス応答マーカーHspa5 (BiP)およびDdit3 (CHOP)を含む、Xbp1標的遺伝子の遺伝子発現を測定する。マウスXbp1s転写物発現を、スプライシングジャンクション部位に広がるプライマーを使用して分析する。

10

【0480】

(表8)

20

30

40

50

種	遺伝子	オリゴ名	配列 5'-3'	SEQ ID NO	目的
マウス	Xbp1	Xbp1-SA-F	ACACGTTTGGGAATGGACAC		スプライシングアッセイ
		Xbp1-SA-R	CCATGGGAAGATGTTCTGGG		
マウス	Actb	actb1083	CTCAGGAGGAGCAATGATCTTGAT		RT-qPCR
		actb987	TACCACCATGTACCCAGGCA		
マウス	Xbp1	Xbp1.トータル-F	GACAGAGAGTCAAACCTAACGT		RT-qPCR
		Xbp1.トータル-R	GTCCAGCAGGCAAGAAGGT		
マウス	Xbp1s	XBPsA406F	AAGAACACGCTTGGGAATGG		RT-qPCR
		XBPsAa518R	CTGCACCTGCTGCGGAC		
	)				
マウス	Dnajb9/Erdj4	ERdj4-F	TAAAAGCCCTGATGCTGAAGC		RT-qPCR
		ERdj4-R	TCCGACTATTGGCATCCGA		
マウス	Sec61a1	Sec61a1-F	CTATTTCCAGGGCTTCCGAGT		RT-qPCR
		Sec61a1-R	AGGTGTTGTACTGGCCTCGGT		
マウス	Sec24d	Sec24d-F	TCCACTCTCCCCATGGTTTA		RT-qPCR
		Sec24d-R	GCTATATCCGCTGCACTACG		
マウス	Hspa5/BiP	BiP-F	TCATCGGACGCACTTGGAA		RT-qPCR
		BiP 78-R	CAACCACCTTGAATGGCAAGA		
マウス	Ddit3/CHOP	CHOP-F	GTCCCTAGCTTGGCTGACAGA		RT-qPCR
		CHOP-R	TGGAGAGCGAGGGCTTTG		
マウス	Agpat6	Agpat6-F	AGCTTGATTGTCAACCTCCTG		RT-qPCR

【0481】

XBP1Sのタンパク質解析を、ナイーブマウスからの脾臓DCおよびT細胞、親ID8マウスおよびID8-Defb29/Vegf-Aマウスからの脾臓DCおよびT細胞、ならびに、ビヒクルまたは表1からの化合物のいずれかが投与された親ID8マウスおよびID8-Defb29/Vegf-AマウスからのtDC、腫瘍細胞および腫瘍浸潤T細胞の、ウェスタンブロットまたは細胞内フローサイトメトリー解析によって行う。簡潔には、ウェスタンブロットニングのために、 5×10^6 個のsDC、腫瘍細胞、T細胞、またはtDCを1X冷PBS中で2回洗浄し、核タンパク質を、Nuclear Extraction Kit (Life Technologies)を使用して精製する。タンパク質を、BCA法(Pierce)を使用して定量化し、15~20 ugの核タンパク質をSDS-PAGEによって分

離し、ニトロセルロース膜上へ移す。抗マウスXBP1s(Biolegend, クローン9D11A43)を、XBP1s C末端に対応する部分的マウスXBP1s組換えタンパク質(162-267 aa)を使用してマウスにおいて惹起させ、免疫ブロット法のために1:500希釈で使用する。ウサギ抗マウスラミンB (Cell Signaling, #12586)を1:1000で使用する。ウサギおよびマウスに対するHRPコンジュゲート化二次抗体(Biorad)を1:5000希釈で使用する。SuperSignal West Femto (Pierce)を、化学発光基質として使用し、ブロットを、ChemiDoc Touch 機器(Biorad)を使用して画像化する。XBP1sタンパク質の細胞内フローサイトメトリーのために、100万~200万個の脾細胞または固形腫瘍もしくは腹水からの解離細胞を、冷PBSにおいて洗浄し、氷上で30分間、1 ml PBS中に1:1000希釈されたGhost Dye 510 フィクサブルバイアビリティ色素で染色する。染色反応を2 mLのFACS緩衝液 (2%ウシ胎仔血清および1 mM EDTAを含むPBS) でクエンチし、細胞を300xgで5分間の遠心分離によってペレット化し、次いで、氷上でFACS緩衝液中30分間、CD45/CD3/CD4/CD8 (T細胞について) またはCD45/CD11c/MHC-II (DCについて) のような重要な系統定義マーカーに向けられた抗体で、表面を染色する。細胞をFACS緩衝液で2回洗浄し、次いで、製造業者のプロトコルに従ってeBioscience FoxP3核染色キットで30分間、固定および透過処理する。細胞を1x透過処理緩衝液で2回洗浄し、次いで、Fc受容体を、室温で15分間、Truestain FcX抗マウスCD16/32 (Biolegend)でブロッキングする。最後に、5マイクロリットルのXBP1s抗体(BD Pharmingen, クローンQ3-695)または等モル量のアイソタイプ対照抗体を、細胞へ直接添加し、光から保護された状態にて室温で30分間染色する。細胞を1x透過処理緩衝液で2回洗浄し、FACS緩衝液中に再懸濁し、次いで、BD LSR IIのようなフローサイトメーターにおいて分析する。

【0482】

実施例8：卵巣がん進行

腫瘍進行を、ビヒクルまたは表1からの化合物が投与された親ID8および悪性ID8-Defb29/Vegf-Aマウスにおいて測定する。実施例1と同様に、親ID8または悪性ID8-Defb29/Vegf-A腹腔内卵巣腫瘍を作製する。簡潔には、 $1 \sim 2 \times 10^6$ 個の腫瘍細胞を野生型C57BL/6マウス中へ注入する。2週間後、8~10匹の腫瘍担持マウス (親ID8およびID8-Defb29/Vegf-Aマウス) の第1群ならびにナイーブマウスの別個の群に、表1からの化合物を1日1回腹腔内注射する。腫瘍担持マウスおよびナイーブマウスの追加の群に、対照としてPBSを注射する。併用療法研究において、追加の群のマウスに、200 ugのアイソタイプ対照抗体またはCTLA-4もしくはPD-1に対する遮断抗体を一日おきに注射する。最終群のマウスは、表1からの化合物と、CTLA-4またはPD-1のいずれかに対して向けられた200 ugのチェックポイント遮断抗体とからなる併用療法を受ける。

【0483】

腫瘍サイズ、腫瘍体積、腫瘍塊数ならびに脾臓サイズを、次いで、ビヒクルまたは化合物処置されたナイーブマウス、親ID8マウス、および悪性ID8-Defb29/Vegf-Aマウスから測定する。化合物処置からの病的状態または死の徴候についてナイーブマウスを毎週モニターする。悪性腹水蓄積を体重増加のパーセンテージとして毎週測定し、40%体重増加に達したら動物を安楽死させる。ビヒクルまたは表1からの化合物で処置される親ID8腫瘍または悪性ID8-Defb29/Vegf-A腫瘍を担持するマウスの生存を、腫瘍細胞が最初に注射されてから40%体重増加に達するのに必要な日数として計算する。表1に列挙される化合物を、ビヒクル対照処置動物と比較しての腫瘍関連体重増加の低下および全生存期間の増加について評価する。

【0484】

実施例9：脂質分析および転写プロファイリング

脂質過酸化副産物を、実施例1~2に記載されるマウスにおいて測定する。細胞内脂質含有量を、4,4-ジフルオロ1,3,5,7,8-ペンタメチル-4-ボラ-3a,4a-ジアザ-s-インダセン(BO DIPY 493/503; Life Technologies)を使用してフローサイトメトリーによって評価する。簡潔には、ビヒクルまたは表1からの化合物が投与されるナイーブマウス、親ID8マウス、および悪性ID8-Defb29/Vegf-Aマウスからの 5×10^6 個の脾細胞または樹状細胞を

、BODIPY 493/503と重複しない抗体、即ち、CD11c-APC、CD45-APC-Cy7、およびCD11b-Pacific Blueを使用して表面マーカーについて染色し、続いて暗所において室温で15分間、PBS中0.5 mg/mLで、500 mLのBODIPY 493/503で染色する。BODIPY 493/503染色を、次いで、PEまたはFITCチャネルにおいて検出する。電子顕微鏡分析および質量分析を使用して、脂質分析も行う。脂質含有量に加えて、細胞内活性酸素種(ROS)および4-HNE付加物を、それぞれ、2',7'-ジクロロフルオレシンジアセタート(DCFDA)および競合ELISAアッセイ(Cell Biolabs)を用いて測定する。

【0485】

転写プロファイリングを、ビヒクルまたは表1からの化合物で処置されるナイーブマウス、親ID8マウス、および悪性ID8-Defb29/Vegf-Aマウスにおいて行う。変性タンパク質応答(UPR)/小胞体(ER)ストレスに関連する遺伝子および脂質代謝に関連する遺伝子の遺伝子発現を、FACSによって精製されたtDCにおいて測定する。これらとしては、Sec24d、Sec61a1、P4hb、Fasn、Agpat4、およびAgpat6が挙げられるが、これらに限定されない。XBP1経路活性化および重要なエフェクター機能もまた、FACSによって精製された腫瘍浸潤リンパ球において定量的PCRによって測定する。表1に列挙される化合物を、腫瘍関連DCにおけるXBP1s標的遺伝子発現およびBODIPY 493/503蛍光の減少について評価する。

【0486】

実施例10：T細胞活性化

T細胞活性化を、本明細書に記載される化合物の投与後に卵巣がん担持マウスにおいて決定する。インビボ抗原提示実験を、親ID8またはID8-Defb29/Vegf-A卵巣腫瘍を担持する野生型C57BL/6雌性マウスにおいて行う。3週間後、ナイーブマウス、親ID8マウス、またはID8-Defb29/Vegf-Aマウスに、0.6 mgの完全長 内毒素フリー オボアルブミン(OVA) (SIGMA, グレードVII)を腹腔内注射する。次いで、3時間後に、ビヒクルまたは表1からの化合物をマウスに注射する。18時間後、マウスに、OT-1トランスジェニックマウスからネガティブ精製された 2×10^6 個のCFSE標識T細胞を腹腔内に受容させる。腹腔洗浄サンプル(10 mL)を、72時間後に収集し、FACSによってCFSE希釈化について分析し、T細胞分裂の数を計算する。FlowJoバージョン9または10を使用してデータを解析する。

【0487】

インビトロ抗原提示実験を、親ID8またはID8-Defb29/Vegf-A卵巣腫瘍を担持する野生型C57BL/6雌性マウスからの単離tDCで行う。腫瘍負荷の3~4週間後、tDCを、ナイーブマウス、親ID8マウス、またはID8-Defb29/Vegf-Aの腹膜腔からFACSによって精製し、37°Cで一晩、25%無細胞卵巣がん腹水上澄みを含むcRPMIにおいて完全長内毒素フリーオボアルブミンタンパク質(Sigma, グレードVII)でパルスする。抗原が負荷されたtDCを、次いで、cRPMIで2回洗浄し、1:10 (DC対T細胞) 比で、OT-1マウスから免疫精製されたCFSE標識OT-I CD8+ T細胞と共培養する。3~5日間後、培養物を、FACSによってCFSE希釈化について分析し、T細胞分裂の数を計算する。FlowJoバージョン9または10を使用してデータを解析する。表1からの化合物で処置された動物からの単離tDCを、ビヒクル処置対照から単離されたtDCと比べてのT細胞増殖の増強について評価する。

【0488】

実施例11：抗腫瘍免疫

抗腫瘍免疫を誘導することにおける試験化合物の効果を分析する。マウスに、ID8-Defb29/Vegf-A卵巣がん細胞を腹腔内注射し、腫瘍負荷後14日目を開始して毎日、表1からの化合物(n=3-7/群)またはビヒクルで処置する。毎日の処置の1~2週間後、腹腔洗浄サンプルを、腹膜腔中の転移性がん細胞数および腫瘍腹水蓄積について分析する。

【0489】

腫瘍抗原に反応するT細胞の能力も測定する。新たに単離された腹水細胞を、PMA、イオノマイシンおよびブレフェルジンAの存在下で6時間96-ウェル平底プレートにおいて培養し、サイトカインの翻訳と分泌経路内での保持を誘導する。この刺激期間後、細胞をFACS緩衝液(PBS + 2% FBSおよび1 mM EDTA)で2回洗浄し、製造業者のプロトコルに従

10

20

30

40

50

って氷上でPBS中のGhost Dye 510 Violet (Tonbo Biosciences)で30分間染色する。細胞を次いで、FACS緩衝液でさらに2回洗浄し、次いで、30分間氷上で、CD45、CD3、CD4、CD8、およびCD44に対して向けられた抗体で染色する。Fc受容体もまた、TrueStain FcX抗体(抗CD 16/32, Biolegend)でこの時にブロッキングする。この染色期間後、細胞をFACS緩衝液でさらに2回洗浄し、1x Fix/Perm試薬(eBioscience Foxp3/Transcription Factor Staining Buffer Set)中に再懸濁し、2〜3回ピペッティングすることによって十分に混合し、光から保護された状態にて室温で30分間インキュベートする。細胞を、次いで、1x透過処理緩衝液で2回洗浄し、30分間、マウスFc受容体CD 16/32 (Fc Block)、IFN- γ およびグランザイム-Bに対して向けられた抗体で室温にて染色する。このインキュベーション期間後、細胞を1x透過処理緩衝液で1回、FACS緩衝液で1回洗浄し、フローサイトメトリーによる解析のためにFACS緩衝液中に再懸濁する。FlowJoバージョン9または10を使用してデータを解析する。

【0490】

腹腔洗浄サンプルからの総脾臓T細胞またはフィコール濃縮白血球($2 \sim 3 \times 10^5$)を、ID8-Defb29/Vegf-A卵巣がん細胞溶解物で一晩パルスされる $2 \sim 3 \times 10^4$ 個の骨髄由来DCと共にRPMIにおいて共培養する。上澄みを刺激の48〜72時間後収集する。IFN- γ およびグランザイムB分泌を、Ready-SET-Go Kit (eBioscience)を使用してELISAによって決定する。表1からの化合物で処置された動物由来の腫瘍内在T細胞を、ビヒクル処置対照から単離されたT細胞と比べて増加したIFN- γ およびグランザイムB産生について評価する。

【0491】

実施例12：hERGカリウムイオンチャネルについての IC_{50} 測定

hERG遺伝子によってコードされる心臓イオンチャネルの遮断は、心不整脈をもたらし得る。多くの小さな化合物がhERG遺伝子へ結合し、QT反応において問題をもたらすことがわかった。hERGチャネル遮断に影響を与えない薬理的剤としての本明細書に開示される化合物の実行可能性を決定するために、標準自動平面クランプ法を用いて、チャネルの阻害に対する様々な試験化合物についての IC_{50} を決定した。電気生理学的アッセイを準備し、平面クランプ法を適用することによって、安定CHO細胞株上に発現されたhERGチャネルを通過する電流を測定した。このアッセイを、自動QPatchプラットフォーム(Sophion, Denmark)を使用して行い、これは、hERGイオンチャネルの迅速かつ正確な電気生理学的特徴付け、および、表9に示されるような、試験化合物についての IC_{50} 値の決定を可能にする。293T細胞中のIRE1a媒介XBP1スプライシングに対する効果と、hERGチャネルに対する効果とが有意に離れていること($100 \sim 1000\times$)は、IRE1aをターゲッティングすることについて十分な安全域が存在することを示唆している。

【0492】

(表9)

化合物参照番号	平均 IC_{50}
24; ギ酸塩	C
37; HCl塩	B
69; ギ酸塩	B

注釈：hERGチャネル遮断平均 IC_{50} データを以下の範囲内に指定する：

A： $> 50 \mu M$ ；B： $> 10 \mu M \sim \leq 50 \mu M$ ；C： $> 1 \mu M \sim \leq 10 \mu M$ ；および、D： $\leq 1 \mu M$ 。

【0493】

実施例13：バイオアベイラビリティアッセイ

FRETアッセイおよびナノルシフェラーゼアッセイからの結果は、 R^6 および R^7 N,N-ジメチル基を有する化合物が、それらの水素アナログと比較した場合、IRE1を阻害することにおいてより強力である傾向にあることを示した（データを示さず）。 R^6 および R^7 N,N-ジメチル基を有する化合物を薬物動態研究においてそれらの水素アナログと比較し、これ

らは、改善されたマウス経口バイオアベイラビリティを有することが同様に示された。例えば、化合物91(化合物C)はマウス研究において66%の経口バイオアベイラビリティを有し、一方、二水素バージョン、N-(5-(2-(((1*r*,4*r*)-4-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)-2-クロロベンゼンスルホンアミド(化合物A)は僅か4%の経口バイオアベイラビリティを有した。これは、静脈内(IV, 1 mg/kg)、経口(PO, 30 mg/kg)、および腹腔内(IP, 30 mg/kg)投薬後の化合物C(図3B)と比較しての、静脈内(IV, 1 mg/kg)、経口(PO, 10 mg/kg)、および腹腔内(IP, 10 mg/kg)投薬後の化合物A(図3A)の平均血漿中濃度のプロットにおいて見られ得る。別の例において、化合物99(化合物D)は70%の経口バイオアベイラビリティを有し、一方、二水素バージョン化合物37(化合物B)は僅か17%の経口バイオアベイラビリティを有した。これは、静脈内(IV, 1 mg/kg)、経口(PO, 30 mg/kg)、および腹腔内投薬(IP, 30 mg/kg)後の化合物D(図4B)と比較しての、静脈内(IV, 1 mg/kg)、経口(PO, 30 mg/kg)、および腹腔内(IP, 30 mg/kg)投薬後の化合物B(図4A)の平均血漿中濃度のプロットにおいて見られ得る。

【0494】

さらに、化合物CおよびDのような、N,N-ジメチル化合物の代謝アッセイは、二水素アナログと同様の化合物に達するためにメチル基の除去を示した(データを示さず)。これは、本明細書に記載されるアッセイにおいてN,N-ジメチル化合物に関連する改善された活性は、それらのメチル化状態に恐らく関連することを示している。

【0495】

実施例14：膵臓および唾液腺におけるターゲットエンゲージメントについてのアッセイ

マウス(1群当たりn=3)に、H₂O中に溶解された30 mg/kgビヒクル対照またはIRE1インヒビターを強制経口投与した。6時間後、マウスを安楽死させ、膵臓および唾液腺組織を単離し、ドライアイス上で急速冷凍し、β-アクチン、XBP1sおよび総XBP1の後のRT-qPCR解析のために使用した。正規化された遺伝子発現を計算するために2^(-ΔCT)法を使用してXBP1sおよび総XBP1転写物についての定量的PCRによって、遺伝子発現を評価した。遺伝子発現レベルをActb転写物に対して正規化した。総XBP1発現で割ったXBP1s発現として、XBP1スプライシングを計算する。R⁶およびR⁷ N,N-ジメチル基を有する化合物(化合物Cおよび化合物D)は、対照および化合物Dの二水素バージョン(化合物B)と比較して、僅か6時間後に複数の組織タイプにおいてIRE1a媒介XBP1スプライシングを強力に抑制した。図5を参照のこと。

【0496】

実施例15：内因性XBP1スプライシングの阻害についてのアッセイ

ツニカマイシン(TM)(ERストレス誘導因子)有りまたは無しでの293 T細胞におけるIRE1a/XBP1経路に対する用量依存的インヒビター効果を、R⁶およびR⁷ N,N-ジメチル基を有する化合物(化合物Cおよび化合物D)を用いて、それらの二水素アナログ(それぞれ、化合物Aおよび化合物B)と比較して行った(図6Aおよび図6B)。正規化された遺伝子発現を計算するために2^(-ΔCT)法を使用してXBP1sおよび総XBP1転写物についての定量的PCRによって、遺伝子発現を評価した。遺伝子発現レベルをACTB転写物に対して正規化した。アクチン正規化総XBP1発現で割ったアクチン正規化XBP1s発現として、XBP1スプライシングを計算した。化合物へのメチル基の付加は、ヒト細胞株293TにおけるIRE1aの阻害を増強した。化合物Aおよび化合物C間に観察された効力のシフトはおおよそ3.6xであった。

【0497】

実施例16：IRE1aリン酸化阻害アッセイ

ヒト293T細胞におけるERストレス誘導IRE1aリン酸化およびXBP1sタンパク質蓄積の阻害を評価した。イムノプロット分析を、化学的ERストレス誘導剤ツニカマイシンへの曝露、および任意で化合物Cでの処理後に細胞から得られたヒト293T細胞溶解物において行った。IRE1a、リン酸化IRE1a、XBP1、またはTATA結合タンパク質(TBP)を認識する抗体を用いて溶解物をプローブした。タンパク質ローディング対照としてTBPをプロットした。R⁶およびR⁷ N,N-ジメチル基を有する、本開示の化合物Cと共にプレインキュベーション

オンすると、IRE1aリン酸化を強く抑制し、XBP1sタンパク質の蓄積を完全に抑止した。図8を参照のこと。20 nMは、このアッセイにおいて検出限界未満にXBP1sタンパク質を減少させるために十分であった。

【0498】

実施例17：タンパク質結合 - 血漿タンパク質結合アッセイ - HTD法

血漿タンパク質結合を以下のステップに従って決定する。様々な対象からの凍結血漿または新たに調製された血漿を、試験マトリックスとして使用する。それらは、商業的供給業者から購入されるか、または動物からインハウスで調製される。ワルファリンを陽性対照として使用する。他の対照化合物が特定の要件に従って使用され得る。表1からの1つまたは複数の化合物を、最終濃度2 μ M（または特定の要件に基づく他の試験濃度）でブランクマトリックス中へスパイクする。最終有機溶媒濃度は $\leq 1\%$ である。血漿サンプルがインライフ研究から収集される場合、それらは、スパイク化合物無しで試験マトリックスとして使用される。スパイクされた血漿の適切な体積は、回復計算のためにインキュベーション前に取り出される。アリコート（例えば、150 μ L）のマトリックスサンプルを、96-ウェル平衡透析器プレート（HTD透析装置）中のチャンバの一方のサイド（ドナーチャンバ）へ添加し、等体積の透析緩衝液をチャンバの他方のサイド（レシーバーチャンバ）へ添加する。三つ組みでインキュベーションを行う（または特定の要件に従う他のリプリケート数）。透析器プレートを、5% CO₂を含む加湿インキュベータ中へ置き、37°Cで4～6時間インキュベートする。インキュベーション後、サンプルをドナーチャンバならびにレシーバーチャンバから取り出す。血漿サンプルはブランク緩衝液の適切な体積と一致させ；緩衝液サンプルはブランク血漿の適切な体積と一致させる。マトリックスが一致したサンプルを、内部標準を含有する停止溶液でクエンチする。サンプルをLC/MS/MSによって分析する。ドナーおよびレシーバーサンプル中の試験化合物濃度を、分析物/内部標準のピーク面積比として表す。定量分析が必要とされる場合、一式の較正曲線および品質コントロールを含めることができる。

【0499】

実施例18：トリプルネガティブ乳がんの阻害

XBP1は、トリプルネガティブ乳がん中のHIF1aへ直接結合することが公知であり、この協同的結合は、HIF1a依存性下流標的遺伝子のアップレギュレーションを増強する。表1中の化合物をXBP1タンパク質レベルに対する影響についてスクリーニングし、それによってHIF1aについての重要な結合パートナーが除去され、VEGFA、PDK1、GLUT1、およびJMJD1Aのような、HIF1a依存性標的遺伝子の発現が減少される。具体的には、ヒトトリプルネガティブ乳がん細胞株を、ビヒクル対照または表1に示される化合物で処理し、次いで、24時間グルコース無しで低酸素(0.1% O₂)下にて培養する。細胞を次いでRLT緩衝液で溶解させ、RNAをRNeasy 96キット(Qiagen)で抽出し、相補DNAを純粋なRNAから作製する。次いで、半定量的PCRおよび定量的PCRを使用し、スプライシングされたXbp1転写物、総Xbp1転写物、XBP1sによって制御される標的遺伝子（例えば、SEC61A1、P4HB、EDEM1、およびSEC24D）ならびにHIF1aによって制御される標的遺伝子（例えば、VEGFA、PDK1、GLUT1、およびJMJD1A）を定量化する。XBP1のスプライシング比率は、スプライシングされたおよびスプライシングされていないXbp1転写物の総数で割った、スプライシングされたXbp1転写物の量を決定することによって計算され、これは、TNBC腫瘍開始細胞機能および転移能力について必要とされる重要な細胞内シグナル伝達を阻害する化合物についての指標である。表1に示される化合物を、DMSO対照処理サンプルと比べての、XBP1s、XBP1スプライシング比率、XBP1s依存性標的遺伝子発現、およびHIF1a標的遺伝子発現のダウンレギュレーションについて評価する。

【0500】

実施例19：軟寒天コロニー形成アッセイ

10万個のトリプルネガティブ乳がん細胞を、0.4%アガロースの最終濃度のためにビヒクル対照または表1に列挙される化合物を含有する増殖培地において2.0%アガロースと4:1 (v/v)で混合する。細胞混合物を、増殖培地中0.8%アガロースの固化層の上部上に平板培

養する。細胞に、0.4%アガロースおよびビヒクル対照または表1からの化合物を含有する増殖培地を6~7日間毎に供給し、最初の平板培養条件と一致させる。コロニーの数を20日間後にカウントし；コロニーの数は、減少した増殖を伴うコロニーを特定するために増殖期間の終了時に目に見えるものである。

【0501】

実施例20：卵巣がん細胞におけるIRE1a依存性XBP1スプライシングの阻害

樹立された転移性卵巣がんを有するマウス(n=3)に、H₂O中に溶解された45 mg/kgビヒクル対照またはインヒビターを強制経口投与した。インヒビターは化合物Cであった。化合物Cは、本明細書に記載される、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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)ベンゼンスルホンアミド、化合物91である。24時間後、マウスを安楽死させ、腹水内在細胞を抽出し、腫瘍細胞、樹状細胞(DC)、およびCD4+ T細胞をFACSによって単離した。サンプルを、β-アクチン、XBP1sおよび総XBP1の、後のRT-qPCR解析のために使用した。正規化された遺伝子発現を計算するために2^(-ΔCT)法を使用してXBP1sおよび総XBP1転写物についての定量的PCRによって、遺伝子発現を評価した。遺伝子発現レベルをActb転写物に対して正規化した。総XBP1発現で割ったXBP1s発現として、XBP1スプライシングを計算する。単一経口用量の化合物Cは、24時間にわたってインビボで腫瘍細胞および関連する免疫細胞においてIRE1a依存性XBP1スプライシングを抑制した(図7)。

【0502】

樹立された転移性卵巣がんを有するマウス(n=3)に、H₂O中に溶解された45 mg/kgビヒクル対照またはインヒビターを強制経口投与した。インヒビターは化合物Dであった。化合物Dは、本明細書に記載される、2-クロロ-N-(5-(2-(((1r,4r)-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-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド、化合物99である。24時間後、マウスを安楽死させ、腹水内在細胞を抽出し、腫瘍細胞および樹状細胞(DC)をFACSによって単離した。サンプルを、β-アクチン、XBP1s、および総XBP1の、後のRT-qPCR解析のために使用した。正規化された遺伝子発現を計算するために2^(-ΔCT)法を使用してXBP1sおよび総XBP1転写物についての定量的PCRによって、遺伝子発現を評価した。遺伝子発現レベルをActb転写物に対して正規化した。総XBP1発現で割ったXBP1s発現として、XBP1スプライシングを計算する。単一経口用量の化合物Dは、24時間にわたって腫瘍細胞においておよびインビボでIRE1a依存性XBP1スプライシングを抑制した(図9)。

【0503】

実施例21：乳がんの阻害

樹立された原発性または転移性乳がんを有するマウスに、表1中の化合物の各々を投与する。12時間後、腫瘍を切除し、機械的に分離し、単一細胞懸濁液へ酵素的に消化する。次いで、フロー支援細胞選別を使用し、4つの細胞集団を精製する：腫瘍細胞；樹状細胞(DC)；CD4+ T細胞；および、CD8+ T細胞。細胞は、即時細胞溶解およびRNアーゼ失活のために、直接、RLT緩衝液中へ選別される。次いで、細胞内RNAをRNeasy 96キット(Qiagen)で精製し、相補DNAを純粋なRNAから作製する。半定量的PCRおよび定量的PCRを次いで使用し、スプライシングされたXbp1転写物、総Xbp1転写物、ならびにXBP1sによって制御される標的遺伝子(例えば、SEC61A1、P4HB、EDEM1、およびSEC24D)を定量化する。XBP1のスプライシング比率は、スプライシングされたおよびスプライシングされていないXbp1転写物の総数で割った、スプライシングされたXbp1転写物の量を決定することによって計算され、これは、原発性または転移性乳がんにおいてIRE1を阻害する化合物についての指標である。表1に示される化合物を、ビヒクル対照処置マウスと比べての、XBP1s転写物、XBP1スプライシングおよび下流XBP1s標的遺伝子の減少について評価する。

【0504】

実施例22：肺がんの阻害

樹立された原発性または転移性肺がんを有するマウスに、表1中の化合物の各々を投与

する。12または24時間後、腫瘍を切除し、機械的に分離し、単一細胞懸濁液へ酵素的に消化する。次いで、フロー支援細胞選別を使用し、4つの細胞集団を精製する：腫瘍細胞；樹状細胞(DC)；CD4+ T細胞；およびCD8+ T細胞。細胞は、即時細胞溶解およびRNAアーゼ失活のために、直接、RLT緩衝液中へ選別される。次いで、細胞内RNAをRNeasy 96キット(Qiagen)で精製し、相補DNAを純粋なRNAから作製する。半定量的PCRおよび定量的PCRを次いで使用し、スプライシングされたXbp1転写物、総Xbp1転写物、ならびにXBP1sによって制御される標的遺伝子（例えば、SEC61A1、P4HB、EDEM1、およびSEC24D）を定量化する。XBP1のスプライシング比率は、スプライシングされたおよびスプライシングされていないXbp1転写物の総数で割った、スプライシングされたXbp1転写物の量を決定することによって計算され、これは、原発性または転移性肺がんにおいてIRE1を阻害する化合物についての指標である。表1に示される化合物を、ビヒクル対照処置マウスと比べてのXBP1s転写物の減少について評価する。

10

【0505】

実施例23：膀胱がんの阻害

樹立された原発性または転移性膀胱がんを有するマウスに、表1中の化合物の各々を投与する。12または24時間後、腫瘍を切除し、機械的に分離し、単一細胞懸濁液へ酵素的に消化する。次いで、フロー支援細胞選別を使用し、4つの細胞集団を精製する：腫瘍細胞；樹状細胞(DC)；CD4+ T細胞；およびCD8+ T細胞。細胞は、即時細胞溶解およびRNAアーゼ失活のために、直接、RLT緩衝液中へ選別される。次いで、細胞内RNAをRNeasy 96キット(Qiagen)で精製し、相補DNAを純粋なRNAから作製する。半定量的PCRおよび定量的PCRを次いで使用し、スプライシングされたXbp1転写物、総Xbp1転写物、ならびにXBP1sによって制御される標的遺伝子（例えば、SEC61A1、P4HB、EDEM1、およびSEC24D）を定量化する。XBP1のスプライシング比率は、スプライシングされたおよびスプライシングされていないXbp1転写物の総数で割った、スプライシングされたXbp1転写物の量を決定することによって計算され、これは、原発性または転移性膀胱がんにおいてIRE1を阻害する化合物についての指標である。表1に示される化合物を、ビヒクル対照処置マウスと比べての、XBP1s転写物、XBP1スプライシングおよび下流XBP1s標的遺伝子の減少について評価する。

20

【0506】

本発明の好ましい態様を本明細書において表示および記載したが、そのような態様はほんの一例として提供されることが、当業者に明らかであろう。多数の変形、変更、および置換が、本発明から逸脱することなく当業者に想到されるだろう。本明細書に記載される本発明の態様の様々な代替物が、本発明の実施において用いられ得ることが理解されるべきである。以下の特許請求の範囲は本発明の範囲を規定すること、およびこの特許請求の範囲の範囲内の方法および構造ならびにそれらの等価物はそれによって保護されることが、意図される。

30

【0507】

配列表

40

50

SEQ ID NO: 1

MPARRLLLLLTLPLGLGIFGSTSTVTLPETLLFVSTLDGSLHAVSKRTGSIKWTLKEDPV
LQVPTHVEEPAFLPDPNDGSLYTLGSKNNEGLTKLPFTIPELVQASPCRSSDGILYMGKK
QDIWYVIDLLTGEKQQTLSAFADSLCPSTSLLYLGRTEYTITMYDTKTRELAWNATYF
DYAASLPEDDDVDYKMSHFVSNGDGLVVTVDSESGDVLWIQNYASPVVAFYVWQREGL
RKVMHINVAVETLRYLTFMSGEVGRITKWKYPFPKETEAKSKLTPTLYVGKYSTSLYAS
PSMVHEGVAVVPRGSTLPLLEGPQTDGVTIGDKGECVITPSTDVKFDPGLKSKNKLNYL
RNYWLLIGHHETPLSASTKMLERFPNNLPKHRENVIPADSEKKSFEVINLVDQTSENAP
TTVSRDVEEKPAHAPARPEAPVDSMLKDMATIILSTFLLIGWVAFIITYPLSMHQQQQQLQ
HQQFQKELEKIQLLQQQQQLPFHPPGDTAQDGELLDTS GPYSESSGTSSPSTSPRASNH
SLCSGSSASKAGSSPSLEQDDGDEETSVVIVGKISFCPKDVLGHGAEGTIVYRGMFDNRD
VAVKRILPECFSFADREVQLLRESDEHPNVIRYFCTEKDRQFQYIAIELCAATLQEYVEQ
KDFAHGLGLEPITLLQQTTSGLAHLHSLNIVHRDLKPHNILISMPNAHGKIKAMISDFGLC
KKLAVGRHSFSRRSGVPGTEGWIAPEMLSEDCKENPTYTVDIFSAGCVFYVYVISEGSHPF
GKSLQRQANILLGACSLDCLHPEKHEDVIARELIEKMIAMDPQKRPSAKHVLKHPFFWS
LEKQLQFFQDVSDRIEKESLDGPIVKQLERGGRAVVKMDWRENITVPLQTDLRKFRTYK
GGSVRDLLRAMRNKKHHYRELPAEVRETGLSLPDDFVCYFTSRFPHLLAHTYRAMELC
SHERLFQPYFHEPPEPQPPVTPDAL

10

20

SEQ ID NO: 2

CAUGUCCGCAGCACAUG

SEQ ID NO: 3

CAUGUCCCCAGCACAUG

30

【 0 5 0 8 】

配列情報

SEQUENCE LISTING

<110> CORNELL UNIVERSITY
<120> IRE1 SMALL MOLECULE INHIBITORS
<150> US 62/678,723
<151> 2018-05-31
<150> US 62/584,575
<151> 2017-11-10
<160> 28
<170> PatentIn version 3.5
<210> 1
<211> 977
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 1

40

Met Pro Ala Arg Arg Leu Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Leu Pro Gly
1 5 10 15
Leu Gly Ile Phe Gly Ser Thr Ser Thr Val Thr Leu Pro Glu Thr Leu

50

20 25 30
 Leu Phe Val Ser Thr Leu Asp Gly Ser Leu His Ala Val Ser Lys Arg
 35 40 45
 Thr Gly Ser Ile Lys Trp Thr Leu Lys Glu Asp Pro Val Leu Gln Val
 50 55 60
 Pro Thr His Val Glu Glu Pro Ala Phe Leu Pro Asp Pro Asn Asp Gly
 65 70 75 80
 Ser Leu Tyr Thr Leu Gly Ser Lys Asn Asn Glu Gly Leu Thr Lys Leu
 85 90 95
 Pro Phe Thr Ile Pro Glu Leu Val Gln Ala Ser Pro Cys Arg Ser Ser
 100 105 110
 Asp Gly Ile Leu Tyr Met Gly Lys Lys Gln Asp Ile Trp Tyr Val Ile
 115 120 125
 Asp Leu Leu Thr Gly Glu Lys Gln Gln Thr Leu Ser Ser Ala Phe Ala
 130 135 140
 Asp Ser Leu Cys Pro Ser Thr Ser Leu Leu Tyr Leu Gly Arg Thr Glu
 145 150 155 160
 Tyr Thr Ile Thr Met Tyr Asp Thr Lys Thr Arg Glu Leu Arg Trp Asn
 165 170 175
 Ala Thr Tyr Phe Asp Tyr Ala Ala Ser Leu Pro Glu Asp Asp Val Asp
 180 185 190
 Tyr Lys Met Ser His Phe Val Ser Asn Gly Asp Gly Leu Val Val Thr
 195 200 205
 Val Asp Ser Glu Ser Gly Asp Val Leu Trp Ile Gln Asn Tyr Ala Ser
 210 215 220
 Pro Val Val Ala Phe Tyr Val Trp Gln Arg Glu Gly Leu Arg Lys Val
 225 230 235 240
 Met His Ile Asn Val Ala Val Glu Thr Leu Arg Tyr Leu Thr Phe Met
 245 250 255
 Ser Gly Glu Val Gly Arg Ile Thr Lys Trp Lys Tyr Pro Phe Pro Lys
 260 265 270
 Glu Thr Glu Ala Lys Ser Lys Leu Thr Pro Thr Leu Tyr Val Gly Lys
 275 280 285
 Tyr Ser Thr Ser Leu Tyr Ala Ser Pro Ser Met Val His Glu Gly Val
 290 295 300
 Ala Val Val Pro Arg Gly Ser Thr Leu Pro Leu Leu Glu Gly Pro Gln
 305 310 315 320
 Thr Asp Gly Val Thr Ile Gly Asp Lys Gly Glu Cys Val Ile Thr Pro
 325 330 335
 Ser Thr Asp Val Lys Phe Asp Pro Gly Leu Lys Ser Lys Asn Lys Leu
 340 345 350
 Asn Tyr Leu Arg Asn Tyr Trp Leu Leu Ile Gly His His Glu Thr Pro
 355 360 365
 Leu Ser Ala Ser Thr Lys Met Leu Glu Arg Phe Pro Asn Asn Leu Pro
 370 375 380
 Lys His Arg Glu Asn Val Ile Pro Ala Asp Ser Glu Lys Lys Ser Phe
 385 390 395 400
 Glu Glu Val Ile Asn Leu Val Asp Gln Thr Ser Glu Asn Ala Pro Thr
 405 410 415
 Thr Val Ser Arg Asp Val Glu Glu Lys Pro Ala His Ala Pro Ala Arg

10

20

30

40

50

420 425 430
 Pro Glu Ala Pro Val Asp Ser Met Leu Lys Asp Met Ala Thr Ile Ile
 435 440 445
 Leu Ser Thr Phe Leu Leu Ile Gly Trp Val Ala Phe Ile Ile Thr Tyr
 450 455 460
 Pro Leu Ser Met His Gln Gln Gln Gln Leu Gln His Gln Gln Phe Gln
 465 470 475 480
 Lys Glu Leu Glu Lys Ile Gln Leu Leu Gln Gln Gln Gln Gln Leu
 485 490 495
 Pro Phe His Pro Pro Gly Asp Thr Ala Gln Asp Gly Glu Leu Leu Asp
 500 505 510
 Thr Ser Gly Pro Tyr Ser Glu Ser Ser Gly Thr Ser Ser Pro Ser Thr
 515 520 525
 Ser Pro Arg Ala Ser Asn His Ser Leu Cys Ser Gly Ser Ser Ala Ser
 530 535 540
 Lys Ala Gly Ser Ser Pro Ser Leu Glu Gln Asp Asp Gly Asp Glu Glu
 545 550 555 560
 Thr Ser Val Val Ile Val Gly Lys Ile Ser Phe Cys Pro Lys Asp Val
 565 570 575
 Leu Gly His Gly Ala Glu Gly Thr Ile Val Tyr Arg Gly Met Phe Asp
 580 585 590
 Asn Arg Asp Val Ala Val Lys Arg Ile Leu Pro Glu Cys Phe Ser Phe
 595 600 605
 Ala Asp Arg Glu Val Gln Leu Leu Arg Glu Ser Asp Glu His Pro Asn
 610 615 620
 Val Ile Arg Tyr Phe Cys Thr Glu Lys Asp Arg Gln Phe Gln Tyr Ile
 625 630 635 640
 Ala Ile Glu Leu Cys Ala Ala Thr Leu Gln Glu Tyr Val Glu Gln Lys
 645 650 655
 Asp Phe Ala His Leu Gly Leu Glu Pro Ile Thr Leu Leu Gln Gln Thr
 660 665 670
 Thr Ser Gly Leu Ala His Leu His Ser Leu Asn Ile Val His Arg Asp
 675 680 685
 Leu Lys Pro His Asn Ile Leu Ile Ser Met Pro Asn Ala His Gly Lys
 690 695 700
 Ile Lys Ala Met Ile Ser Asp Phe Gly Leu Cys Lys Lys Leu Ala Val
 705 710 715 720
 Gly Arg His Ser Phe Ser Arg Arg Ser Gly Val Pro Gly Thr Glu Gly
 725 730 735
 Trp Ile Ala Pro Glu Met Leu Ser Glu Asp Cys Lys Glu Asn Pro Thr
 740 745 750
 Tyr Thr Val Asp Ile Phe Ser Ala Gly Cys Val Phe Tyr Tyr Val Ile
 755 760 765
 Ser Glu Gly Ser His Pro Phe Gly Lys Ser Leu Gln Arg Gln Ala Asn
 770 775 780
 Ile Leu Leu Gly Ala Cys Ser Leu Asp Cys Leu His Pro Glu Lys His
 785 790 795 800
 Glu Asp Val Ile Ala Arg Glu Leu Ile Glu Lys Met Ile Ala Met Asp
 805 810 815
 Pro Gln Lys Arg Pro Ser Ala Lys His Val Leu Lys His Pro Phe Phe

10

20

30

40

50

820 825 830
 Trp Ser Leu Glu Lys Gln Leu Gln Phe Phe Gln Asp Val Ser Asp Arg
 835 840 845
 Ile Glu Lys Glu Ser Leu Asp Gly Pro Ile Val Lys Gln Leu Glu Arg
 850 855 860
 Gly Gly Arg Ala Val Val Lys Met Asp Trp Arg Glu Asn Ile Thr Val
 865 870 875 880
 Pro Leu Gln Thr Asp Leu Arg Lys Phe Arg Thr Tyr Lys Gly Gly Ser
 885 890 895
 Val Arg Asp Leu Leu Arg Ala Met Arg Asn Lys Lys His His Tyr Arg
 900 905 910
 Glu Leu Pro Ala Glu Val Arg Glu Thr Leu Gly Ser Leu Pro Asp Asp
 915 920 925
 Phe Val Cys Tyr Phe Thr Ser Arg Phe Pro His Leu Leu Ala His Thr
 930 935 940
 Tyr Arg Ala Met Glu Leu Cys Ser His Glu Arg Leu Phe Gln Pro Tyr
 945 950 955 960
 Tyr Phe His Glu Pro Pro Glu Pro Gln Pro Pro Val Thr Pro Asp Ala
 965 970 975

Leu

<210> 2

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
probe"

<400> 2

cauguccgca gcacaug

17

<210> 3

<211> 17

<212> RNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
probe"

<400> 3

caugucccca gcacaug

17

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
primer"

<400> 4

acacgtttgg gaatggacac

20

10

20

30

40

50

<210> 5
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 5
 ccatgggaag atgttctggg 20 10
 <210> 6
 <211> 24
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 6
 ctcaggagga gcaatgatct tgat 24 20
 <210> 7
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 7
 taccaccatg taccaggca 20 30
 <210> 8
 <211> 23
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 8
 gacagagagt caaactaacg tgg 23 40
 <210> 9
 <211> 19
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 9
 gtccagcagg caagaaggt 19 50

<210> 10
 <211> 20
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 10
 aagaacacgc ttgggaatg 20 10
 <210> 11
 <211> 17
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 11
 ctgcacctgc tgcggac 17 20
 <210> 12
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 12
 cctgagcccg gaggagaa 18 30
 <210> 13
 <211> 18
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 13
 ctcgagcagt ctgcgctg 18 40
 <210> 14
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 primer"
 <400> 14
 taaaagccct gatgctgaag c 21 50

<210> 15		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400> 15		
tccgactatt ggcattccga	19	10
<210> 16		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400> 16		
ctatttccag ggcttccgag t	21	20
<210> 17		
<211> 21		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400> 17		
aggtgttgta ctggcctcgg t	21	30
<210> 18		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400> 18		
aagccctctg gaacttgcg	19	40
<210> 19		
<211> 19		
<212> DNA		
<213> Artificial Sequence		
<220>		
<221> source		
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400> 19		
aacccaatgg cctgtctgg	19	50

<210>	20		
<211>	19		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<221>	source		
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400>	20		
tcatcggacg cacttgga	19		10
<210>	21		
<211>	21		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<221>	source		
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400>	21		
caaccacctt gaatggcaag a	21		20
<210>	22		
<211>	21		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<221>	source		
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400>	22		
gtccctagct tggctgacag a	21		30
<210>	23		
<211>	18		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<221>	source		
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400>	23		
tggagagcga gggctttg	18		40
<210>	24		
<211>	21		
<212>	DNA		
<213>	Artificial Sequence		
<220>			
<221>	source		
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic primer"		
<400>	24		
agcttgattg tcaacctcct g	21		50

<210> 25

<211> 434

<212> PRT

<213> *Saccharomyces cerevisiae*

<400> 25

Ser Arg Ile Ala Asn Ile Pro Asn Phe Glu Gln Ser Leu Lys Asn Leu
 1 5 10 15
 Val Val Ser Glu Lys Ile Leu Gly Tyr Gly Ser Ser Gly Thr Val Val
 20 25 30
 Phe Gln Gly Ser Phe Gln Gly Arg Pro Val Ala Val Lys Arg Met Leu
 35 40 45
 Ile Asp Phe Cys Asp Ile Ala Leu Met Glu Ile Lys Leu Leu Thr Glu
 50 55 60
 Ser Asp Asp His Pro Asn Val Ile Arg Tyr Tyr Cys Ser Glu Thr Thr
 65 70 75 80
 Asp Arg Phe Leu Tyr Ile Ala Leu Glu Leu Cys Asn Leu Asn Leu Gln
 85 90 95
 Asp Leu Val Glu Ser Lys Asn Val Ser Asp Glu Asn Leu Lys Leu Gln
 100 105 110
 Lys Glu Tyr Asn Pro Ile Ser Leu Leu Arg Gln Ile Ala Ser Gly Val
 115 120 125
 Ala His Leu His Ser Leu Lys Ile Ile His Arg Asp Leu Lys Pro Gln
 130 135 140
 Asn Ile Leu Val Ser Thr Ser Ser Arg Phe Thr Ala Asp Gln Gln Thr
 145 150 155 160
 Gly Ala Glu Asn Leu Arg Ile Leu Ile Ser Asp Phe Gly Leu Cys Lys
 165 170 175
 Lys Leu Asp Ser Gly Gln Ser Ser Phe Arg Thr Asn Leu Asn Asn Pro
 180 185 190
 Ser Gly Thr Ser Gly Trp Arg Ala Pro Glu Leu Leu Glu Glu Ser Asn
 195 200 205
 Asn Leu Gln Thr Lys Arg Arg Leu Thr Arg Ser Ile Asp Ile Phe Ser
 210 215 220
 Met Gly Cys Val Phe Tyr Tyr Ile Leu Ser Lys Gly Lys His Pro Phe
 225 230 235 240
 Gly Asp Lys Tyr Ser Arg Glu Ser Asn Ile Ile Arg Gly Ile Phe Ser
 245 250 255
 Leu Asp Glu Met Lys Cys Leu His Asp Arg Ser Leu Ile Ala Glu Ala
 260 265 270
 Thr Asp Leu Ile Ser Gln Met Ile Asp His Asp Pro Leu Lys Arg Pro
 275 280 285
 Thr Ala Met Lys Val Leu Arg His Pro Leu Phe Trp Pro Lys Ser Lys
 290 295 300
 Lys Leu Glu Phe Leu Leu Lys Val Ser Asp Arg Leu Glu Ile Glu Asn
 305 310 315 320
 Arg Asp Pro Pro Ser Ala Leu Leu Met Lys Phe Asp Ala Gly Ser Asp
 325 330 335
 Phe Val Ile Pro Ser Gly Asp Trp Thr Val Lys Phe Asp Lys Ile Phe
 340 345 350
 Met Asp Asn Leu Glu Arg Tyr Arg Lys Tyr His Ser Ser Lys Leu Met

10

20

30

40

50

355 360 365
 Asp Leu Leu Arg Ala Leu Arg Asn Lys Tyr His His Phe Met Asp Leu
 370 375 380
 Pro Glu Asp Ile Ala Glu Leu Met Gly Pro Val Pro Asp Gly Phe Tyr
 385 390 395 400
 Asp Tyr Phe Ile Lys Arg Phe Pro Asn Leu Leu Ile Gly Val Tyr Met
 405 410 415
 Ile Val Lys Glu Asn Leu Ser Asp Asp Gln Ile Leu Arg Glu Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser
 <210> 26
 <211> 424
 <212> PRT
 <213> Homo sapiens
 <400> 26
 Asp Asp Gly Asp Glu Glu Thr Ser Val Val Ile Val Gly Lys Ile Ser
 1 5 10 15
 Phe Cys Pro Lys Asp Val Leu Gly His Gly Ala Glu Gly Thr Ile Val
 20 25 30
 Tyr Arg Gly Met Phe Asp Asn Arg Asp Val Ala Val Lys Arg Ile Leu
 35 40 45
 Pro Glu Cys Phe Ser Phe Ala Asp Arg Glu Val Gln Leu Leu Arg Glu
 50 55 60
 Ser Asp Glu His Pro Asn Val Ile Arg Tyr Phe Cys Thr Glu Lys Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Phe Gln Tyr Ile Ala Ile Glu Leu Cys Ala Ala Thr Leu Gln
 85 90 95
 Glu Tyr Val Glu Gln Lys Asp Cys Phe Ala His Leu Gly Leu Glu Pro
 100 105 110
 Ile Thr Leu Leu Gln Gln Thr Thr Ser Gly Leu Ala His Leu His Ser
 115 120 125
 Leu Asn Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro His Asn Ile Leu Ile Ser
 130 135 140
 Met Pro Asn Ala His Gly Lys Ile Lys Ala Met Ile Ser Asp Phe Gly
 145 150 155 160
 Leu Cys Lys Lys Leu Ala Val Gly Arg His Ser Phe Ser Arg Arg Ser
 165 170 175
 Gly Val Pro Gly Thr Glu Gly Trp Ile Ala Pro Glu Met Leu Ser Glu
 180 185 190
 Asp Cys Lys Glu Asn Pro Thr Tyr Thr Val Asp Ile Phe Ser Ala Gly
 195 200 205
 Cys Val Phe Tyr Tyr Val Val Ser Glu Gly Ser His Pro Phe Gly Lys
 210 215 220
 Ser Leu Gln Arg Gln Ala Asn Ile Leu Leu Gly Ala Cys Ser Leu Asp
 225 230 235 240
 Cys Leu His Pro Glu Lys His Glu Asp Val Ile Ala Arg Glu Leu Ile
 245 250 255
 Glu Lys Met Ile Ala Met Asp Pro Gln Lys Arg Pro Ser Ala Asn Asp
 260 265 270
 Val Leu Lys His Pro Phe Phe Trp Ser Leu Glu Lys Gln Leu Gln Phe

10

20

30

40

50

275 280 285
 Phe Gln Asp Val Ser Asp Arg Ile Glu Lys Glu Ser Leu Asp Gly Pro
 290 295 300
 Ile Val Lys Gln Leu Glu Arg Gly Gly Arg Ala Val Val Lys Met Asp
 305 310 315 320
 Trp Arg Glu Asn Ile Thr Asp Pro Leu Gln Thr Asp Leu Arg Lys Phe
 325 330 335
 Arg Thr Tyr Lys Lys Gly Ser Val Arg Asp Leu Leu Arg Ala Met Arg
 340 345 350
 Asn Lys Lys His His Tyr Arg Asp Leu Pro Glu Glu Val Arg Glu Thr
 355 360 365
 Leu Gly Thr Leu Pro Asp Asp Phe Val Cys Tyr Phe Thr Ser Arg Phe
 370 375 380
 Pro His Leu Leu Ala His Thr Tyr Arg Ala Met Glu Leu Cys Ser His
 385 390 395 400
 Glu Arg Leu Phe Gln Pro Tyr Tyr Phe His Glu Pro Pro Glu Pro Gln
 405 410 415
 Pro Pro Val Thr Pro Asp Ala Leu
 420
 <210> 27
 <211> 423
 <212> PRT
 <213> Mus musculus
 <400> 27
 Asp Asp Glu Asp Glu Glu Thr Arg Met Val Ile Val Gly Lys Ile Ser
 1 5 10 15
 Phe Cys Pro Lys Asp Val Leu Gly His Gly Ala Glu Gly Thr Ile Val
 20 25 30
 Tyr Lys Gly Met Phe Asp Asn Arg Asp Val Ala Val Lys Arg Ile Leu
 35 40 45
 Pro Glu Cys Phe Ser Phe Ala Asp Arg Glu Val Gln Leu Leu Arg Glu
 50 55 60
 Ser Asp Glu His Pro Asn Val Ile Arg Tyr Phe Cys Thr Glu Lys Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Phe Gln Tyr Ile Ala Ile Glu Leu Cys Ala Ala Thr Leu Gln
 85 90 95
 Glu Tyr Val Glu Gln Lys Asp Phe Ala His Leu Gly Leu Glu Pro Ile
 100 105 110
 Thr Leu Leu His Gln Thr Thr Ser Gly Leu Ala His Leu His Ser Leu
 115 120 125
 Asn Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro His Asn Ile Leu Leu Ser Met
 130 135 140
 Pro Asn Ala His Gly Arg Ile Lys Ala Met Ile Ser Asp Phe Gly Leu
 145 150 155 160
 Cys Lys Lys Leu Ala Val Gly Arg His Ser Phe Ser Arg Arg Ser Gly
 165 170 175
 Val Pro Gly Thr Glu Gly Trp Ile Ala Pro Glu Met Leu Ser Glu Asp
 180 185 190
 Cys Lys Asp Asn Pro Thr Tyr Thr Val Asp Ile Phe Ser Ala Gly Cys
 195 200 205

10

20

30

40

50

Val Phe Tyr Tyr Val Ile Ser Glu Gly Asn His Pro Phe Gly Lys Ser
 210 215 220
 Leu Gln Arg Gln Ala Asn Ile Leu Leu Gly Ala Cys Asn Leu Asp Cys
 225 230 235 240
 Phe His Ser Asp Lys His Glu Asp Val Ile Ala Arg Glu Leu Ile Glu
 245 250 255
 Lys Met Ile Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Pro Ser Ala Lys His Val
 260 265 270
 Leu Lys His Pro Phe Phe Trp Ser Leu Glu Lys Gln Leu Gln Phe Phe
 275 280 285
 Gln Asp Val Ser Asp Arg Ile Glu Lys Glu Ala Leu Asp Gly Pro Ile
 290 295 300
 Val Arg Gln Leu Glu Arg Gly Gly Arg Ala Val Val Lys Met Asp Trp
 305 310 315 320
 Arg Glu Asn Ile Thr Val Pro Leu Gln Thr Asp Leu Arg Lys Phe Arg
 325 330 335
 Thr Tyr Lys Gly Gly Ser Val Arg Asp Leu Leu Arg Ala Met Arg Asn
 340 345 350
 Lys Lys His His Tyr Arg Glu Leu Pro Ala Glu Val Gln Glu Thr Leu
 355 360 365
 Gly Ser Ile Pro Asp Asp Phe Val Arg Tyr Phe Thr Ser Arg Phe Pro
 370 375 380
 His Leu Leu Ser His Thr Tyr Gln Ala Met Glu Leu Cys Arg His Glu
 385 390 395 400
 Arg Leu Phe Gln Thr Tyr Tyr Trp His Glu Pro Thr Glu Pro Gln Pro
 405 410 415
 Pro Val Ile Pro Tyr Ala Leu
 420
 <210> 28
 <211> 423
 <212> PRT
 <213> Rattus norvegicus
 <400> 28
 Asp Asp Glu Asp Glu Glu Thr Arg Met Val Ile Val Gly Lys Ile Ser
 1 5 10 15
 Phe Cys Pro Lys Asp Val Leu Gly His Gly Ala Glu Gly Thr Ile Val
 20 25 30
 Tyr Lys Gly Met Phe Asp Asn Arg Asp Val Ala Val Lys Arg Ile Leu
 35 40 45
 Pro Glu Cys Phe Ser Phe Ala Asp Arg Glu Val Gln Leu Leu Arg Glu
 50 55 60
 Ser Asp Glu His Pro Asn Val Ile Arg Tyr Phe Cys Thr Glu Lys Asp
 65 70 75 80
 Arg Gln Phe Gln Tyr Ile Ala Ile Glu Leu Cys Ala Ala Thr Leu Gln
 85 90 95
 Glu Tyr Val Glu Gln Lys Asp Phe Ala His Leu Gly Leu Glu Pro Ile
 100 105 110
 Thr Leu Leu His Gln Thr Thr Ser Gly Leu Ala His Leu His Ser Leu
 115 120 125
 Asn Ile Val His Arg Asp Leu Lys Pro His Asn Ile Leu Leu Ser Met

10

20

30

40

50

130 135 140
Pro Asn Ala His Gly Arg Ile Lys Ala Met Ile Ser Asp Phe Gly Leu
145 150 155 160
Cys Lys Lys Leu Ala Val Gly Arg His Ser Phe Ser Arg Arg Ser Gly
165 170 175
Val Pro Gly Thr Glu Gly Trp Ile Ala Pro Glu Met Leu Ser Glu Asp
180 185 190
Cys Lys Glu Asn Pro Thr Tyr Thr Val Asp Ile Phe Ser Ala Gly Cys
195 200 205
Val Phe Tyr Tyr Val Ile Ser Glu Gly Asn His Pro Phe Gly Lys Ser
210 215 220
Leu Gln Arg Gln Ala Asn Ile Leu Leu Gly Ala Cys Ser Leu Asp Cys
225 230 235 240
Phe His Ser Asp Lys His Glu Asp Val Ile Ala Arg Glu Leu Ile Glu
245 250 255
Lys Met Ile Ala Met Asp Pro Gln Gln Arg Pro Ser Ala Lys His Val
260 265 270
Leu Lys His Pro Phe Phe Trp Ser Leu Glu Lys Gln Leu Gln Phe Phe
275 280 285
Gln Asp Val Ser Asp Arg Ile Glu Lys Glu Ser Leu Asp Gly Pro Ile
290 295 300
Val Arg Gln Leu Glu Arg Gly Gly Arg Ala Val Val Lys Met Asp Trp
305 310 315 320
Arg Glu Asn Ile Thr Val Pro Leu Gln Thr Asp Leu Arg Lys Phe Arg
325 330 335
Thr Tyr Lys Gly Gly Ser Val Arg Asp Leu Leu Arg Ala Met Arg Asn
340 345 350
Lys Arg His His Tyr Arg Glu Leu Pro Leu Glu Val Gln Glu Thr Leu
355 360 365
Gly Ser Ile Pro Asp Asp Phe Val Arg Tyr Phe Thr Ser Arg Phe Pro
370 375 380
His Leu Leu Ser His Thr Tyr Arg Ala Met Glu Leu Cys Arg His Glu
385 390 395 400
Arg Leu Phe Gln Thr Tyr Tyr Trp His Glu Pro Thr Glu Ala Gln Pro
405 410 415
Pro Gly Ile Pro Asp Ala Leu
420

10

20

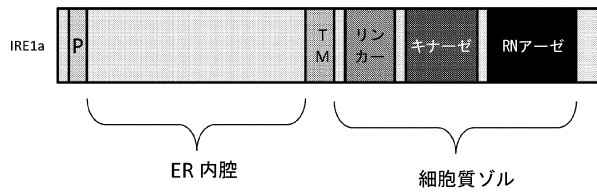
30

40

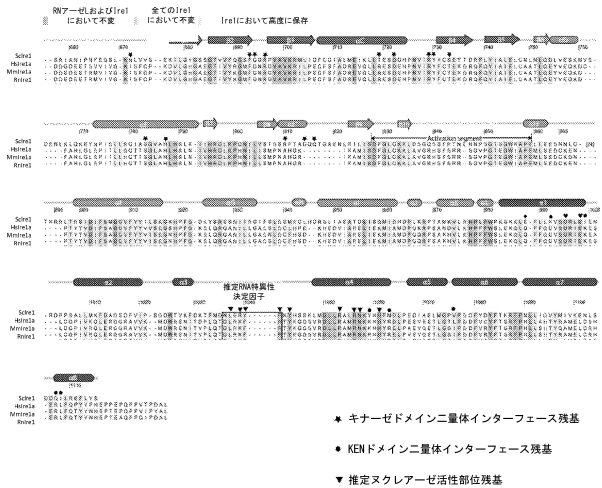
50

【図面】

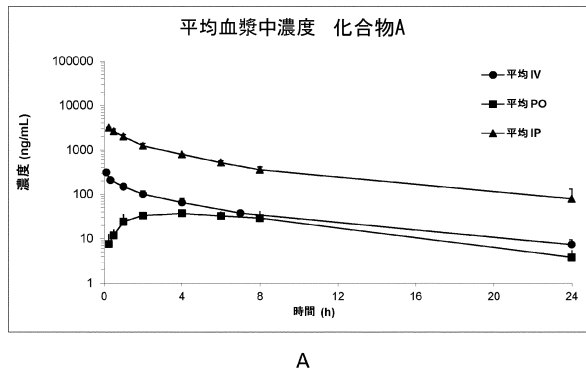
【図 1】



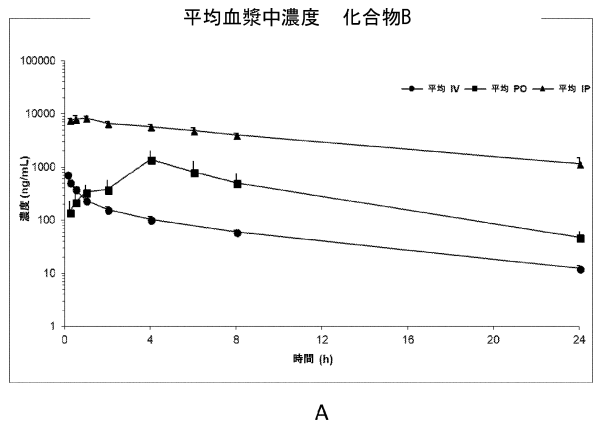
【図 2】



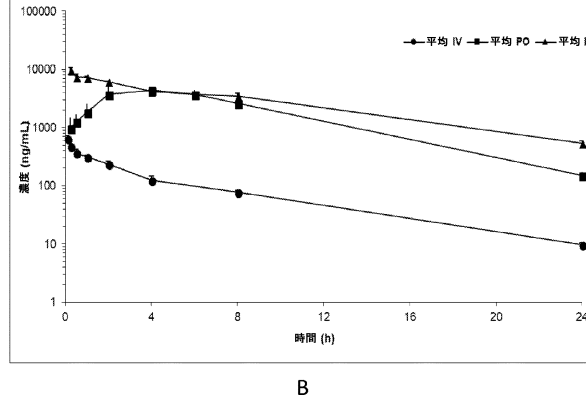
【図 3】



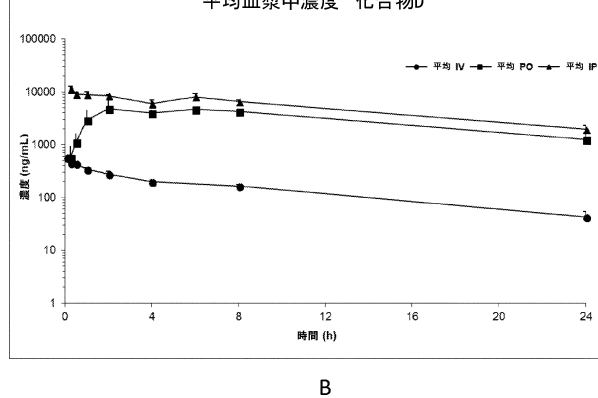
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

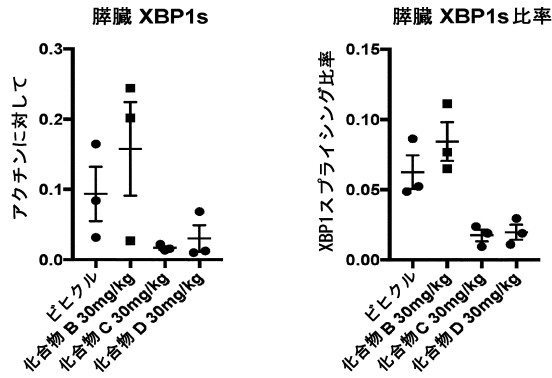
20

30

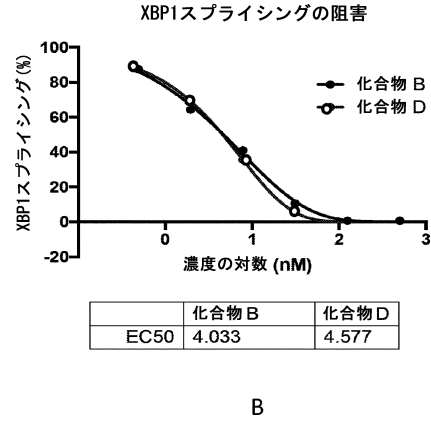
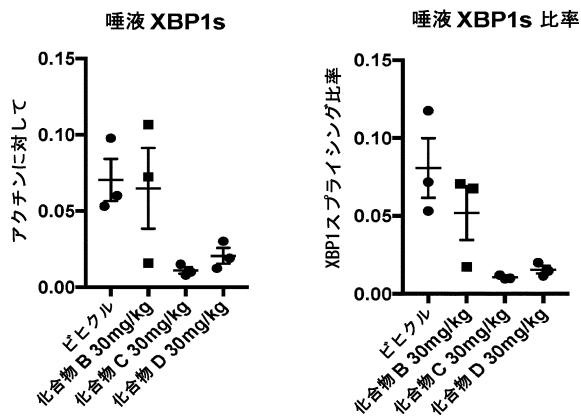
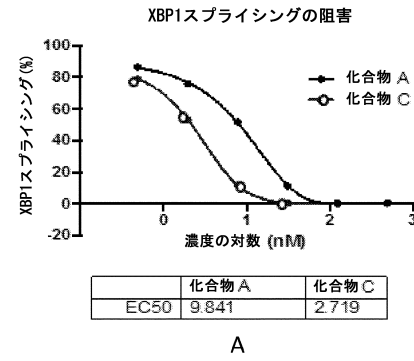
40

50

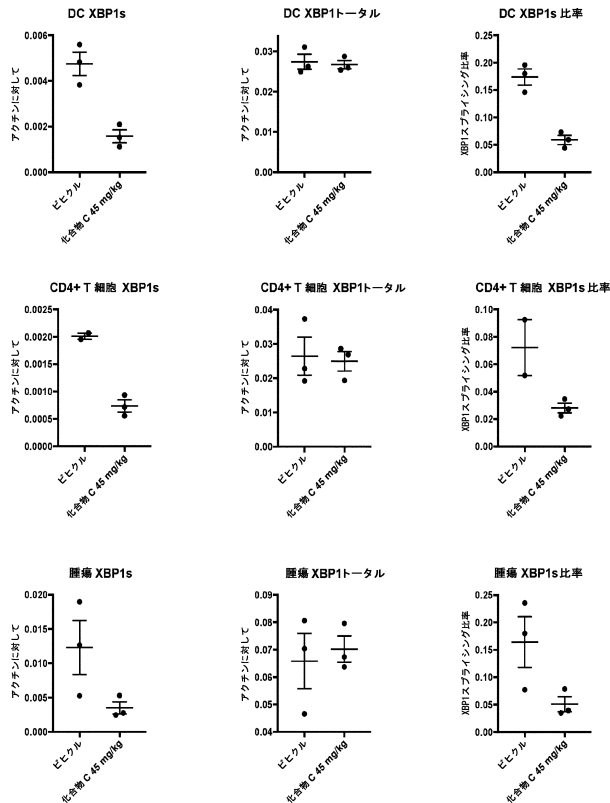
【図 5】



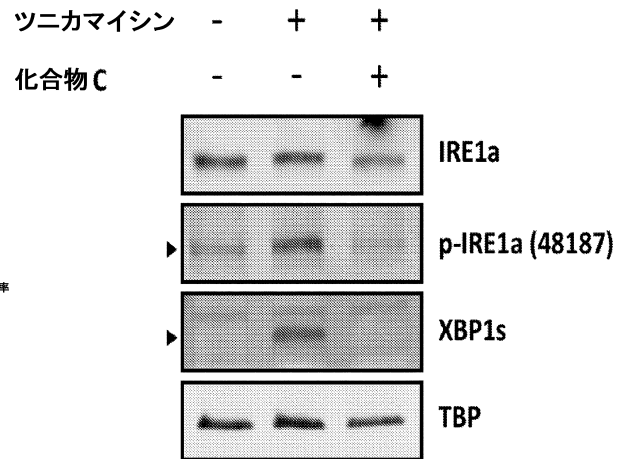
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

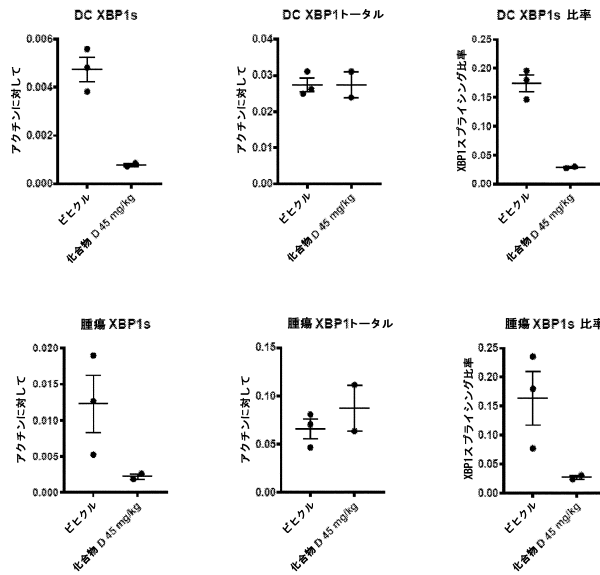
20

30

40

50

【図 9】



10

【配列表】

0007535335000001.xml

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 417/04 (2006.01)
C 0 7 D 413/04 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

C 0 7 D 417/04
C 0 7 D 413/04
A 6 1 P 43/00 1 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ヴァッカ ジョセフ ピー.

アメリカ合衆国 1 0 0 1 6 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト トゥウェンティナインス
ストリート 4 3 0 スイート 1 0 0 5

(72)発明者 リ ダンス

アメリカ合衆国 1 0 0 1 6 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト トゥウェンティナインス
ストリート 4 3 0 スイート 1 0 0 5

(72)発明者 ベティゴール サラ

アメリカ合衆国 1 0 0 1 6 ニューヨーク州 ニューヨーク イースト トゥウェンティナインス
ストリート 4 3 0 スイート 1 0 0 5

審査官 松澤 優子

(56)参考文献 特許第 7 1 2 6 0 8 4 (J P, B 2)

特表 2 0 1 5 - 5 3 2 2 8 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 5 2 1 1 7 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

C a p l u s / R E G I S T R Y (S T N)