

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7541594号
(P7541594)

(45)発行日 令和6年8月28日(2024.8.28)

(24)登録日 令和6年8月20日(2024.8.20)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4985(2006.01)	A 6 1 K	31/4985
A 6 1 K	31/53 (2006.01)	A 6 1 K	31/53
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	37/02
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
請求項の数 79 外国語出願 (全378頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2023-36727(P2023-36727)	(73)特許権者	505193450
(22)出願日	令和5年3月9日(2023.3.9)		インサイト・コーポレイション
(62)分割の表示	特願2020-521911(P2020-521911)の分割		INCYTE CORPORATION
原出願日	平成30年10月17日(2018.10.17)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(65)公開番号	特開2023-85290(P2023-85290A)		ウィルミントン、オーガスティン・カッ
(43)公開日	令和5年6月20日(2023.6.20)	(74)代理人	トーフ1801番
審査請求日	令和5年4月5日(2023.4.5)		100106518
(31)優先権主張番号	62/574,057	(74)代理人	弁理士 松谷 道子
(32)優先日	平成29年10月18日(2017.10.18)		100156144
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	弁理士 落合 康
(31)優先権主張番号	62/608,897		ブレント・ダウティ
(32)優先日	平成29年12月21日(2017.12.21)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(33)優先権主張国・地域又は機関			ウィルミントン、オーガスティン・カッ
最終頁に続く			トーフ1801番、インサイト・コー
			ポレイション
		最終頁に続く	

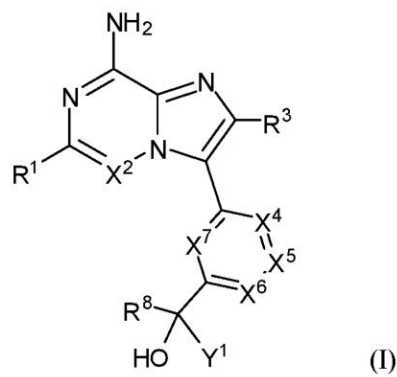
(54)【発明の名称】 P I 3 K - γ 阻害剤としての三級ヒドロキシ基で置換された縮合イミダゾール誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

P I 3 K γ キナーゼの活性を阻害するための医薬であって、式 (I) :

【化1】



[式中、

- X² は、N または C R² であり、
- X⁴ は、N または C R⁴ であり、
- X⁵ は、N または C R⁵ であり、
- X⁶ は、N または C R⁶ であり、

X^7 は、Nまたは CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、FまたはClから選択され、前記ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、4、5、6、7、または8つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、 CD_3 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ (ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-

、5～10員ヘテロアリールーC₁～6アルキルー、4～10員ヘテロシクロアルキルーC₁～6アルキルー、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、SF₅、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂、及びS(O)₂NR^aR^a(ここで、R⁸の前記C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリールーC₁～6アルキルー、C₃～10シクロアルキルーC₁～6アルキルー、5～10員ヘテロアリールーC₁～6アルキルー、及び4～10員ヘテロシクロアルキルーC₁～6アルキルーは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

10

または、任意の2つのR⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリール基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Rⁱは、独立して、H、CN、OH、C₁～4アルキル、及びC₁～4アルコキシから選択され、

20

各Y²は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、シアノーC₁～6アルキル、HO-C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシーC₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、スルファニル、C₁～6アルキルスルファニル、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

30

各R^aは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリールーC₁～6アルキルー、C₃～10シクロアルキルーC₁～6アルキルー、5～10員ヘテロアリールーC₁～6アルキルー、及び4～10員ヘテロシクロアルキルーC₁～6アルキルー(ここで、R^aの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリールーC₁～6アルキルー、C₃～10シクロアルキルーC₁～6アルキルー、5～10員ヘテロアリールーC₁～6アルキルー、及び4～10員ヘテロシクロアルキルーC₁～6アルキルーは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

40

各R^bは、独立して、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリールーC₁～6アルキルー、C₃～10シクロアルキルーC₁～6アルキルー、5～10員ヘテロアリールーC₁～6アルキルー、4～10員ヘテロシクロアルキルーC₁～6アルキルー、CN、NO₂、OR^c、SR^c、NHOR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、O

50

$C(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 R^b の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^kR^k$ 、 $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ 、 $B(OR^k)_2$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ （ここで、 R^9 の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^c の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

または、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 O

10

20

30

40

50

$C(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ （ここで、 R^d の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^e の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 $NHOR^g$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $C(=NR^i)R^g$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ 、 $NR^gS(O)R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^gR^g$ 、 $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ 、 $B(OR^g)_2$ 、及び $S(O)_2NR^gR^g$ （ここで、 R^f の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^g は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^g の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、

10

20

30

40

50

2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、シアノ-C₁~6アルキル、HO-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、スルファニル、C₁~6アルキルスルファニル、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル(ここで、 R^k の前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂、及びS(O)₂NR^mR^m(ここで、 R^q の前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル(ここで、 R^m の前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アル

10

20

30

40

50

キル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、 NO_2 、 OR^o 、 SR^o 、 $NHOR^o$ 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $C(=NR^i)R^o$ 、 $C(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ 、 $NR^oS(O)R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、及び $S(O)_2NR^oR^o$ (ここで、 R^n の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

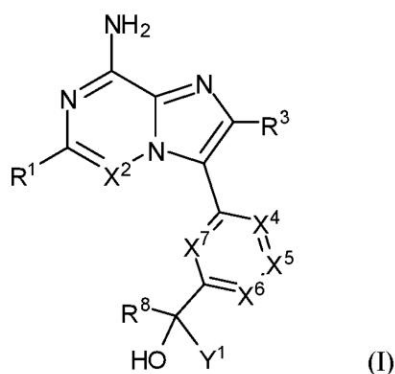
各 R^o は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル (ここで、 R^o の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択される]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記医薬。

【請求項2】

患者の疾患または障害を処置するための医薬であって、前記疾患または障害が、PI3K γ キナーゼの異常な発現または活性に関連し、式(I)：

【化2】



【式中、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

10

20

30

40

50

X^4 は、Nまたは CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、Nまたは CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、FまたはClから選択され、前記ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、4、5、6、7、または8つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、 CD_3 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$

10

20

30

40

50

アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^8 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリール基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され、

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 R^b の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^9 は、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^kR^k$ 、 $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ 、 $B(OR^k)_2$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ （ここで、 R^9 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

30

各 R^c は、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

40

または、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^d は、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アル

50

キル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ （ここで、 R^d の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^e は、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 R^e の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^f は、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 $NHOR^g$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $C(=NR^i)R^g$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ 、 $NR^gS(O)R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^gR^g$ 、 $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ 、 $B(OR^g)_2$ 、及び $S(O)_2NR^gR^g$ （ここで、 R^f の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

30

40

各 R^g は、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 R^g の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアル

50

キル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^h置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^hは、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、シアノ-C₁～6アルキル、HO-C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、スルファニル、C₁～6アルキルスルファニル、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各R^kは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール-C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル(ここで、R^kの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール-C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^qは、独立して、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール-C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂、及びS(O)₂NR^mR^m(ここで、R^qの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール-C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるRⁿ置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^mは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～7員ヘ

10

20

30

40

50

テロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^m の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^o 、 SR^o 、 $NHOR^o$ 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $C(=NR^i)R^o$ 、 $C(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ 、 $NR^oS(O)R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、及び $S(O)_2NR^oR^o$ (ここで、 R^n の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^o は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^o の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択される]

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記医薬。

【請求項3】

前記疾患または障害が、自己免疫疾患もしくは障害、がん、循環器疾患、または神経変性疾患である、請求項2に記載の医薬。

【請求項4】

前記疾患または障害が、肺癌、黒色腫、膵癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、結腸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌、精上皮腫、奇形癌腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、または肉腫である、請求項2に記載の医薬。

【請求項5】

前記肉腫が、アスキ腫瘍、ブドウ状肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性血管内皮腫、悪性シュワン細胞腫、骨肉腫、胞状軟部肉腫、管肉腫、葉状嚢肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、類腱腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、類上皮肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、血管外皮腫、血管肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、リンパ肉腫、悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、または未分化多形性肉腫である、請求項2に記載の医薬。

【請求項 6】

前記疾患または障害が、急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、多発性骨髄腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、皮膚T細胞性リンパ腫、大顆粒リンパ球性白血病、成熟（末梢性）T細胞腫瘍（PTCL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、またはリンパ芽球性リンパ腫である、請求項2に記載の医薬。

【請求項 7】

前記成熟（末梢性）T細胞腫瘍（PTCL）が、T細胞性前リンパ球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、菌状息肉症／セザリー症候群、未分化大細胞リンパ腫（T細胞型）、腸疾患型T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫である、請求項6に記載の医薬。

10

【請求項 8】

前記未分化大細胞リンパ腫（ALCL）が、全身性ALCLまたは原発性皮膚ALCLである、請求項6に記載の医薬。

【請求項 9】

前記疾患または障害が、バーキットリンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、マンツル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性辺縁帯リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、前リンパ球性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄線維症、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、脾臓周辺帯リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、形質細胞性白血病、髄外性形質細胞腫、くすぶり型骨髄腫（別称、無症候性骨髄腫）、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、請求項2に記載の医薬。

20

【請求項 10】

前記非ホジキンリンパ腫（NHL）が、再発NHL、難治性NHL、再発性濾胞性NHL、緩徐進行性NHL（iNHL）、または侵襲性NHL（aNHL）である、請求項9に記載の医薬。

【請求項 11】

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫が、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、請求項9に記載の医薬。

30

【請求項 12】

前記バーキットリンパ腫が、風土性バーキットリンパ腫、孤発性バーキットリンパ腫、またはバーキット様リンパ腫である、請求項9に記載の医薬。

【請求項 13】

前記疾患または障害が、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、脾炎、乾癬、アナフィラキシー、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、血栓症、髄膜炎、脳炎、糖尿病性網膜症、良性前立腺肥大、重症筋無力症、シェーグレン症候群、変形性関節症、再狭窄、または粥状動脈硬化である、請求項2に記載の医薬。

40

【請求項 14】

前記疾患または障害が、心肥大、心筋細胞機能不全、急性冠症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、血圧上昇、虚血、虚血再灌流、血管収縮、貧血、細菌感染、ウイルス感染、移植片拒絶、腎疾患、アナフィラキシーショック線維症、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、血管新生、敗血症、移植片対宿主病、同種移植もしくは異種移植、糸球体硬化症、進行性腎線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、天疱瘡、または膜性腎症である、請求項2に記載の医薬。

50

【請求項 15】

前記特発性血小板減少性紫斑病（ITP）が、再発ITPまたは難治性ITPである、請求項14に記載の医薬。

【請求項 16】

前記血管炎が、ベーチェット病、コーガン症候群、巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、高安動脈炎、バージャー病（閉塞性血栓血管炎）、中枢神経系血管炎、川崎病、結節性多発動脈炎、チャグ・ストラウス症候群、混合型クリオグロブリン血症血管炎（本態性またはC型肝炎ウイルス（HCV）誘導性）、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病（HSP）、過敏性血管炎、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、または抗好中球細胞質抗体関連（ANCA）全身性血管炎（AASV）である、請求項14に記載の医薬。

10

【請求項 17】

前記疾患または障害が、アルツハイマー病、中枢神経系外傷、または脳卒中である、請求項2に記載の医薬。

【請求項 18】

前記式（I）において、 X^2 が、NまたはCHである、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 19】

前記式（I）において、 X^4 が、 CR^4 である、請求項1～18のいずれか1項に記載の医薬。

20

【請求項 20】

前記式（I）において、 R^4 が、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシから選択される、請求項1～19のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 21】

前記式（I）において、 R^4 が、H、D、ハロ、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、請求項1～19のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 22】

前記式（I）において、 R^4 が、H、フルオロ、メチル、及び CD_3 から選択される、請求項1～19のいずれか1項に記載の医薬。

30

【請求項 23】

前記式（I）において、 X^4 が、Nである、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 24】

前記式（I）において、 X^5 が、CHである、請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 25】

前記式（I）において、 X^5 が、Nである、請求項1～23のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 26】

前記式（I）において、 X^6 が、 CR^6 である、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬。

40

【請求項 27】

前記式（I）において、 R^6 が、H、D、及びハロから選択される、請求項1～26のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 28】

前記式（I）において、 R^6 が、H及びフルオロから選択される、請求項1～26のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 29】

前記式（I）において、 X^6 が、Nである、請求項1～25のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項 30】

前記式（I）において、 X^7 が、CHである、請求項1～29のいずれか1項に記載の医薬。

50

薬。

【請求項 3 1】

前記式 (I) において、 X^7 が、N である、請求項 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 2】

前記式 (I) において、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ (ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1 ～ 1 7 のいずれか 1 項に記載の医薬。

10

【請求項 3 3】

前記式 (I) において、 R^1 が、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6 ～ 1 0 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5 ～ 1 0 員ヘテロアリール、4 ～ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、6 ～ 1 0 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5 ～ 1 0 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 1 0 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

20

【請求項 3 4】

前記式 (I) において、 R^1 が、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6 ～ 1 0 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5 ～ 1 0 員ヘテロアリール、4 ～ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、6 ～ 1 0 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5 ～ 1 0 員ヘテロアリール、及び 4 ～ 1 0 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

30

【請求項 3 5】

前記式 (I) において、 R^1 が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、3 ～ 6 員シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、3 ～ 6 員シクロアルキル、5 ～ 6 員ヘテロアリール、及び 5 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 3 6】

前記式 (I) において、 R^1 が、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル (ここで、前記フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、各 R^a は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル (ここで、前記イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、OH で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1 ～ 3 2 のいずれか 1 項に記載の医薬。

40

【請求項 3 7】

前記式 (I) において、 R^1 が、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NHC$

50

H₃、C(O)NHCH₂-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)、C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、4-フルオロベンズアミド-3-イル、2-シクロプロピルチアゾール-5-イル、5-メトキシチアゾール-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル、1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル、2-メチルオキサゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、ピリミジン-3-イル、2-メトキシピリジン-3-イル、2-メチルチアゾール-5-イル、3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、4-シアノピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパ-2-イル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロパ-2-イル、1-(N-メチルアミノカルボニル)シクロプロパ-2-イル、及び1-(N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)シクロプロパ-2-イルから選択される、請求項1～32のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項38】

前記式(I)において、Y¹が、CF₃、CCl₃、CF₂H、CCl₂H、CF₂Y²、CCl₂Y²、CFH₂、CClH₂、CFHY²、CClHY²、CF(Y²)₂、及びCCl(Y²)₂から選択される、請求項1～37のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項39】

前記式(I)において、Y¹が、C₁～6ハロアルキルであり、各ハロは、Fである、請求項1～37のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項40】

前記式(I)において、Y¹が、CH₂F、CHF₂、CF₃、及びCF₂CF₃から選択される、請求項1～37のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項41】

前記式(I)において、R⁸が、H、D、C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル(ここで、前記C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択される、請求項1～40のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項42】

前記式(I)において、R⁸が、H、C₁～6アルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル(ここで、前記C₁～6アルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択される、請求項1～40のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項43】

前記式(I)において、R⁸が、H、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール(ここで、前記C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択される、請求項1～40のいずれか1項に記載の医薬。

薬。

【請求項 44】

前記式 (I) において、 R^8 が、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択される、請求項 1~40 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 45】

前記式 (I) において、各 R^9 が、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、5~6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル-、4~6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、 CN 、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、4~6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、5~6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル-、及び 4~6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1~44 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 46】

前記式 (I) において、各 R^9 が、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 CN 、 OR^k 、及び NR^kR^k (ここで、 R^9 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、請求項 1~44 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 47】

前記式 (I) において、各 R^9 が、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^k 、及び NR^kR^k から選択される、請求項 1~44 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 48】

前記式 (I) において、各 R^9 が、独立して、メチル、OH、N-メチルアミノ、及び N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノから選択される、請求項 1~44 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 49】

前記式 (I) において、

各 R^k が、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、4~7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、5~6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ アルキル-、及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル- (ここで、 R^k の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、4~7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、5~6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ アルキル-、及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^9 が、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、4~7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5~6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、4~7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、OH、 NO_2 、 CN 、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、C

1～6 ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6 アルキルアミノ、ジ（C₁～6 アルキル）アミノ、スルファニル、C₁～6 アルキルスルファニル、C₁～6 アルキルスルフィニル、C₁～6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6 アルキルカルバミル、ジ（C₁～6 アルキル）カルバミル、カルボキシ、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルコキシカルボニル、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、ジ（C₁～6 アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（C₁～6 アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（C₁～6 アルキル）アミノカルボニルアミノ（ここで、R^qの前記C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、フェニル、C₃～7 シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6 アルキル-、C₃～7 シクロアルキル-C₁～6 アルキル-、5～6 員ヘテロアリール-C₁～6 アルキル-、4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～6 アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるRⁿ置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各Rⁿが、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、シアノ-C₁～6 アルキル、HO-C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ-C₁～6 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6 アルキルアミノ、ジ（C₁～6 アルキル）アミノ、スルファニル、C₁～6 アルキルスルファニル、C₁～6 アルキルスルフィニル、C₁～6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6 アルキルカルバミル、ジ（C₁～6 アルキル）カルバミル、カルボキシ、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルコキシカルボニル、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、ジ（C₁～6 アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（C₁～6 アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（C₁～6 アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される、

請求項 1～4 3 及び 4 5～4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 0】

前記式 (I) において、

各R^kが、独立して、H、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、フェニル、C₃～7 シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4 アルキル-、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル-、5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル-、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル-（ここで、R^kの前記C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、フェニル、C₃～7 シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4 アルキル-、C₃～7 シクロアルキル-C₁～4 アルキル-、5～6 員ヘテロアリール-C₁～4 アルキル-、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル-C₁～4 アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各R^qが、独立して、ハロ、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、OH、CN、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6 アルキルアミノ、ジ（C₁～6 アルキル）アミノ、C₁～6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6 アルキルカルバミル、ジ（C₁～6 アルキル）カルバミル、カルボキシ、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルコキシカルボニル、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、及びジ（C₁～6 アルキル）アミノスルホニルから選択される、

請求項 1～4 3 及び 4 5～4 8 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 5 1】

前記式 (I) において、各 R^k が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル（ここで、 R^k の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される $C_1 \sim 6$ アルキル基で任意選択により置換されている）から選択される、請求項 1～43 及び 45～48 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 52】

前記式 (I) において、 Y^1 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、Cl 及び F から独立して選択される 1 つまたは 2 つの置換基で任意選択により置換されている 4 員、5 員、6 員、または 7 員のシクロアルキル基を形成する、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の医薬。

10

【請求項 53】

前記式 (I) において、 Y^1 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル基を形成する、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 54】

前記式 (I) において、 R^3 が、H である、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 55】

前記式 (I) において、 R^3 、 R^5 、及び R^7 が、それぞれ H である、請求項 1～54 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 56】

前記式 (I) において、各 R^a が、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または 3 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、請求項 1～55 のいずれか 1 項に記載の医薬。

20

【請求項 57】

前記式 (I) において、各 R^a が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または 3 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、請求項 1～55 のいずれか 1 項に記載の医薬。

30

【請求項 58】

前記式 (I) において、各 R^a が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、前記イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されている）から選択される、請求項 1～55 のいずれか 1 項に記載の医薬。

40

【請求項 59】

前記式 (I) において、各 R^b が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、6～10 員アリール

50

、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択される、請求項1～58のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項60】

前記式(I)において、各 R^b が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 OR^c 、及び $C(O)NR^cR^c$ (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、それぞれ、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びOHから選択される1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、各 R^c 基は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、請求項1～58のいずれか1項に記載の医薬。

10

【請求項61】

前記式(I)において、各 R^b が、独立して、フルオロ、メチル、 CD_3 、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C(O)NH_2$ 、シクロプロピル、及び3-メチルイソキサゾール-5-イルから選択される、請求項1～58のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項62】

前記式(I)において、

各 R^c が、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル(ここで、 R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

20

各 R^d が、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、 NO_2 、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^d の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

30

40

各 R^f が、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ア

50

ルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択される、

10

請求項 1 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 3】

前記式 (I) において、各 R^c が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキル (ここで、 R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、各 R^d が、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノから選択される、請求項 1 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

20

【請求項 6 4】

前記式 (I) において、各 R^c 基が、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、各 R^d は、独立して、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び OH から選択される、請求項 1 ～ 6 1 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 6 5】

前記式 (I) において、

X^2 が、N または CR^2 であり、

X^4 が、 CR^4 であり、

X^5 が、N または CR^5 であり、

X^6 が、N または CR^6 であり、

X^7 が、 CR^7 であり、

30

X^5 及び X^6 の 0 または 1 つが、N であり、

R^2 が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^3 が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^4 が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^5 が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^6 が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^7 が、H、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、または $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、

R^1 が、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6 ～ 10員アリーール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10員ヘテロアリーール、4 ～ 10員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、6 ～ 10員アリーール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10員ヘテロアリーール、及び 4 ～ 10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

40

Y^1 が、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロは、独立して、Cl 及び F から選択され、

R^8 が、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6 ～ 10員アリーール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10員ヘテロアリーール、及び 4 ～ 10員ヘテロシクロアルキル (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ ア

50

ルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、または、

Y^1 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、 Cl 及び F から独立して選択される1つもしくは2つの置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキル、 CN 、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキル、及び $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^a が、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル(ここで、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^b が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^d が、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 OH 、 NO_2 、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニ

ル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノ (ここで、 R^d の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^f が、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k が、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル- (ここで、 R^k の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^q が、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノ (ここで、 R^q の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロ

アリーール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^n が、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、HO- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、スルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルファニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、

請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項66】

前記式(I)において、

X^2 が、Nまたは CR^2 であり、

X^4 が、 CR^4 であり、

X^5 が、Nまたは CR^5 であり、

X^6 が、Nまたは CR^6 であり、

X^7 が、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の0または1つが、Nであり、

R^2 が、Hであり、

R^3 が、Hであり、

R^4 が、H、ハロ、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 が、Hであり、

R^6 が、Hまたはハロであり、

R^7 が、Hであり、

R^1 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロアリーール、5～6員ヘテロシクロアルキル、C(O)NR^aR^a、及びC(O)OR^a(ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロアリーール、5～6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

Y^1 が、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロは、Fであり、

R^8 が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、6～10員アリーール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル(ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、6～10員アリーール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、または、

Y^1 及び R^8 が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つもしくは2つのFで任意選択により置換されている4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、CN、OR^k、及びNR^kR^k(ここで、 R^9 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^a が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリーール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-(ここで、R

^aの前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^b が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、6～10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^c が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキル (ここで、 R^c の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^d が、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノから選択され、

各 R^k が、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル- (ここで、 R^k の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^q が、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択される、

請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 67】

前記式 (I) において、

X^2 が、N または CR^2 であり、

X^4 が、 CR^4 であり、

X^5 が、N または CR^5 であり、

X^6 が、N または CR^6 であり、

X^7 が、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の 0 または 1 つが、N であり、

R^2 が、H であり、

R^3 が、H であり、

R^4 が、H、ハロ、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 が、H であり、

R⁶が、Hまたはハロであり、

R⁷が、Hであり、

R¹が、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、前記C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

Y¹が、C₁~6ハロアルキルであり、各ハロは、Fであり、

R⁸が、H、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール（ここで、前記C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、または、

Y¹及びR⁸が、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つのFで任意選択により置換されている4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル基を形成し、

各R⁹が、独立して、C₁~6アルキル、OR^k、及びNR^kR^kから選択され、

各R^aが、H、C₁~6アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、前記イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、前記C₁~6アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択され、

各R^bが、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、OR^c、及びC(O)NR^cR^c（ここで、前記C₁~6アルキル及びC₃~6シクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各R^c基が、独立して、H及びC₁~6アルキルから選択され、

各R^dが、独立して、D、C₁~6アルキル、及びOHから選択され、

各R^kが、独立して、H、C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル（ここで、R^kの前記C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるC₁~6アルキル基で任意選択により置換されている）から選択される、

請求項1~17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項68】

前記式(I)において、

X²が、NまたはCR²であり、

X⁴が、CR⁴であり、

X⁵が、NまたはCR⁵であり、

X⁶が、NまたはCR⁶であり、

X⁷が、CR⁷であり、

Oまたは1つのX⁵及びX⁶が、Nであり、

R²が、Hであり、

R³が、Hであり、

R⁴が、H、F、メチル、またはCD₃であり、

R⁵が、Hであり、

R⁶が、HまたはFであり、

R⁷が、Hであり、

Y¹が、CF₃、CHF₂、CH₂F、またはCF₂CF₃であり、

R¹が、H、メチル、CF₃、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、前記フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソ

キサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R⁸が、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択されるか、

または、Y¹及びR⁸が、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル環を形成し、

各R^aが、独立して、H、メチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチルから選択され、

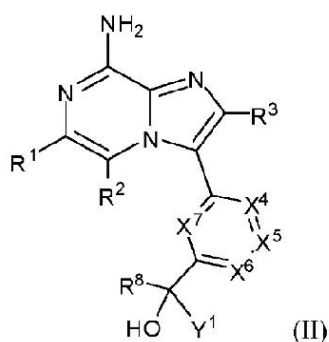
各R^bが、独立して、フルオロ、メチル、CD₃、ヒドロキシメチル、メトキシ、C(O)NH₂、及びシクロプロピルから選択される、

請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項69】

前記式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、式(II)：

【化3】

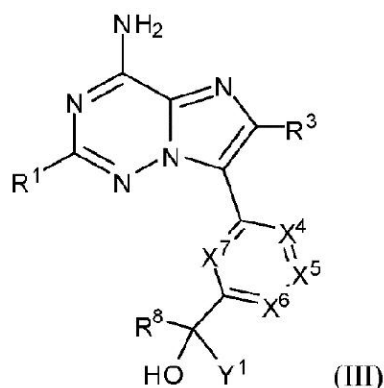


で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項70】

前記式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、式(III)：

【化4】



で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項71】

前記式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、式(IV)：

10

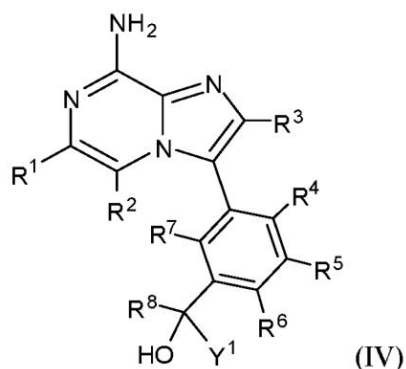
20

30

40

50

【化 5】



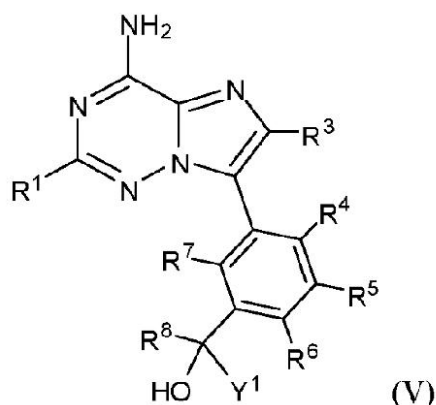
10

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬。

【請求項 7 2】

前記式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、式 (V)：

【化 6】



20

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の医薬。

30

【請求項 7 3】

前記式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、

2 - (3 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (4 - アミノイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

40

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

8 - アミノ - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボン酸メチル、

8 - アミノ - N - メチル - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カル

50

ボキサミド、

8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(5-メトキシチアゾール-2-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-4-(メチルアミノ)ブタン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ブタン-2-オール、

3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオール、

1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール、

1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-フルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

3-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)-4-フルオロベンズアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(ピリミジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-

10

20

30

40

50

ーオール、

2- (3- (8-アミノ-6- (2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (2- (ヒドロキシメチル) ピリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (3-メチルイソキサゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロブタン-2-オール、

2- (3- (4-アミノ-2- (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ

10

20

30

40

50

[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (4-アミノ-2- (2-メチルオキサゾール-5-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2- (5- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2- (4- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 5-メチルピリジン-2-イル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2- (5- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) フェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-フルオロフェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2- (5- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 6-メチルピリジン-3-イル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブタン-2-オール、

1- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 2-フルオロシクロペンタン-1-オール、及び

8-アミノ-N- (2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) - 3- (2-メチル-5- (1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボキサミド

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項74】

前記式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、

1- (8-アミノ-3- (5- (1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) ピペリジン-4-カルボニトリル、

1- (8-アミノ-3- (2-メチル-5- (1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) ピペリジン-4-オール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1- (メチル-d3) - 1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2- (3- (8-アミノ-6- (2-メチルオキサゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2- (3- (8-アミノ-6- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2- (3- (8-アミノ-6- (2-メチルチアゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2

10

20

30

40

50

－a] ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－3, 3, 3－トリフルオロプロパン－1, 2－ジオール、

2－(3－(8－アミノ－6－(オキサゾール－5－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－3, 3, 3－トリフルオロプロパン－1, 2－ジオール、

2－(3－(8－アミノ－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－3, 3, 3－トリフルオロプロパン－1, 2－ジオール、

2－(8－アミノ－3－(5－(1, 1－ジフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－イル)シクロプロパン－1－カルボン酸エチル、

2－(8－アミノ－3－(5－(1, 1－ジフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－イル)－N－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド、

(2－(8－アミノ－3－(5－(1, 1－ジフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－イル)シクロプロピル)(4－メチルピペラジン－1－イル)メタノン、

2－(8－アミノ－3－(5－(1, 1－ジフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－イル)－N－(1－ヒドロキシ－2－メチルプロパン－2－イル)シクロプロパン－1－カルボキサミド、

2－(3－(8－アミノ－6－(2－(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－1, 1－ジフルオロプロパン－2－オール、及び

8－アミノ－N－(2－ヒドロキシ－2－メチルプロピル)－3－(2－(メチル－d 3)－5－(1, 1, 1－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル)フェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－カルボキサミド

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1～17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項75】

前記式(I)で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、

2－(3－(8－アミノ－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－3, 3, 3－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロパンアミド、

8－アミノ－3－(5－(3－アミノ－1, 1, 1－トリフルオロ－2－ヒドロキシ－3－オキソプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)－N－(3－シクロプロピルテトラヒドロフラン－3－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－カルボキサミド、

8－アミノ－3－(5－(3－アミノ－1, 1, 1－トリフルオロ－2－ヒドロキシ－3－オキソプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)－N－(2, 3－ジメチルテトラヒドロフラン－3－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－カルボキサミド、

8－アミノ－3－(5－(3－アミノ－1, 1, 1－トリフルオロ－2－ヒドロキシ－3－オキソプロパン－2－イル)－2－メチルフェニル)－N－(4－(トリフルオロメチル)テトラヒドロ－2H－ピラン－4－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－カルボキサミド、

3－(4－(8－アミノ－3－(2－(メチル－d 3)－5－(1, 1, 1－トリフルオロ－2－ヒドロキシプロパン－2－イル)フェニル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－6－イル)－1H－ピラゾール－1－イル)－3－シクロブチルプロパンニトリル、

2－(3－(8－アミノ－6－(5, 6－ジヒドロ－4H－ピロロ[1, 2－b]ピラゾール－3－イル)イミダゾ[1, 2－a]ピラジン－3－イル)－4－(メチル－d 3)フェニル)－1, 1, 1－トリフルオロプロパン－2－オール、及び

3－(4－(8－アミノ－3－(2－(メチル－d 3)－5－(1, 1, 1－トリフル

10

20

30

40

50

オロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) -3-(シアノメチル) シクロブタン-1-カルボン酸メチル

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1~17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項76】

前記式 (I) で示される化合物またはその薬学的に許容される塩が、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -3, 3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、

10

2-(3-(4-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) -1H-ピラゾール-1-イル) -1-(シクロブタンカルボニル) アゼチジン-3-イル) アセトニトリル、

2-(3-(8-アミノ-6-(5-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

(4-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) -2-メチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) フェニル) ボロン酸、

20

2-(3-(4-アミノ-2-メチルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1, 3, 3-テトラフルオロプロパン-2-オール、

((1S) - (8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボキサミド) (シクロブチル) メチル) ボロン酸、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシー-N-メチルプロパンアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸、

30

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシー-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル) プロパンアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -N-(ビスクロ [1.1.1] ペンタン-1-イル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(6-(1-ヒドロキシエチル) ピリジン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

40

2-(3-(8-アミノ-6-(シクロプロピルエチニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) -N, N-ジメチルアセトアミド、

2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-イル) -1-モルホリノエタノン、

50

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (3 - (ヒドロキシメチル) シクロブチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

N - (2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アセトアミド、

N - (2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) ベンズアミド、

N - (2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) - 2 - フルオロアセトアミド、

3 - (5 - (3 - アセトアミド - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 8 - アミノ - N - エチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

2 - (4 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 1 - (フェニルスルホニル) - 1 H - インドール - 6 - イル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - (メチル - d₃) フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロブタン - 2, 3 - ジオール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - (メチル - d₃) フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 3 - メチルブタン - 2, 3 - ジオール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - (メチル - d₃) フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパンアミド、

3 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 4, 4, 4 - トリフルオロ - 3 - ヒドロキシー N, 2, 2 - トリメチルブタンアミド、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1, 3, 3, 3 - ヘキサフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (6 - (1 - ヒドロキシエチル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - (メチル - d₃) フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1 - クロロ - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - オール、

8 - アミノ - N - (1 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 4 - イル) - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

8 - アミノ - N - (3 - シアノビシクロ [1. 1. 1] ペンタン - 1 - イル) - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

8 - アミノ - N - (1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - オキサビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン - 4 - イル) - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロ

10

20

30

40

50

キシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

8-アミノ-N-((1-シアノシクロブチル)メチル)-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

10

8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、及び

8-アミノ-N-(3-シアノ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド

20

から選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩である、請求項1~17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項77】

前記式(I)で示される化合物が、2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドまたはその薬学的に許容される塩である、請求項1~17のいずれか1項に記載の医薬。

30

【請求項78】

前記式(I)で示される化合物が、2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドである、請求項1~17のいずれか1項に記載の医薬。

【請求項79】

前記化合物またはその薬学的に許容される塩が、PI3K α 、PI3K β 、及びPI3K δ のうちの1つ以上と比べてPI3K γ の選択的阻害剤である、請求項1~78のいずれか1項に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

40

【技術分野】

【0001】

本発明は、ホスホイノシチド3-キナーゼガンマ(PI3K γ)の活性をモジュレートし、例えば自己免疫疾患、がん、循環器疾患、及び神経変性疾患を含め、PI3K γ の活性に関連する疾患の処置において有用である、三級アルコール化合物を提供する。

【背景技術】

【0002】

ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)は、イノシトール環のD3位におけるホスホイノシチドをリン酸化する脂質シグナル伝達キナーゼの大きなファミリーに属する(Cantley, Science, 2002, 296(5573):1655-7)。PI

50

3 Kは、それらの構造、調節及び基質特異性に従って3つのクラス（クラスI、II、及びIII）に分けられる。PI3K α 、PI3K β 、PI3K γ 、及びPI3K δ を含むクラスIのPI3Kは、ホスファチジルイノシトール4,5-ニリン酸（PIP₂）のリン酸化を触媒してホスファチジルイノシトール3,4,5-三リン酸（PIP₃）を生じる二重特異性脂質及びタンパク質キナーゼのファミリーである。PIP₃は、成長、生存、接着、及び遊走をはじめとするいくつかの細胞プロセスを制御するセカンドメッセンジャーとして機能する。4つのクラスI PI3Kアイソフォームは全て、触媒サブユニット（p110）と、その発現、活性化、及び細胞内局在化を制御する緊密に会合した調節サブユニットとから構成されたヘテロ二量体として存在する。PI3K α 、PI3K β 、及びPI3K δ は、p85として公知の調節サブユニットと会合し、チロシンキナーゼ依存性メカニズムを介して成長因子及びサイトカインにより活性化されるが（Jimenez, et al., J Biol Chem., 2002, 277(44):41556-62）、PI3K γ は、2つの調節サブユニット（p101及びp84）と会合し、その活性化は、Gタンパク質共役受容体の活性化により駆動される（Brock, et al., J Cell Biol., 2003, 160(1):89-99）。PI3K α 及びPI3K β は遍在性に発現される。対照的に、PI3K γ 及びPI3K δ は、大部分が白血球内で発現される（Vanhaesebroeck, et al., Trends Biochem Sci., 2005, 30(4):194-204）。

【0003】

PI3K γ の発現は、内皮、心臓、及び脳内でも比較的低いレベルで検出され得るが、主に造血系に限定されている。マウスにおけるPI3K γ ノックアウトまたはキナーゼデッドノックは正常かつ繁殖可能であり、いずれの顕性の有害な表現型も示さない。細胞レベルでの分析は、PI3K γ が、好中球におけるGPCRリガンド誘導性PtcdIN（3,4,5）P3生成、走化性、及び呼吸性バーストに必要であることを示している。PI3K γ ヌルのマクロファージ及び樹状細胞は、様々な化学誘引物質に対する遊走の低減を呈する。PI3K γ が欠損したT細胞は、抗CD3またはCon A刺激に応じるサイトカイン生成の不良を示す。アデノシンA_{3A}受容体の下流で機能するPI3K γ は、IgEと架橋するFc ϵ RIによって誘導されるマスト細胞の持続的な脱顆粒に重要である。PI3K γ は、好酸球の生存にも必須である（Ruckle et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2006, 5, 903-918）。

【0004】

その独特の発現パターン及び細胞機能を所与として、様々な自己免疫疾患及び炎症性疾患のモデルにおけるPI3K γ の潜在的な役割が、遺伝的及び薬理的ツールを用いて調査されてきた。喘息及びアレルギーのモデルにおいて、PI3K γ ^{-/-}マウスまたはPI3K γ 阻害剤で処置したマウスは、接触過敏症反応及び遅延型過敏症反応を開始する能力の欠損を示した。これらのモデルでは、PI3K γ が、好中球及び好酸球の気道への動員ならびにマスト細胞の脱顆粒に重要であることが示された（例えば、Laffargue et al., Immunity, 2002, 16, 441-451、Prete et al., The EMBO Journal, 2004, 23, 3505-3515、Pinho et al., L. Leukocyte Biology, 2005, 77, 800-810、Thomas et al., Eur. J. Immunol. 2005, 35, 1283-1291、Doukas et al., J. Pharmacol. Exp Ther. 2009, 328, 758-765を参照されたい）。

【0005】

2つの異なる急性膵炎モデルにおいて、PI3K γ の遺伝子破壊は、単離した膵腺房の分泌機能に影響を与えることなく、腺房細胞傷害／壊死及び好中球浸潤の程度を著しく低減させた（Lupia et al., Am. J. Pathology, 2004, 165, 2003-2011）。PI3K γ ^{-/-}マウスは、4つの異なる関節リウマチモデル（CIA、 α -CII-IA、K/BxN血清移入、及びTNFトランスジェニック）において大部分が保護され、PI3K γ の阻害は、CIA及び α -CII-IAモデルにおい

て、関節の炎症及び損傷の進行を抑制した（例えば、Camps et al., Nat. Medicine, 2005, 11, 939-943、Randis et al., Eur. J. Immunol, 2008, 38, 1215-1224、Hayer et al., FASEB J., 2009, 4288-4298を参照されたい）。ヒト全身性エリテマトーデスのMRL-lprマウスモデルにおいて、PI3K γ の阻害は、糸球体腎炎を低減させ、寿命を延長させた（Barber et al., Nat. Medicine, 2005, 9, 933-935）。

【0006】

骨髄由来細胞の浸潤による慢性炎症が、アルツハイマー病（AD）などの神経変性疾患の進行において重要な構成要素であることを示唆する証拠が存在する（Giri et al., Am. J. Physiol. Cell Physiol., 2005, 289, C264-C276、El Khoury et al., Nat. Med., 2007, 13, 432-438）。この示唆と一致して、PI3K γ の阻害は、ADのマウスモデルにおいて、海馬における活性化星状細胞及び小グリア細胞のA β （1-40）誘導性蓄積を減弱させ、ペプチド誘導性認知障害及びシナプス機能不全を防止することが示された（Passos et al., Brain Behav. Immun. 2010, 24, 493-501）。PI3K γ の欠損または阻害は、別の形態の神経変性疾患であるヒト多発性硬化症のマウスモデルである、マウスにおける実験的自己免疫脳脊髄炎において、発症を遅延させ、症状を緩和することも示された（例えば、Rodrigues et al., J. Neuroimmunol. 2010, 222, 90-94、Berod et al., Euro. J. Immunol. 2011, 41, 833-844、Comerford et al., PLOS one, 2012, 7, e45095、Li et al., Neuroscience, 2013, 253, 89-99を参照されたい）。

【0007】

慢性炎症は、多くの異なるタイプのがんの特徴の1つとして公式に認められている。したがって、選択的抗炎症薬は、新規のクラスの抗がん療法となる（Hanahan and Weinberg, Cell, 2011, 144, 646-674）。PI3K γ は様々な炎症プロセスを媒介すると報告されているので、免疫腫瘍学の標的としてのその役割も調査されている。近年の研究では、PI3K γ の欠損が肺癌、膵癌、及び黒色腫の同系モデル（LLC、PAN02、及びB16）において腫瘍成長を抑制したことが報告された。PI3K γ の欠損または阻害は、自発的乳癌モデルにおいても腫瘍成長を抑制した（Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727）。さらなる研究では、PI3K γ の欠損が、大腸炎関連結腸癌を有するマウスにおいて、炎症及び腫瘍成長を改善させ得たことが報告された（Gonzalez-Garcia et al., Gastroenterology, 2010, 138, 1373-1384）。詳細な機構的分析は、CD11b⁺骨髄系細胞による腫瘍浸潤が、腫瘍部位における腫瘍化促進性（protumorigenic）炎症を引き起こし得ること、そして、骨髄系細胞におけるPI3K γ が、細胞を腫瘍へと運ぶ様々な化学誘引物質のシグナル伝達を媒介する際に重要であることを示している（Schmid et al., Cancer Cell, 2011, 19, 715-727）。他の研究は、PI3K γ が、腫瘍部位においてナイーブ骨髄系細胞をM2マクロファージへと分化させるためにも必要であることを示唆している。M2マクロファージは、アルギニンの腫瘍微小環境を枯渇させることによってT細胞死及びNK細胞阻害を促進するアルギナーゼ1などの免疫抑制因子を分泌することにより、腫瘍成長及び進行を促進する（Schmidt et al., Cancer Res. 2012, 72 (Suppl 1: Abstract, 411、Kameda et al., Cancer Res., 74 (Suppl 19: Abstract 3650)）。

【0008】

PI3K γ は、腫瘍化促進性微小環境の促進における潜在的な役割に加えて、がん細胞において直接的な役割を果たし得る。PI3K γ は、肉腫のマウスモデルにおいて、カポ

10

20

30

40

50

ジ肉腫関連ヘルペスウイルスがコードするvGPCR発がん遺伝子からのシグナル伝達及び腫瘍成長に必要であると報告されている(Martin et al., Cancer Cell, 2011, 19, 805-813)。PI3K γ は、T-ALL(Subramaniam et al., Cancer Cell, 2012, 21, 459-472)、PDAC及びHCC細胞(Falasca and Maffucci, Frontiers in Physiology, 2014, 5, 1-10)の成長に必要であることも示唆された。さらに、膵癌におけるドライバー突然変異の調査において、PI3K γ 遺伝子は、膵癌のドライバーとしてそれまでに識別されていなかった遺伝子セットのうちで、2番目に高いスコアの予測されるドライバー突然変異(R839C)を含むことが見出された(Carter et al., Cancer Biol. Ther. 2010, 10, 582-587)。

10

【0009】

最後に、PI3K γ の欠損は、様々な循環器疾患モデルにおいて、実験動物に保護作用を与えることも報告されている。例えば、PI3K γ の欠如は、アンジオテンシンにより誘起される平滑筋収縮を低減させ、したがって、マウスをアンジオテンシン誘発性高血圧から保護する(Vecchione et al., J. Exp. Med. 2005, 201, 1217-1228)。厳密な心筋梗塞動物モデルにおいて、PI3K γ の阻害は、強力な心臓保護をもたらし、梗塞の発生を低減させ、心筋機能を保った(Doukas et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2006, 103, 19866-19871)。

20

【0010】

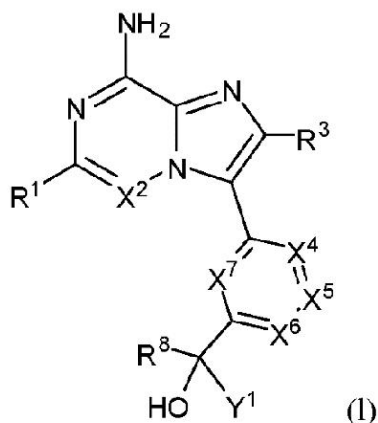
これらの理由から、がん、自己免疫障害、ならびに炎症性疾患及び心疾患などの疾患の処置に使用され得る新たなPI3K γ 阻害剤を開発する必要がある。本出願は、この必要性及び他の必要性を対象とする。

【発明の概要】

【0011】

本発明は、とりわけ、式(I)：

【化1】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩に関し、その構成要素は本明細書において定義される。

【0012】

本発明はさらに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0013】

本発明はさらに、PI3K γ キナーゼの活性を阻害する方法であって、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩とキナーゼを接触させることを含む、方法を提供する。

【0014】

50

本発明はさらに、患者における異常な P I 3 K γ キナーゼの発現または活性に関連する疾患または障害を、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で患者に投与することによって処置する方法を提供する。

【0015】

本発明はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0016】

本発明はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するための薬物の調製のための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】実施例 P 1 の結晶形態 I の X R P D パターンを示す。

【図2】実施例 P 1 の結晶形態 I の D S C 実験の結果を示す。

【図3】実施例 P 1 の結晶形態 I の T G A 実験の結果を示す。

【図4】実施例 P 2 の結晶形態 I I の X R P D パターンを示す。

【図5】実施例 P 2 の結晶形態 I I の D S C 実験の結果を示す。

【図6】実施例 P 2 の結晶形態 I I の T G A 実験の結果を示す。

【図7】実施例 P 3 における結晶形態 I I I の X R P D パターンを示す。

【図8】実施例 P 3 の結晶形態 I I I の D S C 実験の結果を示す。

【図9】実施例 P 3 の結晶形態 I I I の T G A 実験の結果を示す。

【図10】実施例 P 4 の結晶形態 I の X R P D パターンを示す。

【図11】実施例 P 4 の結晶形態 I の D S C 実験の結果を示す。

【図12】実施例 P 5 の結晶形態 I の X R P D パターンを示す。

【図13】実施例 P 5 の結晶形態 I の D S C 実験の結果を示す。

【図14】実施例 P 6 の結晶形態 I I の X R P D パターンを示す。

【図15】実施例 P 6 の結晶形態 I I の D S C 実験の結果を示す。

【図16A】30%確率レベルで描かれた熱的楕円体を用い、実施例 P 7 の臭化水素酸塩、メタノール溶媒形態の非対称結晶単位を示す。

【図16B】30%確率レベルで描かれた熱的楕円体を用い、実施例 P 7 の臭化水素酸塩の結晶単位を示す。

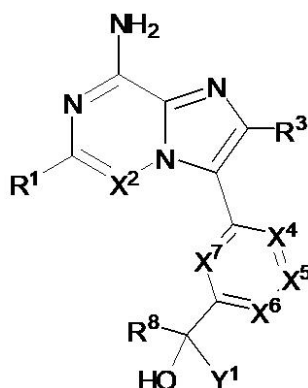
【発明を実施するための形態】

【0018】

化合物

本出願は、とりわけ、式 (I) :

【化2】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X^2 は、N または CR^2 であり、

X^4 は、N または CR^4 であり、

X^5 は、N または CR^5 であり、

X^6 は、N または CR^6 であり、

X^7 は、N または CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てが N ではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲン は、F または Cl から選択され、ハロアルキルは、1 つまたは 2 つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6 ～ 10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、6 ～ 10 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5 ～ 10 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6 ～ 10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、6 ～ 10 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5 ～ 10 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- は、それぞれ、1、2、3、4、5、6、7、または 8 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6 ～ 10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、6 ～ 10 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5 ～ 10 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ (ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6 ～ 10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、6 ～ 10 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5 ～ 10 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- は、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6 ～ 10 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、6

～10員アリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^8 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリアルール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

10

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリアルール基、シクロアルキル基、ヘテロアリアルール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_1\sim 4$ アルコキシから選択され、

20

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1\sim 6$ アルキル、 $HO-C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

30

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリアルール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^a の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリアルール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

40

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリアルール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアルール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリアルール- $C_1\sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、

50

OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、C(=NRⁱ)R^c、C(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NOH)NR^cR^c、NR^cC(=NCN)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c、SF₅、-P(O)R^cR^c、-P(O)(OR^c)(OR^c)、B(OR^c)₂、及びS(O)₂NR^cR^c(ここで、R^bのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R⁹は、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-、CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、SF₅、-P(O)R^kR^k、-P(O)(OR^k)(OR^k)、B(OR^k)₂、及びS(O)₂NR^kR^k(ここで、R⁹のC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^cは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-(ここで、R^cのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、2つのR^c置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^dは、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-、CN、NO₂、OR^e、SR^e、NHOR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、

10

20

30

40

50

OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)OR^e、NR^eC(O)NR^eR^e、C(=NRⁱ)R^e、C(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NOH)NR^eR^e、NR^eC(=NCN)NR^eR^e、NR^eS(O)R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、SF₅、-P(O)R^eR^e、-P(O)(OR^e)(OR^e)、B(OR^e)₂、及びS(O)₂NR^eR^e(ここで、R^dのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^f置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

10

各R^eは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-(ここで、R^eのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^f置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

20

各R^fは、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、SF₅、-P(O)R^gR^g、-P(O)(OR^g)(OR^g)、B(OR^g)₂、及びS(O)₂NR^gR^g(ここで、R^fのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^h置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

30

40

各R^gは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-(ここで、R^gのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、

50

2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、シアノ-C₁~6アルキル、HO-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル(ここで、 R^k のC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂、及びS(O)₂NR^mR^m(ここで、 R^q のC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~6員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル(ここで、 R^m のC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アル

キル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NOH)NR^oR^o、NR^oC(=NCN)NR^oR^o、NR^oS(O)R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o、及びS(O)₂NR^oR^o (ここで、 R^n の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^o は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル (ここで、 R^o の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択される、

化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0019】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、NまたはCR²であり、

X^4 は、NまたはCR⁴であり、

X^5 は、NまたはCR⁵であり、

X^6 は、NまたはCR⁶であり、

X^7 は、NまたはCR⁷であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲン、FまたはClから選択され、ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、NO₂、OR^a、SR^a、NHOR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、OC(O)

R^a 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^1 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、 CD_3 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^8 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリアル基、シクロアルキル基、ヘテロアリアル基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_{1\sim4}$ アルキル、及び $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択され、

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、シアノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリアル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル(ここで、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリアル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリアル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで、 R^b の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリアル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^kR^k$ 、 $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ 、 $B(OR^k)_2$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

10

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、

20

または、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ (ここで、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

40

50

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^e の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、SF₅、-P(O)R^gR^g、-P(O)(OR^g)(OR^g)、B(OR^g)₂、及びS(O)₂NR^gR^g（ここで、 R^f の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^g は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^g の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

30

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、シアノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、HO- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)ア

40

50

ミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂、及びS(O)₂NR^mR^m（ここで、 R^q の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^m の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR

10

20

30

40

50

$^{\circ}\text{C} (= \text{NOH}) \text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{C} (= \text{NCN}) \text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S} (\text{O}) \text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S} (\text{O})_2 \text{R}^{\circ}$ 、 $\text{NR}^{\circ}\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S} (\text{O}) \text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S} (\text{O}) \text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 \text{R}^{\circ}$ 、及び $\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^{\circ}\text{R}^{\circ}$ (ここで、 R° の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{h} 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R° は、独立して、H、D、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R° の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3 \sim 7$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^{h} 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0020】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、N または CR^2 であり、

X^4 は、N または CR^4 であり、

X^5 は、N または CR^5 であり、

X^6 は、N または CR^6 であり、

X^7 は、N または CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てが N ではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、F または Cl から選択され、ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 NHOR^a 、 $\text{C} (\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{C} (\text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{OC} (\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{OC} (\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (\text{O}) \text{OR}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{NR}^i) \text{R}^a$ 、 $\text{C} (= \text{NR}^i) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (= \text{NR}^i) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (= \text{NOH}) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{C} (= \text{NCN}) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{S} (\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{S} (\text{O})_2 \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{S} (\text{O}) (= \text{NR}^i) \text{R}^a$ 、 $\text{NR}^a \text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{S} (\text{O}) \text{R}^a$ 、 $\text{S} (\text{O}) \text{NR}^a \text{R}^a$ 、 $\text{S} (\text{O})_2 \text{R}^a$ 、 $\text{OS} (\text{O}) (= \text{NR}^i) \text{R}^a$ 、 SF_5 、 $\text{P} (\text{O}) \text{R}^a \text{R}^a$ 、 $\text{P} (\text{O}) (\text{OR}^a) (\text{OR}^a)$ 、 $\text{B} (\text{OR}^a)_2$ 、及び $\text{S} (\text{O})_2 \text{NR}^a \text{R}^a$ (ここで、 R^1 の $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2 \sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3 \sim 10$ シクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、 CD_3 、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリアル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリアル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリアル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^8 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリアル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリアル- $C_1\sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリアル基、シクロアルキル基、ヘテロアリアル基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_1\sim 4$ アルキル、及び $C_1\sim 4$ アルコキシから選択され、

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1\sim 6$ アルキル、 $HO-C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ ア

10

20

30

40

50

ルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^c、SR^c、NHOR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、C(=NRⁱ)R^c、C(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NOH)NR^cR^c、NR^cC(=NCN)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c、SF₅、-P(O)R^cR^c、-P(O)(OR^c)(OR^c)、B(OR^c)₂、及びS(O)₂NR^cR^c (ここで、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、SF₅、-P(O)R^kR^k、-P(O)(OR^k)(OR^k)、B(OR^k)₂、及びS(O)₂NR^kR^k (ここで、 R^9 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6

～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^e、SR^e、NHOR^e、C(O)R^e、C(O)NR^eR^e、C(O)OR^e、OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)OR^e、NR^eC(O)NR^eR^e、C(=NRⁱ)R^e、C(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NOH)NR^eR^e、NR^eC(=NCN)NR^eR^e、NR^eS(O)R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、SF₅、-P(O)R^eR^e、-P(O)(OR^e)(OR^e)、B(OR^e)₂、及びS(O)₂NR^eR^e (ここで、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^e の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、

10

20

30

40

50

C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、SF₅、-P(O)R^gR^g、-P(O)(OR^g)(OR^g)、B(OR^g)₂、及びS(O)₂NR^gR^g(ここで、R^fのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^h置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

10

各R^gは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-(ここで、R^gのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^h置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

20

各R^hは、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、シアノ-C₁~6アルキル、HO-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

30

各R^kは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-(ここで、R^kのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリール-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

40

各R^qは、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール-C₁~6アルキル-

50

ルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^m 、 SR^m 、 $NHOR^m$ 、 $C(O)R^m$ 、 $C(O)NR^mR^m$ 、 $C(O)OR^m$ 、 $OC(O)R^m$ 、 $OC(O)NR^mR^m$ 、 NHR^m 、 NR^mR^m 、 $NR^mC(O)R^m$ 、 $NR^mC(O)OR^m$ 、 $NR^mC(O)NR^mR^m$ 、 $C(=NR^i)R^m$ 、 $C(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NR^i)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NOH)NR^mR^m$ 、 $NR^mC(=NCN)NR^mR^m$ 、 $NR^mS(O)R^m$ 、 $NR^mS(O)_2R^m$ 、 $NR^mS(O)_2NR^mR^m$ 、 $S(O)R^m$ 、 $S(O)NR^mR^m$ 、 $S(O)_2R^m$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^m$ 、 $-P(O)(OR^m)(OR^m)$ 、 $B(OR^m)_2$ 、及び $S(O)_2NR^mR^m$ （ここで、 R^q の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^m は、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 R^m の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^n は、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^o 、 SR^o 、 $NHOR^o$ 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $C(=NR^i)R^o$ 、 $C(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ 、 $NR^oS(O)R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、及び $S(O)_2NR^oR^o$ （ここで、 R^n の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^o は、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 R^o の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択される。

【0021】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、Nまたは CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、Nまたは CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲン、FまたはClから選択され、ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ (ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアル

10

20

30

40

50

キル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^aR^a$ 、 $-P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^8 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリール基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され、

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-(ここで、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロア

ルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, CN、NO₂、OR^c、SR^c、NHOR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、C(=NRⁱ)R^c、C(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NRⁱ)NR^cR^c、NR^cC(=NOH)NR^cR^c、NR^cC(=NCN)NR^cR^c、NR^cS(O)R^c、NR^cS(O)₂R^c、NR^cS(O)₂NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c、SF₅、-P(O)R^cR^c、-P(O)(OR^c)(OR^c)、B(OR^c)₂、及びS(O)₂NR^cR^c(ここで、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, CN、NO₂、OR^k、SR^k、NHOR^k、C(O)R^k、C(O)NR^kR^k、C(O)OR^k、OC(O)R^k、OC(O)NR^kR^k、NR^kR^k、NR^kC(O)R^k、NR^kC(O)OR^k、NR^kC(O)NR^kR^k、C(=NRⁱ)R^k、C(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NRⁱ)NR^kR^k、NR^kC(=NOH)NR^kR^k、NR^kC(=NCN)NR^kR^k、NR^kS(O)R^k、NR^kS(O)₂R^k、NR^kS(O)₂NR^kR^k、S(O)R^k、S(O)NR^kR^k、S(O)₂R^k、SF₅、-P(O)R^kR^k、-P(O)(OR^k)(OR^k)、B(OR^k)₂、及びS(O)₂NR^kR^k(ここで、 R^9 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-(ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ (ここで、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

10

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^e の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

20

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 $NHOR^g$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $C(=NR^i)R^g$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ 、 $NR^gS(O)R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^gR^g$ 、 $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ 、 $B(OR^g)_2$ 、及び $S(O)_2NR^gR^g$ (ここで、 R^f の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

30

40

各 R^g は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアル

50

キル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^g の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、HO- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂、及びS(O)₂NR^mR^m（ここで、 R^q の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキ

10

20

30

40

50

ニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリー
 ル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員
 ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^m の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$
 アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アル
 キル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$
 アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、
 2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）
 から選択され、

10

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アル
 キニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリー
 ル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘ
 テロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR° 、 SR° 、 $NHOR^\circ$ 、
 $C(O)R^\circ$ 、 $C(O)NR^\circ R^\circ$ 、 $C(O)OR^\circ$ 、 $OC(O)R^\circ$ 、 $OC(O)NR^\circ$
 R° 、 $NR^\circ R^\circ$ 、 $NR^\circ C(O)R^\circ$ 、 $NR^\circ C(O)OR^\circ$ 、 $NR^\circ C(O)NR^\circ R^\circ$
 $C(=NR^i)R^\circ$ 、 $C(=NR^i)NR^\circ R^\circ$ 、 $NR^\circ C(=NR^i)NR^\circ R^\circ$ 、 $NR^\circ C(=NOH)NR^\circ R^\circ$ 、 $NR^\circ C(=NCN)NR^\circ R^\circ$ 、 $NR^\circ S(O)R^\circ$ 、 N
 $R^\circ S(O)_2R^\circ$ 、 $NR^\circ S(O)_2NR^\circ R^\circ$ 、 $S(O)R^\circ$ 、 $S(O)NR^\circ R^\circ$ 、
 $S(O)_2R^\circ$ 、及び $S(O)_2NR^\circ R^\circ$ （ここで、 R^n の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アル
 ケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキ
 ル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アル
 キル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$
 アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、
 2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）
 から選択され、

20

各 R° は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキ
 ニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリー
 ル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員
 ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R° の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$
 アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アル
 キル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$
 アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、
 2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）
 から選択される。

30

【0022】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、Nまたは CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、Nまたは CR^7 であり

（ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする）、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲン、FまたはClから選択され、ハロ
 アルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換され
 ており、

40

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、C

50

$1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、 H 、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 OH 、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^8 は、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^8 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロア

リールー $C_1 \sim 6$ アルキルー、及び4～10員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 6$ アルキルーは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリール基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され、

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノー $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル(ここで、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4

10

20

30

40

50

～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル- (ここで、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ (ここで、 R^d の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^e の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、NO₂、OR^g、SR^g、NHOR^g、C(O)R^g、C(O)NR^gR^g、C(O)OR^g、OC(O)R^g、OC(O)NR^gR^g、NR^gR^g、NR^gC(O)R^g、NR^gC(O)OR^g、NR^gC(O)NR^gR^g、C(=NRⁱ)R^g、C(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NRⁱ)NR^gR^g、NR^gC(=NOH)NR^gR^g、NR^gC(=NCN)NR^gR^g、NR^gS(O)R^g、NR^gS(O)₂R^g、NR^gS(O)₂NR^gR^g、S(O)R^g、S(O)NR^gR^g、S(O)₂R^g、及びS(O)₂NR^gR^g（ここで、 R^f の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^g は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^g の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

30

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、シアノ- $C_{1\sim6}$ アルキル、HO- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミ

40

50

ノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、及びS(O)₂NR^mR^m（ここで、 R^q の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^m の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NOH)NR^oR^o、NR^oC(=NCN)NR^oR^o、NR^oS(O)R^o、N

$R^0 S(O)_2 R^0$ 、 $NR^0 S(O)_2 NR^0 R^0$ 、 $S(O) R^0$ 、 $S(O) NR^0 R^0$ 、 $S(O)_2 R^0$ 、及び $S(O)_2 NR^0 R^0$ (ここで、 R^n の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^0 は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^0 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0023】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、N または CR^2 であり、

X^4 は、N または CR^4 であり、

X^5 は、N または CR^5 であり、

X^6 は、N または CR^6 であり、

X^7 は、N または CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てが N ではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲン、F または Cl から選択され、

R^1 は、独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び 4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル- は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 1$

0 シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、NO₂、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^h置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R⁸は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、及びS(O)₂NR^aR^a(ここで、R⁸の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Rⁱは、独立して、H、CN、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され、

各R^aは、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-(ここで、R^aの $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 及び4~10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^bは、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6~10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-, $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-, 5~10員ヘテロアリール-

$C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^9 は、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ （ここで、 R^9 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^c は、独立して、 H 、 D 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル（ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

または、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^d は、独立して、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、

10

20

30

40

50

OC(O)R^e、OC(O)NR^eR^e、NR^eR^e、NR^eC(O)R^e、NR^eC(O)OR^e、NR^eC(O)NR^eR^e、C(=NRⁱ)R^e、C(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NRⁱ)NR^eR^e、NR^eC(=NOH)NR^eR^e、NR^eC(=NCN)NR^eR^e、NR^eS(O)R^e、NR^eS(O)₂R^e、NR^eS(O)₂NR^eR^e、S(O)R^e、S(O)NR^eR^e、S(O)₂R^e、及びS(O)₂NR^eR^e（ここで、R^dのC₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~4アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^f置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各R^eは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル-、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~6員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル-、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-から選択され、

各R^hは、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、シアノ-C₁~6アルキル、HO-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

20

各R^kは、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル-、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-から選択される。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、NまたはCR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X⁷は、NまたはCR⁷であり

40

（ただし、X⁴、X⁵、及びX⁶の全てがNではないことを条件とする）、

Y¹は、C₁~6ハロアルキルであり、各ハロゲンは、FまたはClから選択され、ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択されるY²置換基で任意選択により置換されており、

R¹は、H、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル-、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル-、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル-、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル-、CN、NO₂、OR^a

50

、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^1 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^8 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

または、任意の2つの R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 置換基は、それらが結合している環原

子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリール基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_{1\sim4}$ アルキル、及び $C_{1\sim4}$ アルコキシから選択され、

各 Y^2 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、シアノー- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $HO-C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 R^b の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～1

0員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ （ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^c は、独立して、 H 、 D 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-（ここで、 R^c の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^d は、独立して、 D 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ （ここで、 R^d の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

30

40

各 R^e は、独立して、 H 、 D 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-（ここで、 R^e の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アル

50

キル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 $NHOR^g$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $C(=NR^i)R^g$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ 、 $NR^gS(O)R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、及び $S(O)_2NR^gR^g$ (ここで、 R^f の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^g は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル (ここで、 R^g の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^h は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル、5～10員ヘテロアリール、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキル (ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル

10

20

30

40

50

、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、及びS(O)₂NR^mR^m (ここで、 R^q の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル- (ここで、 R^m の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、NO₂、OR^o、SR^o、NHOR^o、C(O)R^o、C(O)NR^oR^o、C(O)OR^o、OC(O)R^o、OC(O)NR^oR^o、NR^oR^o、NR^oC(O)R^o、NR^oC(O)OR^o、NR^oC(O)NR^oR^o、C(=NRⁱ)R^o、C(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NRⁱ)NR^oR^o、NR^oC(=NOH)NR^oR^o、NR^oC(=NCN)NR^oR^o、NR^oS(O)R^o、NR^oS(O)₂R^o、NR^oS(O)₂NR^oR^o、S(O)R^o、S(O)NR^oR^o、S(O)₂R^o、及びS(O)₂NR^oR^o (ここで、 R^n の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)

から選択され、

各 R^0 は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^0 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0025】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、Nまたは CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、Nまたは CR^7 であり

（ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする）、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、FまたはClから選択され、

R^1 は、独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、 R^1 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ ア

ルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 NO_2 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^8 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^i は、独立して、H、CN、OH、 $C_1 \sim 4$ アルキル、及び $C_1 \sim 4$ アルコキシから選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-(ここで、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^b は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6 \sim 10$ 員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^c 、 SR^c 、 $NHOR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで

10

20

30

40

50

、 R^b の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-(ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)OR^e$ 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ (ここで、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4

つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-から選択され、

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、HO- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-から選択される。

【0026】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、Nである。

【0027】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、CR²である。

【0028】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。

【0031】

いくつかの実施形態では、 X^2 は、NまたはCHである。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、HまたはDである。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。

【0034】

いくつかの実施形態では、 X^4 は、CR⁴である。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、D、ハロ、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

。

【0037】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、D、フルオロ、メチル、及び CD_3 から選択される。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、フルオロ、メチル、及び CD_3 から選択される。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、フルオロ、及びメチルから選択される。

【0040】

いくつかの実施形態では、 X^4 は、Nである。

【0041】

いくつかの実施形態では、 X^5 は、 CR^5 である。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、D、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、Hである。

【0045】

いくつかの実施形態では、 X^5 は、Nである。

【0046】

いくつかの実施形態では、 X^5 は、NまたはCHである。

20

【0047】

いくつかの実施形態では、 X^6 は、 CR^6 である。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、D、及びハロから選択される。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H及びハロから選択される。

30

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H及びフルオロから選択される。

【0052】

いくつかの実施形態では、 X^6 は、Nである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 X^7 は、 CR^7 である。

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、H、D、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

40

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hである。

【0057】

いくつかの実施形態では、 X^7 は、Nである。

【0058】

いくつかの実施形態では、 X^7 は、NまたはCHである。

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$

50

アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 CN 、 OR^a 、及び SR^a (ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0060】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、 H 、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0061】

いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、 H 、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

10

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^2 、 R^3 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれ H である。

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^3 、 R^5 、及び R^7 は、それぞれ H である。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^4 、 R^5 、及び R^6 置換基のうちのいずれか2つは、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、または7員のアリール基、シクロアルキル基、ヘテロアリール基、またはヘテロシクロアルキル基を形成する。

20

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H 、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

30

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H 、 D 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

40

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び5～6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0069】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ （ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

10

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリル（ここで、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0072】

20

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、各 R^a は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、イソキサゾール-5-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロリル [1, 2-b] ピラゾール-3-イル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルはそれぞれ、メチル、トリフルオロメチル、及びシクロプロピルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択により置換されており、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択される。

30

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、各 R^a は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択される。

40

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリル（ここで、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、各 R^a は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びイソキサ

50

ゾール-5-イルメチル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、当該C₁~6アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリル（ここで、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、各R^aは、H、C₁~6アルキル、イソキサゾール-5-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、5, 6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1, 2-b]ピラゾール-3-イル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチル、テトラヒドロフラン-3-イル、及びテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルは、それぞれ、メチル、トリフルオロメチル、及びシクロプロピルから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択により置換されており、当該C₁~6アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択される。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、シクロプロピル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イソキサゾール-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、及びピペリジン-1-イル（ここで、フェニル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イソキサゾール-5-イル、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、及びピペリジン-1-イルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、各R^aは、H、C₁~6アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、当該C₁~6アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択される。

20

30

【0077】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イソキサゾール-5-イル、及び1, 2, 4-トリアゾール-1-イル（ここで、フェニル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イソキサゾール-5-イル、及び1, 2, 4-トリアゾール-1-イルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、各R^aは、H、C₁~6アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、当該C₁~6アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択される。

40

【0078】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OCH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)、C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、4-フルオロベンズアミド-3-イル、2-シクロプロピルチアゾール-5-イル、5-メトキシチアゾール-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル、1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル、2-メチルオキサゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、ピリミジン-3-

50

イル、2-メトキシピリジン-3-イル、2-メチルチアゾール-5-イル、3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、4-シアノピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパ-2-イル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロパ-2-イル、1-(N-メチルアミノカルボニル)シクロプロパ-2-イル、及び1-(N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)シクロプロパ-2-イルから選択される。

【0079】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OCH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)、C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、4-フルオロベンズアミド-3-イル、2-シクロプロピルチアゾール-5-イル、5-メトキシチアゾール-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル、1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル、2-メチルオキサゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、ピリミジン-3-イル、2-メトキシピリジン-3-イル、2-メチルチアゾール-5-イル、3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル、3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル、2,3-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル、4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、及び5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イルから選択される。

【0080】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OCH₃、C(O)NHCH₃、C(O)NHCH₂-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)、C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH、4-フルオロベンズアミド-3-イル、2-シクロプロピルチアゾール-5-イル、5-メトキシチアゾール-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル、1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル、2-メチルオキサゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、ピリミジン-3-イル、2-メトキシピリジン-3-イル、2-メチルチアゾール-5-イル、3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル、1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1,4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、及び1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルから選択される。

【0081】

いくつかの実施形態では、R¹は、H、メチル、CF₃、及びC(O)NHCH₂C(CH₃)₂OHから選択される。

【0082】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 である。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ である。

【0084】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、Fであり、ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されている。

【0085】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CF_3 、 CCl_3 、 CF_2H 、 CCl_2H 、 CF_2Y^2 、 CCl_2Y^2 、 CFH_2 、 $CClH_2$ 、 $CFHY^2$ 、 $CClHY^2$ 、 $CF(Y^2)_2$ 、及び $CCl(Y^2)_2$ から選択される。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CF_3 、 CF_2H 、 CF_2Y^2 、 CFH_2 、 $CFHY^2$ 、及び $CF(Y^2)_2$ から選択される。

【0087】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、Fである。

【0088】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 $C_1\sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンは、Clである。

20

【0089】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 から選択される。

【0090】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CF_3 である。

【0091】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CH_2F である。

【0092】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CHF_2 である。

30

【0093】

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CF_2CF_3 である。

【0094】

いくつかの実施形態では、 Y^2 は、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0095】

いくつかの実施形態では、 Y^2 は、ハロ及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^1 及び Y^1 のうちの少なくとも1つは、 CF_3 である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、及び $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ から選択され、 Y^1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 から選択される。

40

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、メチル、及び CF_3 から選択され、 Y^1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 から選択される。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 CF_3 であり、 Y^1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 から選択される。

【0100】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ であり、 Y^1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 から選択される。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 D 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $C(O)NR^aR^a$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

10

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 D 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

20

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $C(O)NR^aR^a$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $6\sim10$ 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $C(O)NH_2$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

40

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim6$ 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、及び $C(O)NH_2$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び $5\sim6$ 員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択さ

50

れる R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロアリール (ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 5 ~ 6 員ヘテロアリールは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、及びアミノカルボニルから選択される。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、1-ヒドロキシプロピル、2-ヒドロキシプロピル、3-ヒドロキシプロピル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択される。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、及びアミノカルボニルから選択される。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-アミノエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、及びアミノカルボニルから選択される。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択される。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル、及びアミノカルボニルから選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^8 は、H、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、

10

20

30

40

50

1つまたは2つの独立して選択されるハロ置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、または7員のシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0118】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 Cl 及び F から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、または7員のシクロアルキル基またはヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0119】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 Cl 及び F から独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、または7員のシクロアルキル基を形成する。

10

【0120】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル基を形成する。

【0121】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、5~6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 CN 、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、5~6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

20

【0122】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、4~6員ヘテロシクロアルキル、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、及び NR^kR^k (ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、及び4~6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

30

【0123】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 CN 、 OR^k 、及び NR^kR^k (ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

40

【0124】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 CN 、 OR^k 、及び NR^kR^k (ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキルは、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

【0125】

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^k 、及び NR^kR^k から選択される。

【0126】

50

いくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、メチル、OH、N-メチルアミノ、及びN-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノから選択される。

【0127】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

10

【0128】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

20

【0129】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル（ここで、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0130】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されている）から選択される。

30

【0131】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、Hである。

【0132】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、フェニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択される。

40

【0133】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、及び NR^cR^c （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$

50

アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、フェニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 OR^c 、及び $C(O)NR^cR^c$ (ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、それぞれ、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びOHから選択される1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、各 R^c 基は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される。

【0135】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、独立して、フルオロ、メチル、 CD_3 、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C(O)NH_2$ 、シクロプロピル、及び3-メチルイソキサゾール-5-イルから選択される。

【0136】

いくつかの実施形態では、

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～6員ヘテロアリアル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル(ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～6員ヘテロアリアル- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリアル- $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル、5～6員ヘテロアリアル- $C_1 \sim 6$ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^f は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アル

10

20

30

40

50

キル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0137】

いくつかの実施形態では、各 R^c は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキル(ここで、 R^c の $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノから選択される。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、各 R^c 基は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、各 R^d は、独立して、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びOHから選択される。

【0139】

いくつかの実施形態では、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、または7員のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基を形成する。

20

【0140】

いくつかの実施形態では、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている5員または6員のヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0141】

いくつかの実施形態では、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成する。

30

【0142】

いくつかの実施形態では、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、D及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0143】

いくつかの実施形態では、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、メチルで任意選択により置換されている5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成する。

【0144】

いくつかの実施形態では、

40

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル(ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキルは、それぞれ、1、

50

2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^q の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^n は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1\sim 6$ アルキル、HO- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ- $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0145】

いくつかの実施形態では、

各 R^k は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 4$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-(ここで、 R^k の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 4$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^q は、独立して、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、C

1～6 アルコキシカルボニル、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、及びジ（C₁～6 アルキル）アミノスルホニルから選択される。

【0146】

いくつかの実施形態では、各R^kは、独立して、H、C₁～6 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル（ここで、R^kのC₁～6 アルキル、C₃～7 シクロアルキル、及び4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるC₁～6 アルキル基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0147】

いくつかの実施形態では、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、NまたはCR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X⁷は、NまたはCR⁷であり、

Y¹は、C₁～6 ハロアルキルであり、各ハロゲンは、Fであり、

R¹は、H、D、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、6～10 員アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、OR^a、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、NR^aR^a、NR^aC(O)R^a、NR^aC(O)OR^a、NR^aC(O)NR^aR^a、S(O)R^a、S(O)₂R^a、及びS(O)₂NR^aR^a（ここで、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、6～10 員アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、CN、OR^a、及びSR^a（ここで、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷のC₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、及びC₁～6 ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^h置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R⁸は、H、D、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、6～10 員アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び4～10 員ヘテロシクロアルキル（ここで、C₁～6 アルキル、C₁～6 アルコキシ、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、6～10 員アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

または、Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つもしくは2つの独立して選択されるR⁹基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員シクロアルキル基を形成し、

各R⁹は、独立して、ハロ、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、CN、OR^k、及びNR^kR^k（ここで、R⁹のC₁～6 アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各R^bは、独立して、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、6～10 員アリール、C₃～10 シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、OR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)

10

20

30

40

50

NR^cR^c 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^c$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^c\text{R}^c$ （ここで、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、フェニル、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^c は、独立して、H、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、及び $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル（ここで、 R^c の $\text{C}_1\sim 6$ アルキル及び $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルチオ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^e は、独立して、H、D、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-から選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $\text{C}_1\sim 4$ アルキル-、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\sim 4$ アルキル-から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、 $\text{C}_3\sim 7$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルチオ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルスルフィニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $\text{C}_1\sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される。

【0148】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、 CR^5 または N であり、

X^6 は、 N または CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

Y^1 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、各ハロゲン、 F から選択され、ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、 H 、 D 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、 R^1 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

10

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、 H 、 D 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキル (ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、

または、 Y^1 及び R^8 は、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル (ここで、 R^8 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール、 $C_{5\sim10}$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

20

【0149】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、 N または CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、 CH または N であり、

X^6 は、 N または CR^6 であり、

X^7 は、 CH であり、

30

Y^1 は、 CF_3 、 CF_2H 、 CFH_2 、 CF_2CF_3 、 $CFHY^2$ 、または $CF(Y^2)_2$ であり、

Y^2 は、 D または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、

R^1 は、 H 、 D 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキルは、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、

または、 Y^1 及び R^8 は、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキルヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

R^2 は、 H であり、

R^3 は、 H であり、

R^4 は、 H または ハロ であり、

R^6 は、 H または ハロ であり、

R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル (ここで、 R^8 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択される。

50

【0150】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、N または CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、N または CR^5 であり、

X^6 は、N または CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の 0 または 1 つは、N であり、

R^2 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^3 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^5 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^6 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^7 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び 4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

Y^1 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、各ハロは、独立して、Cl 及び F から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び 4～10員ヘテロシクロアルキル (ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び 4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、または、

Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、Cl 及び F から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で任意選択により置換されている 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、CN、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル、及び 4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニ

10

20

30

40

50

ル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^a の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、フェニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^d の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^f は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキ

ニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリー
 ル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7員
 ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-（ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$
 アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アル
 キル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$
 アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、
 2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている）
 から選択され、

10

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アル
 キニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリー
 ル、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアル
 キル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘ
 テロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキ
 シ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）
 アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキル
 スルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カルバミ
 ル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$
 アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_1
 ～6アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホ
 ニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノス
 ルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及
 びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^q の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$
 アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロ
 アルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$
 アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$
 アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1
 、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている
 ）から選択され、

20

30

各 R^n は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニ
 ル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、HO- $C_1 \sim 6$
 アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アル
 コキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アル
 キル）アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アル
 キルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カル
 バミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$
 アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル
 、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノ
 スルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）ア
 ミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミ
 ノ、及びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される。

40

【0151】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の0または1つは、Nであり、

50

R^2 は、Hであり、
 R^3 は、Hであり、
 R^4 は、H、ハロ、または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、
 R^5 は、Hであり、
 R^6 は、Hまたはハロであり、
 R^7 は、Hであり、

R^1 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

Y^1 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、各ハロは、Fであり、

R^8 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル（ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つまたは2つのFで任意選択により置換されている4員、5員、または6員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、CN、 OR^k 、及び NR^kR^k （ここで、 R^9 の $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^a は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-（ここで、 R^a の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、フェニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^c は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキル（ここで、 R^c の $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル-（ここで、 R^k の $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキ

10

20

30

40

50

ルー、5～6員ヘテロアリール—C₁～4アルキル—、及び4～7員ヘテロシクロアルキル—C₁～4アルキル—は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^qは、独立して、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、OH、CN、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから選択される。

10

【0152】

いくつかの実施形態では、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、CR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X⁷は、CR⁷であり、

X⁵及びX⁶の0または1つは、Nであり、

R²は、Hであり、

R³は、Hであり、

R⁴は、H、ハロ、またはC₁～6アルキルであり、

R⁵は、Hであり、

R⁶は、Hまたはハロであり、

R⁷は、Hであり、

R¹は、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C(O)OR^a、C(O)NR^a、R^a、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリル(ここで、当該C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

20

30

Y¹は、C₁～6ハロアルキルであり、各ハロは、Fであり、

R⁸は、H、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール(ここで、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、または、

Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つのFで任意選択により置換されている4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル基を形成し、

各R⁹は、独立して、C₁～6アルキル、OR^k、及びNR^kR^kから選択され、

各R^aは、H、C₁～6アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル(ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、当該C₁～6アルキルは、OHで任意選択により置換されている)から選択され、

40

各R^bは、独立して、ハロ、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、OR^c、及びC(O)NR^cR^c(ここで、C₁～6アルキル及びC₃～6シクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^c基は、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され、

各R^dは、独立して、D、C₁～6アルキル、及びOHから選択され、

各R^kは、独立して、H、C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル(ここで、R^kのC₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、及び4

50

～7員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるC₁～6アルキル基で任意選択により置換されている)から選択される。

【0153】

いくつかの実施形態では、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、CR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X⁷は、CR⁷であり、

X⁵及びX⁶の0または1つは、Nであり、

R²は、Hであり、

R³は、Hであり、

R⁴は、H、F、またはメチルであり、

R⁵は、Hであり、

R⁶は、HまたはFであり、

R⁷は、Hであり、

Y¹は、CF₃、CHF₂、CH₂F、またはCF₂CF₃であり、

R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリル(ここで、フェニル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、及び1, 2, 4-トリアゾリルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R⁸は、H、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択されるか、

または、Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル環を形成し、

各R^aは、独立して、H、メチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチルから選択され、

各R^bは、独立して、フルオロ、メチル、CD₃、ヒドロキシメチル、メトキシ、C(O)NH₂、及びシクロプロピルから選択される。

【0154】

いくつかの実施形態では、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、CR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X⁷は、CR⁷であり、

X⁵及びX⁶の0または1つは、Nであり、

R²は、Hであり、

R³は、Hであり、

R⁴は、H、F、またはメチルであり、

R⁵は、Hであり、

R⁶は、HまたはFであり、

R⁷は、Hであり、

Y¹は、CF₃、CHF₂、CH₂F、またはCF₂CF₃であり、

R¹は、H、メチル、CF₃、C(O)OR^a、C(O)NR^aR^a、フェニル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-

3-イル、ピリジン-4-イル、イソキサゾール-5-イル、及び1, 2, 4-トリアゾール-1-イル（ここで、フェニル、チアゾール-5-イル、チアゾール-2-イル、ピラゾール-3-イル、ピラゾール-4-イル、ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、ピリミジン-5-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、イソキサゾール-5-イル、及び1, 2, 4-トリアゾール-1-イルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R⁸は、H、メチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択されるか、

または、Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル環を形成し、

各R^aは、独立して、H、メチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び(3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチルから選択され、

各R^bは、独立して、フルオロ、メチル、CD₃、ヒドロキシメチル、メトキシ、C(O)NH₂、及びシクロプロピルから選択される。

【0155】

いくつかの実施形態では、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、CR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X⁷は、CR⁷であり、

X⁵及びX⁶の0または1つは、Nであり、

R²は、Hであり、

R³は、Hであり、

R⁴は、H、ハロ、またはC₁~6アルキルであり、

R⁵は、Hであり、

R⁶は、Hまたはハロであり、

R⁷は、Hであり、

R¹は、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、3~6員シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、5~6員ヘテロシクロアルキル、C(O)NR^aR^a、及びC(O)OR^a（ここで、C₁~6アルキル、フェニル、3~6員シクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、5~6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

Y¹は、C₁~6ハロアルキルであり、各ハロは、Fであり、

R⁸は、H、C₁~6アルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキル（ここで、C₁~6アルキル、6~10員アリール、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、及び4~10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つまたは2つのFで任意選択により置換されている4員、5員、または6員のシクロアルキル基を形成し、

各R⁹は、独立して、ハロ、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、CN、OR^k、及びNR^kR^k（ここで、R⁹のC₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各R^aは、独立して、H、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル（ここで、R^aのC₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~6員ヘテロアリール-C₁~6アルキル、及び

10

20

30

40

50

4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、6～10員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

10

各 R^c は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキル (ここで、 R^c の $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 4$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル- (ここで、 R^k の $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 4$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

20

各 R^q は、独立して、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択される。

30

【0156】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

40

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の0または1つは、Nであり、

R^2 は、Hであり、

R^3 は、Hであり、

R^4 は、H、ハロ、または $C_1\sim 6$ アルキルであり、

R^5 は、Hであり、

R^6 は、Hまたはハロであり、

R^7 は、Hであり、

R^1 は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^a$

50

R^a 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1, 2, 3, または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロは、Fであり、

R^8 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール（ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、または、

10

Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つのFで任意選択により置換されている4員、5員、もしくは6員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^k 、及び NR^kR^k から選択され、

各 R^a は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル（ここで、当該イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、当該 $C_1 \sim 6$ アルキルは、OHで任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 OR^c 、及び $C(O)NR^cR^c$ （ここで、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^c 基は、独立して、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^d は、独立して、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びOHから選択され、

各 R^k は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル（ここで、 R^k の $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される $C_1 \sim 6$ アルキル基で任意選択により置換されている）から選択される。

【0157】

いくつかの実施形態では、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

30

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

Oまたは1つの X^5 及び X^6 は、Nであり、

R^2 は、Hであり、

R^3 は、Hであり、

R^4 は、H、F、メチル、または CD_3 であり、

R^5 は、Hであり、

R^6 は、HまたはFであり、

40

R^7 は、Hであり、

Y^1 は、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、または CF_2CF_3 であり、

R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

R^8 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)

50

エチル、シクロプロピル、及び 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択されるか、

または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル環を形成し、

各 R^a は、独立して、H、メチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び (3-メチルイソキサゾール-5-イル) メチルから選択され、

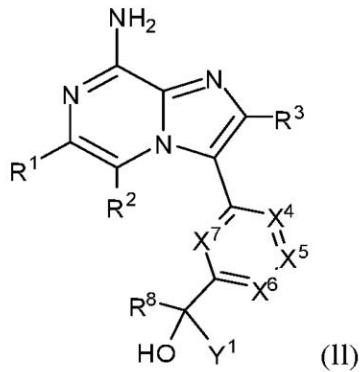
各 R^b は、独立して、フルオロ、メチル、 CD_3 、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C(O)NH_2$ 、及びシクロプロピルから選択される。

【0158】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II) :

10

【化3】



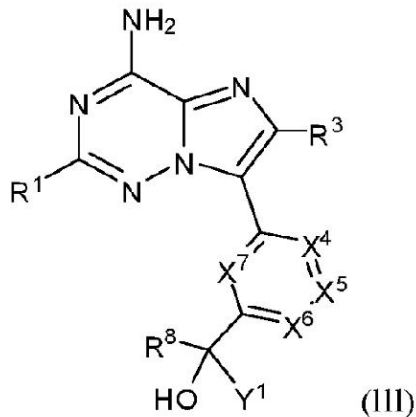
20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 R^2 、 R^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【0159】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化4】



30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 R^3 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【0160】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IV) :

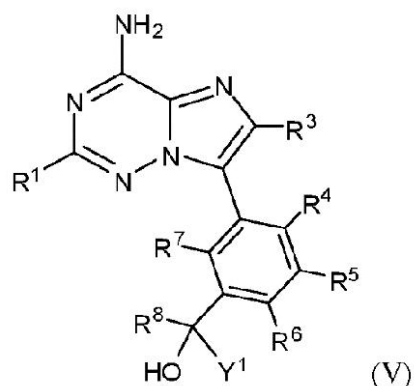
40

50

(IV)

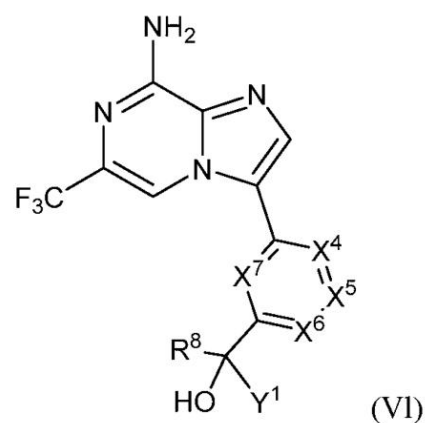
【 0 1 6 1 】

【化 6】



【 0 1 6 2 】

【化 7】



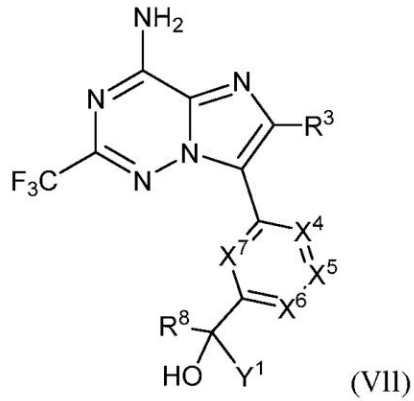
の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義さ

れる。

【 0 1 6 3 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V I I) :

【化 8】



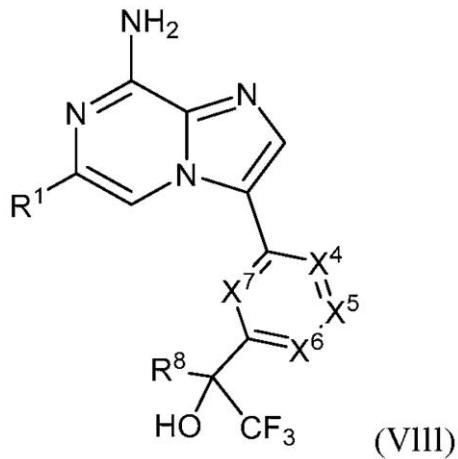
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【 0 1 6 4 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V I I I) :

【化 9】



20

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び R^8 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

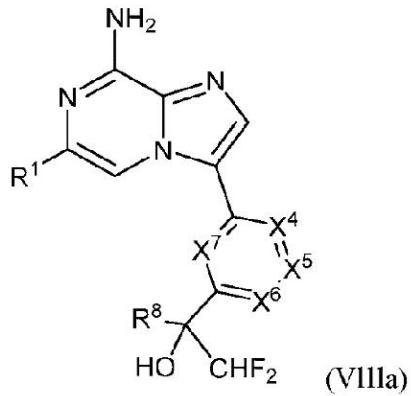
【 0 1 6 5 】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (V I I I a) :

40

50

【化 1 0】



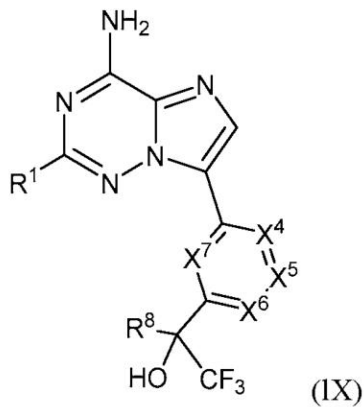
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び R^8 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【 0 1 6 6】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IX)：

【化 1 1】



20

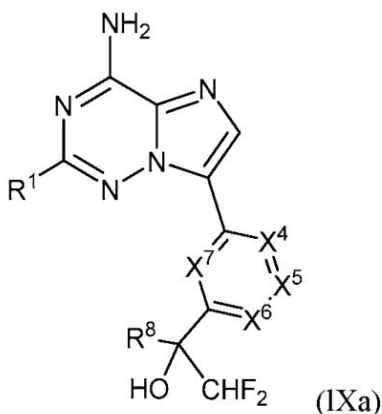
30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、 X^7 、及び R^8 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【 0 1 6 7】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IXa)：

【化 1 2】



40

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 X^4 、 X^5 、 X^6 、

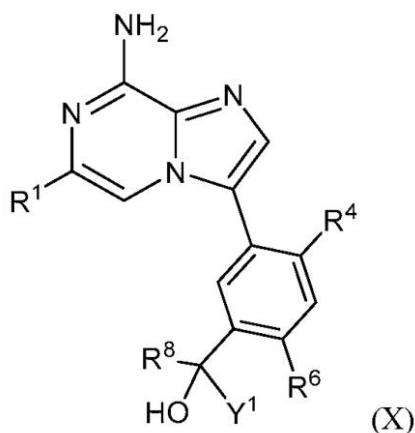
50

X^7 、及び R^8 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【0168】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (X) :

【化13】



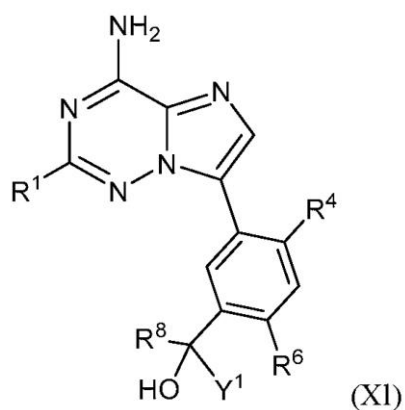
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【0169】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XI) :

【化14】



20

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 R^4 、 R^6 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

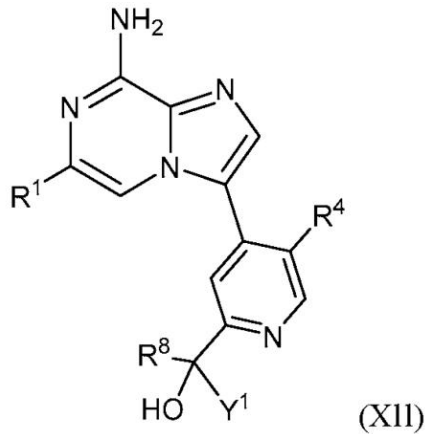
【0170】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XII) :

40

50

【化 1 5】



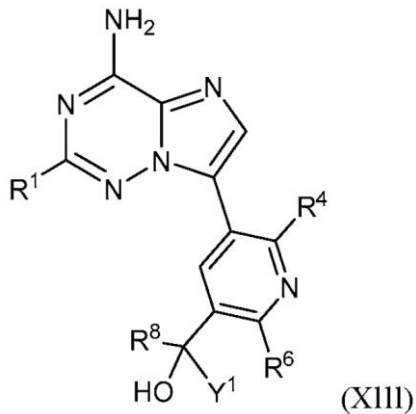
10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 R^4 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【0171】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (XIII) :

【化 1 6】



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、式中、変数 R^1 、 X^4 、 X^6 、 R^8 、及び Y^1 は、本明細書で提供される式 (I) の化合物に関する定義に従って定義される。

【0172】

さらに、明確にするために別々の実施形態という文脈において記載される本発明のある特定の特徴が、単一の実施形態において組み合わせて提供される場合もあることが理解される。反対に、簡潔にするために単一の実施形態という文脈において記載される本発明の様々な特徴が、別々に、または任意の好適な部分的組み合わせにおいて提供される場合もある。

【0173】

本明細書の様々な箇所において、二価の連結置換基が記載されている。二価の連結置換基のそれぞれは、連結置換基の順方向形態と逆方向形態との両方を含むことが具体的に意図される。例えば、 $-NR(CR'R')_n-$ は、 $-NR(CR'R')_n-$ と $-(CR'R')_nNR-$ との両方を含む。構造が明らかに連結基を必要とする場合、その基について列挙されるマーカッシュ形式の変数は連結基であると理解される。

30

【0174】

n が整数である「 n 員」という用語は、典型的に、ある部分における環形成原子の数を表現し、環形成原子の数が n である。例えば、ペリジニルは 6 員ヘテロシクロアルキル環の一例であり、ピラゾリルは 5 員ヘテロアリール環の一例であり、ピリジルは 6 員ヘテロアリール環の一例であり、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレンは 10 員シクロアルキル基の一例である。

40

50

【0175】

本明細書で使用される場合、「各『変数』は、独立して、～から選択される」という語句は、「各事例において、『変数』は、～から選択される」と実質的に同じ意味である。

【0176】

本明細書で使用される場合、「任意選択により置換されている」という語句は、非置換または置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換は、任意の化学的にアクセス可能な位置にあってよい。本明細書で使用される場合、「置換される」という用語は、水素原子が除去され、置換基に置き換えられることを意味する。単一の二価置換基、例えばオキソは、2個の水素原子を置き換えることができる。所与の原子における置換は、原子価によって限定されることを理解されたい。

10

【0177】

定義の全体を通じて、「 $C_{n\sim m}$ 」という用語は、 n 及び m が整数であり炭素数を示す、端点を含む範囲を示す。例としては、 $C_{1\sim 4}$ 、 $C_{1\sim 6}$ などが挙げられる。

【0178】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_{n\sim m}$ アルキル」という用語は、直鎖状であっても分枝状であってもよい、 $n\sim m$ 個の炭素を有する飽和炭化水素基を指す。アルキル部分の例としては、メチル (Me)、エチル (Et)、 n -プロピル (n -Pr)、イソプロピル (iPr)、 n -ブチル、tert-ブチル、イソブチル、sec-ブチルなどの化学基、2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどの高級類似体などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個の炭素原子、1～4個の炭素原子、1～3個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含む。

20

【0179】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルケニル」とは、1つ以上の炭素間二重結合を有し、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。アルケニル基の例としては、エテニル、 n -プロベニル、イソプロベニル、 n -ブテニル、sec-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含む。

【0180】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキニル」とは、1つ以上の炭素間三重結合を有し、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例としては、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含む。

30

【0181】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_{n\sim m}$ アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素を有するものを指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、 n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、 n -ブトキシ及びtert-ブトキシ）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0182】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、式-NH₂の基を指す。

【0183】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、単環式であっても多環式であってもよい（例えば、2、3、または4つの縮合環を有する）芳香族炭化水素基を指す。「 $C_{n\sim m}$ アリール」という用語は、 $n\sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが挙げられ

50

る。いくつかの実施形態では、アリール基は、5～10個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルである。

【0184】

本明細書で使用される場合、「ハロ」とは、F、Cl、Br、またはIを指す。いくつかの実施形態では、ハロは、F、Cl、またはBrである。いくつかの実施形態では、ハロは、FまたはClである。いくつかの実施形態では、ハロは、Clである。

【0185】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ ハロアルコキシ」とは、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有する、式 $-O-$ ハロアルキルの基を指す。ハロアルコキシ基の例としては、 OCF_3 及び $OCHF_2$ が挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、フッ素化されているのみである。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

10

【0186】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「 $C_{n\sim m}$ ハロアルキル」という用語は、1個のハロゲン原子から、同じであっても異なってもよい $2s+1$ 個のハロゲン原子（「s」は、アルキル基中の炭素原子の数である）を有するアルキル基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フッ素化されているのみである。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。ハロアルキル基の例としては、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 などが挙げられる。

20

【0187】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルアミノ」という用語は、式 $-NH$ （アルキル）の基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0188】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルコキシカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-O-$ アルキルの基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0189】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルカルボニル」という用語は、式 $-C(O)-$ アルキルの基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0190】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式 $-NHC(O)-$ アルキルの基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

40

【0191】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式 $-NHS(O)_2-$ アルキルの基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0192】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2NH_2$ の基を指す。

【0193】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルアミノスルホニル」という用語は、式-

50

S (O)₂NH (アルキル) の基で、アルキル基が n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0194】

本明細書で使用される場合、「ジ (C_{n~m}アルキル) アミノスルホニル」という用語は、式 -S (O)₂N (アルキル)₂ の基で、各アルキル基が、独立して、n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0195】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 -NHS (O)₂NH₂ の基を指す。

10

【0196】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルアミノスルホニルアミノ」という用語は、式 -NHS (O)₂NH (アルキル) の基で、アルキル基が n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0197】

本明細書で使用される場合、「ジ (C_{n~m}アルキル) アミノスルホニルアミノ」という用語は、式 -NHS (O)₂N (アルキル)₂ の基で、各アルキル基が、独立して、n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

20

【0198】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アミノカルボニルアミノ」という用語は、式 -NHC (O)NH₂ の基を指す。

【0199】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルアミノカルボニルアミノ」という用語は、式 -NHC (O)NH (アルキル) の基で、アルキル基が n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0200】

30

本明細書で使用される場合、「ジ (C_{n~m}アルキル) アミノカルボニルアミノ」という用語は、式 -NHC (O)N (アルキル)₂ の基で、各アルキル基が、独立して、n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0201】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルカルバミル」という用語は、式 -C (O) -NH (アルキル) の基で、アルキル基が n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0202】

40

本明細書で使用される場合、「チオ」という用語は、式 -SH の基を指す。

【0203】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルチオ」という用語は、式 -S -アルキルの基で、アルキル基が n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

【0204】

本明細書で使用される場合、「C_{n~m}アルキルスルフィニル」という用語は、式 -S (O) -アルキルの基で、アルキル基が n ~ m 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1 ~ 6 個、1 ~ 4 個、または 1 ~ 3 個の炭素原子を有する。

50

【0205】

本明細書で使用される場合、「 $C_{n\sim m}$ アルキルスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2$ -アルキルの基で、アルキル基が $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0206】

本明細書で使用される場合、「カルバミル」という用語は、式 $-C(O)NH_2$ の基を指す。

【0207】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「カルボニル」という用語は、 $-C(O)-$ 基を指す。

10

【0208】

本明細書で使用される場合、「シアノ- $C_{1\sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1\sim 6}$ アルキレン)-CNの基を指す。

【0209】

本明細書で使用される場合、「 $HO-C_{1\sim 6}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1\sim 6}$ アルキレン)-OHの基を指す。

【0210】

本明細書で使用される場合、「 $HO-C_{1\sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1\sim 3}$ アルキレン)-OHの基を指す。本明細書で使用される場合、「 $C_{1\sim 6}$ アルコキシ- $C_{1\sim 6}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1\sim 6}$ アルキレン)-O($C_{1\sim 6}$ アルキル)の基を指す。

20

【0211】

本明細書で使用される場合、「 $C_{1\sim 3}$ アルコキシ- $C_{1\sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1\sim 3}$ アルキレン)-O($C_{1\sim 3}$ アルキル)の基を指す。本明細書で使用される場合、「カルボキシ」という用語は、式 $-C(O)OH$ の基を指す。

【0212】

本明細書で使用される場合、「ジ($C_{n\sim m}$ -アルキル)アミノ」という用語は、式 $-N$ (アルキル) $_2$ の基で、2つのアルキル基が、それぞれ独立して、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

30

【0213】

本明細書で使用される場合、「ジ($C_{n\sim m}$ -アルキル)カルバミル」という用語は、式 $-C(O)N$ (アルキル) $_2$ の基で、2つのアルキル基が、それぞれ独立して、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0214】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」とは、環化アルキル及び／またはアルケニル基を含む非芳香族環式炭化水素を指す。シクロアルキル基は、単環式または多環式の（例えば、2つの縮合環を有する）基、スピロ環、及び架橋環（例えば、架橋ビシクロアルキル基）を含み得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィドで任意選択により置換されていてもよい（例えば、 $C(O)$ または $C(S)$ ）。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環と縮合している（すなわち、共通の結合を有する）1つ以上の芳香族環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾ誘導体またはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香族環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香族環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合していてもよい。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環形成炭素を有し得る（ $C_{3\sim 10}$ ）。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_{3\sim 10}$ 単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 で任意選択により置換されている $C_{3\sim 10}$ 単環式または二環

40

50

式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_3 \sim 7$ 単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、 $C_4 \sim 10$ スピロ環または架橋シクロアルキルである。シクロアルキル基の例としては、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、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、キュバン、アダマンタン、ビシクロ [1. 1. 1] ペンチル、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキシル、ビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、ビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、スピロ [3. 3] ヘプタニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

10

【0215】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリアル」とは、N、O、SまたはBから選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有する単環式または多環式の芳香族複素環を指し、いずれかの環形成Nは、任意選択により、N-オキシド基である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル環は、N、O、S、及びBから独立して選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル部分中のいずれかの環形成Nは、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、S、及びBから独立して選択される1、2、3、または4つのヘテロ原子環員を有する5～10員の単環式または二環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、S、及びBから独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子環員を有する5～6単環式ヘテロアリアルである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアルは、N、O、またはSから独立して選択される1つまたは2つのヘテロ原子環員を有する5～6単環式ヘテロアリアル環である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリアル基は、1～4個の環形成ヘテロ原子、1～3個の環形成ヘテロ原子、1～2個の環形成ヘテロ原子、または1個の環形成ヘテロ原子を有する。ヘテロアリアル基が1つより多くのヘテロ原子環員を含む場合、これらのヘテロ原子は、同じであっても異なっているてもよい。ヘテロアリアル基の例としては、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、ピラゾール、オキサゾール、イソキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、フラン、チオフエン、トリアゾール、テトラゾール、チアジアゾール、キノリン、イソキノリン、インドール、ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンズイソキサゾール、イミダゾ [1, 2-b] チアゾール、プリン、トリアジン、チエノ [3, 2-b] ピリジン、イミダゾ [1, 2-a] ピリジン、1, 5-ナフチリジン、1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0216】

5員ヘテロアリアル環は、5個の環形成原子を有するヘテロアリアル基で、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子が、N、O、S、及びBから独立して選択されるものである。例示的な5員環ヘテロアリアルは、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、及び1, 2-ジヒドロ-1, 2-アザボリンである。

40

【0217】

6員ヘテロアリアル環は、6個の環形成原子を有するヘテロアリアル基で、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子が、N、O、S、及びBから独立して選択されるものである。例示的な6員環ヘテロアリアルは、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、トリアジニル、及びピリダジニルである。

【0218】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」とは、少なくとも1つの非芳香族環（飽和環または部分飽和環）を有する単環式または多環式の複素環を指し、ヘテロシ

50

クロアルキルの環形成炭素原子のうちの1個以上は、N、O、S、及びBから選択されるヘテロ原子に置き換えられており、ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、1つ以上のオキソまたはスルフィドで任意選択により置換されていてよい（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂など）。ヘテロシクロアルキル基は、単環式系及び多環式系（例えば、2つの縮合環を有するもの）を含む。ヘテロシクロアルキルには、単環式及び多環式の3～10員、4～10員、3～7員、4～7員、及び5～6員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、スピロ環及び架橋環（例えば、環形成炭素原子のうちの1つ以上が、N、O、S、及びBから独立して選択されるヘテロ原子に置き換えられている、5～10員架橋ビヘテロシクロアルキル環）も含み得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～3つの二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0～2つの二重結合を含む。

【0219】

ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環式環と縮合している（すなわち、共通の結合を有する）1つ以上の芳香族環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾ誘導体またはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香族環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合した芳香族環の環形成原子を含むいずれかの環形成原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、3～10個の環形成原子、4～10個の環形成原子、3～7個の環形成原子、または5～6個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、1～4個のヘテロ原子、1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子、または1個のヘテロ原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、S、及びBから独立して選択される1個または2個のヘテロ原子を有し、1つ以上の酸化環員を有する、単環式4～6員ヘテロシクロアルキルである。

【0220】

ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジン-2-オン、1,3-イソキサゾリジン-2-オン、ピラニル、テトラヒドロピラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、ベンゾアザペン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、ジアザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、ジアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、オキサビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザビシクロ[2.2.2]オクタニル、アザアダマンタニル、ジアザアダマンタニル、オキサ-アダマンタニル、アザスピロ[3.3]ヘプタニル、ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、オキサ-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、アザスピロ[3.4]オクタニル、ジアザスピロ[3.4]オクタニル、オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、アザスピロ[2.5]オクタニル、ジアザスピロ[2.5]オクタニル、アザスピロ[4.4]ノナニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-アザスピロ[4.4]ノナニル、アザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、ジアザスピロ[4.4]ノナニル、オキサ-ジアザスピロ[4.4]ノナニルなどが挙げられる。

【0221】

本明細書で使用される場合、「C_{o~p}シクロアルキル-C_{n~m}アルキル-」とは、式シクロアルキル-アルキレン-の基で、シクロアルキルがo～p個の炭素原子を有し、アルキレン連結基がn～m個の炭素原子を有するものを指す。

【0222】

10

20

30

40

50

本明細書で使用される場合、「 $C_{o \sim p}$ アリール- $C_{n \sim m}$ アルキル」とは、式アリール-アルキレン-の基で、アリールが $o \sim p$ 個の炭素原子を有し、アルキレン連結基が $n \sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。

【0223】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール- $C_{n \sim m}$ アルキル」とは、式ヘテロアリール-アルキレン-の基で、アルキレン連結基が $n \sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。

【0224】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル- $C_{n \sim m}$ アルキル」とは、式ヘテロシクロアルキル-アルキレン-の基で、アルキレン連結基が $n \sim m$ 個の炭素原子を有するものを指す。

10

【0225】

ある特定の箇所において、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）に言及する。特記なき限り、これらの環は、原子の原子価を超えないことを条件として、任意の環員に結合することができる。例えば、ピリジン-3-イル環は3位で結合しているのに対し、アゼチジン環は、環のいずれの位置で結合してもよい。

【0226】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、炭素に結合するとカルボニル基を形成する（例えば、 $C=O$ または $C(O)$ ）、または窒素もしくは硫黄ヘテロ原子に結合してニトロソ、スルフィニル、もしくはスルホニル基を形成する、二価置換基としての酸素原子（すなわち、 $=O$ ）を指す。

20

【0227】

本明細書で使用される場合、「から独立して選択される」という用語は、変数または置換基の各事例が、各事例において、該当するリストから独立して選択されることを意味する。

【0228】

本明細書に記載の化合物は、不斉（例えば、1つ以上の立体中心を有するもの）であってよい。特記なき限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図される。非対称に置換された炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性形態またはラセミ形態で単離され得る。ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などにより、光学的に不活性な出発物質から光学活性形態を調製する方法は、当技術分野で公知である。オレフィン、 $C=N$ 二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載される化合物中に存在することができ、全てのそのような安定した異性体の本発明では想定される。本開示の化合物のシス及びトランス幾何異性体について記載する。これらは、異性体の混合物として、または分離した異性体形態として単離され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、(R)-構成を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、(S)-構成を有する。本明細書において提供される式（例えば、式(I)、(II)など）は、化合物の立体異性体を含む。

30

【0229】

本明細書における式(I)~(XIII)は、化合物の立体異性体を含む。いくつかの実施形態では、 R^8 及び Y^1 が結合している炭素原子は、(R)-構成にある。いくつかの実施形態では、 R^8 及び Y^1 が結合している炭素原子は、(S)-構成にある。

40

【0230】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で公知の多数の方法のいずれかによって行うことができる。例示的な方法としては、光学活性のある塩形成有機酸であるキラル分解酸を使用する分別再結晶化が挙げられる。分別再結晶化方法のための好適な分割剤は、例えば、D型及びL型の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸、または β -カンファースルホン酸などの様々な光学活性カンファースルホン酸といった光学活性酸である。分別結晶化方法に好適な他の分割剤としては、立体異性体的に純粋な形態の α -メチルベンジルアミン（例えば、S型及びR型、またはジアステ

50

レオマー的に純粋な形態)、2-フェニルグリシノール、ノレフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1,2-ジアミノシクロヘキサンなどが挙げられる。

【0231】

ラセミ混合物の分割は、光学活性分割剤(例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン)を充填したカラムでの溶出によって行うこともできる。好適な溶出溶媒の組成は、当業者によって決定され得る。

【0232】

本明細書において提供される化合物には、互変異性型も含まれる。互変異性型は、単結合の隣接した二重結合とのスワッピングと同時に起こるプロトンの転位から生じる。互変異性型には、同じ実験式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピー的互変異性体が含まれる。プロトトロピー的互変異性体の例としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及びプロトンが複素環式系における2つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1,2,4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、2-ヒドロキシピリジン及び2-ピリドン、ならびに1H-及び2H-ピラゾールが挙げられる。互変異性型は、平衡状態にあってもよく、または、適切な置換によって1つの形態に立体的に固定されていてもよい。

【0233】

全ての化合物及びそれらの薬学的に許容される塩は、水及び溶媒(例えば水和物及び溶媒和物)などの他の物質と共に見出されてもよいし、または単離されていてもよい。

【0234】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応または酸付加塩などの塩形態の形成の触媒作用に影響を与えるために、酸または塩基の付加を伴い得る。

【0235】

酸の例は無機酸であっても有機酸であってもよく、強酸及び弱酸を含むがこれらに限定されない。いくつかの酸の例としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、p-トルエンスルホン酸、4-ニトロ安息香酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、及び硝酸が挙げられる。いくつかの弱酸としては、酢酸、プロピオン酸、ブタン酸、安息香酸、酒石酸、ペンタン酸、ヘキサン酸、ヘプタン酸、オクタン酸、ノナン酸、及びデカン酸が挙げられるが、これらに限定されない。

【0236】

塩基の例としては、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、及び炭酸水素ナトリウムが挙げられる。いくつかの強塩基の例としては、水酸化物、アルコキシド、金属アミド、金属水素化物、金属ジアルキルアミド、及びアリアルアミンが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、アルコキシドは、メチル、エチル、及びtert-ブチルオキシドのリチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩を含み、金属アミドは、ナトリウムアミド、カリウムアミド、及びリチウムアミドを含み、金属水素化物は、水素化ナトリウム、水素化カリウム、及び水素化リチウムを含み、金属ジアルキルアミドは、メチル、エチル、n-プロピル、イソ-プロピル、n-ブチル、tert-ブチル、トリメチルシリル、及びシクロヘキシル置換アミドのリチウム塩、ナトリウム塩、及びカリウム塩を含む。

【0237】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供される化合物またはそれらの塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的または実質的に分離していることを意味する。部分的な分離には、例えば、本明細書において提供される化合物が濃縮されている組成物が含まれ得る。実質的な分離には、本明細書において提供される化合物またはそれらの塩を少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重

10

20

30

40

50

量%、または少なくとも約99重量%含む組成物が含まれ得る。化合物及びそれらの塩を単離するための方法は、当技術分野においてルーチンである。

【0238】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、示される構造のあらゆる立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むよう意図される。本明細書において1つの特定の互変異性型として名称または構造によって識別される化合物は、特記なき限り、他の互変異性型を含むよう意図される。

【0239】

本明細書において、「薬学的に許容される」という語句は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適であり、合理的な利益／リスク比に見合う、化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すように用いられる。

【0240】

本出願は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本開示は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物が、存在する酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって修飾されている、本開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩としては、例えば、無毒の無機酸または有機酸から形成された、親化合物の従来の無毒塩が挙げられる。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性または酸性の部分を含む親化合物から合成することができる。一般に、そのような塩は、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水中もしくは有機溶媒中、またはこれら2つの混合物中で反応させることによって調製することができ、一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはブタノール）またはアセトニトリル（ACN）などの非水性媒体が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出され、これらはそれぞれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0241】

合成

当業者には理解されるであろうが、本明細書において提供される化合物は、それらの塩及び立体異性体を含め、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。

【0242】

式(I)の化合物は、スキームIに示すように、任意選択により保護されている（例えば、Pは、アセチルまたはp-メトキシベンジルである）二環化合物(bicycles) 1-1（ここで、Y⁹は、ハロゲン（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロゲン（例えば、OTfもしくはOms）である）から調製することができる。二環化合物1-1を、1-2（ここで、M¹は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、またはSn(Bu)₃もしくはZnなどの適切に置換された金属である）と、標準的なSuzuki条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的なStille条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒の存在下）、または標準的なNegishi条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(

II)などのパラジウム触媒の存在下)でカップリングさせると、化合物1-3を得ることができる。カップリング後、任意選択により選択された保護基を、その除去に好適であり、かつ1-3に存在する官能基と適合する条件下で(例えば、HClまたはトリフルオロ酢酸水溶液への曝露で)除去すると、結果として生じる式(I)の化合物を得ることができる。

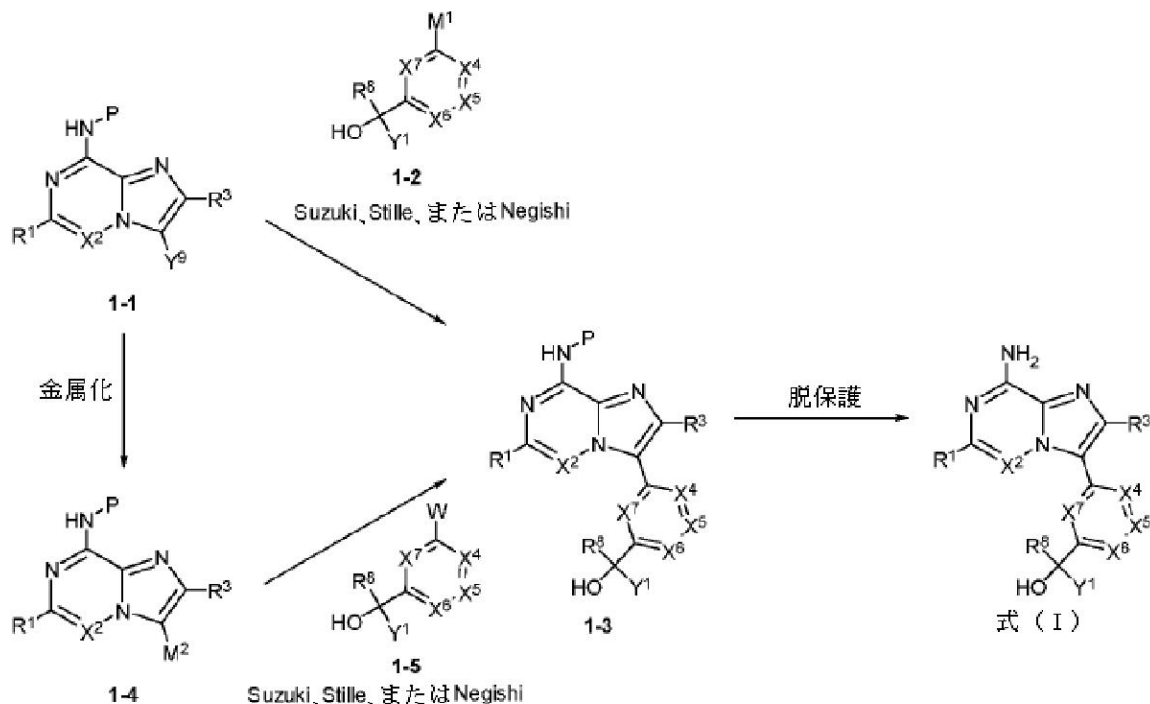
【0243】

あるいは、Y⁹基を、適切な置換された金属1-4(例えば、M²は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである)に変換し、次いで1-5(ここで、Wは、ハロゲン(例えば、Cl、Br、もしくはI)またはシュードハロゲン(例えば、OTfもしくはOMs)である)と、標準的なSuzuki条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基(例えば、炭酸塩基)の存在下)、または標準的なStille条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒の存在下)、または標準的なNegishi条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム(0)触媒の存在下)でカップリングさせて、化合物1-3をもたらしてもよい。カップリング後、任意選択により選択された保護基を、その除去に好適であり、かつ1-3に存在する官能基と適合する条件下で(例えば、HClまたはトリフルオロ酢酸水溶液への曝露で)除去すると、結果として生じる式(I)の化合物を得ることができる。

【0244】

スキームI。

【化17】



【0245】

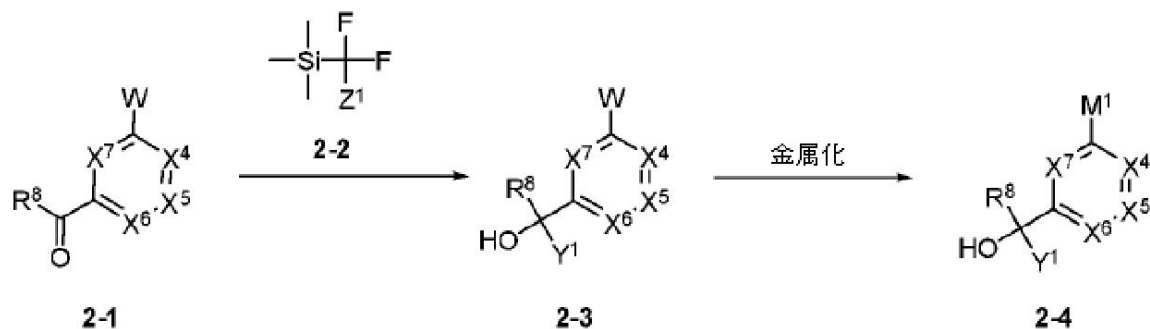
本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームIIに示すように調製してもよい。例えば、シラン2-2(ここで、Z¹は、ハロゲン(例えば、FまたはBrまたはH)である)を用い、標準的条件下(例えば、TBAFまたはPPh₃及びDMPUの存在下)で、ケトン2-1を三級アルコール2-3(Y¹は、例えば、CF₃、CF₂Hである)に変換することができる。アルコール2-3のWのハロ(例えば、C

l、Br、もしくはI) またはシュードハロ基 (例えば、OTf もしくはOMs) を、標準的条件下 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ [ビス (トリフェニルホスホラニル)] パラジウムまたはビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下) で、適切な置換された金属 2-4 (例えば、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、またはZnである) に変換することができる。スキームIに記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 2-4 から合成することができる。

【0246】

スキーム I I。

【化18】



【0247】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム I I I に示すように調製してもよい。例えば、アルデヒド 3-1 を求核試薬 (例えば、グリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬) と反応させると、二級アルコール 3-2 を得ることができる。二級アルコール 3-2 は、ケトン 3-3 に酸化することができる。シラン 3-4 (ここで、 Z^1 は、ハロゲン (例えば、F または Br または H) である) を用い、標準的条件下 (例えば、TBPF または PPH_3 及び DMPU の存在下) で、ケトン 3-3 を三級アルコール 3-5 (Y^1 は、例えば、 CF_3 または CF_2H である) に変換することができる。アルコール 3-5 の Y^2 のハロ (例えば、Cl、Br、もしくはI) またはシュードハロ基 (例えば、OTf もしくはOMs) を、標準的条件下 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ [ビス (トリフェニルホスホラニル)] パラジウムまたはビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下) で、適切な置換された金属 3-6 (例えば、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、またはZnである) に変換することができる。スキームIに記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 3-6 から合成することができる。

【0248】

スキーム I I I。

10

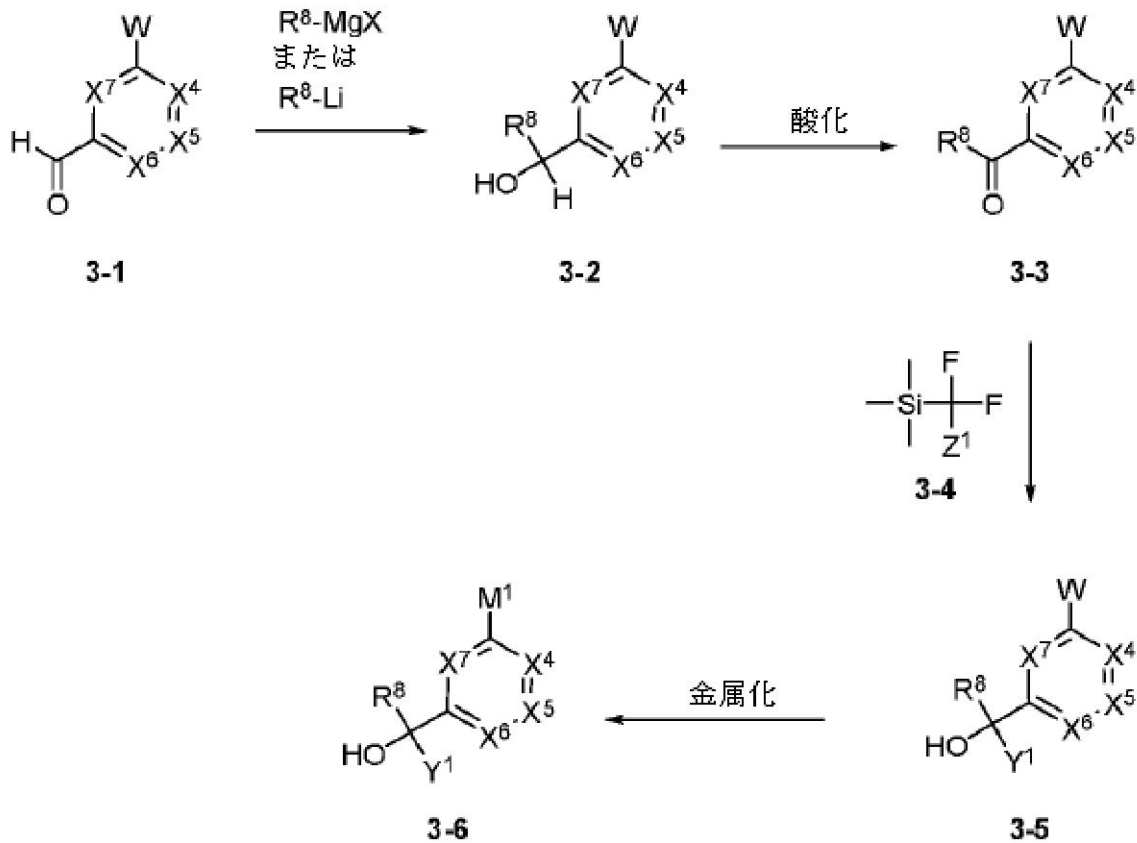
20

30

40

50

【化 19】



【0249】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームIVに示すように調製してもよい。例えば、シラン4-2（ここで、 Z^1 は、ハロゲン（例えば、FまたはBrまたはH）である）を用い、標準的条件下（例えば、TBAFまたはPPh₃及びDMPUの存在下）で、アルデヒド4-1を二級アルコール4-3（ Y^1 は、例えば、CF₃またはCF₂Hである）に変換することができる。二級アルコール4-3は、ケトン4-4に酸化することができる。ケトン4-4を求核試薬（例えば、グリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬）と反応させると、三級アルコール4-5を得ることができる。アルコール4-5のWのハロ（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロ基（例えば、OTfもしくはOMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、適切な置換された金属4-6（例えば、 M^1 は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである）に変換することができる。スキームIに記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体4-6から合成することができる。

【0250】

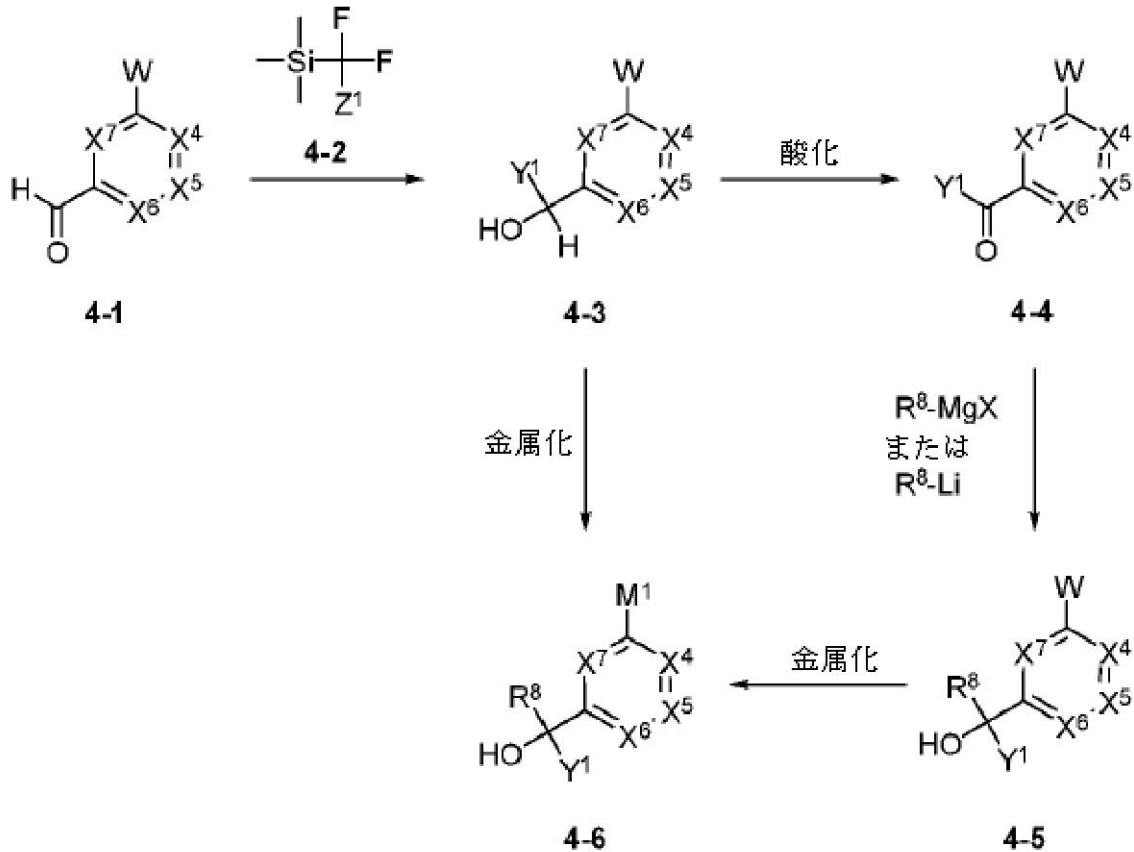
あるいは、アルコール4-3のWのハロ（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロ基（例えば、OTfもしくはOMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、適切な置換された金属4-6（ここで、 R^8 は、Hである（例えば、 M^1 は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである））に変換してもよい。スキームIに記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体4-6

から合成することができる。

【0251】

スキームIV。

【化20】



【0252】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームVに示すように調製してもよい。例えば、酸5-1をWeinrebアミド5-2に変換することができる。Weinrebアミド5-2を求核試薬（例えば、グリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬）と反応させると、ケトン5-3を得ることができる。シラン5-4（ここで、 Z^1 は、ハロゲン（例えば、FまたはBrまたはH）である）を用い、標準的条件下（例えば、TBAFまたは PPh_3 及びDMPUの存在下）で、ケトン5-3を三級アルコール5-5（ Y^1 は、例えば、 CF_3 または CF_2H である）に変換することができる。アルコール5-5のWのハロ（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロ基（例えば、OTfもしくはOMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、適切な置換された金属5-6（例えば、 M^1 は、 B(OH)_2 、Bpin、 BF_3K 、 Sn(Bu)_3 、またはZnである）に変換することができる。スキームIに記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体5-6から合成することができる。

【0253】

スキームV。

10

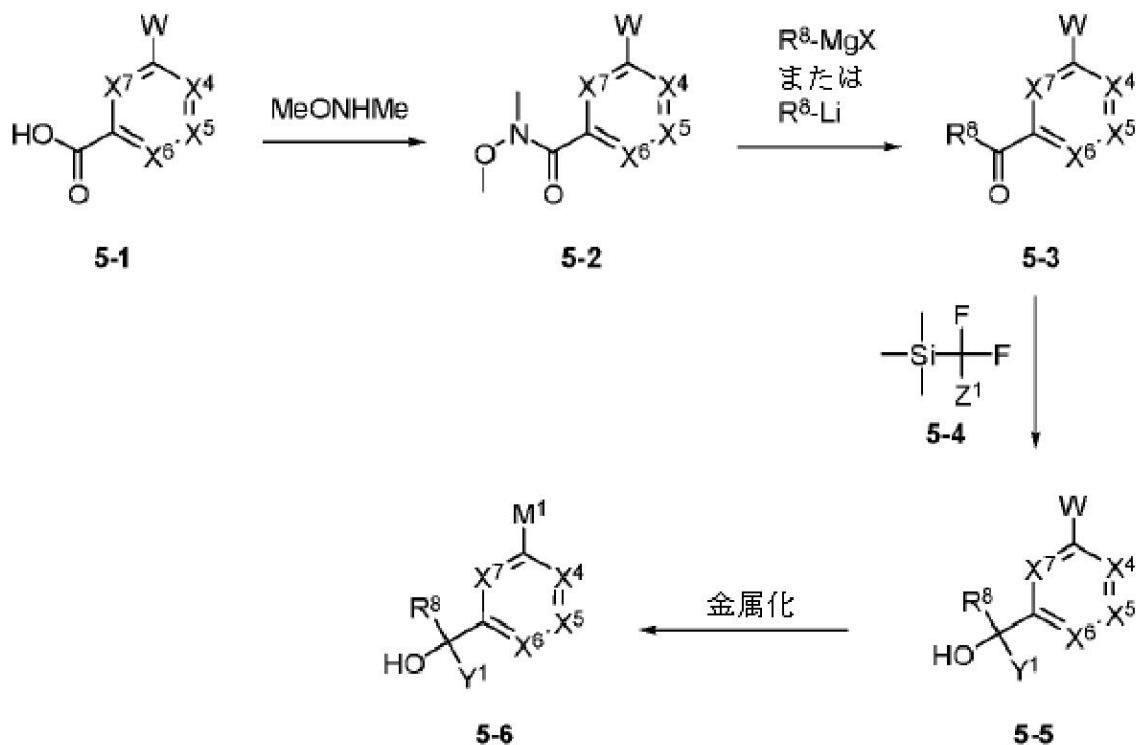
20

30

40

50

【化 2 1】



10

20

【0 2 5 4】

スキーム V I に示すように、式 (I) の化合物を調製することもできる。例えば、ヘテロ芳香族アミン 6-1 (ここで、 Y^4 は、ハロゲン (例えば、Cl、Br、または I) である) を、アルファ-ハロカルボニル誘導体 6-2 (ここで、 Y^5 は、ハロゲン (例えば、Cl または Br) である) と反応させると、複素環 6-3 を得ることができる。6-3 のアミノ基を、任意選択により、標準的条件下 (例えば、塩化アセチルまたは無水酢酸、塩基 (例えば、トリエチルアミン)、及び任意選択により触媒 (例えば、4-ジメチルアミノピリジン) の存在下) で、好適な保護基 P (例えば、アセチル) で保護して、保護されたアミン 6-4 をもたらしてもよい。化合物 6-4 を、N-クロロサクシニミド、N-ブロモサクシニミド、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬でハロゲン化すると、ハロゲン化物 6-5 (ここで、 Y^9 は、ハロ基 (例えば、Cl、Br、または I) である) を得ることができる。ハロゲン化物 6-5 を、1-2 (ここで、 M^1 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である) と、標準的な Suzuki 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒及び塩基 (例えば、炭酸塩基) の存在下)、または標準的な Stille 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下)、または標準的な Negishi 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒の存在下) で選択的にカップリングさせると、化合物 6-6 を得ることができる。化合物 6-6 を、6-7 (ここで、 M^4 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である) と、標準的な Suzuki 条件下 (例えば、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、またはビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) 及び塩基 (例えば、炭酸塩基またはフッ化セシウム) の存在下)、または標準的な Stille 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下)、または標

30

40

50

準的なNegishi条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物6-8を得ることができる。任意選択により選択された保護基を、スキームIに従って除去すると、結果として生じる式（I）の化合物を得ることができる。

【0255】

あるいは、ハロゲン化物6-5を、6-7（ここで、 M^4 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $Sn(Bu)_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である）と、標準的なSuzuki条件下（例えば、ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、またはビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）及び塩基（例えば、炭酸塩基またはフッ化セシウム）の存在下）、または標準的なStille条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下）、または標準的なNegishi条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒の存在下）で選択的にカップリングさせて、化合物6-9をもたらしてもよく、これをスキームIに従ってさらにカップリングさせると、結果として生じる式（I）の化合物を得ることができる。

【0256】

スキームVI。

10

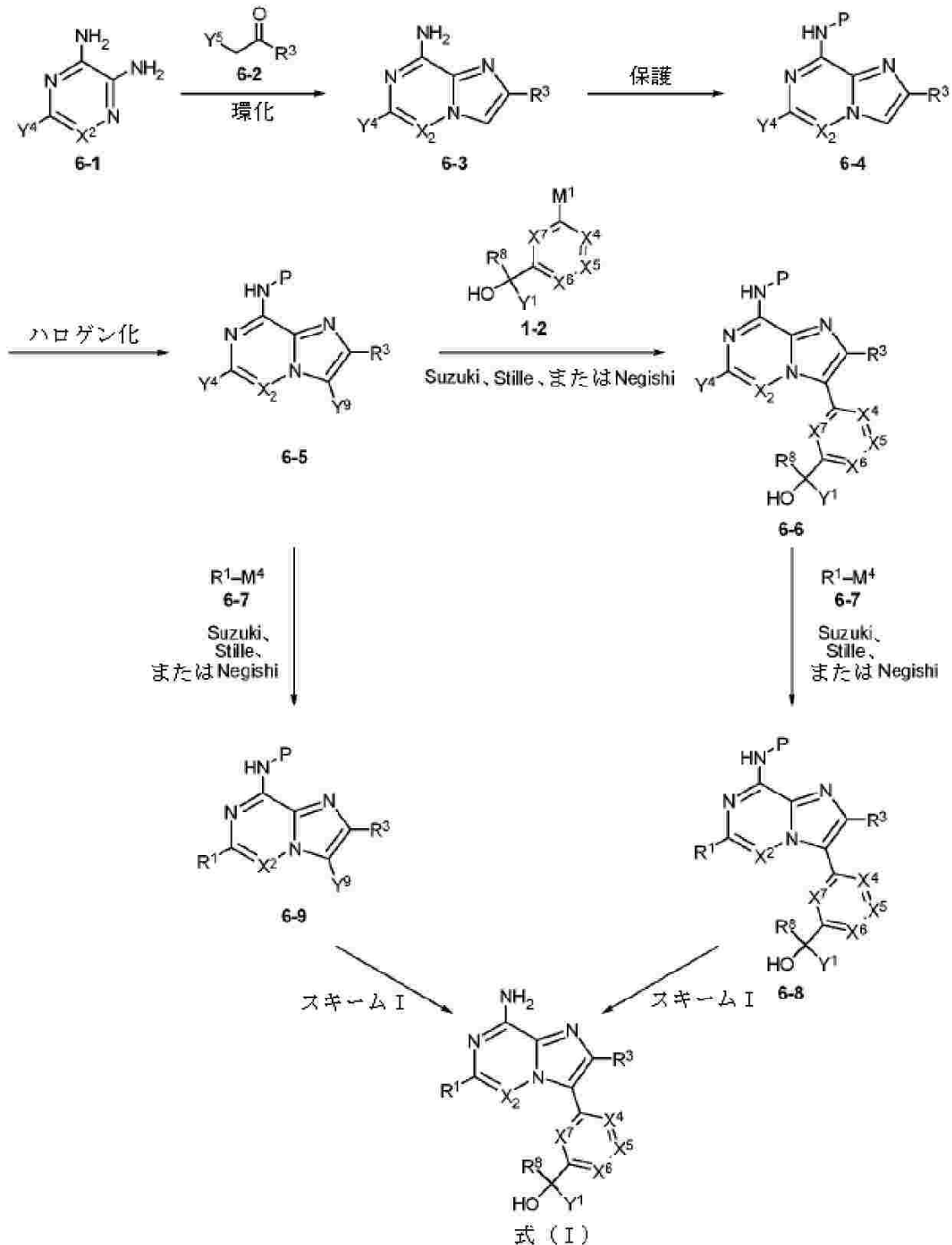
20

30

40

50

【化 2 2】



【0257】

スキームV I Iに示すように、式(I)の化合物を調製することもできる。例えば、ヘテロ芳香族アミン7-1(ここで、 Y^4 及び Y^6 は、ハロ基である)を、アルファーハロカルボニル誘導体6-2(ここで、 Y^5 は、ハロゲン(例えば、ClまたはBr)である)と反応させると、複素環7-2を得ることができる。N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、またはN-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬を用いた複素環7-2のハロゲン化により、ハロゲン化物7-3(ここで、 Y^9 は、ハロ基(例えば、Cl、Br、またはI)である)を得ることができる。7-3のハロゲン化物とアミン7-4(例えば、 NH_3 またはp-メトキシベンジルアミン)の求核性芳香族置換により、ハロゲ

ン化物 7-5 をもたらしすることができる。ハロゲン化物 7-5 を、1-2 (ここで、 M^1 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $Sn(Bu)_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である) と、標準的な Suzuki 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム触媒及び塩基 (例えば、炭酸塩基) の存在下)、または標準的な Stille 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下)、または標準的な Negishi 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒の存在下) で選択的にカップリングさせると、化合物 7-6 を得ることができる。化合物 7-6 を、7-7 (ここで、 M^4 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $Sn(Bu)_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である) と、標準的な Suzuki 条件下 (例えば、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、またはビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) 及び塩基 (例えば、炭酸塩基またはフッ化セシウム) の存在下)、または標準的な Stille 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下)、または標準的な Negishi 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒の存在下) でカップリングさせ、次に、スキーム I に従って保護基を除去すると、結果として生じる式 (I) の化合物を得ることができる。

10

20

【0258】

あるいは、ハロゲン化物 7-5 を、7-7 と、標準的な Suzuki 条件下 (例えば、ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、またはビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) 及び塩基 (例えば、炭酸塩基またはフッ化セシウム) の存在下)、または標準的な Stille 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下)、または標準的な Negishi 条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) または [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒の存在下) で選択的にカップリングさせて、化合物 7-8 を得ることができ、これを、スキーム I に従ってさらに反応させると、結果として生じる式 (I) の化合物を得ることができる。

30

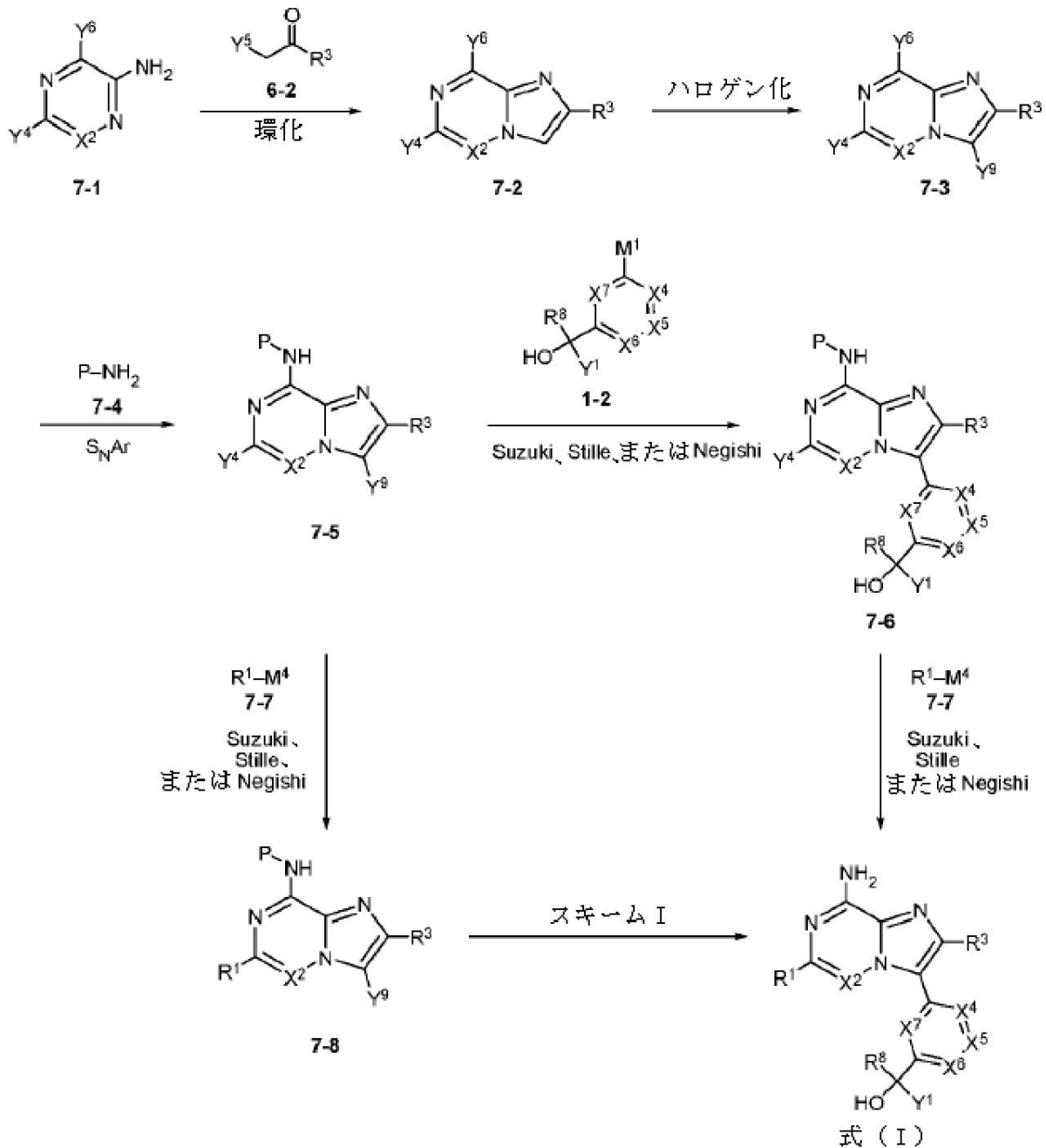
【0259】

スキーム V I I。

40

50

【化 2 3】

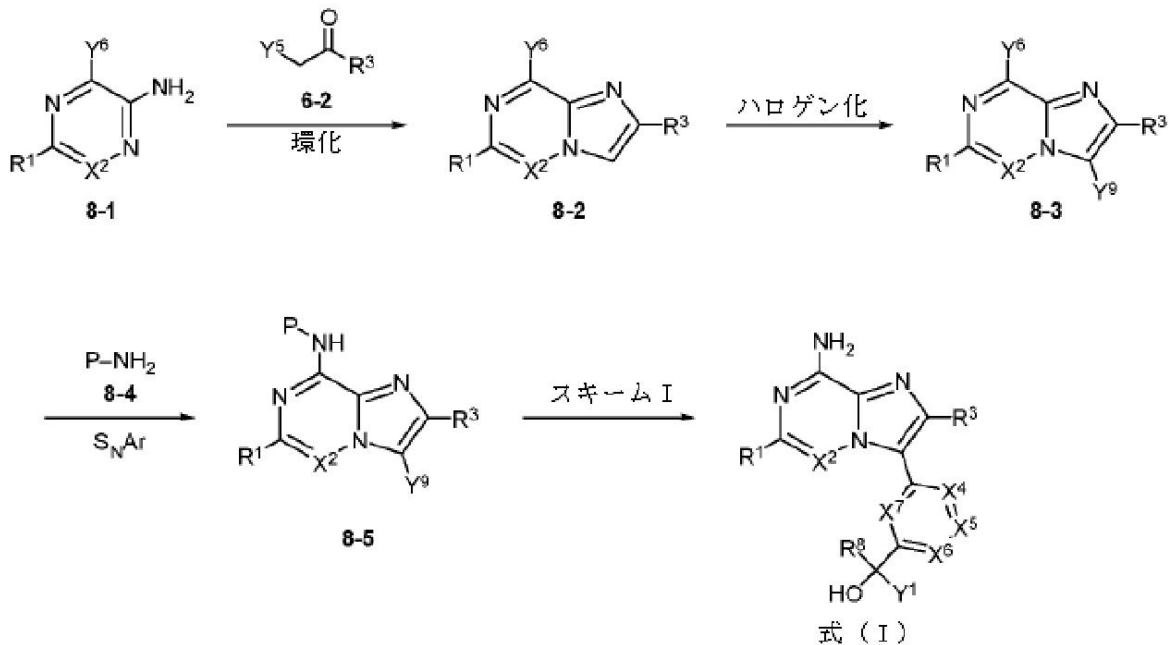


【0 2 6 0】

スキーム V I I I に示すように、式 (I) の化合物を調製することもできる。例えば、ヘテロ芳香族アミン 8-1 (ここで、 Y^6 は、ハロゲン基である) を、アルファーハロカルボニル誘導体 6-2 (ここで、 Y^5 は、ハロゲン (例えば、Cl または Br) である) と反応させると、複素環 8-2 を得ることができる。N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬を用いた複素環 8-2 のハロゲン化により、ハロゲン化物 8-3 (ここで、 Y^9 は、ハロ基 (例えば、Cl、Br、または I) である) を得ることができる。ハロゲン化物 8-3 とアミン 8-4 (例えば、 NH_3 または p-メトキシベンジルアミン) の求核性芳香族置換により、アミンが任意選択により保護されているハロゲン化物 8-5 をもたらしすることができる。ハロゲン化物 8-5 を、スキーム I に従ってさらに反応させると、結果として生じる式 (I) の化合物を得ることができる。

【0 2 6 1】

スキームVIIII。
【化24】



【0262】

スキームIXに示すように、式(I)の化合物を調製することもできる。イミダゾール9-1からの中間体9-5の調製は、開示内容の全体が参照により本明細書に組み込まれる国際出願第WO2016/183094号に記載されているものに類似する方法によって達成することができる。9-1 (例えば、 R^{12} は、アルキルであり得る) を、標準的条件下 (例えば、クロロミン、O- (ジフェニルホスフィニル) ヒドロキシルアミン、またはO- (4-ニトロベンゾイル) ヒドロキシルアミンなどの NH_2 -移動剤、及び水素化ナトリウム、ヘキサメチルジシラザンリチウム、またはカリウムtert-ブトキシドなどの塩基の存在下) でアミノ化し、次いで、クロロギ酸アルキル $ClCO_2R^{13}$ (ここで、 R^{13} は、アルキル基であり得る) と、標準的条件下で縮合させること (例えば、ピリジンまたは炭酸水素ナトリウムなどの適切な塩基での処理) により、化合物9-2を得ることができる。好適なアンモニア源 (例えば、 NH_3 または NH_4OH) の存在下で9-2を環化させると、二環化合物9-3をもたらすことができる。二環化合物9-3を、N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、またはN-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬でハロゲン化すると、ハロゲン化物9-4 (ここで、 Y^9 は、ハロ基 (例えば、 Cl 、 Br 、または I) である) を得ることができる。脱水ハロゲン化 (例えば、 $POCl_3$ または $POBr_3$ などの試薬で処理することによるもの) により、化合物9-5 (ここで、 Y^4 及び Y^6 は、それぞれハロゲン (例えば、 Cl または Br) である) を得ることができる。9-5のハロゲン化物とアミン9-6 (例えば、 NH_3 またはp-メトキシベンジルアミン) の求核性芳香族置換により、アミンが任意選択により保護されている中間体9-7をもたらすことができる。

【0263】

中間体9-7を、1-2 (ここで、 M^1 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $Sn(Bu)_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である) と、標準的なSuzuki条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) などのパラジウム触媒及び塩基 (例えば、炭酸塩基) の存在下)、または標準的なStille条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) などのパラジウム(0) 触媒の存在下)、または標準的なNegishi条件下 (例えば、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) または[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム(II) などのパラジウ

ム触媒の存在下)で選択的にカップリングさせると、化合物9-8を得ることができる。化合物9-8を、9-9(ここで、 M^4 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $Sn(Bu)_3$ もしくは Zn などの適切に置換された金属である)と、標準的なSuzuki条件下(例えば、ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、またはビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)及び塩基(例えば、炭酸塩基またはフッ化セシウム)の存在下)、または標準的なStille条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒の存在下)、または標準的なNegishi条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下)でカップリングさせ、次に、スキームIに従って任意選択の保護基を除去すると、結果として生じる式(I)の化合物(ここで、 X^2 はNである)を得ることができる。

【0264】

スキームIX。

10

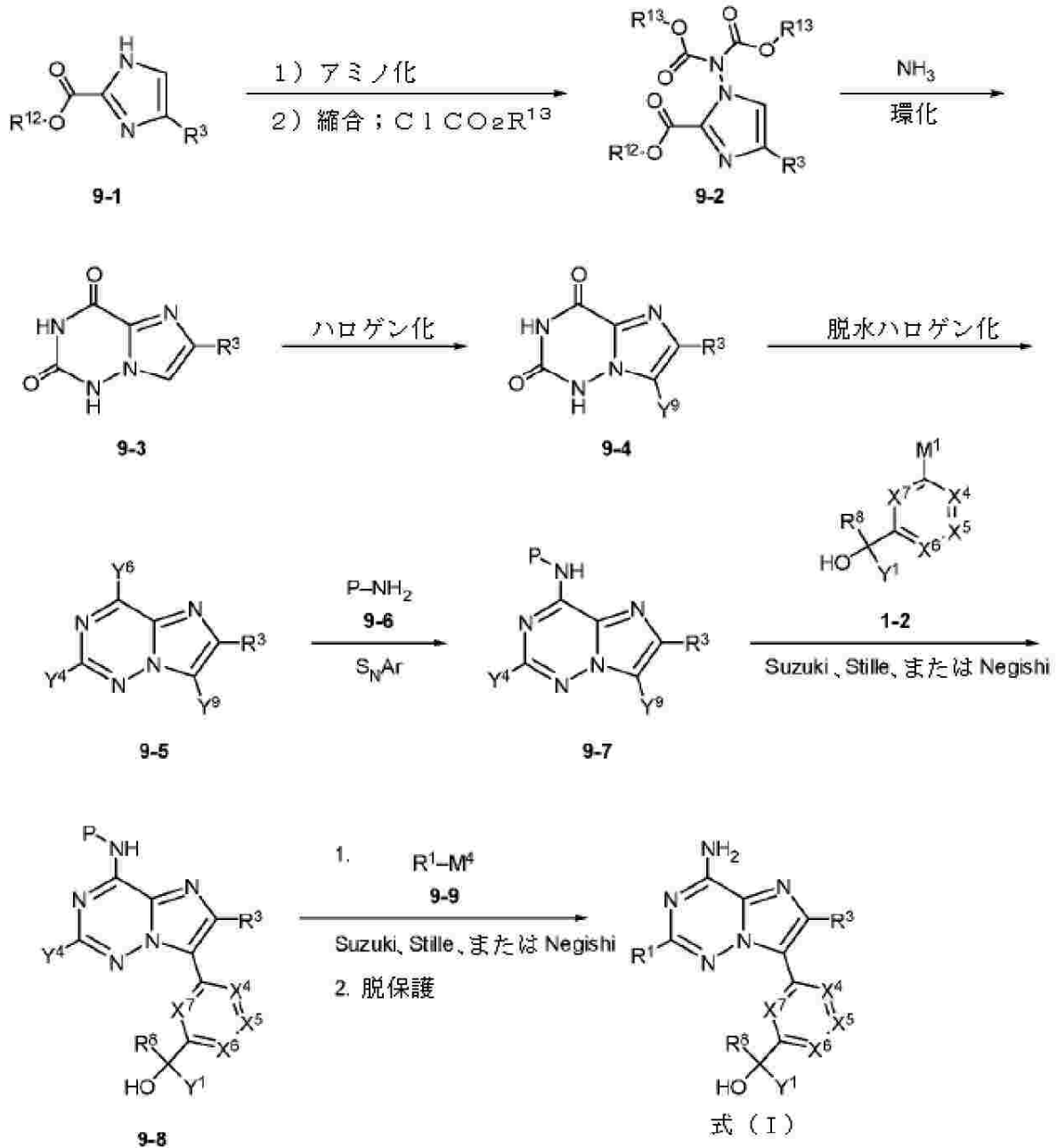
20

30

40

50

【化 2 5】



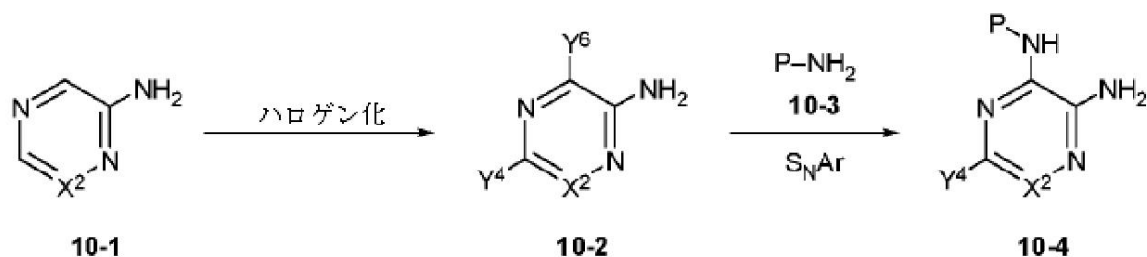
【0 2 6 5】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム X に示すように調製してもよい。N-クロロサクシニミド、N-ブロモサクシニミド、 Br_2 、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬を用いたヘテロ芳香族アミン 10-1 のビスハロゲン化により、ハロゲン化物 10-2 (ここで、 Y^4 及び Y^6 は、それぞれハロゲン (例えば、Cl、Br、または I) である) を得ることができる。ハロゲン化物 10-2 とアミン 10-3 (例えば、 NH_3 または p-メトキシベンジルアミン) の求核性芳香族置換により、アミンが任意選択により保護されている化合物 10-4 をもたらすことができる。それぞれスキーム V II 及びスキーム V I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 10-2 及び 10-4 から合成することができる。

【0 2 6 6】

スキーム X。

【化 2 6】



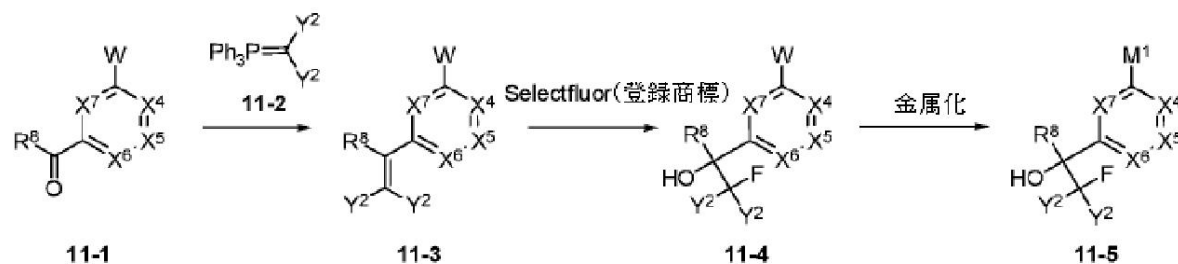
【0 2 6 7】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム X I に示すように調製してもよい。例えば、イリド 11-2 との反応（例えば、メチレントリフェニルホスホラン）などの標準的なオレフィン化条件下で、ケトン 11-1 をアルケン 11-3 に変換することができる。Selectfluor（登録商標）などの試薬及び水を用いて、アルケン 11-3 をフッ化アルコール 11-4 に変換することができる。アルコール 11-4 の W のハロ（例えば、Cl、Br、もしくは I）またはシュードハロ基（例えば、OTf もしくは OMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下で、適切な置換された金属 11-5（例えば、M¹は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、または Zn である）に変換することができる。スキーム I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 11-5 から合成することができる。

【0 2 6 8】

スキーム X I。

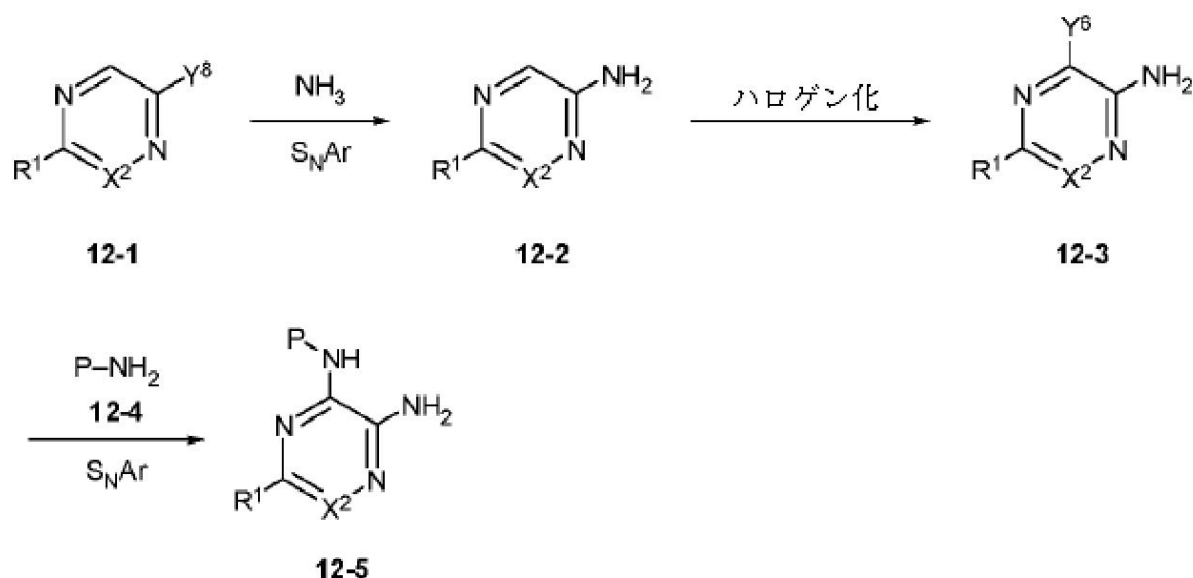
【化 2 7】



【0 2 6 9】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム X II に示すように調製してもよい。ハロゲン化物 12-1（ここで、Y⁸は、ハロゲン（例えば、Cl または Br）である）のアンモニアとの求核性芳香族置換により、ヘテロ芳香族アミン 12-2 をもたらすことができる。N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、Br₂、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬を用い、任意選択により、炭酸水素ナトリウムまたは炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下で、ヘテロ芳香族アミン 12-2 をハロゲン化すると、化合物 12-3（ここで、Y⁶は、ハロ基（例えば、Cl、Br、または I）である）を得ることができる。化合物 12-3 とアミン 12-4（例えば、NH₃ または p-メトキシベンジルアミン）の求核性芳香族置換により、アミンが任意選択により保護されている化合物 12-5 をもたらすことができる。それぞれスキーム V I I 及びスキーム V I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 12-3 及び 12-5 から合成することができる。

【0 2 7 0】

スキームⅩⅡ。
【化28】

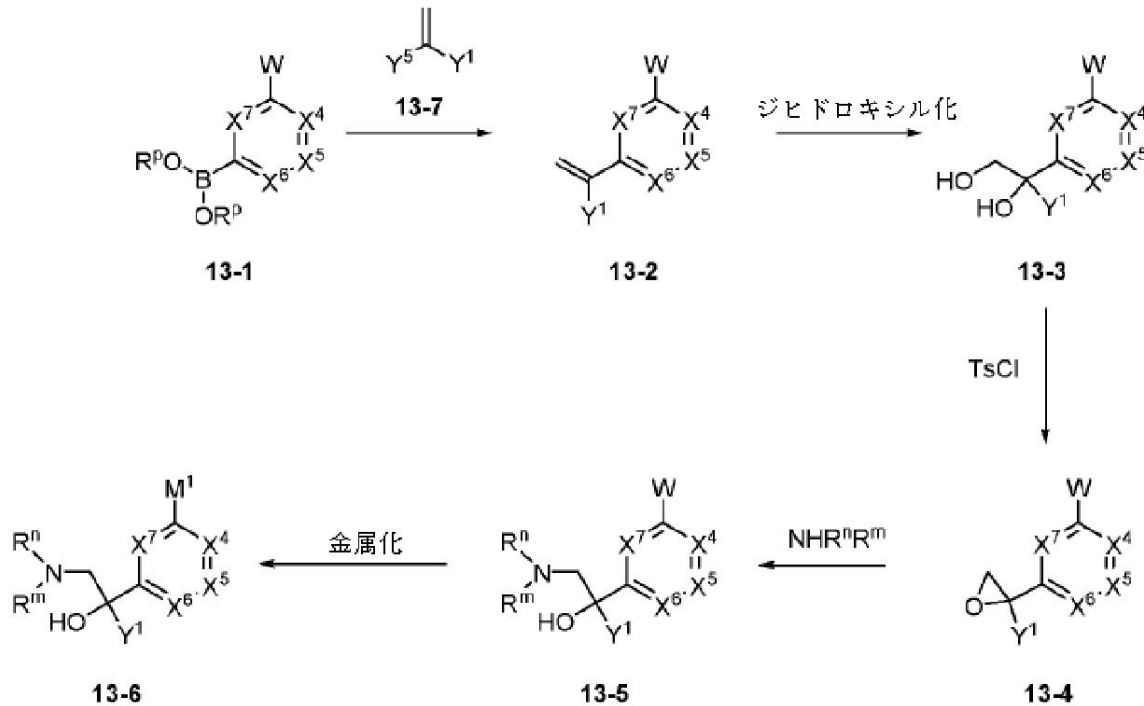
【 0 2 7 1 】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームX I I I に示すように調製してもよい。例えば、ホウ素試薬13-1（例えば、R^pはアルキルであり得る）をハロアルケン13-7（ここで、Y⁵はハロゲンであり、Y¹はCF₃であり得る）とカップリングさせると、アルケン13-2を得ることができる。ジヒドロキシル化に好適な試薬（例えば、四酸化オスミウム及びN-メチルモルホリン-N-オキシドなどの再酸化剤、またはAD-mix αもしくはAD-mix β）を使用したアルケン13-2のジヒドロキシル化により、ジオールを含む中間体13-3を得ることができる。塩化トシル及び好適な塩基（例えば、トリエチルアミン）を使用して、ジオール13-3をエポキシド13-4に変換することができる。エポキシド13-4を種々のアミンで処理して（例えば、R^m及びRⁿは、R^bまたはR^cであり得る）、アミノアルコール13-5を得ることができる。アルコール13-5のWのハロ（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロ基（例えば、OTfもしくはOMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、適切な置換された金属13-6（例えば、M¹は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである）に変換することができる。スキームIに記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体13-6から合成することができる。

【 0 2 7 2 】

スキームXIII。

【化 2 9】



【 0 2 7 3】

スキーム 13 b に示すように、ジオールを含む式 (I) の化合物を調製することができる。例えば、ボロン試薬 13 b-1 (例えば、R^p はアルキルであり得る) をハロアルケン 13 b-2 (ここで、Y⁵ はハロゲンであり、Y¹ は C F₃ であり得る) とカップリングさせると、アルケン 13 b-3 (例えば、ここで、R¹⁰ 及び R¹¹ はそれぞれ、R⁹ であり得る) を得ることができる。適切な酸化剤 (例えば、四酸化オスミウム及び N-メチルモルホリン-N-オキsidなどの再酸化剤、または A D-m i x α もしくは A D-m i x β) を用いたジヒドロキシル化により、ジオール 13 b-4 を得ることができる。ジオール 13 b-4 の W のハロ (例えば、C l、B r、もしくは I) またはシュードハロ基 (例えば、O T f もしくは O M s) を、標準的条件下 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ [ビス (トリフェニルホスホラニル)] パラジウムまたはビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下) で、適切な置換された金属 13 b-5 (例えば、M¹ は、B (O H)₂、B p i n、B F₃ K、S n (B u)₃、または Z n である) に変換することができる。スキーム I またはスキーム V I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 13 b-5 から合成することができる。

【 0 2 7 4】

スキーム X I I I b。

10

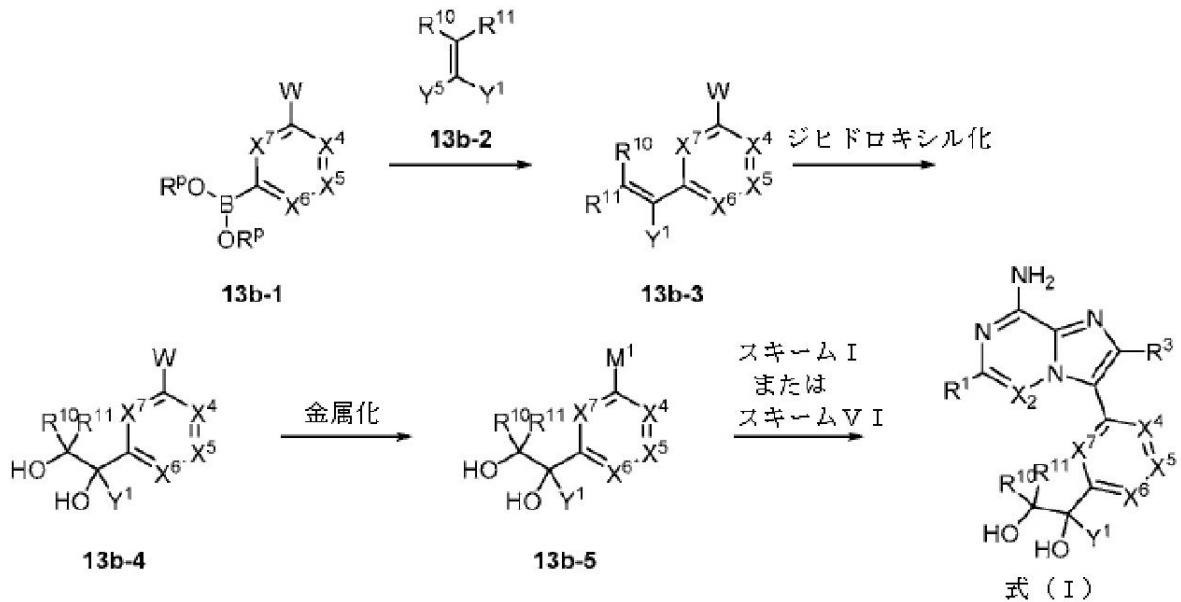
20

30

40

50

【化 3 0】



10

【 0 2 7 5】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム X I V に示すように調製してもよい。例えば、グリニャール試薬の添加により、ニトリル 1 4 - 1 をケトン 1 4 - 2 (例えば、ここで、 R^b は R^9 であり得る) に変換することができる。ケトン 1 4 - 2 を臭素化 (例えば、 Br_2) すると、プロモケトン 1 4 - 3 を得ることができる。1 4 - 3 の臭素を種々のアミンで置換して、1 4 - 4 を得ることができる。シラン 1 4 - 7 (ここで、 Z^1 は、ハロゲン (例えば、 F または Br または H) である) を用い、標準的条件下 (例えば、 $TBAF$ または PPh_3 及び $DMPU$ の存在下) で、ケトン 1 4 - 4 (例えば、ここで、 R^m 及び R^n はそれぞれ、 R^k であり得る) を三級アルコール 1 4 - 5 (Y^1 は、例えば、 CF_3 または CF_2H である) に変換することができる。アルコール 1 4 - 5 の W のハロ (例えば、 Cl 、 Br 、もしくは I) またはシュードハロ基 (例えば、 OTf もしくは OMs) を、標準的条件下 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ [ビス (トリフェニルホスホラニル)] パラジウムまたはビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下) で、適切な置換された金属 1 4 - 6 (例えば、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、 $Bpin$ 、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、または Zn である) に変換することができる。スキーム I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 1 4 - 6 から合成することができる。

20

30

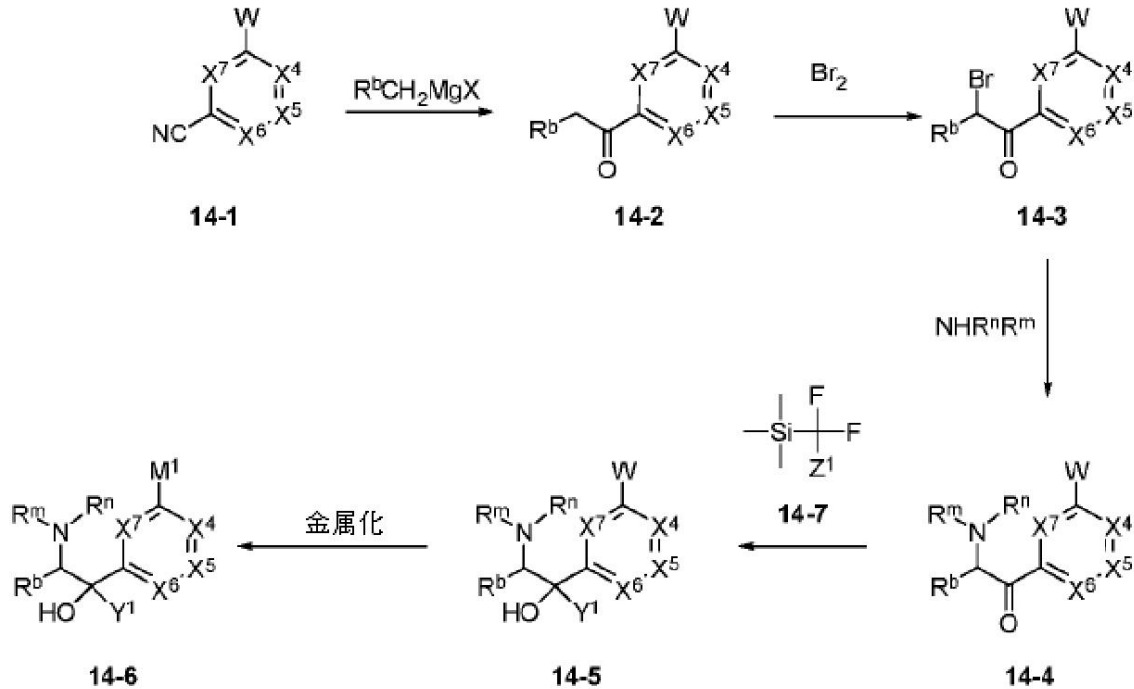
【 0 2 7 6】

スキーム X I V。

40

50

【化 3 1】



【 0 2 7 7 】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム X V に示すように調製してもよい。例えば、アリールビスハロゲン化物 15-1（ここで、 Y^9 は、ハロゲン（例えば、Cl、Br、または I）であり、W は、ハロゲン（例えば、Cl、Br、もしくは I）またはシュードハロゲン（例えば、OTf もしくは OMs）である）を選択的にリチウム化し、Weinreb アミド 15-5 で処理して、ケトン 15-2 を得ることができる。シラン 15-6（ここで、 Z^1 は、ハロゲン（例えば、F または Br または H）である）を用い、標準的条件下（例えば、TBAF または PPh_3 及び DMPU の存在下）で、ケトン 15-2 を三級アルコール 15-3（ Y^1 は、例えば、 CF_3 または CF_2H である）に変換することができる。アルコール 15-3 の W のハロ（例えば、Cl、Br、もしくは I）またはシュードハロ基（例えば、OTf もしくは OMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、適切な置換された金属 15-4（例えば、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、または Zn である）に変換することができる。スキーム I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 15-4 から合成することができる。

【 0 2 7 8 】

スキーム X V。

10

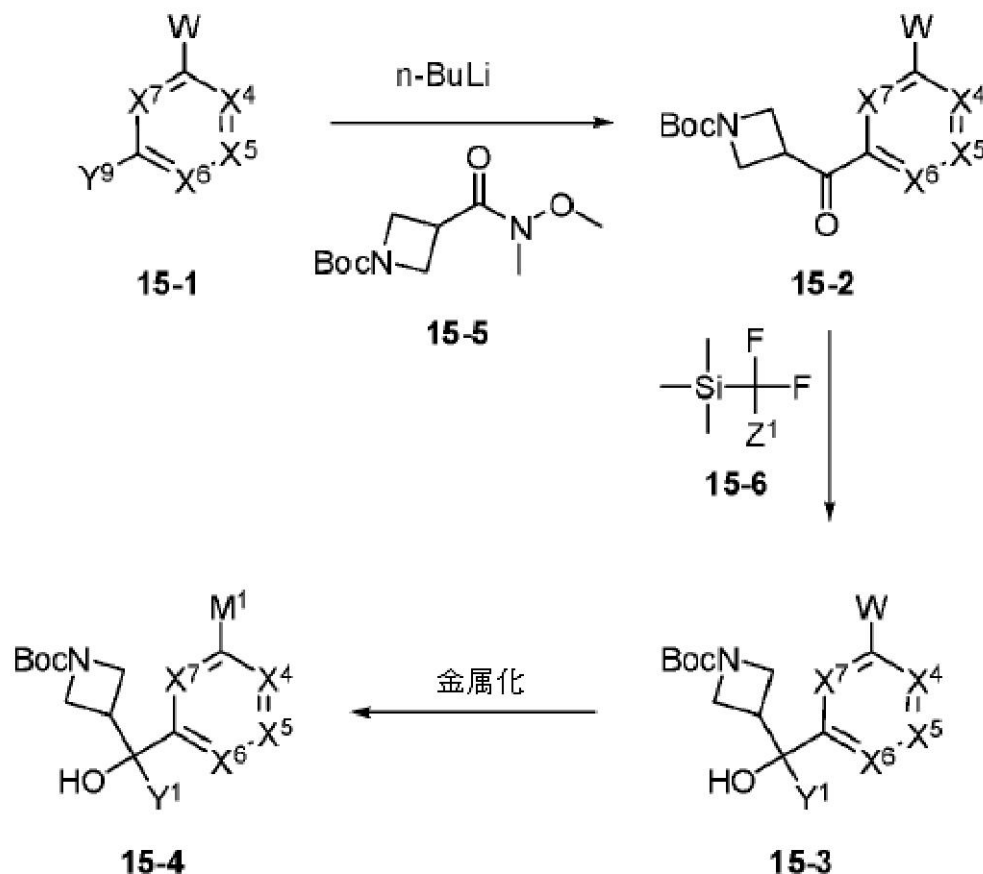
20

30

40

50

【化 3 2】



【0 2 7 9】

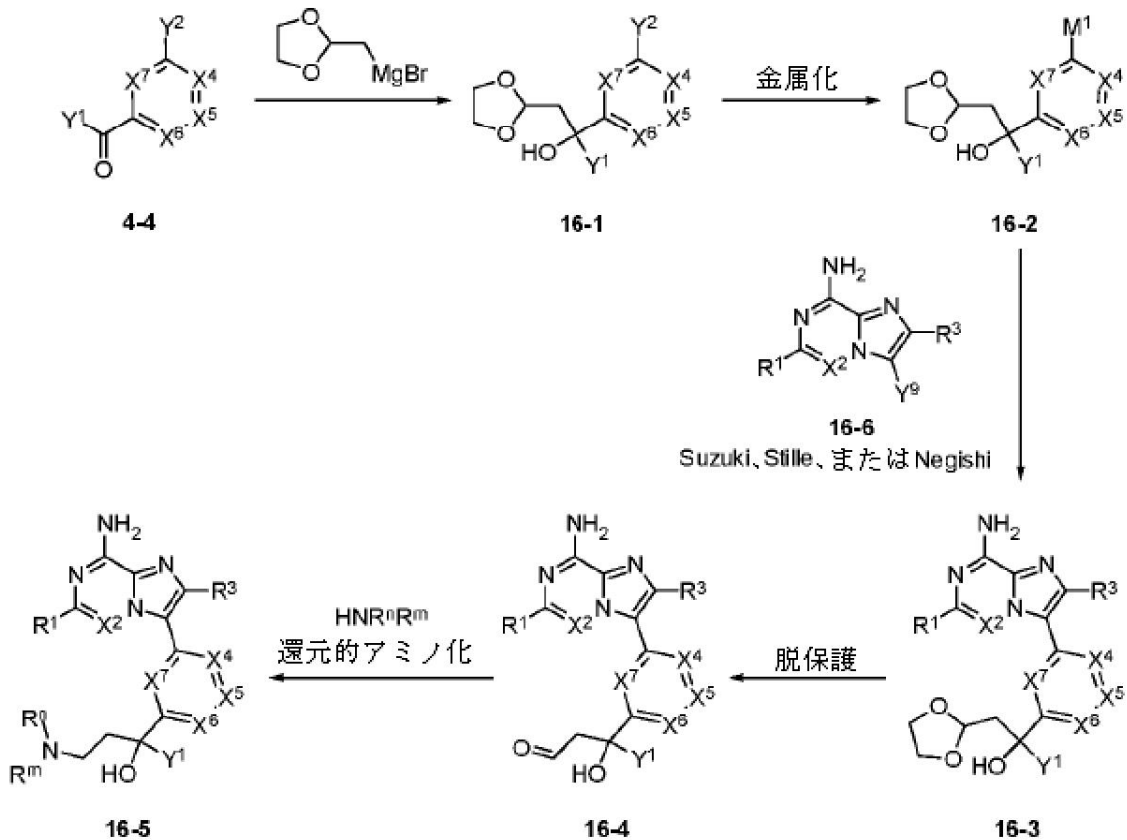
スキームX V Iに示すように、式 (I) の化合物を調製することができる。例えば、ケトン4-4を求核試薬（例えば、グリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬）と反応させると、三級アルコール16-1を得ることができる。アルコール16-1のWのハロ（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロ基（例えば、OTfもしくはOMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下で、適切な置換された金属16-2（例えば、M¹は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである）に変換することができる。二環化合物16-6（ここで、Y⁹は、ハロゲン（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロゲン（例えば、OTfもしくはOMs）である）を、16-2（ここで、M¹は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、またはSn(Bu)₃もしくはZnなどの適切に置換された金属である）と、標準的なSuzuki条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的なStille条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下）、または標準的なNegishi条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物16-3を得ることができる。酸性条件下（例えば、HCl水溶液）でのアセタール16-3の脱保護により、アルデヒド16-4を得ることができる。アルデヒド16-4に、標準的条件下（例えば、メチルアミン）で、種々のアミンを用いた還元的アミノ化（例えば、R^m及びRⁿはそれ

それ、 R^k であり得る)を起こさせると、化合物 16-5 を得ることができる。

【0280】

スキーム X V I。

【化33】



【0281】

スキーム X V I I に示すように、式 (I) の化合物を調製することもできる。例えば、17-1 のハロゲン化物 Y^4 を、カルボニル化条件によって (例えば、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウムなどのパラジウム触媒、一酸化炭素、及びメタノールなどのアルコールの存在下で)、エステル 17-2 に変換することができる。適切なアミンを用いたアミノ化条件 (例えば、 $AlMe_3$) を使用して、エステル 17-2 をアミド 17-4 (例えば、ここで、 R^m 及び R^n はそれぞれ、 R^a であり得る) に変換することができる。あるいは、エステル 17-2 を標準的条件下 (例えば、 $LiOH$) で酸 17-3 に加水分解してもよく、標準的なアミンカップリング条件 (例えば、 $HATU$ または $HOAt$) を使用して酸 17-3 をアミン (例えば、メチルアミン) とカップリングさせると、アミド 17-4 を得ることができる。

【0282】

スキーム X V I I。

10

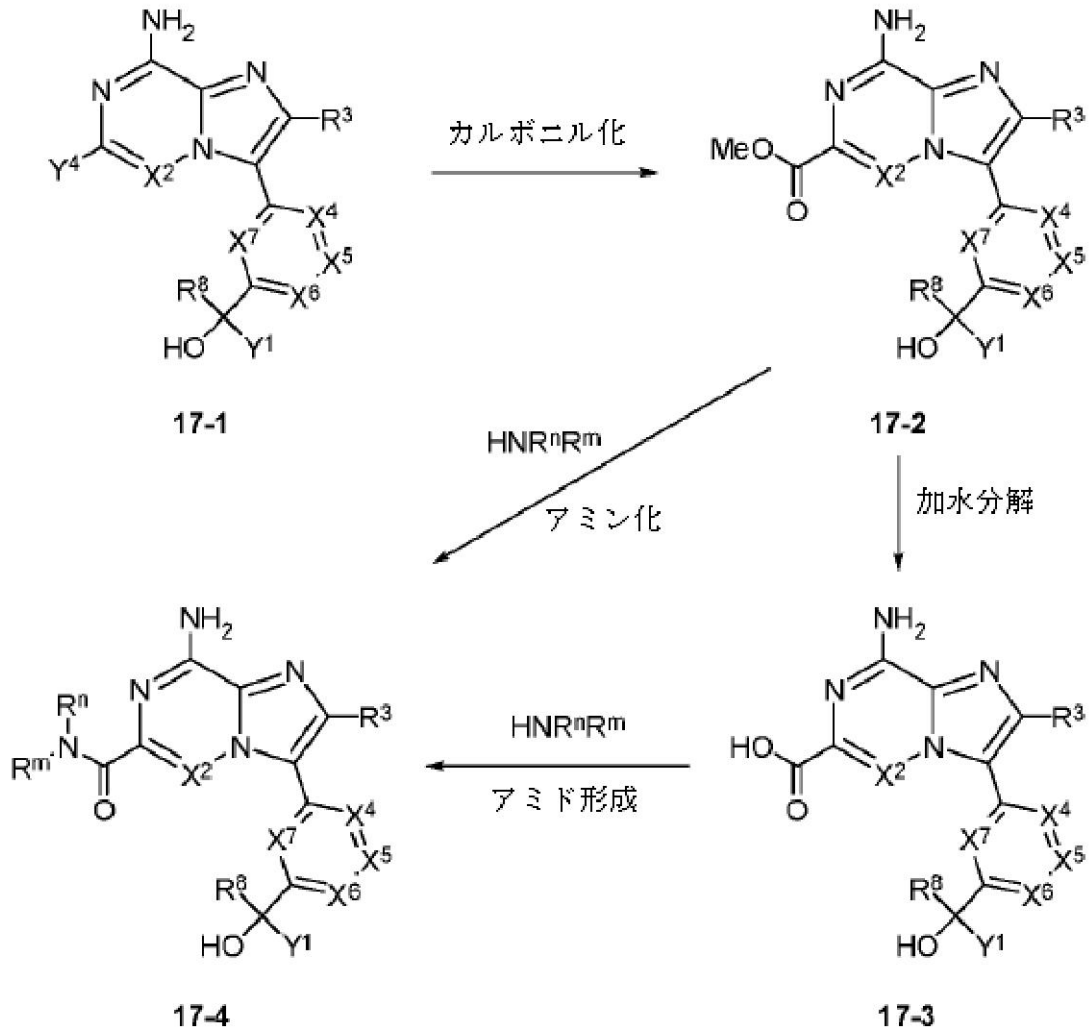
20

30

40

50

【化 3 4】



【 0 2 8 3】

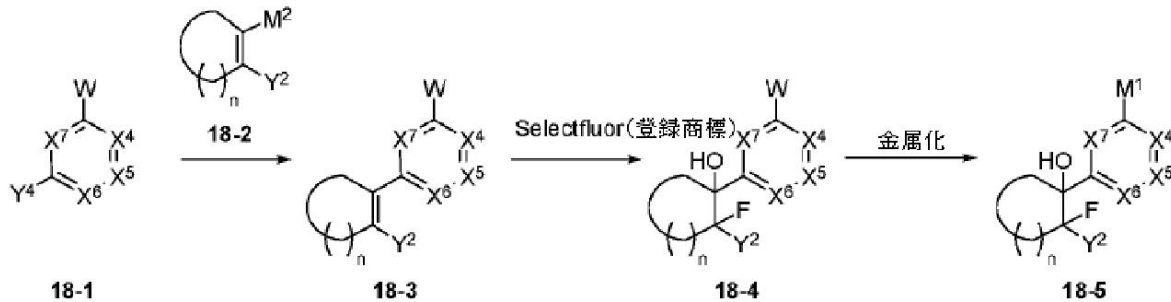
本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームXVIIIIに示すように調製してもよい。例えば、ハロゲン化物18-1（例えば、Y⁴は、Cl、Br、またはIである）を、環状アルケン18-2（ここで、M²は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、またはSn(Bu)₃もしくはZnなどの適切に置換された金属である）と、標準的なSuzuki条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的なStille条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒の存在下）、または標準的なNegishi条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム(0)または[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物18-3を得ることができる。Selectfluor（登録商標）などの試薬及び水を用いて、環状アルケン18-3をフッ化アルコール18-4に変換することができる。アルコール18-4のWのハロ（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュールドハロ基（例えば、OTfもしくはOMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ[ビス（トリフェニルホスホラニル）]パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、

適切な置換された金属 18-5（例えば、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、 $Bpin$ 、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、または Zn である）に変換することができる。スキーム I に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 18-5 から合成することができる。

【0284】

スキーム XVII I。

【化35】



10

【0285】

スキーム XIX に示すように、式 (I) の化合物を調製することもできる。化合物 19-1（ここで、 Y^4 は、ハロゲン（例えば、 Cl 、 Br 、または I ）である）を、19-2（ここで、 M^5 は、ボロン酸、ボロン酸エステル、トリフルオロホウ酸カリウム、または $Sn(Bu)_3$ などの適切に置換された金属である）と、標準的な Suzuki 条件下（例えば、 $[1, 1'$ -ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的な Stille 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム (0) などのパラジウム (0) 触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物 19-3（ここで、 R^{b1} 、 R^{b2} 、及び R^{b3} は、独立して、 H または R^b であり得る）を得ることができる。ジアゾ化合物 19-4（ここで、 R^{14} は、アルキル基（例えば、エチルまたは *tert*-ブチル）であり、 R^{b4} は、 H または R^b である）と、任意選択により、適切な触媒（例えば、 $Rh_2(OAc)_4$ 、 $Rh_2(S-DOSP)_4$ 、 $Cu(OTf)_2$ 、またはコバルト (II) メゾーテトラフェニルポルフィン）との存在下で、シクロプロパン化を行うと、化合物 19-5 を得ることができる。エステル 19-5 を標準的条件下（例えば、 $NaOH$ 水溶液）で酸 19-6 に加水分解してもよく、標準的なアミドカップリング条件（例えば、 N, N -ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の存在下における HATU または HOAt）を使用して酸 19-6 をアミン 19-7（ここで、 R^{c1} 及び R^{c2} は、独立して、 R^c であり得る）とカップリングさせると、アミド 19-8 を得ることができる。あるいは、エステル 19-5 を好適な試薬（例えば、 $LiAlH_4$ または $LiAlD_4$ ）で還元すると、アルコール 19-9（ここで、 V^1 は、 H または D であり得る）を得ることができる。

20

30

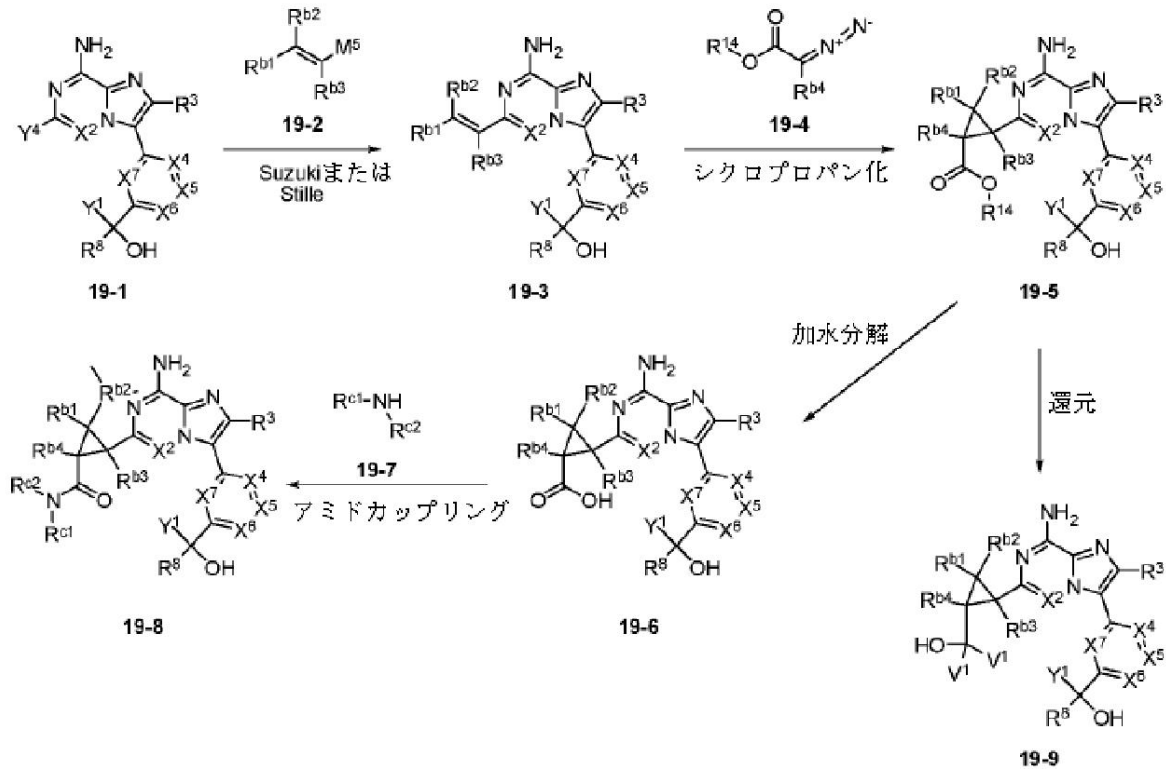
【0286】

スキーム XIX。

40

50

【化 3 6】



【 0 2 8 7 】

スキーム X X に示すように、式 (I) の化合物を調製することもできる。一般構造 20-1 のアルコール部分を、シリル保護基 (例えば *tert*-ブチルジメチルシリル) などの好適な保護基 (P^2) で保護して、保護されたアルコール 20-2 を得ることができる。イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミンのコアの窒素を、モノ-*Boc* 基またはジ-*Boc* 基などの好適な保護基で保護すると、20-3 を得ることができる。20-4 (例えば、ここで、 R^m 及び R^n はそれぞれ、 R^a であり得る) の C-N 結合を、Buchwald-Hartwig カップリング条件 (Buchwald, S. L., Ruiz-Castillo, P. Chem. Rev. 2016, 116, 12564., Messaoudi, S., et al. ACS Catal. 2015, 5 (2), 1386.) などの金属触媒クロスカップリング条件を使用して構築することができる。例えば、Buchwald リガンドまたは Buchwald 前触媒系の使用と組み合わせた、塩基 (Cs_2CO_3 、 $NaOt-Bu$ など) 及びパラジウムなどの触媒の存在下で、20-3 をアミン、アニリン、ヘテロアニリン、またはアミドとカップリングさせてもよい。C-N カップリング後、シリル保護アルコール及び *Boc* 保護ヘテロアニリンの除去のため、標準的条件を使用して連続的に、またはワンポットで、例えば TFA / DCM もしくは 4 N の HCl を含む 1, 4-ジオキサンで、保護基を除去することができる。

【 0 2 8 8 】

スキーム X X。

10

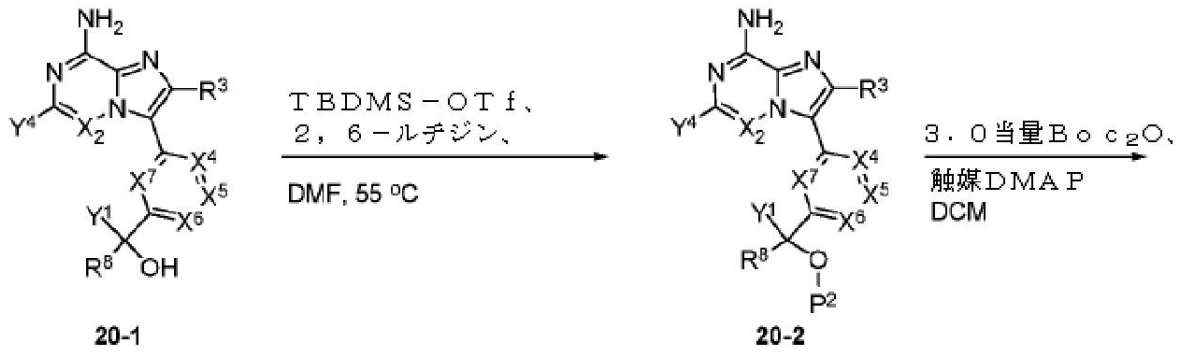
20

30

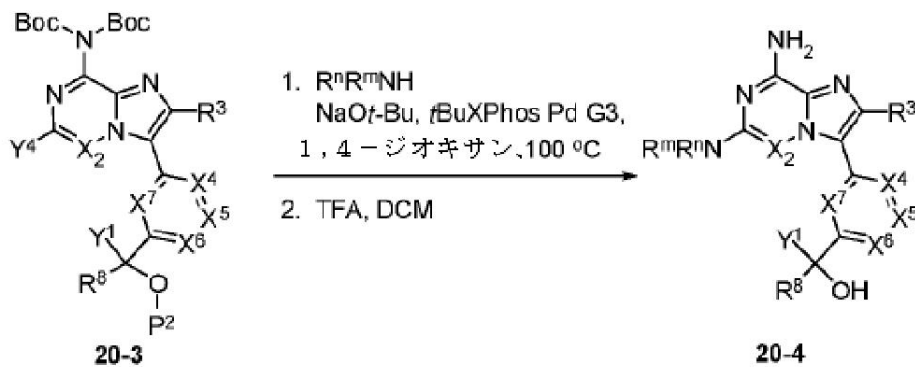
40

50

【化 3 7】



10



20

【 0 2 8 9】

式 (I) の化合物を調製するのに有用な中間体 1-1 (スキーム I)、例えば X² が N であり、R¹ で様々な置換されているものを、スキーム Y に示す方法によって調製することができる。好適な溶媒 (例えば、EtOH) 中で高温 (例えば、80~95 °C) にて、Y-1 をアミジンと縮合させることにより、二環中間体 Y-2 が得られる。あるいは、好適な溶媒 (例えば、ジオキサン) 中で高温 (例えば、100~110 °C) にて、Y-1 をニトリル及び酸 (例えば、HCl) で処理すると、Y-2 を得ることができる。いくつかの環化の事例において、ニトリルの使用には、環化を促進するために反応混合物を第 2 のステップで塩基性にする必要がある。中間体 Y-2 を、N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、Br₂、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬でハロゲン化すると、ハロゲン化物 Y-3 (ここで、Y⁹ は、ハロ基 (例えば、Cl、Br、または I) である) を得ることができる。脱水ハロゲン化 (例えば、POCl₃ または POBr₃ などの試薬で処理することによるもの) により、化合物 Y-4 (ここで、Y⁶ は、ハロゲン (例えば、Cl または Br) である) を得ることができる。Y-4 のハロゲン化物のアモニアとの求核性芳香族置換 (例えば、NH₄OH 水溶液を使用するもの) により、式 (I) の化合物を調製するのに有用な中間体 Y-5 をもたらすことができる。あるいは、カップリング試薬 (例えば、BOP) を用いて、中間体 Y-3 をアミン R¹⁷ NH₂ (例えば、p-メトキシベンジルアミン) と縮合させると、中間体 Y-6 を得ることができる。Y-6 の脱保護 (例えば、TFA を使用するもの) により、Y-5 を得ることができる。

30

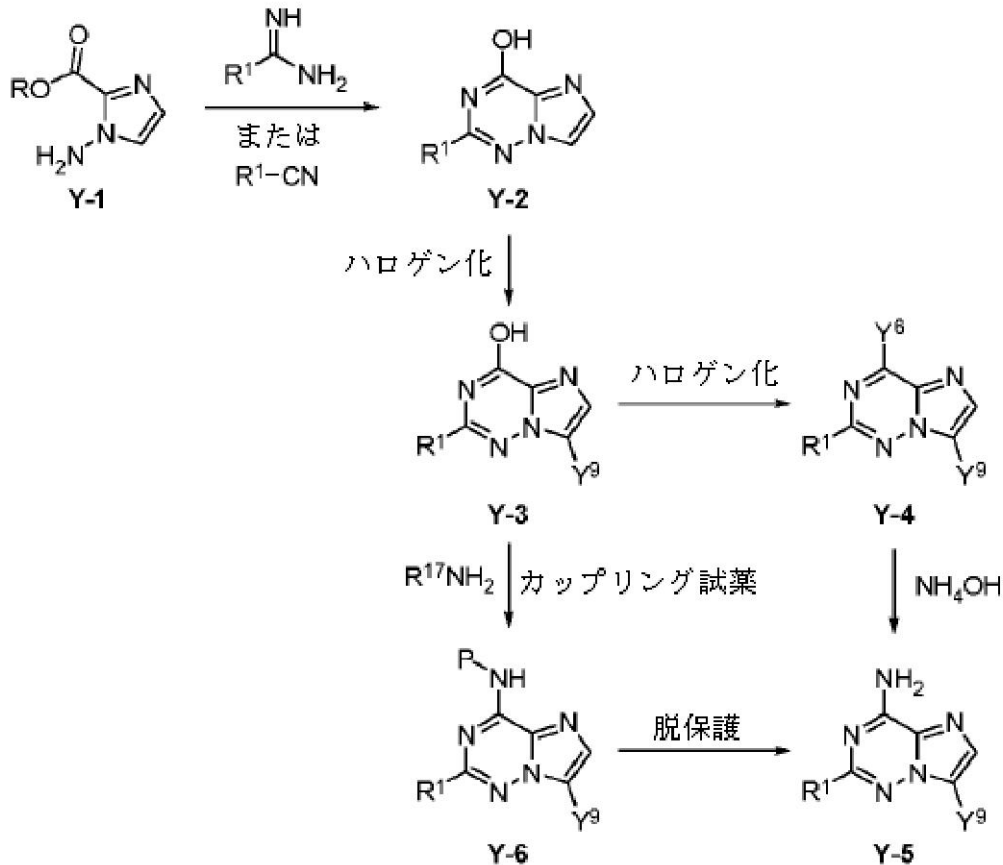
40

【 0 2 9 0】

スキーム Y。

50

【化 3 8】



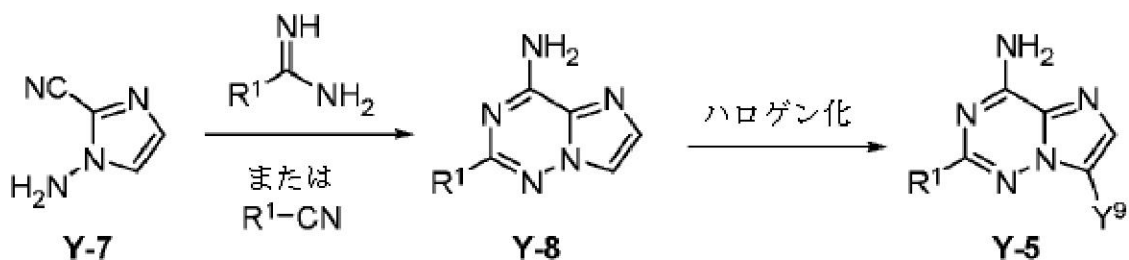
【0 2 9 1】

あるいは、式 (I) の化合物を調製するのに有用な中間体 1-1 (スキーム I)、例えば X² が N であり、R¹ で様々に置換されているものを、スキーム Y-B に示す方法によって調製してもよい。好適な溶媒 (例えば、EtOH) 中で高温 (例えば、80~95℃) にて、Y-7 をアミジンと縮合させることにより、二環式中間体 Y-8 が得られる。あるいは、好適な溶媒 (例えば、ジオキサン) 中で高温 (例えば、100~110℃) にて、Y-7 をニトリル及び酸 (例えば、HCl) で処理すると、Y-8 を得ることができる。いくつかの環化の事例において、ニトリルの使用には、環化を促進するために反応混合物を第 2 のステップで塩基性にする必要がある。中間体 Y-8 を、N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、Br₂、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬でハロゲン化すると、式 (I) の化合物を調製するのに有用な中間体 Y-5 を得ることができる。

【0 2 9 2】

スキーム Y-B。

【化 3 9】



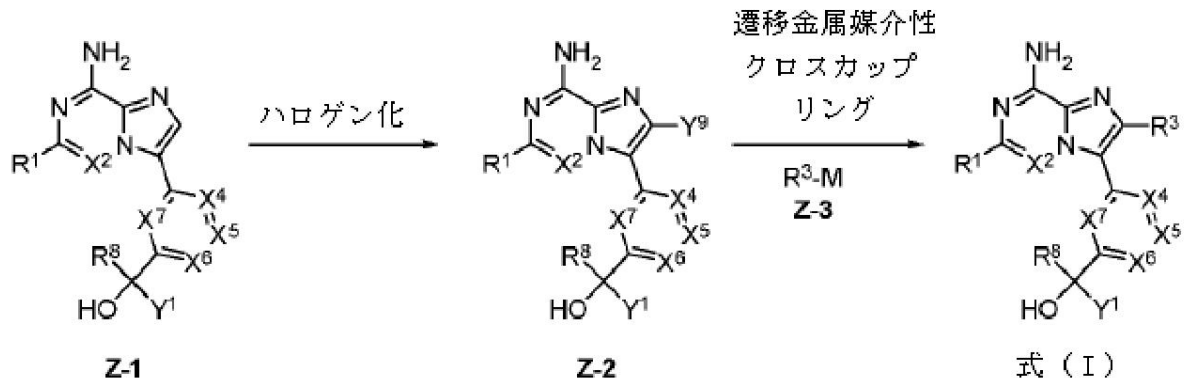
【0 2 9 3】

R^3 の置換基は、スキームZに示す手順に従って導入され得る。中間体Z-1を、N-クロロサクシニミド、N-ブromoサクシニミド、 Br_2 、またはN-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬でハロゲン化すると、ハロゲン化物Z-2（ここで、 Y^9 は、ハロ基（例えば、Cl、Br、またはI）である）を得ることができる。Z-2の Y^9 ハロ基を、 R^3-M （Z-3）（例えば、Mは、 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、Zn、またはAlである）と、Suzuki、Stille、Negishiなどの標準的条件下で、パラジウム触媒と、必要に応じて塩基との存在下でカップリングさせて、式(I)の化合物を得ることができる。

【0294】

スキームZ。

【化40】



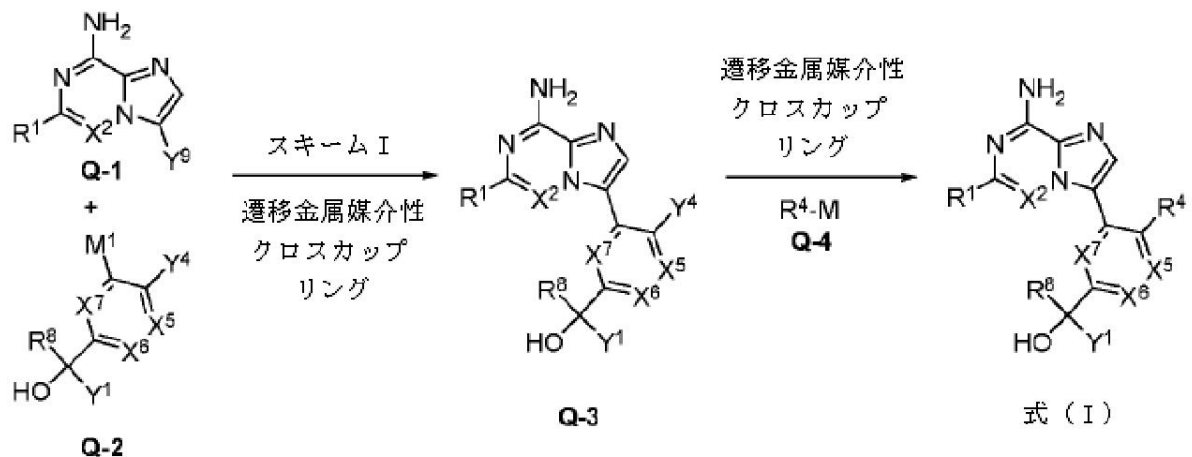
【0295】

R^4 の置換基は、スキームQに概説する手順に従って導入され得る。ハロゲン置換基 Y^4 （例えば、Cl）を有するQ-2と中間体Q-1を選択的にカップリングさせて、中間体Q-3を得ることができる。Q-3の Y^4 ハロ基を、 R^4-M （Q-4）（例えば、Mは、 $B(OH)_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、Zn、またはAlである）と、Suzuki、Stille、Negishiなどの標準的条件下で、パラジウム触媒と、必要に応じて塩基との存在下でカップリングさせて、式(I)の化合物（ここで、 X^4 は、 CR^4 である）を得ることができる。

【0296】

スキームQ。

【化41】



【0297】

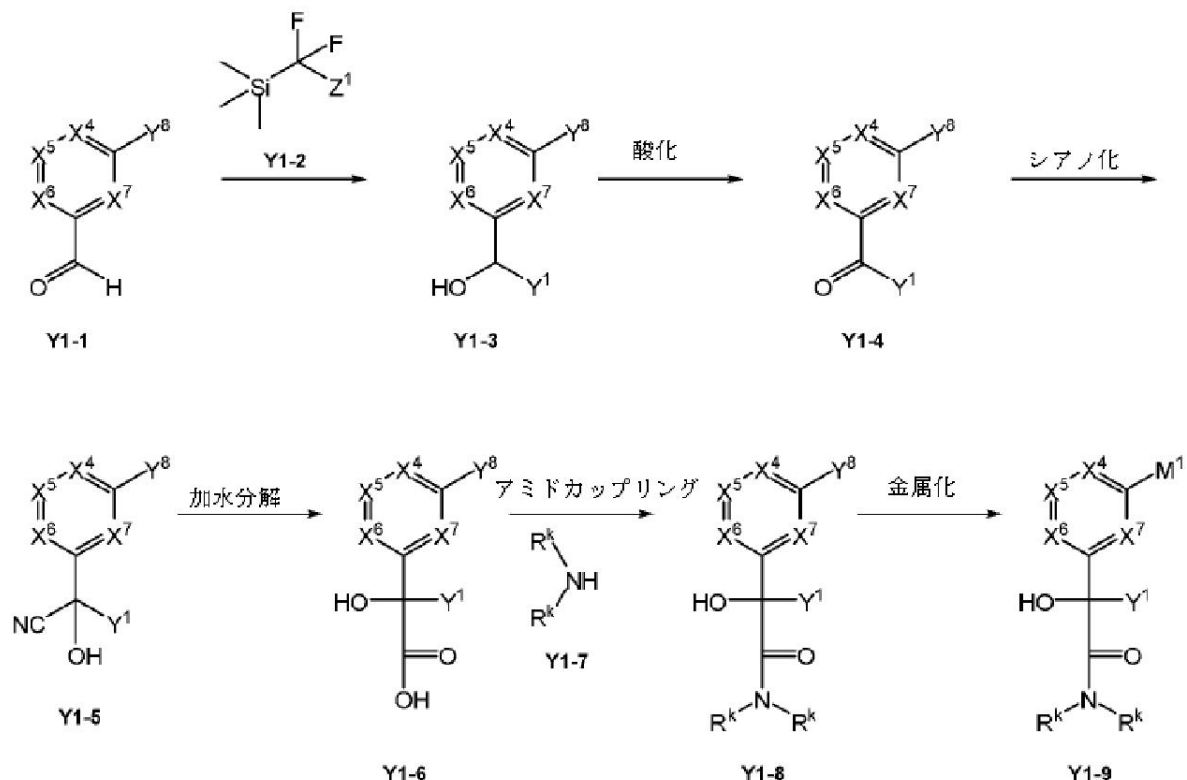
本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームY1に示すように調製してもよい。好適な出発物質Y1-1（ここで、 Y^8 は、ハロゲン（例えば、C

l、Br、もしくはI) またはシュードハロゲン (例えば、OTfもしくはOMs) である) を、標準的条件下 (例えば、TBAFまたはPPh₃及びDMPUの存在下) で、シランY1-2 (ここで、Z¹は、ハロゲン (例えば、FまたはBrまたはH) である) によって変換すると、二級アルコールY1-3 (例えば、Y¹は、CF₃またはCHF₂である) を得ることができる。標準的条件下の二級アルコールY1-3の酸化 (例えば、Swern酸化またはDess-Martin酸化) により、ケトンY1-4を得ることができる。標準的条件下 (例えば、KCN、TMSCN、及び18-crown-6の存在下) で、ケトンY1-4をシアノヒドリンY1-5に変換することができる。シアノヒドリンY1-5を、標準的な酸性加水分解条件下 (例えば、HClまたはHBr水溶液 (Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 289 and 131)) または標準的な塩基性加水分解条件下 (例えば、NaOH水溶液 (Org. Syn. Coll. Vol. 1 1941, 321)) で、カルボン酸Y1-6に変換することができる。カルボン酸Y1-6を、標準的なアミド形成条件下 (例えば酸Y1-6の酸塩化物への変換 (例えば、塩化オキサリルを用いる) 及びアミンY1-7との縮合) で、アミンY1-7とカップリングさせると、アミドY1-8を得ることができる。あるいは、濃HCl及びHClガスを用い、シアノヒドリンY1-5を一級アミドY1-8 (ここで、R^kはHである) に直接変換してもよい (J. Med. Chem. 2003, 46, 2494-2501)。Y1-8のY⁸基を、標準的条件下 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) または [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下) で、適切に置換された金属Y1-9 (例えば、M¹は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである) に変換することができる。本明細書のスキーム (例えば、スキームI) に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体Y3-6から合成することができる。

【0298】

スキームY1。

【化42】



10

20

30

40

50

【0299】

スキームY2に示すように、式(I)の化合物を調製することもできる。シアノヒドリンY1-5(スキームY1から)を還元すると(例えば、DIBAL-Hなどの還元剤の存在下で(総説についてはSynthesis 1975, 10, 617-630を参照されたい))、アルデヒドY2-1に変換することができる。標準的な還元的アミノ化条件下で、アミンY2-2及び適切な還元剤(例えば、水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、またはシアノ水素化ホウ素ナトリウム)を用い、アルデヒドY2-1をアミンY2-3に変換することができる。あるいは、標準的条件下(例えば、Et₂O中のLiAlH₄)で、シアノヒドリンY1-5をアミンY2-3(ここで、R^kは水素である)に直接還元してもよい。Y2-3のY⁸基を、標準的条件下(例えば、ビス(ピナコラト)ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)または[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下)で、適切に置換された金属Y2-4(例えば、M¹は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、またはZnである)に変換し、次いで、Y2-5(ここで、Y⁹は、ハロゲン(例えば、Cl、Br、もしくはI)またはシュードハロゲン(例えば、OTfもしくはOMs)である)と、標準的なSuzuki条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)、または[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び塩基(例えば、炭酸ナトリウムまたは炭酸カリウムなどの炭酸塩基)の存在下)、または標準的なStille条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)などのパラジウム(0)触媒の存在下)、または標準的なNegishi条件下(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)または[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)などのパラジウム(0)触媒の存在下)でカップリングさせて、Y2-6を得ることができる。アミンY2-6を、標準的なアミド形成条件下(例えば、HATUなどのカップリング試薬、及びジイソプロピルエチルアミンなどのアミンの存在下)で、カルボン酸Y2-7とカップリングさせると、式(I)の化合物を得ることができる。

【0300】

スキームY2。

10

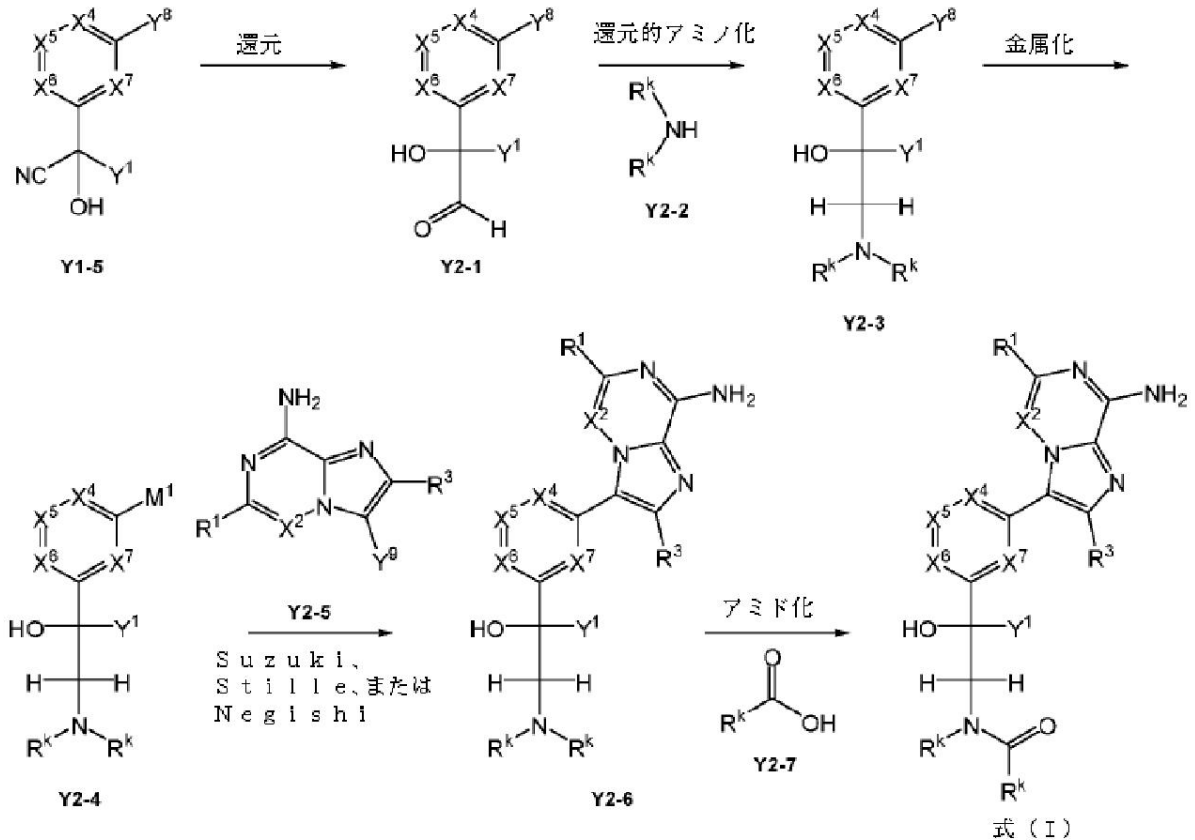
20

30

40

50

【化 4 3】



10

20

【0301】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム Y 3 に示すように調製してもよい。ケト-エステル Y 3-1 を、N-クロロサクシニミド、N-ブロモサクシニミド、または N-ヨードサクシニミドなどの好適な試薬でハロゲン化すると、Y 3-2 (ここで、W は、ハロ基 (例えば、Cl、Br、または I) である) を得ることができる。シラン Y 3-3 (ここで、Z¹ は、ハロゲン (例えば、F または Br または H) である) を用い、標準的条件下 (例えば、TBAF または PPh₃ 及び DMPU の存在下) で、ケトン Y 3-2 を三級アルコール Y 3-4 に変換することができる。いくつかの事例において、Z¹ は、H であってよく、CHF₂ 基 (Y¹) が形成され得る。エステル Y 3-4 を、標準的条件下 (例えば、メタノール中のアンモニアと、任意選択により炭酸セシウムなどの塩基) で一級アミド (Y 3-5、R^k は水素である) に、または、標準的条件下 (例えば、AlMe₃ 及び適切なアミン NHR^kR^k (ここで、各 R^k は R^a であり得る)) で二級及び三級アミド (Y 3-5) に変換することができる。Y 3-5 の W 基を、標準的条件下 (例えば、ビス (ピナコラト) ジボロンなどのジボロン試薬と、酢酸カリウムなどの塩基と、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) などのパラジウム触媒と、任意選択により、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルなどのリガンドとの存在下) で、適切に置換された金属 Y 3-6 (例えば、M¹ は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、または Zn である) に変換することができる。本明細書のスキーム (例えば、スキーム I) に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体 Y 3-6 から合成することができる。

30

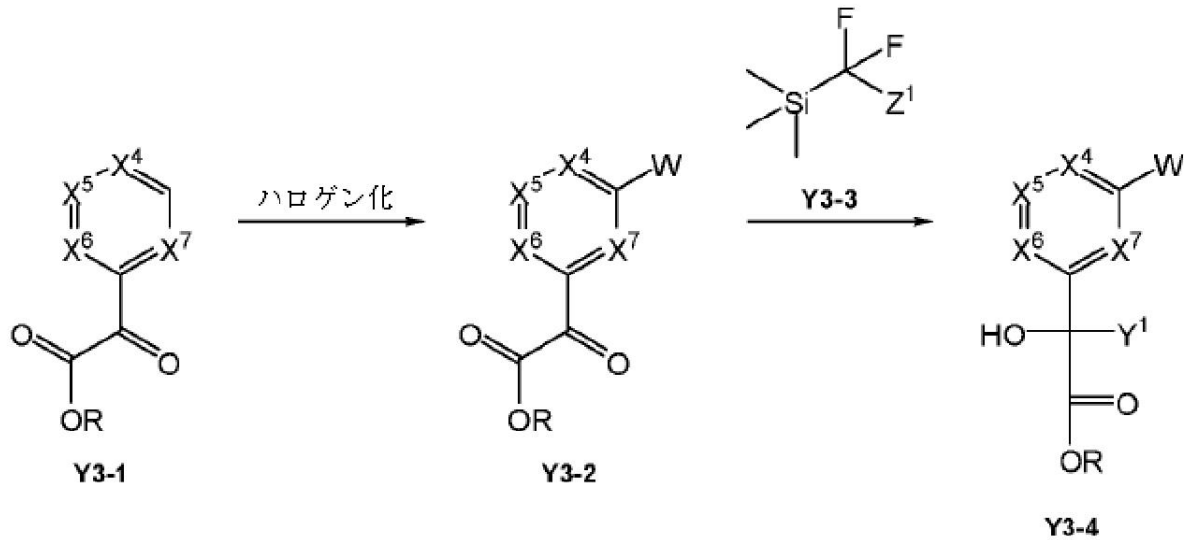
40

【0302】

スキーム Y 3。

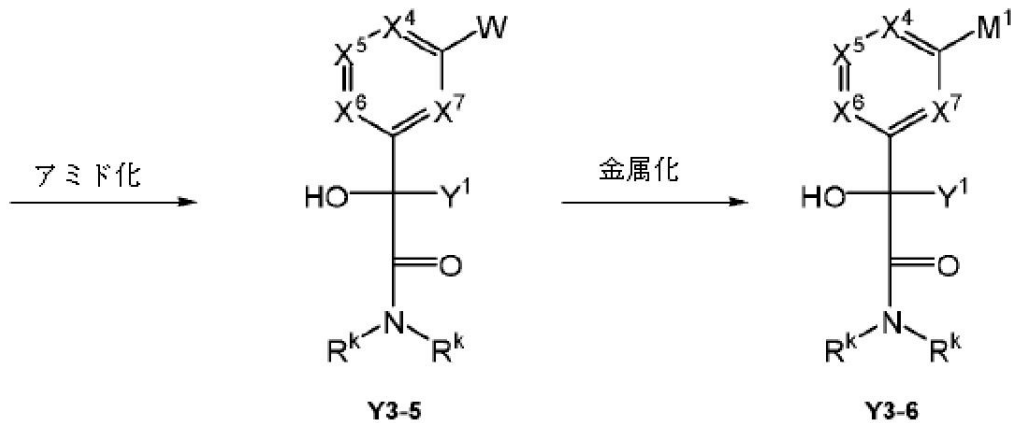
50

【化 4 4】



10

20



30

【0303】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームXXIに示すように調製してもよい。ジオール13-3（ここで、Wは、ハロゲン（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロゲン（例えば、OTfもしくはOMs）である）を、標準的条件下（例えば、空気などの酸素源の存在下の炭素担持白金などの遷移金属触媒の存在下）で酸化すると、 α -ヒドロキシカルボン酸21-1を得ることができる。標準的なアミドカップリング条件（例えば、塩化オキサリルなどの適切な試薬を用いた酸塩化物の形成後、アミン21-2を用いたインサイツのクエンチング）を使用した、酸21-1とアミン21-2（ここで、 $\text{R}^{\text{a}1}$ 及び $\text{R}^{\text{a}2}$ は、独立して、 R^{a} であり得る）のカップリングにより、アミド21-3を得ることができる。21-3のW基を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬と、酢酸カリウムなどの塩基と、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）などのパラジウム触媒と、任意選択により、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニルなどのリガンドとの存在下）で、適切に置換された金属21-4（例えば、 M^1 は、 $\text{B}(\text{OH})_2$ 、Bpin、 BF_3K 、 $\text{Sn}(\text{Bu})_3$ 、またはZnである）に変換することができる。本明細書のスキーム（例えば、スキームI）に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体21-4から合成することができる。

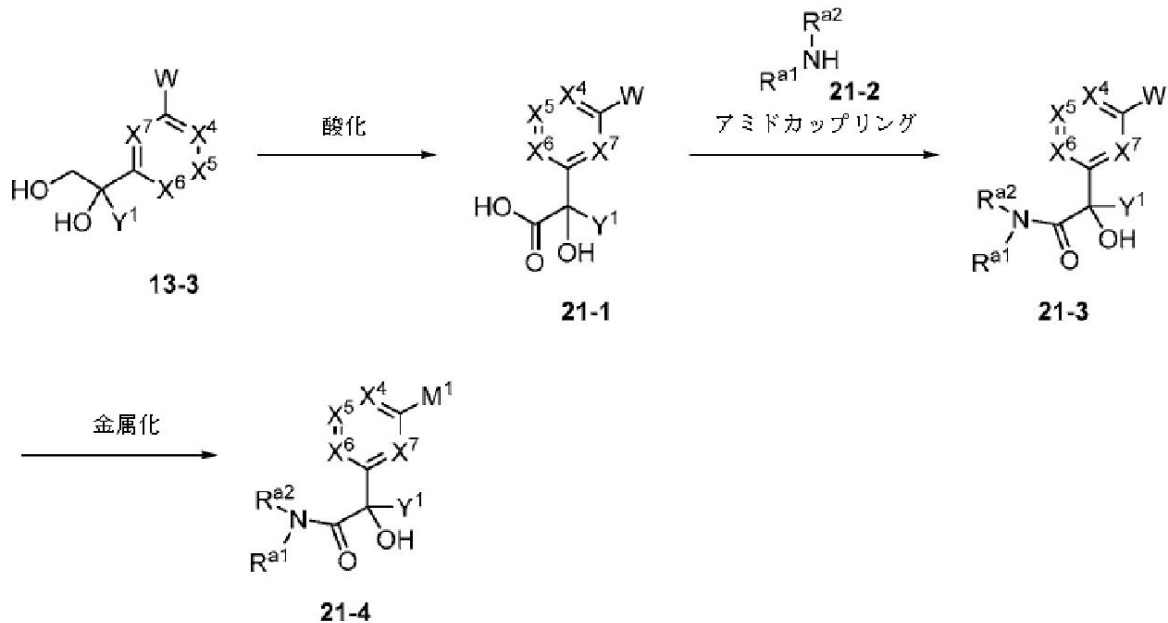
40

50

【0304】

スキームXXI。

【化45】



10

20

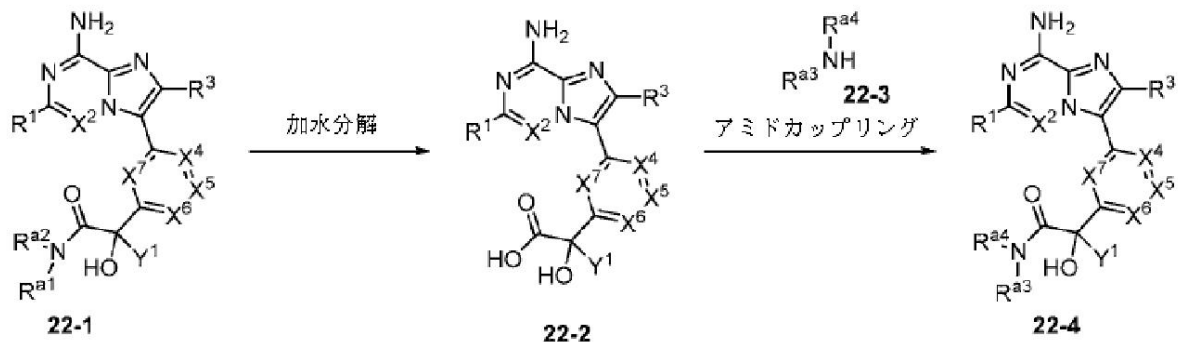
【0305】

スキームXXIIに示すように、式(I)の化合物を調製することもできる。標準的条件下(例えば、HCl水溶液の存在下における加熱)での、アミド22-1(ここで、 R^{a1} 及び R^{a2} は、独立して、 R^a であり得る)の加水分解により、酸22-2を得ることができる。標準的なアミドカップリング条件(例えば、塩化オキサリルなどの適切な試薬を用いた酸塩化物の形成後、アミン22-3を用いたインサイツのクエンチング)を使用した、酸22-2とアミン22-3(ここで、 R^{a3} 及び R^{a4} は、独立して、 R^a であり得る)のカップリングにより、アミド22-4を得ることができる。

【0306】

スキームXXII。

【化46】



30

40

【0307】

スキームXXIIIに示すように、式(I)の化合物を調製することもできる。ケトン23-1(ここで、Wは、ハロゲン(例えば、Cl、Br、もしくはI)またはシュードハロ基(例えば、OTfもしくはOMs)である)を、標準的なReformatsky条件により(例えば、亜鉛またはインジウムなどの金属、及び α -ハロエステル23-2(ここで、 W^2 は、ハロゲン(例えば、Cl、Br、またはI)であり、 R^2 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル基である)の存在下で)、アルコール23-3に変換することができる。アルコ

50

ール 23-3 の W のハロ（例えば、Cl、Br、もしくは I）またはシュードハロ基（例えば、OTf もしくは OMs）を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、ジクロロ[ビス（トリフェニルホスホラニル）]パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体、及び酢酸カリウムなどの塩基の存在下）で、適切な置換された金属 23-4（例えば、M¹ は、B(OH)₂、Bpin、BF₃K、Sn(Bu)₃、または Zn である）に変換することができる。任意選択により保護されている（例えば、P は、アセチル、tert-ブトキシカルボニル、または p-メトキシベンジルである）二環化合物 6-5 を、金属 23-4 と、標準的な Suzuki 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的な Stillé 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下）、または標準的な Negishi 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物 23-5 を得ることができる。いくつかの事例では、その後に、標準的条件下（例えば、水酸化ナトリウムなどの塩基または HCl もしくはトリフルオロ酢酸などの酸の存在下）でのエステル（-CO₂R²）の加水分解が、酸 23-5 をもたすために必要とされる場合がある。標準的なアミドカップリング条件を使用した（例えば、N, N, N', N'-テトラメチル-O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェートなどのペプチドカップリング試薬、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の存在下での）、酸 23-5 とアミン 23-6（ここで、R^{a5} 及び R^{a6} は、独立して、R^a であり得る）のカップリングにより、アミド 23-7 を得ることができる。化合物 23-7 を、金属 23-8 と、標準的な Suzuki 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的な Stillé 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下）、または標準的な Negishi 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物 23-9 を得ることができる。

【0308】

あるいは、化合物 23-5 を、金属 23-8 と、標準的な Suzuki 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体及び塩基（例えば、炭酸塩基）の存在下）、または標準的な Stillé 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）などのパラジウム（0）触媒の存在下）、または標準的な Negishi 条件下（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）または [1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒の存在下）でカップリングさせると、化合物 23-10 を得ることができる。標準的なアミドカップリング条件を使用した（例えば、N, N, N', N'-テトラメチル-O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェートなどのペプチドカップリング試薬、及び N, N-ジイソプロピルエチルアミンなどのアミン塩基の存在下での）、酸 23-10 とアミン 23-6 のカップリングにより、アミド 23-9 を得ることができる。

【0309】

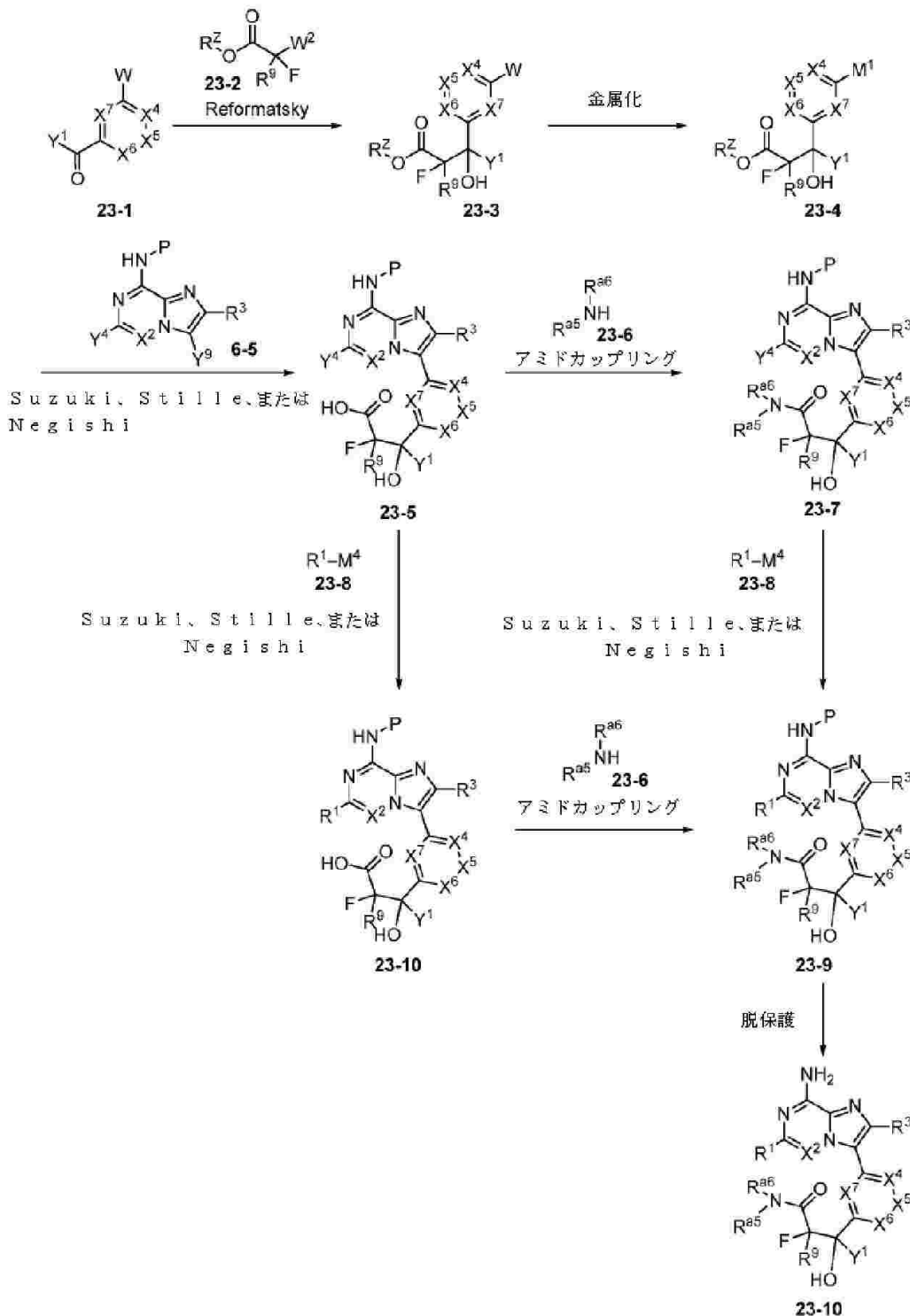
カップリング後、任意選択により選択された保護基を、その除去に好適であり、かつ 2

3-9に存在する官能基と適合する条件下で（例えば、HClまたはトリフルオロ酢酸水溶液への曝露で）除去すると、結果として生じる化合物23-10を得ることができる。

【0310】

スキームXXIII。

【化47】



【0311】

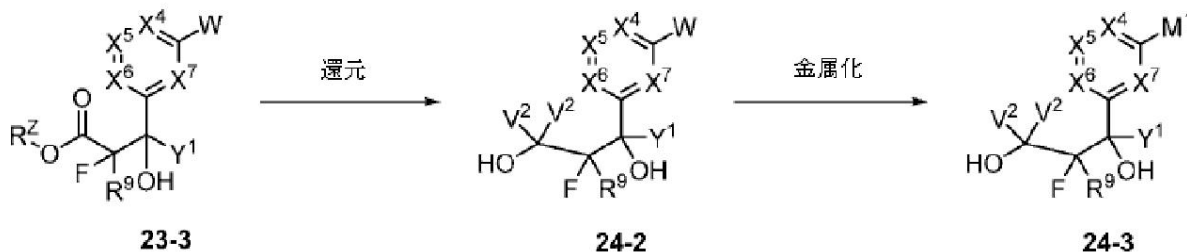
本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームXXIVに示すように調製してもよい。エステル23-3（ここで、Wは、ハロゲン（例えば、Cl、Br、もしくはI）またはシュードハロゲン（例えば、OTfもしくはOMs）を、好適な試薬（例えば、NaBH₄またはNaBD₄）で還元すると、アルコール24-2（こ

ここで、 V^2 は、HまたはDであり得る）を得ることができる。24-2のW基を、標準的条件下（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロンなどのジボロン試薬、酢酸カリウムなどの塩基、及びジクロロ〔ビス（トリフェニルホスホラニル）〕パラジウムまたはビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム触媒のジクロロメタン錯体の存在下）で、適切に置換された金属24-3（例えば、 M^1 は、 $B(OH)_2$ 、 $Bpin$ 、 BF_3K 、 $Sn(Bu)_3$ 、または Zn である）に変換することができる。本明細書のスキーム（例えば、スキームI）に記載の方法を使用し、本明細書において提供される化合物を、中間体24-3から合成することができる。

【0312】

スキームXXIV。

【化48】



【0313】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームXXVに示すように調製してもよい。例えば、臭化物25-1を、SuzukiまたはNegishiカップリングの標準的条件下（例えば、〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウムなどのパラジウム触媒、及び有機ボランまたは有機亜鉛、例えば25-2の存在下）で、ビニルエーテル25-3に変換することができる。ビニルエーテル25-3を、酸処理下（例えば、THF中のHClの存在下）で、アルデヒド25-4に変換することができる。アルデヒド25-4を、標準的なPinnick酸化条件下（例えば、 $NaClO_2$ 及び2-メチル-2-ブテンの存在下）で、カルボン酸25-5に変換することができる。標準的なアミド合成条件を使用して、酸25-5をアミド25-7に変換することができる（例えば、HATUなどのカップリング試薬を使用した、25-5とアミン25-6のカップリング）。求核付加を用いて（例えば、有機マグネシウムまたは有機リチウム、例えばグリニャール試薬の存在下で）、アルデヒド25-4をアルコール25-9に変換することもできる。アルデヒド25-4を、還元的アミノ化の標準的条件下（例えば、25-10などのアミン、及び $NaBH(OAc)_3$ などの還元試薬の存在下）で、アミン25-11に変換することもできる。

【0314】

スキームXXV。

10

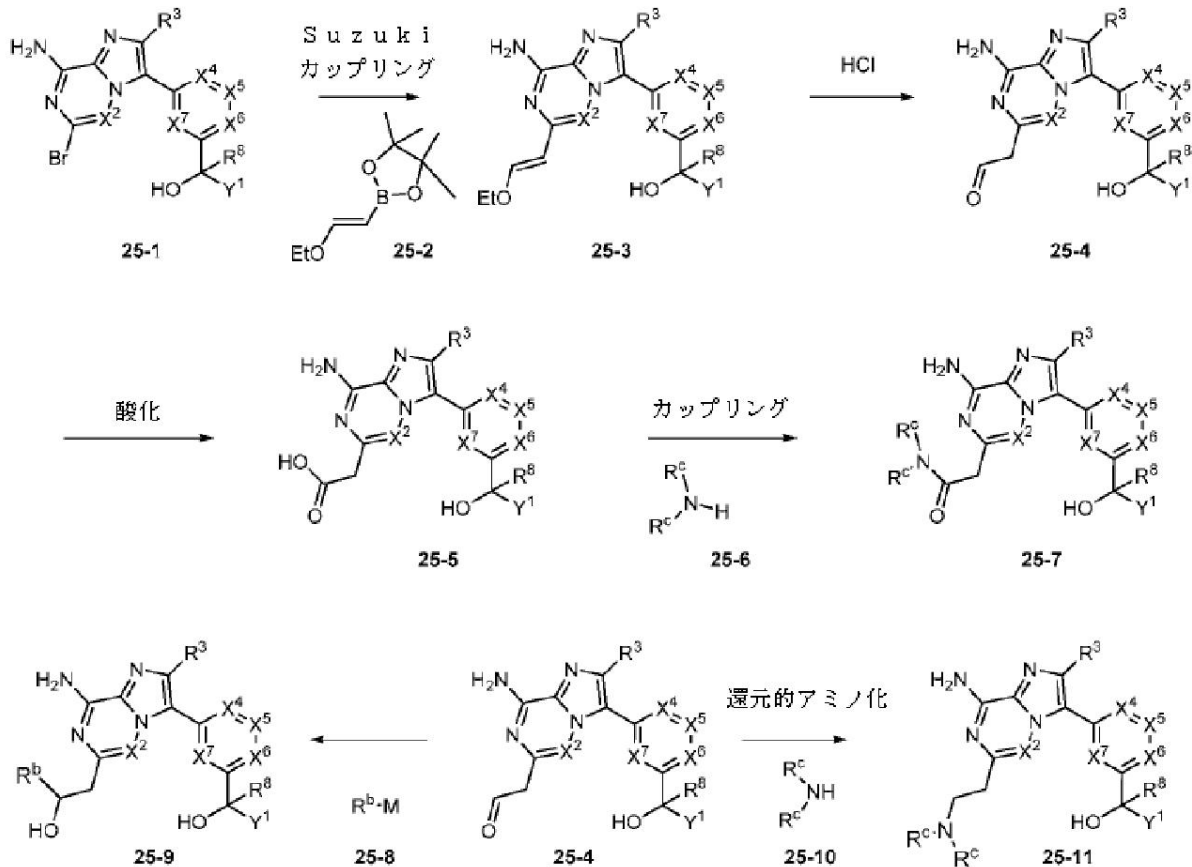
20

30

40

50

【化 4 9】



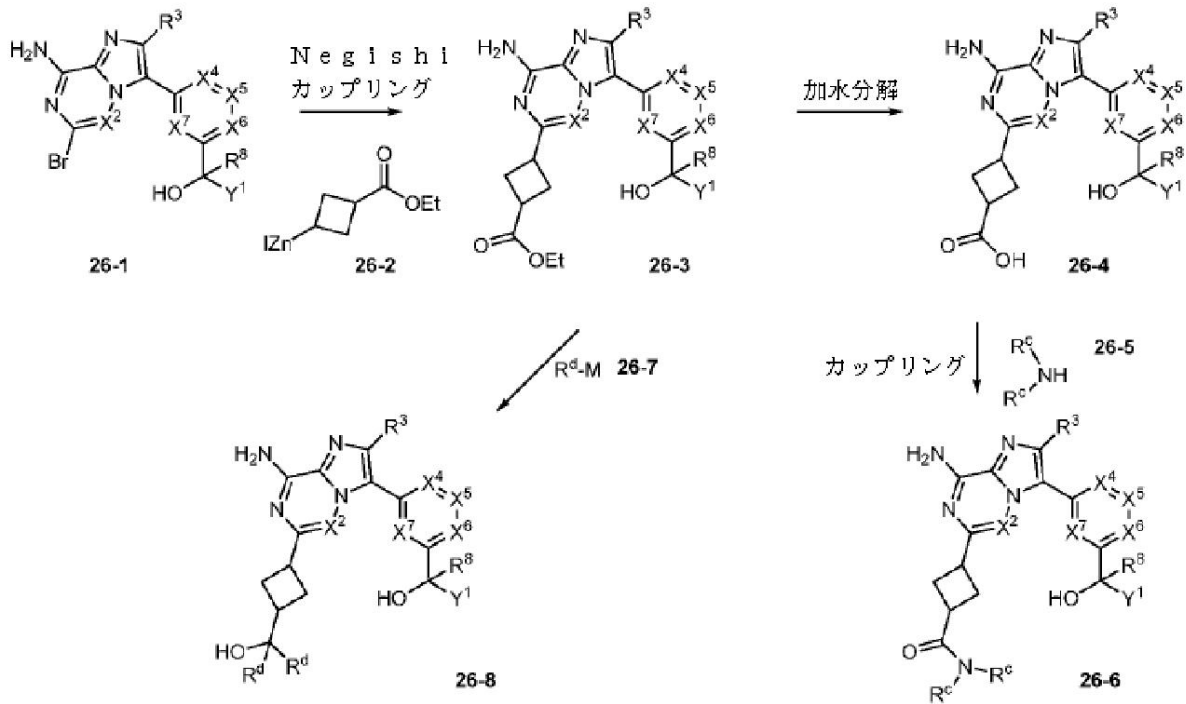
【 0 3 1 5】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキーム X X V I に示すように調製してもよい。例えば、臭化物 26-1 を、Negishi カップリング条件下（例えば、[1, 3-ビス（2, 6-ジイソプロピルフェニル）イミダゾール-2-イリデン]（3-クロロピリジル）パラジウム（II）ジクロリドなどのパラジウム触媒、及び 26-2 などの有機亜鉛の存在下）で、エステル 26-3 に変換することができる。エステル 26-3 を、加水分解条件下（例えば、水及び LiOH などの塩基の存在下）で、カルボン酸 26-4 に変換することができる。標準的なアミド合成条件を使用して、酸 26-4 をアミド 26-6 に変換することができる（例えば、HATU などのカップリング試薬を使用した、26-5 とアミン 26-6 のカップリング）。求核付加を用いて（例えば、有機マグネシウムまたは有機リチウム、例えばグリニャール試薬の存在下）、エステル 26-3 をアルコール 26-8 に変換することもできる。

【 0 3 1 6】

スキーム X X V I。

【化 5 0】



10

20

【0317】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームXXVIIに示すように調製してもよい。例えば、臭化物27-1を、SuzukiまたはNegishiカップリングの標準的条件下（例えば、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウムなどのパラジウム触媒、及び有機ボランまたは有機亜鉛、例えば27-2の存在下）で、アミン27-3に変換することができる。

【0318】

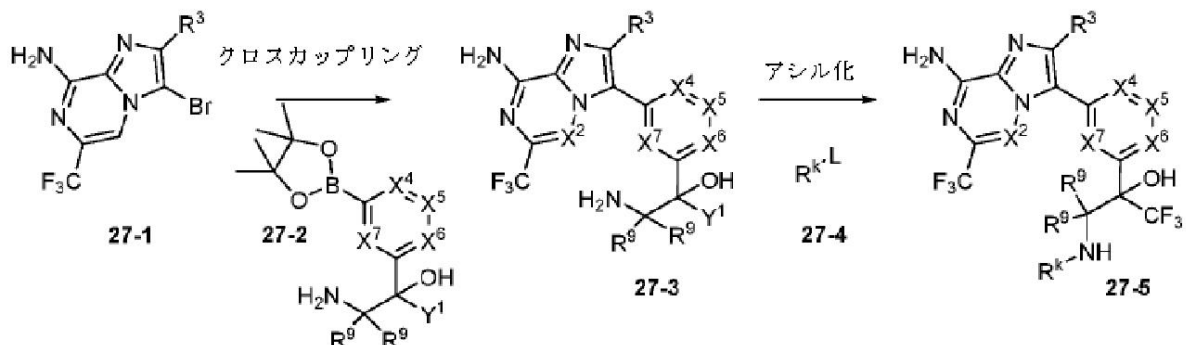
標準的なアシル化条件を使用して、アミン27-3をアミド27-5に変換することができる（例えば、HATUなどのカップリング試薬を使用した、アミン27-3とカルボン酸のカップリング）。

30

【0319】

スキームXXVII。

【化 5 1】



40

【0320】

本明細書において提供される化合物を作製するための中間体は、スキームXXVIIIに示すように調製してもよい。例えば、ヨウ化物28-1を、SuzukiまたはNegishiカップリングの標準的条件下（例えば、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウムなどのパラジウム触媒、及び有機ボランまたは有機亜

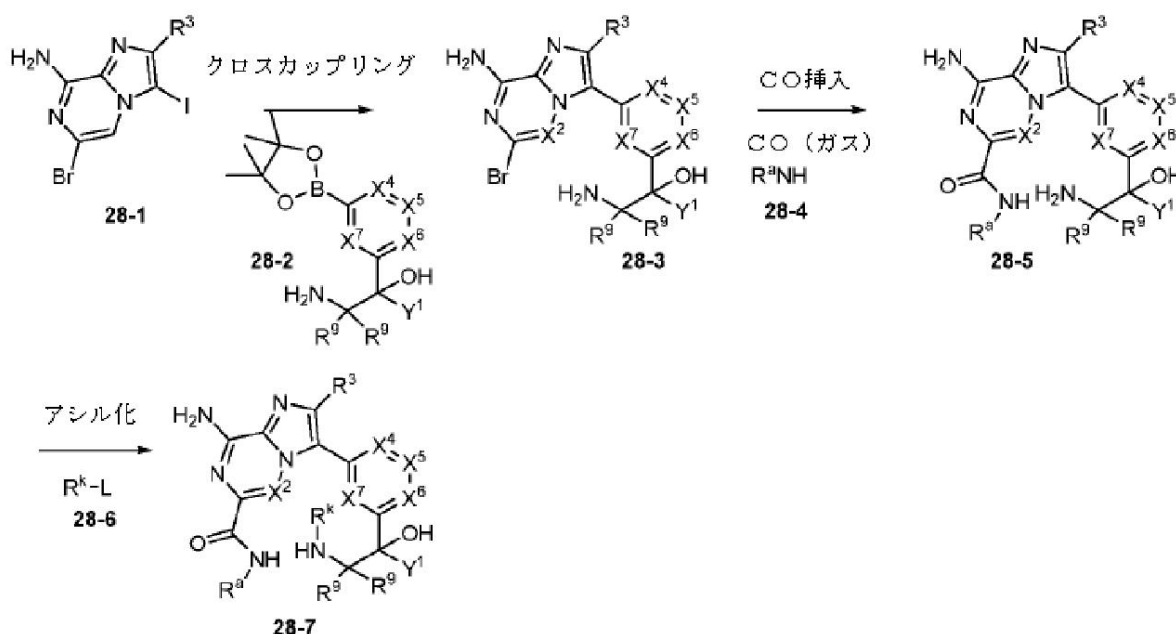
50

鉛、例えば 28-2 の存在下) で、アミノ臭化物 28-3 に変換することができる。アミノ臭化物を、カルボニル化条件下 (例えば、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウムなどのパラジウム触媒、一酸化炭素、及びアミン 28-4 の存在下) で、アミノアミド 28-5 に変換することができる。標準的なアミド合成条件を使用して、アミノアミド 28-5 をビス-アミド 28-7 に変換することができる (例えば、HATU などのカップリング試薬を使用した、28-5 とカルボン酸 28-6 のカップリング)。標準的なアシル化条件を使用して、アミノアミド 28-5 をアミド 28-7 に変換することができる (例えば、HATU などのカップリング試薬を使用した、アミン 4-5 とカルボン酸のカップリング)。

【0321】

スキーム XXVII I I。

【化52】



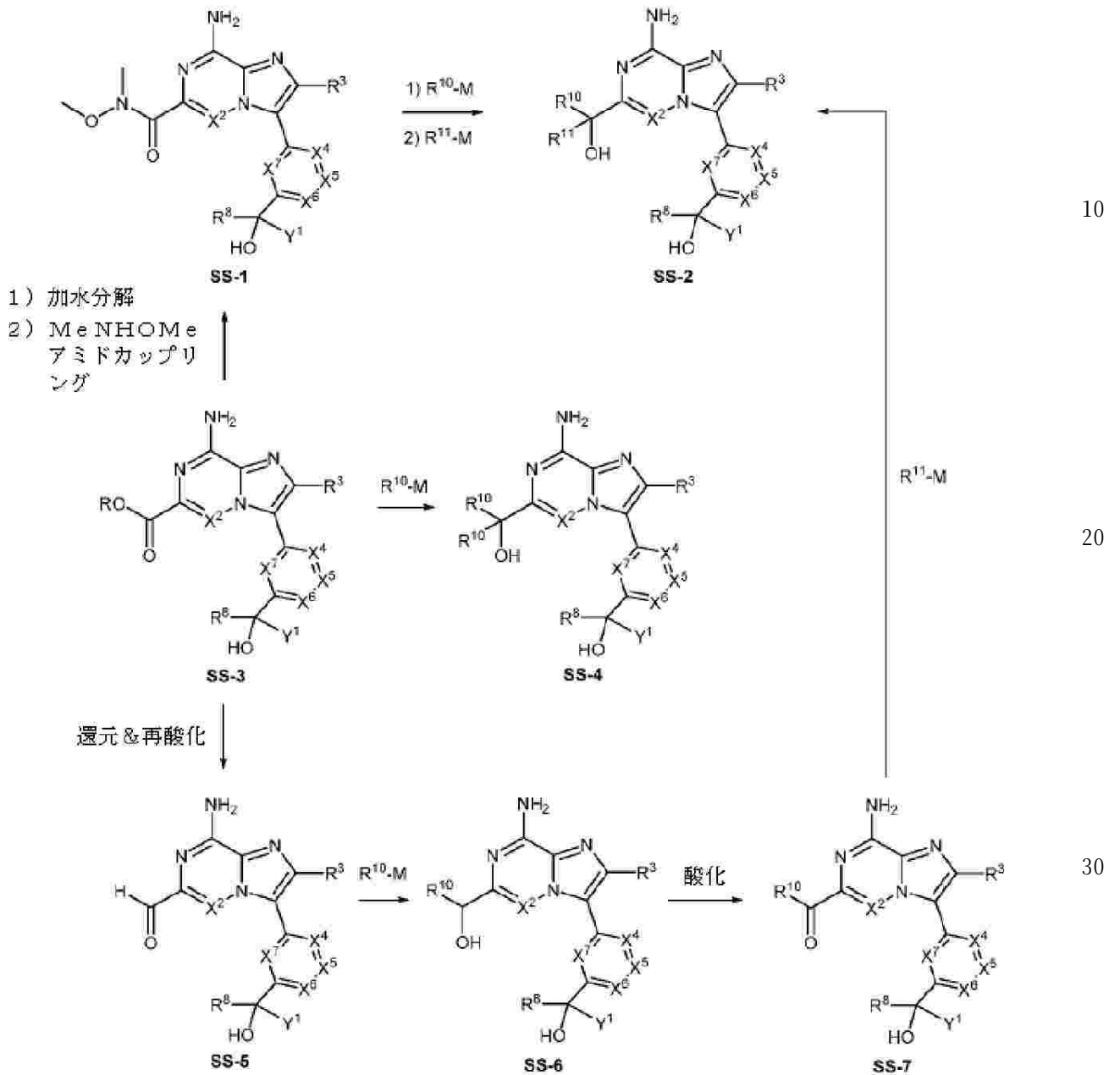
【0322】

スキーム XXIX に示すように、R¹ がヒドロキシル置換アルキルである式 (I) の化合物を調製することができる。エステル SS-3 を、加水分解の標準的条件下 (例えば、LiOH または NaOH を含む水と、THF または MeOH などの共溶媒) で加水分解すると、カルボン酸をもたらすことができ、これを、N, O-ジメチルヒドロキシルアミンと、標準的なアミドカップリング条件下 (例えば、HATU 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン) でカップリングさせると、Weinreb アミド SS-1 を得ることができる。Weinreb アミド SS-1 を、2 つの異なる求核試薬と連続的に反応させると (例えば、R¹⁰-M 及び R¹¹-M は、グリニャール試薬またはアルキルリチウム試薬である)、SS-2 をもたらすことができる。あるいは、SS-3 を過剰量の求核性試薬 (R¹⁰-M) と反応させると、両方の R 基 (R¹⁰) が同じである SS-4 をもたらすことができる。R¹⁰ 及び R¹¹ が異なる SS-2 を調製する別の方法は、スキーム XXIX に示す。好適な還元剤 (例えば、LiAlH₄) を使用したアルコールへの還元によって、エステル SS-3 をアルデヒドに変換し、次に酸化して (例えば、 Dess-Martin ペリオジナンを用いて)、アルデヒド SS-5 にすることができる。アルデヒド SS-5 を好適な求核試薬 R¹⁰-M で処理すると、二級アルコール SS-6 を得ることができる。アルコール SS-6 をケトン SS-7 に酸化することができ (例えば、Dess-Martin ペリオジナンを用いて)、これを第 2 の求核試薬 R¹¹-M で処理すると、SS-2 を得ることができる。いくつかの実施形態では、R¹⁰ 及び / または R¹¹ は、独立して、R^a である。

【0323】

スキームXXXI。

【化53】



【0324】

スキームXXXに示すように、R¹がN結合型複素環である式(I)の化合物を調製することができる。中間体SS-II-1(ここで、Y⁴は、ハロゲン(例えば、ClまたはBr)などの好適な脱離基である)を、アミン(R^aR^aNH、ここで各R^aは、独立して選択される)と、S_NAr条件下(例えば、Cs₂CO₃などの塩基の存在下における加熱)で反応させると、化合物SS-II-2を得ることができる。

【0325】

スキームXXX。

10

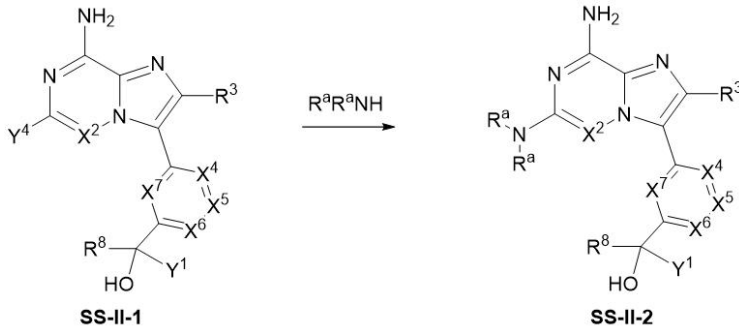
20

30

40

50

【化 5 4】



10

【 0 3 2 6】

本明細書に記載の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で行うことができる。好適な溶媒は、反応が行われる温度（例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度まで及び得る温度）において、出発物質（反応物質）、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または1つより多くの溶媒の混合物中で行うことができる。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒が、当業者によって選択され得る。

【 0 3 2 7】

本明細書で使用される「環境温度」または「室温」または「室温（r t）」という表現は、当技術分野で理解されており、概して、反応が行われる室内の温度付近の温度、例えば、反応温度、例えば約20℃～約30℃の温度を指す。

20

【 0 3 2 8】

本明細書に記載の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴い得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に見出すことができる。

【 0 3 2 9】

反応は、当技術分野で公知の任意の好適な方法に従ってモニタリングすることができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、¹Hまたは¹³C）、赤外分光法、分光光度法（例えば、UV-可視光）、質量分析などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）、液体クロマトグラフィー質量分析法（LCMS）、もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィー手段によってモニタリングすることができる。化合物は、当業者により、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）及び順相シリカクロマトグラフィーを含む種々の方法によって精製され得る。

30

【 0 3 3 0】

使用方法

本明細書に記載の化合物、その塩または立体異性体は、PI3Kγキナーゼの活性を阻害する。したがって、本明細書に記載の化合物、塩または立体異性体は、本明細書に記載の化合物、塩、または組成物のうちのいずれか1つ以上とPI3Kγキナーゼを接触させることによってPI3Kγキナーゼを阻害する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、化合物または塩は、本明細書に記載の化合物または塩を有効量で投与することにより、阻害を必要とする個体／患者のPI3Kγの活性を阻害する方法において使用され得る。いくつかの実施形態では、モジュレートすることは、阻害することである。いくつかの実施形態では、接触させることは、インビボである。いくつかの実施形態では、接触させることは、エクシボである。有利なことに、本明細書に記載の化合物は、動物実験において優れた有効性ならびに好ましい安全性及び毒性プロファイルを示す。

40

【 0 3 3 1】

50

いくつかの実施形態では、P I 3 K γ は、突然変異を含む。突然変異は、1つのアミノ酸から別のものへの置換、または1つ以上のアミノ酸の欠失であり得る。そのような実施形態において、突然変異は、P I 3 K γ のキナーゼドメイン内に存在し得る。

【0332】

いくつかの実施形態では、化合物または塩はさらに、P I 3 K δ を阻害する。

【0333】

本明細書に記載の化合物または塩は、選択的であり得る。「選択的」とは、化合物が、少なくとも1つの他のキナーゼと比較して、それぞれ高い親和性または効力で、P I 3 K γ に結合するか、またはP I 3 K γ を阻害することを意味する。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、P I 3 K δ 、P I 3 K α 、及びP I 3 K β と比べてP I 3 K γ の選択的阻害剤である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、P I 3 K α 及びP I 3 K β と比べてP I 3 K γ の選択的阻害剤である。いくつかの実施形態では、選択性は、本明細書に記載のアッセイによって測定した場合、P I 3 K δ の少なくとも約2倍、3倍、5倍、10倍、または20倍であり得る。いくつかの実施形態では、選択性は、各酵素2 μ MのATP濃度で試験することができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物の選択性は、特定のP I 3 Kキナーゼ活性に関連する細胞アッセイによって決定することができる。

【0334】

本開示の別の態様は、個体（例えば、患者）におけるキナーゼP I 3 K γ 関連疾患または障害の処置方法であって、そのような処置を必要とする個体に、1つ以上の本開示の化合物またはその医薬組成物を治療有効量または用量で投与することによる、処置方法に関する。P I 3 K γ 関連疾患または障害は、過剰発現及び／または異常な活性レベルを含むP I 3 K γ の発現または活性に直接的または間接的に関連付けられる任意の疾患、障害、または病態を含み得る。

【0335】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、自己免疫疾患もしくは障害、がん、循環器疾患、または神経変性疾患である。

【0336】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、黒色腫、膵癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、結腸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌、または肉腫である。いくつかの実施形態では、肉腫は、アスキ腫瘍、ブドウ状肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性血管内皮腫、悪性シュワン細胞腫、骨肉腫、胞状軟部肉腫、管肉腫、葉状嚢肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、類腱腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、類上皮肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍（GIST）、血管外皮腫、血管肉腫、カボジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、リンパ肉腫、悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、または未分化多形性肉腫である。

【0337】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、中皮腫または腺癌である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、中皮腫である。いくつかの実施形態では、疾患または障害は、腺癌である。

【0338】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、急性骨髄性白血病（例えば、急性単球性白血病）、小リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、多発性骨髄腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、皮膚T細胞性リンパ腫、大顆粒リンパ球性白血病、成熟（末梢性）T細胞腫瘍（PTCL）、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）、またはリンパ芽球性リンパ腫である。いくつかの実施形態では、成熟（末梢性）T細胞腫瘍（PTCL）は、T細胞性前リンパ球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、菌状息肉症／セザリー症候群、未分化大細胞リンパ腫（T細胞型）、腸疾患型T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫

、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態では、未分化大細胞リンパ腫（ALCL）は、全身性ALCLまたは原発性皮膚ALCLである。

【0339】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、バーキットリンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、マンツル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性辺縁帯リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、前リンパ球性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄線維症、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、脾臓周辺帯リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、形質細胞性白血病、髄外性形質細胞腫、くすぶり型骨髄腫（別称、無症候性骨髄腫）、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0340】

MDSC（骨髄系由来サプレッサー細胞）は、骨髄細胞系列（骨髄幹細胞から生じる細胞のファミリー）の異種免疫細胞群である。MDSCは、造血変異の結果として、慢性感染及びがんなどの病理学的状況において強く増殖する。MDSCは、免疫賦活特性ではなく強い免疫抑制活性を有するという点で、他の骨髄系細胞型と区別される。他の骨髄系細胞と同様に、MDSCは、T細胞、樹状細胞、マクロファージ、及びナチュラルキラー細胞を含む他の免疫細胞型と相互作用して、それらの機能を調節する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物などは、高い基底レベルのマクロファージ及び／またはMDSC浸潤を伴う固形腫瘍を含め、MDSCの高い浸潤を伴うがん組織（例えば、腫瘍）に関連する方法において使用され得る。

【0341】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、バーキットリンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、マンツル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性辺縁帯リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、前リンパ球性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄線維症、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、脾臓周辺帯リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、形質細胞性白血病、髄外性形質細胞腫、くすぶり型骨髄腫（別称、無症候性骨髄腫）、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0342】

いくつかの実施形態では、非ホジキンリンパ腫（NHL）は、再発NHL、難治性NHL、再発性濾胞性NHL、緩徐進行性NHL（iNHL）、または侵襲性NHL（aNHL）である。

【0343】

いくつかの実施形態では、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。

【0344】

いくつかの実施形態では、バーキットリンパ腫は、風土性バーキットリンパ腫、孤発性バーキットリンパ腫、またはバーキット様リンパ腫である。

【0345】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、喘息、アレルギー（例えば、アレルギー性鼻炎）、膵炎、乾癬、アナフィラキシー、糸球体腎炎、炎症性腸疾患（例えば、クローン病及び潰瘍性大腸炎）、血栓症、髄膜炎、脳炎、糖尿病性網膜症、良性前立腺肥大、重症筋無力症、シェーグレン症候群、変形性関節症、再狭窄、または粥状動脈硬化である。

【0346】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、心肥大、心筋細胞機能不全、急性冠症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、血圧上昇、虚血、虚血再灌流、血管収縮、貧血（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、または真正赤血球性貧血）、細菌感染、ウイルス感染、移植片拒絶、腎疾患、アナフィラキシーショック線維症、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、血管新生、敗血症、移植片対宿主病、同種移植もしくは異種移植、糸球体硬化症、進行性腎線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、特発性肺線維症、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、ループス腎炎、天疱瘡、または膜性腎症である。

【0347】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、心肥大、心筋細胞機能不全、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、血圧上昇、虚血、虚血再灌流、血管収縮、貧血（例えば、溶血性貧血、再生不良性貧血、または真正赤血球性貧血）、細菌感染、ウイルス感染、移植片拒絶、腎疾患、アナフィラキシーショック線維症、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、血管新生、敗血症、移植片拒絶、糸球体硬化症、進行性腎線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、天疱瘡、または膜性腎症である。

【0348】

いくつかの実施形態では、疾患または障害は、アルツハイマー病、中枢神経系外傷、または脳卒中である。

【0349】

いくつかの実施形態では、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は、再発ITPまたは難治性ITPである。

【0350】

いくつかの実施形態では、血管炎は、ベーチェット病、コーガン症候群、巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、高安動脈炎、バージャー病（閉塞性血栓性血管炎）、中枢神経系血管炎、川崎病、結節性多発動脈炎、チャグ・ストラウス症候群、混合型クリオグロブリン血症血管炎（本態性またはC型肝炎ウイルス（HCV）誘導性）、ヘノーッホ・シェーンライン紫斑病（HSP）、過敏性血管炎、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、または抗好中球細胞質抗体関連（ANCA）全身性血管炎（AASV）である。

【0351】

本開示はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するための、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0352】

本開示はさらに、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するための薬物の調製のための、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0353】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、インビトロ系またはインビボ系において示された部分を接合することを指す。例えば、PI3Kを本開示の化合物と「接触させる」ことには、PI3Kを有するヒトなどの個体または患者に本開示の化合物を投与すること、ならびに、例えば、PI3Kを含む細胞調製物または精製調製物を含む試料中に本開示の化合物を導入することが含まれる。

【0354】

本明細書において提供される本開示の化合物（例えば、式（I）の化合物、またはその薬学的に許容される塩）またはその実施形態のいずれも、良好な薬理学的プロファイル及び有望な生物薬剤学的特性、例えば毒性学的プロファイル、代謝及び薬物動態学的特性、溶解性、ならびに透過性を有し得ると考えられる。適切な生物薬剤学的特性の判定、例えば、細胞における細胞傷害性の判定、または潜在的な毒性を判定するための特定の標的もしくはチャネルの阻害が、当業者の知識の範囲内であることは理解されよう。

【0355】

本明細書で使用される場合、交換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯動物、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類動物、最も好ましくはヒトなどの任意の動物を指す。

【0356】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて求められている生物学的または薬物的応答を引き出す、活性化合物または医薬品の量を指す。

【0357】

本明細書で使用される場合、「処置する」または「処置」という用語は、(1) 疾患を抑制すること、例えば、疾患、病態、または障害の病理または総体症状を経験または提示している個体における疾患、病態、または障害を抑制すること（すなわち、病理及び／または総体症状のさらなる発達を停止させること）、ならびに(2) 疾患を改善すること、例えば、疾患、病態、または障害の病理または総体症状を経験または提示している個体における疾患、病態、または障害を改善すること（すなわち、病理及び／または総体症状を反転させること）、例えば疾患の重症度を減少させることのうち、1つ以上を指し得る。

【0358】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかを防止すること、またはその発症リスクを低減させること、例えば、疾患、病態、または障害の素因があり得るが、その疾患の病理または総体症状を未だ経験または提示していない個体における、疾患、病態、または障害を防止すること、またはその発症リスクを低減させることにおいて有用である。

【0359】

併用療法

I. 免疫チェックポイント療法

いくつかの実施形態では、本明細書において提供されるPI3K γ 阻害剤は、本明細書に記載されるがんの処置のための1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。一実施形態では、本明細書に記載の1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせは、黒色腫の処置のために使用され得る。本開示の化合物は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、CD20、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（別称4-1BB）、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、TIGIT、及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書において提供される本開示の化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFR β 阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【0360】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供されるPI3K γ 阻害剤は、免疫チェックポイント分子、例えば、OX40、CD27、OX40、GITR、及びCD137（別称4-1BB）の1つ以上のアゴニストと組み合わせて使用され得る。

【0361】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

【0362】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（別称MK-3475）、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、ピディリズマブ、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、またはAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、ペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）としては、4-1BB（例えばウレルマブ、ウトミルマブ）などの抗体治療薬が挙げられる。

10

【0363】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A（別称RG7446）、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMED14736である。

【0364】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1/PD-L1は、MCLA-136である。

20

【0365】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

【0366】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

【0367】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、またはINCAGN2385である。

30

【0368】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0369】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、またはMED1873である。

40

【0370】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MED10562、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、またはBMS-986178である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MED16383である。

【0371】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CD20の阻害剤、

50

例えば、抗CD20抗体である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【0372】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうちの1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3、またはTGFβ受容体を標的とする。

【0373】

いくつかの実施形態では、本明細書において提供されるPI3Kγ阻害剤は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、TDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。

【0374】

随所で提供する追加の化合物、阻害剤などは、単一剤形もしくは連続剤形で本化合物と組み合わせてもよいし、または別々の剤形として同時もしくは連続的に投与してもよい。

【0375】

II. がん療法

がん細胞の成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路に影響され得る。したがって、そのような病態を処置するためには、活性をモジュレートする標的において異なる優先度を呈する、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせることが有用である。1つより多くのシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する1つより多くの生体分子）を標的とすることは、薬物耐性が細胞集団において生じる可能性を低減させ、及び／または処置の毒性を低減させることができる。

【0376】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の処置のために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤または1つ以上の療法と組み合わせて使用され得る。併用療法で処置可能な疾患及び適応症の例としては、本明細書に記載のものが挙げられる。がんの例としては、固形腫瘍及び血液癌などの液性腫瘍が挙げられる。

【0377】

例えば、化学療法薬、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制薬、免疫腫瘍学的薬剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などの1つ以上の追加の医薬品、ならびに標的療法薬、例えばBcr-Abl、Flt-3、EGFR、HER2、JAK、c-MET、VEGFR、PDGFR、c-Kit、IGF-1R、RAF、及び、例えば、WO2006/056399に記載されているものなどのFAKキナーゼ阻害剤。治療用抗体などの他の薬剤を、PI3K関連疾患、障害、または病態の処置のために、本開示の化合物と組み合わせて使用してもよい。1つ以上の追加の医薬品は、同時または連続的に患者に投与され得る。

【0378】

例えば、本明細書において開示される化合物は、本明細書に記載のがん及び他の疾患または障害の処置のために、次のキナーゼの1つ以上の阻害剤と組み合わせられ得る：Akt1、Akt2、Akt3、TGF-βR、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、CSFIR、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。本明細書に記載のがんならびに他の疾患及び障害の処置のために本開示の化合物と

10

20

30

40

50

組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3またはFGFR4、例えば、INCB54828、INCB62079及びINCB63904）、JAK阻害剤（JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブまたはINCB39110）、IDO阻害剤（例えば、エパカドスタット、NLG919、またはBMS-986205）、LSD1阻害剤（例えば、INCB59872及びINCB60003）、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤（例えば、INCB50797及びINCB50465）、Pim阻害剤、CSF1R阻害剤、TAM受容体チロシンキナーゼ（Tyro-3、Axl、及びMer）、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤（HDAC）、例えばHDAC8阻害剤、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び末端外ファミリーメンバー阻害剤（例えば、プロモドメイン阻害剤またはBET阻害剤、例えばINCB54329及びINCB57643）、ならびにアデノシン受容体アンタゴニスト、あるいはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0379】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、PI3Kδ阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、JAK阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、JAK1またはJAK2阻害剤（例えば、バリシチニブまたはルキソリチニブ）と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、JAK1阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物または塩は、JAK2に対して選択的であるJAK1阻害剤と共に投与される。

【0380】

併用療法において使用される抗体の例としては、トラスツズマブ（例えば抗HER2）、ラニビズマブ（例えば抗VEGF-A）、ベバシズマブ（商品名Avastin、例えば抗VEGF）、パニツムマブ（例えば抗EGFR）、セツキシマブ（例えば抗EGFR）、リツキサン（抗CD20）、及びc-METに対する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0381】

次の薬剤の1つ以上を本開示の化合物と組み合わせて使用することができ、これらは非限定的リストとして提示されるものである：細胞分裂阻害剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテル、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトスター（camptostar）、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、SCH66336、R115777、L778, 123、BMS214662、IRESSA（商標）（ゲフィチニブ）、TARCEVA（商標）（エルロチニブ）、EGFRに対する抗体、イントロン、ara-C、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタピン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、オキサリプラチン、ロイコピリン、ELOXATIN（商標）（オキサリプラチン）、ペントスタチン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミスラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシン-C、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17α-エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、リユープロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン

、ミトタン、ミトキサントロン、レバミソール、ナベルベン、アナストラゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、ドロロキサフィン、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、HERCEPTIN（商標）（トラスツズマブ）、BEXXAR（商標）（トシツモマブ）、VELCADE（商標）（ボルテゾミブ）、ZEVALIN（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、TRISENOX（商標）（三酸化ヒ素）、XELODA（商標）（カペシタビン）、ビノレルビン、ボルフィマー、ERBITUX（商標）（セツキシマブ）、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール（lerozole）、フルベストラント、エキセメスタン、イホスファミド（ifosfomide）、リツキシマブ、C225（セツキシマブ）、Campath、（アレムツズマブ）、クロファラビン、クラドリビン、アフィディコロン（aphidicolon）、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、Sm11、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、3-AP、及びMDL-101,731。

【0382】

本開示の化合物はさらに、例えば化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または手術による他のがん処置方法と組み合わせて使用され得る。免疫療法の例としては、サイトカイン処置（例えば、インターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子T細胞移入、Toll受容体アゴニスト、STINGアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤などを含む免疫調節性小分子が挙げられる。化合物は、化学療法薬などの1つ以上の抗がん薬と組み合わせて投与され得る。化学療法薬の例としては、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、プレオマイシン、ボルテゾミブ、ボルテゾミブ、ブスルファン静注剤、ブスルファン経口剤、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ニトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸リュープロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オラパリブオキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペグアスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピボプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ルカパリブ、ストレプトゾシン、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、ニラパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブ、及びゾレドネートのうちのいずれかが挙げられる。

【0383】

化学療法薬の追加の例としては、プロテオソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レブラミド、及びDNA損傷剤、例えばメルファラン、ドキソルビシン、シ

10

20

30

40

50

クロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

【0384】

ステロイドの例としては、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどのコルチコステロイドが挙げられる。

【0385】

Bcr-Abl阻害剤の例としては、メシル酸イマチニブ（GLEEVEC（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びボナチニブ、ならびに薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なBcr-Abl阻害剤の例としては、米国特許第5,521,184号、WO04/005281、及び米国特許出願第60/578,491号に開示されている属及び種の化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

10

【0386】

好適なFlt-3阻害剤の例としては、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、スニチニブ、マレエート、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンデュチニブ、PLX3397、及びASP2215、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なFlt-3阻害剤の例としては、WO03/037347、WO03/099771、及びWO04/046120に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0387】

好適なRAF阻害剤の例としては、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なRAF阻害剤の例としては、WO00/09495及びWO05/028444に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

20

【0388】

好適なFAK阻害剤の例としては、VS-4718、VS-5095、VS-6062、VS-6063、BI853520、及びGSK2256098、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の好適なFAK阻害剤の例としては、WO04/080980、WO04/056786、WO03/024967、WO01/064655、WO00/053595、及びWO01/014402に開示されている化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【0389】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、特に、イマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に耐性がある患者を処置するために、イマチニブを含む1つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。

30

【0390】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの処置において化学療法薬と組み合わせて使用することができ、化学療法剤単独に対する応答と比較して、その毒性作用を悪化させることなく、処置応答を改善し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書において提供される化学療法薬と組み合わせて使用され得る。例えば、多発性骨髄腫の処置において使用される追加の医薬品は、限定されるものではないが、メルファラン、メルファラン+プレドニゾン [MP]、ドキシソルビシン、デキサメタゾン、及びVelecade（ボルテゾミブ）を含み得る。多発性骨髄腫の処置において使用されるさらなる追加の薬剤としては、Bcr-Abl、Flt-3、RAF、及びFAKキナーゼ阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、この薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（CY）、メルファラン（ME L）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（DEX）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド（LEN）またはポマリドミド（POM）である。相加効果または相乗効果は、本開示のPI3K阻害剤を追加の薬剤と組み合わせることの望ましい成果である。

40

50

【0391】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、JAKまたはPI3Kδの阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【0392】

これらの薬剤は、単一剤形もしくは連続剤形で本化合物と組み合わせてもよいし、またはこれらの薬剤は、別々の剤形として同時もしくは連続的に投与してもよい。

【0393】

本開示の化合物は、感染の処置のために、1つ以上の他の阻害剤または1つ以上の療法と組み合わせて使用され得る。感染の例としては、ウイルス感染、細菌感染、真菌感染、または寄生虫感染が挙げられる。

【0394】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドが、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与され、このデキサメタゾンは、連続的にではなく断続的に投与される。

【0395】

式(I)もしくは本明細書に記載の式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに挙げられ本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、別の免疫原性剤、例えばがん性細胞、精製腫瘍抗原(組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む)、細胞、及び免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子をトランスフェクトした細胞と組み合わせることができる。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、黒色腫抗原のペプチド、例えばgp100、MAGE抗原、Trp-2、MART1及び/またはチロシンナーゼのペプチド、あるいはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【0396】

式(I)もしくは本明細書に記載の式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに挙げられ本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、がんの処置のためのワクチン接種プロトコールと組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV及びHCV)、及びカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)など、ヒトがんに関連するウイルスに由来するタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは本明細書に記載の式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに挙げられ本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、強力な抗腫瘍応答を活性化させるために樹状細胞の免疫付与と組み合わせることができる。

【0397】

本開示の化合物は、FeアルファまたはFeガンマ受容体を発現するエフェクター細胞の標的を腫瘍細胞に定める二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用され得る。本開示の化合物は、宿主の免疫応答性を活性化させる大環状ペプチドと組み合わせて使用されてもよい。

【0398】

いくつかのさらなる実施形態において、本開示の化合物の他の治療剤との組み合わせは、骨髄移植もしくは幹細胞移植の前、その間、及び/またはその後に患者に投与され得る。本開示の化合物は、造血系起源の種々の腫瘍の処置のために、骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

【0399】

式(I)もしくは本明細書に記載の式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに挙げられ本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激するために、ワクチンと組み合わせて使用され得る。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例としては、有効なワクチンが現在存在しない病原体

10

20

30

40

50

、または従来のワクチンの有効性が完全よりも低い病原体が挙げられる。これらは、HIV、肝炎（A、B、及びC）、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas Aeruginosa*を含むが、これらに限定されない。

【0400】

本開示の方法によって処置可能な感染を引き起こすウイルスとしては、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、A型、B型、C型、またはD型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、VZV、HSV-1、HAV-6、HSV-II、及びCMV、エプスタイン・バーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コモウイルス（*coronavirus*）、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、HTLVウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、及びアルボウイルス脳炎ウイルスが挙げられるが、これらに限定されない。

【0401】

本開示の方法によって処置可能な感染を引き起こす病原性細菌としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブドウ球菌、連鎖球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌及び淋菌（*gonococci*）、クレブシエラ、プロテウス、セラチア、シュドモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、テタヌス、ボツリヌス、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ、及びライム病菌が挙げられるが、これらに限定されない。

【0402】

本開示の方法によって処置可能な感染を引き起こす病原性真菌としては、*Candida*（*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*など）、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus*（*fumigatus*、*niger*など）、Genus *Mucorales*（*mucor*、*absidia*、*rhizopus*）、*Sporothrix schenckii*、*Blaschkea dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の方法によって処置可能な感染を引き起こす病原性寄生虫としては、*Entamoeba histolytica*、*Balantidium coli*、*Naegleria fowleri*、*Acanthamoeba* sp.、*Giardia lamblia*、*Cryptosporidium* sp.、*Pneumocystis carinii*、*Plasmodium vivax*、*Babesia microti*、*Trypanosoma brucei*、*Trypanosoma cruzi*、*Leishmania donovani*、*Toxoplasma gondii*、及び*Nippostrongylus brasiliensis*が挙げられるが、これらに限定されない。

【0403】

これらの化学療法剤のほとんどの安全かつ有効な投与方法は、当業者に公知である。さらに、それらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、化学療法剤の多くの投与は、“Physicians’ Desk Reference”（PDR、例えば、1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載されており、その開示内容は、その全体が明記されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【0404】

医薬製剤及び剤形

医薬品として用いる場合、本開示の化合物は、医薬組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬学的分野において周知の様式で調製され得、局所的処置または全身的処

10

20

30

40

50

置のどちらが所望されるか、及び処置される領域に応じて種々の経路によって投与され得る。投与は、局所投与（経皮投与、上皮投与、眼投与、ならびに鼻腔内、腔内、及び直腸への送達といった粘膜投与を含む）、肺投与（例えば、噴霧器によるものを含む粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは吹送、気管内投与、または鼻腔内投与）、経口投与、または非経口投与であり得る。非経口投与としては、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内注射もしくは注入、または頭蓋内、例えば髄腔内もしくは心室内投与が挙げられる。非経口投与は、単回ボーラス用量の形態であり得るか、または例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与のための医薬組成物及び製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、ドロップ、坐薬、スプレー、液体、及び粉末が含まれ得る。従来の薬学的担体、水性、粉末、または油性基剤、増粘剤などは、必須であるか、または望ましい場合がある。

10

【0405】

本開示は、1つ以上の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を活性成分として含有する医薬組成物も含む。いくつかの実施形態では、本組成物は、局所投与に好適である。本開示の組成物を作製する際、活性成分は、典型的に賦形剤と混合され、賦形剤によって希釈されるか、または例えばカプセル、サシェ、紙、もしくは他の容器の形態でそのような担体に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、これは、活性成分のためのビヒクル、担体、または媒体となる固体、半固体、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、ピル、粉末、舐剤、サシェ、カシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳剤、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中）、例えば、10重量%までの活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐薬、無菌注入液、ならびに無菌包装粉末の形態であり得る。

20

【0406】

製剤を調製する際、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径をもたらすように粉碎され得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径まで粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径を粉碎によって例えば約40メッシュに調整して、製剤中の実質的に均一な分布をもたらすことができる。

【0407】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の製剤タイプに適切な粒径を得るために、湿式粉碎などの公知の粉碎手段を使用して粉碎され得る。当技術分野で公知のプロセスにより、本開示の化合物の微粉化（ナノ粒子）調製物を調製することができる。例えば、国際出願第WO2002/000196号を参照されたい。

30

【0408】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤には、さらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの潤沢剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、メチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩などの保存剤、甘味剤、ならびに香味剤が含まれ得る。本開示の組成物は、当技術分野において公知の手順を用いることによって患者に投与した後に、活性成分の高速放出、持続放出、または遅延放出をもたらすように製剤化され得る。

40

【0409】

本組成物は、各投与量が、約5～約1,000mg（1g）、より通常は約100mg～約500mgの活性成分を含有する、単位剤形で製剤化され得る。「単位剤形」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投与量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤に関連して、所望の治療効果を生み出すように算出された、既定量の活性物質を含有する。

【0410】

50

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約 5 ～約 50 mg の活性成分を含有する。これには、約 5 ～約 10、約 10 ～約 15、約 15 ～約 20、約 20 ～約 25、約 25 ～約 30、約 30 ～約 35、約 35 ～約 40、約 40 ～約 45、または約 45 ～約 50 mg の活性成分を含有する組成物が包含されることが、当業者には理解されよう。

【0411】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約 50 ～約 500 mg の活性成分を含有する。これには、約 50 ～約 100、約 100 ～約 150、約 150 ～約 200、約 200 ～約 250、約 250 ～約 300、約 350 ～約 400、または約 450 ～約 500 mg の活性成分を含有する組成物が包含されることが、当業者には理解されよう。

【0412】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約 500 ～約 1000 mg の活性成分を含有する。これには、約 500 ～約 550、約 550 ～約 600、約 600 ～約 650、約 650 ～約 700、約 700 ～約 750、約 750 ～約 800、約 800 ～約 850、約 850 ～約 900、約 900 ～約 950、または約 950 ～約 1000 mg の活性成分を含有する組成物が包含されることが、当業者には理解されよう。

【0413】

本開示の方法及び使用では、本明細書に記載の化合物を同様の投与量で使用してよい。

【0414】

活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、概して、薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、処置される病態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む関連状況に従い、医師によって決定されることが理解されよう。

【0415】

錠剤などの固体組成物を調製するために、主要活性成分を薬学的賦形剤と混合して、本開示の化合物の均質な混合物を含有する固体予備処方組成物を形成する。こうした予備処方組成物を均質という場合、活性成分は、典型的に組成物全体に均一に分散しているため、この組成物は、錠剤、ピル、及びカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分され得る。次いでこの固体予備処方物は、例えば、本開示の活性成分を約 0.1 ～約 1000 mg 含有する上述のタイプの単位剤形に細分される。

【0416】

本開示の錠剤またはピルをコーティングまたは他の方法で調合して、長期作用の利点をもたらす剤形を提供することができる。例えば、錠剤またはピルは、内側投与構成成分及び外側投与構成成分を含み得、後者は前者を覆う外被の形態である。2つの構成成分は、胃内の分解に耐えるように機能する腸溶層によって分離され得、内側構成成分が無傷で十二指腸に入るか、または遅延放出されることを可能にする。種々の材料をそのような腸溶層またはコーティングに使用することができ、そのような材料は、いくつかのポリマー酸、ならびにポリマー酸とセラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【0417】

本開示の化合物及び組成物が経口または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態としては、水溶液、好適に風味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油で風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル剤及び同様の薬学的ビヒクルが挙げられる。

【0418】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために経口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧された溶液が噴霧デバイスから直接的に吸入されてもよいし、または噴霧デバイスが顔面マスク、テント、もしくは断続的陽圧呼

10

20

30

40

50

吸機器に取り付けられてもよい。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または経鼻的に投与され得る。

【0419】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含むし得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水と、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される1つ以上の疎水性担体とを含むし得る。クリームの担体組成物は、水と、グリセロール及び1つ以上の他の構成成分、例えばグリセリンモノステアレート、PEG-グリセリンモノステアレート、及びセチルステアリルアルコールとの組み合わせに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適には、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどの他の構成成分と組み合わせて製剤化され得る。いくつかの実施形態では、局所製剤は、本開示の化合物を少なくとも約0.1、少なくとも約0.25、少なくとも約0.5、少なくとも約1、少なくとも約2、または少なくとも約5重量%含有する。局所製剤は、選択された適応症、例えば乾癬または他の皮膚病態の処置に関する指示と任意選択により関連付けられた、例えば100gのチューブに好適に包装され得る。

10

【0420】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の様式などに応じて変化する。治療的用途では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治療するか、または少なくとも部分的に抑止するのに十分な量で、既にその疾患に罹患している患者に投与され得る。有効用量は、処置される病状、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身状態などの因子に基づく担当医師の判断によって決まる。

20

【0421】

患者に投与される組成物は、上述の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌されてもよいし、または滅菌濾過されてもよい。水溶液は、そのまま使用するために包装してもよいし、または凍結乾燥して、凍結乾燥調製物を、投与の前に無菌水性担体と組み合わせてもよい。化合物調製物のpHは、典型的には、3~11、より好ましくは5~9、最も好ましくは7~8である。前述の賦形剤、担体、または安定剤のうち、ある特定のものの使用が、薬学的塩の形成をもたらすことは理解されよう。

30

【0422】

本開示の化合物の治療的投与量は、例えば、処置が施される特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び病態、ならびに処方医師の判断に従って異なり得る。医薬組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的性質（例えば、疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて異なり得る。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合、約0.1~約10%w/vの化合物を含む生生理的緩衝水溶液中で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり約1µg/kg体重~約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。投与量は、疾患または障害のタイプ及び進行の程度、特定の患者の全体的健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の処方、及びその投与経路などの可変要素によって決まり得る。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系から導出された用量応答曲線から推定することができる。

40

【0423】

本開示の組成物は、化学療法薬、ステロイド、抗炎症性化合物、または免疫抑制薬といった1つ以上の追加の医薬品をさらに含んでよく、これらの例は、本明細書に列挙してある。

【0424】

標識化合物およびアッセイ方法

本開示の別の態様は、イメージング技術においてのみならず、インビトロ及びインビボの両方でのアッセイにおいても、ヒトを含む組織試料中のPI3Kを局在化及び定量化す

50

るため、そして標識化合物の結合の阻害によってP I 3 Kリガンドを識別するために有用となる、本開示の標識化合物（放射標識物、蛍光標識物など）に関する。本開示の化合物の原子のうちの1個以上の置換はまた、差別化されたADME（吸収、分布、代謝、及び排泄）を生じさせるのに有用であり得る。したがって、本開示は、そのような標識または置換された化合物を含有するP I 3 Kアッセイを含む。

【0425】

本開示はさらに、本開示の同位体標識化合物を含む。「同位体標識」または「放射標識」化合物とは、1個以上の原子が、典型的に天然に見出される（すなわち、天然に存在する）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えまたは置換されている、本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種としては、 ^2H （重水素を指してDとも書かれる）、 ^3H （トリチウムを指してTとも書かれる）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中の1個以上の水素原子は、重水素原子に置き換えられていてもよい（例えば、 $-\text{CD}_3$ が $-\text{CH}_3$ に置換されるように、式（I）の $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基の1個以上の水素原子が、重水素原子で任意選択により置換されていてもよい）。いくつかの実施形態では、開示される式（例えば、式（I）、（II）など）のアルキル基は、過重水素化されていてもよい。

【0426】

本明細書に提示される化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然の存在度における原子の同位体に置き換えまたは置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1個の重水素原子を含む。例えば、本明細書に提示される化合物中の1個以上の水素原子は、重水素に置き換えまたは置換されていてもよい（例えば、 $-\text{CD}_3$ が $-\text{CH}_3$ に置換されるように、 $\text{C}_{1\sim6}$ アルキル基の1個以上の水素原子が、重水素原子に置き換えられていてもよい）。いくつかの実施形態では、化合物は、2個以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、1個、1～2個、1～3個、1～4個、1～5個、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中の水素原子の全てが重水素原子に置き換えまたは置換されていてもよい。

【0427】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の、いずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、フェニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、もしくはヘテロアリール置換基、または $-\text{C}_{1\sim6}$ アルキル、アルキレン、アルケニレン、及びアルキニレン連結基の炭素原子に結合した、1、2、3、4、5、6、7、または8個の水素原子は、それぞれ、任意選択により重水素原子に置き換えられている。

【0428】

同位体を有機化合物に含める合成方法は、当技術分野で公知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光測定、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究に使用することができる。

【0429】

重水素などのより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性の結果として生じるある特定の治療的利点、例えば、インビボでの半減期の増加または必要な投与量の低減をもたらす可能性があり、したがって、状況によっては好ましい場合がある。（例えば、A.

Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210、R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照されたい)。特に、1つ以上の代謝部位における置換は、治療的利点のうちの1つ以上をもたらし得る。

【0430】

本発明の放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射標識化合物の特定の用途によって決まる。例えば、インビトロでのPI3K標識及び競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込んだ化合物が有用であり得る。放射性イメージング用途の場合、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が有用であり得る。

10

【0431】

「放射標識」または「標識化合物」とは、少なくとも1つの放射性核種を組み込んでいる化合物のことであると理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{125}I 、 ^{35}S 、及び ^{82}Br からなる群から選択される。

【0432】

本開示は、本開示の化合物に放射性同位体を組み込むための合成方法をさらに含み得る。放射性同位体を有機化合物に組み込むための合成方法は当技術分野で周知であり、当業者は、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。

【0433】

本開示の標識化合物は、化合物を識別／評価するためのスクリーニングアッセイにおいて使用され得る。例えば、新たに合成または識別された化合物（すなわち、試験化合物）を標識し、PI3Kと接触したときのその濃度変化を標識の追跡によってモニタリングすることにより、PI3Kに結合するその能力を評価することができる。例えば、試験化合物（標識後）は、PI3Kに結合することが公知である別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減させるその能力について評価され得る。したがって、試験化合物がPI3Kへの結合について標準化合物と競合する能力は、その結合親和性と直接相関する。反対に、いくつかの他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価するために、標識した標準化合物の濃度がモニタリングされ、試験化合物の相対的な結合親和性が結果として確認される。

20

30

【0434】

キット

本開示には、例えば、がんなどのPI3K関連疾患または障害の処置または防止において有用な薬学的キットも含まれ、このキットは、治療有効量の本開示の化合物を含む医薬組成物を収容する1つ以上の容器を含む。当業者には容易に明らかになるように、そのようなキットは、必要に応じて、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などといった、様々な従来の薬学的キット構成要素のうちの1つ以上をさらに含むことができる。添付文書またはラベルのいずれかとして、投与される構成成分の量、投与に関するガイドライン、及び／または構成成分の混合に関するガイドラインを示す説明書が、キットに含まれていてもよい。

40

【0435】

本発明を特定の実施例によってより詳細に説明する。以下の実施例は、例示を目的として提示するものであり、決して本発明の範囲を限定するようには意図されていない。当業者は、変更または改変しても本質的に同じ結果をもたらす得る、重要性の低い種々のパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物は、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイによってPI3Kγ阻害剤であることが見出されたものである。

【実施例】

【0436】

調製した化合物のいくつかの分取LC-MS精製を、Watersの質量指向分画システムで行った。これらのシステムの操作のための基本的な機器設定、プロトコール、及び

50

制御ソフトウェアは、文献に詳細に記載されている（例えば、“Two-Pump At Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Comb. Chem., 4, 295 (2002)、“Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Doughty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Comb. Chem., 5, 670 (2003)、及び“Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい）。
分離した化合物は、典型的には、純度分析のために次の条件下での分析的液体クロマトグラフィ質量分析 (LCMS) に供した：機器；Agilent 1100シリーズ、LC/MSD、カラム：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5µm、2.1×50 mm、緩衝液：移動相 A：水中 0.025% の TFA、及び移動相 B：アセトニトリル；勾配は流量 2.0 mL/分にて 3 分で 2% から 80% の B。

【0437】

調製した化合物のいくつかを、実施例に示すように、MS 検出器を用いた逆相高速液体クロマトグラフィ (RP-HPLC) またはフラッシュクロマトグラフィ (シリカゲル) によって、分取スケールで分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィ (RP-HPLC) のカラム条件は、次のとおりである。

【0438】

pH=2 精製：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5µm、30×100 mm または Waters XBridge (商標) C₁₈ 5µm、30×100 mm カラム、移動相 A：水中 0.1% の TFA (トリフルオロ酢酸)、及び移動相 B：アセトニトリルで溶出；流量は 60 mL/分であり、分離勾配は、各化合物に合わせて、文献に記載されている Compound Specific Method Optimization プロトコルを使用して最適化した（例えば、“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい）。

【0439】

pH=6.5 精製：Waters XBridge (商標) C₁₈ 5µm、30×100 mm カラム、移動相 A：水中 100 mM の酢酸アンモニウム (NH₄OAc)、及び移動相 B：アセトニトリルで溶出；流量は 60 mL/分であり、分離勾配は、各化合物に合わせて、文献に記載されている Compound Specific Method Optimization プロトコルを使用して最適化した（例えば、“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい）。

【0440】

pH=10 精製：Waters XBridge (商標) C₁₈ 5µm、30×100 mm カラム、移動相 A：水中 0.1% の NH₄OH、及び移動相 B：アセトニトリルで溶出；流量は 60 mL/分であり、分離勾配は、各化合物に合わせて、文献に記載されている Compound Specific Method Optimization プロトコルを使用して最適化した（例えば、“Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. C

ombs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004)を参照されたい)。

【0441】

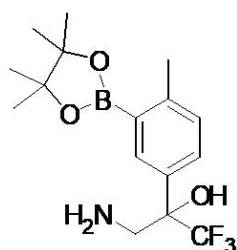
立体化学的根拠

オレフィンのSharpless不斉ジヒドロキシル化は広く研究されており、エナンチオ選択性のモデルとしてのその根拠は十分に確立されている(Sharpless, K. B.; Amberg, W.; Bennani, Y. L.; Crispino, G. A.; Hartung, J.; Jeong, K.-S.; Kwong, H.-L.; Morikawa, K.; Wang, Z.-M.; Xu, D.; Zhang, X.-L. J. Org. Chem., 1992, 57, 2768-2771、及びKolb, H. C.; VanNieuwenhze, M. S.; Sharpless, K. B. Chem. Rev., 1994, 94, 2483-2547)。簡潔に述べると、プロパー-1-エン-2-イルベンゼンのジヒドロキシル化においてAD-mix- α ((DHQ)₂-PHALを含有する)を適用すると、(S)-2-フェニルプロパン-1, 2-ジオールが得られる。プロパー-1-エン-2-イルベンゼンのジヒドロキシル化においてAD-mix- β ((DHQD)₂-PHALを含有する)を適用すると、(R)-2-フェニルプロパン-1, 2-ジオールが得られる(Sharpless and Kolb、上記参照)。Moreno-Doradoらは、この方法をトリフルオロメチルの場合に拡大適用し(例えば、(3, 3, 3-トリフルオロプロパー-1-エン-2-イル)ベンゼンをAD-mix- α で処理すると(S)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-1, 2-ジオールが得られ、AD-mix- β で処理すると(R)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-フェニルプロパン-1, 2-ジオールが得られる)、その後、比旋光度が文献の値と一致することが見出された周知の化合物に変換することによって、立体化学的成果を検証した(Moreno-Dorado, F. J.; Guerra, F. M.; Ortega, M. J.; Zubia, E.; Massanet, G. M. Tetrahedron: Asymmetry, 2003, 14, 503-510)。いずれか1つの理論に拘束されることを望むものではないが、本発明者らは、実施例でビニルアレーンに行ったジヒドロキシル化において、AD-mix- α では(S)-構成が、そしてAD-mix- β では(R)-構成が得られると予想する。

【0442】

中間体1。3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化55】



【0443】

ステップ1。1-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール

10

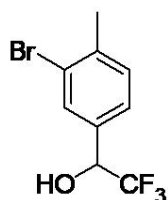
20

30

40

50

【化56】

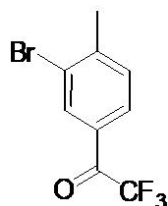


3-ブロモ-4-メチルベンズアルデヒド (6.51 g、32.7 mmol) [Combi-Blocks、HC-3454] の無水テトラヒドロフラン溶液 (65.4 mL) を 0℃ に冷却し、その後、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (6.28 mL、42.5 mmol) を添加した。この黄色混合物を、1.0 M のフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを含む 0℃ のテトラヒドロフラン (0.654 mL、0.654 mmol) で処理し、0℃ で数分間攪拌した。氷浴から外し、結果として生じた反応混合物を 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を再び 0℃ に冷却し、水 (6.48 mL、360 mmol) 及び 1.0 M のフッ化テトラ-*n*-ブチルアンモニウムを含むテトラヒドロフラン (6.54 mL、6.54 mmol) で処理した。氷浴から外し、反応混合物を環境温度で 30 分間攪拌した。この黄色の反応混合物をブライン (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色油状物を得た。メチル *tert*-ブチルエーテル (MTBE) /ヘキサン (0%~50%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (8.42 g、95.7%) を黄色油状物として得た。 $C_9H_7BrF_3 (M-OH)^+$ に対する LCMS: $m/z = 251.0$, 253.0 ; 実測値: 250.9 , 252.8 .

【0444】

ステップ 2。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン

【化57】

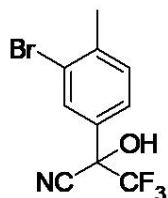


1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (8.41 g、31.3 mmol) を 0℃ のジクロロメタン (125 mL) 中に含む混合物を、Dess-Martin ペリオジナン (19.9 g、46.9 mmol) で処理し、室温 (rt) で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を濃縮して (30℃ に設定した水浴を用いる回転蒸発により) 油状固体にし、これをジエチルエーテル (200 mL) で希釈すると、さらに固体が沈殿した。この混合物を Celite (登録商標) で濾過し、Celite (登録商標) を追加のジエチルエーテル (200 mL) ですすいだ。この濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3×200 mL) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、油状固体を得た。この油状固体をジエチルエーテル (150 mL) と水 (100 mL) とに分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2×75 mL) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物 (7.93 g、95.0%) を油状物として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_9H_7BrF_3O (M+H)^+$ に対する LCMS: $m/z = 267.0$, 269.0 ; 実測値: 267.1 , 268.9 .

【0445】

ステップ 3。2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンニトリル

【化 5 8】

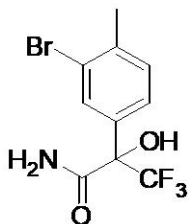


1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (7.92 g、29.7 mmol) のジクロロメタン溶液 (29.7 mL) を、シアン化トリメチルシリル (8.70 mL、65.2 mmol)、シアン化カリウム (0.29 g、4.45 mmol)、及び 18-crown-6 (0.29 g、1.10 mmol) で処理し、1 時間攪拌した。この反応物は、18-crown-6 の添加後の発熱のため、氷浴で冷却してよい。反応混合物を濃縮し (28℃に設定した水浴を用いる回転蒸発により)、さび色の固体を得た。この固体を THF (29.6 mL) に溶解させ、0℃に冷却し、1.8 M の HCl (10.9 mL、19.6 mmol) で処理し、室温 (rt) で 1.5 時間攪拌した。反応混合物を水 (75 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサンからの再濃縮により、所望の生成物 (8.70 g、99.8%) を橙色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。C₉H₇BrF₃O (M-CN)⁺ に対する LCMS: m/z = 267.0, 269.0; 実測値: 266.9, 269.0.

【0446】

ステップ 4. 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

【化 5 9】



0℃の 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンニトリル (8.70 g、29.6 mmol) のジオキサン溶液 (59.2 mL) を、氷浴で予め冷却した濃 HCl (9.00 mL、108 mmol) で処理した。0℃で攪拌しながら、反応混合物に HCl ガスを 45 分間バブリングした。冷却浴から外し、反応混合物を室温で 61 時間攪拌した。反応混合物に窒素を 10 分間バブリングして HCl の一部を除去し、0℃に冷却し、ブライン (200 mL)、水 (50 mL)、及び酢酸エチル (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を水 (100 mL) で希釈し、残留固体を溶解させた。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色油状物を得た。MTBE/ヘキサン (0%~60%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物を黄色油状固体として得た。このラセミ混合物を、分取キラル HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2×250 mm、5 ミクロン]、95% エタノール/ヘキサンで溶出、18 mL/分の流量、2 mL のエタノール中約 100 mg の負荷量) によって分離して、第 2 に溶出する所望のエナンチオマー (4.50 g、48.8%) を粘性の黄色油状物として得た。溶出した第 1 のエナンチオマーの滞留時間は、4.0 分であった。溶出した第 2 のエナンチオマーの滞留時間は、5.3 分であった。第 2 に溶出するエナンチオマー: C₁₀H₁₀BrF₃NO₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 312.0, 314.0; 実測値:

3 1 2 . 0 , 3 1 4 . 0 .

【0447】

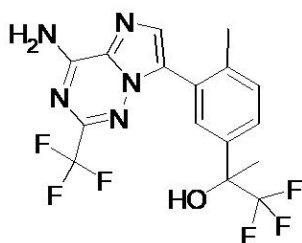
ステップ5。3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール

2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド(ラセミ混合物、350 mg、1.17 mmol)のジオキサン溶液(6 mL)を、ビス(ピナコラト)ジボロン(350 mg、1.37 mmol)、及び酢酸カリウム(370 mg、3.78 mmol)で処理し、窒素で5分間脱気した。この反応混合物をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(0.048 g、0.069 mmol)で処理し、5分間脱気し、100℃で2.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル(5 mL)で希釈し、CELITE(登録商標)で濾過し、追加の酢酸エチル(10 mL)ですすいだ。この濾液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、褐色泡状物になるまで濃縮した。MTBE/ヘキサン(30%~100%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(300 mg、0.87 mmol、63%)を濃い黄色泡状物として得た。 $C_{16}H_{24}BF_3NO_3$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 346.2; 実測値: 346.2.

【0448】

実施例1。2-(3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

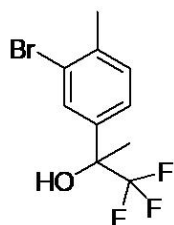
【化60】



【0449】

ステップ1。2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化61】



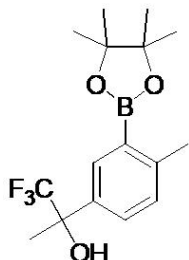
0℃の1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エタン-1-オン(1.20 g、5.63 mmol) [Aldrich、579734]のテトラヒドロフラン溶液(22.5 mL)を、トリメチル(トリフルオロメチル)シラン(1.00 mL、6.76 mmol) [Aldrich、488712]で処理し、0℃で5分間攪拌した。この反応混合物を、1.0 Mのフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムを含む0℃のテトラヒドロフラン(0.282 mL、0.282 mmol)で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、追加の1.0 Mのフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムを含むテトラヒドロフラン(6.76 mL、6.76 mmol)で処理し、室温で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、ブライン(2×75 mL)で洗浄した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得

た。酢酸エチル／ヘキサン（０％～３０％）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（１．５４ｇ、９６．７％）を黄色油状物として得た。 $C_{10}H_9BrF_3$ （ $M-OH$ ）⁺に対するLCMS： $m/z = 265.0, 267.0$ ；実測値：２６４．９，２６７．０。

【０４５０】

ステップ２．１，１，１-トリフルオロ-２-（４-メチル-３-（４，４，５，５-テトラメチル-１，３，２-ジオキサボロラン-２-イル）フェニル）プロパン-２-オール

【化６２】



２-（３-ブロモ-４-メチルフェニル）-１，１，１-トリフルオロプロパン-２-オール（０．２５２ｇ、０．８９０ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．２９４ｇ、１．１６ｍｍｏｌ）、及び酢酸カリウム（０．２８８ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（４．９５ｍＬ）中に含む混合物を、窒素で５分間脱気した。この反応混合物を、塩化トリフェニルホスフィンパラジウム（０．０２５ｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）で処理し、窒素でさらに５分間脱気し、マイクロ波にて１３５℃で２０分間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルですすいだ０．５マイクロメートルカートリッジで濾過した。この濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗残渣を得た。エーテル／ヘキサン（０％～５０％）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（２７２ｍｇ、９２．５％）を無色油状物として得た。 $C_{16}H_{23}BF_3O_3$ （ $M+H$ ）⁺に対するLCMS： $m/z = 331.2$ ；実測値：３３１．２。

【０４５１】

ステップ３．２-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２-ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン-４-オール

【化６３】



１-アミノ-１Ｈ-イミダゾール-２-カルボン酸エチル（３．２２ｇ、２０．８ｍｍｏｌ）（実施例２、ステップ１）及びトリフルオロアセトアミジン（９．３６ｍＬ、１２５ｍｍｏｌ、Oakwood）を含むEtOH（８６ｍＬ）を、９５℃に保った油浴中で９６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷まし、白色固体生成物を濾過によって単離した（１．４２ｇ、３４％）。 $C_6H_4F_3N_4O$ （ $M+H$ ）⁺に対するLCMS：計算値 $m/z = 205.0$ ；実測値 ２０５．１。¹H NMR（４００ MHz， CD_3OD ） δ ７．７７（s，１H），７．４９（s，１H）。

【０４５２】

ステップ４．７-ブロモ-２-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２-ｆ〕〔１，２，４〕トリアジン-４-オール

10

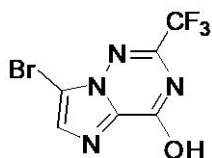
20

30

40

50

【化 6 4】



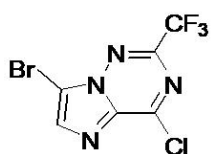
2-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-オール（1.46 g、7.19 mmol）のDMF溶液（25 mL）を、N-ブロモサクシニミド（NBS、1.41 g、7.91 mmol）で1時間にわたって処理した。反応混合物を水（100 mL）で希釈し、1 NのHClを使用してpH=2に酸性化し、酢酸エチル（EtOAc）で2回抽出した。合わせた有機抽出物を水（3×100 mL）及びブライン（100 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色固体（1.92 g、95%）を得た。C₆H₃BrF₃N₄O（M+H）⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 282.9, 284.9；実測値 283.0, 285.0. ¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 7.67（s, 1H）.

10

【0453】

ステップ5。7-ブromo-4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1，2-f〕〔1，2，4〕トリアジン

【化 6 5】



20

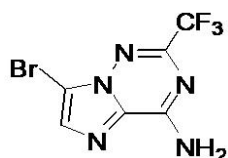
7-ブromo-2-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-オール（1.92 g、6.80 mmol）を、POCl₃（20.0 mL、215 mmol）中で30分間にわたって110℃で加熱した。室温に冷ましたら、POCl₃を真空中で除去した。この残渣を氷水混合物に注ぎ入れた。この水性混合物を、飽和NaHCO₃水溶液（aq.）の添加によって塩基性にし、混合物をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく次のステップで使用した（2.0 g、98%）。C₆H₂BrClF₃N₄（M+H）⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 300.9, 302.9；実測値 301.0, 303.0.

30

【0454】

ステップ6。7-ブromo-2-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1，2-f〕〔1，2，4〕トリアジン-4-アミン

【化 6 6】



40

7-ブromo-4-クロロ-2-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔2，1-f〕〔1，2，4〕トリアジン（2.0 g、6.6 mmol）を水酸化アンモニウム（23 mL、330 mmol、14.8 MのNH₄OH）に含む懸濁液を、油浴中で45分間にわたり80℃に加熱した。室温に冷ましたら、水を添加し、この混合物をEtOAc（3×）で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、オフホワイトの固体（1.7 g、92%）を得た。C₆H₄BrF₃N₅（M+H）⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 282.0, 284.0；実測値 282.0, 284.0. ¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.72（s, 1H），6.75（b r

50

s, 1H), 6.46 (br s, 1H).

【0455】

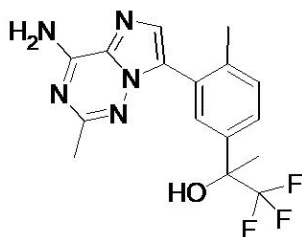
ステップ7。2-(3-(4-アミノ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

7-ブromo-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.014g、0.050mmol)及び1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(実施例1、ステップ2; 0.020g、0.060mmol)をテトラヒドロフラン(0.735mL)中に含む混合物を、1.0M炭酸カリウム水溶液(0.125mL、0.125mmol)で処理し、窒素で5分間脱気し、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(6.12mg、7.50μmol)で処理し、窒素でさらに5分間脱気し、80℃で14時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルですすいだ0.5マイクロメートルカートリッジで濾過した。この濾液を濃縮して粗残渣を得て、これを、分取LCMS(XBridge(登録商標)C18カラム、アセトニトリル/0.1%水酸化アンモニウム水溶液の勾配で溶出、60mL/分の流量)によって精製して、所望の生成物(3.90mg、19.2%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.68 (s, 3H)。C₁₆H₁₄F₆N₅O (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 406.1; 実測値: 406.1。

【0456】

実施例2。2-(3-(4-アミノ-2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

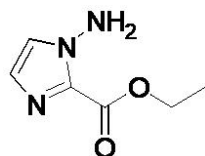
【化67】



【0457】

ステップ1。1-アミノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル

【化68】

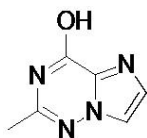


1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル(10.0g、71.4mmol)[Combi-Blocks、SS-7811]のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(357mL)を、カリウムtert-ブトキシド(74.9mL、74.9mmol、テトラヒドロフラン中1.0M)の滴下で処理し、20℃で1時間撹拌した。次いでこの反応混合物を、添加漏斗によるO-(4-ニトロベンゾイル)ヒドロキシルアミン(13.7g、74.9mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド溶液(120mL)の滴下で処理し、20℃で3時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、固体をアセトニトリルで洗浄した

。この濾液を蒸発させ、わずかに油状の赤色固体として粗生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。

【0458】

ステップ2。2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール
【化69】



10

還流冷却器を備えた3口丸底フラスコ中の1-アミノ-1H-イミダゾール-2-カルボン酸エチル（11.1g、71.4mmol）のアセトニトリル溶液（179mL）を0℃に冷却し、HClガスを10分間バブリングした。次いで、この反応混合物を80℃で1時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、結果として得られた固体をジエチルエーテルで粉砕し、粗中間体アミジンを得て、これをさらに精製することなく直ちに使用した。粗中間体アミジンのジオキサン溶液（179mL）を、1.0M炭酸水素ナトリウム水溶液（71.4mL、71.4mmol）で注意深く処理し、100℃で1時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、結果として得られた固体をアセトニトリルで希釈し、濾過し、所望の生成物（15.1g）をオフホワイトの固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_6H_7N_4O$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 151.1; 実測値: 151.0。

20

【0459】

ステップ3。7-ブロモ-2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール
【化70】



30

2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール（10.7g、71.4mmol）をDMF（238mL）に含む懸濁液を、N-ブロモサクシニミド（15.3g、86.0mmol）で処理し、80℃で1時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、残渣をDCMで希釈し、濾過し、追加のDCMで洗浄し、乾燥させて所望の生成物（14.7g）を白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_6H_6BrN_4O$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 229.0, 231.0; 実測値: 229.0, 230.9。

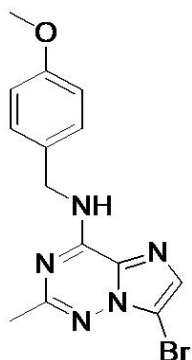
【0460】

ステップ4。7-ブロモ-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

40

50

【化 7 1】

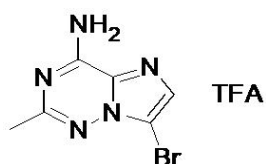


DCE (203 mL) 中の 7-ブロモ-2-メチルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-オール (9.30 g、40.6 mmol) 及び (ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (31.1 g、70.2 mmol) の不均質混合物を、4-メトキシベンジルアミン (23.1 mL、177 mmol) 及び 1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン (DBU、4.41 mL、29.2 mmol) で処理し、20℃で20.5時間撹拌した。この反応混合物を N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.84 mL、39.3 mmol) で処理し、20℃で67時間撹拌した。この反応混合物を濾過し、DCM で洗浄した。この濾液を濃縮して橙色の粗油状物を得た。酢酸エチル/ヘキサン (0%~30%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (4.80 g、33.9%) を黄色固体として得た。C₁₄H₁₅BrN₅O (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 348.0, 350.0; 実測値: 348.0, 350.0.

【0461】

ステップ5。7-ブロモ-2-メチルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩

【化 7 2】



7-ブロモ-N-(4-メトキシベンジル)-2-メチルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (8.52 g、24.5 mmol) の TFA 溶液 (12.4 mL、161 mmol) を 80℃で18時間撹拌した。この反応混合物を追加の TFA (12.4 mL、161 mmol) で処理し、80℃で5時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、次いでトルエンで希釈し、再濃縮して (3×)、13.7 g の緑色粗固体を得た。この粗物質を酢酸エチル (82 mL) で希釈し、80℃で45分間撹拌した。この物質は完全に溶解しなかった。この混合物を 20℃に冷却し、ヘキサン (82 mL) で5分間かけて希釈し、一晚撹拌した。固体を濾過し、ヘキサンで洗浄して、所望の生成物 (8.43 g、>99%) を緑色固体として得た。C₆H₇BrN₅ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 228.0, 230.0; 実測値: 228.0, 230.0.

【0462】

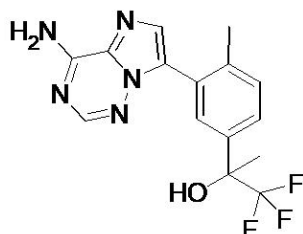
ステップ6。2-(3-(4-アミノ-2-メチルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

実施例1、ステップ7の手順に従い、7-ブロモ-2-メチルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸塩を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

δ 8.11 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.68 – 7.47 (m, 3H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.69 (s, 3H). $C_{16}H_{17}F_3N_5O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 352.1$; 実測値: 352.1.

【0463】

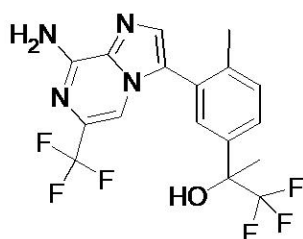
実施例3。2-(3-(4-アミノイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール【化73】



実施例1の手順に従い、ステップ7において出発物質として7-ブロモイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン [Synthonix、A8092] を使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23 (br s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.60 (br s, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.68 (s, 3H). $C_{15}H_{15}F_3N_5O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 338.1$; 実測値: 338.1.

【0464】

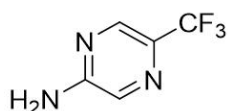
実施例4。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (異性体の混合物)【化74】



【0465】

ステップ1。5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン

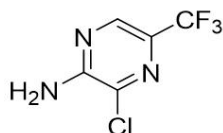
【化75】



2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン (5.0 g、27 mmol) (Oakwood Products、075803) を濃水酸化アンモニウム (190 mL、2.7 mol) 中で攪拌して、密封圧力容器内で3.5時間にわたって80℃に加熱した。室温 (rt) に冷ました後、水性混合物をDCM (4×) で抽出した。抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体 (4.0 g、90%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.34 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 5.01 (br s, 2H). $C_5H_5F_3N_3$ (M

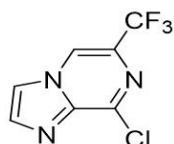
+H)⁺に対するLCMS：計算値 $m/z = 164.0$ ；実測値 164.1 。
【0466】

ステップ2。3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン
【化76】



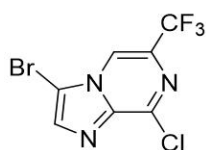
5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン (4.56 g、28.0 mmol) をN-メチル-2-ピロリドン (NMP、135 mL、1400 mmol) 中で攪拌し、N-クロロサクシニミド (3.73 g、28.0 mmol) を添加した。この反応混合物を室温で6時間攪拌した。この反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム (100 mL) に注ぎ入れ、水 (500 mL) で希釈した。この混合物を酢酸エチル (4×200 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (3×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルカラム (0~35%のEtOAc/ヘキサン) による精製により、表題化合物を白色固体 (2.32 g、42.0%) として得た。 $C_5H_4ClF_3N_3$ (M+H)⁺に対するLCMS：計算値 $m/z = 198.0$ ；実測値 198.0 。
【0467】

ステップ3。8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン
【化77】



3-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ピラジン-2-アミン (2.32 g、11.7 mmol) のEtOH溶液 (84 mL) に、クロロアセトアルデヒド (37.3 mL、294 mmol、H₂O中50%) をゆっくりと添加した。この反応混合物を7つの20 mLマイクロ波バイアルに分け入れ、次いでそれぞれをマイクロ波反応器内で20分間にわたって150℃で加熱した。この反応混合物を合わせ、濃縮し、残渣をDCMで希釈し、トリエチルアミンを添加してpH≧7に調整した。シリカゲルクロマトグラフィ (0~50%のEtOAc/ヘキサン) による精製により、表題化合物を褐色油状物 (1.93 g、74.2%) として得た。 $C_7H_4ClF_3N_3$ (M+H)⁺に対するLCMS：計算値 $m/z = 222.0$ ；実測値 221.9 。
【0468】

ステップ4。3-ブロモ-8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン
【化78】



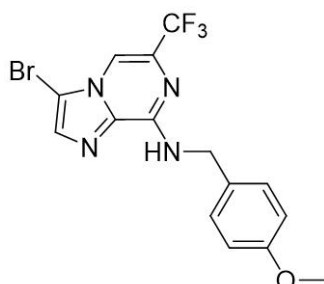
8-クロロ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン (0.37 g、1.7 mmol) のDMF溶液 (11 mL) に、N-ブロモサクシニミド (0.30 g、1.7 mmol) を添加した。この反応混合物を60℃で2時間加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、40%飽和Na₂S₂O₃ (50 mL) に注ぎ入れた。次いでこの水性混合物を、DCM (3×40 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (75 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフ

イ（１０～４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）による精製により、表題化合物を白色固体（０．４１ｇ、８２％）として得た。 $C_7H_3BrClF_3N_3$ （ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ：計算値 $m/z = 299.9, 301.9$ ；実測値 299.9, 301.8.

【０４６９】

ステップ５．３－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－８－アミン

【化７９】



10

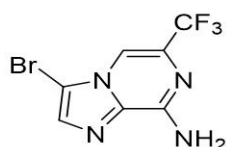
３－ブロモ－８－クロロ－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン（０．３５ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．４０ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）、及び４－メトキシベンジルアミン（０．１７ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）をｉＰｒＯＨ（５．０ｍＬ）中に含む混合物を、マイクロ波にて１１０℃で１５分間加熱した。結果として生じた白色懸濁液を濾過し、水（３×）で洗浄した。結果として生じた白色固体を一晩かけて真空乾燥させ、表題化合物を白色固体（０．５３ｇ、＞９９％）として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 8.71（t，J = 6.0 Hz，1H），7.97（s，1H），7.80（s，1H），7.32（d，J = 8.6 Hz，2H），6.85（d，J = 8.6 Hz，2H），4.59（d，J = 6.0 Hz，2H），3.70（s，3H）。¹⁹F NMR（３７６ MHz，DMSO-d₆）δ -66.99。C₁₅H₁₃BrF₃N₄O（ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ：計算値 $m/z = 401.0, 403.0$ ；実測値 401.0, 403.0.

20

【０４７０】

ステップ６．３－ブロモ－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－８－アミン

【化８０】



30

３－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－６－（トリフルオロメチル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－８－アミン（０．５３ｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ溶液（２．９ｍＬ）を５５℃で１時間加熱した。この反応混合物を濃縮し、次いで水（３．０ｍＬ）で希釈した。０℃浴中の反応バイアルを用い、水性混合物を１．０ＭのＮａＯＨ（７．５ｍＬ）で塩基性化した。０℃浴から外し、水性混合物を５分間攪拌した。結果として生じた白色沈殿物を濾過によって収集し、水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、乾燥させて、粗生成物を白色固体（０．４４０ｇ）として得た。シリカゲルクロマトグラフィ（５～４０％のＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）による精製により、表題化合物を白色固体（０．２５ｇ、７７％）として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO-d₆）δ 7.98（s，1H），7.81（s，1H），7.73（br s，2H）。¹⁹F NMR（３７６ MHz，DMSO-d₆）δ -66.77。C₇H₅BrF₃N₄（ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ：計算値 $m/z = 281.0, 283.0$ ；実測値 280.9, 282

40

50

． 9 ．

【 0 4 7 1 】

ステップ 7。 2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

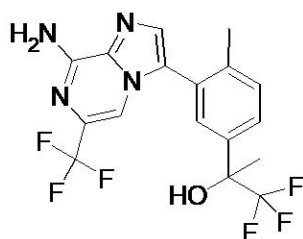
実施例 1 の手順に従い、ステップ 7 において出発物質として 3-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-アミンを使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.77（s, 1H）, 7.69 – 7.58（m, 4H）, 7.55（s, 1H）, 7.47（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.66（s, 1H）, 2.21（s, 3H）, 1.70（s, 3H）。C₁₇H₁₅F₆N₄O（M+H）⁺に対する LCMS：m/z = 405.1；実測値：405.1。

10

【 0 4 7 2 】

実施例 5～6。 2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール（エナンチオマー 1～2）

【化 8 1】



20

実施例 4 の（2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール）のラセミ混合物を、分取キラル HPLC（Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2 × 250 mm、5 μm]、10%のエタノール／ヘキサンで溶出、18 mL／分の流量、900 μL のエタノール中約 9 mg の負荷量）によって分離した。溶出した第 1 のピーク（実施例 5）の滞留時間は、18.2 分であった。溶出した第 2 のピーク（実施例 6）の滞留時間は、23.0 分であった。

30

【 0 4 7 3 】

実施例 5（エナンチオマー 1）：¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 7.77（s, 1H）, 7.69 – 7.58（m, 4H）, 7.55（s, 1H）, 7.47（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.65（s, 1H）, 2.21（s, 3H）, 1.70（s, 3H）。C₁₇H₁₅F₆N₄O（M+H）⁺に対する LCMS：m/z = 405.1；実測値：405.1。

【 0 4 7 4 】

実施例 6（エナンチオマー 2）：¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 7.77（s, 1H）, 7.70 – 7.58（m, 4H）, 7.55（s, 1H）, 7.47（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 6.65（s, 1H）, 2.21（s, 3H）, 1.70（s, 3H）。C₁₇H₁₅F₆N₄O（M+H）⁺に対する LCMS：m/z = 405.1；実測値：405.1。

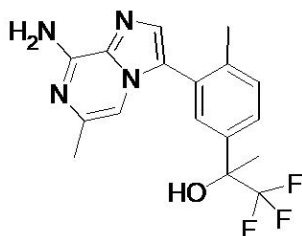
40

【 0 4 7 5 】

実施例 7。 2-（3-（8-アミノ-6-メチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール

50

【化 8 2】

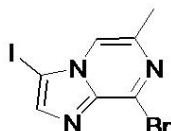


【0 4 7 6】

ステップ 1。8-ブロモ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン

10

【化 8 3】



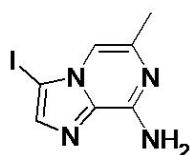
8-ブロモ-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (0.881 g、4.15 mmol) [Frontier、B12886] の DMF 溶液 (27.7 mL) を N-ヨードサクシニミド (1.03 g、4.57 mmol) で処理し、60℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷まし、50%飽和 Na₂S₂O₃ (50 mL) に注ぎ入れた。この水性混合物を、DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を、水 (100 mL)、次いでブラインと飽和 Na₂S₂O₃ との 1:1 混合物 (100 mL) で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物 (1.30 g、93%) を褐色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。C₇H₆BrIN₃ (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 337.9, 339.9; 実測値 337.9, 339.9.

20

【0 4 7 7】

ステップ 2。3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン

【化 8 4】



30

8-ブロモ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン (107 mg、0.317 mmol) を 14.5 M 水酸化アンモニウム水溶液 (40 mmol) (濃 NH₄OH) に含む懸濁液を、マイクロ波にて 150℃で 15 分間加熱した。0℃に冷却した後、反応混合物を冷水で希釈し、濾過した。次いで、収集した固体を冷水で洗浄して、所望の生成物 (65.1 mg、75%) をオフホワイトの固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 6.95 (s, 2H), 2.23 (s, 3H). C₇H₈IN₄ (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 275.0; 実測値 275.0.

40

【0 4 7 8】

ステップ 3。2-(3-(8-アミノ-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

実施例 1 の手順に従い、ステップ 7 において出発物質として 3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミンを使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.9

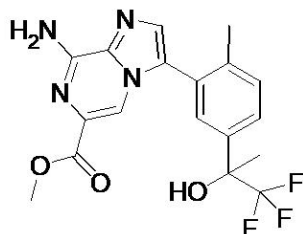
50

9 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 6.63 (br s, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). $C_{17}H_{18}F_3N_4O$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 351.1; 実測値: 351.2.

【0479】

実施例8。8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル

【化85】

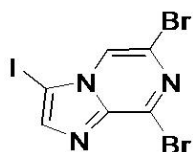


10

【0480】

ステップ1。6,8-ジブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン

【化86】



20

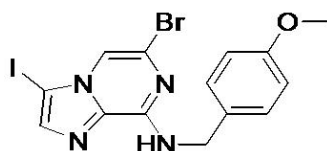
6,8-ジブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン(0.50g、1.8mmol) [Combi-Blocks, OR-7964]のDMF溶液(12mL)に、N-ヨードサクシニミド(0.45g、2.0mmol)を添加した。次いで、この反応混合物を60℃で15.5時間加熱した。この反応混合物を真空中で濃縮した。結果として生じた固体をジクロロメタン(DCM)に取った。有機層を水及び飽和 $Na_2S_2O_3$ (水溶液)で連続的に洗浄した。次いで、有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を淡黄色固体(0.64g、88%)として得た。 $C_6H_3Br_2IN_3$ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 401.8, 403.8, 405.8; 実測値 401.8, 403.7, 405.6.

30

【0481】

ステップ2。6-ブロモ-3-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化87】



40

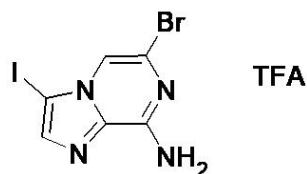
6,8-ジブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン(1.67g、3.57mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.24mL、7.13mmol)、及び(4-メトキシフェニル)メタンアミン(0.512mL、3.92mmol)のiPrOH溶液(11.9mL)を、マイクロ波にて110℃で1時間加熱した。室温に冷ました後、固化した反応混合物をイソプロパノール(75mL)及び水(19mL)で希釈し、10分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、所望の生成物(1.41g、86.1%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_{14}H_{13}BrIN_4O$ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 458.9, 460.9; 実測値 459.0, 461.0.

50

【0482】

ステップ3。6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミントリフルオロ酢酸塩

【化88】



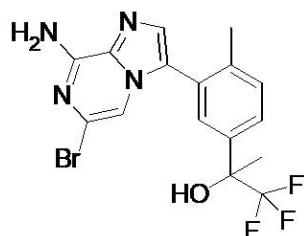
10

6-ブロモ-3-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(2.72g、5.92mmol)のトリフルオロ酢酸溶液(TFA、14.8mL)を、55℃で5.5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、アセトニトリル(2×)で希釈した後、再濃縮した。固体を酢酸エチル(12mL)で希釈し、室温で1時間攪拌した。スラリーをヘキサン(12mL)の滴下で希釈し、室温で75分間攪拌した。固体を濾過によって収集し、所望の生成物(2.03g、75.7%)を得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_6H_5BrIN_4(M+H)^+$ に対するLCMS: 計算値 $m/z = 338.9, 340.9$; 実測値 $338.8, 340.8$ 。

【0483】

ステップ4。2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化89】



20

6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミントリフルオロ酢酸塩(0.855g、1.89mmol)、1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(実施例1、ステップ2; 0.623g、1.89mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.131g、0.113mmol)をエタノール(12.6mL)中に含む混合物を、2.0M炭酸ナトリウム水溶液(1.89mL、3.77mmol)で処理し、窒素で5分間脱気し、マイクロ波反応器内で2時間にわたって130℃で加熱した。反応混合物を部分的に濃縮してエタノールを除去し、酢酸エチル及び水で希釈した。固体を濾過して除去し、濾液の水層を分離し、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗残渣を得た。メタノール/ジクロロメタン(0%~2%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(610mg、77.8%)を白色泡状物として得た。 $C_{16}H_{15}BrF_3N_4O(M+H)^+$ に対するLCMS: $m/z = 415.0, 417.0$; 実測値: $415.0, 417.0$ 。

30

【0484】

ステップ5。8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル

2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(実施例8、ス

50

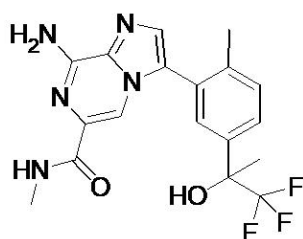
テップ 4 ; 0.250 g、0.602 mmol) のメタノール溶液 (16.1 mL) を、トリエチルアミン (0.336 mL、2.41 mmol) で処理し、窒素で 5 分間脱気した。この反応混合物を $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.049 g、0.060 mmol) で処理し、窒素でさらに 5 分間脱気し、ガスを反応表面下に 3 分間バブリングすることによって CO で飽和させ、60 °C で一晩加熱した。この反応混合物を濃縮し、結果として得られた赤色油状物を酢酸エチル、水、及び飽和炭酸水素ナトリウムで希釈した。水層を分離し、酢酸エチル (2 ×) で再抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、褐色油状物になるまで濃縮した。メタノール/ジクロロメタン (0% ~ 4%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (158 mg、66.5%) を琥珀色の油状固体として得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LCMS: $m/z = 395.1$; 実測値: 395.1.

10

【0485】

実施例 9。8-アミノ-N-メチル-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド

【化90】



20

密封可能な管に入った 8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル (実施例 8、0.010 g、0.025 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (0.423 mL) を、メタンアミン (0.127 mL、0.254 mmol) (THF 中 2.0 M)、続いてトリメチルアルミニウム (0.063 mL、0.127 mmol) (トルエン中 2 M) で処理し、密封した管において 80 °C で一晩加熱した。室温に冷ました後、反応混合物をメタノールで希釈し、室温で 90 分間攪拌してから、0.45 μm のフィルタに通した。この濾液を濃縮して粗残渣を得て、これを、分取 LCMS (XBridge (登録商標) C18 カラム、アセトニトリル/0.1% 水酸化アンモニウム水溶液の勾配で溶出、60 mL/分の流量) によって精製して、所望の生成物 (2.20 mg、22.1%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.74 – 7.62 (m, 3H), 7.57 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 2.78 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H). $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LCMS: $m/z = 394.1$; 実測値: 394.1.

30

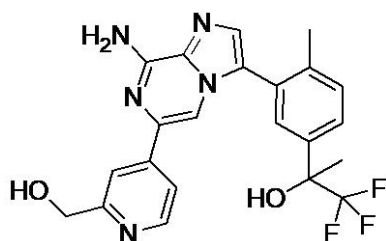
40

【0486】

実施例 10。2-(3-(8-アミノ-6-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (異性体の混合物)

50

【化 9 1】

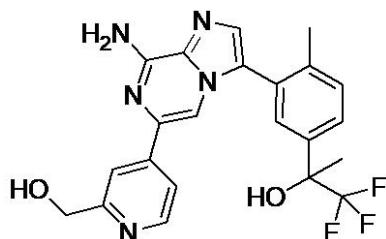


密封可能な管に入った（２－（ヒドロキシメチル）ピリジン－４－イル）ボロン酸（１０．６ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）〔Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ、ＦＡ－５８３５〕及び２－（３－（８－アミノ－６－プロモイミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－３－イル）－４－メチルフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（実施例８、ステップ４；０．０２０ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン溶液（０．６９４ｍｌ）を５分間攪拌し、１．０Ｍ炭酸カリウム水溶液（０．１０４ｍｌ、０．１０４ｍｍｏｌ）で処理し、窒素で５分間脱気し、ジクロロ〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（Ⅱ）ジクロロメタン付加体（５．６６ｍｇ、６．９４μｍｏｌ）で処理し、窒素でさらに５分間脱気し、密封した管において８０℃で１５時間加熱した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、酢酸エチルですすいだ。０．５マイクロメートルカートリッジで濾過した。この濾液を濃縮し、分取ＬＣＭＳ（ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）Ｃ１８カラム、アセトニトリル／０．１％水酸化アンモニウム水溶液の勾配で溶出、６０ｍＬ／分の流量）によって精製して、所望の生成物（２．７０ｍｇ、１７．６％）を白色固体として得た。¹H NMR（４００ MHz，DMSO－d₆）δ ８．４５（d，J＝５．２ Hz，１H），７．９７（s，１H），７．７９（s，１H），７．７２－７．５６（m，４H），７．４９（d，J＝７．９ Hz，１H），７．２９（s，２H），６．６５（s，１H），５．３９（t，J＝５．７ Hz，１H），４．５７（d，J＝５．６ Hz，２H），２．２３（s，３H），１．７２（s，３H）。C₂₂H₂₁F₃N₅O₂（M+H）⁺に対するＬＣＭＳ：m/z＝４４４．２；実測値：４４４．１。

【０４８７】

実施例１１～１２。２－（３－（８－アミノ－６－（２－（ヒドロキシメチル）ピリジン－４－イル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－３－イル）－４－メチルフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オール（エナンチオマー１～２）

【化 9 2】



実施例１０の２－（３－（８－アミノ－６－（２－（ヒドロキシメチル）ピリジン－４－イル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－３－イル）－４－メチルフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オールのラセミ混合物を、分取キラルＨＰＬＣ（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ａｍｙｌｏｓｅ－１〔２１．２×２５０ｍｍ、５ミクロン〕、２０％のエタノール／ヘキサンで溶出、１８ｍＬ／分の流量、９００μＬのエタノール中約３．６ｍｇの負荷量）によって分離した。溶出した第１のピーク（実施例１１）の滞留時間は、７．８分であった。溶出した第２のピーク（実施例１２）の滞留時間は、１２．６分であった。

【０４８８】

実施例１１（エナンチオマー１）：¹H NMR（４００ MHz，DMSO－d₆）δ

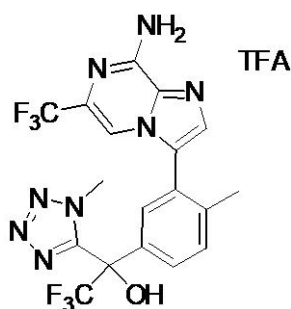
8.45 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 444.2$; 実測値: 444.1.

【0489】

実施例12 (エナンチオマー2): ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 – 7.57 (m, 4H), 7.49 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.72 (s, 3H). $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 444.2$; 実測値: 444.1.

【0490】

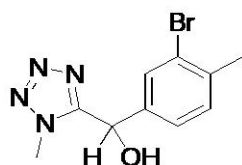
実施例13. 1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩【化93】



【0491】

ステップ1. (3-ブromo-4-メチルフェニル)(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メタノール

【化94】

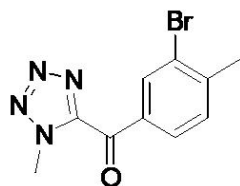


-78℃の1-メチル-1H-テトラゾール(0.110g、1.31mmol) [TCI、M2451] のテトラヒドロフラン溶液(3.0mL)を、1.6Mのn-ブチリチウムを含むヘキサン(0.785mL、1.26mmol)の滴下で処理し、10分間攪拌した。この反応混合物を、3-ブromo-4-メチルベンズアルデヒド(0.20g、1.01mmol) [Combi-Blocks、HC-3454] のテトラヒドロフラン溶液(1.0mL)の滴下で処理し、-78℃で15分間攪拌した。この反応混合物を室温に温め、飽和塩化アンモニウムでクエンチした。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、粗残渣になるまで濃縮した。メタノール/ジクロロメタン(0%~5%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(137mg、48.2%)を琥珀色の油状固体として得た。 $C_{10}H_{12}BrN_4O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 283.0$, 285.0; 実測値: 283.0, 285.0.

【0492】

ステップ2。(3-ブロモ-4-メチルフェニル)(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メタノン

【化95】

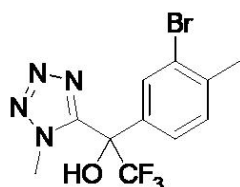


0℃の(3-ブロモ-4-メチルフェニル)(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メタノール(0.117g、0.413mmol)のジクロロメタン溶液(1.65mL)をDess-Martinペリオジナン(0.263g、0.62mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。この反応混合物を、飽和炭酸水素ナトリウム、酢酸エチル、及び水で希釈した。この混合物を濾過して固体を除去した。濾液の水層を分離し、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム(2×)及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物(113mg、97.4%)を白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_{10}H_{10}BrN_4O$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 281.0, 283.0; 実測値: 280.9, 282.9.

【0493】

ステップ3。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オール

【化96】

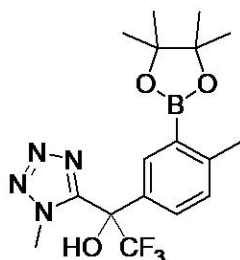


実施例1、ステップ1の手順に従い、(3-ブロモ-4-メチルフェニル)(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)メタノールを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{11}H_{11}BrF_3N_4O$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 351.0, 353.0; 実測値: 350.9, 352.9.

【0494】

ステップ4。2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタン-1-オール

【化97】



実施例1、ステップ2の手順に従い、1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オールを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{17}H_{23}BF_3N_4O$

3 (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 399.2; 実測値: 399.1.

【0495】

ステップ5。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)エタン-1-オール、TFA

実施例1、ステップ7の手順に従い、2,2,2-トリフルオロ-1-(1-メチル-1H-テトラゾール-5-イル)-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタン-1-オール及び3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(実施例4、ステップ6)を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (br s, 2H), 7.57-7.48 (m, 2H), 7.42-7.31 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.24 (s, 3H). C₁₈H₁₅F₆N₈O (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 473.1; 実測値: 473.1.

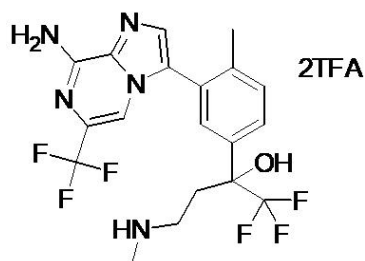
10

【0496】

実施例14。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-4-(メチルアミノ)ブタン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)(異性体の混合物)

20

【化98】

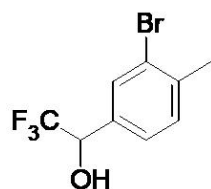


【0497】

ステップ1。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

30

【化99】



実施例1、ステップ1の手順に従い、3-ブロモ-4-メチルベンズアルデヒド [Aldrich、750573]を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺に対するLCMS: m/z = 251.0, 253.0; 実測値: 250.9, 252.9.

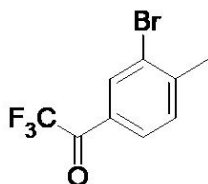
40

【0498】

ステップ2。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン

50

【化100】



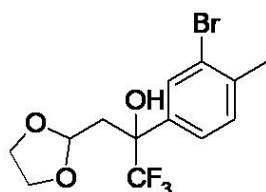
実施例13、ステップ2の手順に従い、1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オールを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_9H_7BrF_3O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 267.0$, 269.0 ; 実測値: 266.9 , 268.9 .

10

【0499】

ステップ3。2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化101】



20

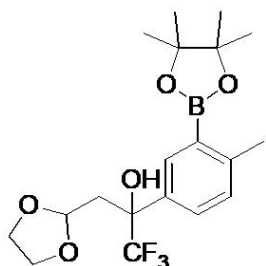
オーブンで乾燥させたフラスコ中の1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン(0.520g、1.95mmol)のテトラヒドロフラン溶液(1.95mL)を、(1,3-ジオキサラン-2-イルメチル)マグネシウム臭化物(THF中0.5M)(9.74mL、4.87mmol)[Aldrich、472611]の滴下で処理し、60℃で5時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム(20mL)及び酢酸エチル(50mL)でクエンチした。少量の水を添加して、全ての固体を溶解させた。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して粗残渣を得た。MTBE/ヘキサン(0%~40%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(0.528g、76.3%)を白色固体として得た。 $C_{13}H_{18}BrF_3NO_3$ ($M+NH_4$)⁺に対するLCMS: $m/z = 372.0$, 374.0 ; 実測値: 372.1 , 374.1 .

30

【0500】

ステップ4。3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化102】



40

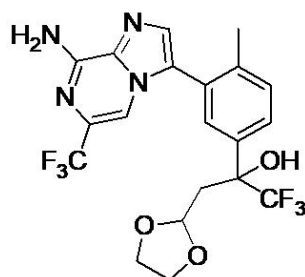
実施例1、ステップ2の手順に従い、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{19}H_{30}BF_3NO_5$ ($M+NH_4$)⁺に対するLCMS: $m/z = 420.2$; 実測値: 420.2 .

50

【0501】

ステップ5。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化103】



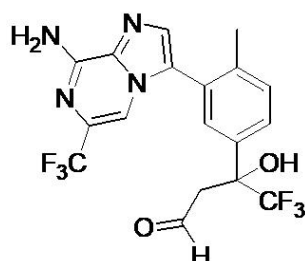
10

実施例1、ステップ7の手順に従い、3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール及び3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(実施例4、ステップ6)を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 477.1; 実測値: 477.1.

【0502】

ステップ6。3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタナール

【化104】



30

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3-(1,3-ジオキソラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(0.207g、0.435mmol)のテトラヒドロフラン溶液(2.90mL)を、6.0M塩化水素水溶液(1.45mL、8.69mmol)の滴下で処理し、60℃で1時間攪拌した。この反応混合物を、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液(25mL)に滴加し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物(207mg、定量的)を白色泡状物として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_{18}H_{15}F_6N_4O_2$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 433.1; 実測値: 433.1.

40

【0503】

ステップ7。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロ-4-(メチルアミノ)ブタン-2-オールビス(2,2,2-トリフルオロ酢酸塩)

3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタナール(22.5mg、0.052mmol)のメタノール溶液(1.04mL)をメチルアミン(THF中2M)(0.156mL、0.312mmol)で処理し、1時間

50

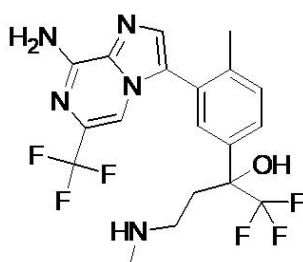
撹拌した。反応混合物をシアノ水素化ホウ素ナトリウム（6.54 mg、0.104 mmol）で処理し、14時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、粗残渣を分取LCMS（XBridge（登録商標）C18カラム、アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、60 mL／分の流量）によって精製して、所望の生成物（7.30 mg、20.8%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.35（br s, 2H），7.80（s, 1H），7.73 – 7.47（m, 5H），7.07（s, 1H），2.98 – 2.82（m, 1H），2.69 – 2.51（m, 5H），2.40 – 2.28（m, 1H），2.24（s, 3H）。C₁₉H₂₀F₆N₅O（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 448.1；実測値：448.1。

10

【0504】

実施例15～16。2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-4-（メチルアミノ）ブタン-2-オール（エナンチオマー1～2）

【化105】

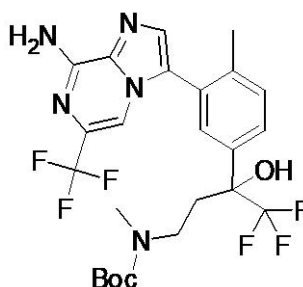


20

【0505】

ステップ1。tert-ブチル（3-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル）（メチル）カルバメート

【化106】



30

2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1,1,1-トリフルオロ-4-（メチルアミノ）ブタン-2-オール（実施例14、0.375 g、0.838 mmol）のエタノール溶液（5.59 mL）をジ-tert-ブチルジカルボネート（0.231 mL、1.01 mmol）で処理し、1時間撹拌した。この反応混合物を粗残渣になるまで濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン（0%～70%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（0.453 g、98.7%）を白色泡状物として得た。C₂₄H₂₈F₆N₅O₃（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 548.2；実測値：548.2。

40

【0506】

ステップ2。tert-ブチル（3-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル）（メチル）カルバメート（エナンチオマー1～2）

50

tert-ブチル (3- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) (メチル) カルバメートのラセミ混合物を、分取キラルHPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21. 2×250mm、5ミクロン]、10%のエタノール/ヘキサンで溶出、18mL/分の流量、1800μLのエタノール中約90mgの負荷量) によって分離した。溶出した第1のピークの滞留時間は、6.0分であった (エナンチオマー1)。溶出した第2のピークの滞留時間は、12.4分であった (エナンチオマー2)。

【0507】

ピーク1 (エナンチオマー1) : $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS : $m/z = 548.2$; 実測値 : 548.2.

【0508】

ピーク2 (エナンチオマー2) : $C_{24}H_{28}F_6N_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS : $m/z = 548.2$; 実測値 : 548.2.

【0509】

ステップ3。2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-4- (メチルアミノ) ブタン-2-オール (実施例15 ; エナンチオマー1)

tert-ブチル (3- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブチル) (メチル) カルバメート (0.204g、0.373mmol) (ステップ2のピーク1) のジクロロメタン溶液 (2.48mL) をトリフルオロ酢酸 (2.50mL、32.4mmol) で処理し、30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、ジクロロメタン (2×) から再濃縮して粘性油状物にした。この油状物を0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウムで処理し、ジクロロメタン (3×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、無色泡状物を得た。この泡状物を、最小限の量のアセトニトリル及び水に溶解させ、凍結乾燥させて、所望の生成物 (147mg、88.0%) を白色固体として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.56 (m, 1H), 2.48 – 2.39 (m, 1H), 2.29 – 2.24 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.20 – 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS : $m/z = 448.1$; 実測値 : 448.1.

【0510】

ステップ4。2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-4- (メチルアミノ) ブタン-2-オール (実施例16、エナンチオマー2)

ステップ3の手順に従い、ステップ2のピーク2を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.62 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.64 – 2.55 (m, 1H), 2.47 – 2.39 (m, 1H), 2.32 – 2.25 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.21 – 2.17 (m, 1H), 2.16 (s, 3H). $C_{19}H_{20}F_6N_5O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS : $m/z = 448.1$; 実測値 : 448.1.

【0511】

実施例17。2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -1, 1, 1-トリフルオロ-4- ((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) アミノ) ブタン-2-オールビス (2, 2

10

20

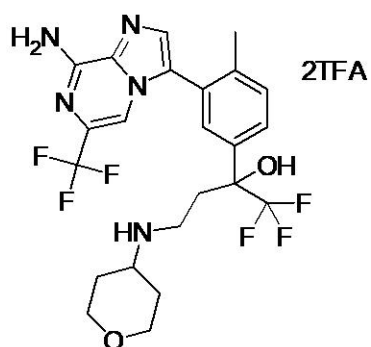
30

40

50

， 2-トリフルオロ酢酸塩)

【化107】



10

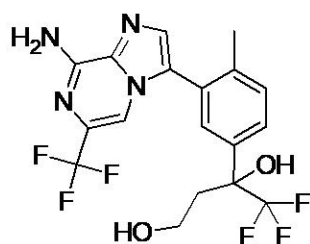
実施例14、ステップ7の手順に従い、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン [C omb i-Block s、AM-1004] を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.51 (br s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 – 7.60 (m, 2H), 7.60 – 7.49 (m, 3H), 7.08 (s, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.34 – 3.10 (m, 3H), 3.11 – 2.88 (m, 1H), 2.64 – 2.51 (m, 2H), 2.44 – 2.29 (m, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.88 – 1.64 (m, 2H), 1.60 – 1.26 (m, 2H). C₂₃H₂₆F₆N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 518.2; 実測値: 518.2.

20

【0512】

実施例18。3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオール

【化108】

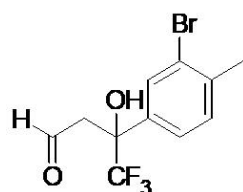


30

【0513】

ステップ1。3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタナール

【化109】



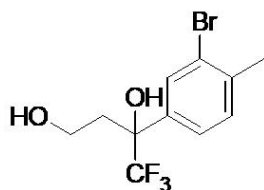
40

実施例14、ステップ6の手順に従い、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3-(1,3-ジオキサラン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (実施例14、ステップ3) を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₁H₁₀BrF₃O₂ (M)⁺に対するLCMS: m/z = 310.0, 312.0; 実測値: 310.0, 312.0.

【0514】

50

ステップ2。3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオール
【化110】

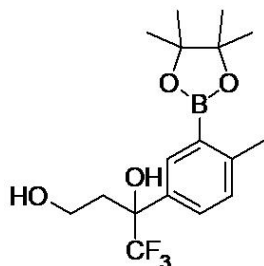


0℃の粗製の3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシブタナール(0.280g、0.774mmol)のメタノール溶液(5.16mL)をテトラヒドロホウ酸ナトリウム(0.062mL、1.55mmol)で処理し、0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を0℃の水でクエンチし、室温に温め、飽和炭酸水素ナトリウム(20mL)で希釈し、酢酸エチル(30mL)で抽出した。水層を分離し、追加の酢酸エチル(30mL)で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗油状物を得た。メチルtert-ブチルエーテル(MTBE)/ヘキサン(0%~80%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(0.209g、86.4%)を無色油状物として得た。 $C_{11}H_{12}BrF_3O_2Na$ ($M+Na$)⁺に対するLCMS: $m/z = 335.0, 337.0$; 実測値: 334.9, 336.9.

【0515】

ステップ3。4,4,4-トリフルオロ-3-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン-1,3-ジオール

【化111】



実施例1、ステップ2の手順に従い、3-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオールを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{17}H_{28}BF_3NO_4$ ($M+NH_4$)⁺に対するLCMS: $m/z = 378.2$; 実測値: 378.2.

【0516】

ステップ4。3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロブタン-1,3-ジオール

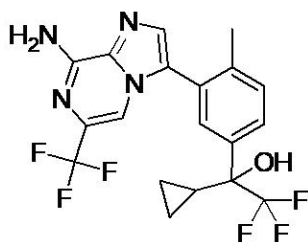
実施例1、ステップ7の手順に従い、4,4,4-トリフルオロ-3-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン-1,3-ジオール及び3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(実施例4、ステップ6)を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.53 (m, 5H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.59 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 3.62 – 3.40 (m, 1H), 3.28 – 3.16 (m, 1H), 2.43 – 2.30 (m, 1H), 2.29 – 2.23 (m, 1H), 2.22 (s

, 3 H). $C_{18}H_{17}F_6N_4O_2$ ($M+H$)⁺に対する LCMS: $m/z = 435.1$; 実測値: 435.1.

【0517】

実施例 19. 1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【化112】

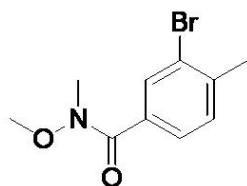


10

【0518】

ステップ 1. 3-ブロモ-N-メトキシ-N, 4-ジメチルベンズアミド

【化113】



20

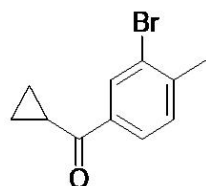
0℃の3-ブロモ-4-メチル安息香酸 (2.50 g、11.6 mmol) [Combi-Blocks、CA-5008] のN, N-ジメチルホルムアミド溶液 (11.6 mL) を、トリエチルアミン (4.86 mL、34.9 mmol)、続いてO-(ベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (5.29 g、14.0 mmol) で処理し、5分間攪拌した。この反応混合物を、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (1.35 mL、15.1 mmol) で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム (75 mL) 及び水 (75 mL) の混合物に注ぎ入れ、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を分離し、1 M の HCl (150 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色油状物を得た。酢酸エチル/ヘキサン (0%~40%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (2.80 g、93.3%) を無色油状物として得た。 $C_{10}H_{13}BrNO_2$ ($M+H$)⁺に対する LCMS: $m/z = 258.0$, 260.0; 実測値: 258.0, 260.0.

30

【0519】

ステップ 2. (3-ブロモ-4-メチルフェニル) (シクロプロピル) メタノン

【化114】



40

0℃の3-ブロモ-N-メトキシ-N, 4-ジメチルベンズアミド (0.353 g、1.37 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5.47 mL) を、臭化シクロプロピルマグネシウム (8.21 mL、4.10 mmol) (THF中0.5 M) の滴下で処理し、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム (20 mL

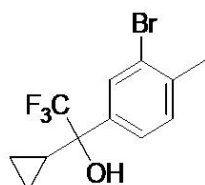
50

L) でクエンチし、酢酸エチル (50 mL) で抽出した (全ての固体を溶解させるために数滴の水を添加した)。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色油状物を得た。MTBE / ヘキサン (0% ~ 30%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (0.313 g、95.7%) を無色油状物として得た。C₁₁H₁₂BrO (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 239.0, 241.0; 実測値: 239.0, 241.0.

【0520】

ステップ3。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【化115】

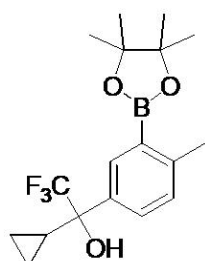


実施例1、ステップ1の手順に従い、(3-ブロモ-4-メチルフェニル)(シクロプロピル)メタノンを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₂H₁₁BrF₃ (M-OH)⁺ に対する LCMS: m/z = 291.0, 293.0; 実測値: 291.0, 293.0.

【0521】

ステップ4。1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタン-1-オール

【化116】



実施例1、ステップ2の手順に従い、1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オールを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₈H₂₅BF₃O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 357.2; 実測値: 357.1.

【0522】

ステップ5。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

実施例1、ステップ7の手順に従い、1-シクロプロピル-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタン-1-オール及び3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(実施例4、ステップ6)を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.80 (s, 1H), 7.72 - 7.62 (m, 4H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.13 (s, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.82 - 1.62 (m, 1H), 0.89 - 0.72 (m, 1H), 0.65 - 0.48 (m, 1H), 0.44 - 0.31 (m, 1

10

20

30

40

50

H), 0.31 – 0.17 (m, 1H). $C_{19}H_{17}F_6N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: $m/z = 431.1$; 実測値: 431.1.

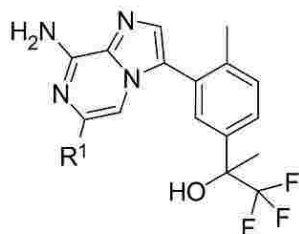
【0523】

実施例 20～21。

表 1 に記載する実施例 20～21 は、実施例 10 の合成に類似する手順に従って合成した。

表 1。

【表 1】



実施 例 番号	名称	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
20	2-(3-(8-アミノ-6-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール、TFA		460.1	
21	2-(3-(8-アミノ-6-(5-メトキシチアゾール-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール、TFA		450.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.69 – 7.63 (m, 2H), 7.59 – 7.52 (m, 2H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (br s, 1H), 6.64 (br s, 1H), 3.24 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.71 (s, 3H).

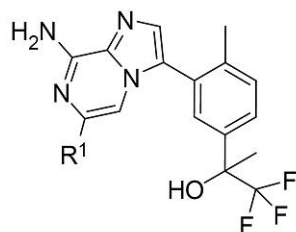
【0524】

実施例 22。

表 2 に記載する実施例 22 は、実施例 9 の合成に類似する手順に従って合成した。

表 2。

【表 2】

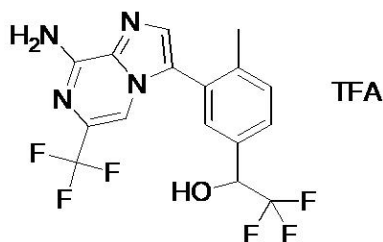


実施例番号	名称	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMRスペクトル
22	8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)-N-((3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、TFA		475.2	

【0525】

実施例 23。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩

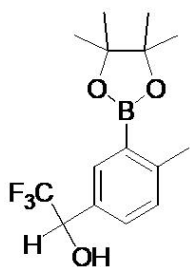
【化117】



【0526】

ステップ 1。2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタン-1-オール

【化118】



実施例 1、ステップ 2 の手順に従い、1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (実施例 14、ステップ 1) を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₅H₂₁BF₃O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 317.1; 実測値: 317.1.

【0527】

ステップ 2。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-

－a] ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－2,2,2－トリフルオロエタン－1－オールトリフルオロ酢酸塩

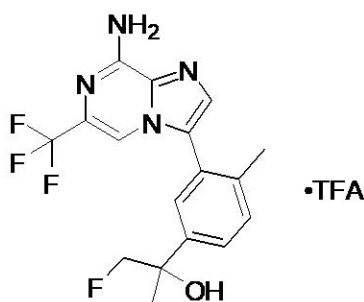
実施例1、ステップ7の手順に従い、2,2,2－トリフルオロ－1－(4－メチル－3－(4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2－ジオキサボロラン－2－イル)フェニル)エタン－1－オール及び3－ブロモ－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2－a]ピラジン－8－アミン(実施例4、ステップ6)を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.78 (s, 1H), 7.66 (br s, 2H), 7.59 – 7.41 (m, 5H), 5.40 – 5.02 (m, 1H), 2.22 (s, 3H). C₁₆H₁₃F₆N₄O (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 391.1; 実測値: 391.1.

10

【0528】

実施例24。2－(3－(8－アミノ－6－(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2－a]ピラジン－3－イル)－4－メチルフェニル)－1－フルオロプロパン－2－オールトリフルオロ酢酸塩(異性体のラセミ混合物)

【化119】

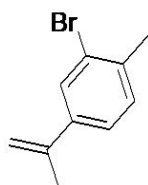


20

【0529】

ステップ1。2－ブロモ－1－メチル－4－(プロパー－1－エン－2－イル)ベンゼン

【化120】



30

臭化メチルトリフェニルホスホニウム(2.0 g、5.6 mmol)を無水エーテル(20 mL)中に含む攪拌混合物に、カリウムtert-ブトキシド溶液(1.0 M、5.6 mL、5.6 mmol)を添加した。結果として生じた黄色混合物を1時間攪拌させ、その後、1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エタン-1-オン(1.0 g、4.7 mmol、Combi-Blocks)の無水エーテル溶液(10.0 mL)を滴加した。この反応混合物を一晩攪拌し、次いでCelite(登録商標)のパッドに通し、ヘキサンで洗浄した。溶媒を減圧下で濾液から除去した。この生成物を、ヘキサンを溶離剤として溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、生成物を無色油状物(0.50 g、51%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.14 (s, 3H).

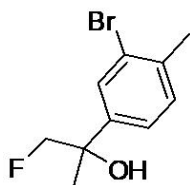
40

【0530】

ステップ2。2－(3-ブロモ-4-メチルフェニル)－1－フルオロプロパン－2－オール(異性体のラセミ混合物)

50

【化121】

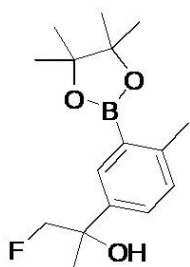


2-ブロモ-1-メチル-4-(プロパ-1-エン-2-イル)ベンゼン(0.170 g、0.805 mmol)のMeCN溶液(10 mL)に、水(2.0 mL)及びSelectfluor(登録商標)(0.342 g、0.966 mmol)を添加した。この混合物をマイクロ波にて80℃で5分間加熱した。アセトニトリルを真空中で除去し、粗反応混合物をDCMと水とに分配した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~30%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物を無色油状物(170 mg、87%)として得た。C₁₀H₁₁BrF (M-H₂O+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 229.0, 実測値：229.0。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.69 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.56 - 4.30 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。

【0531】

ステップ3。1-フルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(異性体のラセミ混合物)

【化122】



密封可能なバイアルに、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1-フルオロプロパン-2-オール(168 mg、0.680 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(207 mg、0.816 mmol)、及び酢酸カリウム(0.220 g、2.24 mmol)を投入し、バイアル内の雰囲気窒素で置換した。テトラヒドロフラン(2.5 mL)を添加し、混合物を窒素で5分間脱気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(19 mg、0.027 mmol)を添加し、混合物を再び5分間脱気した。次いでこの反応混合物を、120℃に保った油浴中で1.5時間加熱した。この反応混合物をEtOAc及び脱イオン水で希釈し、次いでCelite(登録商標)によって濾過した。濾液の層を分離し、水層を再び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して生成物を得て、これをさらに精製することなく使用した。C₁₆H₂₃BF₂O₂ (M-H₂O+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 277.2, 実測値：277.1。

【0532】

ステップ4。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-フルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(調製したラセミ混合物)

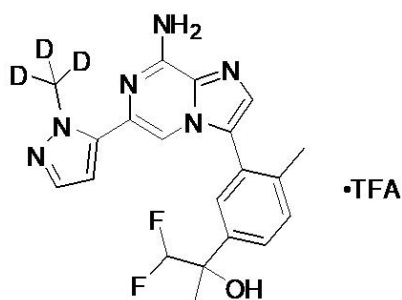
マイクロ波対応バイアルに、1-フルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-

オール (0.050 g、0.10 mmol)、3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン (実施例 4、ステップ 6; 43.0 mg、0.153 mmol)、THF (2.0 mL)、及び K_2CO_3 溶液 (1.0 M、0.41 mL、0.41 mmol) を投入した。この反応混合物を N_2 で脱気し、マイクロ波にて 120°C で 20 分間加熱した。この反応混合物を MeCN 及び MeOH で希釈し、濾過した。この生成物を分取 HPLC-MS (pH=2) によって精製し、溶離剤を凍結させ、凍結乾燥させて、生成物を白色固体 (14 mg、28%) として得た。C₁₇H₁₇F₄N₄O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 369.1, 実測値: 369.4. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 – 7.54 (m, 2H), 7.52 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 47.9 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.47 (d, J = 1.8 Hz, 3H).

【0533】

実施例 25. 2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩 (単一エナンチオマー)

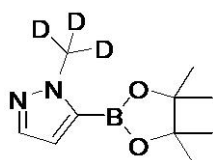
【化123】



【0534】

ステップ 1. 1-(メチル-d₃)-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)-1H-ピラゾール

【化124】



J. Label Compd. Radiopharm 2012, 55, 467-469 に記載の方法に、1H-ピラゾール及びヨードメタン-d₃を出発物質として用いる変更を加えたものにより、表題生成物を調製した。窒素下で 0°C にて、1H-ピラゾール (0.800 g、11.8 mmol、Aldrich) を THF (23.5 mL) 中に含む攪拌混合物に、n-ブチルリチウム (ヘキサン 8.08 mL 中 1.6 M、12.9 mmol) を 2 分間かけて添加した。次いでヨードメタン-d₃ (1.87 g、12.9 mmol、Aldrich) を添加し、この反応混合物を室温に温め、23 時間攪拌した。次いでこの反応混合物を 0°C に冷却し、n-ブチルリチウム (ヘキサン 8.81 mL 中 1.6 M、14.1 mmol) を添加した。この反応混合物を 1 時間にわたって室温に温め、次いで -78°C に冷却した。2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (3.59 mL、17.6 mmol) を添加し、この混合物を -78°C で 15 分間攪拌し、次いで室温に温め、一晚攪拌した。飽和 NH₄Cl (90 mL) を添加し、この混合物を DCM (350 mL 及び 2 × 100 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物を固体として得

て、これをさらに精製することなく使用した。

【0535】

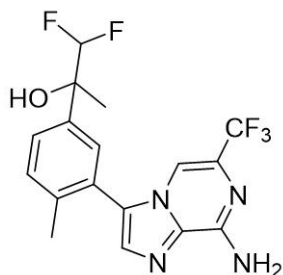
ステップ2。2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d₃))-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(単一エナンチオマー)

バイアルに、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールの単一異性体(0.100g、0.252mmol、実施例29、ステップ3から)、1-(メチル-d₃)-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)-1H-ピラゾール(159mg、0.755mmol)、及びTHF(2.0mL)を投入した。この混合物を脱気し、1.0MのK₂CO₃溶液(0.63mL、0.63mmol)を添加した。この反応混合物を再び脱気し、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.041g、0.050mmol)を添加した。この反応物を4時間にわたって90℃に加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、濾過した。この生成物を、分取HPLC-MS(pH=2)によって精製した。C₂₀H₁₈D₃F₂N₆O(M+H)⁺に対するLCMS計算値:m/z=402.2, 実測値:402.1。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 7.78(s, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.49(s, 1H), 7.45(d, J=7.9Hz, 1H), 7.42(d, J=1.9Hz, 1H), 6.45(d, J=1.9Hz, 1H), 5.98(t, J=56.0Hz, 1H), 2.25(s, 3H), 1.54(s, 3H)。¹⁹F NMR(470MHz, DMSO-d₆) δ -74.66(s), -129.27(dd, J=56.1, 30.1Hz)。

【0536】

実施例26及び27。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(エナンチオマー1~2)

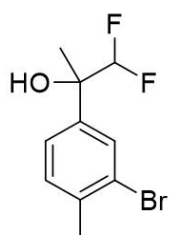
【化125】



【0537】

ステップ1。2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【化126】

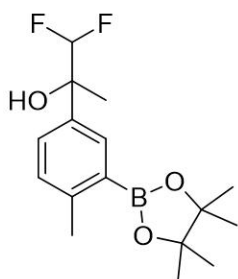


1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エタン-1-オン(3.1g、15mmol)

の無水アセトニトリル溶液 (15 mL) に、(ブロモジフルオロメチル) トリメチルシラン (5.1 mL) (Combi-Blocks、QC-0668) 及びトリフェニルホスフィン (4.6 g、17 mmol) を連続的に添加した。次いで、1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2 (1H)-ピリミジノン (3.5 mL、29 mmol) を滴加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。反応フラスコを室温の水浴に入れ、KOH水溶液 (15 mL、45 mmol、3.0 M) を滴加した。水浴から外し、反応混合物を急速に2時間攪拌した。反応フラスコを再び室温の水浴に入れ、HCl水溶液 (15 mL、30 mmol、2.0 M) を添加した。この混合物をMTBE (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (5~25%のMTBE/ヘキサン) による精製により、表題化合物を淡黄色油状物 (3.2 g、73%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.39 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130.48 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F).

【0538】

ステップ2. 1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパン-2-オール [化127]



2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール (0.50 g、1.8 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.55 g、2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.59 g、6.0 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (51 mg、0.072 mmol) をTHF (7.2 mL) 中に含む混合物を、N₂で5分間脱気した。この混合物をマイクロ波にて135℃で20分間加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、EtOAcですすぎながらCelite (登録商標) で濾過した。この濾液を水そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (10~34%のMTBE/ヘキサン) による精製により、表題化合物を透明な油状物 (0.63 g、93%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.75 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.71 (dd, J = 280, 56 Hz, 1F), -130.76 (dd, J = 280, 57 Hz, 1F). C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 295.2; 実測値 295.1.

【0539】

ステップ3. 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2

ーオール（異性体 1～2）

3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン（実施例 4、ステップ 6；0.13 g、0.46 mmol）、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加体（76 mg、0.093 mmol）、1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール（0.19 g、0.51 mmol）、THF（7.8 mL）、及び 1.0 M の K_2CO_3 （水溶液）（0.93 mL、0.93 mmol）の混合物を、 N_2 で 5 分間脱気し、次いで 80 °C で 4 時間加熱した。反応混合物を水（10 mL）で希釈し、EtOAc（3×8 mL）で抽出した。合わせた有機層をブライン（15 mL）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。C-18 カラム（pH=10、5 分間にわたって 32～52 % の MeCN / 0.1 % の NH_4OH （水溶液）、60 mL / 分）における分取 HPLC での精製により、ラセミ生成物（65 mg）を得た。AD カラム（30 % のヘキサン / iPrOH（0.1 % の Et_2NH ）、17 mL / 分）におけるキラル HPLC による精製により、白色固体としての実施例 26（第 1 に溶出する異性体、 t_R = 25.0 分、24 mg、13 %）及びオフホワイトの固体としての実施例 27（第 2 に溶出する異性体、 t_R = 28.2 分、28 mg、16 %）を得た。

【0540】

実施例 26（異性体 1）： ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.77（s, 1H），7.66（br s, 2H），7.58（s, 1H），7.57（d, J = 1.9 Hz, 1H），7.54（d, J = 2.0 Hz, 1H），7.45（d, J = 8.0 Hz, 1H），5.99（s, 1H）5.98（t, J = 56 Hz, 1H），2.21（s, 3H），1.54（s, 3H）。 ^{19}F NMR（376 MHz, DMSO- d_6 ） δ -66.87（s, 3F），-128.74（dd, J = 270, 56 Hz, 1F），-129.82（dd, J = 270, 56 Hz, 1F）。 $C_{17}H_{16}F_5N_4O_2$ （ $M+H$ ） $^+$ に対する LCMS：計算値 m/z = 387.1；実測値 387.1。

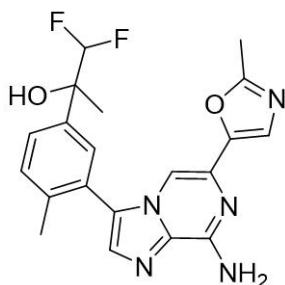
【0541】

実施例 27（異性体 2）： ^1H NMR（500 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.77（s, 1H），7.65（br s, 2H），7.59 - 7.56（m, 2H），7.54（d, J = 1.9 Hz, 1H），7.45（d, J = 8.1 Hz, 1H），5.99（s, 1H），5.98（t, J = 56 Hz, 1H），2.21（s, 3H），1.54（s, 3H）。 ^{19}F NMR（470 MHz, DMSO- d_6 ） δ -66.87（s, 3F），-129.04（dd, J = 270, 56 Hz, 1F），-129.72（dd, J = 270, 56 Hz, 1F）。 $C_{17}H_{16}F_5N_4O$ （ $M+H$ ） $^+$ に対する LCMS：計算値 m/z = 387.1；実測値 387.1。

【0542】

実施例 28。2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【化 128】



10

20

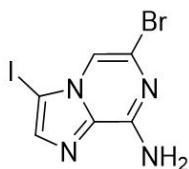
30

40

50

【0543】

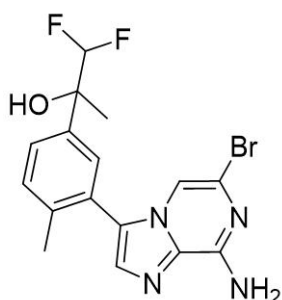
ステップ1。6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン
【化129】



6,8-ジブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン(539mg、1.34mmol)を濃NH₄OH(水溶液)(10mL)に含む懸濁液を、マイクロ波にて15分間にわたって150℃に加熱した。0℃に冷却した後、反応混合物を冷水で希釈し、濾過した。次いで収集した固体を冷水で洗浄して、表題化合物をオフホワイトの固体(356mg、79%)として得た。C₆H₅BrIN₄(M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 338.9, 340.9; 実測値 338.8, 340.9.

【0544】

ステップ2。2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール
【化130】



6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(0.12g、0.35mmol)、1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(0.13g、0.35mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(24mg、0.021mmol)、EtOH(5.0mL)、及び2.0MのNa₂CO₃(水溶液)(0.35mL、0.70mmol)の混合物を、N₂で5分間脱気した。次いでこの反応混合物を、マイクロ波反応器内で2×30分間にわたって130℃で加熱した。反応混合物を水に注ぎ入れ、EtOAcで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(20~80%のEtOAc/DCM)による精製により、表題化合物を黄色固体(0.14g)として得た。C₁₆H₁₆BrF₂N₄O(M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 397.0, 399.0; 実測値 397.0, 399.0.

【0545】

ステップ3。2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

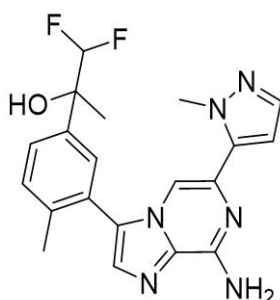
1ドラムバイアルに、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(8mg、0.02mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(3mg、4μmol)、及び2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル

）オキサゾール（13 mg、0.060 mmol）を投入した。THF（0.4 mL）、次いで1.0 Mの K_2CO_3 （水溶液）（50 μ L、0.050 mmol）を添加した。この反応混合物を N_2 で手短に脱気し、次いで80℃で12時間加熱した。加熱を中止し、反応混合物を2日間攪拌した。この反応混合物をCelite（登録商標）及び Na_2SO_4 のプラグで濾過し、次いで濃縮した。C-18カラム（pH=10、5分間にわたって26～46%のMeCN／0.1%の NH_4OH （水溶液）、60 mL／分）における分取HPLCによる精製により、表題化合物をオフホワイトの固体（2.4 mg、30%）として得た。 ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.64（s, 1H）, 7.59（dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H）, 7.53（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 7.46（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.39（s, 1H）, 7.29（br s, 2H）, 7.27（s, 1H）, 5.99（t, J = 56.0 Hz, 1H）, 5.98（s, 1H）, 2.40（s, 3H）, 2.19（s, 3H）, 1.55（s, 3H）。 $C_{20}H_{20}F_2N_5O_2$ （ $M+H$ ） $^+$ に対するLCMS：計算値 m/z = 400.2；実測値 400.2。

【0546】

実施例29。2-（3-（8-アミノ-6-（1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール1.2トリフルオロ酢酸塩（異性体1）

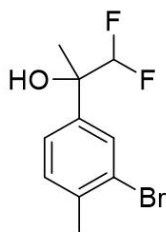
【化131】



【0547】

ステップ1。2-（3-ブromo-4-メチルフェニル）-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（第1に溶出する異性体）

【化132】



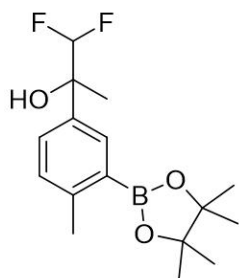
1-（3-ブromo-4-メチルフェニル）エタン-1-オン（15 g、70 mmol）（Combi-Blocks、SH-5880）の無水アセトニトリル溶液（70 mL）に、（ブromोजフルオロメチル）トリメチルシラン（17 mL）（Combi-Blocks、QC-0668）及びトリフェニルホスフィン（22 g、85 mmol）を連続的に添加した。次いで、1,3-ジメチル-3,4,5,6-テトラヒドロ-2（1H）-ピリミジノン（3.5 mL、29 mmol）を滴加した。この反応混合物を環境温度で一晩攪拌した。反応フラスコを室温の水浴に入れ、KOH水溶液（70 mL、210 mmol、3.0 M）を添加漏斗によって滴加した。水浴から外し、反応混合物を急速に1.5時間攪拌した。反応フラスコを再び室温の水浴に入れ、HCl水溶液（70 mL、140

mmol、2.0 M) を添加漏斗によってゆっくりと添加した。次いで、この混合物を MTBE (3×125 mL) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (段階勾配: 5%、次いで 19% の MTBE / ヘキサン) による精製により、ラセミ化合物を黄色油状物 (17 g) として得た。Phenomenex Lux Amylose-1 カラム (5% の EtOH / ヘキサン、18 mL / 分) でのキラル分取 HPLC による精製により、第 1 に溶出するエナンチオマー ($t_R = 8.9$ 分) であった表題化合物を、淡黄色油状物 (7.1 g、38%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.70 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.3, 1.7$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.67 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.24 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -129.40 (dd, $J = 280, 56$ Hz, 1F), -130.49 (dd, $J = 280, 57$ Hz, 1F).

【0548】

ステップ 2. 1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール (異性体 1)

【化 133】



2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール (第 1 に溶出する異性体) (0.50 g、1.8 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.55 g、2.2 mmol)、酢酸カリウム (0.58 g、5.9 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (50 mg、0.072 mmol) を THF (2.5 mL) 中に含む混合物を、N₂ で 5 分間脱気した。この混合物をマイクロ波にて 135 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、EtOAc ですすぎながら Celite (登録商標) で濾過した。この濾液を水そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (1~5% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、表題化合物を透明な油状物 (0.53 g、79%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 5.74 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 2.53 (s, 3H), 2.28 (s, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.34 (s, 12H). C₁₆H₂₂BF₂O₂ (M-OH)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 295.2$; 実測値 295.1.

【0549】

ステップ 3. 2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール (異性体 1)

10

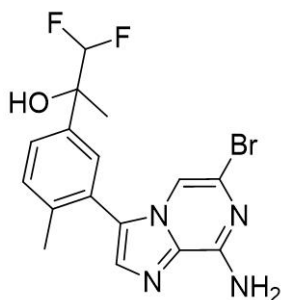
20

30

40

50

【化 1 3 4】



6-ブロモ-3-ヨロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン (1.21 g、3.56 mmol)、1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパン-2-オール (異性体 1) (1.10 g、3.56 mmol)、THF (17.8 mL)、及び 1.0 M の K_2CO_3 (水溶液) (10.7 mL、10.7 mmol) の混合物を、 N_2 で 5 分間脱気し、その後、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (581 mg、0.711 mmol) を添加した。この混合物を再び N_2 で 2 分間脱気した。次いでこの反応混合物を、密封したバイアルにおいて $80^\circ C$ で一晩加熱した。水層を除去し、有機層を濃縮した。シリカゲル (50 ~ 100% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、表題化合物 (1.15 g、81%) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.62 (s, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 3H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.97 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$) δ -129.26 (dd, $J = 280, 56$ Hz, 1F), -130.28 (dd, $J = 280, 57$ Hz, 1F). $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ ($M+H$) $^+$ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 397.0, 399.0$; 実測値 397.0, 399.0.

【0550】

ステップ 4。2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、1.2 TFA (異性体 1)

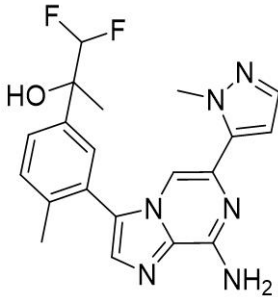
バイアルに、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール (異性体 1) (0.87 g、2.2 mmol)、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (0.36 g、0.44 mmol)、及び 1-メチル-1H-ピラゾール-5-ボロン酸ピナコールエステル (1.4 g、6.6 mmol) を投入した。THF (5.0 mL) そして 1.0 M の K_2CO_3 (水溶液) (5.5 mL、5.5 mmol) を添加した。この反応混合物を N_2 で手短に脱気し、次いで $80^\circ C$ で 12 時間加熱した。この反応混合物を、Celite (登録商標) 及び Na_2SO_4 のプラグで濾過し、次いで濃縮した。C-18 カラム (pH = 2、5 分間にわたって 12 ~ 30% の MeCN / 0.1% の TFA (水溶液)、60 mL / 分) における分取 HPLC による精製により、表題化合物 (0.46 g、40%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.78 (s, 1H), 7.67 (br s, 2H), 7.57 - 7.53 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 6.44 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 5.97 (t, $J = 56$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 4.01 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -74.5

6 (s), -128.94 (dd, $J = 270, 56 \text{ Hz}$), -129.58 (dd, $J = 270, 56 \text{ Hz}$). $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_6\text{O}$ ($\text{M} + \text{H}$)⁺に対するLCMS: 計算値 $m/z = 399.2$; 実測値 399.1.

【0551】

実施例30。2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体2)

【化135】



10

【0552】

ステップ1。2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体2)

【化136】



20

30

実施例29、ステップ1の合成に類似する実験手順に従い、表題化合物を合成した。Phenomenx Lux Amylose-1カラム(5%のEtOH/ヘキサン、18 mL/分)でのキラル分取HPLCによるラセミ化合物の精製により、第2に溶出するエナンチオマー($t_R = 11.6$ 分; 異性体2)である表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.70 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.33 (dd, $J = 8.0, 1.9 \text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 5.67 (t, $J = 56 \text{ Hz}$, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.27 (s, 1H), 1.63 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -129.39 (dd, $J = 280, 56 \text{ Hz}$), -130.48 (dd, $J = 280, 57 \text{ Hz}$).

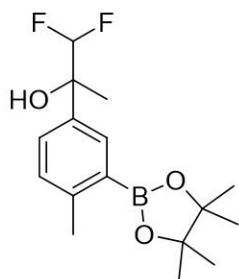
40

【0553】

ステップ2。1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(異性体2)

50

【化 1 3 7】



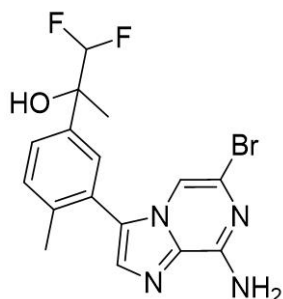
10

実施例 29、ステップ 2 に類似する実験手順に従い、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 2）を 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 1）の代わりに用い、表題化合物を合成した。 $C_{16}H_{22}BF_2O_2$ ($M-OH$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 295.2$; 実測値 295.1.

【0554】

ステップ 3。2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 2）

【化 1 3 8】



20

実施例 28、ステップ 2 に類似する実験手順に従い、1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール（異性体 2）を 1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール（異性体 1）の代わりに用い、表題化合物を合成した。 $C_{16}H_{16}BrF_2N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 397.0$, 399.0; 実測値 397.0, 399.0.

30

【0555】

ステップ 4。2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 2）

40

実施例 29、ステップ 4 に類似する実験手順に従い、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 2）を 2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 1）の代わりに用い、表題化合物を合成した。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (s, 1H), 7.56 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.25 (br s, 2H), 6.40 (d, J = 1.9

50

H z, 1 H), 5.97 (t, J = 56 Hz, 1 H), 5.97 (s, 1 H) 4.04 (s, 3 H), 2.23 (s, 3 H), 1.53 (s, 3 H). C₂₀H₂₁F₂N₆O (M+H)⁺に対する LCMS: 計算値 m/z = 399.2; 実測値 399.2.

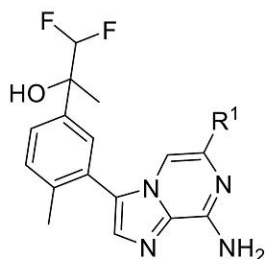
【0556】

実施例 31～48、100、106 及び 108。

実施例 28、ステップ 3 (方法 A) ; 実施例 29、ステップ 4 (方法 B) ; または実施例 30、ステップ 4 (方法 C) に提示したものに類似する手順に従って、実施例 31～48、100、106 及び 108 を合成した。データを表 3 に列挙する。

表 3。

【表 3-1】



実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
31	3-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-4-フルオロベンズアミド		A	456.1	
32	2-(3-(8-アミノ-6-(ピリミジン-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール		A	397.1	

10

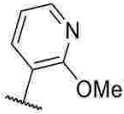
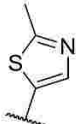
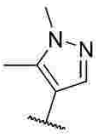
20

30

40

50

【表 3 - 2】

実施 例 番号	名称	R ⁱ	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
33	2-(3-(8-アミノ-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール		A	426.1	
34	2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール		A	416.2	
35	2-(3-(8-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール		A	428.3	
36	2-(3-(8-アミノ-6-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体1)		B	413.1	

10

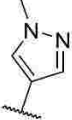
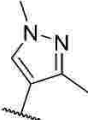
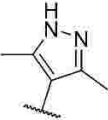
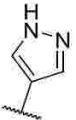
20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
37	2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体 1)		B	399.1	
38	2-(3-(8-アミノ-6-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体 1)		B	413.2	
39	2-(3-(8-アミノ-6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体 1)		B	413.1	
40	2-(3-(8-アミノ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体 1)		B	385.1	

10

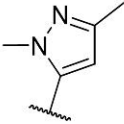
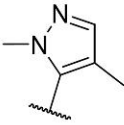
20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
41	2-(3-(8-アミノ- 6-(1,3-ジメチル- 1H-ピラゾール-5- イル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン- 3-イル)-4-メチル フェニル)-1,1-ジ フルオロプロパン -2-オール(異性体 1)		B	413.2	
42	2-(3-(8-アミノ- 6-(1,4-ジメチル- 1H-ピラゾール-5- イル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン- 3-イル)-4-メチル フェニル)-1,1-ジ フルオロプロパン -2-オール(異性体 1)		B	413.1	

10

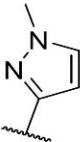
20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
43	2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体 1)		B	399. 1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.68 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 (s, 2H), 6.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.99 (t, J = 55.9 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.54 (s, 3H).

10

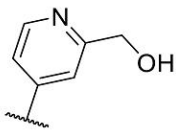
20

30

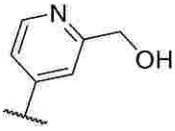
40

50

【表 3 - 6】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
44	2-(3-(8-アミノ- 6-(2-(ヒドロキシ メチル)ピリジン- 4-イル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン- 3-イル)-4-メチル フェニル)-1,1-ジ フルオロプロパン -2-オール(異性体 1)		B	426.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 1.7, 0.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2, 1.7 Hz, 1H), 7.59 – 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.30 (s, 2H), 6.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

【表 3 - 7】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
45	2-(3-(8-アミノ- 6-(2-(ヒドロキシ メチル)ピリジン- 4-イル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン- 3-イル)-4-メチル フェニル)-1,1-ジ フルオロプロパン -2-オール(異性体 2)		C	426.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.98 (見かけの s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.3, 1.8 Hz, 1H), 7.62 — 7.54 (m, 2H), 7.46 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.29 (s, 2H), 6.00 (t, J = 56.0 Hz, 2H), 5.98 (br s, 1H) 5.41 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

10

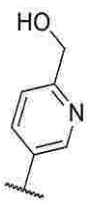
20

30

40

50

【表 3 - 8】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
46	2-(3-(8-アミノ- 6-(6-(ヒドロキシ メチル)ピリジン- 3-イル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン- 3-イル)-4-メチル フェニル)-1,1-ジ フルオロプロパン -2-オールトリフ ルオロ酢酸塩 (異性体 1)		B	426.5	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.46 (見かけの d, J = 8.6 Hz, 3H), 5.99 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

10

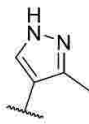
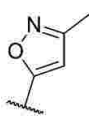
20

30

40

50

【表 3 - 9】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
47	2-(3-(8-アミノ-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール、 1.2TFA(異性体 1)		B	399.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.83 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60 – 7.53 (m, 2H), 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.97 (t, J = 56.0 Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.26 (s, 3H), 1.54 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.10 (s), -128.91 (dd, J = 270, 56 Hz), -129.58 (dd, J = 270, 56 Hz).
48	2-(3-(8-アミノ-6-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩 (異性体 1)		B	400.1	¹ H NMR (600 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.40 (br s, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.98 (t, J = 56 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

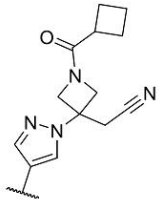
10

20

30

40

【表 3 - 1 0】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
100	2-(3-(4-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-1-(シクロブタンカルボニル)アゼチジン-3-イル)アセトニトリル		B*	561.2	

10

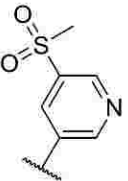
20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
106	2-(3-(8-アミノ-6-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール		B	474.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.36 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.75 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.38 (br s, 2H), 5.99 (t, J = 56 Hz, 2H), 5.97 (s, 1H), 3.35 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -73.4, -129.25 (見かけの d, J = 56 Hz), -129.27 (見かけの d, J = 56 Hz).

10

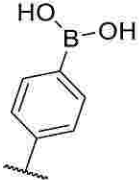
20

30

40

50

【表 3 - 1 2】

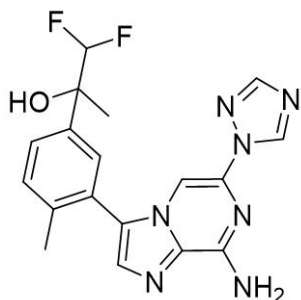
実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
108	(4-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)ボロン酸トリフルオロ酢酸塩 (1.3TFA:1 分子実施例 108)		B	439.1	¹ H NMR (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (見かけの d, J = 8.3 Hz, 3H), 7.67 (s, 1H), 7.61 – 7.56 (m, 2H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 6.00 (t, J = 56 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). ¹⁹ F NMR (470 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.31 (s), -128.9 (dd, J = 270, 57 Hz), -129.6 (dd, J = 270, 56 Hz)

B*は、記載された s u z u k i カップリングの後のさらなる誘導体化（酸塩化物または塩化スルホニルでの脱保護及び／またはキャッピング）を示す。

【0557】

実施例 49。2-(3-(8-アミノ-6-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【化139】



2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール (実施例 28、ステップ 1 から) (9 mg、0.02 mmol)、1,2,4-トリアゾール (5 mg、0.0

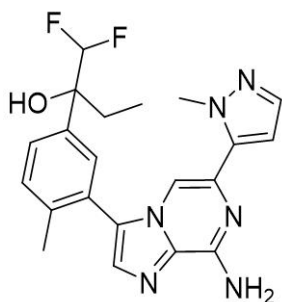
7 mmol)、及び Cs_2CO_3 (22 mg、0.07 mmol) を NMP (62 μL) 中含む混合物を 110°C で 2 時間、次いで 120°C で 3.5 時間加熱した。この反応混合物を MeOH で希釈し、濾過した。C-18 カラム (pH=10、5 分間にわたって 30~41% の MeCN / 0.1% の NH_4OH (水溶液)、60 mL / 分) における分取 HPLC による精製により、表題化合物を白色固体 (1 mg、10%) として得た。 $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_7\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 386.2$; 実測値 386.1.

【0558】

実施例 50. 2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロブタン-2-オールトリフルオロ酢酸塩

10

【化140】

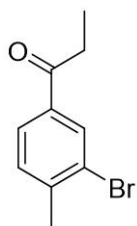


20

【0559】

ステップ 1. 1-(3-ブromo-4-メチルフェニル)プロパン-1-オン

【化141】



30

0°C の 3-ブromo-N-メトキシ-N, 4-ジメチルベンズアミド (0.36 g、1.4 mmol) の THF 溶液 (5.6 mL) に、臭化エチルマグネシウムを含む THF (4.2 mL、4.2 mmol、1.0 M) を滴加した。0°C 浴から外し、反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を再び 0°C に冷却し、反応物を飽和 NH_4Cl でクエンチした。この混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (1~15% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、表題化合物を白色固体 (0.29 g、92%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 2.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).

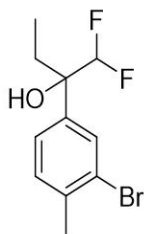
40

【0560】

ステップ 2. 2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロブタン-2-オール

50

【化 1 4 2】

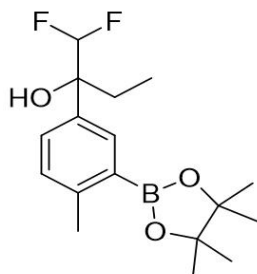


実施例 26 及び 27、ステップ 1 に類似する実験手順に従い、1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパン-1-オンを 1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)エタン-1-オンの代わりに用い、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.66 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 2H), 5.70 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.15 (s, 1H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 0.81 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -129.89 (dd, $J = 280, 56$ Hz), -131.16 (dd, $J = 280, 56$ Hz).

【0561】

ステップ 3。1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン-2-オール

【化 1 4 3】

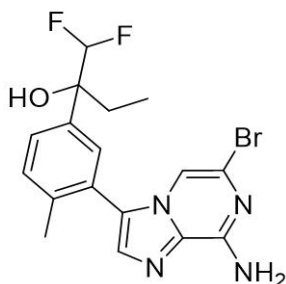


実施例 26 ~ 27、ステップ 2 に類似する実験手順に従い、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロブタン-2-オールを 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オールの代わりに用い、表題化合物を合成した。 $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BF}_2\text{O}_2$ ($\text{M}-\text{OH}$) $^+$ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 309.2$; 実測値 309.2.

【0562】

ステップ 4。2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロブタン-2-オール

【化 1 4 4】



実施例 28、ステップ 2 に類似する実験手順に従い、1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イ

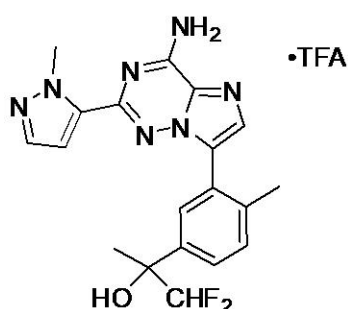
【 0 5 6 3 】

実施例 29、ステップ 4 に類似する実験手順に従い、2-(3-(8-アミノ-6-ブ
ロモイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジ
フルオロプロパン-2-オールを 2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ [1, 2-
a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-
オール (異性体 1) の代わりに用い、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MH
z, DMSO-d₆) δ 7.74 (s, 1H), 7.54 – 7.48 (m, 2H
, 7.47 – 7.41 (m, 3H), 7.40 (d, J = 1.9 Hz, 1H)
, 6.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.03 (t, J = 5.6 Hz, 1
H), 4.03 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.06 – 1.91 (m,
1H), 1.91 – 1.79 (m, 1H), 0.71 (t, J = 7.3 Hz, 3
H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.29 (s), -
128.57 (dd, J = 270, 56 Hz), -130.62 (dd, J = 2
70, 56 Hz). C₂₁H₂₃F₂N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m
/ z = 413.2; 実測値 413.2.

【 0 5 6 4 】

実施例 51。2-(3-(4-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(単一エナンチオマー)

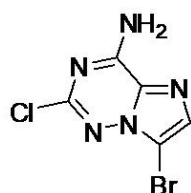
【化 1 4 5】



【 0 5 6 5 】

ステップ1。7-ブロモ-2-クロロイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【化 1 4 6】



7-ブロモ-2,4-ジクロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(96mg、0.358mmol、WO2016183094に記載されているように調製し

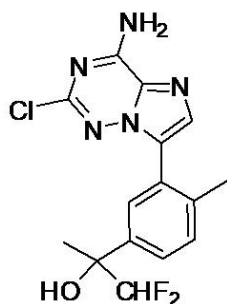
50

た)をアンモニア(2M/EtOH)(3ml、6.00mmol)及びTHF(2ml)中に含む混合物を、室温で1時間攪拌し、揮発性物質を真空中で除去した。残渣をエーテルで洗浄し、濾過し、空気乾燥させて、表題化合物を紫色固体(79mg、89%)として得た。 $C_5H_4BrClN_5$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 247.9, 実測値: 247.9.

【0566】

ステップ2。2-(3-(4-アミノ-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【化147】



7-ブromo-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(55mg、0.22mmol)、1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール(異性体1)(実施例29、ステップ2から)(90mg、0.29mmol)、PdCl₂(dppf)(24.3mg、33μmol)、及び炭酸カリウム(1M/H₂O、0.55ml、0.55mmol)をジオキサン(3ml)中に含む混合物に、N₂を5分間スパージし、一晩かけて80℃に加熱した。反応混合物を水とEtOAcとに分配し、層を分離した。水層をEtOAcで抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィ(0~100%のEtOAc/ヘキサン)によって精製して、表題化合物を白色固体(45mg、58%)として得た。 $C_{15}H_{15}ClF_2N_5O$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 354.1, 実測値: 354.0.

【0567】

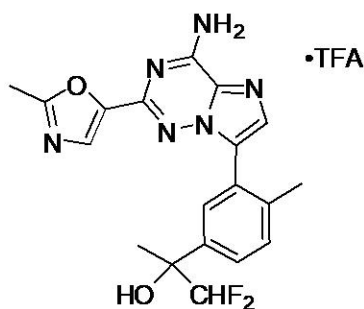
ステップ3。2-(3-(4-アミノ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(異性体1)

2-(3-(4-アミノ-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(45mg、0.13mmol)、1-メチル-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)-1H-ピラゾール(79mg、0.38mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(20.8mg、25μmol)、及び炭酸ナトリウム(1M/H₂O、0.38ml、0.38mmol)をジオキサン(3.0ml)中に含む混合物に、N₂を5分間スパージし、マイクロ波で1時間にわたり130℃に加熱した。反応混合物をEtOAcで希釈し、celite(登録商標)のパッドで濾過し、濃縮した。残渣をMeOHに溶解させ、分取HPLC(pH=2)によって精製して、表題化合物(15mg、30%)を得た。 $C_{19}H_{20}F_2N_7O$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 400.2, 実測値: 400.2.

【0568】

実施例52。2-(3-(4-アミノ-2-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩(単一エナンチオマー)

【化 1 4 8】

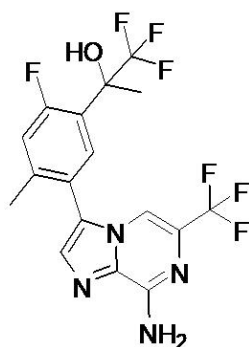


この化合物は、実施例 5 1 に記載した手順に従い、ステップ 3 において 1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに 2-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)オキサゾールを用いて合成した。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 8.42 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 8.1, 1.9$ Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 5.99 (t, $J = 56.0$ Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 1.56 (s, 3H). $C_{19}H_{19}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺ に対する LC MS 計算値: $m/z = 401.2$, 実測値: 401.1.

【0 5 6 9】

実施例 5 3。2-(5-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

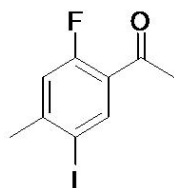
【化 1 4 9】



【0 5 7 0】

ステップ 1。1-(2-フルオロ-5-ヨード-4-メチルフェニル)エタン-1-オン

【化 1 5 0】



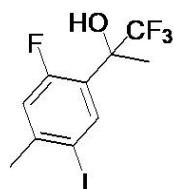
0℃の2-フルオロ-5-ヨード-4-メチル安息香酸メチル(300mg、1.02mmol)及びN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(119mg、1.22mmol)の無水THF溶液(5mL)に、3M臭化メチルマグネシウムEt₂O溶液(2.0mL、6.1mmol)を添加し、この溶液を一晩攪拌しながら環境温度まで徐々に温めた。この反応混合物を0℃に冷却してから、飽和塩化アンモニウム(水溶液)でクエンチした。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)及び水(3mL)で希釈した。層を分

離し、有機層を水（ $3 \times 3 \text{ mL}$ ）で洗浄し、合わせた水相を酢酸エチル（ 5 mL ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（ 5 mL ）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この粗生成物をCombiflashクロマトグラフィ（ 40 g シリカゲルカラム、 $0 \sim 20\%$ の酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、所望の生成物を得た（ 174 mg 、収率 61% ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ $8.27\text{--}8.31$ （m， 1H ）， 7.00 （dt， $J = 11.6$ ， 3.6 Hz ， 1H ）， 2.62 （bs， 3H ）， 2.47 （bs， 3H ）。

【0571】

ステップ2。1，1，1-トリフルオロ-2-（2-フルオロ-5-ヨード-4-メチルフェニル）プロパン-2-オール

【化151】

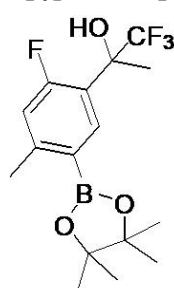


1-（2-フルオロ-5-ヨード-4-メチルフェニル）エタン-1-オン（ 174 mg 、 0.626 mmol ）の 0°C 溶液に、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（ THF 中 2.0 M ）（ 0.60 mL 、 1.3 mmol ）及びフッ化テトラブチルアンモニウム（ THF 中 1.0 M ）（ 0.063 mL 、 0.063 mmol ）を連続的に添加し、結果として生じた溶液を環境温度まで徐々に温めた。この反応物をメタノールの添加によりクエンチし、Combiflashクロマトグラフィ（ 20 g シリカゲルカラム、 $0 \sim 40\%$ の酢酸エチル／ヘキサンで溶出）によって精製して、所望の生成物を得た（ 150 mg 、収率 69% ）。 $^1\text{H NMR}$ （ 400 MHz ， CDCl_3 ） δ 8.0 （d， $J = 8 \text{ Hz}$ ， 1H ）， 7.0 （d， $J = 13 \text{ Hz}$ ， 1H ）， $2.96\text{--}2.98$ （m， 1H ）， 2.44 （s， 3H ）， 1.86 （s， 3H ）。

【0572】

ステップ3。1，1，1-トリフルオロ-2-（2-フルオロ-4-メチル-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）フェニル）プロパン-2-オール

【化152】



1，1，1-トリフルオロ-2-（2-フルオロ-5-ヨード-4-メチルフェニル）プロパン-2-オール（ 122 mg 、 0.350 mmol ）、酢酸カリウム（ 103 mg 、 1.05 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）（ 134 mg 、 0.526 mmol ）、及び $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加体（ 29 mg 、 0.035 mmol ）を1，4-ジオキサン（ 2.0 mL ）中に含む混合物を脱気し、 N_2 を数回パージしてから、密封したバイアルにおいて一晩 105°C で加熱した。環境温度に冷ましたら、粗反応混合物を酢酸エチル（ 15 mL ）で希釈し、Celite（登録商標）のパッドで濾過した。無機物を酢酸エチルで十分に洗浄し、濾液を真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく

10

20

30

40

50

次のステップで直接使用した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ 8.0 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 1H), 7.0 (d, $J = 13\text{ Hz}$, 1H), 2.43 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.29 (s, 12H).

【0573】

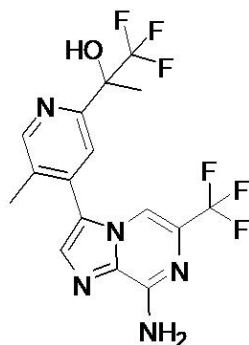
ステップ4。2-(5-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(実施例4、ステップ6; 30 mg 、 0.11 mmol)、(4-フルオロ-2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ボロン酸(40 mg 、 0.15 mmol)、炭酸カリウム(44.3 mg 、 0.320 mmol)、及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (16 mg 、 $14\text{ }\mu\text{mol}$)を1,4-ジオキサン(0.6 mL)及び水(0.06 mL)中に含む混合物を脱気し、 N_2 (ガス)を数回パージしてから、密封したバイアルにおいて 130°C で一晩にわたるマイクロ波照射によって加熱した。第2のアリコートの(4-フルオロ-2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)ボロン酸(40 mg 、 0.15 mmol)及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (8 mg 、 $7\text{ }\mu\text{mol}$)を添加し、攪拌を 130°C で1.5時間続けた。環境温度に冷ましたら、反応混合物を酢酸エチル(15 mL)で希釈し、Celite(登録商標)のパッドで濾過した。無機物を酢酸エチルで十分に洗浄し、粗生成物をCombiflashクロマトグラフィ(12 g シリカゲルカラム、 $0\sim 20\%$ のメタノール/ジクロロメタンで溶出)によって精製し、その後、C-18カラム($\text{pH}=2$ 、12分間にわたって $33\sim 51\%$ の $\text{MeCN}/0.1\%$ のTFA(水溶液)、 $60\text{ mL}/\text{分}$)における分取HPLCによる精製により、表題化合物を得た。 $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{F}_7\text{N}_4\text{O}$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ に対するLCMS: 計算値 $m/z = 423.3$; 実測値 423.3 .

【0574】

実施例54。2-(4-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

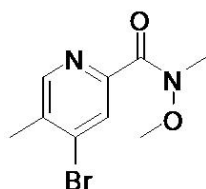
【化153】



【0575】

ステップ1。4-ブロモ-N-メトキシ-N,5-ジメチルピコリンアミド

【化154】

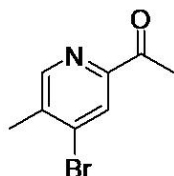


4-ブロモ-5-メチルピコリン酸(368 mg 、 1.70 mmol)、HATU(7

12 mg、1.87 mmol)、DIEA (0.59 ml、3.4 mmol)、及びN, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (199 mg、2.04 mmol) のDCE溶液 (10 ml) を、環境温度で一晩攪拌した。この粗生成物をCombiフラッシュクロマトグラフィ (40 g シリカゲルカラム、0~50% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、所望の生成物を得た (345 mg、収率78%)。C₉H₁₁BrN₂O₂ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 259.1/261.1; 実測値 259.1/261.1。

【0576】

ステップ2。1-(4-ブromo-5-メチルピリジン-2-イル)エタン-1-オン
【化155】



0℃の4-ブromo-N-メトキシ-N, 5-ジメチルピコリンアミド (345 mg、1.33 mmol) のTHF溶液 (6 ml) に、3Mの臭化メチルマグネシウム (0.6 ml、1.8 mmol) を滴加し、結果として生じた溶液を一晩攪拌しながら環境温度まで徐々に温めた。この反応混合物を0℃に冷却してから、飽和塩化アンモニウム (水溶液) でクエンチした。この反応混合物を酢酸エチル (20 ml) 及び水 (3 ml) で希釈した。層を分離し、有機層を水 (2×3 ml) で洗浄し、合わせた水相を酢酸エチル (5 ml) で抽出した。合わせた有機層をブライン (5 ml) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この粗生成物をCombiフラッシュクロマトグラフィ (40 g シリカゲルカラム、0~60% 酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、所望の生成物を得た (155 mg、収率54%)。C₈H₈BrNO (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 214.1/216.1; 実測値 214.0/216.0。

【0577】

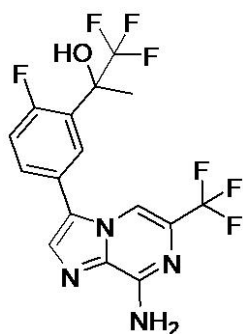
ステップ3。2-(4-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-5-メチルピリジン-2-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

実施例53ステップ2~4について記載したものに類似する手順を使用し、1-(4-ブromo-5-メチルピリジン-2-イル)エタン-1-オンをケトンの代わりに用い、表題化合物を得た。C₁₆H₁₃F₆N₅O (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 406.3; 実測値 406.1。

【0578】

実施例55。2-(5-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

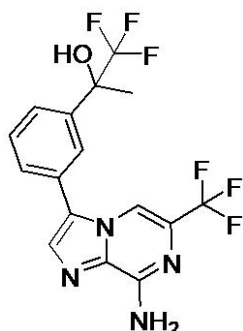
【化156】



実施例 53 ステップ 2～4 について記載したものに類似する手順を使用し、1-(5-ブロモ-2-フルオロフェニル)エタン-1-オンをケトンの代わりに用い、表題化合物を得た。 $C_{16}H_{11}F_7N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 409.3$; 実測値 409.1 .

【0579】

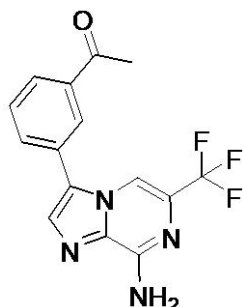
実施例 56。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール
【化157】



10

【0580】

ステップ 1。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル)エタン-1-オン
【化158】



20

30

3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン (実施例 4、ステップ 6; 50 mg、0.18 mmol)、1-(3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)エタン-1-オン (88 mg、0.36 mmol)、炭酸カリウム (74 mg、0.53 mmol)、及び $Pd(PPh_3)_4$ (25 mg、0.021 mmol) を 1,4-ジオキサン (2 mL) 及び水 (0.20 mL) 中に含む混合物を脱気し、 N_2 (ガス) を数回パージしてから、密封したバイアルにおいて $120^\circ C$ で 2 時間加熱した。環境温度に冷ましたら、反応混合物を酢酸エチル (15 mL) で希釈し、Celite (登録商標) のパッドで濾過した。無機物を酢酸エチルで十分に洗浄し、粗生成物を Combiflash クロマトグラフィ (12 g シリカゲルカラム、0～15% のメタノール/ジクロロメタンで溶出) によって精製して、所望の生成物を得た (66 mg、57 mg として処理した)。 $C_{15}H_{11}F_3N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 321.3$; 実測値 321.1 .

40

【0581】

ステップ 2。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

実施例 53 ステップ 2 に類似する手順を使用し、1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェニル)エタン-1-オンをケトンの代わりに用いた。粗反応混合物を Combiflash クロマトグラフィ

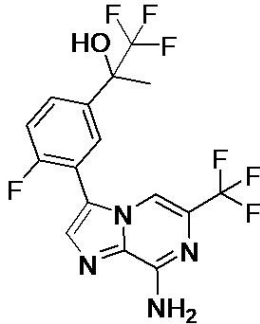
50

(12 g シリカゲルカラム、0～15%のメタノール／ジクロロメタンで溶出) によって精製し、その後、C-18カラム (pH=2、12分間にわたって30～48%のMeCN／0.1%のTFA (水溶液)、60 mL／分) における分取HPLCでの第2の精製により、所望の生成物を得た。C₁₆H₁₂F₆N₄O (M+H)⁺ に対するLCMS：計算値 m/z = 391.3；実測値 391.1。

【0582】

実施例57。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

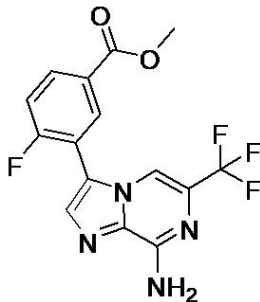
【化159】



【0583】

ステップ1。3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-フルオロ安息香酸メチル

【化160】

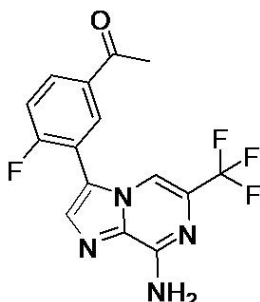


実施例56ステップ1に類似する手順を使用し、(2-フルオロ-5-(メトキシカルボニル)フェニル)ボロン酸をボロン酸の代わりに用い、所望の生成物を得た (41 mg、収率65%)。C₁₅H₁₀F₄N₄O₂ (M+H)⁺ に対するLCMS：計算値 m/z = 355.3；実測値 355.1。

【0584】

ステップ2。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-フルオロフェニル)エタン-1-オン

【化161】



0℃の3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-フルオロ安息香酸エチル(41mg、0.11mmol)及びO,N-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(11.1mg、0.114mmol)のTHF溶液(0.8mL)に、3.0Mの臭化メチルマグネシウムを含むジエチルエーテル(0.2mL、0.6mmol)を添加し、この溶液を4時間攪拌しながら環境温度まで徐々に温めた。この反応混合物を0℃に冷却してから、飽和塩化アンモニウム(水溶液)でクエンチした。この反応混合物を酢酸エチル(20mL)及び水(3mL)で希釈した。層を分離し、有機層を水(2×3mL)で洗浄し、合わせた水相を酢酸エチル(5mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この粗生成物をCombiフラッシュクロマトグラフィ(12gシリカゲルカラム、0~15%のメタノール/ジクロロメタンで溶出)によって精製して、所望の生成物を得た(24mg、収率75%)。C₁₅H₁₀F₄N₄O (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 339.3; 実測値 339.0.

【0585】

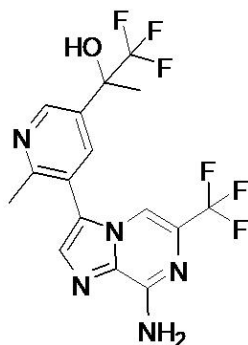
ステップ3。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-フルオロフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

実施例56、ステップ2に類似する手順を使用し、1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-フルオロフェニル)エタン-1-オンをケトンの代わりに用い、表題化合物を得た。C₁₆H₁₁F₇N₄O (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 409.3; 実測値 409.1.

【0586】

実施例58。2-(5-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-6-メチルピリジン-3-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化162】



実施例54、ステップ1~3に類似する手順を使用し、5-ブロモ-6-メチルニコチン酸を出発カルボン酸の代わりに用い、表題化合物を得た。C₁₆H₁₃F₆N₅O (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 406.3; 実測値 406.1.

【0587】

実施例59~60。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-オール(エナンチオマー1~2)

10

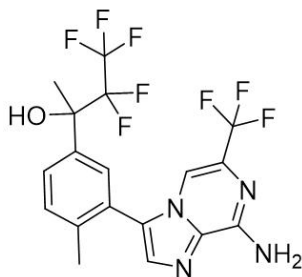
20

30

40

50

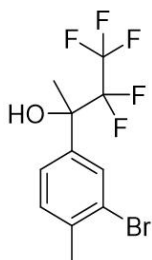
【化 1 6 3】



【0 5 8 8】

ステップ 1。2 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) - 3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロブタン - 2 - オール

【化 1 6 4】

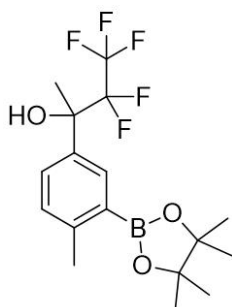


1 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) エタン - 1 - オン (0.10 g、0.47 mmol) 及び (ペンタフルオロエチル) トリメチルシラン (0.098 mL) (TCI、T3011) を 0℃ の THF (0.47 mL) 中に含む混合物に、フッ化テトラブチルアンモニウム (4 µL、4 µmol、THF 中 1.0 M) を添加した。0℃ 浴から外し、反応混合物を一晩攪拌した。この反応混合物を再び 0℃ に冷却し、追加分量のフッ化テトラブチルアンモニウム (0.47 mL、0.47 mmol、THF 中 1.0 M) を添加した。0℃ 浴から外し、反応混合物を 6 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、Et₂O (3×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (2~20% の EtOAc / ヘキサン) による精製により、表題化合物 (78 mg、50%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.37 (s, 1H), 1.78 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -77.84 (s, 3F), -121.37 (d, J = 280 Hz, 1F), -123.02 (d, J = 280 Hz, 1F).

【0 5 8 9】

ステップ 2。3, 3, 4, 4, 4 - ペンタフルオロ - 2 - (4 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) ブタン - 2 - オール

【化 1 6 5】



10

20

30

40

50

実施例 26～27、ステップ 2 に類似する実験手順に従い、2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-オールを 2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールの代わりに用い、表題化合物を合成した。 $C_{17}H_{23}BF_5O_3$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 381.2$; 実測値 381.1.

【0590】

ステップ 3. 2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-オール（ラセミ混合物）

3-ブロモ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン（実施例 4、ステップ 6; 15 mg、0.053 mmol）、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加体（8.7 mg、10.7 μ mol）、3,3,4,4,4-ペンタフルオロ-2-（4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）ブタン-2-オール（30 mg、0.080 mmol）を THF（0.90 mL）及び 1.0 M の K_2CO_3 （水溶液）（100 μ L、0.11 mmol）中に含む混合物を、 N_2 で 5 分間脱気し、次いで 80℃ で 16 時間加熱した。この反応混合物を、MeOH ですすぎながら Celite（登録商標）で濾過した。C-18 カラム（pH=10、5 分間にわたって 33～53% の MeCN / 0.1% の NH_4OH （水溶液）、60 mL / 分）における分取 HPLC での精製により、ラセミ化合物（14 mg）を得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 7.79（s, 1H），7.66（br s, 2H），7.61（m, 2H），7.53（s, 1H），7.48（d, J = 8.0 Hz, 1H），6.74（s, 1H），2.24（s, 3H），1.73（s, 3H）。¹⁹F NMR（376 MHz, DMSO- d_6 ） δ -67.17（s, 3F），-77.12（s, 3F），-120.31（d, J = 270 Hz, 1F），-122.20（d, J = 270 Hz, 1F）。 $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 455.1$; 実測値 455.1.

【0591】

ステップ 4. 2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-3,3,4,4,4-ペンタフルオロブタン-2-オール（エナンチオマー 1～2）

ステップ 3 のラセミ化合物の一部を、AM-1 カラム（10% のヘキサン / EtOH、18 mL / 分）でのキラル HPLC によって精製して、透明な残渣としての実施例 59（エナンチオマー 1; 第 1 に溶出するエナンチオマー、 t_R = 9.96 分、3.4 mg）及び透明な残渣としての実施例 60（エナンチオマー 2; 第 2 に溶出するエナンチオマー、 t_R = 15.7 分、3.5 mg）を得た。

【0592】

実施例 59（エナンチオマー 1）: $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 455.1$; 実測値 455.2.

【0593】

実施例 60（エナンチオマー 2）: $C_{18}H_{15}F_8N_4O$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS: 計算値 $m/z = 455.1$; 実測値 455.2.

【0594】

実施例 61. 1-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-2-フルオロシクロペンタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩（4 つの異性体の混合物）

10

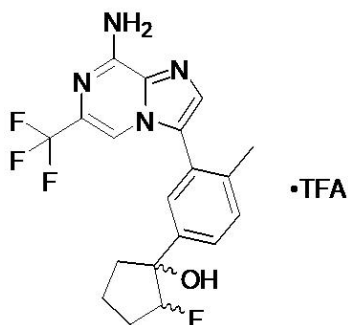
20

30

40

50

【化 1 6 6】

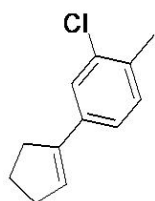


10

【0 5 9 5】

ステップ1。2-クロロ-4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチルベンゼン

【化 1 6 7】



20

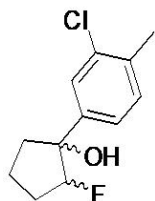
4-ブロモ-2-クロロ-1-メチルベンゼン (0.600 g、2.92 mmol、Aldrich 528889)、2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (0.680 g、3.50 mmol、Combi-Blocks、PN-2510)、 Na_2CO_3 (2.0 M 溶液、4.4 mL、8.8 mmol)、及び [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリドのジクロロメタン錯体 (162 mg、0.198 mmol) を MeCN (5 mL) 中に含む脱気した混合物を、油浴中で3時間にわたり、密封したバイアル内で110℃に加熱した。この反応物を室温に冷まし、EtOAcと水とに分配した。有機層を水、続いてブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~50%のEtOAc/ヘキサン勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した (520 mg、92%)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.42 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 7.9, 1.3$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.20 – 6.16 (m, 1H), 2.73 – 2.65 (m, 2H), 2.59 – 2.50 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.10 – 1.96 (m, 2H)。

30

【0 5 9 6】

ステップ2。1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-フルオロシクロペンタン-1-オール (4つの異性体の混合物)

【化 1 6 8】



40

2-クロロ-4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-1-メチルベンゼン (0.050 g、0.26 mmol) の MeCN 溶液 (3 mL) に、 H_2O (0.8 mL) 及び Selectfluor (登録商標) (0.110 g、0.311 mmol) を添加した。この混合物をマイクロ波にて80℃で5分間加熱した。アセトニトリルを真空中で除去

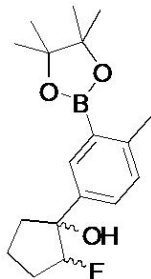
50

し、この混合物を水で希釈し、DCMで抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0～30%のEtOAc／ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物を無色油状物（0.040 g、67%）として得た。

【0597】

ステップ3。2-フルオロ-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)シクロペンタン-1-オール（4つの異性体の混合物）

【化169】



1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-フルオロシクロペンタン-1-オール（0.040 g、0.18 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（89 mg、0.350 mmol）、酢酸カリウム（57 mg、0.58 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（3.2 mg、3.5 μmol）、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル（6.7 mg、0.014 mmol）をジオキサン（1.16 mL）中に含む脱気した混合物を、密封したバイアル中で1.5時間にわたって120℃に加熱した。同一量の各試薬を添加し、加熱をさらに2時間120℃で続けた。室温に冷ましたら、反応混合物をEtOAcで希釈し、追加のEtOAcですすぎながら0.5マイクロメートルカートリッジで濾過した。この濾液を水、続いてブラインで洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用した。

【0598】

ステップ4。1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2-フルオロシクロペンタン-1-オールトリフルオロ酢酸塩（4つの異性体の混合物）

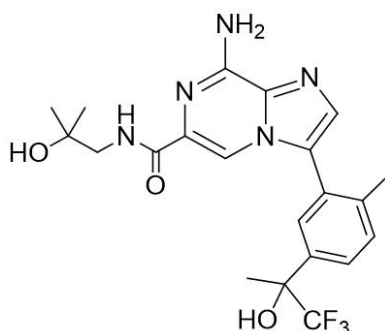
マイクロ波バイアルに、2-フルオロ-1-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)シクロペンタン-1-オール（0.056 g、0.18 mmol）、3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン（実施例4、ステップ6；0.049 g、0.18 mmol、AFFINITY、ARI-0167）、及びTHF（3 mL）を投入し、その後、 K_2CO_3 溶液（1.0 M、0.525 mL、0.525 mmol）、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加体（0.029 g、0.035 mmol）を添加した。 N_2 をスパージすることによって反応混合物を脱気し、90℃に保った油浴中で3時間加熱した。追加の3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン（実施例4、ステップ6；0.024 g、0.086 mmol）、 K_2CO_3 溶液（1.0 M、0.2 mL、0.2 mmol）、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加体（0.011 g、0.013 mmol）を添加し、反応を90℃で1時間続けた。室温に冷ましたら、反応物をCelite（登録商標）で濾過し、濾液を水とEtOAcとに分配した。有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この粗残渣をMeCN及び H_2O で希釈し、濾過し、分取HPLC-MS（pH=2）によって精製し、凍結乾燥させて、生成物をTFA塩（7 mg、7%）として得た。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{F}_4\text{N}_4\text{O}$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺に対するLCMS計算値：m

／ $z = 395.1$ ，実測値：395.1. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.76 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.77 (m, $J_{\text{H-F}} = 52.0$ Hz, 1H), 2.37 – 2.11 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 4H). $^{19}\text{F NMR}$ (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ -66.8 (s), -73.7 (s), -172.6 – -173.1 (m).

【0599】

実施例62～63. 8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド (エナンチオマー1～2)

【化170】



8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル (実施例8, 0.080 g, 0.203 mmol) のTHF溶液 (3.38 mL) を、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (0.181 g, 2.03 mmol)、続いてトリメチルアルミニウム (0.507 mL, 1.01 mmol) (トルエン中2 M) で処理し、80℃で一晩攪拌した。この反応混合物を追加のトリメチルアルミニウム (0.70 mL, 1.40 mmol) (トルエン中2 M) で処理し、80℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷まし、メタノールで希釈し、Celiteのパッドで濾過した。MeOH (2×) ですすいだ後、琥珀色の油状物になるまで濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (0～5%のMeOH/DCM) による精製により、エナンチオマーの混合物であった油状固体 (26 mg, 28%) として表題化合物を得た。このラセミ混合物を、分取キラルHPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2×250 mm, 5ミクロン]、12%のエタノール/ヘキサンで溶出、18 mL/分の流量、800 μL のエタノール中約8 mgの負荷量) によって分離した。溶出した第1のピークの滞留時間は、11.9分であった (実施例62; エナンチオマー1)。溶出した第2のピークの滞留時間は、16.1分であった (実施例63, エナンチオマー2)。

【0600】

実施例62 (エナンチオマー1): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.08 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 2.8$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3$ (M+H) $^+$ に対するLCMS: $m/z = 452.2$; 実測値: 452.1.

【0601】

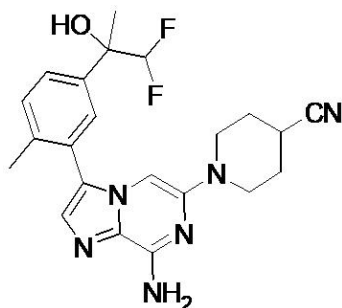
実施例63 (エナンチオマー2): $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ

8.08 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.70 (d, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.36 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.65 (s, 1H), 3.22 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.70 (s, 3H), 1.09 (s, 6H). $C_{21}H_{25}F_3N_5O_3$ (M+H)⁺に対するLCMS: $m/z = 452.2$; 実測値: 452.2.

【0602】

実施例64. 1-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

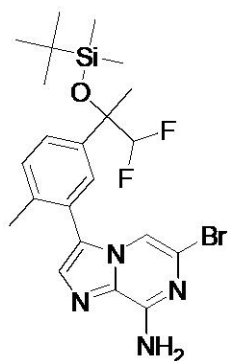
【化171】



【0603】

ステップ1. 6-ブロモ-3-(5-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン

【化172】



2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール (406mg, 1.02mmol) の無水DMF溶液 (3mL) に、2,6-ルチジン (0.59mL, 5.1mmol) 及びtert-ブチルジメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート (0.70mL, 3.0mmol) を連続的に添加し、結果として生じた溶液を、密封したバイアルにおいて60℃で4時間攪拌した。この粗反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム (水溶液) の添加によってクエンチした。この反応混合物をEtOAc (30mL) で希釈し、水 (2×4mL)、5%のLiCl (水溶液) (3×4mL)、50%のブライン/水 (2×4mL)、及びブライン (2×4mL) で連続的に洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。この粗生成物をCombiflashクロマトグラフィ (40gシリカゲルカラム、0~60%酢酸エチル/ヘキサンで溶出) によって精製して、表題化合物を得た。 $C_{22}H_{30}BrF_2N_4OSi$ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 $m/z = 511.1$, 513.1; 実測値 511.1, 513.1.

【0604】

10

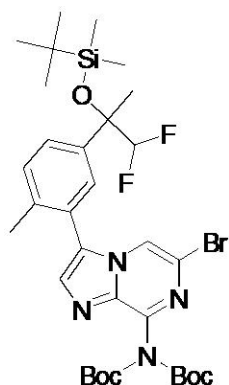
20

30

40

50

ステップ2。ジ-tert-ブチル(6-ブロモ-3-(5-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメート
【化173】



6-ブロモ-3-(5-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン(523mg、1.02mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート(0.71mL、3.1mmol)、及びDMAP(18mg、0.15mmol)のDCM溶液(4mL)を、環境温度で一晩攪拌した。第2のアリコートのジ-tert-ブチルジカーボネート(300μL、1.3mmol)及びDMAP(9mg、0.07mmol)を添加し、攪拌を5時間続けた。この粗生成物をCombiフラッシュクロマトグラフィ(40gシリカゲルカラム、0~40%の酢酸エチル/ヘキサンで溶出)によって精製して、表題化合物を得た。 $C_{27}H_{38}BrF_2N_4O_3Si$ (M-Boc+2H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 611.2, 613.2; 実測値 611.3, 613.3.

【0605】

ステップ3。1-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル

ジ-tert-ブチル(6-ブロモ-3-(5-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-イル)カルバメート(19mg、0.031mmol)、ピペリジン-4-カルボニトリル(10. mg、0.093mmol)、ナトリウムtert-ブトキシド(11.9mg、0.124mmol)、及びtBuXPhos PdG3 (Aldrich、76229、CAS [1142811-12-8]) (3.7mg、4.7μmol)をジオキサン(0.57mL)中に含む混合物を脱気し、N₂を数回パージしてから、密封したバイアルにおいて100℃で一晩加熱した。環境温度に冷ましたら、粗反応混合物を酢酸エチル(15mL)で希釈し、celiteのパッドで濾過し、この濾液を真空中で濃縮した。残渣をDCM(2mL)に溶解させ、TFA(1mL)で処理し、環境温度で1時間攪拌した。揮発性物質を真空中で除去し、この粗生成物をMeOHに再溶解させ、C-18カラム(pH2、12分間にわたって10~28%のMeCN/0.1%のTFA(水溶液)、60mL/分)における分取HPLCによって精製して、表題化合物を得た。 $C_{22}H_{25}F_2N_6O$ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 427.2; 実測値 427.3.

【0606】

実施例65。1-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)ピペリジン-4-オール

10

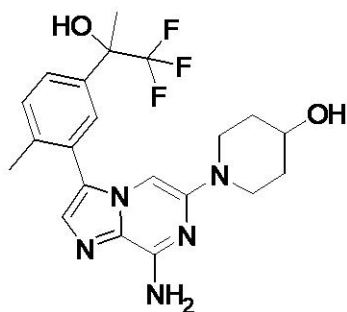
20

30

40

50

【化 1 7 4】



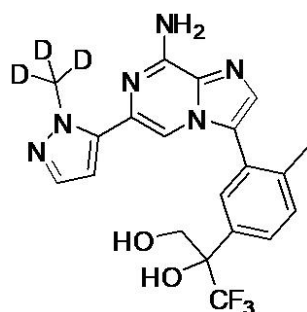
10

ステップ 1 における出発物質が 2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - ブロモイミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1 , 1 , 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オールであり、ステップ 3 におけるアミンがピペリジン - 4 - オールであったことを除いては、実施例 6 4 に上述したものに類似する手順を使用した。C₂₁H₂₅F₃N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS : 計算値 m/z = 436.2 ; 実測値 436.3.

【0 6 0 7】

実施例 6 6。2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (1 - (メチル - d 3) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 , 2 - ジオール (異性体 1)

【化 1 7 5】

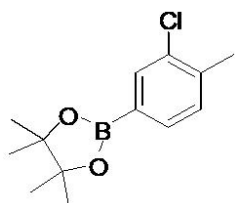


20

【0 6 0 8】

ステップ 1。2 - (3 - クロロ - 4 - メチルフェニル) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン

【化 1 7 6】



30

4 - ブロモ - 2 - クロロ - 1 - メチルベンゼン (12.0 g、58.4 mmol、Aldrich)、KOAc (17.2 g、175 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (16.3 g、64.2 mmol)、及び PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加体 (2.39 g、2.92 mmol) をジオキサン (120 mL) 中に含む脱気した混合物を、5 時間にわたって 80 °C に加熱した。室温に冷ましたら、反応混合物を EtOAc で希釈し、濾過し、濃縮した。この生成物を、0 ~ 5 % の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、生成物をオフホワイトの固体 (12.2 g、82 %) として得た。C₁₃H₁₉BClO₂ (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値 : m/z = 253.1, 実測値 : 253.0.

40

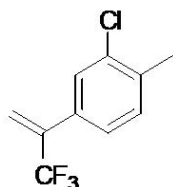
【0 6 0 9】

ステップ 2。2 - クロロ - 1 - メチル - 4 - (3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパー 1 -

50

エン-2-イル) ベンゼン

【化177】

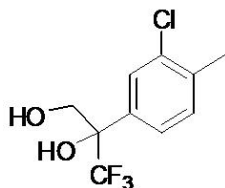


2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(12.2g、48.1mmol)、2-ブromo-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン(11.8g、67.4mmol、Aldrich)、K₂CO₃(水中1.0M、144mL、144mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(1.69g、2.41mmol)をTHF(300mL)中に含む混合物を、還流冷却器を取り付けた1L丸底フラスコ内で5時間にわたり、N₂下で65℃に加熱した。室温に冷ましたら、反応混合物をEtOAcと水とに分配した。有機層を水、続いてブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、100%のヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、生成物を淡黄色油状物(9.75g、92%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.47(s, 1H), 7.27(s, 2H), 5.98(q, J = 1.3 Hz, 1H), 5.79(q, J = 1.5 Hz, 1H), 2.42(s, 3H); ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -64.93(s).

【0610】

ステップ3. 2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール

【化178】



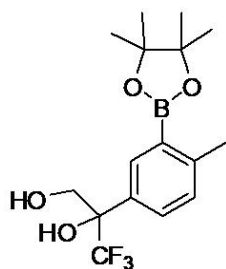
2-クロロ-1-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル)ベンゼン(8.10g、36.7mmol)をアセトン(75mL)及び水(75mL)に含む溶液に、NMO(5.59g、47.7mmol)及びOsO₄(水中4%、14.0mL、2.20mmol)を添加した。この混合物を室温で一晩攪拌し、次いで濾過し、真空中で濃縮して、アセトンを除去した。水性混合物を3回分量のEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~50%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した(7.02g、75%)。C₁₀H₁₁ClF₃O₂(M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 255.0, 実測値: 255.0. ¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.61-7.57(m, 1H), 7.37-7.33(m, 1H), 7.29(d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.30(dd, J = 11.9, 5.8 Hz, 1H), 3.87(dd, J = 10.6, 7.2 Hz, 1H), 3.73(s, 1H), 2.41(s, 3H), 1.92(t, J = 6.6 Hz, 1H); ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -77.25(s).

【0611】

ステップ4. 3,3,3-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-1,2

ージオール

【化179】

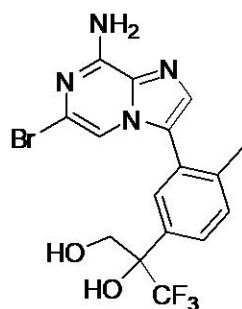


2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (1.00 g、3.93 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.99 g、11.8 mmol)、KOAc (2.31 g、23.6 mmol)、Pd₂(dba)₃ (0.180 g、0.196 mmol)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル (0.374 g、0.785 mmol) をジオキサン (40 mL) 中に含む脱気した混合物を、密封したバイアル中で1.5時間にわたって120℃に加熱した。室温に冷ましたら、反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite (登録商標) で濾過し、濃縮した。この生成物を、0~40%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した (1.16 g、85%)。

【0612】

ステップ5。2-(3-(8-アミノ-6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール

【化180】



6-プロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン (480. mg、1.42 mmol、実施例28、ステップ1から)、3,3,3-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-1,2-ジオール (490. mg、1.42 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (98 mg、0.085 mmol) をエタノール (10 mL) 及びNa₂CO₃ (水中2.0 M、1.77 mL、3.54 mmol) 中に含む脱気した混合物を、マイクロ波反応器にて35分間にわたり130℃に加熱した。室温に冷ましたら、混合物をEtOAcで希釈し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~8%のMeOH/DCMの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、生成物を淡黄色固体 (0.37 g、61%) として得た。C₁₆H₁₅BrF₃N₄O₂ (M+H)⁺ に対するLCMS計算値：m/z = 431.0, 実測値：431.0; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.40 - 4.33 (m, 1H), 4.06 (s, 1H), 4.01 - 3.93 (m, 1H), 2.23 (s, 3H)。

【0613】

エナンチオマーを、キラルHPLC (Phenomenex Lux Amylose-1, 21.2×250mm, 5μM、負荷量: 300μLのEtOH中22.5mg、20mL/分において30%のEtOH/ヘキサンで溶出) によって分離した。ピーク1 滞留時間: 12.0分、ピーク2 滞留時間: 13.6分。ピーク1をステップ6において使用した。

【0614】

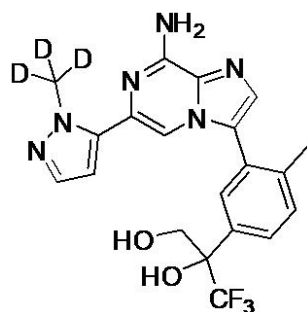
ステップ6。2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (異性体1)

2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (50.0mg、0.116mmol、ステップ5のピーク1)、1-(メチル-d3)-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)-1H-ピラゾール (73mg、0.35mmol、Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 55(13), 467-469; 2012に見出される手順に従って調製した)、及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体 (19mg、0.023mmol)をTHF (1.0mL)及びK₂CO₃ (1.0M、0.29mL、0.29mmol)中に含む脱気した混合物を、2時間にわたって95℃に加熱した。この生成物を、0~8%のMeOH/DCMの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。生成物を含有する画分をプールし、溶媒を真空中で除去した。この残渣をMeCN/H₂Oの混合物に溶解させ、凍結させ、凍結乾燥させて、生成物をオフホワイトの固体 (39mg、69%)として得た。C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 436.2, 実測値: 436.1. ¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.71 (s, 1H), 7.66-7.60 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 2H), 6.53 (s, 1H), 6.41 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 5.19 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.5, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H). ¹⁹F NMR (471 MHz, DMSO-d₆) δ -75.72 (s).

【0615】

実施例67。2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩 (異性体2)

【化181】



実施例66、ステップ6の手順に従い、実施例66、ステップ5のピーク2を使用して、表題化合物を調製した。この生成物をLC-MS (pH=2)によって精製した。C₂₀H₁₇D₃F₃N₆O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 436.2, 実測値: 436.2. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81 (

s, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 3.97 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.27 (s, 3H); ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -74.71 (s), -75.72 (s).

【0616】

実施例68。

実施例66の手順に従い、ステップ6において、ステップ5のピーク1、及び2-メチル-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)オキサゾール (Ark Pharm) を使用して、表4の化合物を調製した。

表4。

【表4】



実施例 番号	名称	R	LCMS [M+H] ⁺	NMRスペクトル
68	2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (単一エナンチオマー調製物)		434.1	^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7.67 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.30 (br s, 2H), 7.27 (s, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.20 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.98 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.91 (dd, J = 11.6, 5.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.23 (s, 3H); ^{19}F NMR (470 MHz, DMSO- d_6) δ -75.81 (s)

【0617】

実施例69～71。

実施例66の手順に従い、ステップ6において、ステップ5のラセミ混合物及び適切に置換されたボロン酸エステルまたはボロン酸を使用して、表5の実施例69～71を調製した。この生成物を、分取LC-MS (pH=2) によって精製した。

表5。

10

20

30

40

50

【表 5 - 1】



実施例 番号	名称	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
69	2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)		433.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.13 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.26 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.41 (s), -75.67 (s)
70	2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩(ラセミ混合物)		450.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.27 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.81 (s), -75.68 (s)

10

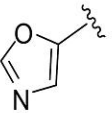
20

30

40

50

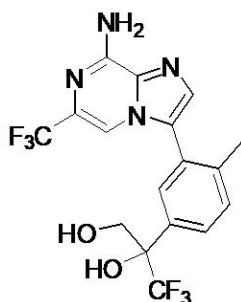
【表 5 - 2】

実施例 番号	名称	R	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
71	2-(3-(8-アミノ-6-(オキサゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオールトリフルオロ酢酸塩 (ラセミ混合物)		420.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.38 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 8.1, 1.3 Hz, 1H), 7.66 – 7.63 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 3.98 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ¹⁹ F NMR (376 MHz, DMSO-d ₆) δ -74.63 (s), -75.77 (s)

【0618】

実施例 72～73。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (異性体 1～2)

【化 182】



3,3,3-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-1,2-ジオール (1.00 g、2.89 mmol、実施例 66、ステップ 4 から)、3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン (0.812 g、2.89 mmol、実施例 4、ステップ 6 から)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (0.472 g、0.578 mmol) を THF (30 mL) 及び K₂CO₃ (1.0 M、8.67 mL、8.67 mmol) 中に含む脱気した混合物を、密封したバイアル中で 5 時間にわたって 90℃ に加熱した。室温に冷ましたら、混合物を EtOAc と水とに分配した。水層を、さらに 2 回分量の EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ 乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0～8% の MeOH / DCM の勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製した。

【0619】

エナンチオマーを、キラル HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1, 21.2 × 250 mm、5 μM、負荷量：1.8 mL 中 54 mg、30 分間にわたり

20 mL／分において15%のEtOH／ヘキサンで溶出)によって分離した。ピーク1 滞留時間：16.0分、ピーク2 滞留時間：21.9分。

【0620】

ピーク1 (実施例72)：(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール、異性体1)：(0.20g、34%)。C₁₇H₁₅F₆N₄O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 421.1, 実測値：421.1。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.61 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.54 (s, 1H), 5.17 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 3.90 (dd, J = 11.6, 5.8 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H); ¹⁹F NMR (565 MHz, DMSO-d₆) δ -66.89 (s), -75.89 (s)。

10

【0621】

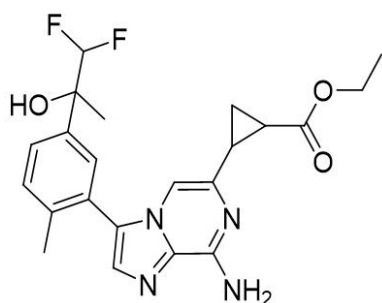
ピーク2 (実施例73)：(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール、異性体2)：C₁₇H₁₅F₆N₄O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 421.1, 実測値：421.1。

20

【0622】

実施例74～75。2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルトリフルオロ酢酸塩 (異性体1及び2)

【化183】

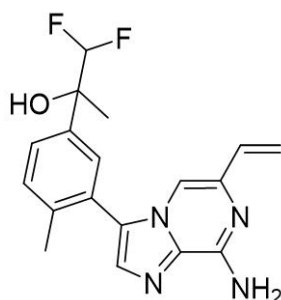


30

【0623】

ステップ1。2-(3-(8-アミノ-6-ビニルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【化184】



40

マイクロ波バイアルに、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

50

ル（異性体1）（0.20 g、0.50 mmol）（実施例29、ステップ3から）、ビニルトリフルオロホウ酸カリウム、（0.19 g、1.4 mmol）、及びジクロロ[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）、ジクロロメタン付加体（82 mg、0.10 mmol）を投入した。THF（8.1 mL）及び1.0 Mの K_2CO_3 （1.4 mL、1.4 mmol）を添加した。この反応混合物を N_2 で5分間脱気し、次いで80℃で4時間加熱した。加熱を中止し、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物をEtOAc（20 mL）で希釈し、50%の飽和NaCl（20 mL）及びブライン（20 mL）で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（12～100%のEtOAc/DCM）による精製により、表題化合物を赤褐色固体（0.16 g、92%）として得た。 ^1H NMR（400 MHz, $CDCl_3$ ） δ 7.55（dd, J = 8.0, 2.1 Hz, 1H）, 7.50（見かけのs, 2H）, 7.41（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 7.07（s, 1H）, 6.46（dd, J = 17, 11 Hz, 1H）, 6.14（dd, J = 17, 1.8 Hz, 1H）, 5.73（t, J = 57 Hz, 1H）, 5.56（br s, 2H）, 5.31（dd, J = 11, 1.8 Hz, 1H）, 2.55（br s, 1H）, 2.19（s, 3H）, 1.69（t, J = 1.5 Hz, 3H）。 ^{19}F NMR（376 MHz, $CDCl_3$ ） δ -129.3（dd, J = 280, 56 Hz）, -130.3（dd, J = 280, 57 Hz）。 $C_{18}H_{19}F_2N_4O$ （ $M+H$ ） $^+$ に対するLCMS：計算値 m/z = 345.1；実測値 345.1。

【0624】

ステップ2。2-（8-アミノ-3-（5-（1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル）シクロプロパン-1-カルボン酸エチルトリフルオロ酢酸塩（異性体1及び2）

2つの反応物を次のように並行して調製した：20 mLのマイクロ波バイアル中の2-（3-（8-アミノ-6-ビニルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール（75 mg、0.22 mmol）のトルエン溶液（1.4 mL）に、ジアゾ酢酸エチル（230 μ L、2.2 mmol）のトルエン溶液（7.0 mL）をゆっくりと添加した。この反応混合物を100℃で2.5日間加熱した。この反応混合物を0℃に冷却し、2-プロパノール（1.7 mL、22 mmol）を添加した。室温に温めた後、2つの反応混合物を合わせ、真空中で濃縮し、圧力を40 mbar超に保った。C-18カラム（pH=2、5分間にわたって28～38%のMeCN/0.1%のTFA（水溶液）、60 mL/分）における分取HPLCによる精製により、黄色残渣としての実施例74（異性体1；第1に溶出、 t_R =3.7分、39 mg、33%）、及びオフホワイトの固体と黄色油状物との混合物としての実施例75（異性体2；第2に溶出、 t_R =4.5分、76 mg、64%）を得た。

【0625】

実施例74（異性体1）： $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ （ $M+H$ ） $^+$ に対するLCMS：計算値 m/z = 431.2；実測値 431.1。

【0626】

実施例75（異性体2）： $C_{22}H_{25}F_2N_4O_3$ （ $M+H$ ） $^+$ に対するLCMS：計算値 m/z = 431.2；実測値 431.1。

【0627】

実施例76。2-（8-アミノ-3-（5-（1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-2-メチルフェニル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル）-N-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド

10

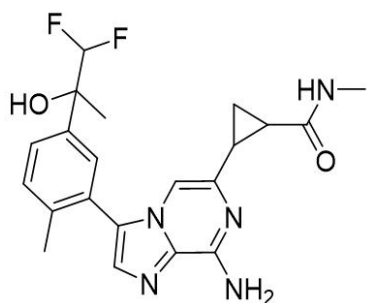
20

30

40

50

【化 1 8 5】

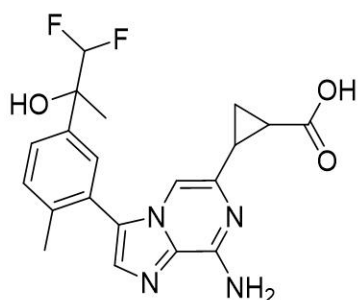


10

【 0 6 2 8 】

ステップ1。2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸

【化 1 8 6】



20

2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルトリフルオロ酢酸塩(8.1mg、0.015mmol;実施例74~75、ステップ2からの異性体2)の2:1 THF/MeOH溶液(220μL)に、2.0MのNaOH(74μL、0.15mmol)を添加した。この反応混合物を室温で2時間攪拌した。0℃に冷却したら、0.5MのHCl(330μL、0.16mmol)をゆっくりと添加した。この混合物をCHCl₃(3×0.5mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄のプラグで濾過し、合わせ、濃縮して、表題化合物を黄色残渣(6.6mg)として得た。C₂₀H₂₁F₂N₄O₃ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 403.2; 実測値 403.1.

【 0 6 2 9 】

ステップ2。2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-N-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド

メチルアミン (20 μ L、0.05 mmol、THF 中 2.0 M)、2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ [1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸 (6 mg、0.02 mmol)、及び N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスフェート (8 mg、0.02 mmol) を DMF (400 μ L) 中に含む混合物に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5 μ L、0.03 mmol) を滴加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を MeOH で希釈し、C-18 カラム (pH=10、5 分間にわたって 27~41% の MeCN / 0.1% の NH₄OH (水溶液)、60 mL / 分) における分取 HPLC によって精製して、表題化合物を白色固体 (2.3 mg、37%) とし

50

て得た。 $C_{21}H_{24}F_2N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対する LCMS : 計算値 $m/z = 416.2$; 実測値 416.3 .

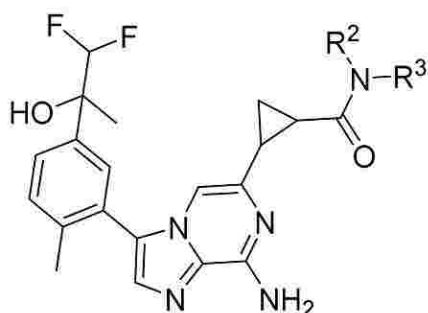
【0630】

実施例 77 ~ 78。

実施例 76、ステップ 2 の手順に類似する手順に従い、1-メチルピペラジン（実施例 77）または 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール（実施例 78）をメチルアミンの代わりに用い、実施例 77 ~ 78 を合成した。データを表 6 に列挙する。

表 6。

【表 6】



実施 例 番号	名称	$-NR^2R^3$	LCMS [$M+H$] ⁺
77	(2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロピル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノントリフルオロ酢酸塩		485.2
78	2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-N-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)シクロプロパン-1-カルボキサミド		474.2

【0631】

実施例 79。2-(3-(8-アミノ-6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール（異性体 2）

10

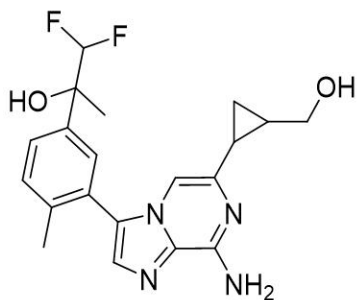
20

30

40

50

【化 1 8 7】



10

0℃の2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルトリフルオロ酢酸塩(2.6mg、4.8μmol；実施例74～75、ステップ2の異性体2)のTHF溶液(0.25mL)に、水素化アルミニウムリチウム(9.6μL、9.6μmol、THF中1.0M)を添加した。この反応混合物を室温に温め、1.5時間攪拌した。この反応混合物を0℃に冷却し、1.0MのNaOH(50μL)、続いてNa₂SO₄の添加により、反応物をクエンチした。5分間攪拌し、室温に温めたら、結果として生じたスラリーをMeOHで希釈し、Celiteのプラグで濾過した。(pH=2、5分間にわたって18～38%のMeCN／0.1%のTFA(水溶液)、60mL／分)による精製により、白色固体(2.1mg)を得た。この物質をEtOAcに溶解させ、1MのNaOHの添加によって中和した。25分間攪拌した後、有機層を除去し、水層をEtOAc(2×)で抽出した。有機層をNa₂SO₄のプラグで濾過し、合わせ、濃縮して、表題化合物を透明な残渣(1.2mg、65%)として得た。C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ (M+H)⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 389.2；実測値 389.2。

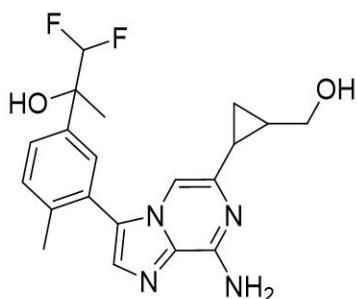
20

【0 6 3 2】

実施例80。2-(3-(8-アミノ-6-(2-(ヒドロキシメチル)シクロプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(異性体1)

30

【化 1 8 8】



40

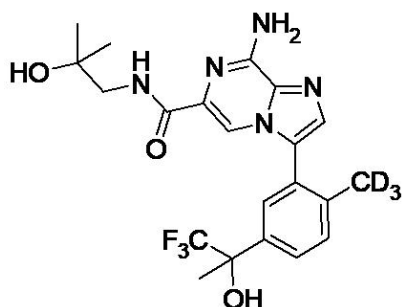
実施例79に類似する実験手順に従い、2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルトリフルオロ酢酸塩(実施例74～75、ステップ2の異性体1)を、2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチルトリフルオロ酢酸塩(実施例74～75、ステップ2の異性体2)の代わりに用い、表題化合物を合成した。C₂₀H₂₃F₂N₄O₂ (M+H)⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 389.2；実測値 389.3。

50

【0633】

実施例 81。8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド

【化189】

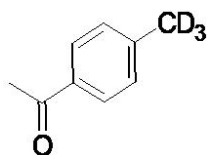


10

【0634】

ステップ1。1-(4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-オン

【化190】



20

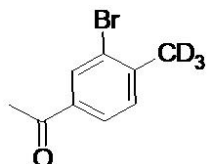
(4-アセチルフェニル)ボロン酸(1.00g、6.10mmol) [Aldrich、470821]、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(0.108g、0.152mmol)、及びフッ化セシウム(3.24g、21.4mmol)をDMF(10.2mL)及び水(2.03mL)に含む溶液を、窒素で10分間脱気し、ヨードメタン-d₃(1.44mL、23.2mmol)で処理し、45℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷まし、水及び酢酸エチルで希釈した。水層を分離し、酢酸エチル(2×)で抽出した。合わせた有機抽出物を水及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して(60~70トル、25℃浴)、所望の生成物(546mg、65.3%)を黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.86(d, J=8.0Hz, 2H), 7.26(d, J=8.0Hz, 2H), 2.58(s, 3H)。C₉H₈D₃O(M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 138.1; 実測値: 138.1。

30

【0635】

ステップ2。1-(3-ブロモ-4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-オン

【化191】



40

塩化アルミニウム(13.6g、102mmol)をジクロロメタン(24mL)に含む懸濁液を、5分間にわたってシリンジによる1-(4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-オン(6.35g、46.3mmol)の滴下で処理した。シリンジ内の残留物質をジクロロメタン(7.0mL)ですすぎ、反応混合物に滴加した。初期発熱後、反応混合物を3分間にわたって室温に冷まし、35℃で5分間攪拌し、5分間にわたる臭素(2.38mL、46.3mmol)の滴下で処理した。この反応混合物を25分間攪拌し、次いで、ジクロロメタン(50mL)、1NのHCl(100mL)、及び氷の混合

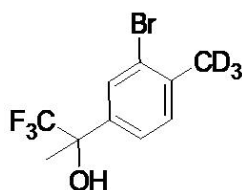
50

物にゆっくりと添加した。残留した反応混合物を、追加のジクロロメタンを加えたジクロロメタン／HCl／氷混合物にすぎ入れた。この混合物を室温（rt）に温め、層を分離した。水層をジクロロメタン（2×75 mL）で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄した。炭酸水素ナトリウム及びブライン洗浄液は生成物を含み、これらを合わせ、1 MのHClで酸性化し、ジクロロメタン（2×50 mL）で抽出した。有機層を全て合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、黄色油状物になるまで濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン（0%～15%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（9.08 g、90.8%）を淡黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 8.11（d, J = 1.8 Hz, 1H）, 7.79（dd, J = 7.9, 1.8 Hz, 1H）, 7.32（d, J = 7.9 Hz, 1H）, 2.57（s, 3H）。C₉H₇D₃BrO（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 216.0, 218.0；実測値：216.0, 218.0。

【0636】

ステップ3。2-（3-ブromo-4-（メチル-d₃）フェニル）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化192】

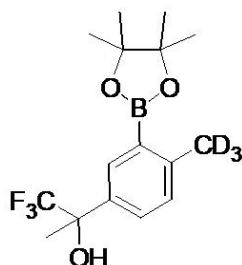


実施例1、ステップ1の手順に従い、1-（3-ブromo-4-（メチル-d₃）フェニル）エタン-1-オンを出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ 7.79 – 7.72（m, 1H）, 7.48 – 7.35（m, 1H）, 7.24（s, 1H）, 2.41（br s, 1H）, 1.76（s, 3H）。

【0637】

ステップ4。1,1,1-トリフルオロ-2-（4-（メチル-d₃）-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン-2-オール

【化193】



ビス（ピナコラト）ジボロン（12.8 g、50.2 mmol）及び酢酸カリウム（8.63 mL、138 mmol）をジオキサン（24 mL）に含む懸濁液を、2-（3-ブromo-4-（メチル-d₃）フェニル）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール（13.3 g、41.8 mmol）で処理した。残留した2-（3-ブromo-4-（メチル-d₃）フェニル）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールをジオキサン（106 mL）ですすぎ、窒素で10分間脱気した反応混合物に添加した。この反応混合物をビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）ジクロリド（1.16 g、1.67 mmol）で処理し、窒素でさらに10分間脱気し、100℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷まし、窒素で5分間脱気し、追加のビス（トリフェニルホスフィン

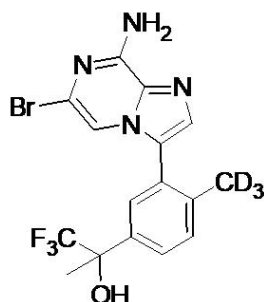
）パラジウム（II）ジクロリド（1.16 g、1.67 mmol）で処理し、窒素でさらに5分間脱気し、100℃で4時間攪拌した。この反応混合物をCeliteで濾過し、THF及び酢酸エチルですすいだ。この濾液を、1：1の水／ブライン（300 mL）で洗浄した。水層を酢酸エチルで再抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、褐色油状物になるまで濃縮した。MTBE／ヘキサン（0%～20%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（14.4 g、84.7%）を淡黄色油状物として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.93（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 7.55 – 7.45（m, 1H）, 7.19（d, J = 8.1 Hz, 1H）, 2.43（br s, 1H）, 1.77（s, 3H）, 1.34（s, 12H）。C₁₆H₂₀D₃BF₃O₃（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 334.2；実測値：334.3。

10

【0638】

ステップ5。2-（3-（8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-（メチル-d₃）フェニル）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール（ラセミ混合物）

【化194】



20

1,1,1-トリフルオロ-2-（4-（メチル-d₃）-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン-2-オール（14.5 g、35.6 mmol）のジオキサン溶液（178 mL）を、6-ブロモ-3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン（12.1 g、35.6 mmol）で処理し、窒素で5分間脱気し、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加体（5.81 g、7.11 mmol）で処理し、窒素でさらに5分間脱気した。この反応混合物を、1.0 M炭酸カリウム水溶液（107 mL、107 mmol）で処理し、窒素で5分間脱気し、80℃で一晩攪拌した。この反応混合物を室温に冷まし、Celiteで濾過した。Celiteを酢酸エチル及び水ですすいだ。この濾液を水（150 mL）で希釈し、酢酸エチル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、暗色油状物になるまで濃縮した。メタノール／ジクロロメタン（0%～5%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製、及び酢酸エチル／ヘキサン（0%～100%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる再精製により、所望の生成物（13.8 g、92.8%）を得た。C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 418.1, 420.1；実測値：418.0, 420.0。

30

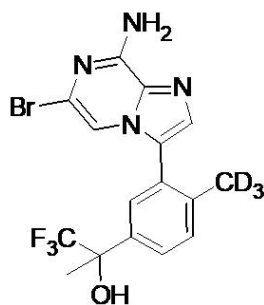
40

【0639】

ステップ6。2-（3-（8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-（メチル-d₃）フェニル）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールの第2に溶出するエナンチオマー

50

【化 1 9 5】



2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールを、分取キラルHPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm、5ミクロン]、20%のエタノール/ヘキサンで溶出、20mL/分の流量、4mLのエタノール中約200mgの負荷量)によって分離した。溶出した第1のピークの滞留時間は、9.6分であった。溶出した第2のピークの滞留時間は、14.6分であった。

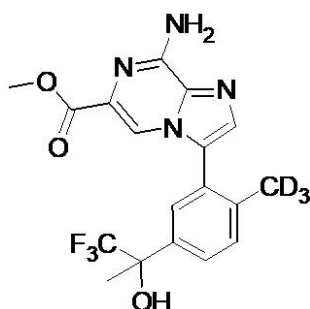
【0640】

ピーク2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.66 – 7.59 (m, 2H), 7.59 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 1.71 (s, 3H). C₁₆H₁₂D₃BrF₃N₄O (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 418.1, 420.1; 実測値: 418.0, 420.0.

【0641】

ステップ7。8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル(単一エナンチオマー調製物)

【化 1 9 6】



実施例8、ステップ5の手順に従い、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(ステップ6のピーク2)を出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₈H₁₅D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 398.1; 実測値: 398.3.

【0642】

ステップ8。8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸(単一エナンチオマー調製物)

10

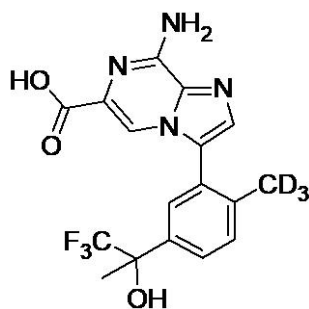
20

30

40

50

【化 1 9 7】



8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル(4.49 g、11.3 mmol)(ステップ7の単一エナンチオマー)のメタノール溶液(113 mL)を、1.0 Mの水酸化ナトリウム(56.5 mL、56.5 mmol)で処理し、室温で撹拌した。この反応混合物を濃縮してメタノールを除去し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL、次いで20 mL)で抽出した。合わせた酢酸エチル層を、追加の1.0 Mの水酸化ナトリウム(3×20 mL)で抽出した。合わせた塩基性水層を、クエン酸(7.6 g)でpH約5に調整した。水層をジクロロメタン(2×150 mL)で抽出した。水層をブラインで希釈し、酢酸エチル(150 mL)で抽出した。合わせた有機層を濃縮して、所望の生成物(4.06 g、93.8%)を黄褐色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.76(s, 1H), 7.71(s, 1H), 7.65(dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.59(d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.30(br s, 2H), 6.66(s, 1H), 1.71(s, 3H). C₁₇H₁₃D₃F₃N₄O₃ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 384.1; 実測値: 384.2.

【0643】

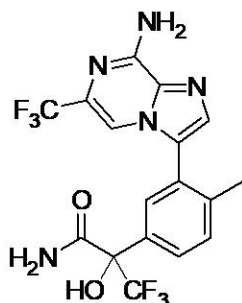
ステップ9. 8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド

8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸(4.06 g、10.6 mmol)(ステップ8の単一エナンチオマー)のDMF溶液(106 mL)を、1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール(1.44 g、16.2 mmol)[Ark Pharm、AK-37803]及びHATU(6.16 g、16.2 mmol)で処理し、15分間撹拌し、トリエチルアミン(4.43 mL、31.8 mmol)で処理し、室温で3.5時間撹拌した。反応混合物を水(500 mL)及びブライン(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3×150 mL)で抽出した。合わせた有機物を、飽和塩化アンモニウム(150 mL)、11%の炭酸ナトリウム(150 mL)、及びブライン(100 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、琥珀色の油状物になるまで濃縮した。メタノール/ジクロロメタン(0%~5%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(4.28 g、89.0%)を泡状物として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14-8.05(m, 1H), 7.74-7.69(m, 2H), 7.66(d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.62-7.54(m, 1H), 7.50(dd, J = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.38(s, 2H), 6.67(s, 1H), 4.67(s, 1H), 3.23(d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.71(s, 3H), 1.10(s, 6H). C₂₁H₂₂D₃F₃N₅O₃ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 455.2; 実測値: 455.2.

【0644】

実施例 82。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

【化198】

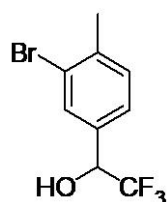


10

【0645】

ステップ1。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール

【化199】



20

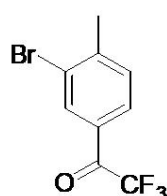
3-ブロモ-4-メチルベンズアルデヒド (6.51 g、32.7 mmol) [Aldrich、565334] のテトラヒドロフラン溶液 (65.4 mL) を 0℃ に冷却し、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (6.28 mL、42.5 mmol) で処理した。この黄色混合物を、1.0 M のフッ化テトラブチルアンモニウムを含む 0℃ のテトラヒドロフラン (0.654 mL、0.654 mmol) で処理し、0℃ で数分間攪拌した。氷浴から外し、結果として生じた反応混合物を 1.5 時間攪拌した。この反応混合物を再び 0℃ に冷却し、水 (6.48 mL、360 mmol) 及び 1.0 M のフッ化テトラブチルアンモニウムを含むテトラヒドロフラン (6.54 mL、6.54 mmol) で処理した。氷浴から外し、反応混合物を環境温度で 30 分間攪拌した。この黄色の反応混合物をブライン (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム (100 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色油状物を得た。メチル tert-ブチルエーテル (MTBE) / ヘキサン (0% ~ 50%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (8.42 g、95.7%) を黄色油状物として得た。C₉H₇BrF₃ (M-OH)⁺ に対する LCMS: m/z = 251.0, 253.0; 実測値: 250.9, 252.8.

30

【0646】

ステップ2。1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン

【化200】



40

1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オ

50

ール (8.41 g、31.3 mmol) を 0℃ のジクロロメタン (125 mL) 中に含む混合物を、Desse-Martin ペリオジナン (19.9 g、46.9 mmol) で処理し、室温で 2.5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮して (30℃ に設定した水浴を用いる回転蒸発により) 油状固体にし、これをジエチルエーテル (200 mL) で希釈すると、さらに固体が沈殿した。この混合物を Celite (登録商標) で濾過し、Celite (登録商標) を追加のジエチルエーテル (200 mL) ですすいだ。この濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (3 × 200 mL) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、油状固体を得た。この油状固体をジエチルエーテル (150 mL) と水 (100 mL) とに分配した。有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (2 × 75 mL) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物 (7.93 g、95.0%) を油状物として得て、これをさらに精製することなく使用した。C₉H₇BrF₃O (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 267.0, 269.0; 実測値: 267.1, 268.9.

【0647】

ステップ 3. 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパニトリル

【化201】

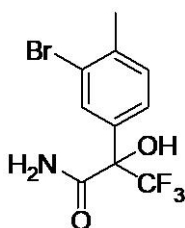


1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (7.92 g、29.7 mmol) のジクロロメタン溶液 (29.7 mL) を、シアン化トリメチルシリル (8.70 mL、65.2 mmol)、シアン化カリウム (0.290 g、4.45 mmol)、及び 18-crown-6 (0.290 g、1.10 mmol) で処理し、1 時間撹拌した。この反応物を、18-crown-6 の添加後の発熱のため、氷浴で冷却した。反応混合物を濃縮し (28℃ に設定した水浴を用いる回転蒸発により)、さび色の固体を得た。この固体を THF (29.6 mL) に溶解させ、0℃ に冷却し、1.8 M の HCl (10.9 mL、19.6 mmol) で処理し、室温 (rt) で 1.5 時間撹拌した。反応混合物を水 (75 mL) で希釈し、ジエチルエーテル (3 × 75 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。ヘキサンからの再濃縮により、所望の生成物 (8.70 g、99.8%) を橙色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。C₉H₇BrF₃O (M-CN)⁺ に対する LCMS: m/z = 267.0, 269.0; 実測値: 266.9, 269.0.

【0648】

ステップ 4. 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパニアミド (第 2 に溶出するエナンチオマー)

【化202】



0℃ の 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパニトリル (8.70 g、29.6 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液

(59.2 mL) を、氷浴で予め冷却した濃 HCl (9.00 mL、108 mmol) で処理した。0℃で攪拌しながら、反応混合物に HCl ガスを 45 分間バブリングした。冷却浴から外し、反応混合物を室温で 61 時間攪拌した。反応混合物に窒素を 10 分間バブリングして HCl の一部を除去し、0℃に冷却し、ブライン (200 mL)、水 (50 mL)、及び酢酸エチル (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、水層を水 (100 mL) で希釈し、残留固体を溶解させた。水層を酢酸エチル (100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、褐色油状物を得た。MTBE/ヘキサン (0%~60%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、ラセミ生成物を黄色油状固体として得た。このラセミ混合物を、分取キラル HPLC (Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2×250 mm、5 ミクロン]、95% のエタノール/ヘキサンで溶出、18 mL/分の流量、2 mL のエタノール中約 100 mg の負荷量) によって分離して、所望の第 2 に溶出するエナンチオマー (4.50 g、48.8%) を粘性の黄色油状物として得た。溶出した第 1 のエナンチオマーの滞留時間は、4.0 分であった。溶出した第 2 のエナンチオマーの滞留時間は、5.3 分であった。

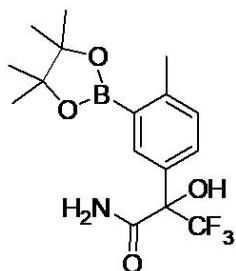
【0649】

第 2 に溶出するエナンチオマー：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.85 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H). C₁₀H₁₀BrF₃NO₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 312.0, 314.0; 実測値: 312.0, 314.0.

【0650】

ステップ 5. 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパンアミド

【化 203】



2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド (3.57 g、11.5 mmol) (実施例 1、ステップ 4、第 2 に溶出するエナンチオマー) の 1, 4-ジオキサソラン溶液 (57.2 mL) を、ビス(ピナコラト)ジボロン (3.49 g、13.7 mmol) 及び酢酸カリウム (3.71 g、37.8 mmol) で処理し、窒素で 5 分間脱気した。この反応混合物をビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.482 g、0.687 mmol) で処理し、5 分間脱気し、100℃で 2.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、Celite (登録商標) で濾過し、追加の酢酸エチル (100 mL) ですすいだ。この濾液をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、褐色泡状物になるまで濃縮した。MTBE/ヘキサン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (3.35 g、81.5%) を濃い黄色泡状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.9, 2.1 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.51 – 7.40 (m, 1H), 7.21 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.30 (s, 12H). C₁₆H₂₂BF₃NO₄ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z

$z = 360.2$; 実測値 : 360.1 .

【0651】

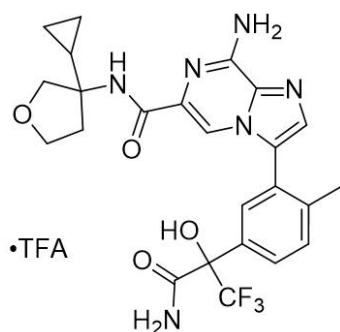
ステップ6。2- (3- (8-アミノ-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

3-ブromo-6- (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン (7.50 g、26.7 mmol) 及び 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2- (4-メチル-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパンアミド (10.5 g、29.4 mmol、実施例82、ステップ5) の1, 4-ジオキサン溶液 (133 mL) を、1.0 M炭酸カリウム水溶液 (53.4 mL、53.4 mmol) で処理し、窒素で5分間脱気し、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (3.27 g、4.00 mmol) で処理し、窒素でさらに5分間脱気し、100℃で19時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチル (200 mL) 及びブライン (50 mL) で処理し、Celiteで濾過し、Celiteを追加の酢酸エチルですすいだ。濾液の水層を分離し、酢酸エチル (200 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、褐色泡状物になるまで濃縮した。MeOH/ジクロロメタン (0%~10%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、完全に純粋ではない赤/褐色泡状物として所望の生成物を得た。この物質を、MeOH/ジクロロメタン (0%~15%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによって再精製して、所望の生成物を橙色/褐色泡状物として得たが、これは依然として完全に純粋ではなかった。この物質を、酢酸エチル (5%のMeOHを含有する) /ヘキサン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによって再精製して、所望の生成物を白色泡状物として得たが、これは依然として不純物を含有した。この物質を、アセトニトリル (5%のMeOHを含有する) /ジクロロメタン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによって再精製して、所望の生成物 (4.67 g、40.4%) を白色泡状物として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.76 - 7.71 (m, 2H), 7.71 - 7.64 (m, 4H), 7.61 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H). C₁₇H₁₄F₆N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 434.1; 実測値: 434.1.

【0652】

実施例83。8-アミノ-3- (5- (3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル) -2-メチルフェニル) -N- (3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

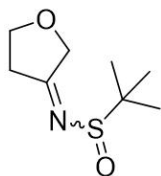
【化204】



【0653】

ステップ1。N- (ジヒドロフラン-3 (2H) -イリデン) -2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化205】

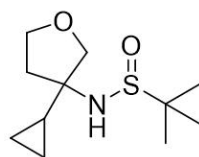


ジヒドロフラン-3(2H)-オン(300mg、3.48mmol)、2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(422mg、3.48mmol)、及びチタン(IV)イソプロポキシド(1.07ml、3.66mmol)のTHF溶液(5ml)を、一晩かけて60℃に加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、EtOAcで希釈し、ブラインに注ぎ入れた。この懸濁液を濾過し、層を分離した。有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を精製することなく使用した。C₈H₁₆NO₂S (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 190.1，実測値：190.1。

【0654】

ステップ2。N-(3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド

【化206】

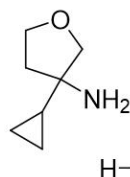


-78℃のN-(ジヒドロフラン-3(2H)-イリデン)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(40mg、0.21mmol)のトルエン溶液(1ml)に、トリメチルアルミニウム(0.12ml、0.23mmol)を添加し、この反応混合物をこの温度で30分間攪拌した。別個の反応容器において、-78℃のプロモシクロプロパン(60μl、0.75mmol)のEt₂O溶液(1.0ml)をsec-ブチルリチウム(0.54ml、0.75mmol)で処理し、この反応混合物を-78℃で1時間攪拌した。スルフィンアミド錯体を含む溶液を、新たに調製したシクロプロピルリチウム(0.85ml、0.63mmol)のEt₂O溶液(1ml)に、カニユールを介して滴下して移した。この反応混合物を一晩かけて室温に戻した。この反応物を飽和NH₄Clでクエンチし、EtOAcで抽出した。層を分離し、有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣を精製することなく使用した。C₁₁H₂₂NO₂S (M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 232.1，実測値：232.2。

【0655】

ステップ3。3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩

【化207】



N-(3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド(49mg、0.21mmol)を、HCl(4M/ジオキサン)(2ml)/MeOH(2ml)中で30分間攪拌し、濃縮した。残留固体をエーテルで粉碎し、精製することなく使用した。定量的収率を仮定し、分析データは収集しなかった。

【0656】

ステップ4。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸(10mg、24 μ mol)、3-シクロプロピルテトラヒドロフラン-3-アミン塩酸塩(10mg、73 μ mol)、及びHATU(11mg、29 μ mol)のDMF溶液(1.0ml)に、DIPEA(13 μ l、73 μ mol)を添加し、この反応混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH2)によって精製した。C₂₄H₂₆F₃N₆O₄(M+H)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 519.2、実測値：519.2。

【0657】

実施例84～85。

これらの化合物は、ステップ4において適切な市販のアミンを用い、実施例83に概説した手順に従って合成した。

表7。

【表7】



実施例番号	名称	R	LCMS [M+H] ⁺
84	8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(2,3-ジメチルテトラヒドロフラン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(ジアステレオマーの混合物)		507.2
85	8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(4-(トリフルオロメチル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩		561.2

【0658】

実施例86。3-(4-(8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-シクロブチルプロパンニトリルトリフルオロ酢酸塩

10

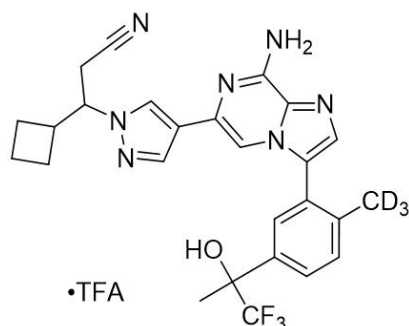
20

30

40

50

【化 2 0 8】



10

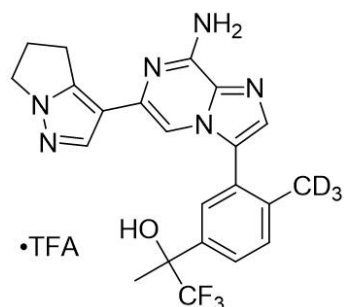
2-((3-((8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール[実施例81、ステップ5](10mg、24μmol)、3-シクロブチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリル(10.8mg、36μmol、WO2009064835に記載のもの)、及びPdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加体(2mg、2.4μmol)をジオキサン(1mL)及び水(0.5mL)に含む溶液に、炭酸ナトリウム(7.6mg、72μmol)を添加した。この反応混合物にN₂をスパージし、2時間にわたって100℃に加熱した。この反応混合物をMeOHで希釈し、濾過し、分取HPLC(pH2)によって精製した。C₂₆H₂₄D₃F₃N₇O (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 513.2, 実測値: 513.3.

20

【0659】

実施例87。2-((3-((8-アミノ-6-(5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩

【化 2 0 9】



30

この化合物は、実施例86について記載したものと同一の手順に従い、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-5,6-ジヒドロ-4H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール(Aurum Pharmatech)を3-シクロブチル-3-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパンニトリルの代わりに用いて調製した。C₂₂H₁₉D₃F₃N₆O (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 446.2, 実測値: 446.1.

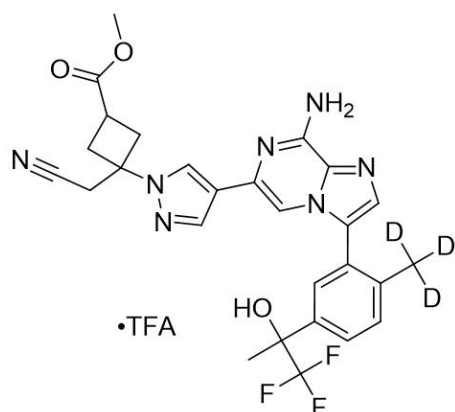
40

【0660】

実施例88。3-(4-(8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタン-1-カルボン酸メチルトリフルオロ酢酸塩

50

【化 2 1 0】

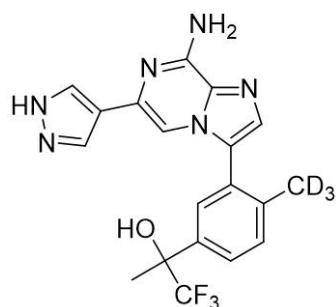


10

【0 6 6 1】

ステップ 1。2-(3-(8-アミノ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d3)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

【化 2 1 1】



20

2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d3)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (150 mg、0.36 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-カルボキシレート (158 mg、0.54 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加体 (14.6 mg、0.018 mmol)、及び炭酸ナトリウム (114 mg、1.08 mmol) をジオキサン (2 ml) 及び水 (0.5 ml) 中に含む混合物に、N₂ をスパージし、3 時間にわたって 100 °C に加熱した。反応混合物を水と EtOAc とに分配し、層を分離した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この残渣をフラッシュクロマトグラフィ (0~100% の EtOAc / ヘキサン、続いて 0~25% の MeOH / DCM) によって精製して、表題化合物を得た (定量的収率を仮定した)。C₁₉H₁₅D₃F₃N₆O (M+H)⁺ に対する LCMS 計算値: m/z = 406.2, 実測値: 406.2.

30

40

【0 6 6 2】

ステップ 2。3-(4-(8-アミノ-3-(2-(メチル-d3)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)-3-(シアノメチル)シクロブタン-1-カルボン酸メチルトリフルオロ酢酸塩

2-(3-(8-アミノ-6-(1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d3)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (20 mg、49 μmol) のアセトニトリル溶液 (1 ml) に、3-(シアノメチレン)シクロブタン-1-カルボン酸メチル (37 mg、0.25 mmol) 及び DBU (37 μl、0.25 mmol、WO 2009 114512 に記載のも

50

の)を添加し、この反応混合物を60℃で5時間攪拌した。この反応混合物をMeCNで希釈し、濾過し、分取HPLC(pH2)によって精製した。 $C_{27}H_{24}D_3F_3N_7O_3$ (M+H)⁺に対するLCMS計算値： $m/z = 557.2$ ，実測値： 557.2 。
【0663】

実施例P1～P6。

以下の実施例P1～P6では、Bruker D8 Advance ECO X-ray Powder Diffractometer (XRPD) 機器において、次のパラメータを用い、X線粉末回折を行った：1.5418 ÅのCu線源、LYNXEYETM検出器、40KV、25mAのX線出力。試料粉末をゼロバックグラウンド試料ホルダーに分散させた。一般的な測定条件は次のとおりであった：開始角度-3°；終了角度-30°；サンプリング-0.015度；及びスキャン速度-2度/分。

10

【0664】

示差走査熱量測定(DSC)は、オートサンプラー付きのTA Instrumentの示差走査熱量測定計Discovery DSC2500で行った。一般的な実験条件は、次のとおりであった：10℃/分で20～300℃、50mL/分における窒素ガス流、アルミ試料パンを使用。

【0665】

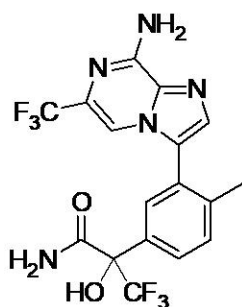
熱重量分析(TGA)は、オートサンプラー付きのTA Instrumentの熱重量分析器TGA5500で、次の条件において行った：25℃から600℃まで10℃/分における勾配；25mL/分のバランスパージ流における窒素ガス；及び白金試料パン。

20

【0666】

実施例P1。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、結晶形態I(遊離塩基)の調製及び特性評価

【化212】



30

バイアルに、2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド(0.050g、0.115mmol)を投入し、予め混合した酢酸イソプロピル(0.676mL)/ヘプタン(1.34mL)の1:2溶液を滴加しながら、80℃で攪拌した。2mLを添加した後、固体は完全に溶解しておらず、一部がバイアルの底に残っていた。ほとんど全ての固体が溶解した後、バイアルの壁に新たな固体が生じていた。80℃で2時間攪拌した後、さらなる固体が生じていた。環境温度に冷ました後、固体を濾過し、ヘプタンで洗浄した。固体を収集し、減圧下で30分間乾燥させて、2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド(形態I)(33.2mg、66.4%)を白色固体として得た。

40

【0667】

XRPD分析により、形態Iが結晶性固体であることを確認した。形態IのXRPDパターンを図1に示し、ピークデータを以下の表8に示す。

表8。形態IのXRPDピークデータ。

50

【表 8】

$2-\theta (^{\circ})$	相対強度 (%)
8.2	0.9
8.6	21.5
9.5	34.3
10.3	92.1
10.8	1.0
12.8	1.1
13.0	5.0
13.6	7.8
14.2	4.1
14.9	100
16.5	2.3
17.3	43.8
17.8	22.6
18.1	1.3
19.0	29.9
19.2	49.7
19.5	8.1
19.9	1.6
20.1	25.4
20.4	15.1
20.6	39.6
21.2	16.8
21.5	6.6
21.8	0.6
22.2	26.6
22.5	4.0
23.0	0.8
23.6	3.2
24.0	42.4
24.3	8.2
24.6	4.2
25.6	7.4
25.8	7.6
26.3	4.3
26.8	12.9
27.4	9.9
27.9	4.4
28.2	1.7
28.7	37.4
29.6	1.3

10

20

30

40

【0668】

形態ⅠのDSC分析により、開始温度が191.9℃で最高温度が193.2℃である1つのピークが明らかになった。DSCサーモグラムを図2に提示する。

【0669】

形態ⅠのTGA分析により、試料の分解に起因する200℃超における著しい重量損失が明らかになった。TGAサーモグラムを図3に提示する。

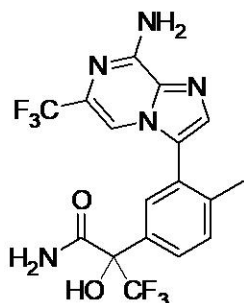
【0670】

形態Ⅰは、無水の溶媒和していない結晶形態であることが確認された。

【0671】

50

実施例 P 2。2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、結晶形態 I I（遊離塩基）の調製及び特性評価
【化 2 1 3】



10

およそ 100 mg の 2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド遊離塩基を、4 mL の透明ガラスバイアル内で 1 mL の酢酸イソプロピルに溶解させた。この溶液に、環境温度で攪拌しながら 2 mL のヘプタンを添加した。この混合物を 80 °C で攪拌しながら 2 時間加熱した。この混合物を環境温度に冷まし、1 時間攪拌した。固体を濾過によって収集し、空気乾燥させて、2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド（形態 I I）を得た。

20

【0 6 7 2】

XRPD 分析により、形態 I I が結晶性固体であることを確認した。形態 I I の XRPD パターンを図 4 に示し、ピークデータを以下の表 9 に示す。

表 9。形態 I I の XRPD ピークデータ。

30

40

50

【表 9】

2- θ (°)	相対強度 (%)
9.1	29.8
10.0	2.2
11.1	38.6
12.6	77.6
13.5	24.8
14.1	5.6
15.4	3.6
16.1	24.0
16.9	41.4
18.0	75.7
18.4	35.0
19.0	77.5
19.7	25.5
19.9	19.5
20.1	40.9
20.5	58.2
21.0	1.1
21.4	2.1
21.6	1.3
21.9	100
23.7	29.4
23.8	39.7
25.1	22.5
25.3	33.1
25.8	33.9
26.3	13.6
26.4	3.3
27.3	35.5
28.3	13.2
29.6	15.4

10

20

30

【0673】

形態ⅠⅠのDSC分析により、開始温度が177.2℃で最高温度が179.7℃である1つのピークが明らかになった。DSCサーモグラムを図5に提示する。

40

【0674】

形態ⅠⅠのTGA分析により、試料の分解に起因する200℃超における著しい重量損失が明らかになった。TGAサーモグラムを図6に提示する。

【0675】

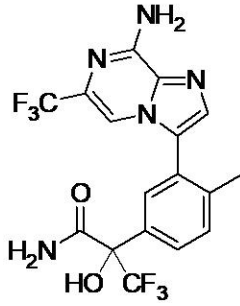
形態ⅠⅠは、無水の溶媒和していない結晶形態であることが確認された。

【0676】

実施例P3。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、結晶形態ⅠⅠⅠ(遊離塩基)の調製及び特性評価

50

【化 2 1 4】



10

およそ 72 mg の 2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパンアミド遊離塩基を、4 mL の透明ガラスバイアル内で 1 mL の MeOH に溶解させた。この溶液を環境温度で蒸発乾固させた。MeOH 溶媒和物である、結果として得られた固体を、真空下にて 60 °C で一晩乾燥させて、2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパンアミド (形態 I I I) を得た。

【 0 6 7 7 】

XRPD 分析により、形態 I I I が結晶性固体であることを確認した。形態 I I I の XRPD パターンを図 7 に示し、ピークデータを以下の表 10 に示す。

20

表 10。形態 I I I の XRPD ピークデータ。

30

40

50

【表 10】

2-θ (°)	相対強度 (%)
8.1	10.0
10.6	44.4
12.4	5.0
12.8	6.7
13.5	100
14.2	60.9
15.8	3.3
16.4	25.7
17.1	28.3
17.9	29.1
19.8	7.8
20.3	60.6
20.8	15.8
21.6	2.7
22.3	6.5
22.8	10.9
23.5	10.8
24.1	24.6
24.6	15.0
24.8	18.0
25.2	10.0
25.8	10.8
26.6	13.0
27.5	24.0
28.8	6.8
29.2	4.8
29.8	2.1

10

20

30

【0678】

形態ⅠⅠⅠのDSC分析により、開始温度が134.3℃で最高温度が143.0℃である1つのピークが明らかになった。DSCサーモグラムを図8に提示する。

【0679】

形態ⅠⅠのTGA分析により、試料の分解に起因する200℃超における著しい重量損失が明らかになった。TGAサーモグラムを図9に提示する。

40

【0680】

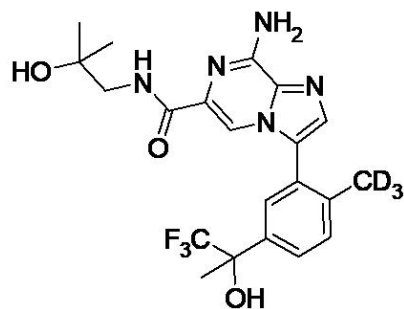
形態ⅠⅠⅠは、無水の溶媒和していない結晶形態であることが確認された。

【0681】

実施例P4。8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-(メチル-d3)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、結晶形態Ⅰ(遊離塩基)の調製及び特性評価

50

【化 2 1 5】



丸底に、8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(4.60g、10.1mmol)及び酢酸イソプロピル(25.5mL)を投入し、これを80℃で加熱した。この混合物を80℃で攪拌し、5分以内に固体が生じ始めた。この混合物を80℃で1時間攪拌した。加熱を中止し、この混合物を室温に冷ましながらか1時間攪拌した。この混合物を、35分間かけて添加漏斗からヘプタン(25.5mL)を滴下することで処理し、室温で40分間攪拌した。固体を収集し、1:1の酢酸イソプロピル/ヘプタン(10mL)で洗浄し、減圧下で60℃にて24時間乾燥させて、8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(形態I)(4.16g、90.4%)を得た。

【0682】

XRPD分析により、形態Iが結晶性固体であることを確認した。形態IのXRPDパターンを図10に示し、ピークデータを以下の表11に示す。

表11。形態IのXRPDピークデータ。

10

20

30

40

50

【表 1 1】

2- θ (°)	相対強度 (%)
6.2	100
10.4	6.4
11.3	6.0
11.5	3.7
11.9	17.3
12.5	10.1
13.8	3.5
14.4	5.5
15.6	51.0
16.0	55.2
16.7	66.3
16.9	7.5
17.4	2.9
18.3	8.6
18.8	17.1
19.2	1.4
19.9	20.4
20.2	1.4
20.7	24.4
21.0	4.1
21.2	47.0
21.8	3.7
22.3	16.6
23.2	17.0
24.1	12.4
24.4	1.9
24.8	1.7
24.9	0.9
25.3	0.8
25.5	3.9
25.9	1.5
27.0	14.7
27.3	3.4
27.9	5.8
29.1	1.4
29.7	1.2

10

20

30

40

【0683】

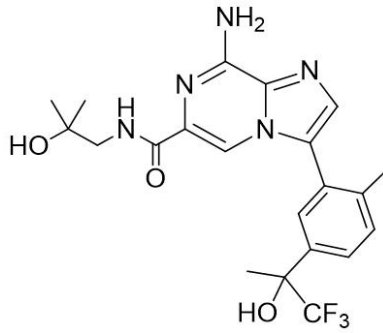
形態ⅠのDSC分析により、開始温度が173.4℃で最高温度が179.0℃である1つのピークが明らかになった。DSCサーモグラムを図11に提示する。形態Ⅰは、無水の溶媒和していない結晶形態であることが確認された。

【0684】

実施例P5。8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、結晶形態Ⅰ(遊離塩基)の調製及び特性評価

50

【化 2 1 6】



10

丸底フラスコに、8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(実施例2、ステップ8のエナンチオマー2; 184 g、408 mmol)及び酢酸イソプロピル(950 mL)を投入した。この混合物を80℃で1時間攪拌し、室温(RT)に冷まし、室温で一晩攪拌した。固体を収集して、8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(形態I、152 g、82.8%)を得た。

20

【0685】

XRPD分析により、形態Iが結晶性固体であることを確認した。形態IのXRPDパターンを図12に示し、ピークデータを以下の表12に示す。

表12。形態IのXRPDピークデータ。

30

40

50

【表 1 2】

2- θ (°)	相対強度 (%)
6.2	31.8
9.6	0.6
10.4	8.8
11.4	12.4
11.6	6.7
12.0	15.6
12.4	4.2
12.6	3.9
13.9	6.0
14.4	10.6
15.1	0.5
15.6	100
16.0	26.8
16.7	49.1
16.9	12.6
17.4	2.9
18.3	9.0
18.9	5.4
19.3	4.3
19.9	19.4
20.2	2.6
20.7	68.4
21.0	4.0
21.3	21.9
21.9	5.2
22.3	10.4
22.9	0.6
23.2	29.4
23.8	0.5
24.1	8.9
24.4	1.3
24.8	1.5
25.0	1.1
25.5	8.2
26.0	2.3
27.1	16.8
27.3	2.2
28.0	7.9
29.1	3.0
29.7	0.4

10

20

30

40

【0 6 8 6】

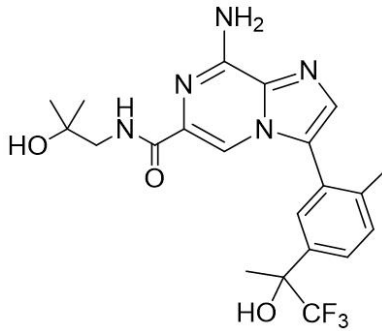
形態ⅠのDSC分析により、開始温度が172.2℃で最高温度が174.2℃である1つのピークが明らかになった。DSCサーモグラムを図13に提示する。形態Ⅰは、無水の溶媒和していない結晶形態であることが確認された。

【0 6 8 7】

実施例P6。8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、結晶形態ⅠⅠ(遊離塩基)の調製及び特性評価

50

【化 2 1 7】



10

バイアルに、8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(実施例2、ステップ8のエナンチオマー2; 252 mg、0.559 mmol)及び酢酸イソプロピル(1.25 mL)を投入し、固体はゆっくりと溶解した。固体が持続するまで、混合物をヘプタン(0.35 mL)で処理した。この混合物を80℃で30分間加熱し、室温で一晩攪拌した。固体を収集して、8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(形態II、116 mg、46.0%)を得た。

20

【0688】

XRPD分析により、形態IIが結晶性固体であることを確認した。形態IIのXRPDパターンを図14に示し、ピークデータを以下の表13に示す。

表13。形態IIのXRPDピークデータ。

30

40

50

【表 13】

2-θ (°)	相対強度 (%)
4.3	59.1
6.2	0.5
7.4	100
8.6	7.6
11.3	2.1
13.3	34.1
14.7	10.5
14.9	4.1
15.3	58.1
15.5	47.3
17.0	78.5
17.2	41.1
18.1	34.9
18.8	63.6
19.6	15.1
19.8	10.0
20.1	79.7
20.8	0.6
21.4	32.3
22.4	1.5
22.7	6.9
23.5	36.0
24.1	6.8
25.1	6.3
25.8	28.3
26.2	18.0
26.5	13.9
26.9	1.0
27.3	19.5
27.9	14.6
28.4	3.1
28.6	4.0
29.0	3.9
29.3	3.8
29.6	2.4

10

20

30

40

【0689】

形態ⅠⅠのDSC分析により、開始温度が161.7℃で最高温度が165.4℃である1つのピークが明らかになった。DSCサーモグラムを図15に提示する。形態ⅠⅠは、無水の溶媒和していない結晶形態であることが確認された。

【0690】

実施例P7。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド臭化水素酸(HBr)塩の調製及び単結晶の特性評価

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジ

50

ン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド遊離塩基(98.81mg)を、4mLの透明ガラスバイアル内で2.5mLのメタノールに溶解させた。この溶液に、6MのHBr水溶液42.4 μ L(1.2当量)を添加し、十分に混合した。この溶液を室温で蒸発させて、HBr塩の結晶を得た。

【0691】

結晶データ：C₃₅ H₃₂ Br₂ F₁₂ N₁₀ O₅、メタノールから、無色、不規則なプレート、約0.450×0.210×0.060mm、単斜晶、C₂、a=20.055(7) Å、b=10.115(4) Å、c=21.363(8) Å、ベータ=94.953(7)、体積=4318(3) Å³、Z=4、T=-40°C、式量=1060.52、密度=1.631g/cm³、 μ (Mo)=1.98mm⁻¹。

10

【0692】

データ収集：データ収集は、Bruker SMART APEX-II CCDシステム、MoKアルファ放射線、標準焦点管、アノード出力=50kV×30mA、結晶からプレートまでの距離=5.0cm、512×512ピクセル/フレーム、ビーム中心=(259.19, 253.13)、フレーム総数=2635、振動/フレーム=0.50°、露光/フレーム=40.1秒/フレーム、SAINT統合、hkl最小/最大=(-26, 26, -12, 13, -27, 27)、shelxへのデータ入力=38968、特有データ=9756、2 θ 範囲=4.51~55.43°、2 θ 55.43に対する完全性=99.60%、R(int-xl)=0.0672、SADABS補正適用を使用した。

20

【0693】

解析及び精密化：結晶構造は、XS(Shelxtl)を使用して解析し、shelxtlソフトウェアパッケージを使用して精密化した。精密化は、F²に対するフルマトリックス最小二乗、Int.Tab.Vol C表4.2.6.8及び6.1.1.4による散乱因子、データ数=9756、制約条件数=1、パラメータ数=584、データ/パラメータ比=16.71、F²の適合度=1.14、R指数[I>4シグマ(I)] R₁=0.0648、wR₂=0.1560、R指数(全データ) R₁=0.1004、wR₂=0.1719、ピーク及びホールの最大差=1.795及び-0.642e/Å³、精密化フラックパラメータ=0.038(6)によって行った。水素原子は全て、ライディングモデルを使用して理想化した。

30

【0694】

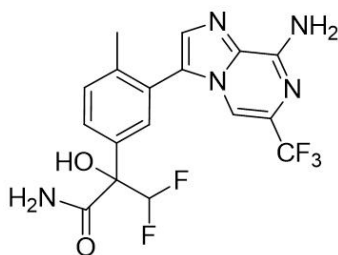
結果：この分析により、2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド臭化水素酸塩の構造を確認した。非対称単位は、図16A~16Bに示すように、2分子の2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、電荷の平衡を保つための2つの臭素物、及び1つのメタノール溶媒分子を含有する。エナンチオマーの設定は、0.038(6)に精密化したFlackパラメータに基づいた。この研究により、キラル中心C15=S-及びC35=S-の絶対配置が決定された。

40

【0695】

実施例89。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

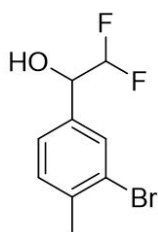
【化 2 1 8】



【0 6 9 6】

ステップ 1。1 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエタン - 1 - オール

【化 2 1 9】

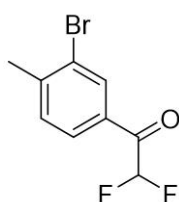


0℃の(ジフルオロメチル)トリメチルシラン(5.1g、42mmol)の無水DMF溶液(20ml)に、3-ブロモ-4-メチルベンズアルデヒド(4.1g、21mmol)、続いてフッ化セシウム(0.44g、2.9mmol)を添加した。氷浴から外し、結果として生じた反応混合物を2時間攪拌した。この混合物を再び0℃に冷却し、水(2.0ml)及び1.0Mのフッ化テトラ-n-ブチルアンモニウムを含むテトラヒドロフラン(4.2ml、4.2mmol)を添加した。氷浴から外し、混合物を室温で30分間攪拌した。この黄色の反応混合物を水(100ml)で希釈し、Et₂O(150ml)で抽出した。有機層を飽和NH₄Cl溶液(25ml)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、さび色の固体を得た。0～60%の酢酸エチル／ヘキサンを使用したシリカゲルでの精製により、所望の化合物を黄色油状物(3.6g、69%)として得た。C₉H₈BrF₂(M-OH)⁺に対するLCMS計算値：m/z = 233.0, 235.0; 実測値：232.9, 235.1

【0 6 9 7】

ステップ 2。1 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエタン - 1 - オン

【化 2 2 0】



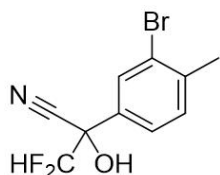
1 - (3 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) - 2, 2 - ジフルオロエタン - 1 - オール(3.6g、14mmol)を0℃のジクロロメタン(57ml)中に含む混合物を、Desse-Martinペリオジナン(9.1g、22mmol)で処理した。氷浴から外し、反応混合物を室温で1.0時間攪拌した。この反応混合物を油状物になるまで濃縮した。Et₂Oを添加し、固体が沈殿した。この懸濁混合物を濾過した。この濾液を飽和NaHCO₃溶液及び飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過した。この溶液を黄色油状物(2.3g、64%)になるまで濃縮した。C₉H₈BrF₂O(M+H)⁺に対するLCMS(M+H)⁺に対する計算値：m/z = 249.0, 251

. 0 ; 実測値 : 248.9, 251.0

【0698】

ステップ3. 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパンニトリル

【化221】



10

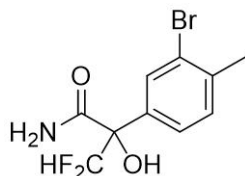
N₂下の1-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オン(2.3g、9.0mmol)のジクロロメタン溶液(9.0ml)に、シアン化トリメチルシリル(2.7ml、20mmol)、シアン化カリウム(88mg、1.4mmol)、及び18-crown-6(88mg、0.33mmol)を添加した。この反応混合物を1時間攪拌した。この反応混合物を窒素下で濃縮した。この固体をTHF(9.0ml)に溶解させ、0℃に冷却した。0℃で攪拌しながらHCl水溶液(1.8M、0.37ml)を添加した。氷浴から外し、反応混合物を1.5時間攪拌した。この反応混合物に水(75ml)を添加した。この反応混合物をEt₂O(3×75ml)で抽出した。合わせたEt₂O抽出物を飽和NaCl溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、橙色固体(2.5g、100%)を得た。

20

【0699】

ステップ4. 2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

【化222】



30

0℃でN₂下の2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパンニトリル(21.5g、78mmol)のジオキサン溶液(156ml)に、HCl(濃)(24ml、284mmol)(氷浴中で予冷したもの)を添加した。0℃で冷却しながら、反応混合物にHClガスを10分間勢いよくバブリングした。反応容器にしっかりと蓋をした。冷却浴から外し、混合物を16時間攪拌した。反応混合物を0℃で冷却し、飽和NH₄Cl溶液(20ml)、水(10ml)、及びEtOAc(250ml)で希釈した。EtOAc層を分離し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、褐色油状物になるまで濃縮した。この油状物をCH₂Cl₂に溶解させ、シリカゲルカラム、0~60%のEtOAc/ヘキサンで精製した。生成物画分を、黄色油状物(17g)になるまで濃縮した。このラセミ混合物を、分取キラルHPLC(Phenomenex Lux Amylose-1[21.2×250mm、5ミクロン]、85%のエタノール/ヘキサンで溶出、20mL/分の流量、2mLのエタノール中約100mgの負荷量)によって分離して、所望の第2に溶出するエナンチオマー(8.0g、35%)を粘性油状物として得た。溶出した第1のエナンチオマーの滞留時間は、4.2分であった。溶出した第2のエナンチオマーの滞留時間は、6.4分であった。第2に溶出するエナンチオマー:C₁₀H₁₁BrF₂NO₂(M+H)⁺に対するLCMS計算値:m/z=294.0, 296.0;実測値:294.0, 296.0。

40

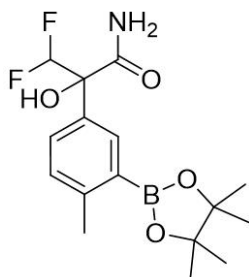
【0700】

ステップ5. 3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-(4,4

50

， 5， 5－テトラメチル－1， 3， 2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）プロパンアミド

【化 2 2 3】



10

2－（3－ブロモ－4－メチルフェニル）－3， 3－ジフルオロ－2－ヒドロキシプロパンアミド（1. 1 g、3. 7 mmol）、（ステップ 4、第 2 に溶出する異性体）、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）（1. 2 g、4. 5 mmol）、酢酸カリウム（1. 2 g、12. 3 mmol）及びジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（105 mg、0. 15 mmol）を THF（12 ml）中に含む混合物を、N₂ で 5 分間脱気した。この混合物をマイクロ波にて 135℃ で 20 分間加熱した。この反応混合物を EtOAc で希釈し、EtOAc ですすぎながら Celite（登録商標）で濾過した。この濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（0～100% の EtOAc／ヘキサン）による精製により、所望の生成物を透明の油状物として得た。生成物の収率は、78%、1. 0 g である。C₁₆H₂₃BF₂NO₄（M+H）⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 342. 2；実測値 342. 2。

20

【0701】

ステップ 6。2－（3－（8－アミノ－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ [1， 2－a] ピラジン－3－イル）－4－メチルフェニル）－3， 3－ジフルオロ－2－ヒドロキシプロパンアミド

バイアルに、3－ブロモ－6－（トリフルオロメチル）イミダゾ [1， 2－a] ピラジン－8－アミン（700. 0 mg、2. 5 mmol）、及び 3， 3－ジフルオロ－2－ヒドロキシ－2－（4－メチル－3－（4， 4， 5， 5－テトラメチル－1， 3， 2－ジオキサボロラン－2－イル）フェニル）プロパンアミド（1. 1 g、3. 2 mmol）を含む THF（12. 5 ml）を投入した。この混合物に、炭酸カリウム水溶液（5. 0 ml、5. 0 mmol）を添加し、この混合物に N₂ を 5 分間バブリングした。この混合物に、[1， 1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン] ジクロロパラジウム（II）のジクロロメタン錯体（407 mg、0. 50 mmol）を添加し、N₂ を 5 分間バブリングした。この反応物を 15 時間にわたって 80℃ に加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、水層を分離した。有機層を蒸発させ、残渣を真空下で 2 時間乾燥させた。粗物質を DCM に溶解させ、シリカゲルカラムに負荷した（1% 負荷）。0～100% の EtOAc／ヘキサンを使用したシリカゲルカラムでの精製を行った。生成物の収量は、620 mg、60% であった。C₁₇H₁₅F₅N₅O₂（M+H）⁺ に対する LCMS 計算値：m/z = 416. 1；実測値 416. 2。 ¹H NMR（600 MHz， DMSO-d₆） δ 7. 77（s， 1H）， 7. 67（m， 4H）， 7. 61（s， 1H）， 7. 51（m， 2H）， 7. 47（m， 1H）， 6. 92（s， 1H）， 6. 76（m， 1H）， 2. 21（s， 3H）。

30

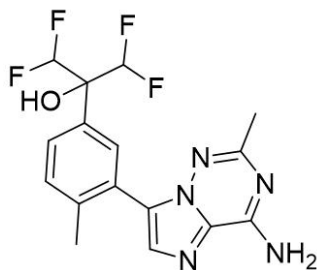
40

【0702】

実施例 112。2－（3－（4－アミノ－2－メチルイミダゾ [2， 1-f] [1， 2， 4] トリアジン－7－イル）－4－メチルフェニル）－1， 1， 3， 3－テトラフルオロプロパン－2－オールトリフルオロ酢酸塩（1. 3 TFA：1 分子実施例 112）

50

【化 2 2 4】

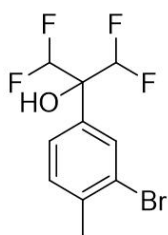


10

【0 7 0 3】

ステップ 1。2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-1, 1, 3, 3-テトラフルオロプロパン-2-オール

【化 2 2 5】



20

3-ブロモ-4-メチル安息香酸（0.50 g、2.3 mmol）、N, N-ジメチルホルムアミド（9.0 μ L、0.12 mmol）、及び塩化オキサリル（1.6 mL、3.3 mmol、 CH_2Cl_2 中 2.0 M）を CH_2Cl_2 （0.70 mL）中に含む混合物を、室温（rt）で 1 時間攪拌した。この反応混合物を不活性雰囲気下で濃縮した。結果として生じた黄色固体を無水 MeCN（2.3 mL）に溶解させた。トリメチル（ブromoジフルオロメチル）シラン（1.1 mL、7.0 mmol）（Combi-Blocks、QC-0668）、トリフェニルホスフィン（1.5 g、5.8 mmol）、及び 1, 3-ジメチル-3, 4, 5, 6-テトラヒドロ-2（1H）-ピリミジノン（1.1 mL、9.3 mmol）を連続的に添加した。反応フラスコに還流冷却器を備え付け、反応混合物を室温で 2.5 日間攪拌した。この反応物を、ピリジン水溶液（2.3 mL、9.3 mmol、4.0 M）の添加によってクエンチした。次いで、この反応混合物を 80 °C で 1.5 時間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を水（10 mL）で希釈し、tert-ブチルメチルエーテル（3 $\times$ 10 mL）で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（10 ~ 50 % の tert-ブチルメチルエーテル / ヘキサン）による精製により、表題化合物を黄色油状物（0.57 g、77 %）として得た。 ^1H NMR（600 MHz, CDCl_3 ） δ 7.76（d, J = 1.9 Hz, 1H）, 7.39（dd, J = 8.0, 1.9 Hz, 1H）, 7.30（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 6.24 – 5.87（m, 2H）, 3.00（s, 1H）, 2.42（s, 3H）。 ^{19}F NMR（565 MHz, CDCl_3 ） δ -130.50 – -131.46（m）, -131.74 – -132.68（m）。

30

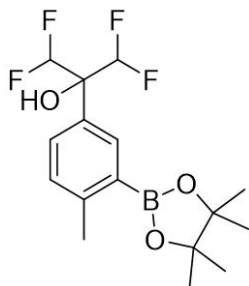
40

【0 7 0 4】

ステップ 2。1, 1, 3, 3-テトラフルオロ-2-（4-メチル-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパン-2-オール

50

【化 2 2 6】



2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1,1,3,3-テトラフルオロプロパン-2-オール (78 mg、0.26 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (79 mg、0.31 mmol)、酢酸カリウム (84 mg、0.86 mmol)、及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (7 mg、10 μmol) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) 中に含む混合物を、N₂ で 5 分間脱気した。この混合物を、マイクロ波にて 135 °C で 20 分間加熱した。この反応混合物を、EtOAc ですすぎながら Celite (登録商標) で濾過した。この濾液を水そしてブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を得て、これをさらに精製することなく使用した。C₁₆H₂₂BF₄O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 349.2; 実測値 349.1.

【0705】

ステップ 3。2-(3-(4-アミノ-2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,3,3-テトラフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩 (1.3 TFA: 1 分子実施例 112)

7-ブロモ-2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン 2,2,2-トリフルオロ酢酸塩 (17 mg、0.053 mmol) (実施例 2、ステップ 5 から)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体 (8.7 mg、11 μmol)、1,1,3,3-テトラフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール (30 mg、0.085 mmol) をテトラヒドロフラン (1.0 mL) 及び 1.0 M の K₂CO₃ (110 μL、0.11 mmol) 中に含む混合物を、N₂ で 5 分間脱気し、次いで 16 時間にわたって 80 °C に加熱した。この反応混合物を、MeOH ですすぎながら Na₂SO₄ 及び Celite (登録商標) のプラグで濾過した。C-18 カラム (pH=2、5 分間にわたって 21~41 % の MeCN / 0.1 % の TFA (水溶液)、60 mL / 分) における分取 HPLC による精製により、表題化合物を白色固体 (14 mg、54 %) として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.43 (見かけの t, J = 53.9 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). ¹⁹F NMR (470 MHz, DMSO-d₆) δ -74.78 (s), -129.06 - -131.20 (m), -131.72 - -133.01 (m). C₁₆H₁₆F₄N₅O (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 370.1; 実測値 370.1.

【0706】

実施例 117。(1S)-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド)(シクロブチル)メチル)ボロン酸

10

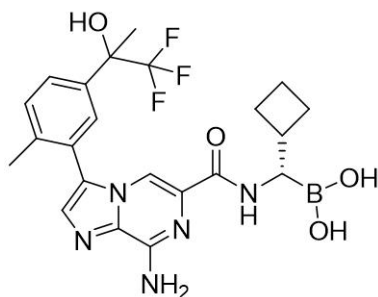
20

30

40

50

【化 2 2 7】

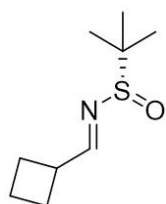


10

【0 7 0 7】

ステップ 1。(S, E) - N - (シクロブチルメチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【化 2 2 8】



20

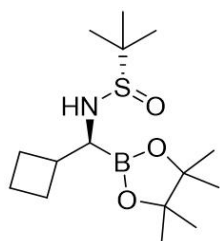
(S) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (0.50 g、4.1 mmol) (Aldrich、513210)、シクロブタンカルバルデヒド (0.37 mL、4.1 mmol)、及びチタン (IV) エトキシド (1.7 mL、8.3 mmol) の混合物を、マイクロ波にて 70 °C で 10 分間加熱した。この反応混合物を EtOAc (20 mL) で希釈し、急速に攪拌しながらブライン (1 mL) に注ぎ入れた。10 分間攪拌した後、結果として生じたスラリーを Celite (登録商標) で濾過し、濾過ケーキを EtOAc で洗浄した。合わせた濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (15 ~ 45 % の tert - ブチルメチルエーテル / ヘキサン) による精製により、表題化合物を透明な液体 (0.64 g、83 %) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.11 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.46 - 3.25 (m, 1H), 2.35 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 1.99 (m, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.20 (s, 9H). C₉H₁₈NO₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 188.1; 実測値 188.1.

30

【0 7 0 8】

ステップ 2。(S) - N - ((S) - シクロブチル (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) メチル) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド

【化 2 2 9】



40

トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート (1.2 mg、3.2 μmol)、トルエン (53 μL)、硫酸銅 (II) 水溶液 (110 μL、3.2 μmol、30 mM)、及びベンジルアミン (1.5 μL、0.013 mmol) の混合物を、室温で 10 分間急速に攪拌した。(S, E) - N - (シクロブチルメチレン) - 2 - メチルプロパン - 2 - スルフィンアミド (50 mg、0.27 mmol) のトルエン溶液 (480 μL

50

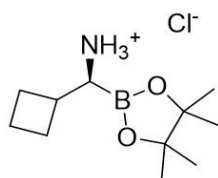
を添加した。この反応混合物を0℃に冷却し、ビス（ピナコラト）ジボロン（140 mg、0.53 mmol）を添加した。反応混合物を一晩にわたって急速に攪拌し、その間、反応混合物は室温に温まった。この反応混合物をEtOAcで希釈し、不活性化シリカゲル（100：35のSiO₂/H₂O）のプラグで濾過した。この濾液を濃縮して粗生成物（>95：5 dr）を得て、これをさらに精製することなく続けて用いた。理論に拘束されることを望むものではないが、カルビンアミンの立体化学は、過去の文献における報告に対する類推によって割り当てた（例えば、Buesking, A. W.; Bacauanu, V.; Cai, I.; Ellman, J. A. J. Org. Chem. 2014, 79, 3671を参照されたい）。C₁₅H₃₁BN₃O₃S (M+H)⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 316.2；実測値 316.1.

10

【0709】

ステップ3。(S)-シクロブチル（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）メタンアミン塩酸塩

【化230】



20

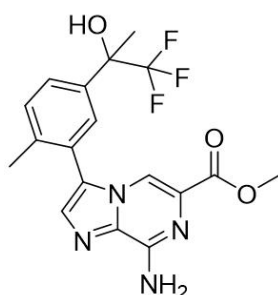
(S)-N-((S)-シクロブチル（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）メチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィニアミド（84 mg、0.27 mmol）を1,4-ジオキサン（1.3 mL）及びMeOH（0.10 mL）を含む0℃の溶液に、HCl（70 μL、0.3 mmol、1,4-ジオキサン中4.0 NのHCl）を滴加した。0℃で10分間攪拌した後、反応混合物を室温に温めた。1時間攪拌した後、反応混合物を元の体積の約3分の1になるまで濃縮し、2：1のヘキサン／ジエチルエーテルを添加し、沈殿物を濾過によって収集した。次いで、収集しておいた白色固体を、2：1のヘキサン／ジエチルエーテル（2×）で粉碎して、表題化合物を白色固体（55 mg、83%）として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 7.80 (br s, 3H), 2.74 – 2.59 (m, 1H), 2.59 – 2.43 (m, 1H), 2.05 – 1.67 (m, 6H), 1.25 (s, 6H), 1.23 (s, 6H).

30

【0710】

ステップ4。8-アミノ-3-（2-メチル-5-（1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル（単一異性体）

【化231】



40

実施例8、ステップ5に類似する実験手順に従い、2-（3-（8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール第2に溶出するエナンチオマー（実施例64、ステップ1から）を2-（3-（8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-

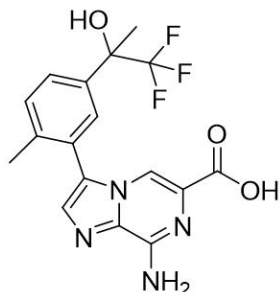
50

3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール
の代わりに用い、表題化合物を合成した。 $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺に対する
LCMS: 計算値 $m/z = 395.1$; 実測値 395.1 .

【0711】

ステップ5。8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-
ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カル
ボン酸 (単一異性体)

【化232】



10

実施例81、ステップ8に類似する実験手順に従い、8-アミノ-3-(2-メチル-
5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミ
ダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチル (ステップ4の単一異性体) を8-
アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキ
シプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メ
チルの代わりに用い、表題化合物を合成した。 $C_{17}H_{16}F_3N_4O_3$ ($M+H$)⁺に対
するLCMS: 計算値 $m/z = 381.1$; 実測値 381.1 .

20

【0712】

ステップ6。(1S)-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリ
フルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラ
ジン-6-カルボキサミド)(シクロブチル)メチル)ボロン酸

1ドラムバイアルに、8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオ
ロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-
6-カルボン酸 (15 mg、0.039 mmol) (ステップ5の単一異性体)、O-(
7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウム
ヘキサフルオロホスフェート (15 mg、0.039 mmol)、及び(S)-シクロブ
チル(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)メタ
ンアミン塩酸塩 (12 mg、0.047 mmol) (ステップ3から)を投入した。N,
N-ジメチルホルムアミド (0.40 mL) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (20
μL、0.12 mmol)を連続的に添加した。反応混合物を、室温で一晩攪拌した。
この反応混合物をMeCN/H₂Oで希釈し、濾過した。C-18カラム (pH=6.
5、5分間にわたって44~59%のMeCN/98 mMのNH₄OAc (水溶液)、60
mL/分)における分取HPLCによる精製により、所望のボロン酸エステル中間体を
含有する画分を得た。これらの画分を合わせ、濃縮してMeCNを除去し、結果として生
じた水性混合物をEtOAc (3×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥
させ、濾過し、濃縮して残渣 (12 mg)を得た。この残渣と(2-メチルプロピル)ボ
ロン酸 (16 mg、0.16 mmol)との混合物を含む1:1のペンタン/メタノール
(420 μL)に、1.0 NのHCl (42 μL、0.042 mmol)を添加した。反
応混合物を室温で23時間勢いよく攪拌した。この反応混合物を濃縮し、次いでMeOH
/水で希釈した。C-18カラム (pH=6.5、5分間にわたって28~47%のMe
CN/98 mMのNH₄OAc (水溶液)、60 mL/分)における分取HPLCによる
精製により、表題化合物を白色固体 (3.2 mg、16%)として得た。¹H NMR (400
MHz, 5:1 DMSO-d₆/D₂O) δ 7.68 (s, 1H), 7.66

30

40

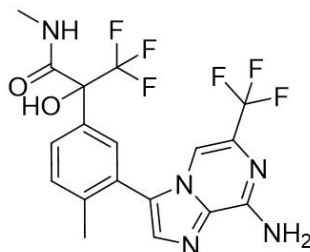
50

(s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.23 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 2.12 (s, 3H), 1.94 – 1.55 (m, 9H). ^{19}F NMR (376 MHz, 5:1 DMSO- d_6 /D $_2$ O) δ -79.76. $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{BF}_3\text{N}_5\text{O}_4$ (M+H) $^+$ に対するLCMS: 計算値 m/z = 492.2; 実測値 492.2.

【0713】

実施例118. 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

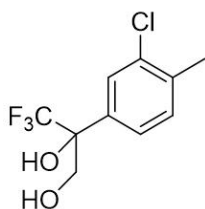
【化233】



【0714】

ステップ1. 2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール (単一異性体)

【化234】

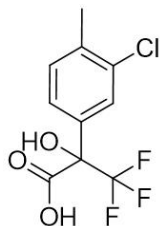


0℃のAD-mix- α (54 g、120 mmol) の水中懸濁液 (100 mL) に、2-クロロ-1-メチル-4-(3,3,3-トリフルオロプロパン-1-エン-2-イル)ベンゼン (8.6 g、39 mmol) (実施例66、ステップ2から) のt-BuOH溶液 (100 mL) を添加した。次いで、この混合物を6℃で46時間攪拌した。この反応物を氷浴中で0℃に冷却し、亜硫酸ナトリウム (18 g) を添加した。反応混合物を室温に温め、30分間攪拌した。tert-ブタノールを真空中で除去し、水性混合物をEtOAcで2回抽出した。合わせた有機抽出物をNa $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で除去した。0~40%のEtOAc/ヘキサン勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによる精製により、非ラセミ (scalemic) 生成物を無色油状物 (8.7 g、88%) として得た。Phenomenex Lux Amylose-1カラム (5%のEtOH/ヘキサン、20 mL/分) におけるキラル分取HPLCによる後続の精製により、表題化合物を得た。これは、第1に溶出するエナンチオマー (t_R = 19.3分) がさらに濃縮されていた (>98:2 er)。AD-mix- α を使用しているため、表題化合物は主に(S)-エナンチオマーであったと考えられる (立体化学的根拠については上記参照)。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl $_3$) δ 7.59 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.31 (dd, J = 11.9, 6.1 Hz, 1H), 3.91 – 3.84 (m, 1H), 3.70 (s, 1H), 2.41 (s, 3H), 1.88 – 1.79 (dd, J = 7.1, 6.3 Hz, 1H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl $_3$) δ -77.25 (s).

【0715】

ステップ2。2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸

【化235】



10

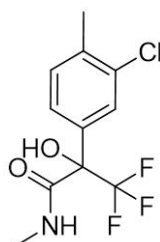
2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1,2-ジオール(単一異性体)(0.40g、1.6mmol)(ステップ1から)、炭酸水素ナトリウム(0.14g、1.6mmol)、及び5%の炭素担持白金(0.31g、0.079mmol)を水(11.2mL)中に含む混合物に、1滴のアンチフォームA濃縮液(Aldrich A5633)を添加した。次いで、空気を反応混合物にバブリングしながら、この混合物を75℃で2.5日間加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を水で希釈し、Celite(登録商標)で濾過した。Celite(登録商標)を水(3×)ですすぎ、1NのH₂SO₄をゆっくりと添加することにより、合わせた濾液をpH2に酸性化した。この水性混合物をEtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物をオフホワイトの固体(0.36g、79%)として得た。¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.63(d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 8.1, 1.9 Hz, 1H), 7.42(d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.34(s, 3H). ¹⁹F NMR(471 MHz, DMSO-d₆) δ -75.31. C₁₀H₇ClF₃O₃ (M-H)⁻に対するLCMS: 計算値 m/z = 267.0; 実測値 267.0.

20

【0716】

ステップ3。2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

【化236】



30

2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸(0.11g、0.398mmol)(ステップ4から)をDCM(3.6mL)に含む0℃の懸濁液に、塩化オキサリル(0.070mL、0.80mmol)及び1滴のDMFを添加した。反応混合物を2時間攪拌し、この間、反応混合物は室温にゆっくりと温まった。メチルアミン(1.0mL、12mmol、水中40重量%)を滴加し、二相の反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物を水(10mL)で希釈し、EtOAc(3×)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ(1~20%のMTBE/DCM)による精製により、表題化合物を淡黄色固体(94mg、84%)として得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 7.62(s, 1H), 7.43(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.27(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.12(b r s, 1H), 4.85(s, 1H), 2.90(d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.38(s, 3H). ¹⁹F NMR(376 MHz, CDCl₃) δ -7

40

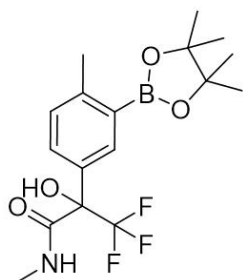
50

4. 48. $C_{11}H_{12}ClF_3NO_2$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 282.0; 実測値 282.0.

【0717】

ステップ4. 3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチル-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパンアミド

【化237】



10

2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド (42 mg, 0.15 mmol) (ステップ5から)、ビス(ピナコラト)ジボロン (110 mg, 0.45 mmol)、酢酸カリウム (88 mg, 0.90 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (11 mg, 0.012 mmol)、及び2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル (23 mg, 0.048 mmol) (Aldrich 638064) を1, 4-ジオキサン (1.2 mL) 中に含む混合物を、 N_2 で3分間脱気し、次いで120℃で1時間加熱した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite (登録商標) で濾過した。この濾液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (1~100%のMTBE/ヘキサン) による精製により、赤褐色の残渣 (39 mg) を得た。この物質をさらに精製することなく続けて用いた。 $C_{17}H_{24}BF_3NO_4$ ($M+H$)⁺ に対するLCMS: 計算値 m/z = 374.2; 実測値 374.1.

20

【0718】

ステップ5. 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド

30

1ドラムバイアルに、3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン (14 mg, 0.050 mmol)、3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチル-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパンアミド (19 mg, 0.050 mmol) (ステップ6から)、及びジクロロ [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (8.14 mg, 9.96 μ mol) を投入した。テトラヒドロフラン (0.80 mL) 及び K_2CO_3 水溶液 (0.10 mL, 0.10 mmol, 1.0 M) を添加した。この反応混合物を N_2 で4分間脱気し、次いで80℃で3時間加熱した。この反応混合物をMeOH/水で希釈し、濾過した。C-18カラム (pH=2、5分間にわたって37~49%のMeCN/0.1%のTFA (水溶液)、60 mL/分) における分取HPLCによる精製を行い、次いで、C-18カラム (pH=10、5分間にわたって28~41%のMeCN/0.1%の NH_4OH (水溶液)、60 mL/分) における分取HPLCによる再精製を行って、表題化合物をオフホワイトの固体 (3.3 mg, 15%) として得た。ステップ1においてAD-mix- α を使用しているため、表題化合物において、(S)-エナンチオマー (立体化学的根拠については上記参照)、(S)-2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミドが濃縮された (>98:2 er) と考えられる。 $C_{18}H_{16}F_6N_5O_2$ ($M+H$)⁺ に対するLCM

40

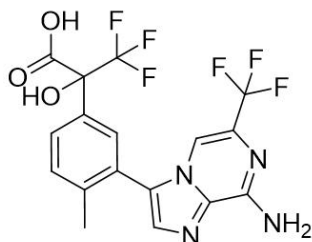
50

S : 計算値 $m/z = 448.1$; 実測値 448.1 .

【0719】

実施例120。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸 (アンモニウム塩)

【化238】



10

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド (0.25 g, 0.58 mmol) (単一エナンチオマー、実施例82、ステップ6から) を12NのHCl (2.1 mL) に含む懸濁液を、80℃で30分間撹拌した。水 (1 mL) を添加し、この反応混合物を80℃で1.5時間撹拌した。1,4-ジオキサン (1.0 mL) 及び追加の12NのHCl (1.0 mL) を添加し、この反応混合物を80℃で20時間撹拌した。次いで、この反応混合物を濃縮した。結果として生じた固体を、水 (20 mL) と3:1のCHCl₃/iPrOH (20 mL) とに分配した。有機層を除去し、水層を3:1のCHCl₃/iPrOH (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。結果として生じた残渣をCH₂Cl₂に溶解させ、濃縮して、2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸を赤褐色固体 (0.27 g、収率83%、純度77%) として得た。この物質の一部 (8.4 mg) を、C-18カラム (pH=10、5分間にわたって16~30%のMeCN/0.1%のNH₄OH (水溶液)、60 mL/分) における分取HPLCによって精製して、表題化合物を白色固体 (3.5 mg、40%) として得た。C₁₇H₁₃F₆N₄O₃ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 $m/z = 435.1$; 実測値 435.0 .

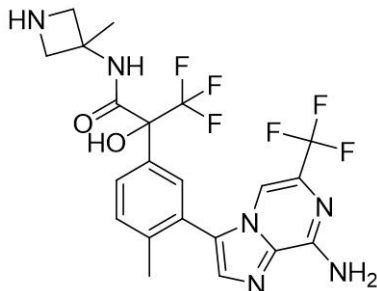
20

30

【0720】

実施例128。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)プロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化239】



40

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸 (20 mg, 0.046 mmol) (実施例120から) をCH₂Cl₂ (0.

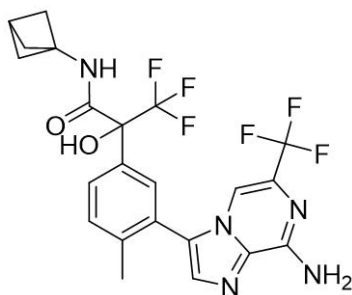
50

7.2 mL) に含む 0℃ の懸濁液に、塩化オキサリル (4.6 μL、0.092 mmol、 CH_2Cl_2 中 2.0 M) 及び 1 滴の N, N-ジメチルホルムアミドを添加した。反応混合物を 2 時間攪拌し、この間、0℃ 浴は室温にゆっくりと温まった。3-アミノ-1-Boc-3-メチル-アゼチジン (130 mg、0.69 mmol) (Advanced ChemBlocks、C-2457) の CH_2Cl_2 溶液 (0.25 mL) を滴加した。0℃ 浴から外し、反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、結果として生じた残渣を TFA (0.36 mL) に溶解させた。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を MeOH に滴加した。C-18 カラム (pH = 2、5 分間にわたって 30 ~ 42 % の MeCN / 0.1 % の TFA (水溶液)、60 mL / 分) における分取 HPLC による精製により、表題化合物を黄色残渣 (2.4 mg、8.5 %) として得た。C₂₁H₂₁F₆N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 503.2; 実測値 503.1.

【0721】

実施例 129. 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-N-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

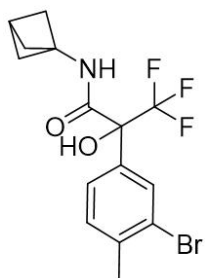
【化 240】



【0722】

ステップ 1. N-(ビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

【化 241】



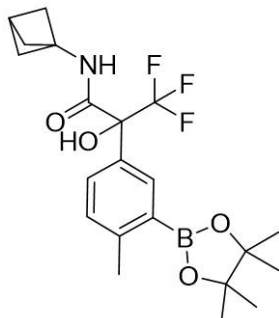
マイクロ波バイアルに、2-(3-ブromo-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸エチル (53 mg、0.16 mmol) (実施例 82、ステップ 3 の単一エナンチオマー) 及びビスクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩 (93 mg、0.78 mmol) を投入した。バイアルを窒素下に置き、次いでテトラヒドロフラン (1.3 mL) 及びトリエチルアミン (0.22 mL、1.6 mmol) を添加した。バイアルを 0℃ 浴に入れ、トリメチルアルミニウム (0.39 mL、0.78 mmol、トルエン中 2 M) を滴加した。この反応混合物を室温に温めた。バイアルを密封し、反応混合物を 80℃ で加熱した。15 分間加熱した後、反応混合物をわずかに冷却し、圧力を解放するために通気した。次いで、この反応混合物を 80℃ で 2.5 時間加熱した。加熱を中止し、反応混合物を室温で 2 日間にわたって静置した。この反応混合物を 1 N の HCl (5.5 mL) にゆっくりと添加し、これを 0℃ に冷却した結果、ガ

スが発生した。水性混合物を室温に温め、酢酸エチル（3×4 mL）で抽出した。合わせた有機物を飽和NaHCO₃（8 mL）及びブライン（8 mL）で洗浄した。次いで、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ（1～4 %のMeOH／CH₂Cl₂）による精製により、表題化合物を白色固体（50 mg、84 %）として得た。C₁₅H₁₆BrF₃NO₂（M+H）⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 378.0, 380.0；実測値 378.0, 380.0。

【0723】

ステップ2。N-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパンアミド

【化242】



N-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-2-（3-ブromo-4-メチルフェニル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド（49 mg、0.13 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（40 mg、0.16 mmol）、酢酸カリウム（45 mg、0.45 mmol）、及びジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）（4 mg、5 μmol）をテトラヒドロフラン（0.50 mL）中に含む混合物を、N₂で3分間脱気した。この混合物を、マイクロ波にて135℃で20分間加熱した。この反応混合物を、EtOAcですすぎながらCelite（登録商標）で濾過した。この濾液を水及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を橙色のワックス状固体として得た。この物質をさらに精製することなく使用した。C₂₁H₂₈BF₃NO₄（M+H）⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 426.2；実測値 426.2。

【0724】

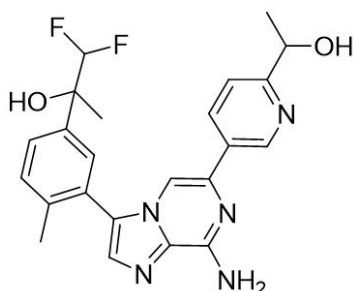
ステップ3。2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-N-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩

3-ブromo-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン（14 mg、0.050 mmol）、N-（ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-（4-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）プロパンアミド（28 mg、0.065 mmol）、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加体（8 mg、10 μmol）、テトラヒドロフラン（0.80 mL）、及びK₂CO₃（0.10 mL、0.10 mmol、水中1.0 M）の混合物を、N₂で5分間脱気し、次いで80℃で15時間加熱した。この反応混合物をMeOH／水で希釈し、濾過した。C-18カラム（pH=2、5分間にわたって42～54 %のMeCN／0.1 %のTFA（水溶液）、60 mL／分）における分取HPLCによる精製により、表題化合物を橙褐色固体（3.8 mg、12 %）として得た。C₂₂H₂₀F₆N₅O₂（M+H）⁺に対するLCMS：計算値 m/z = 500.1；実測値 500.1。

【0725】

実施例136。2-(3-(8-アミノ-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール(単一異性体)

【化243】

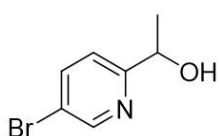


10

【0726】

ステップ1。1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタン-1-オール(単一異性体)

【化244】



20

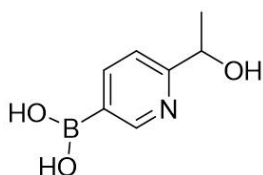
200mLの丸底フラスコにおいて、1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタン-1-オン(20g、0.10mol)及びRuCl(p-シメン)[(S,S)-TsDPEN](0.64g、1.0mmol)(Aldrich、703915)をCH₂Cl₂(0.10L)に溶解させた。予め混合したギ酸(17mL、0.43mol)のトリエチルアミン溶液(35mL、0.25mol)を、反応混合物に添加した。室温で一晩攪拌した後、結果として生じた混合物をCH₂Cl₂で希釈し、飽和Na₂HCO₃水溶液(400mL)に注ぎ入れた。有機層を分離し、水層をCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィによる精製により、生成物を黄色油状物(20g、収率97%、80% ee)として得た。Phenomenx Lux Amylose-1カラム(3%のEtOH/ヘキサン、20mL/分)におけるキラル分取HPLCによるさらなる精製により、単一異性体である第1に溶出するエナンチオマー(t_R=3分)として表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.60 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.04 - 4.61 (m, 1H), 3.73 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H).

30

【0727】

ステップ2。(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(単一異性体)

【化245】



40

1-(5-ブロモピリジン-2-イル)エタン-1-オール(0.50g、2.5mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.75g、2.97mmol)、酢酸カリウム

50

(0.73 g、7.4 mmol)、及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.081 g、0.099 mmol)をテトラヒドロフラン(6.5 mL)中に含む混合物を、N₂で手短に脱気した。次いでこの混合物を、マイクロ波にて140℃で30分間加熱した。反応混合物をテトラヒドロフランで希釈し、テトラヒドロフランですすぎながらCelite(登録商標)で濾過した。この濾液を回転蒸発によって濃縮し、次いで1時間にわたって高真空下に置き、表題化合物を褐色油状物として得て、これをさらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₇H₁₁BNO₃ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 168.1; 実測値 168.1.

【0728】

ステップ3. 2-(3-(8-アミノ-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール(単一異性体)

3口の50 mL丸底フラスコに、2-(3-(8-アミノ-6-ブromoイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール(0.54 g、1.2 mmol)(実施例29、ステップ3から)及び[1, 1'-ビス(ジシクロヘキシルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.092 g、0.12 mmol)を投入した。(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(ステップ2から)のテトラヒドロフラン溶液(9.4 mL)、次いで1.0 MのK₂CO₃(3.1 mL、3.1 mmol)を添加した。この混合物にN₂を5分間バブリングすることによって反応混合物を脱気し、次いで、一晚にわたって還流加熱した。室温に冷ました後、反応混合物をEtOAc(15 mL)で希釈し、水(15 mL)及びブライン(15 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、回転蒸発によって濃縮した。次いで、結果として生じた褐色油状物を1時間にわたって高真空下に置き、粗生成物を褐色泡状固体(1.1 g)として得た。シリカゲルクロマトグラフィ(3~25%のEtOH/CH₂Cl₂)による精製、及びC-18カラム(pH=10、5分間にわたって26~31%のMeCN/0.15%のNH₄OH(水溶液)、60 mL/分)における分取HPLCによる後続の精製により、所望の生成物を含む画分を得て、これらを合わせ、濃縮した。結果として生じた水性混合物をEtOAc(2×300 mL)で抽出した。合わせた抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物を白色固体(0.26 g、49%)として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 2.3 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.59 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (br s, 2H), 6.00 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 5.36 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.37 (d, J = 6.5 Hz, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) -128.9 (dd, J = 270, 56 Hz), -129.6 (dd, J = 270, 56 Hz). C₂₃H₂₄F₂N₅O₂ (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 440.2; 実測値 440.4.

【0729】

実施例162. 2-(3-(8-アミノ-6-(シクロプロピルエチニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オールトリフルオロ酢酸塩

10

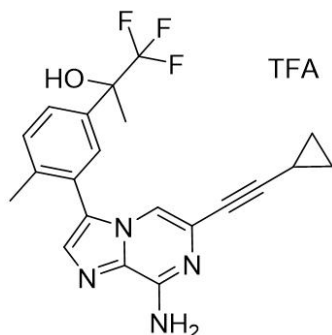
20

30

40

50

【化 2 4 6】



10

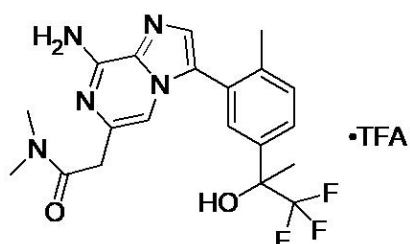
エチニルシクロプロパン (0.031 mL、0.36 mmol)、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (15 mg、0.036 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (6 mg、5 μmol)、ヨウ化銅 (I) (2 mg、10 μmol)、及びトリエチルアミン (0.050 mL、0.36 mmol) を DMF (0.5 mL) 中に含む混合物を、密封したバイアルにおいて 80℃で一晩加熱した。粗反応混合物を Celite (登録商標) のパッドで濾過し、無機物を MeOH で十分に洗浄した。この濾液を真空中で濃縮し、C-18 カラム (12 分間にわたって 23~41% の MeCN / 0.1% の TFA (水溶液)、60 mL / 分) における分取 HPLC によって精製して、表題化合物を得た。C₂₁H₂₀F₃N₄O (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 401.2; 実測値 401.2.

20

【0730】

実施例 169. 2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-N,N-ジメチルアセトアミドトリフルオロ酢酸塩

【化 2 4 7】

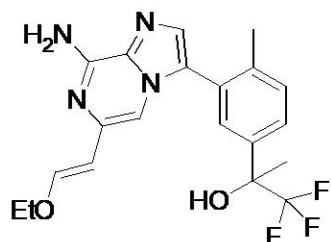


30

【0731】

ステップ 1. (E)-2-(3-(8-アミノ-6-(2-エトキシビニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール。

【化 2 4 8】



40

2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (400 mg、0.96 mmol、エナンチオマー 2) 及び (E)-2-(2-エトキシビニル)-4,

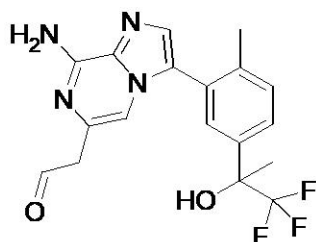
50

4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (477 mg、2.41 mmol) の THF 溶液 (12 mL) を、1 M 炭酸カリウム水溶液 (2.5 mL) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (157 mg、0.19 mmol) で処理した。この反応混合物を窒素で5分間脱気し、80℃で12時間撹拌した。結果として生じた混合物を MeOH で希釈し、Celite パッドに通し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (250 mg、0.61 mmol、64%) を黄色油状物として得た。C₂₀H₂₂F₃N₄O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 407.2; 実測値: 407.2.

【0732】

ステップ2。2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)アセトアルデヒド。

【化249】

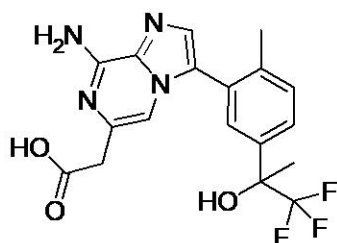


(E)-2-(3-(8-アミノ-6-(2-エトキシビニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (50 mg、0.12 mmol) の THF/H₂O 溶液 (1 mL/0.5 mL) を、0℃で0.5 mL の濃 HCl で処理した。この反応混合物を室温で12時間撹拌した。結果として生じた混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液でクエンチした。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (25 mg、0.066 mmol、55%) を黄色油状物として得た。C₁₈H₁₈F₃N₄O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 379.1; 実測値: 379.2.

【0733】

ステップ3。2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)酢酸。

【化250】



2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)アセトアルデヒド (40 mg、0.11 mmol) の t-BuOH/H₂O/2-メチル-2-ブテン溶液 (1 mL/0.5 mL/0.25 mL) を、0℃にて、NaClO₂ (50 mg、0.55 mmol) 及び NaH₂PO₄ (50 mg、0.42 mmol) で処理した。この反応混合物を室温で1時間撹拌した。結果として生じた混合物を EtOAc/水で希釈した。水層を EtOAc で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃

縮した。酢酸エチル／ヘキサン（５０％～１００％）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（２５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ、５８％）を黄色油状物として得た。 $C_{18}H_{18}F_3N_4O_3$ （ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ： $m/z = 395.1$ ；実測値：３９５．２．

【０７３４】

ステップ４．２－（８－アミノ－３－（２－メチル－５－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）イミダゾ[１，２－ａ]ピラジン－６－イル）－ N,N －ジメチルアセトアミドトリフルオロ酢酸塩

（２－（８－アミノ－３－（２－メチル－５－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロパン－２－イル）フェニル）イミダゾ[１，２－ａ]ピラジン－６－イル）酢酸（２０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（１１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をＤＭＦ／ヒューニツヒ塩基（１ｍＬ／０．１ｍＬ）に含む溶液を、ＨＡＴＵ（３０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）で処理した。結果として生じた混合物を３０分間攪拌した後、これをＭｅＯＨ（３ｍＬ）で希釈した。カートリッジに通して濾過した後、この濾液を、分取ＬＣＭＳ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム、アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、６０ｍＬ／分の流量）によって精製して、所望の生成物（１５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、７０％）を白色固体として得た。¹H NMR（５００ MHz，DMSO-*d*₆） δ 7.89（s，１H），7.62（d， $J = 8.1$ Hz，１H），7.56（s，１H），7.49（d， $J = 6.3$ Hz，１H），7.16（s，１H），6.68（s，１H），3.80（s，２H），2.89（s，６H），2.21（s，３H），1.73（s，３H）． $C_{20}H_{23}F_3N_5O_2$ （ $M+H$ ）⁺に対するＬＣＭＳ： $m/z = 422.2$ ；実測値：４２２．２．

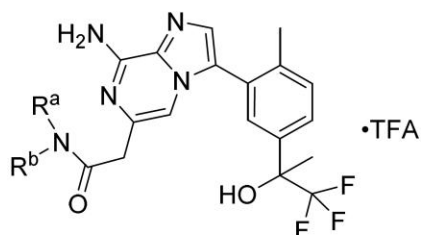
【０７３５】

実施例１７３．

実施例１６９に類似する手順に従って実施例１７３を合成した。データを表１８に列挙する。

表１８．

【表１４】



実施例番号	名称	NR ^a R ^b	LCMS [M+H] ⁺
173	2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1-モルホリノエタノントリフルオロ酢酸塩		464.2

【０７３６】

実施例２０７～２０８．２－（３－（８－アミノ－６－（３－（ヒドロキシメチル）シクロブチル）イミダゾ[１，２－ａ]ピラジン－３－イル）－４－メチルフェニル）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オールトリフルオロ酢酸塩（ジアステレオマー１～２）

10

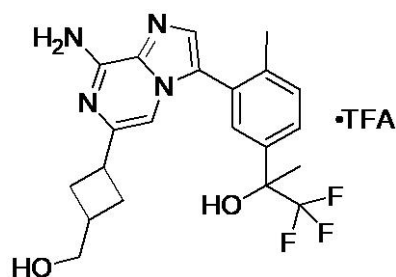
20

30

40

50

【化 2 5 1】



3-（8-アミノ-3-（2-メチル-5-（1，1，1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル）フェニル）イミダゾ〔1，2-a〕ピラジン-6-イル）シクロブタン-1-カルボン酸エチル（17mg、0.036mmol）のTHF溶液（1mL）を、LiAlH₄（10mg、0.26mmol）で処理した。結果として生じた混合物を2時間攪拌した後、これをMeOH（3mL）で希釈した。カートリッジに通して濾過した後、この濾液を、分取LCMS（XBridge C18カラム、アセトニトリル／0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、60mL／分の流量）によって精製して、2つのピークとして溶出した所望の生成物を得た。溶出した第1のピーク（実施例207、3mg、0.0071mmol、20%）の滞留時間は、4.1分であった。溶出した第2のピーク（実施例208、4mg、0.0094mmol、26%）の滞留時間は、4.3分であった。

【0737】

実施例207（ジアステレオマー1）：C₂₁H₂₄F₃N₄O₂（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 421.2；実測値：421.2。

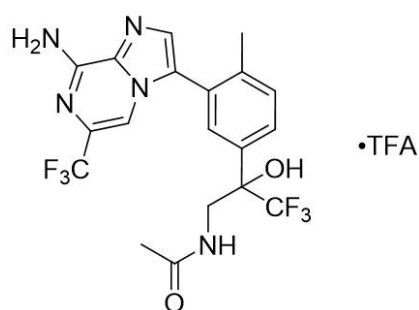
【0738】

実施例208（ジアステレオマー2）：C₂₁H₂₄F₃N₄O₂（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 421.2；実測値：421.2。

【0739】

実施例211。N-（2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1，2-a〕ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-3，3，3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル）アセトアミドトリフルオロ酢酸塩。

【化 2 5 2】



【0740】

ステップ1。3-アミノ-2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1，2-a〕ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1，1，1-トリフルオロプロパン-2-オール。

10

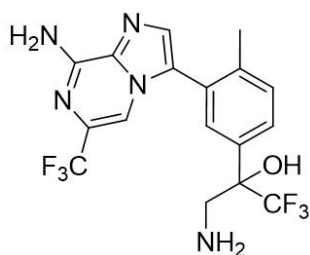
20

30

40

50

【化 2 5 3】



3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン (1.06 g、3.77 mmol) 及び 3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール (中間体 1、1.00 g、2.90 mmol、ラセミ) のジオキサン溶液 (42.6 mL) に、1.0 M 炭酸カリウム水溶液 (8.69 mL、8.69 mmol) 及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (0.473 g、0.579 mmol) を添加した。結果として生じた混合物に N₂ を 10 分間スパージすることにより、これを脱気した。結果として生じた混合物を 100 °C で 36 時間攪拌した後、これを MeOH で希釈し、Celite パッドに通し、濃縮した。酢酸エチル/ヘキサン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (405 mg、0.97 mmol、33%) を黄色油状物として得た。C₁₇H₁₆F₆N₅O (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 420.1; 実測値: 420.2.

【0741】

ステップ 2。N-(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミドトリフルオロ酢酸塩

3-アミノ-2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (5 mg、0.012 mmol) 及び酢酸 (7.2 mg、0.12 mmol) を DMF/ヒューニツヒ塩基 (1 mL/0.1 mL) に含む溶液を、HATU (10 mg、0.026 mmol) で処理した。結果として生じた混合物を 30 分間攪拌した後、これを MeOH (3 mL) で希釈した。カートリッジに通して濾過した後、この濾液を、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、アセトニトリル/0.1% トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、60 mL/分の流量) によって精製して、所望の生成物を白色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7.94 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 3.97 (dd, J = 14.2, 3.9 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 14.2, 4.9 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). C₁₉H₁₈F₆N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 462.1; 実測値: 462.2.

【0742】

実施例 212。N-(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミドトリフルオロ酢酸塩

10

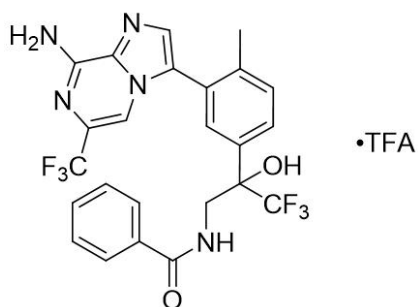
20

30

40

50

【化 2 5 4】



10

実施例 2 1 1 に類似する手順に従い、酢酸の代わりに安息香酸を出発物質として用いて、実施例 2 1 2 を合成した。 $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.43 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.71–7.37 (m, 9H), 7.12 (s, 1H), 4.22 (dd, $J = 14.2, 3.9$ Hz, 1H), 3.92 (dd, $J = 14.2, 4.9$ Hz, 1H), 2.17 (s, 3H). $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{F}_6\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ に対する LCMS: $m/z = 524.1$; 実測値: 524.2.

【0 7 4 3】

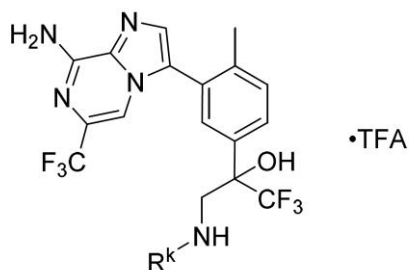
実施例 2 1 4。

実施例 2 1 2 に類似する手順に従って実施例 2 1 4 を合成した。データを表 1 9 に列挙する。

20

表 1 9。

【表 1 5】



30

実施例番号	名称	NHR ^k	LCMS [M+H] ⁺
214	N-(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロアセトアミドトリフルオロ酢酸塩		480.2

40

【0 7 4 4】

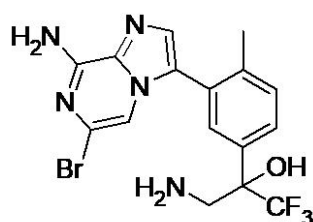
実施例 2 2 1。3-(5-(3-アセトアミド-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-8-アミノ-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

50

CCNC(=O)c1nc2nc(N)nc2n1-c1ccc(cc1)C(C)(O)C(F)(F)FNC(=O)C •TFA

【 0 7 4 5 】

【化 2 5 6】



6-ブromo-3-ヨロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミン (305mg、0.90mmol) 及び3-アミノ-2-(3-(5-アミノ-6-(2-シクロプロピルチアゾール-5-イル)ピラジン-2-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (200mg、0.58mmol、ラセミ) のジオキサン/水溶液 (5mL/1mL) を、炭酸ナトリウム (184mg、1.74mmol) 及びジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (24mg、0.029mmol) で処理した。この反応混合物を窒素で5分間脱気し、120℃で2.5時間攪拌した。結果として生じた混合物をMeOHで希釈し、Celiteパッドに通し、濃縮した。酢酸エチル (5%のMeOHを含有する)/ヘキサン (0%~100%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (103mg、41%) を黄色油状物として得た。C₁₆H₁₆BrF₃N₅O (M+H)⁺ に対するLCMS: m/z = 430.0; 実測値: 430.1.

【 0 7 4 6 】

ステップ2。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド

CCNC(=O)c1nc2c(ncn2C3=CC=C(C=C3)C(C)(O)CN)N

マイクロ波バイアルに、3-アミノ-2-(3-(5-アミノ-6-クロロピラジン-2-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール(

50

103 mg、0.24 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(47.0 mg、0.058 mmol)、エチルアミン(THF中2 M、1.0 mL、2.0 mmol)、炭酸ナトリウム(61.1 mg、0.58 mmol)、ジオキサン(5 mL)、及び水(1 mL)を加えた。バイアルに蓋をし、窒素流で5分間脱気し、反応混合物にガスを10分間バブリングすることによって溶液にCOを飽和させ、その後、追加のイソプロピルアミン(THF中2 M、0.4 mL、0.8 mmol)を添加した。反応物を80℃で一晩加熱した。この反応混合物をメタノールで希釈し、Celite(登録商標)パッドに通した。結果として生じた混合物を濃縮し、MeOH/CH₂Cl₂(5%~10%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物(70 mg、69%)を濃い黄色泡状物として得た。C₁₉H₂₂F₃N₆O₂ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 423.2; 実測値: 423.2.

【0747】

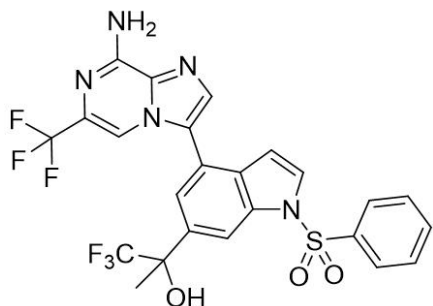
ステップ3。3-(5-(3-アセトアミド-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-8-アミノ-N-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩。

8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-エチルイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド(5 mg、11.84 μmol)(ラセミ)及び酢酸(20 mg、0.33 mmol)をDMF/ヒューニツヒ塩基(0.5 mL/0.05 mL)に含む溶液を、HATU(10 mg、26.32 μmol)で処理した。結果として生じた混合物を1時間攪拌した後、これをMeOH(3 mL)で希釈した。カートリッジに通して濾過した後、この濾液を、分取LCMS(XBridge C18カラム、アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、60 mL/分の流量)によって精製して、所望の生成物(2.5 mg、45%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.25 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 4.00 (dd, J = 15.0, 7.7 Hz, 1H), 3.73 (dd, J = 15.0, 4.0 Hz, 1H), 3.30 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.04 (t, J = 7.7 Hz, 3H). ; C₂₁H₂₄F₃N₆O₃ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 465.2; 実測値: 465.2

【0748】

実施例224。2-(4-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール(ラセミ)

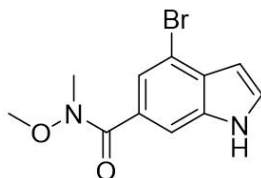
【化258】



【0749】

ステップ1。4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 2 5 9】

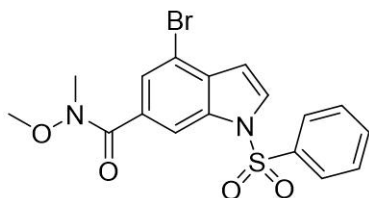


4-ブロモ-1H-インドール-6-カルボン酸 (1.0 g、4.2 mmol、Synthonix B15140)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (0.45 g、4.6 mmol)、及びピリジン (0.84 mL、10 mmol) を含む 0℃ の THF (21 mL) に、EDC (0.88 g、4.6 mmol) を添加した。この反応物を室温に戻し、一晚撹拌させた。水を反応混合物に添加し、混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0～100% の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (0.15 g、67%) を得た。C₁₁H₁₂BrN₂O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 283.0; 実測値 283.0.

【0750】

ステップ 2。4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-カルボキサミド

【化 2 6 0】

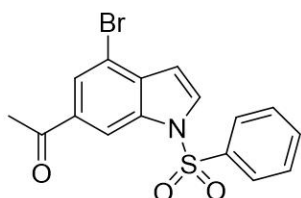


4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-1H-インドール-6-カルボキサミド (0.93 g、3.3 mmol) を含む 0℃ の DMF (16.5 mL) に、NaH (鋳物油中 60%、0.63 g、16 mmol) を添加し、この反応物を 10 分間撹拌した。塩化ベンゼンスルホニル (0.47 mL、3.6 mmol) を添加し、この反応物を 10 分間撹拌した。反応混合物を水に注ぎ入れ、水性混合物を EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0～50% の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (1.1 g、80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.39 – 8.34 (m, 1H), 7.95 – 7.92 (m, 1H), 7.92 – 7.89 (m, 1H), 7.80 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.57 (m, 1H), 7.54 – 7.45 (m, 2H), 6.79 (dd, J = 3.6, 0.9 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.42 (s, 3H).

【0751】

ステップ 3。1-(4-ブロモ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)エタン-1-オン

【化 2 6 1】



4-ブロモ-N-メトキシ-N-メチル-1-(フェニルスルホニル)-1H-インド

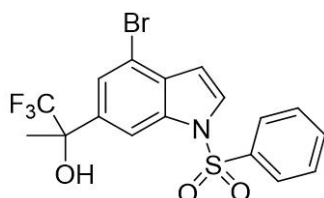
ール-6-カルボキサミド (1.1 g、2.7 mmol) を含む 0℃ の THF (27 mL) に、臭化メチルマグネシウム (Et₂O 中 3.0 M、2.9 mL、8.7 mmol) を添加した。この反応物を 0℃ で 1 時間、次いで室温で一晩撹拌した。この反応物を氷浴で冷却し、水、続いて飽和 NH₄Cl 溶液の添加によってクエンチした。この混合物を EtOAc (3×) で抽出し、合わせた抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物をさらに精製することなく使用し、理論的収率を仮定した。C₁₆H₁₃BrNO₃S (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 378.0; 実測値 377.9.

【0752】

ステップ 4. 2-(4-ブromo-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (ラセミ)

10

【化262】



1-(4-ブromo-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル) エタノン-1-オン (0.20 g、0.53 mmol) の無水 THF 溶液 (1.1 mL) を 0℃ に冷却し、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.11 mL、0.74 mmol、Combi Blocks QA-3660) を添加した。この溶液を、0℃ で触媒量の TBAF (THF 中 1.0 M、0.026 mL、0.026 mmol) で処理した。5 分後、氷浴から外し、結果として生じた反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を再び 0℃ に冷却し、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (0.11 mL、0.74 mmol) 及び TBAF (THF 中 1.0 M、0.026 mL、0.026 mmol) を添加した。5 分後、冷却浴から外し、反応物を三晩にわたって撹拌した。水を添加し、反応物を 4 時間撹拌した。次いでこの反応混合物を、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~50% の EtOAc/ヘキサン の勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (0.15 g、63%) を得た。C₁₇H₁₄BrF₃NO₃S (M+H)⁺ に対する LCMS: 計算値 m/z = 448.0; 実測値 447.9.

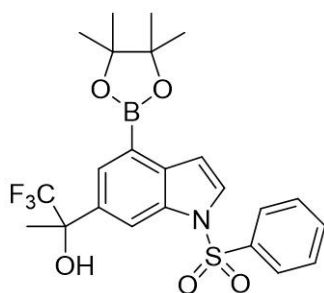
20

30

【0753】

ステップ 5. 1,1,1-トリフルオロ-2-(1-(フェニルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル) プロパン-2-オール (ラセミ)

【化263】



40

2-(4-ブromo-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (0.15 g、0.34 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.10 g、0.40 mmol)、酢酸カリウム (0.11 g、1.1 mmol)、及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリ

50

ド (9.4 mg、0.013 mmol) を THF (1.2 mL) 中に含む脱気した混合物を、120℃に保った油浴中の密封したバイアル内で1.5時間加熱し、次いでこの反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~50%のEtOAc/ヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製し、表題化合物 (0.11 g、67%) を得た。C₂₃H₂₅BF₃NO₅S (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 496.2; 実測値 496.1.

【0754】

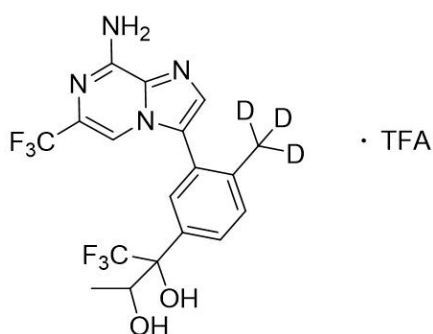
ステップ6. 2-(4-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール (ラセミ)

マイクロ波バイアルに、1,1,1-トリフルオロ-2-(1-(フェニルスルホニル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インドール-6-イル)プロパン-2-オール (0.030 g、0.061 mmol)、3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン (26 mg、0.091 mmol、実施例4、ステップ6)、及びTHF (2.0 mL) を投入した。この溶液に、K₂CO₃水溶液 (1.0 M、0.24 mL、0.24 mmol) を添加した。この反応混合物にN₂をスパージし、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体 (9.9 mg、0.012 mmol) を添加した。この反応混合物にN₂をスパージし、マイクロ波にて50分間にわたって120℃に加熱した。反応混合物のアリコートで、連続的な分取HPLC-MS精製 (pH=2、続いてpH=6.5での再精製) によって精製して、表題化合物 (5.0 mg、14%) を得た。C₂₄H₁₈F₆N₅O₃S (M+H)⁺に対するLCMS: 計算値 m/z = 570.1; 実測値 570.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.48 (s, 1H), 8.02 - 8.00 (m, 1H), 8.00 - 7.97 (m, 1H), 7.89 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.60 - 7.50 (m, 2H), 6.71 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 1.87 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, CD₃OD) δ -70.04 (s), -82.17 (s).

【0755】

実施例233. 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2,3-ジオールトリフルオロ酢酸塩 (単一ジアステレオマー、ラセミ)

【化264】



【0756】

ステップ1. 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-オン

10

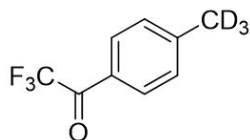
20

30

40

50

【化 2 6 5】

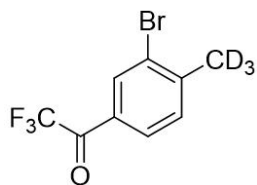


−78℃の1, 4-ジブロモベンゼン(10.0g、42.4mmol、Aldrich)を含むTHF(94mL)及びEt₂O(94mL)を、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、26.5mL、42.4mmol)の滴下で処理した。次いで、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸エチル(6.02g、42.4mmol、Aldrich T5521)を添加し、この反応物を30分間撹拌した。さらなる分量のn-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、26.5mL、42.4mmol)を添加し、10分間撹拌した後、ヨードメタン-d₃(6.76g、46.6mmol、Aldrich 176036)を添加した。30分間撹拌した後、予め冷却した濃HCl(12.5mL)のEtOH溶液(6.25mL)を添加した。次いでこの反応混合物を、2.0NのHCl(250mL)に注ぎ入れた。層を分離し、有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(7.2g、89%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.00(d, J = 7.7Hz, 2H), 7.37(d, J = 8.4Hz, 2H). ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ −71.33(s).

【0757】

ステップ2。1-(3-ブロモ-4-(メチル-d₃)フェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン

【化 2 6 6】



2, 2, 2-トリフルオロ-1-(4-(メチル-d₃)フェニル)エタン-1-オン(7.20g、37.7mmol)の1, 2-ジクロロエタン溶液(10mL)を、AlCl₃(11.0g、82.9mmol)を1, 2-ジクロロエタン(25mL)中に含む混合物に、ゆっくりと滴加した。次いで、この反応混合物を35℃で5分間加熱した。次いで、加熱した混合物に臭素(1.94mL、37.7mmol)を滴加した。この反応物を、35℃で1.5時間、次いで45℃で7時間撹拌した。室温に冷ましたら、氷冷DCMと1.0NのHClとの混合物に反応混合物をゆっくりと注ぎ入れることにより、反応物をクエンチした。層を分離し、水層をDCM(2×)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和NaHCO₃溶液で洗浄し、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、表題化合物(9.9g、98%)を得た。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.28–8.22(m, 1H), 7.96–7.89(m, 1H), 7.44(d, J = 8.0Hz, 1H). ¹⁹F NMR(376MHz, CDCl₃) δ −71.50(s).

【0758】

ステップ3。(E)-及び(Z)-2-ブロモ-1-(メチル-d₃)-4-(1, 1, 1-トリフルオロブタ-2-エン-2-イル)ベンゼン

10

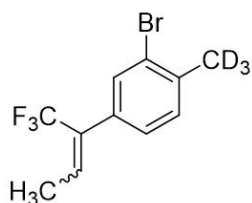
20

30

40

50

【化 2 6 7】

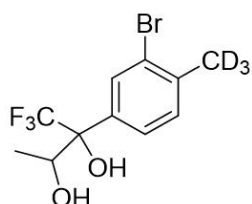


臭化エチルトリフェニルホスホニウム (0.86 g、2.3 mmol) を THF (4.1 mL) 中に懸濁し、この混合物を 0℃ に冷却した。n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、1.4 mL、2.2 mmol) を滴加し、反応物を 20 分間攪拌した。1-(3-ブロモ-4-(メチル-d₃)フェニル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オン (0.50 g、1.9 mmol) の THF 溶液 (2.0 mL) を滴加し、冷却浴から外した。この混合物を室温に戻し、2 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、DCM (3×) で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、100% のヘキサンで溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、表題化合物をオレフィン異性体の 1.3:1 混合物 (0.51 g、98%) として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.49 (d, J = 1.3 Hz, 1H, 主要な異性体), 7.45 (d, J = 1.3 Hz, 1H, 微量の異性体), 7.28 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 微量の異性体), 7.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 主要な異性体), 7.17 – 7.13 (m, 1H, 主要な異性体), 7.11 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H, 微量の異性体), 6.60 – 6.52 (m, 1H, 微量の異性体), 6.19 – 6.11 (m, 1H, 主要な異性体), 2.05 (dq, J = 7.5, 3.0 Hz, 3H, 主要な異性体), 1.70 (dq, J = 7.3, 2.6 Hz, 3H, 微量の異性体)。

【0 7 5 9】

ステップ 4。2-(3-ブロモ-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロブタン-2,3-ジオール (それぞれラセミ体として単離した 2 つのジアステレオマー)

【化 2 6 8】

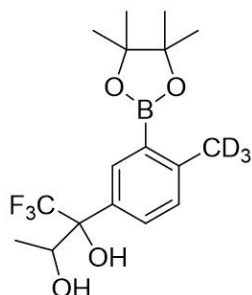


2-ブロモ-1-(メチル-d₃)-4-(1,1,1-トリフルオロブタン-2-エン-2-イル)ベンゼン (0.50 g、1.8 mmol、ステップ 3 の (E)-異性体と (Z)-異性体との混合物) をアセトン (6.0 mL) 及び水 (6.0 mL) に含む溶液に、N-メチルモルホリン N-オキシド (0.27 g、2.3 mmol)、四酸化オスミウム (水中 4%、0.68 mL、0.11 mmol)、及びメタンスルホンアミド (0.17 g、1.8 mmol) を添加した。この反応混合物を、環境温度で一晩、次いで 50℃ で 4.5 時間、次いで 60℃ で 1.5 時間、次いで再び環境温度で一晩攪拌した。一方のオレフィン異性体は、他方よりも遅い速度で反応し、不完全に消費された。反応混合物を Celite (登録商標) で濾過し、この濾液を真空中で濃縮した。残渣を EtOAc と水とに分配した。層を分離し、水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機抽出物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。0~30% の EtOAc / ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、部分的に分離したジアステレオマーを得た。ピーク 1 (第 1 に溶出するジアステレオマー) : 40 mg、ピーク 2 (第 2 に溶出するジアステレオマー) : 180 mg。プールした混合画分 : 150 mg。総収量 : 370 mg、66%。ピーク 1 をステップ 5 で使用した。

【0760】

ステップ5。1, 1, 1-トリフルオロ-2-(4-(メチル-d₃)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン-2, 3-ジオール(単-ジアステレオマー、ラセミ)

【化269】



10

2-(3-ブromo-4-(メチル-d₃)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロブタン-2, 3-ジオール(0.040 g、0.13 mmol、ステップ4のピーク1)、ビス(ピナコラト)ジボロン(58 mg、0.23 mmol)、酢酸カリウム(37 mg、0.38 mmol)、及び塩化トリフェニルホスフィンパラジウム(5.3 mg、7.6 μmol)をTHF(0.8 mL)中に含む混合物を、120℃に保った油浴中の密封したバイアル内で2時間加熱し、次いでこの反応混合物を70℃で一晩加熱した。室温に冷ましたら、反応混合物をEtOAcで希釈し、Celite(登録商標)で濾過し、この濾液を濃縮した。この生成物を、0~20%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、表題化合物(0.030 g、65%)を得た。C₁₇H₂₅D₃BF₃NO₄ (M+NH₄)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 381.2, 実測値: 381.2.

20

【0761】

ステップ6。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロブタン-2, 3-ジオールトリフルオロ酢酸塩(単-ジアステレオマー、ラセミ)

1, 1, 1-トリフルオロ-2-(4-(メチル-d₃)-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ブタン-2, 3-ジオール(0.030 g、0.083 mmol)、3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-アミン(23 mg、0.083 mmol、実施例4、ステップ6)、及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(14 mg、0.017 mmol)をTHF(0.5 mL)及びK₂CO₃水溶液(1.0 M、0.25 mL、0.25 mmol)中に含む混合物を、N₂をスパージすることによって脱気した。この反応混合物をマイクロ波にて120℃で35分間加熱した。さらなる分量の3-ブromo-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-8-アミン(4.6 mg、0.017 mmol)を添加し、この反応物をマイクロ波にて120℃で15分間加熱した。室温に冷ましたら、反応混合物をMeCN及びMeOHで希釈し、分取HPLC-MS(pH=2)によって精製して、表題化合物(7.7 mg、17%)を得た。C₁₈H₁₄D₃F₆N₄O₂ (M+H)⁺に対するLCMS計算値: m/z = 438.1, 実測値: 438.1.¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.81(s, 1H), 7.67(br s, 2H), 7.61-7.51(m, 3H), 7.48(d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.45-4.37(m, 1H), 0.85(d, J = 6.3 Hz, 3H).¹⁹F NMR(376 MHz, DMSO-d₆) δ -67.05(s), -72.49(s), -74.42(s).

30

40

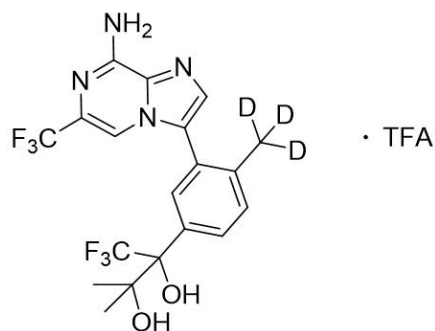
【0762】

実施例235。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,

50

2-a] ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2,3-ジオールトリフルオロ酢酸塩(ラセミ)

【化270】

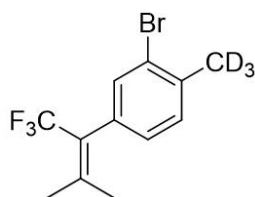


10

【0763】

ステップ1。2-ブロモ-1-(メチル-d₃)-4-(1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-エン-2-イル)ベンゼン

【化271】



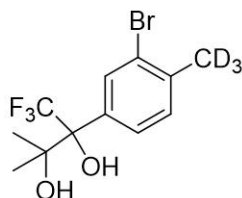
20

実施例233、ステップ3の手順に従い、ヨウ化イソプロピルトリフェニルホスホニウムを臭化エチルトリフェニルホスホニウムの代わりに使用して、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.36 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 2.08 (q, J = 2.5 Hz, 3H), 1.66 (q, J = 2.3 Hz, 3H)。

【0764】

ステップ2。2-(3-ブロモ-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2,3-ジオール(ラセミ)

【化272】



30

2-ブロモ-1-(メチル-d₃)-4-(1,1,1-トリフルオロ-3-メチルブタン-2-エン-2-イル)ベンゼン(190 mg、0.64 mmol)をアセトン(3.0 mL)及び水(3.0 mL)に含む溶液に、N-メチルモルホリンN-オキシド(160 mg、1.4 mmol)、続いて四酸化オスミウム(水中4%、0.64 mL、0.10 mmol)、及びメタンスルホンアミド(120 mg、1.3 mmol)を添加した。この反応混合物を、密封したバイアル内で5時間にわたって60℃で加熱した。環境温度に冷ましたら、反応混合物を濾過し、この濾液を真空中で濃縮した。残渣をEtOAcと水とに分配した。水層をEtOAc(2×)で抽出した。合わせた有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。この生成物を、0~30%のEtOAc/ヘキサンの勾配で溶出するフラッシュクロマトグラフィによって精製して、表題化合物(67 mg、32%)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.90 (d, J

40

50

= 2.0 Hz, 1H), 7.54 – 7.49 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 1.63 (q, J = 1.7 Hz, 3H), 1.01 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ – 70.81 (s).

【0765】

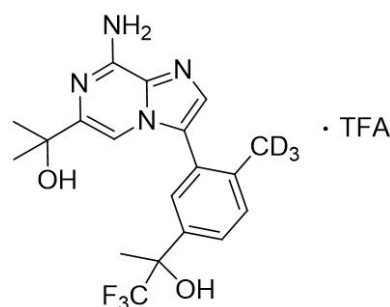
ステップ3。2 – (3 – (8 – アミノ – 6 – (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 – a] ピラジン – 3 – イル) – 4 – (メチル – d_3) フェニル) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 3 – メチルブタン – 2, 3 – ジオールトリフルオロ酢酸塩 (ラセミ)

実施例233、ステップ5及び6の手順に従い、2 – (3 – ブロモ – 4 – (メチル – d_3) フェニル) – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 3 – メチルブタン – 2, 3 – ジオール (ラセミ) を2 – (3 – ブロモ – 4 – (メチル – d_3) フェニル) – 1, 1, 1 – トリフルオロブタン – 2, 3 – ジオールの代わりに使用した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{D}_3\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ に対するLCMS計算値: $m/z = 452.2$, 実測値: 452.2. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80 (dd, J = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 7.72 (s, 2H), 7.66 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 1.31 (s, 3H), 1.27 (s, 3H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) δ – 69.90 (s), – 70.50 (s), – 77.28 (s).

【0766】

実施例253。2 – (3 – (8 – アミノ – 6 – (2 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) イミダゾ [1, 2 – a] ピラジン – 3 – イル) – 4 – (メチル – d_3) フェニル) – 1, 1, 1 – トリフルオロプロパン – 2 – オールトリフルオロ酢酸塩 (単一エナンチオマー)

【化273】



8 – アミノ – 3 – (2 – (メチル – d_3) – 5 – (1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ヒドロキシプロパン – 2 – イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 – a] ピラジン – 6 – カルボン酸メチル (0.020 g, 0.050 mmol, 実施例81、ステップ7から) を含む0℃のTHF (1.0 mL) に、臭化メチルマグネシウム (ジエチルエーテル中3.0 M, 0.12 mL, 0.35 mmol) を添加した。0℃に1.5時間置いた後、水 (1.0 mL) の滴加によって反応物をクエンチした。反応混合物をMeOHで希釈し、濾過した。分取HPLC – MS (pH = 2) による精製により、表題化合物 (9.0 mg, 35%) を得た。 $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{D}_3\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_2$ ($\text{M} + \text{H}$) $^+$ に対するLCMS計算値: $m/z = 398.2$, 実測値: 398.1. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 8.1, 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.45 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ – 74.23 (s), – 79.75 (s).

【0767】

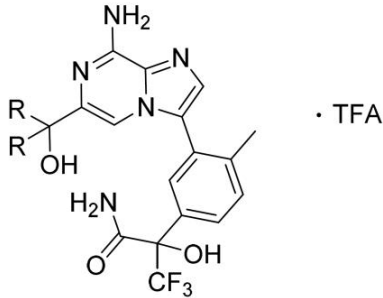
実施例255。

実施例253におけるものに類似する手順に従い、8 – アミノ – 3 – (5 – (3 – アミノ – 1, 1, 1 – トリフルオロ – 2 – ヒドロキシ – 3 – オキソプロパン – 2 – イル) – 2

ーメチルフェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボン酸エチル (実施例 288)、ステップ1)) を 8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボン酸メチルの代わりに出発物質として使用し、また適切なグリニヤール試薬を使用して、実施例 255 を合成した。データを表 20 に列挙する。

表 20。

【表 16】

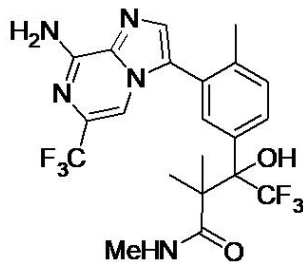


実施例 番号	名称	R	LCMS [M+H] ⁺
255	2-(3-(8-アミノ-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドトリフルオロ酢酸塩(単一エナンチオマー)	Me	424.2

【0768】

実施例 262。3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-N, 2, 2-トリメチルブタンアミド

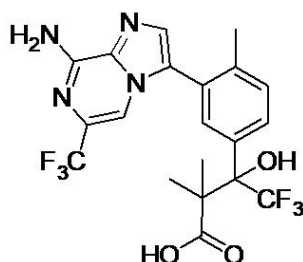
【化 274】



【0769】

ステップ1。3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルブタン酸

【化 275】



3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジ

ン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸メチル(0.261g、0.532mmol)をメタノール(1.77mL)及びテトラヒドロフラン(1.77mL)に含む0℃の溶液を、1.0M水酸化ナトリウム水溶液(1.60mL、1.60mmol)の滴下で処理し、室温で20時間攪拌した。反応混合物を0℃に冷却し、1.0MのHCl(2.13mL、2.13mmol)、水(15mL)、及びブライン(15mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL)で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物(0.247g、97.2%)を白色固体として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_{20}H_{19}F_6N_4O_3$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 477.1; 実測値: 477.1.

10

【0770】

ステップ2。3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-N,2,2-トリメチルブタンアミド

実施例76、ステップ2の手順に従い、3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4,4,4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルブタン酸を2-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸の代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 – 8.05 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 – 7.61 (m, 4H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 2.62 (d, J = 4.3 Hz, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.29 (s, 3H), 1.01 (s, 3H). $C_{21}H_{22}F_6N_5O_2$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 490.1; 実測値: 490.1.

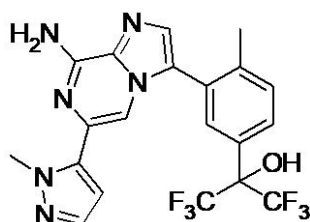
20

【0771】

実施例264。2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

30

【化276】

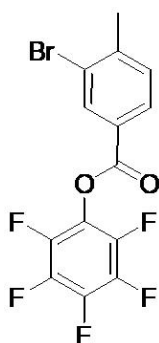


【0772】

ステップ1。ペルフルオロフェニル3-ブロモ-4-メチルベンゾエート

40

【化277】



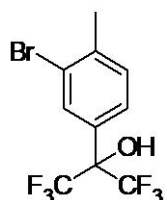
50

3-ブロモ-4-メチル安息香酸 (0.750 g、3.49 mmol) [Combi-Blocks、CA-5008] のテトラヒドロフラン溶液 (12.9 mL) を、2, 3, 4, 5, 6-ペンタフルオロフェノール (0.719 g、3.91 mmol)、続いて N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (0.813 g、3.94 mmol) で処理し、室温で 14 時間攪拌した。この反応混合物を濾過して固体を除去し、これをテトラヒドロフランで洗浄した。この濾液を黄褐色固体になるまで濃縮した。MTBE/ヘキサン (0%~30%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (1.29 g、97.0%) を黄褐色固体として得た。C₁₄H₇BrF₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 381.0, 383.0; 実測値: 380.9, 382.9.

【0773】

ステップ2。2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化278】

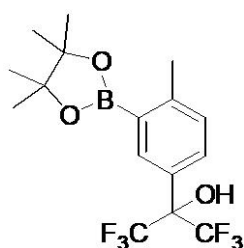


0℃のペルフルオロフェニル 3-ブロモ-4-メチルベンゾエート (0.737 g、1.93 mmol) のトルエン溶液 (9.67 mL) を、トリメチル (トリフルオロメチル) シラン (2.00 mL、13.5 mmol)、続いて 1.0 M のフッ化テトラブチルアンモニウムを含むテトラヒドロフラン (0.677 mL、0.677 mmol) で処理し、室温で 17 時間攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (40 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色油状固体を得た。この油状固体をテトラヒドロフラン (9.67 mL) に溶解させ、6.0 M の HCl (4.83 mL、29.0 mmol) で処理し、14 時間攪拌した。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL) で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色油状固体を得た。MTBE/ヘキサン (0%~50%) を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物 (578 mg、88.7%) を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.91 (s, 1H), 7.83 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H).

【0774】

ステップ3。1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化279】



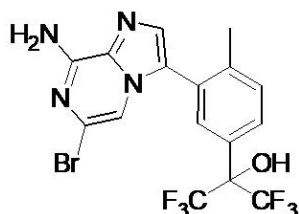
実施例1、ステップ2の手順に従い、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールを出発物質として使用して、

所望の化合物を調製した。 $C_{16}H_{20}BF_6O_3$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 385.1$; 実測値: 385.1 .

【0775】

ステップ4. 2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

【化280】



10

実施例28、ステップ2の手順に従い、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オールを1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オールの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{16}H_{12}BrF_6N_4O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 469.0$, 471.0 ; 実測値: 469.0 , 471.0 .

20

【0776】

ステップ5. 2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール

実施例10の手順に従い、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オールを2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オールの代わりに、そして1-メチル-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)-1H-ピラゾールを(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)ボロン酸の代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.84 (s, 1H), 7.81-7.65 (m, 3H), 7.61 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.38 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). $C_{20}H_{17}F_6N_6O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS: $m/z = 471.1$; 実測値: 471.1 .

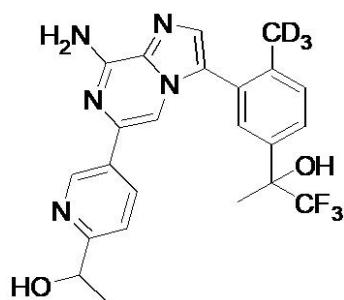
30

【0777】

実施例267. 2-(3-(8-アミノ-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル- d_3)フェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール

40

【化 2 8 1】

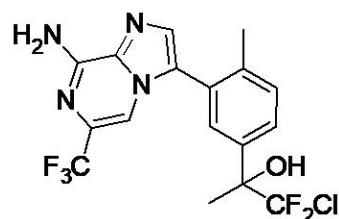


実施例 10 の手順に従い、2-（3-（8-アミノ-6-ブロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピラジン-3-イル）-4-（メチル-d₃）フェニル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール（実施例 81、ステップ 6 から）を 2-（3-（8-アミノ-6-ブロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オールの代わりに、そして（6-（1-ヒドロキシエチル）ピリジン-3-イル）ボロン酸（実施例 136、ステップ 2 の単一異性体）を（2-（ヒドロキシメチル）ピリジン-4-イル）ボロン酸の代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR（500 MHz, DMSO-d₆）δ 8.92（d, J = 2.3 Hz, 1H）, 8.19（dd, J = 8.3, 2.4 Hz, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.70 – 7.59（m, 3H）, 7.53（d, J = 8.2 Hz, 1H）, 7.48（d, J = 8.0 Hz, 1H）, 7.23（s, 2H）, 6.66（s, 1H）, 5.36（s, 1H）, 4.75（q, J = 6.5 Hz, 1H）, 1.73（s, 3H）, 1.37（d, J = 6.5 Hz, 3H）。C₂₃H₂₀D₃F₃N₅O₂（M+H）⁺に対する LCMS：m/z = 461.2；実測値：461.2。

【0778】

実施例 268。2-（3-（8-アミノ-6-（トリフルオロメチル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピラジン-3-イル）-4-メチルフェニル）-1-クロロ-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール

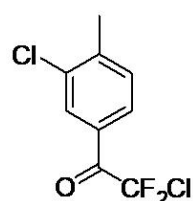
【化 2 8 2】



【0779】

ステップ 1。2-クロロ-1-（3-クロロ-4-メチルフェニル）-2, 2-ジフルオロエタン-1-オン

【化 2 8 3】



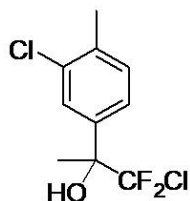
-78℃の 2-クロロ-4-ヨード-1-メチルベンゼン（0.561 g、2.22 mmol）のジエチルエーテル溶液（4.94 mL）を、ブチルリチウム（ヘキサン中 2.5 M）（0.933 mL、2.33 mmol）で処理し、-78℃で 30 分間撹拌した。

この反応混合物をクロロジフルオロ酢酸エチル（0.338 mL、2.67 mmol）で処理し、0℃にゆっくりと温め、0℃で1時間攪拌した。この反応混合物を、0℃の飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチし、ジエチルエーテル及び水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物（0.45 g、84.7%）を黄色油状物として得て、これをさらに精製することなく使用した。 $C_9H_7Cl_2F_2O$ ($M+H$)⁺に対するLCMS： $m/z = 239.0, 241.0$ ；実測値：239.0, 241.0。

【0780】

ステップ2。1-クロロ-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール

【化284】

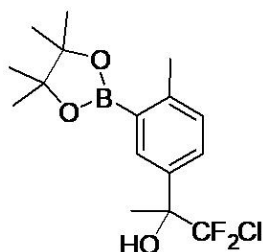


0℃の2-クロロ-1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2,2-ジフルオロエタン-1-オン（0.598 g、2.50 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（10.0 mL）を、臭化メチルマグネシウム（ジエチルエーテル中3.0 M）（1.67 mL、5.00 mmol）の滴下で処理し、0℃で1時間攪拌した。冷却浴から外し、反応混合物を環境温度に戻した。この反応混合物を0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム（30 mL）の滴下でクエンチした。結果として生じた混合物を水（20 mL）で希釈して全ての固体を溶解させ、ジエチルエーテル（100 mL）で抽出した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄褐色油状物を得た。ジエチルエーテル/ヘキサン（0%~50%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（465 mg、72.9%）を無色油状物として得た。 $C_{10}H_9Cl_2F_2$ ($M-OH$)⁺に対するLCMS： $m/z = 237.0, 239.0$ ；実測値：237.1, 238.9。

【0781】

ステップ3。1-クロロ-1,1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オール

【化285】



実施例61、ステップ3の手順に従い、1-クロロ-2-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オールを1-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-2-フルオロシクロペンタン-1-オールの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{16}H_{23}BClF_2O_3$ ($M+H$)⁺に対するLCMS： $m/z = 347.1$ ；実測値：347.1。

【0782】

ステップ4。2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-クロロ-1,1-ジフルオロ

プロパン-2-オール

実施例 1、ステップ 7 の手順に従い、3-ブロモ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-8-アミンを 7-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミンの代わりに、そして 1-クロロ-1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オールを 1, 1, 1-トリフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オールの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.79 (s, 1H), 7.70 – 7.61 (m, 4H), 7.58 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.75 (s, 3H). C₁₇H₁₅ClF₅N₄O (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 421.0; 実測値: 421.0.

【0783】

実施例 277 ~ 279。

実施例 283 (方法 B) におけるものに類似する手順に従って、実施例 277 ~ 279 を合成した。データを表 21 に列挙する。

表 21。

10

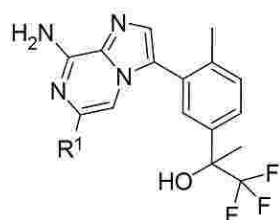
20

30

40

50

【表 17-1】



実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
277	8-アミノ-N-(1-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-4-イル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩		B	475.1	
278	8-アミノ-N-(3-シアノビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩		B	471.1	

10

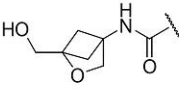
20

30

40

50

【表 17-2】

実施 例 番号	名称	R ¹	方法	LCMS [M+H] ⁺	NMR スペクトル
279	8-アミノ-N-(1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサビシクロ[2.1.1]ヘキサン-4-イル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩		B	492.1	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.74 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 2H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 4.3, 1.6 Hz, 2H), 1.81 (dd, J = 4.3, 1.7 Hz, 2H), 1.71 (s, 3H).

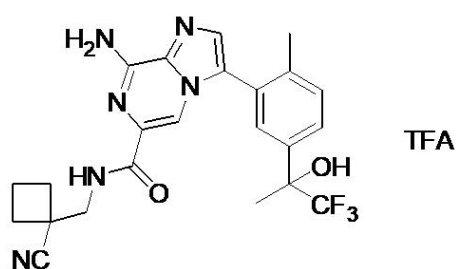
10

20

【0784】

実施例 283。8-アミノ-N-(1-(シアノシクロブチル)メチル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【化 286】

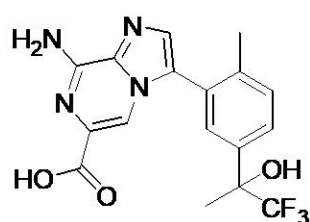


30

【0785】

ステップ 1。8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸

【化 287】



40

実施例 81、ステップ 8 の手順に従い、8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-

50

， 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボン酸メチルを 8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボン酸メチルの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₇H₁₆F₃N₄O₃ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 381. 1; 実測値: 381. 1.

【0786】

ステップ2。8-アミノ-N-((1-シアノシクロブチル) メチル) -3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

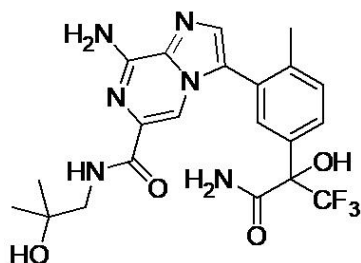
10

実施例81、ステップ9の手順に従い、8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボン酸を 8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボン酸の代わりに、そして1-(アミノメチル) シクロブタン-1-カルボニトリルを1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オールの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₂₃H₂₄F₃N₆O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS: m/z = 473. 2; 実測値: 473. 1.

【0787】

実施例284。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル) -2-メチルフェニル) -N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-6-カルボキサミド
【化288】

20

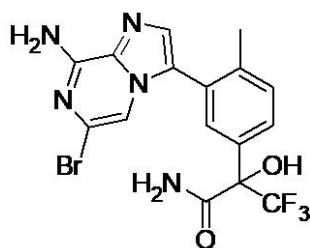


30

【0788】

ステップ1。2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) -4-メチルフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド

【化289】



40

実施例28、ステップ2の手順に従い、3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパンアミド (実施例82、ステップ5) を 1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) プロパン-2-オールの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₆H₁₄BrF₃N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCMS

50

S : $m/z = 444.0, 446.0$; 実測値 : $444.1, 446.1$.

【0789】

ステップ2。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド
マイクロ波バイアルにおいて、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド (0.010 g、0.023 mmol) 及び1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (0.020 g、0.23 mmol) を1,4-ジオキサン (0.375 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (0.013 mL、0.090 mmol) で処理した。この反応混合物を窒素で5分間脱気し、ジクロロ [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加体 (3.68 mg、4.50 μ mol) で処理し、窒素でさらに5分間脱気した。バイアルに蓋をし、ガスを反応表面下に5分間バブリングすることによって溶液をCOで飽和させた。この反応混合物を80℃で一晩加熱した。この反応混合物を室温に冷まし、メタノール及びDI水に溶解させ、0.45 μ mフィルタに通した。この濾液を、分取LCMS (XBridge (登録商標) C18カラム、アセトニトリル/0.1%トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、60 mL/分の流量) によって精製して、所望の生成物 (6.30 mg、58.2%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.27 - 8.02 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.2, 2.1 Hz, 1H), 7.74 - 7.68 (m, 3H), 7.66 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.47 (br s, 2H), 3.23 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.10 (s, 6H). C₂₁H₂₄F₃N₆O₄ (M+H)⁺ に対するLCMS : $m/z = 481.2$; 実測値 : 481.2 .

【0790】

実施例260及び285。

実施例284に提示したものに類似する手順に従って、実施例260及び285を合成した。データを表22に列挙する。

表22。

10

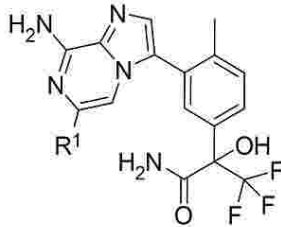
20

30

40

50

【表 18】

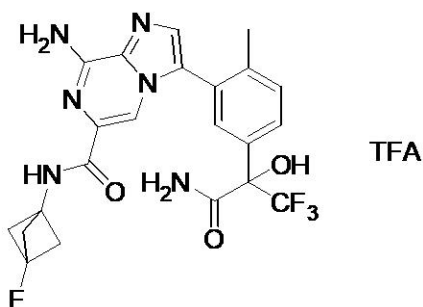


実施 例 番号	名称	R ¹	LCMS [M+H] ⁺	NMRスペクトル
260	8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシビシクロ[2.2.1]ヘプタン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩(単一エナンチオマー)		519.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.12 (br s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 1H), 7.75 – 7.71 (m, 2H), 7.71 – 7.63 (m, 3H), 7.61 (s, 1H), 7.58 – 7.42 (br s, 1H), 7.54 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 2.15 (s, 3H), 2.05 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.76 – 1.63 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 2H).
285	8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド		493.2	

【0791】

実施例 288。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

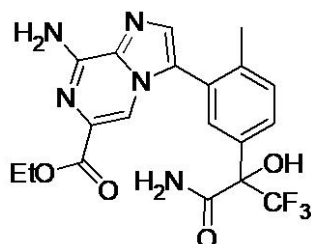
【化 290】



【0792】

ステップ 1。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-

ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸エチル
【化291】



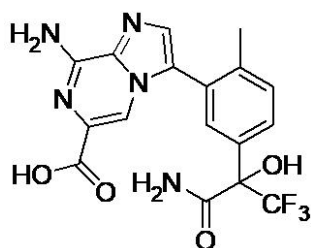
10

マイクロ波バイアルにおいて、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド(0.233g、0.525mmol)(単一エナンチオマー)をエタノール(14.0mL)に溶解させ、トリエチルアミン(0.292mL、2.10mmol)で処理した。この反応混合物を窒素で5分間脱気し、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加体(0.043g、0.052mmol)で処理し、窒素でさらに5分間脱気した。バイアルに蓋をし、ガスを反応表面下に5分間バブリングすることによって溶液をCOで飽和させた。この反応混合物を80℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷まし、0.45μmフィルタに通し、メタノールですすいだ。この濾液を、メタノール/ジクロロメタン(0%~10%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、所望の生成物(172mg、75.1%)を白色固体として得た。C₁₉H₁₉F₃N₅O₄(M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 438.1; 実測値: 438.0。

20

【0793】

ステップ2。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸
【化292】



30

実施例81、ステップ8の手順に従い、8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸エチルを8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチルの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₇H₁₅F₃N₅O₄(M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 410.1; 実測値: 410.0。

40

【0794】

ステップ3。8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(3-フルオロビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、TFA

バイアルに、HATU(6.97mg、0.018mmol)、8-アミノ-3-(5

50

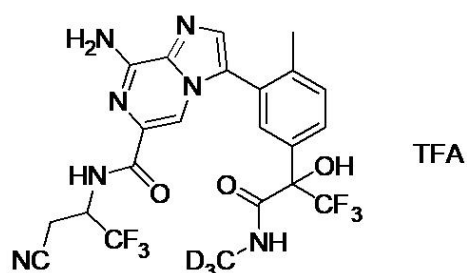
ー（３－アミノ－１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－３－オキソプロパン－２－イル）－２－メチルフェニル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－６－カルボン酸（０．００５ｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、及び３－フルオロピシクロ〔１．１．１〕ペンタン－１－アミン、ＨＣｌ（２．５２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、続いてＤＭＦ（０．２４４ｍＬ）を投入し、室温で５分間撹拌した。この反応混合物をトリエチルアミン（５．１１μｌ、０．０３７ｍｍｏｌ）で処理し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物をメタノール及び水で希釈し、分取ＬＣＭＳ（ＸＢｒｉｄｇｅ（登録商標）Ｃ１８カラム、アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸水溶液の勾配で溶出、６０ｍＬ／分の流量）によって精製して、所望の生成物（２．２０ｍｇ、２９．７％）を白色固体として得た。Ｃ₂₂Ｈ₂₁Ｆ₄Ｎ₆Ｏ₃（Ｍ＋Ｈ）⁺に対するＬＣＭＳ：ｍ／ｚ＝４９３．２；実測値：４９３．１。

10

【０７９５】

実施例２８９．８－アミノ－Ｎ－（３－シアノ－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－３－（２－メチル－５－（１，１，１－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－３－（（メチル－ｄ₃）アミノ）－３－オキソプロパン－２－イル）フェニル）イミダゾ〔１，２－ａ〕ピラジン－６－カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【化２９３】

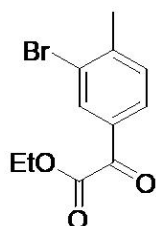


20

【０７９６】

ステップ１．２－（３－ブロモ－４－メチルフェニル）－２－オキソ酢酸エチル

【化２９４】



30

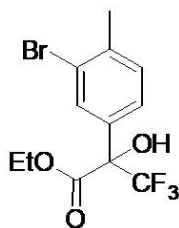
２－オキソ－２－（ｐ－トリル）酢酸エチル（４．２６ｇ、２２．１６ｍｍｏｌ）〔Ｏａｋｗｏｏｄ ０２３０３１〕を含む丸底フラスコを０℃に冷却し、硫酸（１１．８ｍＬ、２２２ｍｍｏｌ）でゆっくりと処理した。この反応混合物を０℃に維持し、少量に分けたＮ－ブモサクシニミド（４．１４ｇ、２３．３ｍｍｏｌ）で処理し、０℃で１時間撹拌した。水（２５ｍＬ）とＭＴＢＥ（２５ｍＬ）との混合物を０℃に冷却した。反応混合物を水／ＭＴＢＥ混合物にゆっくりと添加した。水層を分離し、ＭＴＢＥで再抽出した。合わせた有機層を１０％のＮａ₂Ｓ₂Ｏ₃及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、淡黄色油状物になるまで濃縮した。酢酸エチル／ヘキサン（０％～２０％）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（５．７１ｇ、９５．０％）を淡黄色油状物として得た。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ₃）δ ８．２２（ｄ，Ｊ＝１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．８ Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝７．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｑ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，２Ｈ），２．５１（ｓ，３Ｈ），１．４５（ｔ，Ｊ＝７．１ Ｈｚ，３Ｈ）。

40

【０７９７】

50

ステップ2。2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸エチル
【化295】



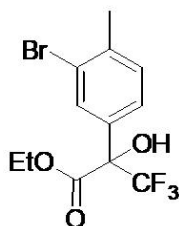
10

2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-2-オキソ酢酸エチル（4.75 g、17.5 mmol）のテトラヒドロフラン溶液（35.0 mL）を、トリメチル（トリフルオロメチル）シラン（3.63 mL、24.5 mmol）、続いて炭酸セシウム（2.85 g、8.76 mmol）で処理し、20℃で1時間攪拌した。この反応混合物を濾過し、炭酸セシウムを除去した。この濾液を油状物になるまで濃縮し、これを1時間にわたって真空下に置いた。この粗油状物をテトラヒドロフラン（35.0 mL）で希釈し、1.0 Mのフッ化テトラブチルアンモニウムを含むテトラヒドロフラン（1.75 mL、1.75 mmol）及び水（4.10 mL）で処理し、20℃で30分間攪拌した。反応混合物を水及び酢酸エチルで希釈した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル（2×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮して、淡黄色油状物を得た。酢酸エチル／ヘキサン（0%～20%）を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物（5.90 g、98.7%）を淡黄色油状物として得た。C₁₂H₁₃BrF₃O₃（M+H）⁺に対するLCMS：m/z = 341.0, 343.0；実測値：341.0, 343.0。

20

【0798】

ステップ3。2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸エチルの第1に溶出するエナンチオマー
【化296】



30

2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸エチルのラセミ混合物を、分取キラルHPLC（Phenomenex Lux Amylose-1 [21.2×250 mm、5ミクロン]、10%のエタノール／ヘキサンで溶出、20 mL／分の流量、1 mLのエタノール中約81 mgの負荷量）によって分離した。第1に溶出するエナンチオマーの滞留時間は、5.1分であった。第2に溶出するエナンチオマーの滞留時間は、6.5分であった。

40

【0799】

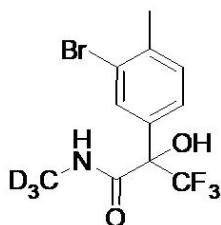
ピーク1：¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 7.96（d, J = 1.7 Hz, 1H），7.72 – 7.56（m, 1H），7.25 – 7.21（m, 1H），4.52 – 4.33（m, 2H），4.31（d, J = 1.0 Hz, 1H），2.40（s, 3H），1.37（t, J = 7.1 Hz, 3H）。

【0800】

ステップ4。2-（3-ブロモ-4-メチルフェニル）-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-（メチル-d₃）プロパンアミド

50

【化 2 9 7】

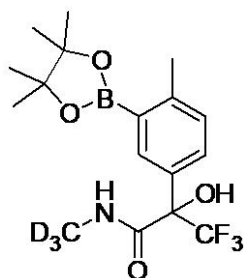


2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸エチル(1.50g、4.40mmol)(ステップ3の第1に溶出するエナンチオマー)及びメタン-d₃-アミン塩酸塩(1.55g、22.0mmol)のテトラヒドロフラン溶液(36.6mL)を、トリエチルアミン(6.12mL、44.0mmol)で処理し、0℃に冷却した。この反応混合物を、2.0Mのトリメチルアルミニウムを含むトルエン(11.0mL、22.0mmol)で5分間処理し、室温で2時間、次いで80℃で一晩撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、氷浴中で冷却しておいた1NのHCl(150mL)で希釈した。反応混合物を室温に温め、酢酸エチル(3×100mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、淡黄色油状物になるまで濃縮した。メタノール/ジクロロメタン(0%~10%)を使用したフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、所望の生成物(1.46g、98.7%)を無色油状物として得た。
C₁₁H₉D₃BrF₃NO₂(M+H)⁺に対するLCMS:m/z=329.0, 331.0;実測値:329.1, 331.1。

【0801】

ステップ5。3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(メチル-d₃)-2-(4-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパンアミド

【化 2 9 8】



実施例1、ステップ5の手順に従い、2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(メチル-d₃)プロパンアミドを2-(3-ブロモ-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₇H₂₁D₃BF₃NO₄(M+H)⁺に対するLCMS:m/z=377.2;実測値:377.1。

【0802】

ステップ6。2-(3-(8-アミノ-6-プロモイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(メチル-d₃)プロパンアミド

10

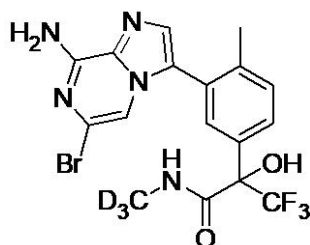
20

30

40

50

【化 2 9 9】

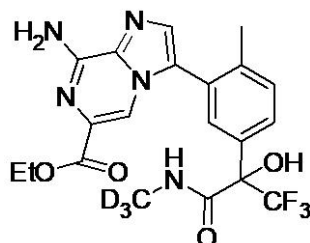


実施例 28、ステップ 2 の手順に従い、3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(メチル-d₃)-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパンアミドを 1, 1-ジフルオロ-2-(4-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)プロパン-2-オールの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₁₇H₁₃D₃BrF₃N₅O₂ (M+H)⁺ に対する LCM S: m/z = 461.1, 463.1; 実測値: 461.0, 463.0.

【0803】

ステップ 7。8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボン酸エチル

【化 3 0 0】

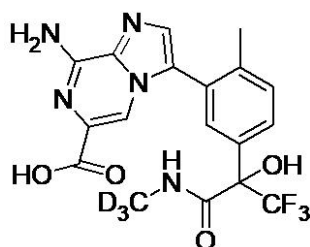


実施例 288、ステップ 1 の手順に従い、2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(メチル-d₃)プロパンアミドを 2-(3-(8-アミノ-6-ブロモイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミドの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。C₂₀H₁₈D₃F₃N₅O₄ (M+H)⁺ に対する LCM S: m/z = 455.2; 実測値: 455.1.

【0804】

ステップ 8。8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボン酸

【化 3 0 1】



実施例 81、ステップ 8 の手順に従い、8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1

、1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-((メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸エチルを8-アミノ-3-(2-(メチル-d₃)-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸メチルの代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{18}H_{14}D_3F_3N_5O_4$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 427.1; 実測値: 427.2.

【0805】

ステップ9. 8-アミノ-N-(3-シアノ-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-((メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、TFA

10

実施例288、ステップ3の手順に従い、8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-((メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸を8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボン酸の代わりに、そして3-アミノ-4,4,4-トリフルオロブタンニトリルを3-フルオロピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-アミン塩酸塩の代わりに出発物質として使用して、所望の化合物を調製した。 $C_{22}H_{17}D_3F_6N_7O_3$ (M+H)⁺に対するLCMS: m/z = 547.2; 実測値: 547.2.

20

【0806】

実施例A. THP-1 RPS6 ELISAアッセイ

細胞溶解物中のリン酸化リボソームタンパク質S6(RPS6)を測定するために、THP-1細胞(ヒト急性単球性白血病)をATCC(Manassas, VA)から購入し、10%のFBSを含むRPMI(Gibco/Life Technologies, Carlsbad, CA)中で維持する。アッセイのために、THP-1細胞をRPMI中で一晩にわたって血清不足にし、次いで、ある濃度範囲の試験化合物の存在下または非存在下で、96ウェルで平底の組織培養物で処理したプレート(Corning, Corning, NY)内のRPMI(90μL中で 2×10^5 細胞/ウェル)に播種する。被覆したプレートを、37℃、5% CO₂で2時間インキュベートし、次いで、10nMのMCP-1(MYBioSource, San Diego, CA)ありまたはなしで15分間にわたり、37℃、5% CO₂で処理する。プレートを1600RPMで遠心分離し、上清を除去する。濡れた氷の上で30分間にわたり、プロテアーゼ阻害剤(Calbiochem/EMD, Germany)、PMSF(Sigma, St Louis MO)、HALTS(Thermo Fisher, Rockford, IL)を含む溶解緩衝液(Cell Signaling, Danvers, MA)中で細胞を溶解する。細胞溶解物を試験前に-80℃で凍結する。溶解物を、Human/Mouse/Rat Phospho-RPS6 ELISA(R&D Systems, Inc. Minn, MN)において試験する。450nmに設定したマイクロプレートリーダー(SpectraMax M5-Molecular Devices, LLC Sunnyvale, CA)を使用し、540の波長補正を用いてプレートを測定する。GraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用し、阻害剤の阻害パーセントと阻害剤濃度の対数との曲線を当てはめることにより、IC₅₀の決定を行う。

30

40

【0807】

実施例B. PI3K-γシンチレーション近接アッセイ

材料

[γ-³³P]ATP(10mCi/mL)及びコムギ胚芽凝集素(WGA)YSiSPAシンチレーションビーズを、Perkin-Elmer(Waltham, MA)から購入した。脂質キナーゼ基質、D-ミオ-ホスファチジルイノシトール4,5-ビスホ

50

スフェート (PtdIns (4, 5) P2) D (+) -sn-1, 2-ジ-*O*-オクタノイルグリセリル、3-*O*-ホスホ結合型 (PIP2)、CAS 204858-53-7 を、Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT) から購入した。PI3K γ (p110 γ) 組換えヒトタンパク質を、Life technology (Grand Island, NY) から購入した。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS、及びCHAPSを、Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) から購入した。

【0808】

Thermo Fisher Scientificによるポリスチレンの384ウェル Greiner Bio-one 白プレートにおいて、25 μ L の最終体積で、キナーゼ反応を行った。阻害剤をまず、DMSOで段階希釈し、他の反応成分を添加する前にプレートウェルに加えた。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は2%であった。PI3K γ アッセイは、室温にて、20mMのMOPS (pH6.7)、10mMのMgCl₂、5mMのDTT、及びCHAPS (0.03%) 中で行った。ATPの添加によって反応を開始し、最終的な反応混合物は、20 μ MのPIP2、2 μ MのATP、0.5 μ Ciの [γ -³³P] ATP、13 nMのPI3K γ からなった。反応物を120分間インキュベートし、クエンチ緩衝液：163mMのリン酸カリウム (pH7.8)、20%のグリセロール、25mMのEDTA中に懸濁した40 μ LのSPAビーズを添加することによって終了させた。SPAビーズの最終濃度は1.0 mg/mLである。プレートを密封した後、プレートを室温で一晩振盪し、1500 rpmで10分間遠心分離し、生成物の放射活性をTopcount (Perkin-Elmer) でのシンチレーション測定によって決定した。GraphPad Prism 6.0ソフトウェアを使用し、溶媒対照の活性と阻害剤濃度の対数との曲線を当てはめることにより、IC₅₀の決定を行った。

【0809】

実施例C. PI3K δ シンチレーション近接アッセイ

材料

[γ -³³P] ATP (10mCi/mL) 及びコムギ胚芽凝集素 (WGA) YSi SPAシンチレーションビーズを、Perkin-Elmer (Waltham, MA) から購入した。脂質キナーゼ基質、D-ミオ-ホスファチジルイノシトール4, 5-ビスホスフェート (PtdIns (4, 5) P2) D (+) -sn-1, 2-ジ-*O*-オクタノイルグリセリル、3-*O*-ホスホ結合型 (PIP2)、CAS 204858-53-7 を、Echelon Biosciences (Salt Lake City, UT) から購入した。PI3K δ (p110 δ /p85 α) 組換えヒトタンパク質を、Eurofins (St Charles, MO) から購入した。ATP、MgCl₂、DTT、EDTA、MOPS、及びCHAPSを、SigmaAldrich (St. Louis, MO) から購入した。

【0810】

Thermo Fisher Scientificによるポリスチレンの384ウェル Greiner Bio-one 白プレートにおいて、25 μ L の最終体積で、キナーゼ反応を行った。阻害剤をまず、DMSOで段階希釈し、他の反応成分を添加する前にプレートウェルに加えた。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は2%であった。PI3K δ アッセイは、室温にて、20mMのMOPS (pH6.7)、10mMのMgCl₂、5mMのDTT、及びCHAPS (0.03%) 中で行った。ATPの添加によって反応を開始し、最終的な反応混合物は、20 μ MのPIP2、2 μ MのATP、0.5 μ Ciの [γ -³³P] ATP、3.4 nMのPI3K δ からなった。反応物を120分間インキュベートし、クエンチ緩衝液：163mMのリン酸カリウム (pH7.8)、20%のグリセロール、25mMのEDTA中に懸濁した40 μ LのSPAビーズを添加することによって終了させた。SPAビーズの最終濃度は1.0 mg/mLである。プレートを密封した後、プレートを室温で一晩振盪し、1500 rpmで10分間遠心分離し、生成物の放射活性をTopcount (PerkinElmer) でのシンチレーション測定によ

って決定した。GraphPad Prism 6.0ソフトウェアを使用し、溶媒対照の活性と阻害剤濃度の対数との曲線を当てはめることにより、 IC_{50} の決定を行った。

【0811】

実施例の化合物を、実施例A、B、及びCに記載のアッセイで試験したところ、表23に示す IC_{50} 値を有することが見出された。

表23。

【表19-1】

実施例番号	PI3K γ IC_{50} (nM)	PI3K δ IC_{50} (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC_{50} (nM)
1	+	++	##
2	+	+++	###
3	+	+++	—
4	+	++	##
5	+	++	###
6	+	++	##
7	+	++	—
8	+	+++	###
9	+	++	##
10	+	+	##
11	+	+	##
12	+	+	#
13	+	++	##
14	+	++	#
15	+	++	##
16	+	++	###
17	+	+++	—
18	+	++	##
19	+	++	####
20	+	+	##
21	+	+	##
22	+	+	##
23	+	+++	###
24	+	+++	###
25	+	++	##
26	+	+++	###
27	+	++	##
28	+	+	##
29	+	++	##
30	+	++	##
31	+	++	##
32	+	+++	—

10

20

30

40

50

【表 19 - 2】

実施例番号	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
33	+	++	#
34	+	+	##
35	+	+	#
36	+	+	##
37	+	+	#
38	+	+	#
39	+	+	#
40	+	+	##
41	+	++	##
42	+	++	##
43	+	++	###
44	+	+	#
45	+	+	##
46	+	++	#
47	+	+	#
48	+	++	##
49	+	++	##
50	+	++	##
51	+	+	#
52	+	++	##
53	+	-	-
54	+	-	-
55	+	-	-
56	+	-	-
57	+	-	-
58	++	-	-
59	+	+++	-
60	+	+++	####
61	+	++	##
62	+	++	####
63	+	++	##
64	+	+++	-
65	+	++	-
66	+	+	#
67	+	++	-
68	+	+	-
69	+	+	#
70	+	+	#
71	+	+	#
72	+	++	#

10

20

30

40

50

【表 19 - 3】

実施例番号	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
73	+	++	###
74	+++	+++	-
75	+	++	##
76	+	++	##
77	+	++	-
78	+	++	##
79	+	+++	##
80	+	+++	-
81	+	+	##
82	+	+	#
83	+	++	#
84	+	++	##
85	+	+++	##
86	+	++	##
87	+	+	##
88	+	++	##
89	+	+	#
100	+	++	##
106	+	++	##
108	+	+	#
112	+	+++	###
117	+	+++	####
118	+	+	#
120	+	++	####
128	+	+	#
129	+	+	#
136	+	++	#
162	+	++	##
169	++	+++	-
173	++	+++	-
207	+	+	#
208	+	+	#
211	+	++	-
212	+	++	-
214	+	++	##
221	+	++	-
224	++	+++	-
233	+	++	##
235	+	++	-
253	+	++	##

10

20

30

40

50

【表 19 - 4】

実施例番号	PI3K γ IC ₅₀ (nM)	PI3K δ IC ₅₀ (nM)	PI3K γ _THP1_RPS6_ELISA IC ₅₀ (nM)
255	+	+	#
260	+	++	###
262	+	++	####
264	+	+	#
267	+	+	#
268	+	++	##
277	++	++	-
278	+	++	##
279	+	++	-
283	+	+	####
284	+	++	#
285	+	+++	##
288	+	++	#
289	+	++	#

＋は、 ≤ 100 nMのIC₅₀を指し、++は、 ≤ 500 nMのIC₅₀を指し、+++は、 < 2000 nMのIC₅₀を指し、++++は、 ≥ 2000 nMのIC₅₀を指す。

#は、 ≤ 100 nMのIC₅₀を指し、##は、 ≤ 500 nMのIC₅₀を指し、###は、 < 1000 nMのIC₅₀を指し、####は、 ≥ 1000 nMのIC₅₀を指す。

-は、データ入手不能を指す。

【0812】

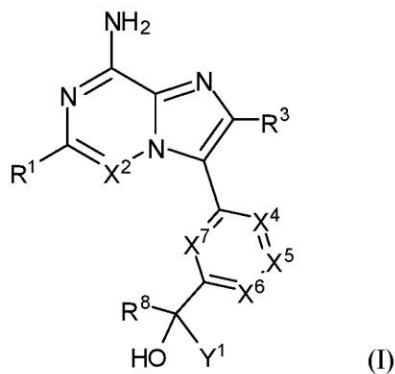
本明細書に記載されるものに加えて、本発明の様々な改変形態が、前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。そのような改変形態も添付の特許請求の範囲に含まれることが意図される。本出願において引用される全ての特許、特許出願、及び公開文献を含む各参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

また、本願は下記の態様も包含する。

〔態様 1〕

式 (I) :

【化 302】



の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

X²は、NまたはCR²であり、

X⁴は、NまたはCR⁴であり、

X⁵は、NまたはCR⁵であり、

X⁶は、NまたはCR⁶であり、

X^7 は、Nまたは CR^7 であり

(ただし、 X^4 、 X^5 、及び X^6 の全てがNではないことを条件とする)、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロゲンハ、FまたはClから選択され、前記ハロアルキルは、1つまたは2つの独立して選択される Y^2 置換基で任意選択により置換されており、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $NHOR^a$ 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^a$ 、 $OC(O)NR^aR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aNR^aR^a$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $C(=NR^i)R^a$ 、 $C(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NR^i)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NOH)NR^aR^a$ 、 $NR^aC(=NCN)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $NR^aS(O)(=NR^i)R^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $S(O)R^a$ 、 $S(O)NR^aR^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、 $OS(O)(=NR^i)R^a$ 、 SF_5 、 $P(O)R^aR^a$ 、 $P(O)(OR^a)(OR^a)$ 、 $B(OR^a)_2$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、 R^1 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、4、5、6、7、または8つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-

、5～10員ヘテロアリーール-C₁～6アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル-、NO₂、C(O)R^a、C(O)NR^aR^a、C(O)OR^a、C(=NRⁱ)R^a、C(=NRⁱ)NR^aR^a、SF₅、-P(O)R^aR^a、-P(O)(OR^a)(OR^a)、B(OR^a)₂、及びS(O)₂NR^aR^a(ここで、R⁸の前記C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6ハロアルコキシ、6～10員アリーール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリーール-C₁～6アルキル-、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル-、5～10員ヘテロアリーール-C₁～6アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている)から選択されるか、

10

または、任意の2つのR⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷置換基は、それらが結合している環原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のアリーール基、シクロアルキル基、ヘテロアリーール基、もしくはヘテロシクロアルキル基を形成するか、

または、Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のシクロアルキル基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Rⁱは、独立して、H、CN、OH、C₁～4アルキル、及びC₁～4アルコキシから選択され、

20

各Y²は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、シアノ-C₁～6アルキル、HO-C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ-C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

30

各R^aは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリーール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリーール-C₁～6アルキル-、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル-、5～10員ヘテロアリーール-C₁～6アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル-（ここで、R^aの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリーール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリーール-C₁～6アルキル-、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル-、5～10員ヘテロアリーール-C₁～6アルキル-、及び4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

40

各R^bは、独立して、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリーール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリーール、4～10員ヘテロシクロアルキル、6～10員アリーール-C₁～6アルキル-、C₃～10シクロアルキル-C₁～6アルキル-、5～10員ヘテロアリーール-C₁～6アルキル-、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル-、CN、NO₂、OR^c、SR^c、NHOR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)

50

OR^c 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $C(=NR^i)R^c$ 、 $C(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NR^i)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NOH)NR^cR^c$ 、 $NR^cC(=NCN)NR^cR^c$ 、 $NR^cS(O)R^c$ 、 $NR^cS(O)_2R^c$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^cR^c$ 、 $-P(O)(OR^c)(OR^c)$ 、 $B(OR^c)_2$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、 R^b の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^9 は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^k 、 SR^k 、 $NHOR^k$ 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 $OC(O)R^k$ 、 $OC(O)NR^kR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $C(=NR^i)R^k$ 、 $C(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NR^i)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NOH)NR^kR^k$ 、 $NR^kC(=NCN)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)R^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)R^k$ 、 $S(O)NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^kR^k$ 、 $-P(O)(OR^k)(OR^k)$ 、 $B(OR^k)_2$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ （ここで、 R^9 の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^c は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^c の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択されるか、

30

または、2つの R^c 置換基は、それらが結合している窒素原子と一緒に、1、2、3、もしくは4つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、もしくは7員のヘテロアリール基もしくはヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^e 、 SR^e 、 $NHOR^e$ 、 $C(O)R^e$ 、 $C(O)NR^eR^e$ 、 $C(O)OR^e$ 、 $OC(O)R^e$ 、 $OC(O)NR^eR^e$ 、 NR^eR^e 、 $NR^eC(O)R^e$ 、 $NR^eC(O)$

50

OR^e 、 $NR^eC(O)NR^eR^e$ 、 $C(=NR^i)R^e$ 、 $C(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NR^i)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NOH)NR^eR^e$ 、 $NR^eC(=NCN)NR^eR^e$ 、 $NR^eS(O)R^e$ 、 $NR^eS(O)_2R^e$ 、 $NR^eS(O)_2NR^eR^e$ 、 $S(O)R^e$ 、 $S(O)NR^eR^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^eR^e$ 、 $-P(O)(OR^e)(OR^e)$ 、 $B(OR^e)_2$ 、及び $S(O)_2NR^eR^e$ （ここで、 R^d の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $6\sim 10$ 員アリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

10

各 R^e は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^e の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

20

各 R^f は、独立して、D、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 CN 、 NO_2 、 OR^g 、 SR^g 、 $NHOR^g$ 、 $C(O)R^g$ 、 $C(O)NR^gR^g$ 、 $C(O)OR^g$ 、 $OC(O)R^g$ 、 $OC(O)NR^gR^g$ 、 NR^gR^g 、 $NR^gC(O)R^g$ 、 $NR^gC(O)OR^g$ 、 $NR^gC(O)NR^gR^g$ 、 $C(=NR^i)R^g$ 、 $C(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NR^i)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NOH)NR^gR^g$ 、 $NR^gC(=NCN)NR^gR^g$ 、 $NR^gS(O)R^g$ 、 $NR^gS(O)_2R^g$ 、 $NR^gS(O)_2NR^gR^g$ 、 $S(O)R^g$ 、 $S(O)NR^gR^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、 SF_5 、 $-P(O)R^gR^g$ 、 $-P(O)(OR^g)(OR^g)$ 、 $B(OR^g)_2$ 、及び $S(O)_2NR^gR^g$ （ここで、 R^f の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

30

各 R^g は、独立して、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-（ここで、 R^g の前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $C_3\sim 7$ シクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 6$ アルキル-、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）

40

50

から選択され、

各 R^h は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、シアノーC₁~6アルキル、HO-C₁~6アルキル、C₁~6アルコキシ-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル、C₁~6アルコキシ、C₁~6ハロアルコキシ、アミノ、C₁~6アルキルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノ、チオ、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルフィニル、C₁~6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁~6アルキルカルバミル、ジ(C₁~6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルコキシカルボニル、C₁~6アルキルカルボニルアミノ、C₁~6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁~6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁~6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁~6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル（ここで、 R^k の前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル、CN、NO₂、OR^m、SR^m、NHOR^m、C(O)R^m、C(O)NR^mR^m、C(O)OR^m、OC(O)R^m、OC(O)NR^mR^m、NHR^m、NR^mR^m、NR^mC(O)R^m、NR^mC(O)OR^m、NR^mC(O)NR^mR^m、C(=NRⁱ)R^m、C(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NRⁱ)NR^mR^m、NR^mC(=NOH)NR^mR^m、NR^mC(=NCN)NR^mR^m、NR^mS(O)R^m、NR^mS(O)₂R^m、NR^mS(O)₂NR^mR^m、S(O)R^m、S(O)NR^mR^m、S(O)₂R^m、SF₅、-P(O)R^mR^m、-P(O)(OR^m)(OR^m)、B(OR^m)₂、及びS(O)₂NR^mR^m（ここで、 R^q の前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、6~10員アリアル、C₃~10シクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、6~10員アリアル-C₁~6アルキル、C₃~10シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるRⁿ置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^m は、独立して、H、D、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~6員ヘテロアリアル-C₁~6アルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁~6アルキル（ここで、 R^m の前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、C₁~6ハロアルキル、フェニル、C₃~7シクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、4~7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁~6アルキル、C₃~7シクロアルキル-C₁~6アルキル、5~6員ヘテロアリアル-C₁~6

10

20

30

40

50

アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^n は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 CN 、 NO_2 、 OR^o 、 SR^o 、 $NHOR^o$ 、 $C(O)R^o$ 、 $C(O)NR^oR^o$ 、 $C(O)OR^o$ 、 $OC(O)R^o$ 、 $OC(O)NR^oR^o$ 、 NR^oR^o 、 $NR^oC(O)R^o$ 、 $NR^oC(O)OR^o$ 、 $NR^oC(O)NR^oR^o$ 、 $C(=NR^i)R^o$ 、 $C(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NR^i)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NOH)NR^oR^o$ 、 $NR^oC(=NCN)NR^oR^o$ 、 $NR^oS(O)R^o$ 、 $NR^oS(O)_2R^o$ 、 $NR^oS(O)_2NR^oR^o$ 、 $S(O)R^o$ 、 $S(O)NR^oR^o$ 、 $S(O)_2R^o$ 、及び $S(O)_2NR^oR^o$ (ここで、 R^n の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^o は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル (ここで、 R^o の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 2]

X^2 は、N または CH である、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 3]

X^4 は、 CR^4 である、態様 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 4]

R^4 は、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシから選択される、態様 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5]

R^4 は、H、D、ハロ、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、態様 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 6]

R^4 は、H、フルオロ、メチル、及び CD_3 から選択される、態様 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 7]

X^4 は、N である、態様 1 もしくは 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される

塩。

〔態様 8〕

X^5 は、CHである、態様 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 9〕

X^5 は、Nである、態様 1～7 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 10〕

X^6 は、 CR^6 である、態様 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 11〕

R^6 は、H、D、及びハロから選択される、態様 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 12〕

R^6 は、H及びフルオロから選択される、態様 1～10 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 13〕

X^6 は、Nである、態様 1～9 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 14〕

X^7 は、CHである、態様 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 15〕

X^7 は、Nである、態様 1～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 16〕

R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は、それぞれ独立して、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、CN、 OR^a 、及び SR^a （ここで、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^h 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 17〕

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ （ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 18〕

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ （ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される

10

20

30

40

50

R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、態様 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 19]

R^1 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、5～6員ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、3～6員シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、及び5～6員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択される、態様 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 20]

R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル (ここで、前記フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、各 R^a は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル (ここで、前記イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、OHで任意選択により置換されている) から選択される、態様 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 21]

R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OCH_3$ 、 $C(O)NHCH_3$ 、 $C(O)NHCH_2-(3-メチルイソキサゾール-5-イル)$ 、 $C(O)NHCH_2C(CH_3)_2OH$ 、4-フルオロベンズアミド-3-イル、2-シクロプロピルチアゾール-5-イル、5-メトキシチアゾール-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル、1-(メチル- d_3)-1H-ピラゾール-5-イル、2-メチルオキサゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、ピリミジン-3-イル、2-メトキシピリジン-3-イル、2-メチルチアゾール-5-イル、3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル、1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル、1H-ピラゾール-4-イル、1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、3-メチルイソキサゾール-5-イル、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、4-シアノピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、1-(メチル- d_3)-1H-ピラゾール-5-イル、オキサゾール-5-イル、1-(ヒドロキシメチル)シクロプロパー-2-イル、1-(エトキシカルボニル)シクロプロパー-2-イル、1-(N-メチルアミノカルボニル)シクロプロパー-2-イル、1-(4-メチルピペラジン-1-イル)シクロプロパー-2-イル、及び1-(N-(2-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル)アミノカルボニル)シクロプロパー-2-イルから選択される、態様 1～16 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 22]

Y^1 は、 CF_3 、 CCl_3 、 CF_2H 、 CCl_2H 、 CF_2Y^2 、 CCl_2Y^2 、 CFH_2 、 $CClH_2$ 、 $CFHY^2$ 、 $CClHY^2$ 、 $CF(Y^2)_2$ 、及び $CCl(Y^2)_2$ から選択される、態様 1～21 のいずれか 1 つに記載の化合物。

[態様 23]

Y^1 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、各ハロは、Fである、態様 1～21 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 24]

Y^1 は、 CH_2F 、 CHF_2 、 CF_3 、及び CF_2CF_3 から選択される、態様1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様25〕

R^8 は、 H 、 D 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル（ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

〔態様26〕

R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキル（ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様27〕

R^8 は、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール（ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

〔態様28〕

R^8 は、 H 、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N -メチルアミノ)エチル、2-(N -{テトラヒドロ-2 H -ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び1-メチル-1 H -テトラゾール-5-イルから選択される、態様1～24のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様29〕

各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 CN 、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ （ここで、 R^9 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様1～28のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

〔態様30〕

各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 CN 、 OR^k 、及び NR^kR^k （ここで、 R^9 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている）から選択される、態様1～28のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

〔態様31〕

各 R^9 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^k 、及び NR^kR^k から選択される、態様

50

1～28のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様32〕

各R⁹は、独立して、メチル、OH、N-メチルアミノ、及びN-（テトラヒドロピラソ-4-イル）アミノから選択される、態様1～28のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様33〕

態様1～27及び29～32のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

各R^kは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル（ここで、R^kの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR⁹置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各R⁹は、独立して、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ（C₁～6アルキル）アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ（C₁～6アルキル）カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ（C₁～6アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（C₁～6アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（C₁～6アルキル）アミノカルボニルアミノ（ここで、R⁹の前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるRⁿ置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各Rⁿは、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、シアノ-C₁～6アルキル、HO-C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ（C₁～6アルキル）アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ（C₁～6アルキル）カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ（C₁～6アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（C₁～6アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミ

10

20

30

40

50

ノ、及びジ（C₁～6アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される、
前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様34〕

態様1～27及び29～32のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

各R^kは、独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル（ここで、R^kの前記C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^q置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各R^qは、独立して、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、OH、CN、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ（C₁～6アルキル）アミノ、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ（C₁～6アルキル）カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ（C₁～6アルキル）アミノスルホニルから選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様35〕

各R^kは、独立して、H、C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル（ここで、R^kの前記C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるC₁～6アルキル基で任意選択により置換されている）から選択される、態様1～27及び29～32のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様36〕

Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、Cl及びFから独立して選択される1つまたは2つの置換基で任意選択により置換されている4員、5員、6員、または7員のシクロアルキル基を形成する、態様1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様37〕

Y¹及びR⁸は、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル基を形成する、態様1～21のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様38〕

R³は、Hである、態様1～37のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様39〕

R³、R⁵、及びR⁷は、それぞれHである、態様1～38のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様40〕

各R^aは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル（ここで、R^aの前記C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択される、態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様41]

各R^aは、独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル(ここで、R^aの前記C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択されるR^b置換基で任意選択により置換されている)から選択される、態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様42]

各R^aは、H、C₁～6アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル(ここで、前記イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されている)から選択される、態様1～39のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様43]

各R^bは、独立して、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、OR^c、C(O)R^c、C(O)NR^cR^c、C(O)OR^c、OC(O)R^c、OC(O)NR^cR^c、NR^cR^c、NR^cC(O)R^c、NR^cC(O)OR^c、NR^cC(O)NR^cR^c、S(O)R^c、S(O)NR^cR^c、S(O)₂R^c、及びS(O)₂NR^cR^c(ここで、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、6～10員アリール、C₃～10シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択される、態様1～42のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様44]

各R^bは、独立して、ハロ、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、OR^c、及びC(O)NR^cR^c(ここで、前記C₁～6アルキル及びC₃～6シクロアルキルは、それぞれ、D、C₁～6アルキル、及びOHから選択される1つまたは2つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択され、各R^c基は、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択される、態様1～42のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様45]

各R^bは、独立して、フルオロ、メチル、CD₃、ヒドロキシメチル、メトキシ、C(O)NH₂、シクロプロピル、及び3-メチルイソキサゾール-5-イルから選択される、態様1～42のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様46]

態様1～45のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

各R^cは、独立して、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキル(ここで、R^cの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアル

10

20

30

40

50

キル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～4アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～4アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～4アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～4アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^dは、独立して、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキル、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノ(ここで、R^dの前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、フェニル、C₃～7シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル-C₁～6アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁～6アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～6アルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^f置換基で任意選択により置換されている)から選択され、

各R^fは、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、シアノ-C₁～6アルキル、HO-C₁～6アルキル、C₁～6アルコキシ-C₁～6アルキル、C₃～7シクロアルキル、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノ、チオ、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルフィニル、C₁～6アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6アルキルカルバミル、ジ(C₁～6アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルコキシカルボニル、C₁～6アルキルカルボニルアミノ、C₁～6アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～6アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様47]

各R^cは、独立して、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキル(ここで、R^cの前記C₁～6アルキル及びC₁～6ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択されるR^d置換基で任意選択により置換されている)から選択され、各R^dは、独立して、D、ハロ、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、OH、CN、C₁～6アルコキシ、C₁～6ハロアルコキシ、アミノ、C₁～6アルキルアミノ、及びジ(C₁～6アルキル)アミノから選択される、態様1～45のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様48]

各R^c基は、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され、各R^dは、独立して、D、C₁～6アルキル、及びOHから選択される、態様1～45のいずれか1つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 49〕

態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

X^2 は、N または CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、N または CR^5 であり、

X^6 は、N または CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の 0 または 1 つは、N であり、

R^2 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^3 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^4 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^5 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^6 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^7 は、H、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、または $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、

R^1 は、H、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 OR^a 、 $C(O)R^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^aR^a 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $NR^aC(O)OR^a$ 、 $NR^aC(O)NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2NR^aR^a$ 、 $NR^aS(O)_2R^a$ 、 $S(O)_2R^a$ 、及び $S(O)_2NR^aR^a$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

Y^1 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、各ハロは、独立して、Cl 及び F から選択され、

R^8 は、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、または、

Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、Cl 及び F から独立して選択される 1 つもしくは 2 つの置換基で任意選択により置換されている 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル-、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、CN、 OR^k 、 $C(O)R^k$ 、 $C(O)NR^kR^k$ 、 $C(O)OR^k$ 、 NR^kR^k 、 $NR^kC(O)R^k$ 、 $NR^kC(O)OR^k$ 、 $NR^kC(O)NR^kR^k$ 、 $NR^kS(O)_2R^k$ 、 $NR^kS(O)_2NR^kR^k$ 、 $S(O)_2R^k$ 、及び $S(O)_2NR^kR^k$ (ここで、 R^9 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキル-、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^a は、独立して、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル-、5～6 員ヘテロ

10

20

30

40

50

アリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-（ここで、 R^a の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、または3つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^c 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ （ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、6～10員アリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^d の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^f 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^f は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $HO-C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^k は、独立して、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル

10

20

30

40

50

ル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-（ここで、 R^k の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^q は、独立して、D、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノ（ここで、 R^q の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 6$ アルキル-、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 6$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^n 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、

各 R^n は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、シアノ- $C_1 \sim 6$ アルキル、HO- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ- $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（ $C_1 \sim 6$ アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様50〕

態様1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

X^2 は、Nまたは CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、Nまたは CR^5 であり、

X^6 は、Nまたは CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

10

20

30

40

50

X^5 及び X^6 の 0 または 1 つは、N であり、
 R^2 は、H であり、
 R^3 は、H であり、
 R^4 は、H、ハロ、または $C_{1\sim6}$ アルキルであり、
 R^5 は、H であり、
 R^6 は、H または ハロ であり、
 R^7 は、H であり、
 R^1 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、3～6 員シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、5～6 員ヘテロシクロアルキル、 $C(O)NR^aR^a$ 、及び $C(O)OR^a$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、フェニル、3～6 員シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、5～6 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、
 Y^1 は、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルであり、各ハロは、F であり、
 R^8 は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、または、
 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1 つもしくは 2 つの F で任意選択により置換されている 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル基を形成し、
各 R^9 は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、CN、 OR^k 、及び NR^kR^k (ここで、 R^9 の前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、
各 R^a は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル (ここで、 R^a の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル- $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim6}$ アルキルは、それぞれ、1、2、または 3 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、
各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $C(O)NR^cR^c$ 、 $C(O)OR^c$ 、 $OC(O)R^c$ 、 $OC(O)NR^cR^c$ 、 NR^cR^c 、 $NR^cC(O)R^c$ 、 $NR^cC(O)OR^c$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)R^c$ 、 $S(O)NR^cR^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、及び $S(O)_2NR^cR^c$ (ここで、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、6～10 員アリール、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、
各 R^c は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキル (ここで、 R^c の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルは、それぞれ、1、2、3、または 4 つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、
各 R^d は、独立して、D、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノから選択され、
各 R^k は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、フェニル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_{1\sim4}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim4}$ アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim4}$ アルキル (こ

10

20

30

40

50

ここで、 R^k の前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、 $C_3 \sim 7$ シクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-、5～6 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 4$ アルキル-、及び4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 4$ アルキル-は、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^q 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^q は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、OH、CN、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択される、

前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 1〕

態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、

X^2 は、N または CR^2 であり、

X^4 は、 CR^4 であり、

X^5 は、N または CR^5 であり、

X^6 は、N または CR^6 であり、

X^7 は、 CR^7 であり、

X^5 及び X^6 の 0 または 1 つは、N であり、

R^2 は、H であり、

R^3 は、H であり、

R^4 は、H、ハロ、または $C_1 \sim 6$ アルキルであり、

R^5 は、H であり、

R^6 は、H またはハロであり、

R^7 は、H であり、

R^1 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^a$ 、 R^a 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1、2、3、または4つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

Y^1 は、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルであり、各ハロは、F であり、

R^8 は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び5～6 員ヘテロアリールは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^9 置換基で任意選択により置換されている) から選択されるか、または、

Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、1つの F で任意選択により置換されている 4 員、5 員、もしくは 6 員のシクロアルキル基を形成し、

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^k 、及び NR^kR^k から選択され、

各 R^a は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びイソキサゾール-5-イルメチル (ここで、前記イソキサゾール-5-イルメチルは、メチルで置換されており、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、OH で任意選択により置換されている) から選択され、

各 R^b は、独立して、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 OR^c 、及び $C(O)NR^cR^c$ (ここで、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 6$ シクロアルキルは、それぞれ、1つまたは2つの独立して選択される R^d 置換基で任意選択により置換されている) から選択され、

10

20

30

40

50

各 R^c 基は、独立して、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、
 各 R^d は、独立して、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び OH から選択され、
 各 R^k は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル（ここで、 R^k の前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim7}$ シクロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される $C_{1\sim6}$ アルキル基で任意選択により置換されている）から選択される、
 前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 2]

態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩であって、
 X^2 は、N または CR^2 であり、
 X^4 は、 CR^4 であり、
 X^5 は、N または CR^5 であり、
 X^6 は、N または CR^6 であり、
 X^7 は、 CR^7 であり、
 0 または 1 つの X^5 及び X^6 は、N であり、
 R^2 は、H であり、
 R^3 は、H であり、
 R^4 は、H、F、メチル、または CD_3 であり、
 R^5 は、H であり、
 R^6 は、H または F であり、
 R^7 は、H であり、
 Y^1 は、 CF_3 、 CHF_2 、 CH_2F 、または CF_2CF_3 であり、
 R^1 は、H、メチル、 CF_3 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(O)NR^aR^a$ 、フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニル（ここで、前記フェニル、シクロプロピル、チアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ピリミジニル、ピリジニル、イソキサゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、及びピペリジニルは、それぞれ、1 つまたは 2 つの独立して選択される R^b 置換基で任意選択により置換されている）から選択され、
 R^8 は、H、メチル、ヒドロキシメチル、エチル、2-ヒドロキシエチル、2-(N-メチルアミノ)エチル、2-(N-{テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アミノ)エチル、シクロプロピル、及び 1-メチル-1H-テトラゾール-5-イルから選択されるか、
 または、 Y^1 及び R^8 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、2-フルオロシクロペンチル環を形成し、
 各 R^a は、独立して、H、メチル、2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル、及び (3-メチルイソキサゾール-5-イル)メチルから選択され、
 各 R^b は、独立して、フルオロ、メチル、 CD_3 、ヒドロキシメチル、メトキシ、 $C(O)NH_2$ 、及びシクロプロピルから選択される、
 前記化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 5 3]

前記式 (I) の化合物は、式 (II) :

10

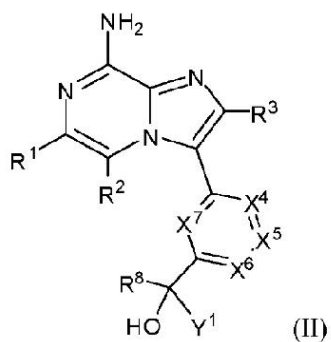
20

30

40

50

【化 3 0 3】



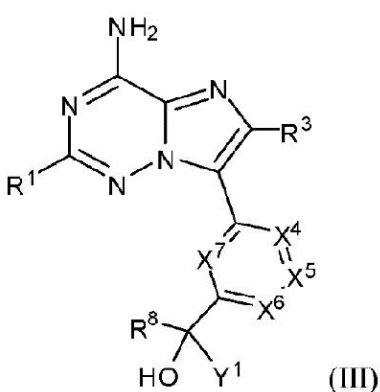
10

の化合物である、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 4〕

前記式 (I) の化合物は、式 (III) :

【化 3 0 4】



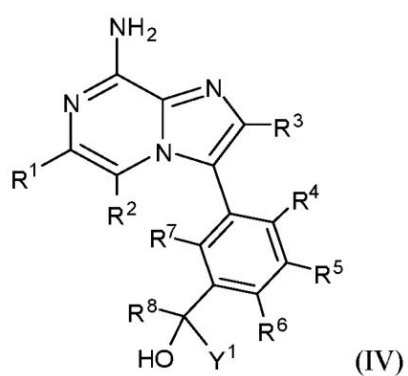
20

の化合物である、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 5〕

前記式 (I) の化合物は、式 (IV) :

【化 3 0 5】



30

40

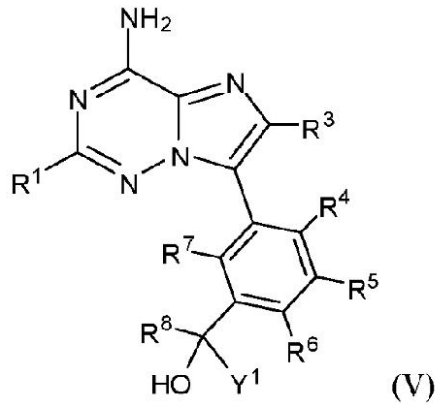
の化合物である、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 6〕

前記式 (I) の化合物は、式 (V) :

50

【化 3 0 6】



10

の化合物である、態様 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 7〕

態様 1 に記載の化合物であって、

2 - (3 - (4 - アミノ - 2 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (4 - アミノ - 2 - メチルイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

20

2 - (3 - (4 - アミノイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

8 - アミノ - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボン酸メチル、

30

8 - アミノ - N - メチル - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

8 - アミノ - 3 - (2 - メチル - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) - N - ((3 - メチルイソキサゾール - 5 - イル) メチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

40

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (2 - シクロプロピルチアゾール - 5 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (5 - メトキシチアゾール - 2 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、

1 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (1 - メチル - 1 H - テトラゾール - 5 - イル) エタン - 1 - オール、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジ

50

ン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-4-(メチルアミノ)ブタン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ブタン-2-オール、

3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロブタン-1, 3-ジオール、

1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-シクロプロピル-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール、

1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-フルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d₃)-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

3-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)-4-フルオロベンズアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(ピリミジン-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メトキシピリジン-3-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(3, 5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)イ

10

20

30

40

50

ミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオ
ロプロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-a
] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプロパン-2-オ
ール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (1, 3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) イ
ミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオ
ロプロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (1, 4-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル) イ
ミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオ
ロプロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) イミダゾ
[1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプロ
パン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピリジン-4-イル) イミ
ダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロ
プロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル) イミ
ダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロ
プロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ
[1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプロ
パン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (3-メチルイソキサゾール-5-イル) イミダゾ [1
, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプロパ
ン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) イミダ
ゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロプ
ロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ
[1, 2-a] ピラジン-3-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフルオロブタ
ン-2-オール、

2 - (3 - (4-アミノ-2 - (1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) イミダゾ
[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-
ジフルオロプロパン-2-オール、

2 - (3 - (4-アミノ-2 - (2-メチルオキサゾール-5-イル) イミダゾ [2,
1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) - 4-メチルフェニル) - 1, 1-ジフ
ルオロプロパン-2-オール、

2 - (5 - (8-アミノ-6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジ
ン-3-イル) - 2-フルオロ-4-メチルフェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロ
パン-2-オール、

2 - (4 - (8-アミノ-6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジ
ン-3-イル) - 5-メチルピリジン-2-イル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン
-2-オール、

2 - (5 - (8-アミノ-6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジ
ン-3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オ
ール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジ
ン-3-イル) フェニル) - 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2 - (3 - (8-アミノ-6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピラジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル)-4-フルオロフェニル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2-(5-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-6-メチルピリジン-3-イル)-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 4, 4, 4-ペンタフルオロブタン-2-オール、

1-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-2-フルオロシクロペンタン-1-オール、及び

8-アミノ-N-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド

から選択される、前記化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様58〕

態様1に記載の化合物であって、

1-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)ピペリジン-4-カルボニトリル、

1-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)ピペリジン-4-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-(メチル-d3)-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルオキサゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2-(3-(8-アミノ-6-(2-メチルチアゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2-(3-(8-アミノ-6-(オキサゾール-5-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1, 2-ジオール、

2-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロパン-1-カルボン酸エチル、

2-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)-N-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド、

(2-(8-アミノ-3-(5-(1, 1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-イル)シクロプロピル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン、

10

20

30

40

50

2 - (8 - アミノ - 3 - (5 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - N - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド、
2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (2 - (ヒドロキシメチル) シクロプロピル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - オール、及び

8 - アミノ - N - (2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) - 3 - (2 - (メチル - d 3) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド

から選択される、前記化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 59〕

態様 1 に記載の化合物であって、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパンアミド、

8 - アミノ - 3 - (5 - (3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - N - (3 - シクロプロピルテトラヒドロフラン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

8 - アミノ - 3 - (5 - (3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - N - (2, 3 - ジメチルテトラヒドロフラン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

8 - アミノ - 3 - (5 - (3 - アミノ - 1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシ - 3 - オキソプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - N - (4 - (トリフルオロメチル) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - カルボキサミド、

3 - (4 - (8 - アミノ - 3 - (2 - (メチル - d 3) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - シクロブチルプロパンニトリル、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (5, 6 - ジヒドロ - 4 H - ピロロ [1, 2 - b] ピラゾール - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - (メチル - d 3) フェニル) - 1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - オール、及び

3 - (4 - (8 - アミノ - 3 - (2 - (メチル - d 3) - 5 - (1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 3 - (シアノメチル) シクロブタン - 1 - カルボン酸メチル

から選択される、前記化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 60〕

態様 1 に記載の化合物であって、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (トリフルオロメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパンアミド、

2 - (3 - (4 - (8 - アミノ - 3 - (5 - (1, 1 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 6 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 1 - (シクロブタンカルボニル) アゼチジン - 3 - イル) アセトニトリル、

2 - (3 - (8 - アミノ - 6 - (5 - (メチルスルホニル) ピリジン - 3 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 1, 1 - ジフルオロプロパン - 2 - オール、

10

20

30

40

50

(4-(8-アミノ-3-(5-(1,1-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)フェニル)ボロン酸、

2-(3-(4-アミノ-2-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,3,3-テトラフルオロプロパン-2-オール、

((1S)-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド)(シクロブチル)メチル)ボロン酸、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン酸、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-N-(3-メチルアゼチジン-3-イル)プロパンアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-N-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパンアミド、

2-(3-(8-アミノ-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール、

2-(3-(8-アミノ-6-(シクロプロピルエチニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール、

2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド、

2-(8-アミノ-3-(2-メチル-5-(1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-イル)-1-モルホリノエタノン、

2-(3-(8-アミノ-6-(3-(ヒドロキシメチル)シクロブチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1,1,1-トリフルオロプロパン-2-オール、

N-(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アセトアミド、

N-(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)ベンズアミド、

N-(2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)-2-フルオロアセトアミド、

3-(5-(3-アセトアミド-1,1,1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-8-アミノ-N-エチルイミダゾ[1,2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、

2-(4-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-6-イル)-1,1

10

20

30

40

50

, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、
 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジ
 ン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロブタン-
 2, 3-ジオール、
 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジ
 ン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1, 1, 1-トリフルオロ-3-メ
 チルブタン-2, 3-ジオール、
 2-(3-(8-アミノ-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,
 2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1, 1, 1-トリフ
 ルオロプロパン-2-オール、
 2-(3-(8-アミノ-6-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)イミダゾ[1,
 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ-2
 -ヒドロキシプロパンアミド、
 3-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジ
 ン-3-イル)-4-メチルフェニル)-4, 4, 4-トリフルオロ-3-ヒドロキシ
 N, 2, 2-トリメチルブタンアミド、
 2-(3-(8-アミノ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)イミダゾ
 [1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1, 1, 1, 3, 3, 3
 -ヘキサフルオロプロパン-2-オール、
 2-(3-(8-アミノ-6-(6-(1-ヒドロキシエチル)ピリジン-3-イル)
 イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)-4-(メチル-d₃)フェニル)-1,
 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール、
 2-(3-(8-アミノ-6-(トリフルオロメチル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジ
 ン-3-イル)-4-メチルフェニル)-1-クロロ-1, 1-ジフルオロプロパン-2
 -オール、
 8-アミノ-N-(1-アザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-4-イル)-3-(2
 -メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェ
 ニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、
 8-アミノ-N-(3-シアノビシクロ[1. 1. 1]ペンタン-1-イル)-3-(
 2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フ
 エニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、
 8-アミノ-N-(1-(ヒドロキシメチル)-2-オキサビシクロ[2. 1. 1]ヘ
 キサン-4-イル)-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロ
 キシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサ
 ミド、
 8-アミノ-N-(1-(1-シアノシクロブチル)メチル)-3-(2-メチル-5-(
 1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ[
 1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、
 8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ
 3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(2-ヒドロキシ-2-
 メチルプロピル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、
 8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ
 3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(4-ヒドロキシビシク
 ロ[2. 2. 1]ヘプタン-1-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサ
 ミド、
 8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ
 3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(テトラヒドロ-2H-
 ピラン-4-イル)イミダゾ[1, 2-a]ピラジン-6-カルボキサミド、
 8-アミノ-3-(5-(3-アミノ-1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ
 3-オキソプロパン-2-イル)-2-メチルフェニル)-N-(3-フルオロビシクロ

10

20

30

40

50

〔1. 1. 1〕ペンタン-1-イル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピラジン-6-カルボキサミド、及び

8-アミノ-N-(3-シアノ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-3-(2-メチル-5-(1, 1, 1-トリフルオロ-2-ヒドロキシ-3-(メチル-d₃)アミノ)-3-オキソプロパン-2-イル)フェニル)イミダゾ〔1, 2-a〕ピラジン-6-カルボキサミド

から選択される、前記化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

〔態様61〕

態様1～60のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される賦形剤または担体を含む、医薬組成物。

〔態様62〕

PI3Kγキナーゼの活性を阻害する方法であって、態様1～60のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と前記キナーゼを接触させることを含む、前記方法。

〔態様63〕

前記化合物またはその薬学的に許容される塩は、PI3Kα、PI3Kβ、及びPI3Kδのうちの1つ以上と比べてPI3Kγの選択的阻害剤である、態様62に記載の方法。

〔態様64〕

患者の疾患または障害を処置する方法であって、前記疾患または障害は、PI3Kγキナーゼの異常な発現または活性に関連し、態様1～60のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を治療有効量で前記患者に投与することを含む、前記方法。

〔態様65〕

前記疾患または障害は、自己免疫疾患もしくは障害、がん、循環器疾患、または神経変性疾患である、態様64に記載の方法。

〔態様66〕

前記疾患または障害は、肺癌、黒色腫、膀胱癌、乳癌、前立腺癌、肝癌、結腸癌、子宮内膜癌、膀胱癌、皮膚癌、子宮癌、腎癌、胃癌、精上皮腫、奇形癌腫、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、または肉腫である、態様64に記載の方法。

〔態様67〕

前記肉腫は、アスキ腫瘍、ブドウ状肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性血管内皮腫、悪性シュワン細胞腫、骨肉腫、胞状軟部肉腫、管肉腫、葉状嚢肉腫、隆起性皮膚線維肉腫、類腱腫、線維形成性小円形細胞腫瘍、類上皮肉腫、骨外性軟骨肉腫、骨外性骨肉腫、線維肉腫、消化管間質腫瘍(GIST)、血管外皮腫、血管肉腫、カポジ肉腫、平滑筋肉腫、脂肪肉腫、リンパ管肉腫、リンパ肉腫、悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、神経線維肉腫、横紋筋肉腫、滑膜肉腫、または未分化多形性肉腫である、態様64に記載の方法。

〔態様68〕

前記疾患または障害は、急性骨髄性白血病、急性単球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫、T細胞性急性リンパ芽球性白血病(T-ALL)、皮膚T細胞性リンパ腫、大顆粒リンパ球性白血病、成熟(末梢性)T細胞腫瘍(PTCL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、またはリンパ芽球性リンパ腫である、態様64に記載の方法。

〔態様69〕

前記成熟(末梢性)T細胞腫瘍(PTCL)は、T細胞性前リンパ球性白血病、T細胞大顆粒リンパ球性白血病、侵襲性NK細胞白血病、菌状息肉症/セザリー症候群、未分化大細胞リンパ腫(T細胞型)、腸疾患型T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫、または血管免疫芽球性T細胞リンパ腫である、態様68に記載の方法。

〔態様70〕

前記未分化大細胞リンパ腫(ALCL)は、全身性ALCLまたは原発性皮膚ALCLである、態様68に記載の方法。

10

20

30

40

50

〔態様 7 1〕

前記疾患または障害は、バーキットリンパ腫、急性骨髄芽球性白血病、慢性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、ヘアリーセル白血病、マントル細胞リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、節外性辺縁帯リンパ腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、前リンパ球性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄線維症、粘膜関連リンパ組織（MALT）リンパ腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症、脾臓周辺帯リンパ腫、原発性体液性リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、形質細胞性白血病、髄外性形質細胞腫、くすぶり型骨髄腫（別称、無症候性骨髄腫）、意義不明の単クローン性免疫グロブリン血症（MGUS）、またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、態様 6 4 に記載の方法。

10

〔態様 7 2〕

前記非ホジキンリンパ腫（NHL）は、再発NHL、難治性NHL、再発性濾胞性NHL、緩徐進行性NHL（iNHL）、または侵襲性NHL（aNHL）である、態様 7 1 に記載の方法。

〔態様 7 3〕

前記びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、活性化B細胞様（ABC）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または胚中心B細胞（GCB）びまん性大細胞型B細胞リンパ腫である、態様 7 1 に記載の方法。

〔態様 7 4〕

前記バーキットリンパ腫は、風土性バーキットリンパ腫、孤発性バーキットリンパ腫、またはバーキット様リンパ腫である、態様 7 1 に記載の方法。

20

〔態様 7 5〕

前記疾患または障害は、関節リウマチ、多発性硬化症、全身性エリテマトーデス、喘息、アレルギー、アレルギー性鼻炎、膵炎、乾癬、アナフィラキシー、糸球体腎炎、炎症性腸疾患、血栓症、髄膜炎、脳炎、糖尿病性網膜症、良性前立腺肥大、重症筋無力症、シェーグレン症候群、変形性関節症、再狭窄、または粥状動脈硬化である、態様 6 4 に記載の方法。

〔態様 7 6〕

前記疾患または障害は、心肥大、心筋細胞機能不全、急性冠症候群、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、慢性気管支炎、血圧上昇、虚血、虚血再灌流、血管収縮、貧血、細菌感染、ウイルス感染、移植片拒絶、腎疾患、アナフィラキシーショック線維症、骨格筋萎縮、骨格筋肥大、血管新生、敗血症、移植片対宿主病、同種移植もしくは異種移植、糸球体硬化症、進行性腎線維症、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、自己免疫性溶血性貧血、血管炎、全身性エリテマトーデス、ループス腎炎、天疱瘡、または膜性腎症である、態様 6 4 に記載の方法。

30

〔態様 7 7〕

前記特発性血小板減少性紫斑病（ITP）は、再発ITPまたは難治性ITPである、態様 7 6 に記載の方法。

〔態様 7 8〕

前記血管炎は、ベーチェット病、コーガン症候群、巨細胞性動脈炎、リウマチ性多発筋痛症（PMR）、高安動脈炎、バージャー病（閉塞性血栓血管炎）、中枢神経系血管炎、川崎病、結節性多発動脈炎、チャグ・ストラウス症候群、混合型クリオグロブリン血症血管炎（本態性またはC型肝炎ウイルス（HCV）誘導性）、ヘノーホ・シェーンライン紫斑病（HSP）、過敏性血管炎、顕微鏡的多発血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、または抗好中球細胞質抗体関連（ANCA）全身性血管炎（AASV）である、態様 7 6 に記載の方法。

40

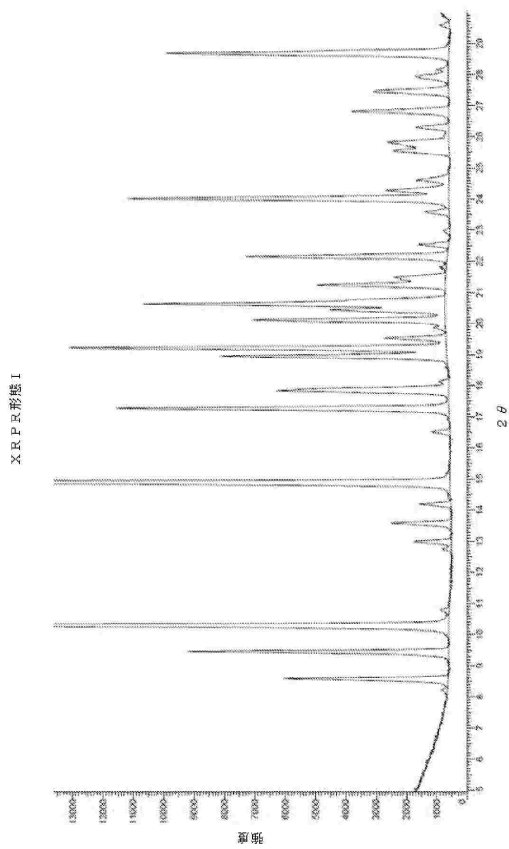
〔態様 7 9〕

前記疾患または障害は、アルツハイマー病、中枢神経系外傷、または脳卒中である、態様 6 4 に記載の方法。

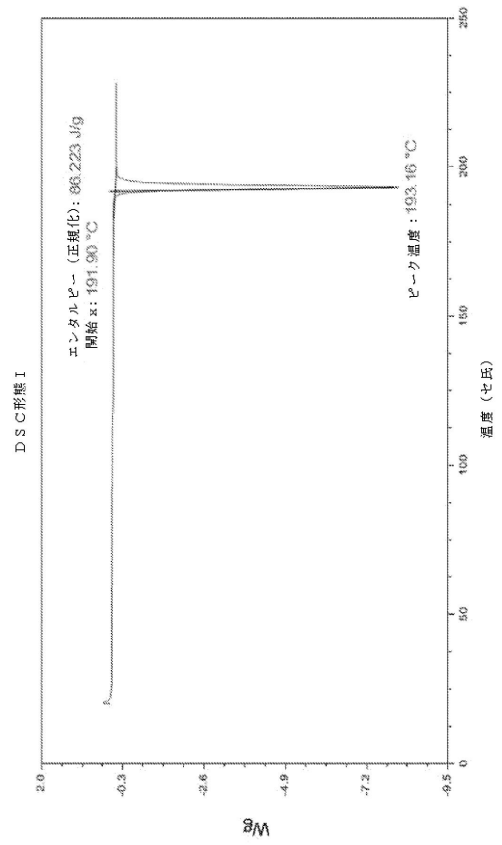
50

【図面】

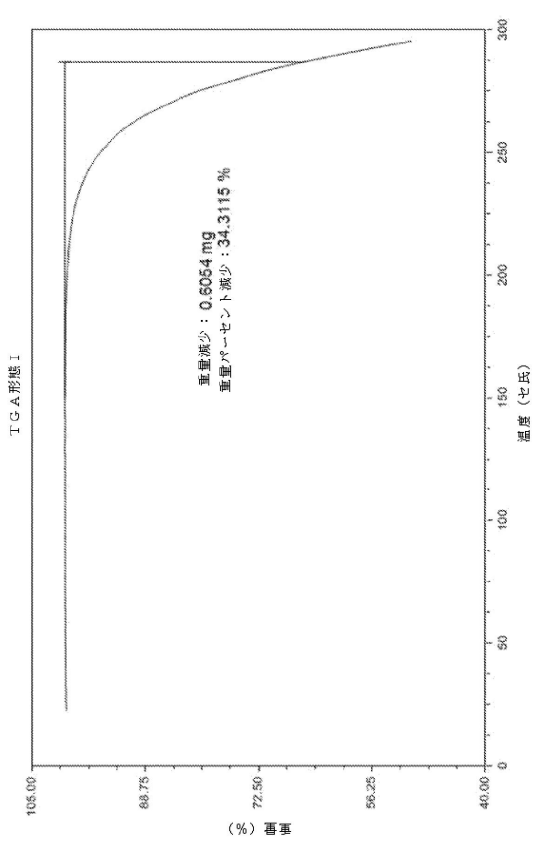
【図 1】



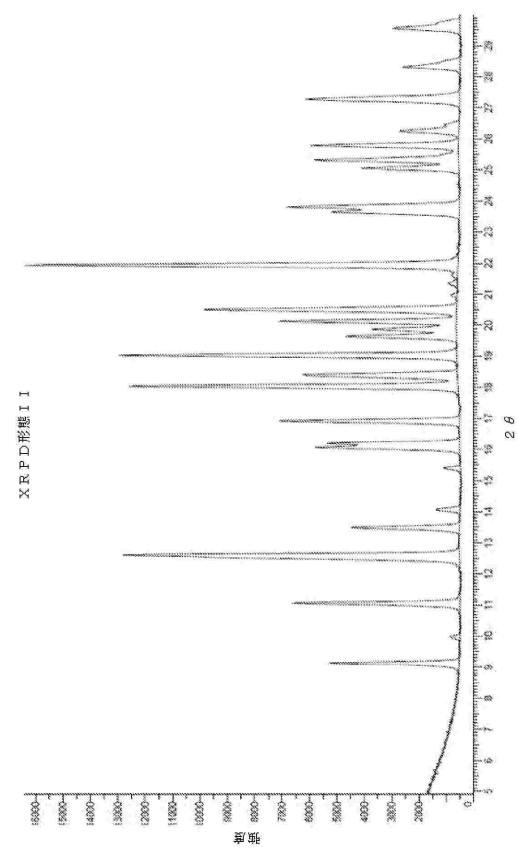
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

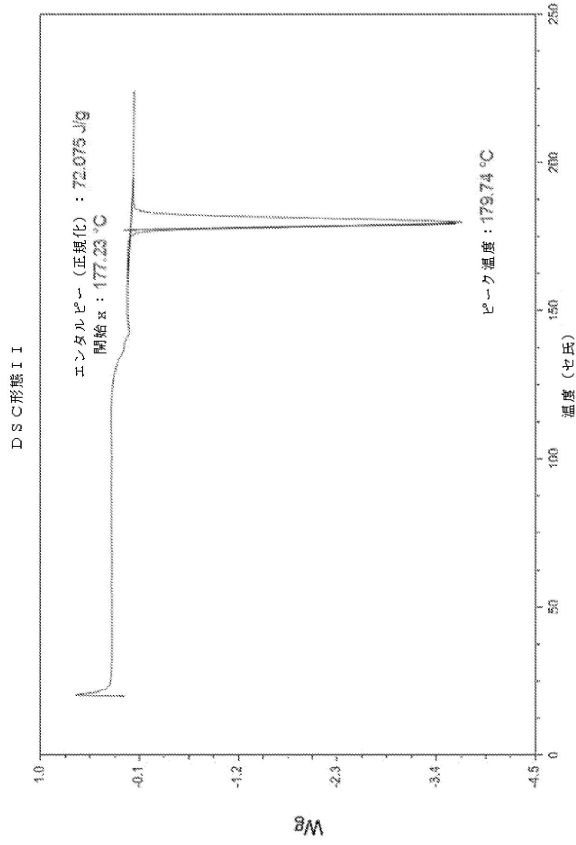
20

30

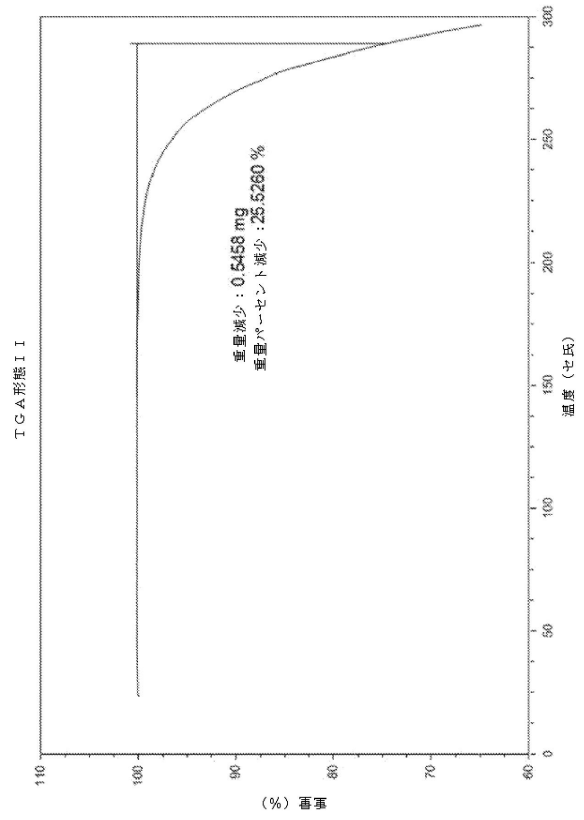
40

50

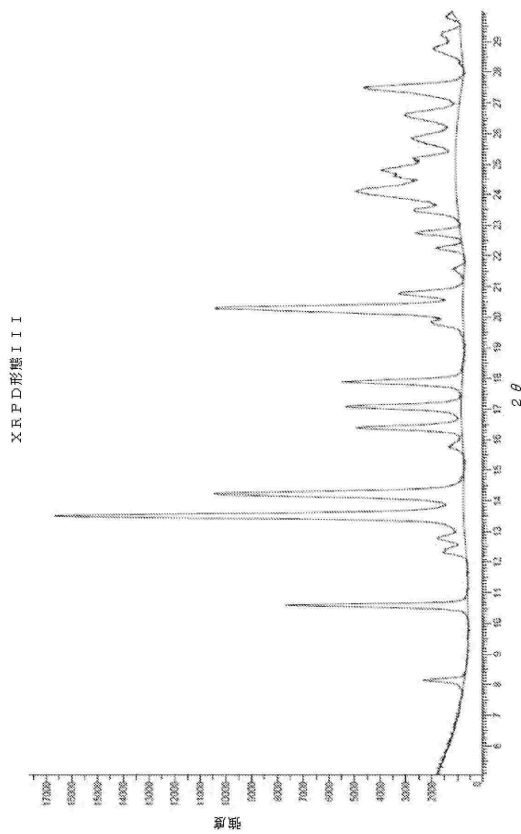
【図 5】



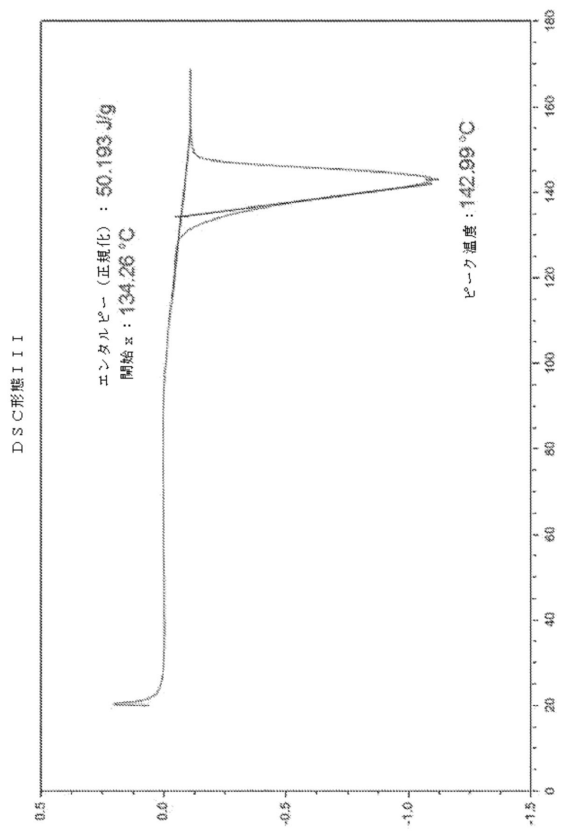
【図 6】



【図 7】



【図 8】



10

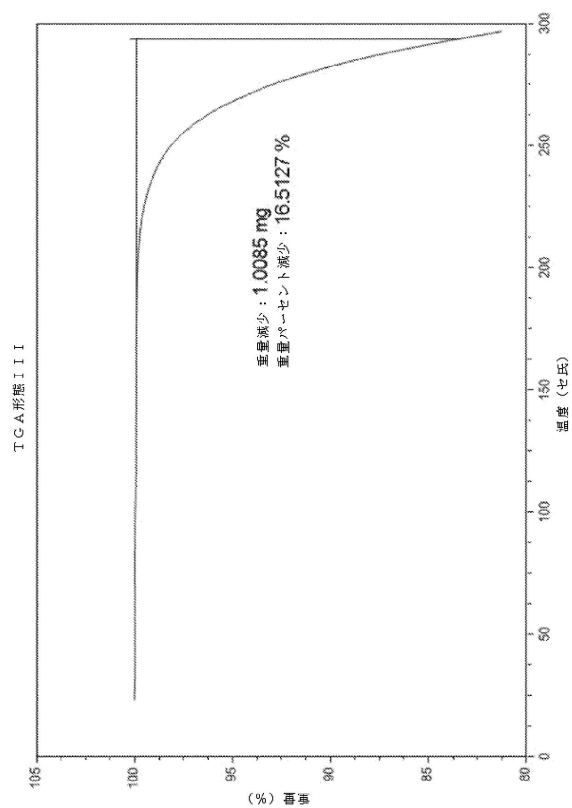
20

30

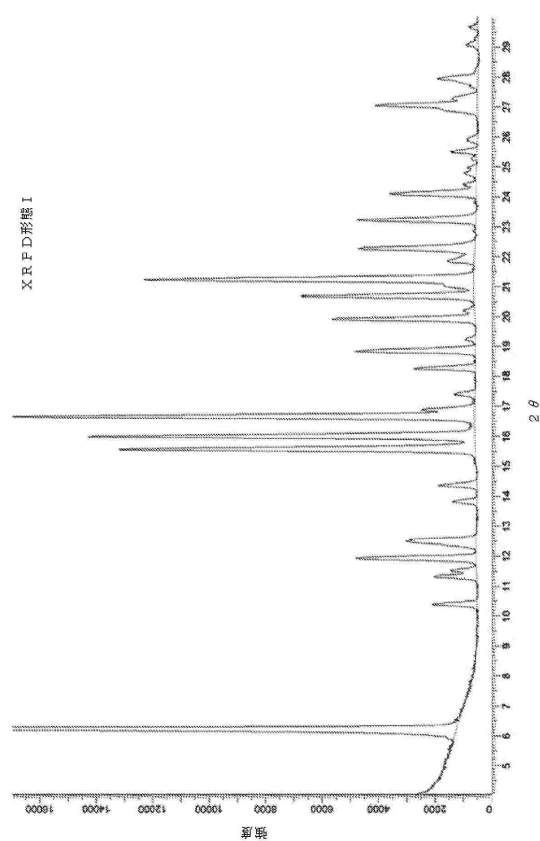
40

50

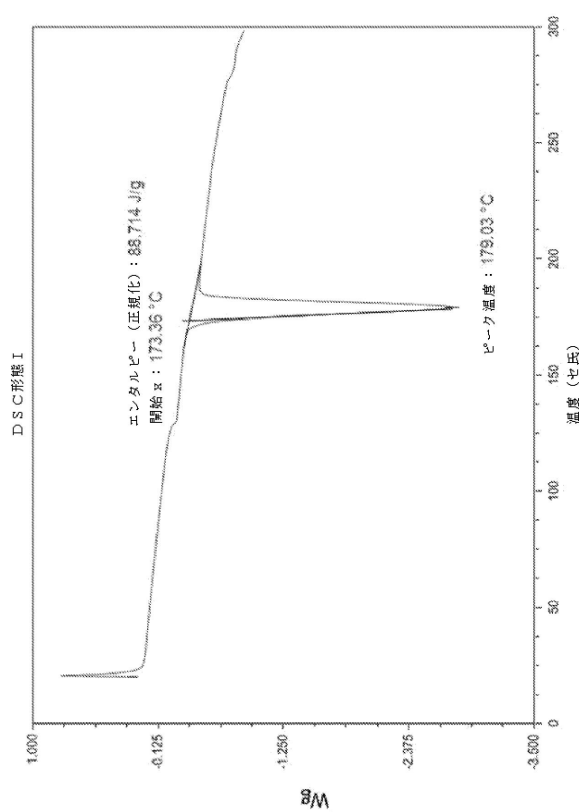
【図 9】



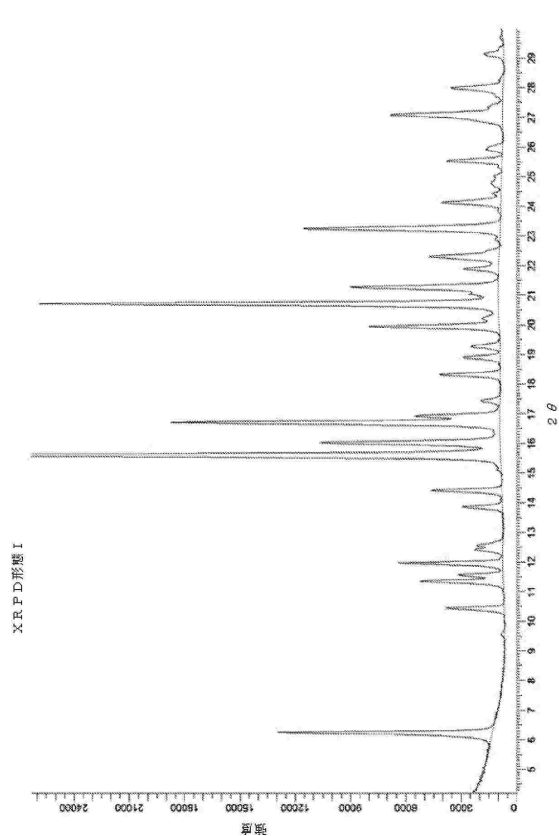
【図 10】



【図 11】



【図 12】



10

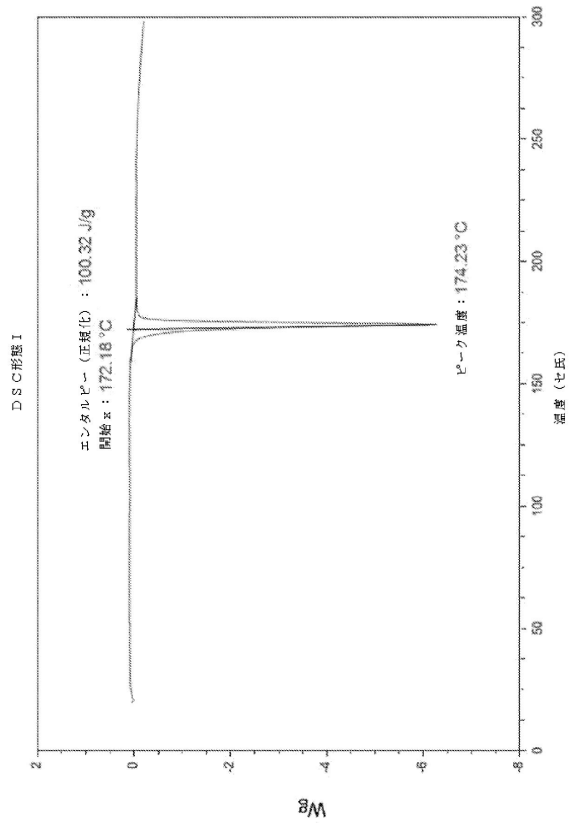
20

30

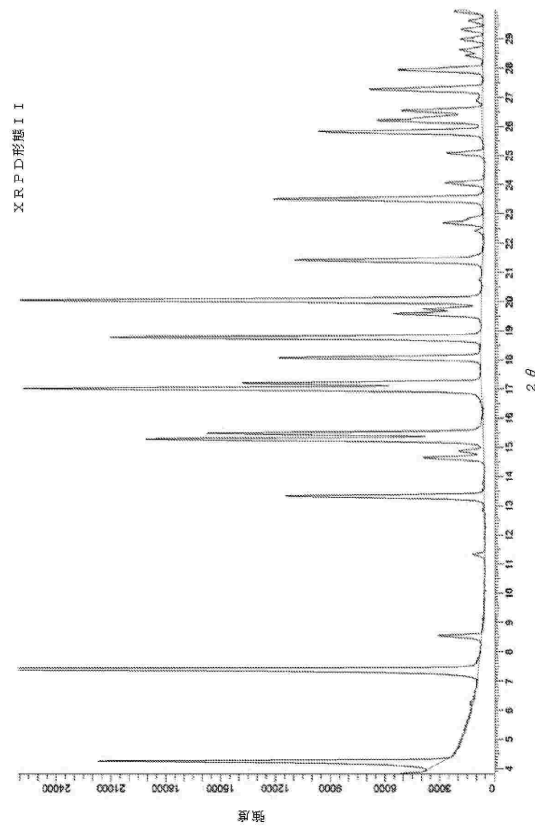
40

50

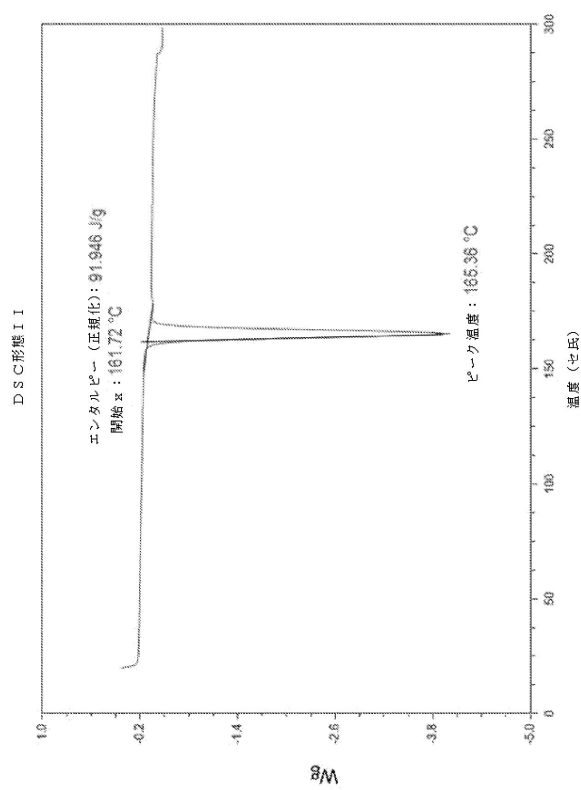
【図 1 3】



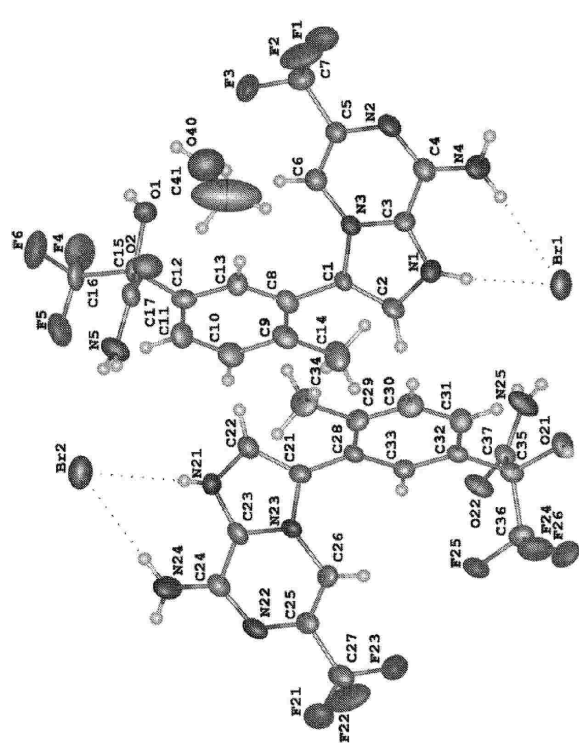
【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6 A】



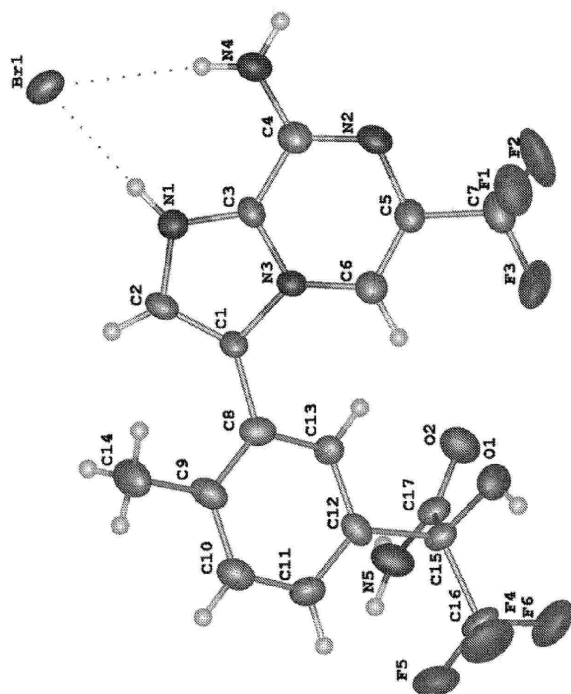
10

20

30

40

50

【 16 B】

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	27/02	(2006.01)	A 6 1 P	27/02	
A 6 1 P	13/08	(2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	21/04	(2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/12	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	7/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	31/12	(2006.01)	A 6 1 P	31/04	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 P	21/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	13/00	(2006.01)	A 6 1 P	21/00	
			A 6 1 P	13/00	
			A 6 1 P	29/00	

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/727,316

(32)優先日 平成30年9月5日(2018.9.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 アンドリュー・ダブリュー・ブースキング

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

(72)発明者 デイビッド・エム・バーンズ

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

(72)発明者 アンドリュー・ピー・コームズ

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

(72)発明者 ニコー・ファラハトピシェー

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

(72)発明者 ラビ・クマール・ジャルリ

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

(72)発明者 ダニエル・レヴィ

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレイション

(72)発明者 パドマジャ・ポラム

- アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレーション
- (72)発明者 シャオ・リーシン
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレーション
- (72)発明者 スティシー・シェパード
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレーション
- (72)発明者 アルテム・シュバーツバート
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレーション
- (72)発明者 リチャード・ビー・スパークス
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレーション
- (72)発明者 エディ・ダブリュー・ユー
アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801番、インサイト・コーポレーション
- 審査官 水島 英一郎
- (56)参考文献 国際公開第2016/064957 (WO, A1)
国際公開第2016/166239 (WO, A1)
特表2015-503601 (JP, A)
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D, A61K, A61P
CAplus (STN)
REGISTRY (STN)