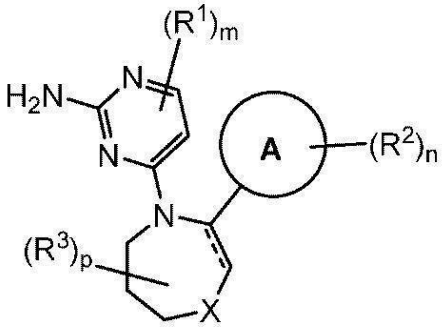
【公報種別】特許法第１７条の２の規定による補正の掲載
【部門区分】第３部門第２区分
【発行日】令和4年4月13日(2022.4.13)

【国際公開番号】WO2019/209759
【公表番号】特表2021-522242(P2021-522242A)
【公表日】令和3年8月30日(2021.8.30)
【出願番号】特願2020-559394(P2020-559394)
【国際特許分類】
C07D413/04(2006.01)
A61P 35/00(2006.01)
A61P 43/00(2006.01)
A61K 31/553(2006.01)
C07D403/04(2006.01)
A61K 31/55(2006.01)
C07D413/14(2006.01)
A61K 31/551(2006.01)
C07D417/10(2006.01)
C07D491/107(2006.01)
C07D491/048(2006.01)
C07D417/14(2006.01)
C07D487/04(2006.01)
【ＦＩ】
Ｃ０７Ｄ４１３/０４ ＣＳＰ
Ａ６１Ｐ ３５/００
Ａ６１Ｐ ４３/００ １１１
Ａ６１Ｋ ３１/５５３
Ｃ０７Ｄ４０３/０４
Ａ６１Ｋ ３１/５５
Ｃ０７Ｄ４１３/１４
Ａ６１Ｋ ３１/５５１
Ｃ０７Ｄ４１７/１０
Ｃ０７Ｄ４９１/１０７
Ｃ０７Ｄ４９１/０４８
Ｃ０７Ｄ４１７/１４
Ｃ０７Ｄ４８７/０４ １４４

【手続補正書】
【提出日】令和4年4月5日(2022.4.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ’：

【化３４１】

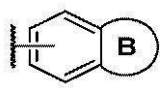


Ｉ’

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、
環Ａは、フェニル、５～７員の飽和または部分不飽和の炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する８～１２員の飽和または部分不飽和の二環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロ芳香環；または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員の二環式ヘテロ芳香環から選択される環であり；
各Ｒ^{1}は独立して、水素であるか、または１～６個のハロゲンによって必要に応じて置換されたＣ$_{1～3}$脂肪族であるか；または
２個のＲ^{1}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、５～８員の部分不飽和の縮合炭素環式環を形成し；
Ｒ^{2}の各々は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－ＮＲ$_{2}$、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－ＮＲＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）Ｒ$_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{2}$、またはＲであるか；または
２個のＲ^{2}基は、必要に応じて一緒になって、＝Ｏを形成するか；または
２個のＲ^{2}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～２個のヘテロ原子を有する３～８員の飽和スピロ環式環を形成し；
各Ｒ^{3}は独立して、水素、－ＯＨ、またはＣ$_{1～3}$脂肪族であるか；または
２個のＲ^{3}基は、必要に応じて一緒になって、＝Ｏを形成するか；または
２個のＲ^{3}基は、必要に応じて一緒になって、＝ＣＨ$_{2}$を形成するか；または
２個のＲ^{3}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～２個のヘテロ原子を有する３～８員の飽和スピロ環式環を形成するか；または
２個のＲ^{3}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～２個のヘテロ原子を有する５～８員の飽和架橋二環式環を形成し；
各Ｒは独立して、水素であるか、あるいはＣ$_{1～6}$脂肪族、３～８員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和スピロ二環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和もしくは部分不飽和の縮合二環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～８員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員の単環式ヘテロ芳香環から選択される、必要に応じて置換された基であるか；または
同じ窒素上の２個のＲ基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、前記窒

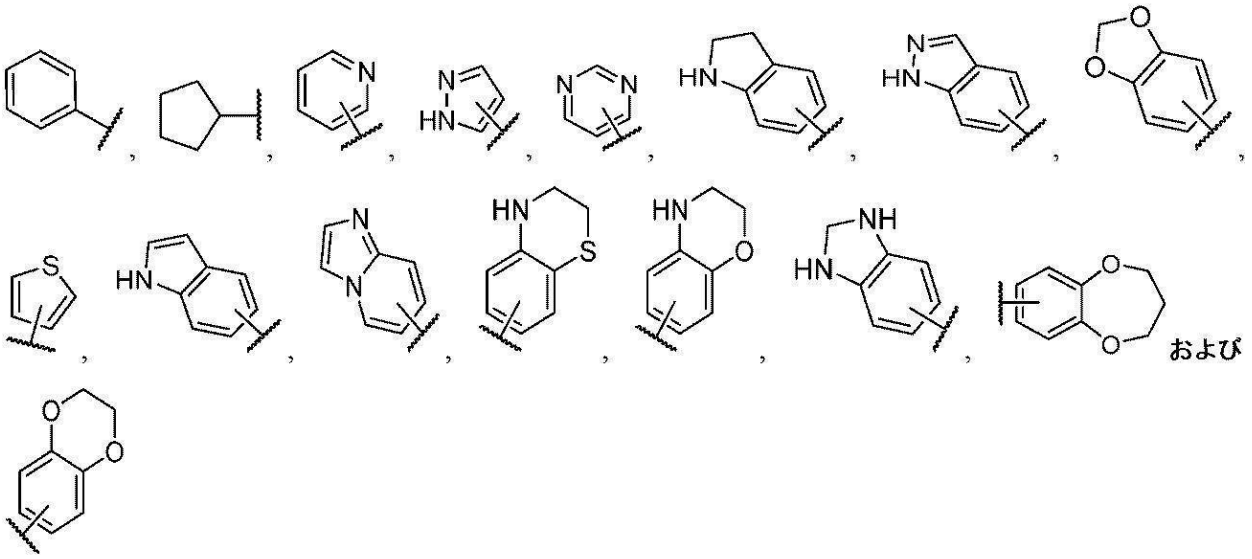
素に加えて、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、１～２個のオキソ基で必要に応じて置換された４～７員の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；
【化３４２】

は、単結合または二重結合であり；
Ｘは、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｒ））－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｒ^3）－、または－Ｃ（Ｒ^3）$_2$－であり；
ｍは、０、１、または２であり；
ｎは、０、１、２、３、４または５であり；
ｐは、０、１、または２である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２】
環Ａが、フェニルである、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３】
環Ａが、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する８～１２員の飽和または部分不飽和の二環式複素環式環である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４】
環Ａが、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員の二環式ヘテロ芳香環である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５】
環Ａが、
【化３４３】



であり、
環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～７員の部分不飽和の複素環式環であるか、または環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロ芳香環である、請求項１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項６】
環Ａが、

【化３４４】



から選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項７】

Ｒ１の少なくとも１個が、Ｃ１～３脂肪族である、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項８】

Ｒ１の少なくとも１個が、－ＣＨ３である、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項９】

Ｒ１の少なくとも１個が、ピリミジンの６位に結合している、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

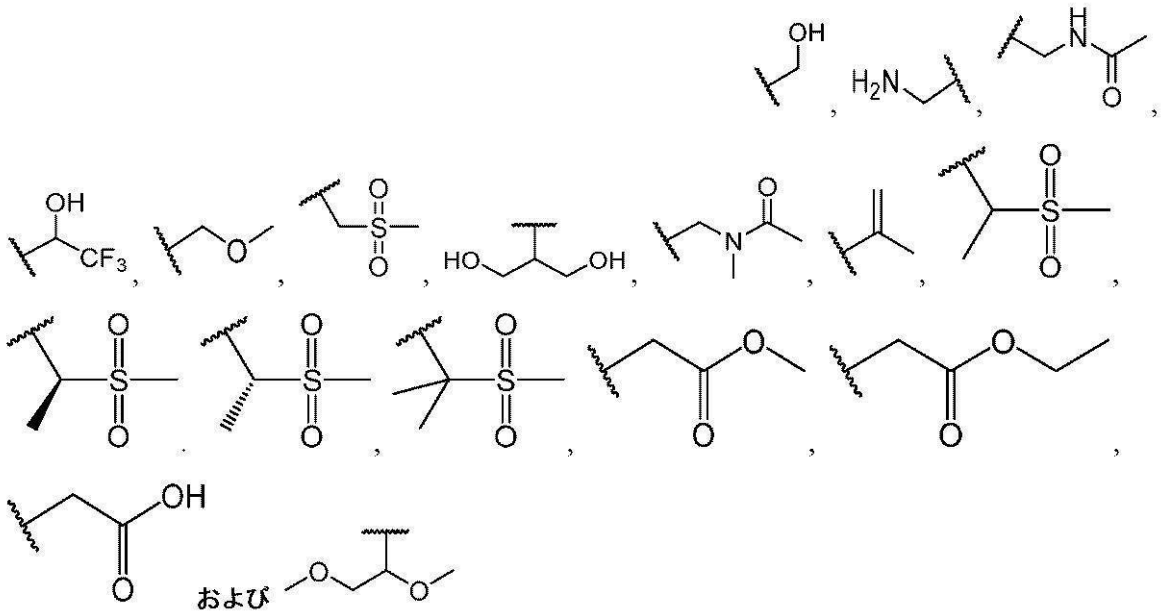
【請求項１０】

Ｒ２の少なくとも１個が、ハロゲン、－ＯＨ、ＮＨ２、－ＯＣＨ３、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ３、－Ｓ（Ｏ）２ＣＨ３、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ２ＣＨ３、－ＣＯ２Ｃ２Ｈ５、または－Ｎ（ＣＨ３）Ｃ（Ｏ）ＣＨ３によって１～４回必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族である、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１１】

Ｒ２の少なくとも１個が、－ＣＨ３、－ＣＦ３、－ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ≡ＣＨ、

【化３４５】



から選択される、請求項１０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１２】

Ｒ２の少なくとも１個が、３～６員の飽和単環式炭素環式環である、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１３】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３４６】



である、請求項１２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

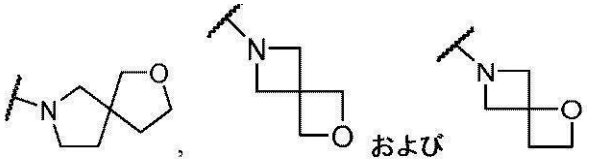
【請求項１４】

Ｒ２の少なくとも１個が、窒素または酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和スピロ二環式複素環式環である、請求項１～１３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１５】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３４７】



から選択される、請求項１４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

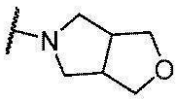
【請求項１６】

Ｒ２の少なくとも１個が、窒素または酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和縮合二環式複素環式環である、請求項１～１５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１７】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３４８】

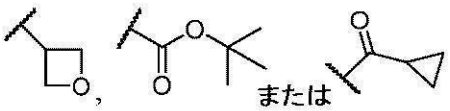


である、請求項１６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１８】

Ｒ２の少なくとも１個が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＨ３、－ＯＣＨ３、＝Ｏ、

【化３４９】

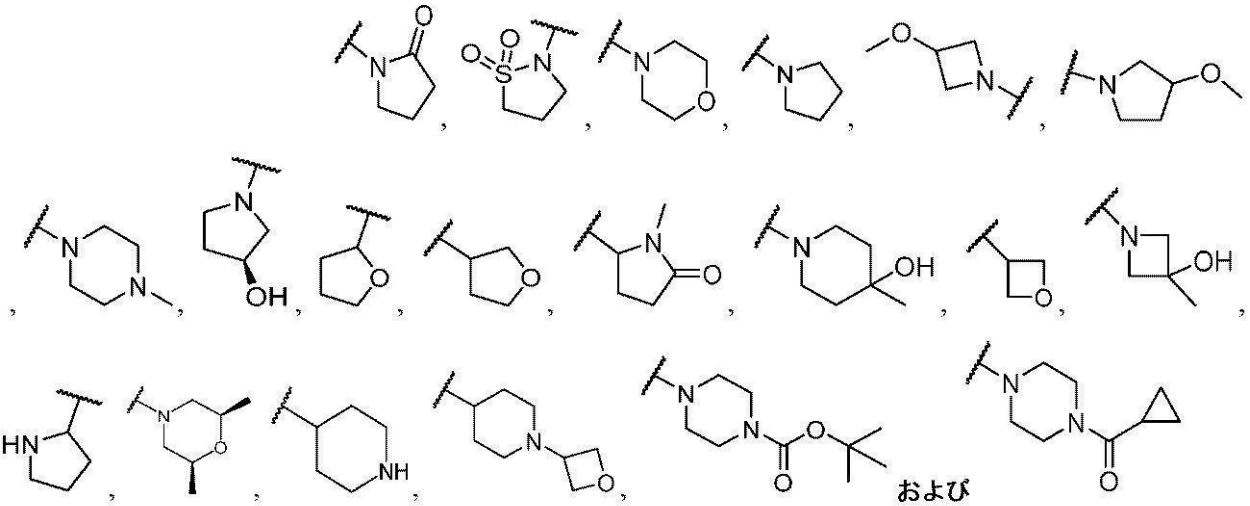


によって１～４回必要に応じて置換された、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環である、請求項１～１７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項１９】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３５０】



から選択される、請求項１８に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

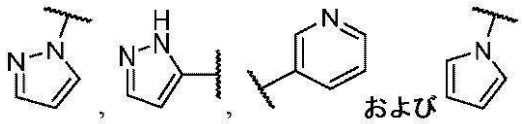
【請求項２０】

Ｒ２の少なくとも１個が、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～６員の単環式ヘテロ芳香環である、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２１】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３５１】

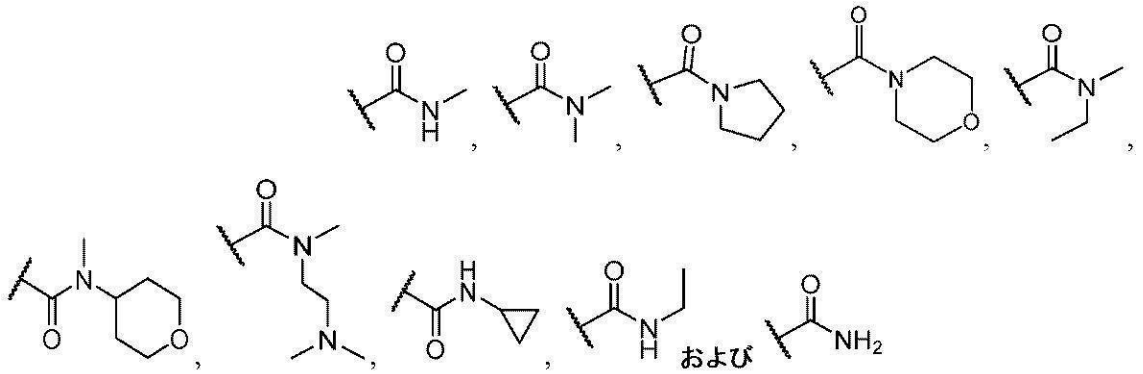


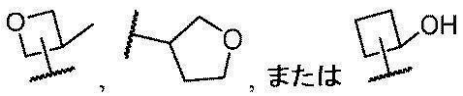
から選択される、請求項２０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項２２】

Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、ここでＲは、水素またはＣ１～６脂肪

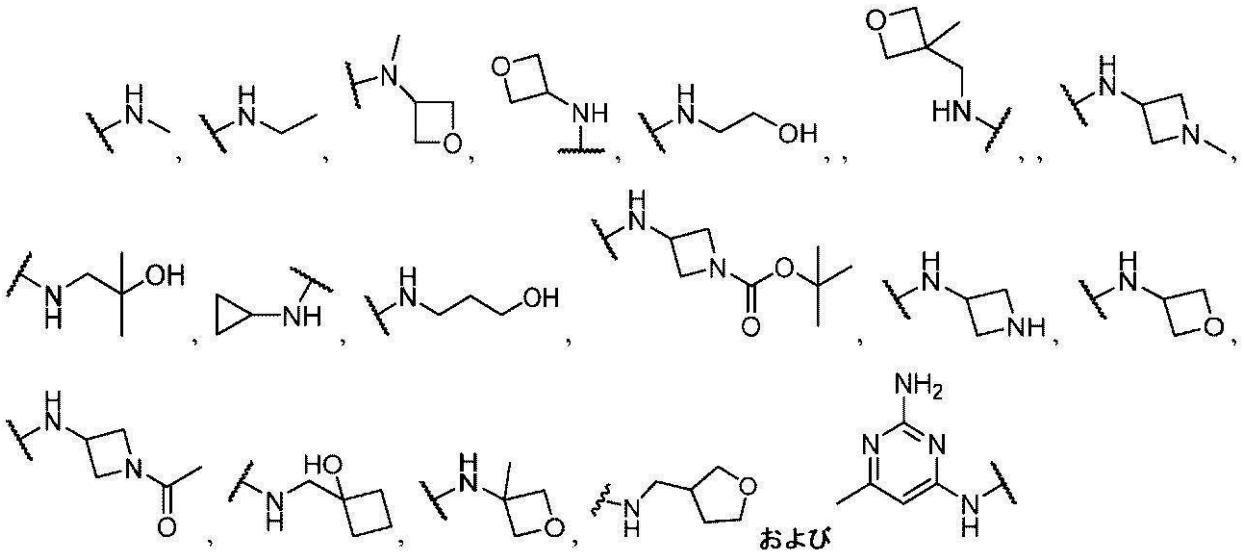
族である、請求項１～２１のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２３】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、
【化３５２】


である、請求項２２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２４】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２であり、ここでＲの各々は独立して、水素、－Ｎ（ＣＨ３）２によって必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族、非置換の３～６員の飽和単環式炭素環式環、または窒素もしくは酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換の４～６員の飽和単環式複素環式環であるか、あるいは２個のＲは、それらの間にある原子と一緒になって、窒素に加えて、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和および非置換の環を形成する、請求項１～２３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２５】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３５３】


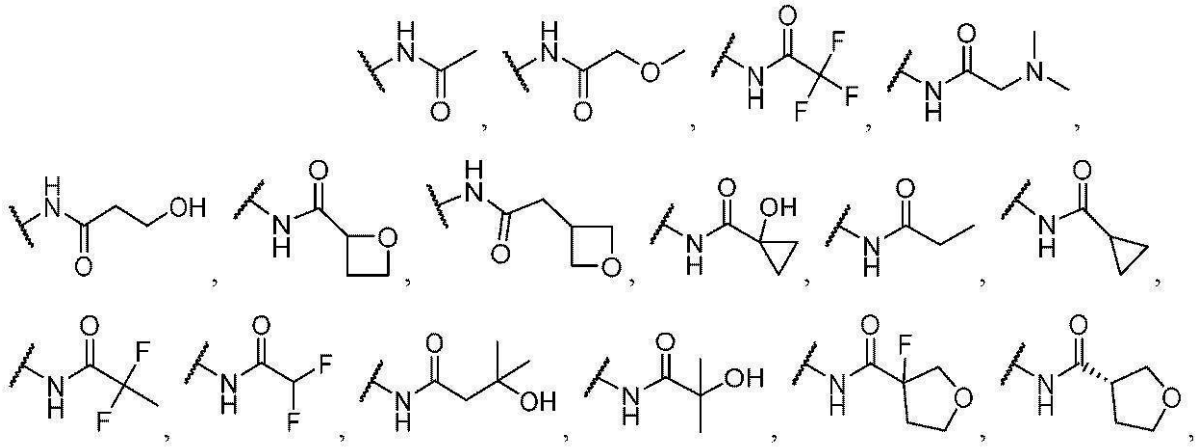
から選択される、請求項２４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２６】
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＮＲ２であり、ここでＲの各々は独立して、
水素；
－ＯＨ、
【化３５４】


によって１～２回必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族；
非置換の３～６員の飽和単環式炭素環式環；
ＣＨ３、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ３）３、もしくは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３によって１～２回必要に応じて置換された、窒素もしくは酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環；または
－ＣＨ３もしくは－ＮＨ２によって１～２回必要に応じて置換された、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する６員の単環式ヘテロ芳香環である、

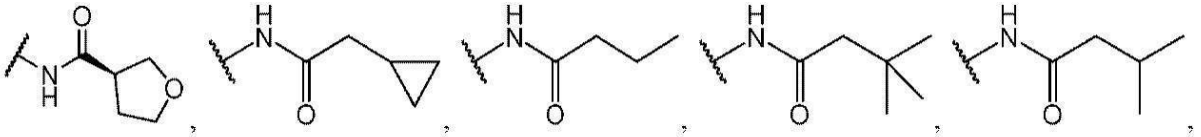
請求項１～２５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２７】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３５５】

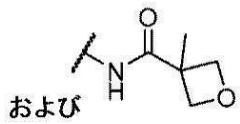


から選択される、請求項２６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２８】
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒであり、ここでＲは、ハロゲン、－ＯＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、もしくは－ＯＨによって１～３回必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族、ハロゲンもしくは－ＯＨによって１～２回必要に応じて置換された３～６員の飽和単環式炭素環式環、またはハロゲン、－ＯＨ、もしくは－ＣＨ３によって１～２回必要に応じて置換された、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環である、請求項１～２７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項２９】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３５６－１】



【化３５６－２】





および

から選択される、請求項２８に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

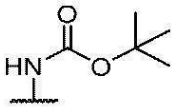
【請求項３０】

Ｒ２の少なくとも１個が、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、請求項１～２９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３１】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３５７】



である、請求項３０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

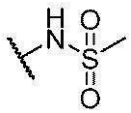
【請求項３２】

Ｒ２の少なくとも１個が、－ＮＨＳ（Ｏ）２Ｒであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３３】

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３５８】



である、請求項３２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

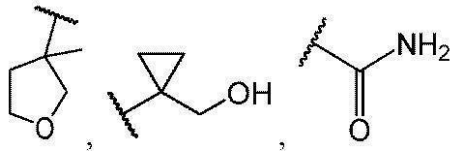
【請求項３４】

Ｒ２の少なくとも１個が、－ＯＲであり、ここでＲは、

水素；

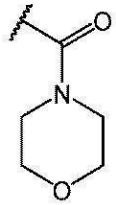
ハロゲン、－ＯＨ、

【化３５９】



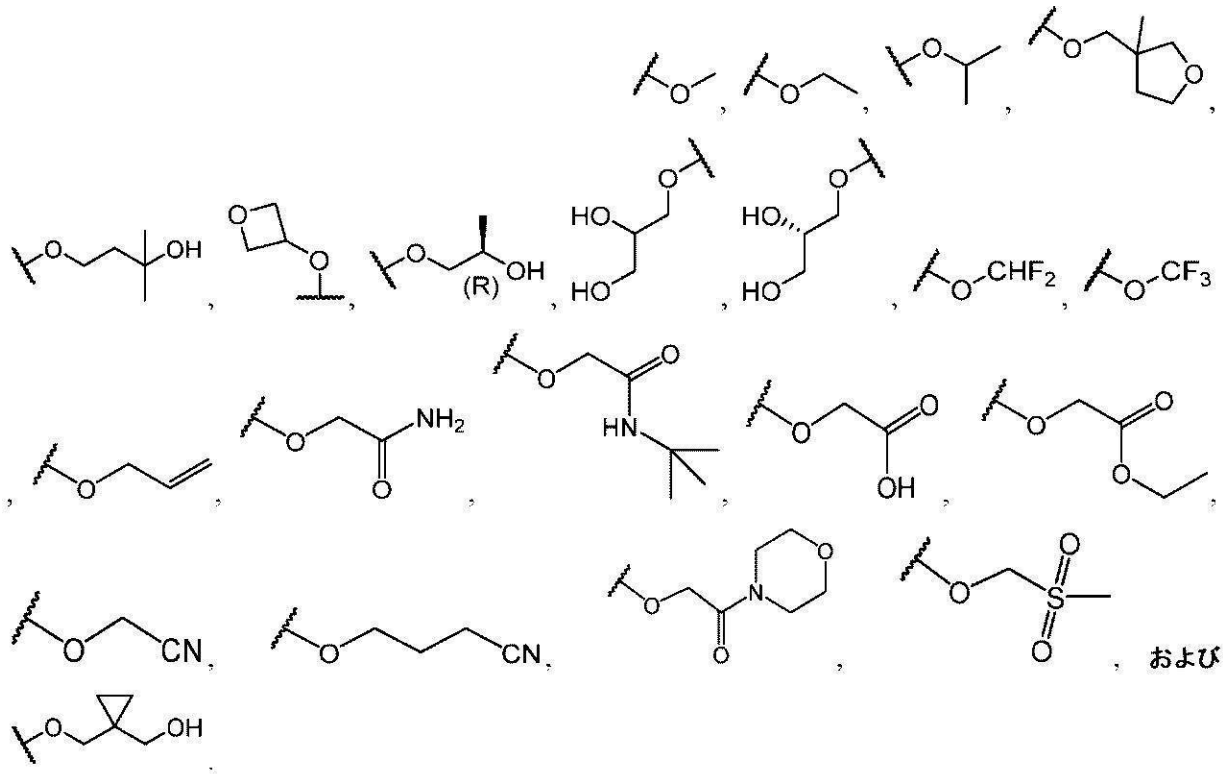
、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣ１～４脂肪族、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ１～４脂肪族、－ＣＮ、－ＳＯ２Ｃ１～４脂肪族、もしくは

【化３６０】



によって必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族；または
窒素もしくは酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環
である、請求項１～３３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

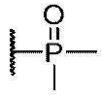
【請求項３５】
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＯＨ、－Ｏ－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、
【化３６１】



から選択される、請求項３４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３６】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｐ（Ｏ）Ｒ２であり、ここでＲの各々は独立して、非置換Ｃ１～６脂肪族である、請求項１～３５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項３７】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６２】



である、請求項３６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

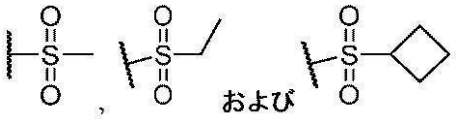
【請求項３８】
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＳＲであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、請求項１～３７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項３９】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６３】



である、請求項３８に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４０】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）Ｒであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、請求項１～３９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４１】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６４】



である、請求項３９に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４２】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）２Ｒであり、Ｒは、非置換Ｃ１～６脂肪族または３～６員の飽和単環式炭素環式環である、請求項１～４１のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４３】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６５】



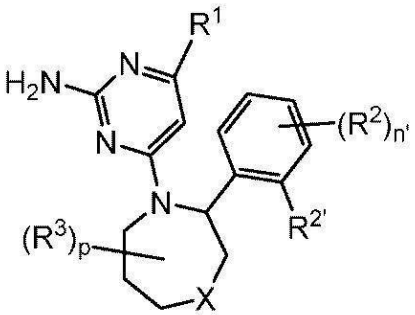
から選択される、請求項４２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４４】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、請求項１～４３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４５】
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６６】



である、請求項４４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４６】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２である、請求項１～４５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４７】
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ２である、請求項４６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項４８】
Ｒ３の少なくとも１個が、Ｃ１～３脂肪族である、請求項１～４７のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項４９】
Ｘが、－Ｏ－である、請求項１～４８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５０】
ｍが、１である、請求項１～４９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５１】
ｐが、０である、請求項１～５０のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５２】
ｎが、１、２、３、４、または５である、請求項１～５１のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５３】
【化３６７】

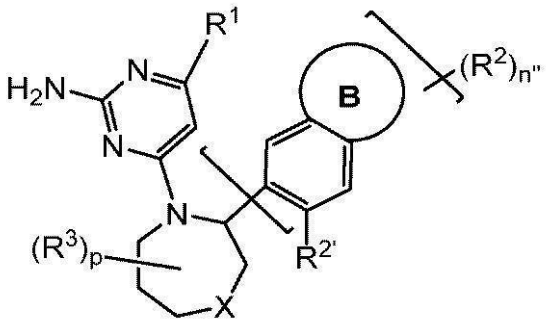
が、単結合である、請求項１～５２のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５４】
式ＶＩＩ
【化３６８】



VII

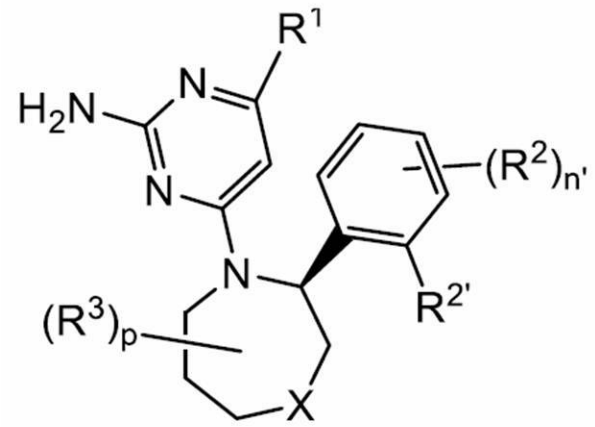
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、
ｎ’は、１または２であり、
Ｒ２’は、ハロゲンまたは－ＯＣ１～３脂肪族である、
請求項１～５３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５５】
式ＶＩＩＩ

【化３６９】



VIII

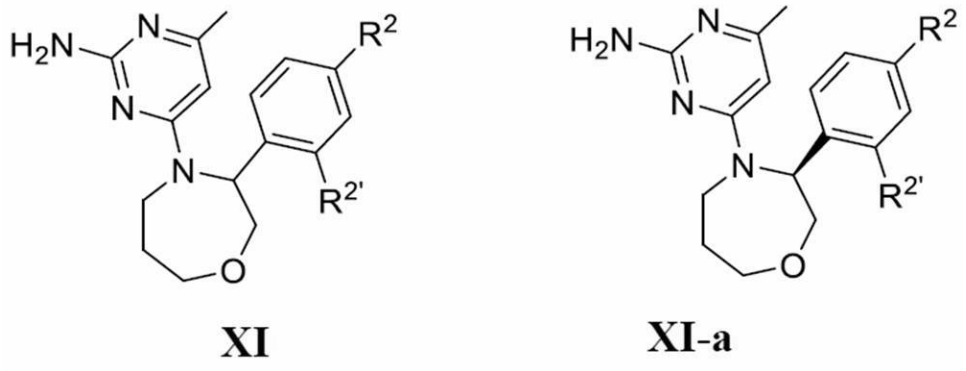
の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、
環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～７員の部分不飽和の複素環式環であるか、または環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロ芳香環であり；
ｎ’’は、０、１、２、３、または４であり；
Ｒ２’は、ハロゲンまたは－ＯＣ１～３脂肪族である、
請求項１～５３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５６】
Ｒ２’が、ハロゲンまたは－ＯＣ１～３脂肪族である、請求項５４もしくは５５に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５７】
Ｒ２’が、Ｃｌである、請求項５４～５６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５８】
Ｒ２’が、－ＯＣＨ３である、請求項５４～５６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項５９】
前記化合物が、式ＶＩＩ－ａ
【化３７０】



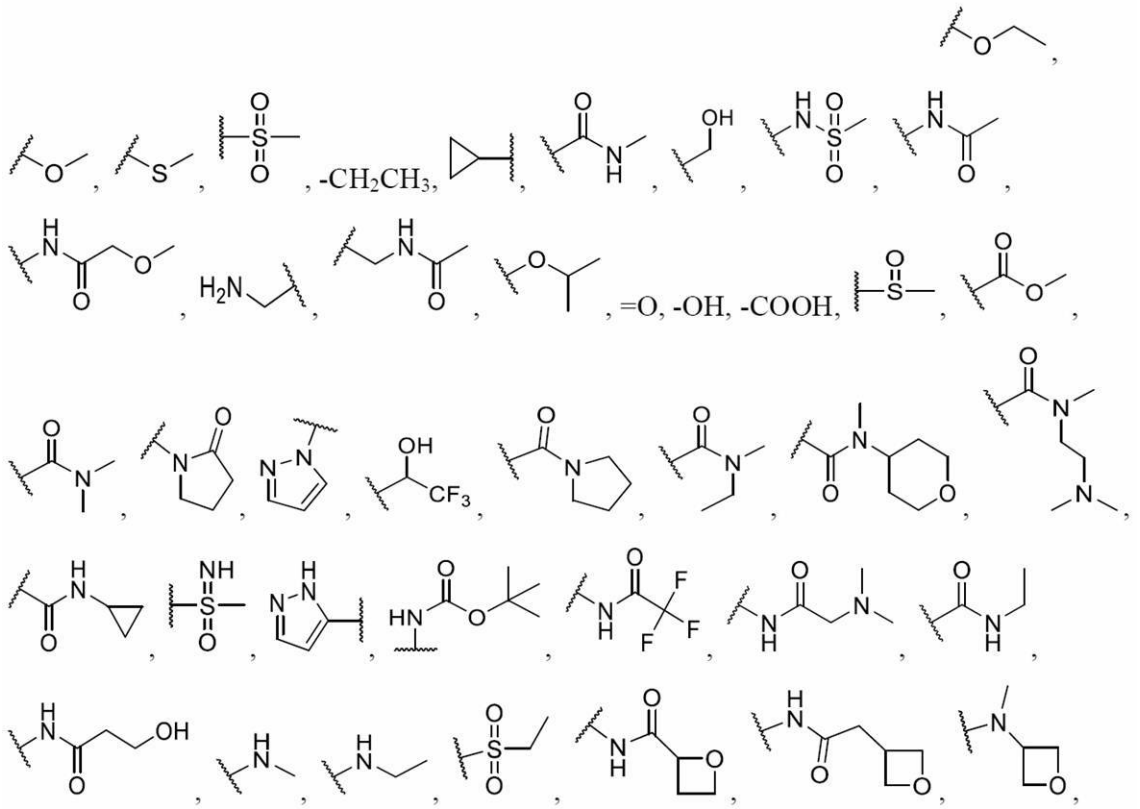
VII-a

のものであり、式中、
Ｒ２’はＣｌである、
請求項５４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

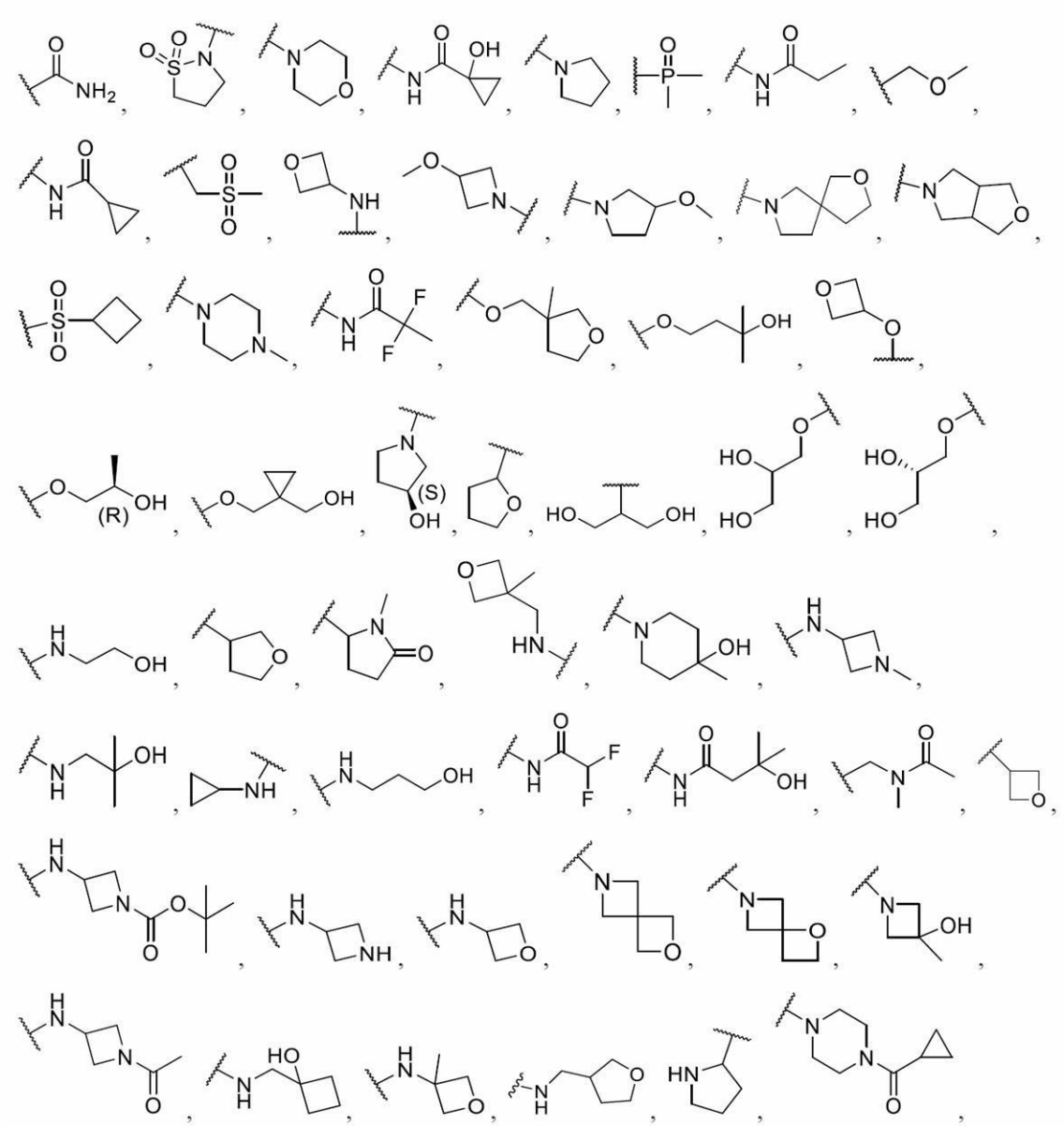
【請求項６０】
前記化合物が、式ＸＩまたはＸＩ－ａ
【化３７１】



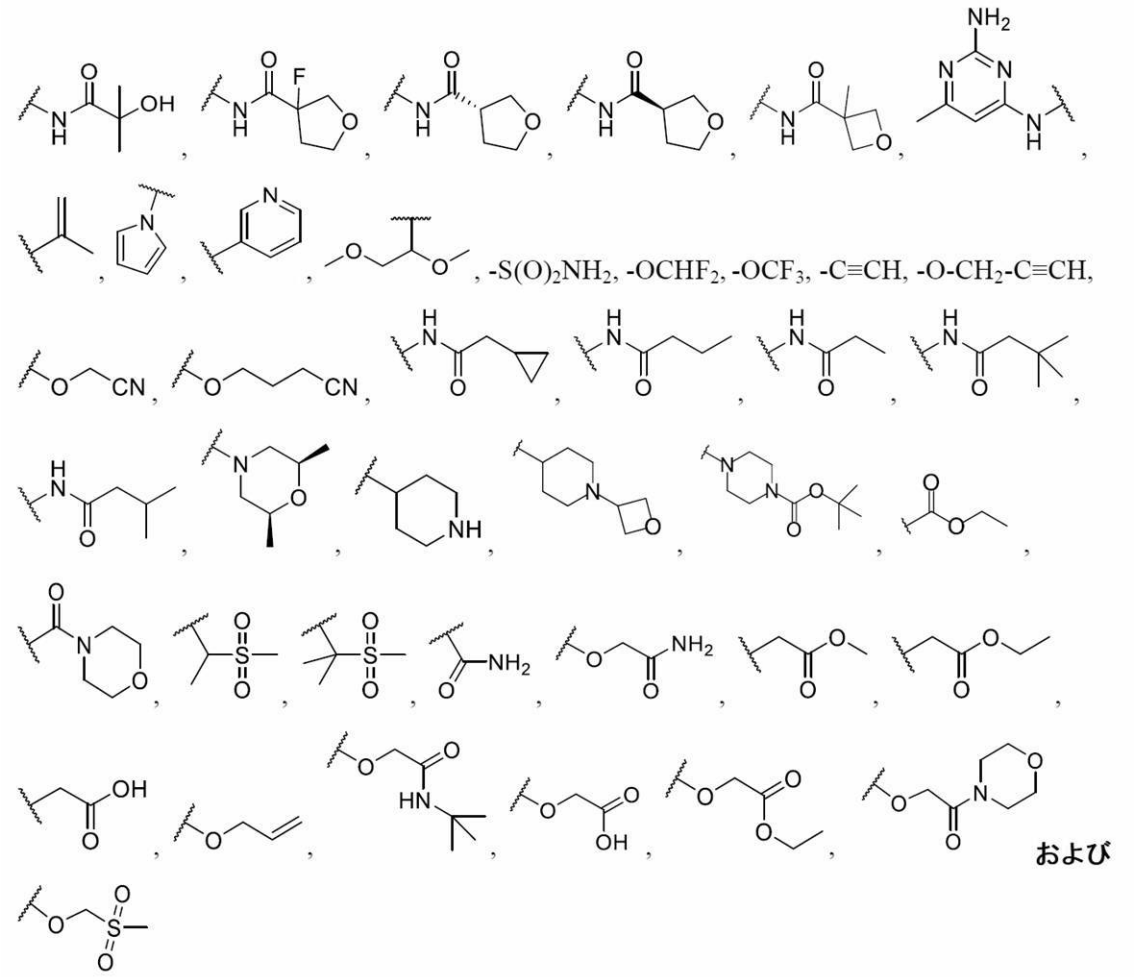
のものであり、式中、
Ｒ２’は、ハロゲンである、
請求項１～５３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
【請求項６１】
Ｒ２’はＣｌであり、
Ｒ２は独立して、ハロゲン、－ＮＨ２、－ＣＨ３、－ＣＦ３、
【化３７２－１】



【化３７２－２】



【化３７２－３】



からなる群から選択される、請求項６０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

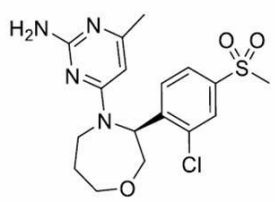
【請求項６２】

前記化合物が、表１、２、および２Ａに示される化合物から選択される、請求項１～６１のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

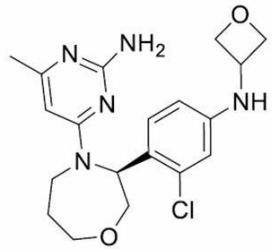
【請求項６３】

前記化合物が、

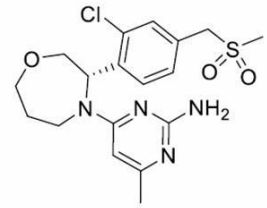
【化３７３－１】



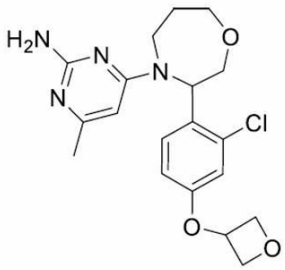
I-68,



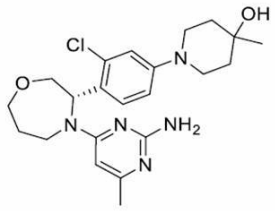
I-215,



I-224,

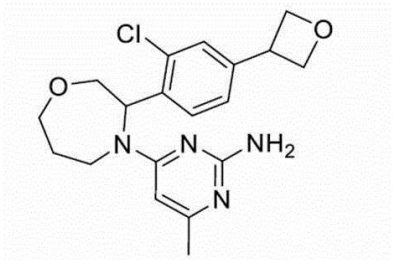


I-231,

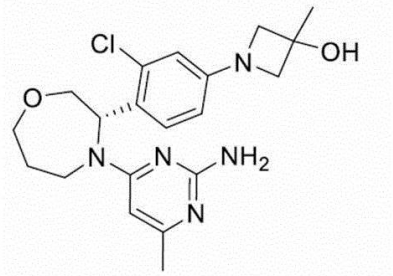


I-242,

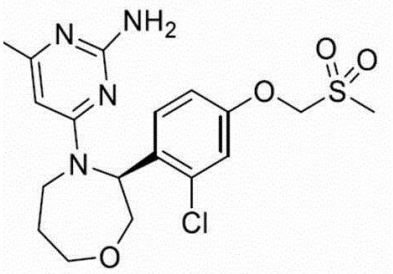
【化３７３－２】



I-255,

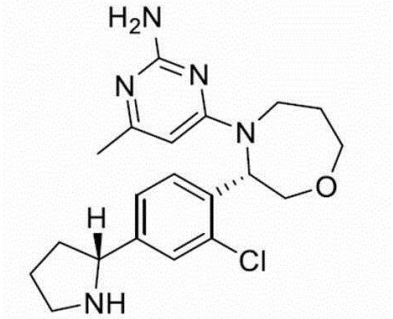


I-261,



D-1,

および



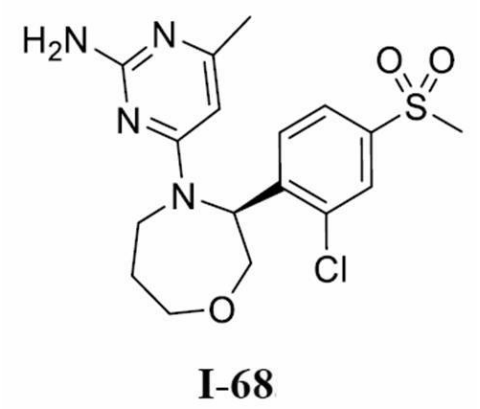
D-90

の化合物から選択される、請求項６２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項６４】

前記化合物が

【化３７４】



I-68

である、請求項６２または６３に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

【請求項６５】

請求項１～６４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、医薬組成物。

【請求項６６】

細胞増殖性障害を処置する方法における使用のための、請求項１～６４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項６７】

前記方法が、Ｗｏｌｆｒａｍｉｎ（ＷＦＳ１）発現レベルを決定するステップをさらに含む、請求項６６に記載の組成物。

【請求項６８】

前記細胞増殖性障害が、がんである、請求項６６または６７に記載の組成物。

【請求項６９】

前記細胞増殖性障害が、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、骨髄腫、肝細胞癌（ＨＣＣ）、乳がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、膵臓がん、腎細胞癌、および黒色腫から選択される、請求項６６～６８のいずれか１項に記載の組成物。

【請求項７０】

ＥＲストレスの誘導のための、請求項１～６４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項７１】

小胞体ストレス応答（ＵＰＲ）の誘導のための、請求項１～６４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【請求項７２】

Ｗｏｌｆｒａｍｉｎ（ＷＦＳ１）として公知の推定Ｃａ２＋チャネルを介した小胞体（ＥＲ）からのカルシウム放出の誘導のための、請求項１～６４のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩を含む組成物。

【手続補正２】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】０００４

【補正方法】変更

【補正の内容】

【０００４】

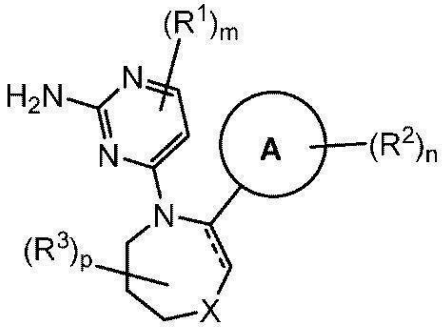
本発明の化合物およびその薬学的に受容可能な組成物は、本明細書に記載される通り、様々な増殖性障害（例えば、がん）を処置するために有用である。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目１）

式Ｉ’：

【化３４１】



Ｉ’

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、

環Ａは、フェニル、５～７員の飽和または部分不飽和の炭素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する８～１２員の飽和または部分不飽和の二環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロ芳香環；または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員の二環式ヘテロ芳香環から選択される環であり；

各Ｒ^{1}は独立して、水素であるか、または１～６個のハロゲンによって必要に応じて置換されたＣ$_{1～3}$脂肪族であるか；または

２個のＲ^{1}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、５～８員の部分不飽和の縮合炭素環式環を形成し；

Ｒ^{2}の各々は独立して、水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{2}$、－ＮＲ$_{2}$、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲ、－ＮＲＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－ＯＲ、－Ｐ（Ｏ）Ｒ$_{2}$、－ＳＲ、－Ｓ（Ｏ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ、－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒ、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ$_{2}$、またはＲであるか；または

２個のＲ^{2}基は、必要に応じて一緒になって、＝Ｏを形成するか；または

２個のＲ^{2}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～２個のヘテロ原子を有する３～８員の飽和スピロ環式環を形成し；

各Ｒ^{3}は独立して、水素、－ＯＨ、またはＣ$_{1～3}$脂肪族であるか；または

２個のＲ^{3}基は、必要に応じて一緒になって、＝Ｏを形成するか；または

２個のＲ^{3}基は、必要に応じて一緒になって、＝ＣＨ$_{2}$を形成するか；または

２個のＲ^{3}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～２個のヘテロ原子を有する３～８員の飽和スピロ環式環を形成するか；または

２個のＲ^{3}基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～２個のヘテロ原子を有する５～８員の飽和架橋二環式環を形成し；

各Ｒは独立して、水素であるか、あるいはＣ$_{1～6}$脂肪族、３～８員の飽和もしくは部分不飽和の単環式炭素環式環、フェニル、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和スピロ二環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和もしくは部分不飽和の縮合二環式複素環式環、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～８員の飽和もしくは部分不飽和の単環式複素環式環、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員の単環式ヘテロ芳香環から選択される、必要に応じて置換された基であるか；または

同じ窒素上の２個のＲ基は、それらの間にある原子と必要に応じて一緒になって、前記

窒素に加えて、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する、１～２個のオキソ基で必要に応じて置換された４～７員の飽和、部分不飽和、またはヘテロアリール環を形成し；

【化３４２】

は、単結合または二重結合であり；

Ｘは、－Ｏ－、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｎ（Ｓ（Ｏ）$_2$（Ｒ））－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－Ｓ（Ｏ）$_2$－、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（Ｒ^3）－、または－Ｃ（Ｒ^3）$_2$－であり；

ｍは、０、１、または２であり；

ｎは、０、１、２、３、４または５であり；

ｐは、０、１、または２である、化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目２）

環Ａが、フェニルである、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目３）

環Ａが、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する８～１２員の飽和または部分不飽和の二環式複素環式環である、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

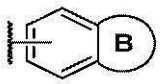
（項目４）

環Ａが、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～５個のヘテロ原子を有する８～１０員の二環式ヘテロ芳香環である、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目５）

環Ａが、

【化３４３】



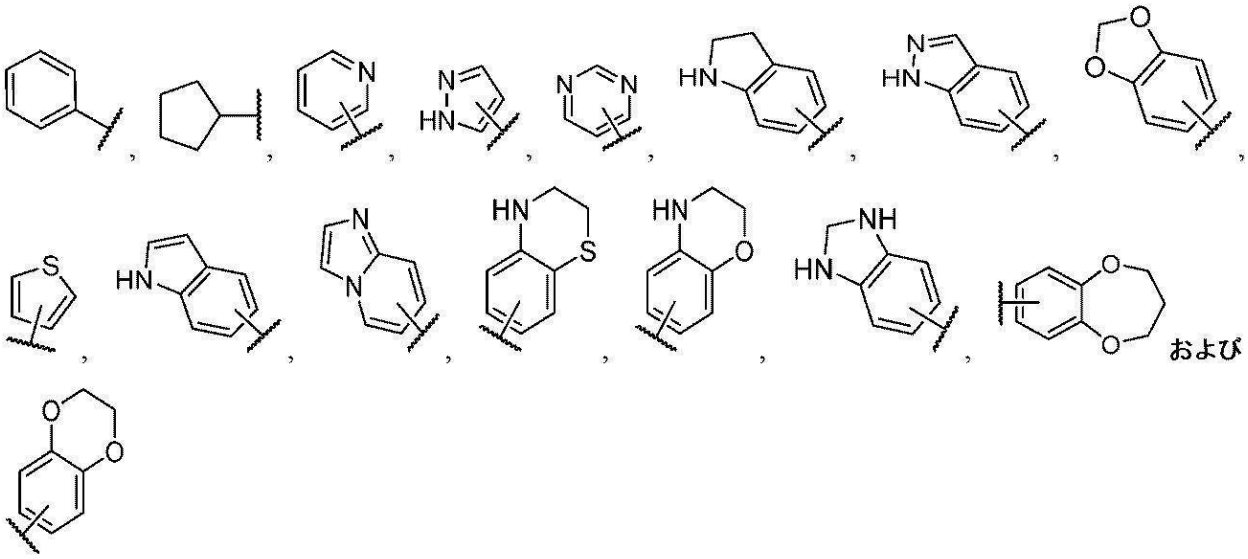
であり、

環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～７員の部分不飽和の複素環式環であるか、または環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロ芳香環である、項目１に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目６）

環Ａが、

【化３４４】



から選択される、項目１～５のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目７）

Ｒ^{1}の少なくとも１個が、Ｃ$_{1～3}$脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目８）

Ｒ^{1}の少なくとも１個が、－ＣＨ$_{3}$である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目９）

Ｒ^{1}の少なくとも１個が、ピリミジンの６位に結合している、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

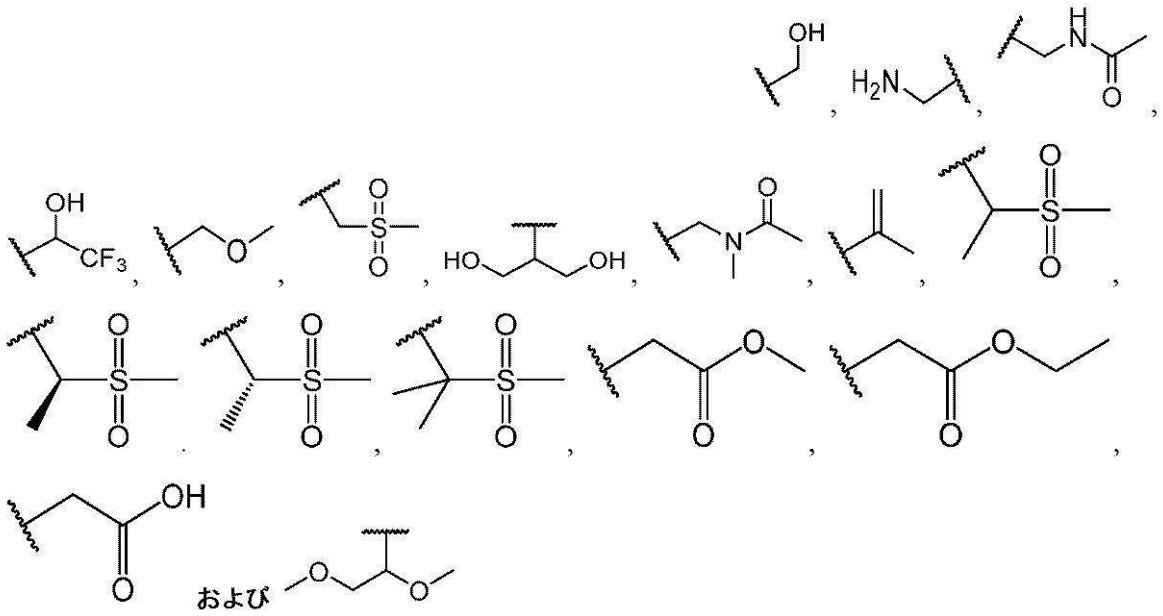
（項目１０）

Ｒ^{2}の少なくとも１個が、ハロゲン、－ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、－ＯＣＨ$_{3}$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯＯＨ、－ＣＯ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{2}$Ｈ$_{5}$、または－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_{3}$によって１～４回必要に応じて置換されたＣ$_{1～6}$脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１１）

Ｒ^{2}の少なくとも１個が、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－Ｃ≡ＣＨ、

【化３４５】



から選択される、項目１０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１２）

R^2の少なくとも１個が、３～６員の飽和単環式炭素環式環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１３）

R^2の少なくとも１個が、

【化３４６】



である、項目１２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

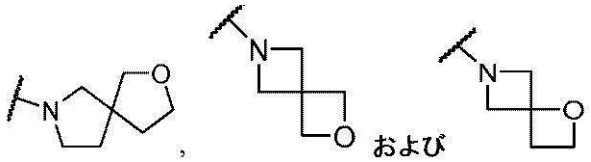
（項目１４）

R^2の少なくとも１個が、窒素または酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和スピロ二環式複素環式環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１５）

R^2の少なくとも１個が、

【化３４７】



から選択される、項目１４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

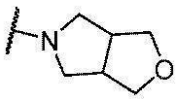
（項目１６）

R^2の少なくとも１個が、窒素または酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する７～１０員の飽和縮合二環式複素環式環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１７）

R^2の少なくとも１個が、

【化３４８】

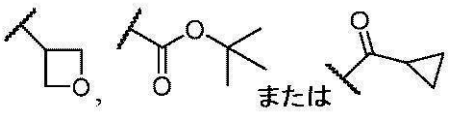


である、項目１６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１８）

Ｒ２の少なくとも１個が、ハロゲン、－ＯＨ、－ＣＨ３、－ＯＣＨ３、＝Ｏ、

【化３４９】

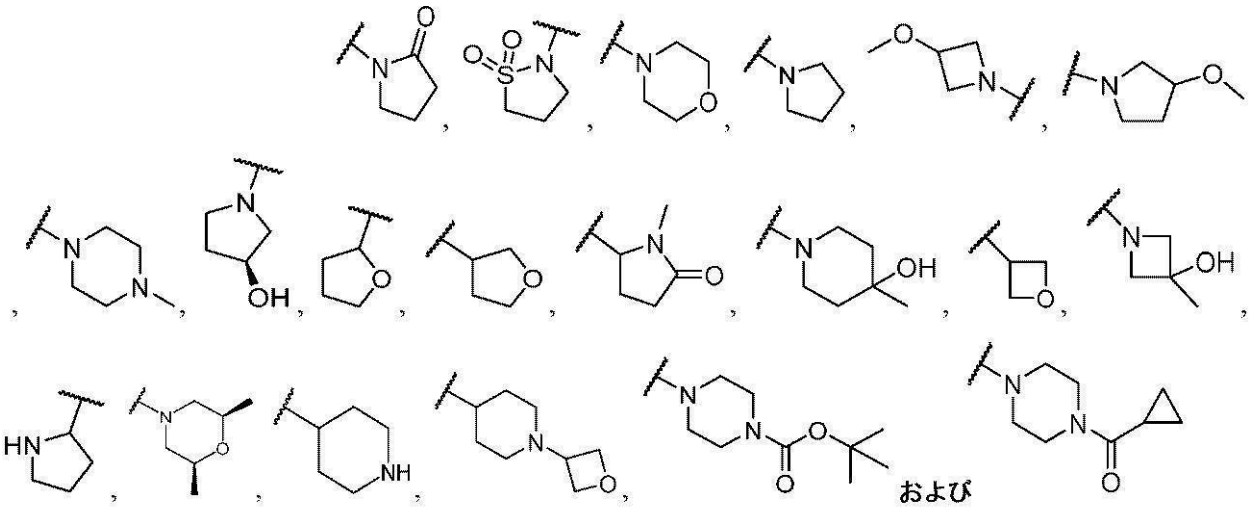


によって１～４回必要に応じて置換された、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目１９）

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３５０】



から選択される、項目１８に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

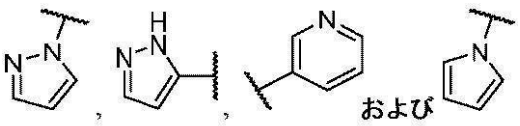
（項目２０）

Ｒ２の少なくとも１個が、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～６員の単環式ヘテロ芳香環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目２１）

Ｒ２の少なくとも１個が、

【化３５１】



から選択される、項目２０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

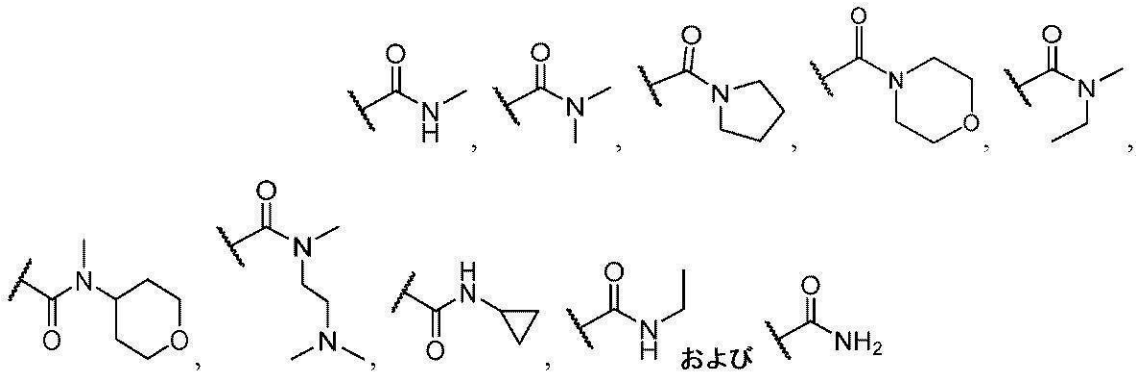
（項目２２）

Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、ここでＲは、水素またはＣ１～６脂

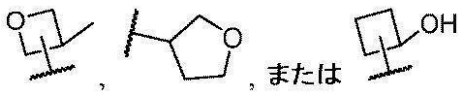
肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目２３）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ、
【化３５２】



である、項目２２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目２４）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ２であり、ここでＲの各々は独立して、水素、－Ｎ（ＣＨ３）２によって必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族、非置換の３～６員の飽和単環式炭素環式環、または窒素もしくは酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する非置換の４～６員の飽和単環式複素環式環であるか、あるいは２個のＲは、それらの間にある原子と一緒になって、窒素に加えて、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される０～３個のヘテロ原子を有する４～７員の飽和および非置換の環を形成する、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目２５）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３５３】

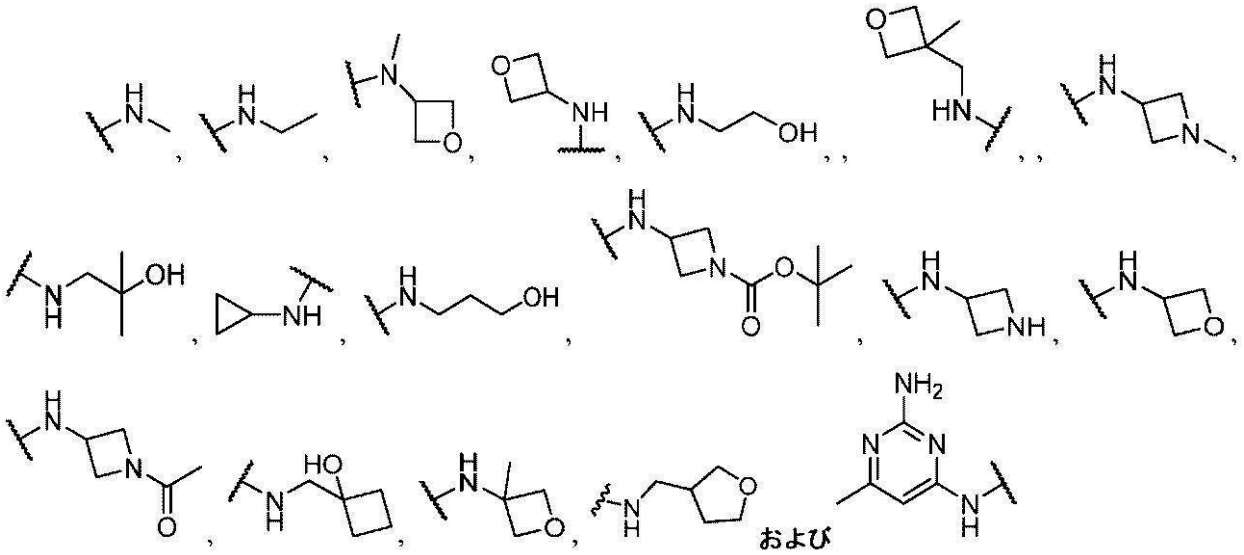


から選択される、項目２４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目２６）
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＮＲ２であり、ここでＲの各々は独立して、
水素；
－ＯＨ、
【化３５４】

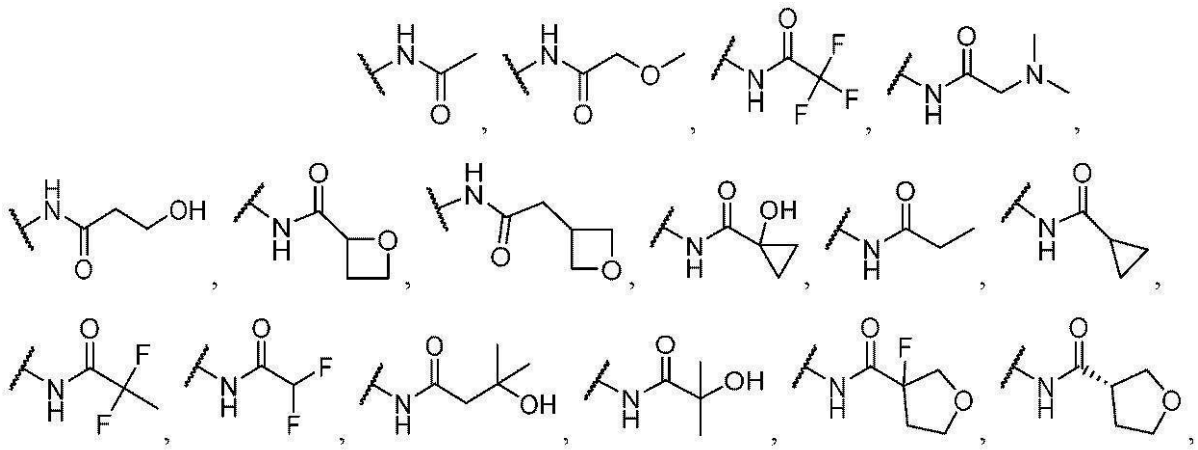


によって１～２回必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族；
非置換の３～６員の飽和単環式炭素環式環；
ＣＨ３、－ＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ（ＣＨ３）３、もしくは－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３によって１～２回必要に応じて置換された、窒素もしくは酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環；または
－ＣＨ３もしくは－ＮＨ２によって１～２回必要に応じて置換された、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する６員の単環式ヘテロ芳香環である、
前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

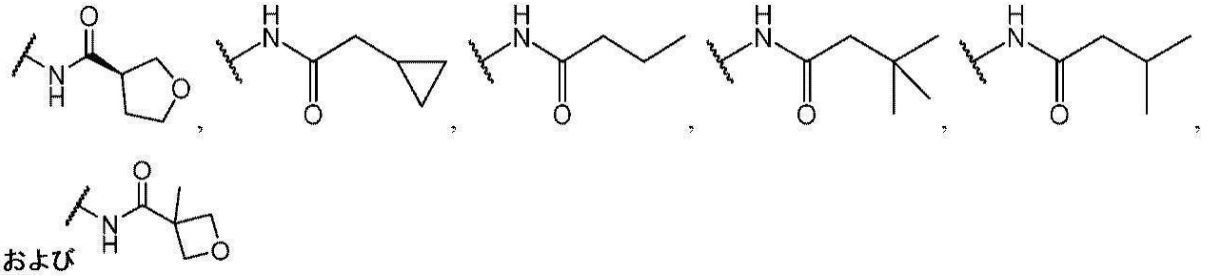
（項目２７）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３５５】



から選択される、項目２６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目２８）
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｒであり、ここでＲは、ハロゲン、－ＯＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、もしくは－ＯＨによって１～３回必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族、ハロゲンもしくは－ＯＨによって１～２回必要に応じて置換された３～６員の飽和単環式炭素環式環、またはハロゲン、－ＯＨ、もしくは－ＣＨ３によって１～２回必要に応じて置換された、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目２９）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３５６－１】



【化３５６－２】



および

から選択される、項目２８に記載の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩。

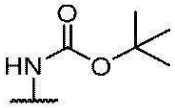
（項目３０）

R^2の少なくとも１個が、－ＮＨＣ（Ｏ）ＯＲであり、ここでＲは、非置換Ｃ$_{1～6}$脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目３１）

R^2の少なくとも１個が、

【化３５７】



である、項目３０に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

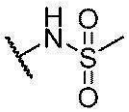
（項目３２）

R^2の少なくとも１個が、－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｒであり、ここでＲは、非置換Ｃ$_{1～6}$脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

（項目３３）

R^2の少なくとも１個が、

【化３５８】



である、項目３２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。

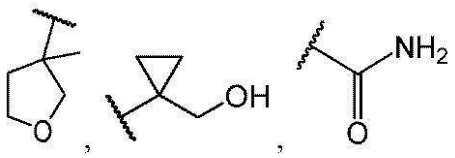
（項目３４）

R^2の少なくとも１個が、－ＯＲであり、ここでＲは、

水素；

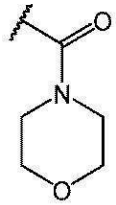
ハロゲン、－ＯＨ、

【化３５９】

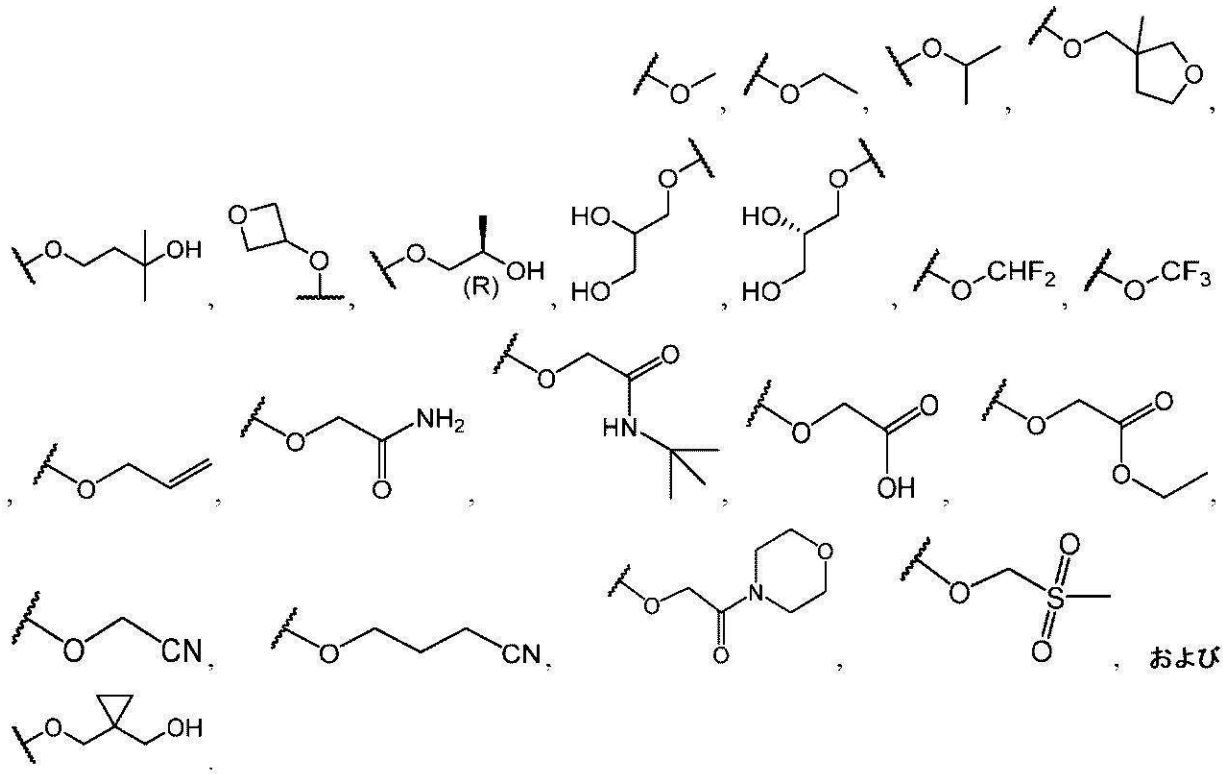


、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＣ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＯＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＯＣ$_{1～4}$脂肪族、－ＣＮ、－ＳＯ$_2$Ｃ$_{1～4}$脂肪族、もしくは

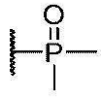
【化３６０】



によって必要に応じて置換されたＣ１～６脂肪族；または
窒素もしくは酸素から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する４～６員の飽和単環式複素環式環
である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目３５）
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＯＨ、－Ｏ－ＣＨ２－Ｃ≡ＣＨ、
【化３６１】



から選択される、項目３４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目３６）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｐ（Ｏ）Ｒ２であり、ここでＲの各々は独立して、非置換Ｃ１～６脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目３７）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６２】



である、項目３６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目３８）

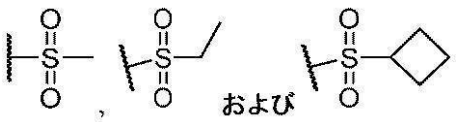
Ｒ２の少なくとも１個が、－ＳＲであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目３９）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６３】



である、項目３８に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４０）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）Ｒであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４１）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６４】



である、項目３９に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４２）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）２Ｒであり、Ｒは、非置換Ｃ１～６脂肪族または３～６員の飽和単環式炭素環式環である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４３）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６５】



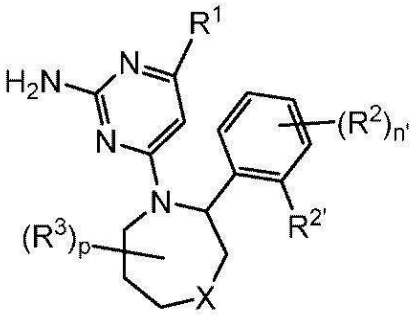
から選択される、項目４２に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４４）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）（ＮＨ）Ｒであり、ここでＲは、非置換Ｃ１～６脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４５）
Ｒ２の少なくとも１個が、
【化３６６】



である、項目４４に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４６）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）２ＮＲ２である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４７）
Ｒ２の少なくとも１個が、－Ｓ（Ｏ）２ＮＨ２である、項目４６に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４８）

Ｒ３の少なくとも１個が、Ｃ１～３脂肪族である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目４９）
Ｘが、－Ｏ－である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５０）
ｍが、１である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５１）
ｐが、０である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５２）
ｎが、１、２、３、４、または５である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５３）
【化３６７】

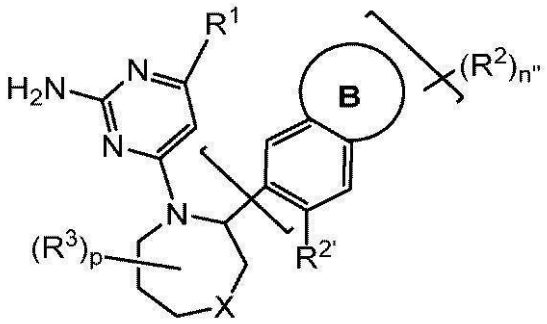
が、単結合である、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５４）
式ＶＩＩ
【化３６８】



VII

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、
ｎ’は、１または２であり、
Ｒ２’は、ハロゲンまたは－ＯＣ１～３脂肪族である、
前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５５）
式ＶＩＩＩ

【化３６９】



VIII

の化合物またはその薬学的に受容可能な塩であって、式中、
環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する５～７員の部分不飽和の複素環式環であるか、または環Ｂは、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する５～６員のヘテロ芳香環であり；
ｎ’’は、０、１、２、３、または４であり；
Ｒ２’は、ハロゲンまたは－ＯＣ１～３脂肪族である、
項目１～５３のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５６）
Ｒ２’が、ハロゲンまたは－ＯＣ１～３脂肪族である、項目５４もしくは５５に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５７）
Ｒ２’が、Ｃｌである、項目５４～５６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５８）
Ｒ２’が、－ＯＣＨ３である、項目５４～５６のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目５９）
表１、２、および２Ａに示される化合物から選択される、前記項目のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。
（項目６０）
項目１～５９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩、および薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、またはビヒクルを含む、医薬組成物。
（項目６１）
患者における細胞増殖性障害を処置するための方法であって、前記患者に項目１～５９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩またはその医薬組成物を投与するステップを含む、方法。
（項目６２）
Ｗｏｌｆｒａｍｉｎ（ＷＦＳ１）発現レベルを決定するステップをさらに含む、項目６１に記載の方法。
（項目６３）
前記細胞増殖性障害が、がんである、項目６１または６２に記載の方法。
（項目６４）
前記細胞増殖性障害が、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、骨髄腫、肝細胞癌（ＨＣＣ）、乳がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、食道がん、膵臓がん、腎細胞癌、および黒色腫から選択される、項目６１～６３のいずれか１項に記載の方法。
（項目６５）
ＥＲストレスの誘導をそれを必要とする患者において行うための方法であって、前記患

者に、項目１～５９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩またはその医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

（項目６６）

小胞体ストレス応答（ＵＰＲ）の誘導をそれを必要とする患者において行うための方法であって、前記患者に、項目１～５９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩またはその医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

（項目６７）

Ｗｏｌｆｒａｍｉｎ（ＷＦＳ１）として公知の推定Ca^{2+}チャネルを介して小胞体（ＥＲ）からカルシウムの放出をそれを必要とする患者において引き起こすための方法であって、前記患者に、項目１～５９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩またはその医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

（項目６８）

細胞増殖性障害の処置において使用するための、項目１～５９のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に受容可能な塩。