

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7570235号
(P7570235)

(45)発行日 令和6年10月21日(2024.10.21)

(24)登録日 令和6年10月10日(2024.10.10)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 0
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
請求項の数 34 (全313頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-565764(P2020-565764)	(73)特許権者	505193450
(86)(22)出願日	令和1年5月24日(2019.5.24)		インサイト・コーポレイション
(65)公表番号	特表2021-525706(P2021-525706 A)		INCYTE CORPORATION
(43)公表日	令和3年9月27日(2021.9.27)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(86)国際出願番号	PCT/US2019/033944		ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801番
(87)国際公開番号	WO2019/227007	(74)代理人	100106518
(87)国際公開日	令和1年11月28日(2019.11.28)		弁理士 松谷 道子
審査請求日	令和4年5月18日(2022.5.18)	(74)代理人	100156144
(31)優先権主張番号	62/676,810		弁理士 落合 康
(32)優先日	平成30年5月25日(2018.5.25)	(72)発明者	ウー・リアンシン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(31)優先権主張番号	62/730,610		ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801番
(32)優先日	平成30年9月13日(2018.9.13)	(72)発明者	ニール・ライキーウィッツ
最終頁に続く		最終頁に続く	

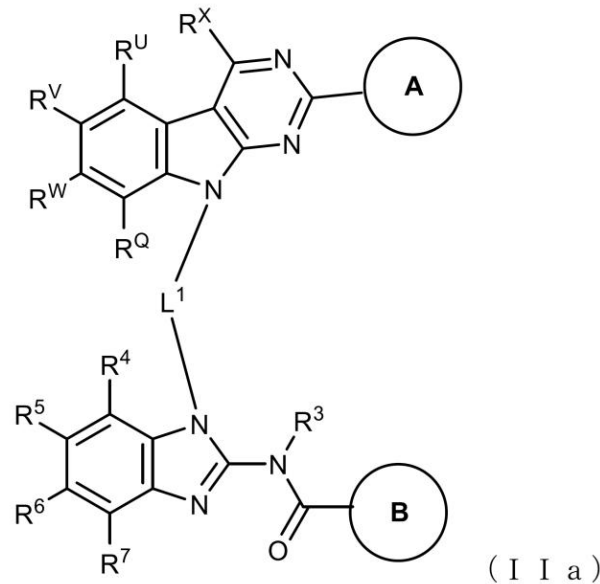
(54)【発明の名称】 S T I N G活性化剤としての三環式複素環式化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I a) :

【化1】



[式中、

R^U 、 R^V 、 R^W 、及び R^Q は、各々独立して、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって置換されていてもよく、

10

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

20

各 R^b は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

30

各 R^e は、独立して、 H 、 CN 、 OH 、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

40

各 R^8 は、独立して、 H 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a8 、 SR^a8 、 $C(=O)R^b8$ 、 $C(=O)NR^c8R^d8$ 、 $C(=O)OR^a8$ 、 $OC(=O)R^b8$ 、 $OC(=O)NR^c8R^d8$ 、 NR^c8R^d8 、 $NR^c8C(=O)R^b8$ 、 $NR^c8C(=O)OR^b8$ 、 $NR^c8C(=O)NR^c8R^d8$ 、 $C(=NR^e)R^b8$ 、 $C(=NR^e)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8C(=NR^e)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8S(=O)_2R^b8$ 、 $NR^c8S(=O)_2NR^c8R^d8$ 、 $S(=O)_2R^b8$ 、及び $S(=O)_2NR^c8R^d8$ から選択され、

50

前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b8} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{10} は、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(=O)R^{b10}$ 、 $C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=O)OR^{a10}$ 、 $OC(=O)R^{b10}$ 、 $OC(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)OR^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=NR^e)R^{b10}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(=O)_2R^{b10}$ 、または $S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4

個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^{b10} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

10

R^X は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=NR^e)R^{b0}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=NR^e)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

20

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

30

各 R^{b0} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

40

環部分 A は、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、

50

または4個の独立して選択される R^A 基によって置換されていてもよく、

環部分Bは、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって置換されていてもよく、

L^1 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ であり、

各 R^A は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^e)R^{b1}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基によって置換されていてもよく、

各 R^B は、独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^e)R^{b2}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b1} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシ

クロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{A1} 基で置換されていてもよく、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b2} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{B1} 基で置換されていてもよく、

各 R^{A1} 及び R^{B1} は、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(=O)R^{b12}$ 、 $C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=O)OR^{a12}$ 、 $OC(=O)R^{b12}$ 、 $OC(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)OR^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^e)R^{b12}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^e)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(=O)_2R^{b12}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4}

10

20

30

40

50

-4アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基で置換されていてもよく、

各R^{b12}は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^G基で置換されていてもよく、

R³は、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄ハロアルキルであり、

R⁴は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキル、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)OR^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^e)R^{b4}、C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(=O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(=O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(=O)₂R^{b4}、またはS(=O)₂NR^{c4}R^{d4}であり、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4a}基によって置換されていてもよく、

R⁵は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキル、OR^{a5}、SR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、OC(=O)R^{b5}、OC(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}、NR^{c5}C(=O)OR^{b5}、NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^e)R^{b5}、C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(=O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(=O)₂R^{b5}、またはS(=O)₂NR^{c5}R^{d5}であり、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリアル-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基によって置換されていてもよく、

R⁶は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリアル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリアル-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル

ル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a6}、SR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、OC(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、NR^{c6}C(=O)OR^{b6}、NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^e)R^{b6}、C(=NR^e)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^e)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(=O)₂R^{b6}、またはS(=O)₂NR^{c6}R^{d6}であり、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基によって置換されていてもよく、

R⁷は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a7}、SR^{a7}、C(=O)R^{b7}、C(=O)NR^{c7}R^{d7}、C(=O)OR^{a7}、OC(=O)R^{b7}、OC(=O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=O)R^{b7}、NR^{c7}C(=O)OR^{b7}、NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}、C(=NR^e)R^{b7}、C(=NR^e)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NR^e)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S(=O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(=O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(=O)₂R^{b7}、またはS(=O)₂NR^{c7}R^{d7}であり、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基によって置換されていてもよく、

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}は、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4a}基で置換されていてもよく、

各R^{b4}は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4a}基で置換されていてもよく、

各R^{a5}、R^{c5}、及びR^{d5}は、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキ

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

ール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基で置換されていてもよく、

各R^{b7}は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{7a}基で置換されていてもよく、

各R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、及びR^{7a}は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a9}、SR^{a9}、C(=O)R^{b9}、C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=O)OR^{a9}、OC(=O)R^{b9}、OC(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=O)R^{b9}、NR^{c9}C(=O)OR^{b9}、NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=NR^e)R^{b9}、C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(=O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(=O)₂R^{b9}、及びS(=O)₂NR^{c9}R^{d9}から選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基によって置換されていてもよく、

各R^{a9}、R^{c9}、及びR^{d9}は、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基で置換されていてもよく、

各R^{b9}は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR¹¹基で置換されていてもよく、

各R¹¹は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4

10

20

30

40

50

～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(=O)R^{b11}$ 、 $C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=O)OR^{a11}$ 、 $OC(=O)R^{b11}$ 、 $OC(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)OR^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^e)R^{b11}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(=O)_2R^{b11}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^{b11} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^G は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される]

で示される化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

R^U が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である、請求項1に記載の化合

10

20

30

40

50

物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

R^W が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

各 R^b が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、または 3 個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

各 R^8 が独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

R^V が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d が各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

R^Q が、H または OR^a であり、 R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、OH または C_{1-3} アルコキシであってもよい、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

R^X が、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

R^X が、H または C_{1-6} アルキルである、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

R^4 が、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、または $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{4a} 基によって置換されていてもよい、請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{4a} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b4} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{4a} 基で置換されていてもよい、請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

R^5 、 R^6 、及び R^7 が各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ (C_{1-6} アルキル) カルバミルから選択される、請求項 1～10 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

環部分 A が、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^A 基で置換されていてもよい 5 員ヘテロアリアルである、請求項 1～11 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 13】

環部分 A が、1、2、または 3 個の独立して選択される R^A 基によって置換されていてもよいピラゾール環である、請求項 1～12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

各 R^A が独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1～13 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 15】

環部分 B が、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^B 基で置換されていてもよい 5 員ヘテロアリアルである、請求項 1～14 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 16】

環部分 B が、1、2、または 3 個の独立して選択される R^B 基によって置換されていてもよいピラゾール環である、請求項 1～15 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

各 R^B が独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、請求項 1～16 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 18】

R^U が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^V が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^W が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^Q が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

各 R^c 及び R^d が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

40

R^X が、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ (C_{1-6} アルキル) カルバミルから選択され、

R^3 が、H であり、

環部分 A が、1、2、または 3 個の独立して選択される R^A 基によって置換されていてもよいピラゾール環であり、

50

環部分 B が、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって置換されている
もよいピラゾール環であり、

各 R^A が独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択
され、

各 R^B が独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択
され、

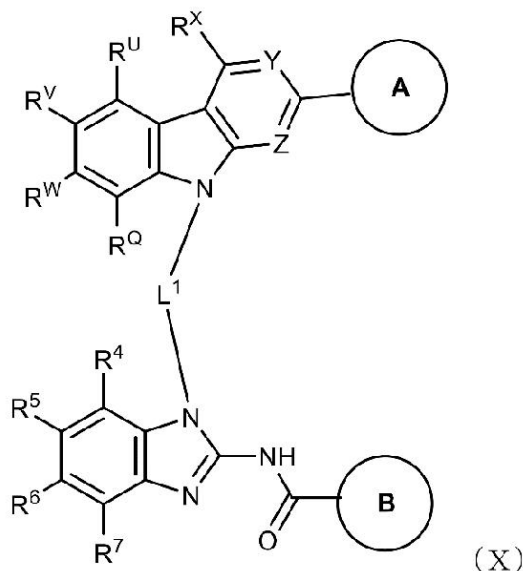
L^1 が、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である、

請求項1に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項19】

式 (X) :

【化2】



【式中、

R^U 、 R^V 、及び R^W は、各々独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ (C_{1-6} アルキル) カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルアミノから選
択され、

R^Q は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{90} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- OR^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NHR^{80} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 OR^f 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R$

R^b 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって置換されていてもよく、

R^a 、 R^c 、及び R^d は、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

R^b は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

各 R^e は、独立して、H、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

R^f は、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、それらは、各々、 R^{80} 、 $-OR^{80}$ 、 R^{90} 、及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

各 R^8 は、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(=O)R^{b8}$ 、 $C(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^e)R^{b8}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキ

ル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b8} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{10} は、独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(=O)R^{b10}$ 、 $C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=O)OR^{a10}$ 、 $OC(=O)R^{b10}$ 、 $OC(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)OR^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=NR^e)R^{b10}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(=O)_2R^{b10}$ 、または $S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^{b10} は、独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C

10

20

30

40

50

2-6 アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、各々、1、2、または3 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

R⁸⁰ は、2~6 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R⁹⁰ は、式-(O-C₂₋₄ アルキレン)_z-R^G の線状鎖であり、式中、z は、1、2、3、4、5、または6 であり、

Y は、N であり、

Z は、N であり、

R^X は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、及びC₃₋₄ シクロアルキルから選択され；

環部分 A は、1、2、3、または4 個の独立して選択される R^A 基で置換されていてもよい5 員ヘテロアリールであり、

環部分 B は、1、2、3、または4 個の独立して選択される R^B 基で置換されていてもよい5 員ヘテロアリールであり、

L¹ は、-CH₂-CH=CH-CH₂-であり、

各 R^A は、独立して、ハロ、CN、NO₂、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、及びC₃₋₄ シクロアルキルから選択され、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、及びC₃₋₄ シクロアルキルは、各々、1、2、3、または4 個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^B は、独立して、ハロ、CN、NO₂、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、及びC₃₋₄ シクロアルキルから選択され、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、及びC₃₋₄ シクロアルキルは、各々、1、2、3、または4 個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

R⁵、R⁶、及びR⁷ は、各々独立して、H、D、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、C₁₋₄ 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、

R⁴ は、H、D、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆ アルキル、-C₁₋₆ アルキレン-R⁸⁰、-C₁₋₆ アルキレン-R⁹⁰、-C₁₋₆ アルキレン-OR⁸⁰、-C₁₋₆ アルキレン-NHR⁸⁰、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^{a4}、OR^{f4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)OR^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^e)R^{b4}、C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=

10

20

30

40

50

NR^e) NR^c 4 R^d 4、NR^c 4 S (=O) 2 R^b 4、NR^c 4 S (=O) 2 NR^c 4 R^d 4、S (=O) 2 R^b 4、または S (=O) 2 NR^c 4 R^d 4であり、前記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{4a} 基によって置換されていてもよく、各 R^a 4、R^c 4、及び R^d 4は、独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{4a} 基で置換されていてもよく、

各 R^b 4は、独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、各々、1、2、または 3 個の独立して選択される R^{4a} 基で置換されていてもよく、

R^f 4は、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ ハロアルキルから選択され、それらは、各々、R⁸⁰、R⁹⁰、-OR⁸⁰、及び -NHR⁸⁰ から選択される 1 個の置換基で置換されていてもよく、

各 R^{4a} は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^a 9、SR^a 9、C (=O) R^b 9、C (=O) NR^c 9 R^d 9、C (=O) OR^a 9、OC (=O) R^b 9、OC (=O) NR^c 9 R^d 9、NR^c 9 R^d 9、NR^c 9 C (=O) R^b 9、NR^c 9 C (=O) OR^b 9、NR^c 9 C (=O) NR^c 9 R^d 9、C (=NR^e) R^b 9、C (=NR^e) NR^c 9 R^d 9、NR^c 9 C (=NR^e) NR^c 9 R^d 9、NR^c 9 S (=O) 2 R^b 9、NR^c 9 S (=O) 2 NR^c 9 R^d 9、S (=O) 2 R^b 9、及び S (=O) 2 NR^c 9 R^d 9 から選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R¹¹ 基によって置換されていてもよく、

各 R^a 9、R^c 9、及び R^d 9は、独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキ

10

20

30

40

50

ル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基で置換されていてもよく、

各R^{b9}は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR¹¹基で置換されていてもよく、

R^{f4}は、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、それらは、各々、R⁸⁰、-OR⁸⁰、及び-NHR⁸⁰から選択される1個の置換基で置換されていてもよく、

各R¹¹は、独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a11}、SR^{a11}、C(=O)R^{b11}、C(=O)NR^{c11}R^{d11}、C(=O)OR^{a11}、OC(=O)R^{b11}、OC(=O)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(=O)R^{b11}、NR^{c11}C(=O)OR^{b11}、NR^{c11}C(=O)NR^{c11}R^{d11}、C(=NR^e)R^{b11}、C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}S(=O)₂R^{b11}、NR^{c11}S(=O)₂NR^{c11}R^{d11}、S(=O)₂R^{b11}、及びS(=O)₂NR^{c11}R^{d11}から選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基によって置換されていてもよく、

各R^{a11}、R^{c11}、及びR^{d11}は、独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基で置換されていてもよく、

各R^{b11}は、独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C

2-6 アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは、各々、1、2、または 3 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^G は、独立して、H、D、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃ アルキル、C₂₋₃ アルケニル、C₂₋₃ アルキニル、C₁₋₃ ハロアルキル、シアノ-C₁₋₃ アルキル、H O-C₁₋₃ アルキル、C₁₋₃ アルコキシ-C₁₋₃ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₁₋₃ アルコキシ、C₁₋₃ ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃ アルキルアミノ、ジ (C₁₋₃ アルキル) アミノ、チオ、C₁₋₃ アルキルチオ、C₁₋₃ アルキルスルフィニル、C₁₋₃ アルキルスルホニル、カルバミル、C₁₋₃ アルキルカルバミル、ジ (C₁₋₃ アルキル) カルバミル、カルボキシ、C₁₋₃ アルキルカルボニル、C₁₋₄ アルコキシカルボニル、C₁₋₃ アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₃ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁₋₃ アルキルアミノスルホニル、ジ (C₁₋₃ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁₋₃ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C₁₋₃ 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、C₁₋₃ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C₁₋₃ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択される] で示される、請求項 1~18 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^Q が、H、C₁₋₆ アルキル、OR^a、及び OR^f から選択され、前記 C₁₋₆ アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R⁸ 基によって置換されていてもよく、

R^a が、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキルから選択され、前記 C₁₋₆ アルキル及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキルが各々、1 または 2 個の独立して選択される R⁸ 基で置換されていてもよく、

R^f が、R⁹⁰ 及び -NHR⁸⁰ から選択される 1 個の置換基で置換されている C₁₋₆ アルキルであり、

各 R⁸ が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、OR^{a8}、C(=O)OR^{a8}、OC(=O)R^{b8}、OC(=O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=O)R^{b8}、NHC(=O)NHR^{d8}、NR^{c8}S(=O)₂R^{b8}、及び NR^{c8}C(=O)OR^{b8} から選択され、

各 R^{a8}、R^{c8}、及び R^{d8} が独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールが各々、1 または 2 個の独立して選択される R¹⁰ 基で置換されていてもよく、

各 R^{b8} が独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C₁₋₆ アルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールが各々、1 または 2 個の独立して選択される R¹⁰ 基で置換されていてもよく、

各 R¹⁰ が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、及び C(=O)OR^{a10} から選択され、前記 C₁₋₆ アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a10} が独立して、H 及び C₁₋₆ アルキルから選択され、前記 C₁₋₆ アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

R⁸⁰ が、2~4 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R⁹⁰ が、式 - (O-C₂₋₄ アルキレン)_z-R^G の線状鎖であり、式中、z が、1、2、3、または 4 である、

10

20

30

40

50

請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 21】

R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^4 基によって置換されていてもよく、

R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^4 基で置換されていてもよく、

R^f が、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^4 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)NHR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、及び $NR^cC(=O)OR^b$ から選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから独立して選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{11} 基で置換されていてもよく、

各 R^b が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{11} 基で置換されていてもよく、

各 R^{11} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、 NR^cR^d 、及び $C(=O)OR^a$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^a が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^c 及び R^d が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

R^{80} が、2～4 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} が、式 $-(O-C_{2-4} \text{ アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z が、1、2、3、または 4 である、

請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 22】

R^V が、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルであり、

R^U 及び R^W が各々独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され、

R^Q が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基によって置換されていてもよく、

R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

R^f が、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^8 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d

10

20

30

40

50

、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}8}$ 、及び $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}8}$ から選択され、

各 $\text{R}^{\text{a}8}$ 、 $\text{R}^{\text{c}8}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}8}$ が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 $\text{R}^{\text{b}8}$ が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{10} が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a10} 、 $\text{NR}^{\text{c10}}\text{R}^{\text{d10}}$ 、及び $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a10}}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{G} 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a10} が独立して、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{G} 基で置換されていてもよく、

R^{80} が、2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} が、式 $-(\text{O}-\text{C}_{2-4}\text{アルキレン})_z-\text{R}^{\text{G}}$ の線状鎖であり、式中、 z が、1、2、3、または4であり、

Y が、 N であり、

Z が、 N であり、

R^{X} が、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、環部分 A が、1、2、または3個の独立して選択される R^{A} 基によって置換されていてもよいピラゾール環であり、

環部分 B が、1、2、または3個の独立して選択される R^{B} 基によって置換されていてもよいピラゾール環であり、

L^{1} が、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、

各 R^{A} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^{B} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^{4} が、 H 、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a4} 、及び OR^{f4} から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基によって置換されていてもよく、

R^{6} が、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルであり、

R^{5} 及び R^{7} が各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され、

R^{a4} が、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1または2個の独立して選択される R^{8} 基で置換されていてもよく、

R^{f4} が、 R^{90} 及び $-\text{NHR}^{\text{80}}$ から選択される1個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{4a} が独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a9}}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{R}^{\text{d9}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b9}}$ 、 $\text{NHC}(=\text{O})\text{NHR}^{\text{d9}}$ 、 $\text{NR}^{\text{c9}}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b9}}$ 、及び $\text{NR}^{\text{c9}}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b9}}$ から選択され、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立

10

20

30

40

50

して選択される R^{11} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b9} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルが各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で置換されていてもよく、

各 R^{11} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^{c11} 及び R^{d11} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

各 R^G が独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} 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19に記載の化合物。

【請求項23】

R^V が、Hまたはカルバミルであり、

R^U 及び R^W が各々独立して、H、ハロ、CN、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R^Q が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、

R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で置換されていてもよく、

各 R^8 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a8} 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ から選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{b8} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び5員ヘテロアリアルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び5員ヘテロアリアルが各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で置換されていてもよく、

各 R^{10} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a10} 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $C(=O)OR^{a10}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、

各 R^{a10} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、

Y が、Nであり、

10

20

30

40

50

Z が、N であり、
 R^X が、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、
 環部分 A が、1 または 2 個の独立して選択される R^A 基によって置換されていてもよい
 ピラゾール環であり、
 環部分 B が、1 または 2 個の独立して選択される R^B 基によって置換されていてもよい
 ピラゾール環であり、
 L^1 が、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ であり、
 各 R^A が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、
 各 R^B が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、
 R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a4} 、及び OR^{f4} から選択され、前記 C_{1-6} アル
 キルが、1 または 2 個の独立して選択される R^{a4} 基によって置換されていてもよく、
 R^6 が、H またはカルバミルであり、
 R^5 及び R^7 が各々独立して、H、ハロ、CN、及び C_{1-3} アルキルから選択され、
 R^{a4} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロア
 ルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロ
 アルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基で置換され
 ていてもよく、
 R^{f4} が、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_{1-6}
 アルキルであり、
 各 R^{4a} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ から選択され、
 R^{80} が、2～4 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、
 R^{90} が、式 $-(O-C_{2-4} \text{ アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、z が、1、
 2、3、または 4 であり、
 各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアル
 キルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^{11} 基
 で置換されていてもよく、
 各 R^{b9} が独立して、1 または 2 個の独立して選択される R^{11} 基で置換されていてもよ
 い C_{1-6} アルキルであり、
 各 R^{11} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキ
 ルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって置換されていてもよく、
 各 R^{a11} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが
 、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、
 各 R^{c11} 及び R^{d11} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6}
 アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で置換されていてもよく、
 各 R^G が独立して、H、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3}
 アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、及びカルボキシ
 から選択される、
 請求項 19 に記載の化合物。

【請求項 24】

環部分 A が、1 または 2 個の独立して選択される R^A 基によって置換されていてもよい
 ピラゾール環であり、環部分 B が、1 または 2 個の独立して選択される R^B 基によって置
 換されていてもよいピラゾール環であり、各 R^A 及び R^B が独立して、 C_{1-4} アルキルか
 ら選択され、 L^1 が、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である、
 請求項 19～23 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 25】

(E) -9- (4- (5-カルバモイル-2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラ

10

20

30

40

50

ゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、及び

10

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

から選択される請求項1または19に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項26】

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

20

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

30

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-モルホリノプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

40

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)

50

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロボキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロボキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、及び

50

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド

から選択される請求項 1 または 19 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項 27】

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 7 - (3 - シアノプロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

10

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - イソプロポキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

20

(E) - 9 - (4 - (7 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 5 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸、

30

(E) - 2 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) エチル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

40

(6 S, 9 S, 12 S, 15 S) - 15 - アミノ - 1 - ((5 - カルバモイル - 1 - ((E) - 4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) - 6, 9 - ビス (カルボキシメチル) - 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 5, 8,

50

11, 14-テトラオキソ-4, 7, 10, 13-テトラアザヘプタデカン-17-酸、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(2-モルホリノエトキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-3-(4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバモイル)オキシ)プロパン酸、

10

(E)-2-(4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバモイル)オキシ)酢酸、

(E)-4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバモイル)グリシン、

20

(S, E)-3-アミノ-4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタン酸、

(E)-3-(4-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸、

30

(E)-3-(2-(2-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸、

40

(E)-4-(N-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)スルファモイル)ブタン酸、

(E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-8-

50

(E) - 3 - (3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸、

10

20

30

40

50

3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボニルオキシ)酢酸、

(E)-3-((3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロポキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸、

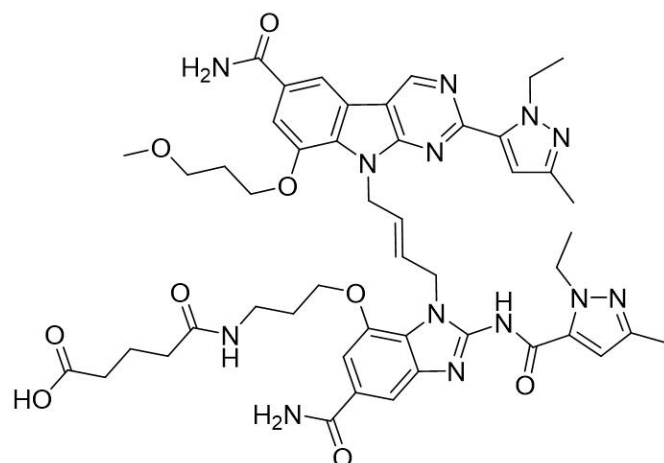
(E)-3-(((3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-8-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸、及び

(E)-4-((3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタン酸から選択される請求項19に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

下記式：

【化3】



で示される、請求項19に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項29】

請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容可される担体を含む薬学的組成物。

【請求項30】

請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む医薬。

【請求項31】

STING媒介疾患または障害の治療のための医薬組成物であって、治療有効量の請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記薬学的組成物。

【請求項32】

前記疾患または障害が、がんである、請求項31に記載の薬学的組成物。

【請求項33】

前記疾患または障害が、感染性疾患である、請求項31に記載の薬学的組成物。

【請求項 3 4】

前記疾患または障害が、鎌状赤血球症または鎌状赤血球貧血である、請求項 3 1 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年5月25日出願の米国仮出願第62/676,810号、2018年9月13日出願の米国仮出願第62/730,610号、及び2019年5月1日出願の米国仮出願第62/841,587号の優先権を主張し、これらの各々の開示は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、STING経路を活性化してインターフェロンを生成する三環式複素環式化合物を提供し、これは、感染性疾患及びがんを含む様々な疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0003】

自然免疫は、細菌、ウイルス、寄生虫、及び他の感染性の脅威を含む外来微生物からの感染に対する最初の防御線であるが、細胞または組織の損傷に関連するある特定の危険信号にも応答する。この応答は、異なる形態の外来抗原、すなわち、核酸、ペプチド、炭水化物などを検出することができる、いわゆるパターン認識受容体の活性化によって開始され、感染症と闘うためのインターフェロン、炎症誘発性ケモカイン及びサイトカイン、ならびに抗菌ペプチドの生成につながる (Palm and Medzhitov, Immunol Rev (2009) 227:221-233、Takeuchi and Akira, Immunol Rev (2009) 227:75-86、Beutler, Blood (2009) 113:1399-1407)。STING (インターフェロン遺伝子の刺激因子) は、MITA、MPYS、ERIS、及びTMEM173とも知られ、細胞質ゾルの核酸を検出し得る自然免疫応答におけるそのようなパターン認識受容体の1つである (Ishikawa and Barber, Nature (2008) 455:674-678)。STINGがそのリガンドに直接結合すると、複合体の立体配座変化が誘発され、TBK1活性化、IRF-3リン酸化、ならびにI型IFNと、TNF、IL-6、及びIFN γ などの他の炎症性サイトカインとの生成を伴う下流のシグナル伝達カスケードがもたらされる (Ishikawa and Barber, Nature (2008) 455:674-678)。

【0004】

I型インターフェロンは、感染細胞におけるウイルス複製の阻害、抗原提示の活性化及び増強、ならびにT細胞及びB細胞への直接的及び間接的な作用による適応免疫応答の誘発を通じて、宿主抗ウイルス応答を調整する上で中心的な役割を果たす (McNab et al, Nat Rev Immunol (2015) 15:87-103、Crosse et al, J Innate Immun (2018) 10:85-93)。したがって、このサイトカインは、ウイルス感染の初期段階での誘発が、炎症誘発性及び抗炎症性応答の両方を促進する下流のシグナル伝達カスケードを調節するマスター制御因子として作用する。したがって、I型IFNは、HCV及びHIVなどの慢性ウイルス感染症の治療薬として評価されている (Enomoto and Nishiguchi, World J Hepatol (2015) 7:2681-2687、Azzoni et al, J Infect Dis (2013) 207:213-222、Lane et al, Ann Intern Med (1990) 112:805-11)。

【0005】

潜在的な抗腫瘍剤としてのI型インターフェロン (IFN) (IFN α ファミリー及びIFN β) の使用もまた調査されている (Kirkwood, Semin Oncol (2002) 29:18-26、Tarhini et al, J Immunol (201

10

20

30

40

50

2) 189:3789-3793)。IFNは、腫瘍細胞の増殖及び血管新生に対する直接阻害；腫瘍特異的細胞傷害性T細胞の誘導；ならびに抗体生成、ナチュラルキラー（NK）細胞の活性化、マクロファージ機能、遅延型過敏症、及び主要組織適合性複合体抗原発現に対する他の免疫調節効果を含む複数の抗がんメカニズムを有する（Hervas-Stubbs et al, Clin Cancer Res (2011) 17:2619-2627、Vannucchi et al, Curr Med Chem (2007) 14:667-679）。I型IFNの抗がん活性は、血液悪性腫瘍（例えば、有毛細胞性白血病）及び固形腫瘍（例えば、腎細胞癌及び悪性黒色腫）を有する患者で実証されているが（Quesada et al, N Engl J Med (1984) 310:15-18、Pizzocaro et al, J Clin Oncol (2001) 19:425-431、Garbe and Eigentler, Melanoma Res (2007) 17:117-127）、しかしながら、結果及び全体的な有効性はあまり高くなかった。これは、IFN誘発細胞死、静脈内もしくは皮下投与されたIFNの短い半減期（約30分）、用量制限全身毒性、及び／または組換えIFNタンパク質に対する中和抗体の開発に対する内因性耐性に起因し得る。したがって、I型インターフェロンの生成を誘発するためのSTINGアゴニストのような薬剤の開発は、この分野にとって興味深いものとなるであろう。現在、STINGアゴニストには、環状ジヌクレオチド及び小分子の2つの異なるクラスが存在する。

【0006】

環状ジヌクレオチド（CDN）は、STINGに直接結合及び活性化することができ、細菌CDN及びSTINGの複合体は、最近、X線結晶学によって確認されている（Burdette and Vance, Nat Immunol (2013) 14:19-26）。哺乳動物細胞では、環状二本鎖DNA（dsDNA）の主要センサー、すなわち環状GMP-AMPシンテターゼ（cGAS）は、これらの環状dsDNAを哺乳動物CDN cGAMP（環状グアノシンーリン酸-アデノシンーリン酸；Gao et al, Cell (2013) 154:748-762）に変換することができる。cGAMP及びSTINGの相互作用もまた、X線結晶学によって確認されている（Cai et al, Mol Cell (2014) 54:289-296）。cGAMPの合成誘導体が合成され、インビトロでマウス及びヒトの両方のSTINGを活性化する優れた細胞効力を示し、加えて、前臨床マウスモデルで良好な抗腫瘍有効性を示した（Corrales et al, Cell Rep (2015) 11:1018-1030）。

【0007】

STINGを活性化することができる小分子、DMXAA（5, 6-ジメチルキサンテノン-4-酢酸）及びCMA（10-カルボキシメチル-9-アクリダノン）も同定されている（Perera et al, J Immunol (1994) 153:4684-4697、Kramer et al, Antimicrob Agents Chemother (1976) 9:233-238）。これらの2つの化学的に無関係な化合物は、STING経路を活性化し、複数のウイルスの複製をブロックすることができる（Guo et al, Agents Chemother (2015) 59:1273-1281、Cheng et al, Am J Respir Cell Mol Biol (2011) 45:480-488）。興味深いことに、DMXAAは、CD8+T細胞応答をプライミングしてSTING依存的様式で確立された腫瘍の拒絶を促進すること、腫瘍血管系の破壊を通じて腫瘍壊死を誘発すること、ならびにがんワクチン効果を増強することによって、前臨床マウスモデルで優れた抗腫瘍活性を示す（Corrales et al, Cell Rep (2015) 11:1018-1030、Wallace et al, Cancer Res (2007) 67:7011-7019、Tang et al, Plos One (2013) 8:1-6）。残念ながら、DMXAA及びCMAは両方とも、マウスSTINGにのみ結合及び活性化するが、ヒトSTINGには結合及び活性化しないことが見出された（Caviar et al, EMBO J (2013) 32:1440-1450、Kim et al, ACS Chem Biol (2013) 8:

1 3 9 6 - 1 4 0 1) 。

【 0 0 0 8 】

したがって、ヒト S T I N G を活性化し、I R F 3 及び N F κ B 経路の上方制御を誘導し得る小分子エンティティを開発する必要がある、それは後に、インターフェロンならびに他の炎症誘発性サイトカイン及びケモカインの生成をもたらし得る。このタイプの免疫調節剤は、自然免疫を活性化する感染性疾患だけでなく、がんにおいて、及びワクチンアジュバントとしても有用であり得る。本出願は、この必要性及び他の必要性を対象とする。

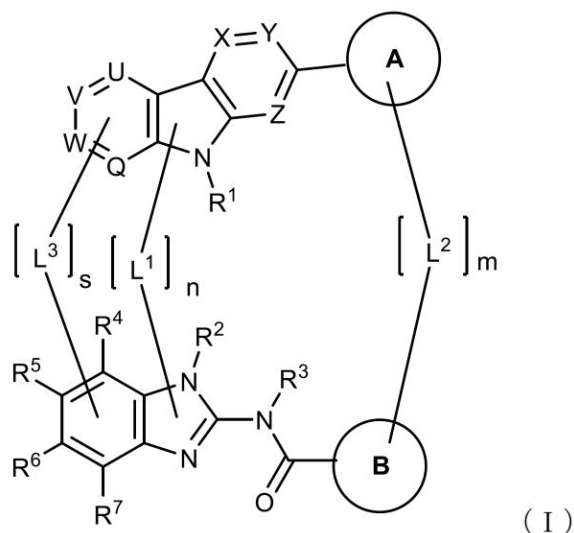
【発明の概要】

【 0 0 0 9 】

本発明は、とりわけ、式 (I) の化合物、

10

【化 1】



20

またはその薬学的に許容される塩に関し、式中、構成要素は、本明細書で定義されている。

【 0 0 1 0 】

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

30

【 0 0 1 1 】

本発明は、S T I N G を活性化する方法をさらに提供し、受容体を式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む。

【 0 0 1 2 】

本発明は、本明細書に記載される方法のいずれかで使用するための、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩をさらに提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明は、本明細書に記載される方法のいずれかで使用するための薬剤の調製のための、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さらに提供する。

40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 1 4 】

化合物

本出願は、とりわけ、式 (I) の化合物、

50

(I)

R¹は、H、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、または5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルであり、当該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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR⁸基によって任意に置換されており、

O は、 N または CR^Q であり、

$U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = N$ 、 $N = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = N$ 、及び $N = CR^V - N = N$ から選択され、

R^U、R^V、R^W、及びR^Qは各々独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^a、SR^a、C(=O)R^b、C(=O)NR^cR^d、C(=O)OR^a、OC(=O)R^b、OC(=O)NR^cR^d、NR^cR^d、NR^cC(=O)R^b、NR^cC(=O)OR^b、NR^cC(=O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(=O)₂R^b、NR^cS(=O)₂NR^cR^d、S(=O)₂R^b、及びS(=O)₂NR^cR^dから選択され、当該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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C

1-4 アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4 個の独立して選択される R⁸ 基によって任意に置換されており、

各 R^a、R^c、及び R^d は独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、当該 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4 個の独立して選択される R⁸ 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、当該 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4~10 員ヘテロシクロアルキル、5~10 員ヘテロアリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、C₆₋₁₀ アリール-C₁₋₄ アルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~10 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、または3 個の独立して選択される R⁸ 基で任意に置換されており、

各 R^e 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、

各 R⁸ は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^{a8}、SR^{a8}、C(=O)R^{b8}、C(=O)NR^{c8}R^{d8}、C(=O)OR^{a8}、OC(=O)R^{b8}、OC(=O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=O)R^{b8}、NR^{c8}C(=O)OR^{b8}、NR^{c8}C(=O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^e)R^{b8}、C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(=O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(=O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(=O)₂R^{b8}、及び S(=O)₂NR^{c8}R^{d8} から選択され、当該 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4 個の独立して選択される R¹⁰ 基によって任意に置換されており、

各 R^{a8}、R^{c8}、及び R^{d8} は独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、当該 C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5~6 員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4 個の独立し

10

20

30

40

50

て選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

10

各 R^{10} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(=O)R^{b10}$ 、 $C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=O)OR^{a10}$ 、 $OC(=O)R^{b10}$ 、 $OC(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)OR^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=NR^e)R^{b10}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(=O)_2R^{b10}$ 、または $S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

20

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

30

各 R^{b10} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

40

Xは、Nまたは CR^X であり、

Yは、Nまたは CR^Y であり、

Zは、Nまたは CR^Z であり、

50

i) X、Y、及びZは、それぞれ CR^X 、 CR^Y 、及び CR^Z であり、またはii) X、Y、及びZのうちの1つのみが、Nであり、またはiii) X、Y、及びZのうちの2つのみが、Nであり、 R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}$ 、 R^{d0} 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}$ 、 R^{d0} 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=NR^e)R^{b0}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=NR^e)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

10

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

20

30

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

40

環部分Aは、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されており、

環部分Bは、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されており、

nは、0または1であり、

mは、0または1であり、

sは、0または1であり、

$n+m+s=1$ または2であり、

50

n が1であるとき、 R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、
 m が1であるとき、 R^A のうちの1つ及び R^B のうちの1つは一緒になって、連結基 L^2 を形成し、

s が1であるとき、 R^Q 及び R^4 は一緒になって、連結基 L^3 を形成し、

L^1 、 L^2 、及び L^3 は各々独立して、 $-R-R-$ 、 $-R-R-R-$ 、 $-Cy-$ 、 $-R-Cy-$ 、 $-Cy-R$ 、 $-R-Cy-R-$ 、 $-R-R-Cy-$ 、 $-Cy-R-R-$ 、及び $-Cy-R-Cy-$ から選択され、

各 R は独立して、 M 、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{1-6} アルキレン- M 、 $M-C_{1-6}$ アルキレン、 C_{1-6} アルキレン- $M-C_{1-6}$ アルキレン、 $M-C_{1-6}$ アルキレン- M 、 C_{2-6} アルケニレン- M 、 $M-C_{2-6}$ アルケニレン、 C_{2-6} アルケニレン- $M-C_{2-6}$ アルケニレン、 $M-C_{2-6}$ アルケニレン- M 、 C_{2-6} アルキニレン- M 、 $M-C_{2-6}$ アルキニレン、 C_{2-6} アルキニレン- $M-C_{2-6}$ アルキニレン、または $M-C_{2-6}$ アルキニレン- M であり、当該 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 Cy は独立して、 C_{3-14} シクロアルキル、フェニル、4～14員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 M は独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR^L-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^L-$ 、または $-NR^LS(O)_2NR^L-$ であり、但し、 M が窒素原子と結合されている場合、 M は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^L-$ から選択されることを条件とし、

各 R^L は独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^A は独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリアル- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^e)R^{b1}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリアル- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基によって任意に置換されており、

各 R^B は独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリアル- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^e)R^{b2}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリアル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリアル、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリアル- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基によって任意に置換されており、

R^e) $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基で任意に置換されており、

各 R^{b1} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{A1} 基で任意に置換されており、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～10員ヘテロアリールは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基で任意に置換されており、

各 R^{b2} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{B1} 基で任意に置換されており、

各 R^{A1} 及び R^{B1} は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニ

ル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(=O)R^{b12}$ 、 $C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=O)OR^{a12}$ 、 $OC(=O)R^{b12}$ 、 $OC(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)OR^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^e)R^{b12}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^e)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(=O)_2R^{b12}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b12} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、または5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルであり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{2a} 基によって任意に置換されており、

R^3 は、H、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロアルキルであり、

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル

10

20

30

40

50

ル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)OR^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^e)R^{b4}、C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(=O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(=O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(=O)₂R^{b4}、またはS(=O)₂NR^{c4}R^{d4}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4a}基によって任意に置換されており、

10

R⁵は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a5}、SR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、OC(=O)R^{b5}、OC(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}、NR^{c5}C(=O)OR^{b5}、NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^e)R^{b5}、C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(=O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(=O)₂R^{b5}、またはS(=O)₂NR^{c5}R^{d5}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基によって任意に置換されており、

20

R⁶は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a6}、SR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、OC(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、NR^{c6}C(=O)OR^{b6}、NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^e)R^{b6}、C(=NR^e)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^e)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(=O)₂R^{b6}、またはS(=O)₂NR^{c6}R^{d6}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基によって任意に置換されており、

30

40

R⁷は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a7}、SR^{a7}、C(=O)R^{b7}、C(=O)NR^{c7}R^{d7}、C(=O)OR^{a7}、OC(=O)R^{b7}

50

10

20

30

40

50

シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されており、

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基で任意に置換されており、

各R^{b6}は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{6a}基で任意に置換されており、

各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基で任意に置換されており、

各R^{b7}は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{7a}基で任意に置換されており、

各R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、及びR^{7a}は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a9}、SR^{a9}、C(=O)R^{b9}、C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=O)OR^{a9}、O

$C(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^e)R^{b9}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(=O)R^{b11}$ 、 $C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=O)OR^{a11}$ 、 $OC(=O)R^{b11}$ 、 $OC(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)OR^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^e)R^{b11}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(=O)_2R^{b11}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} ア

10

20

30

40

50

ルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルから選択され、当該C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

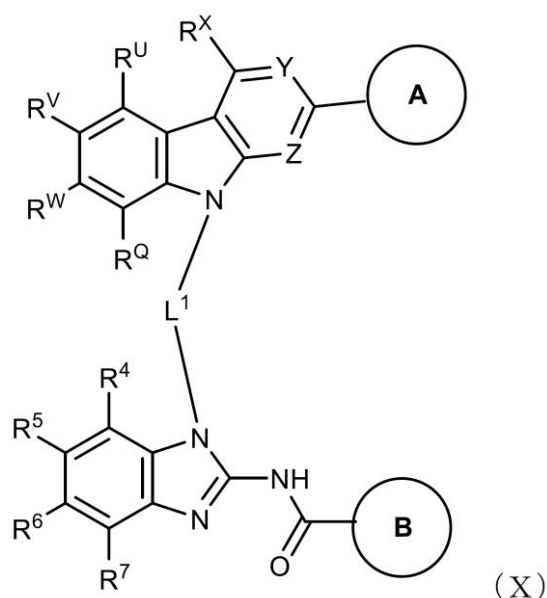
各R^{b11}は独立して、C₁-6アルキル、C₁-6ハロアルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルから選択され、当該C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

各R^Gは独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁-3アルキル、C₂-3アルケニル、C₂-3アルキニル、C₁-3ハロアルキル、シアノ-C₁-3アルキル、HO-C₁-3アルキル、C₁-3アルコキシ-C₁-3アルキル、C₃-7シクロアルキル、C₁-3アルコキシ、C₁-3ハロアルコキシ、アミノ、C₁-3アルキルアミノ、ジ(C₁-3アルキル)アミノ、チオ、C₁-3アルキルチオ、C₁-3アルキルスルフィニル、C₁-3アルキルスルホニル、カルバミル、C₁-3アルキルカルバミル、ジ(C₁-3アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁-3アルキルカルボニル、C₁-4アルコキシカルボニル、C₁-3アルキルカルボニルアミノ、C₁-3アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁-3アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁-3アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁-3アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁-3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、C₁-3アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁-3アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0015】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(X)の化合物、

【化3】



またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^U、R^V、及びR^Wは各々独立して、H、D、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁-6ア

ルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

R^Q は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{90} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- OR^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NHR^{80} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 OR^f 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

R^a 、 R^c 、及び R^d は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R^b は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^e は独立して、H、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

R^f は、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、それらは各々、 R^{80} 、 $-OR^{80}$ 、 R^{90} 、及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(=O)R^{b8}$ 、 $C(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^e)R^{b8}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{10} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または 3 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(=O)R^{b10}$ 、 $C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=O)OR^{a10}$ 、 $OC(=O)R^{b10}$ 、 $OC(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)OR^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=NR^e)R^{b10}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(=O)_2R^{b10}$

⁰、または $S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b10} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^{80} は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 置換基で任意に置換されている2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} は、式- $(O-C_{2-4}$ アルキレン) $_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z は、1、2、3、4、5、または6であり、

Y は、Nまたは CR^Y であり、

Z は、Nまたは CR^Z であり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、D、ハロ、CN、NO₂、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、

環部分Aは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基で任意に置換されている5員ヘテロアリールであり、

環部分Bは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基で任意に置換されている5員ヘテロアリールであり、

L^1 は、-R-R-及び-R-R-R-から選択され、

各Rは独立して、M、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{1-6} アルキレン-M、M- C_{1-6} アルキレン、 C_{1-6} アルキレン-M- C_{1-6} アルキレン、M- C_{1-6} アルキレン-M、 C_{2-6} アルケニレン-M、M- C_{2-6} アルケニレン-M、 C_{2-6} アルケニレン-M- C_{2-6} アルケニレン、M- C_{2-6} アルケニレン-M、 C_{2-6} アルキニレン-M、M- C_{2-6} アルキニレン、 C_{2-6} アルキニレン-M- C_{2-6} アルキニレン、またはM- C_{2-6} アルキニレン-Mであり、当該 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各Mは独立して、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR^L-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR^L-、-NR^L-、-NR^LC(O)-、-NR^L

$C(O)O-$ 、 $-NR^L C(O)NR^L-$ 、 $-NR^L S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2 NR^L-$ 、または $-NR^L S(O)_2 NR^L-$ であり、但し、Mが窒素原子と結合されている場合、Mは、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2 NR^L-$ から選択されることを条件とし、

各 R^L は独立して、H、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^A は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

10

各 R^B は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

20

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{90} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- OR^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- NHR^{80} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a4} 、 OR^{f4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^e)R^{b4}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、または $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

30

40

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシク

50

ロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b4} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

R^{f4} は、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、それらは各々、 R^{80} 、 R^{90} 、 $-OR^{80}$ 、及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NRe)R^{b9}$ 、 $C(=NRe)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NRe)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}

アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

R^{f4} は、 C_1-6 アルキル及び C_1-6 ハロアルキルから選択され、それらは各々、 R^{80} 、 $-OR^{80}$ 、及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(=O)R^{b11}$ 、 $C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=O)OR^{a11}$ 、 $OC(=O)R^{b11}$ 、 $OC(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)OR^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^e)R^{b11}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(=O)_2R^{b11}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、当該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、当該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b11} は独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、当該 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^G は独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_1-3 アルキル、 C_2-3 アルケニル、 C_2-3 アルキニル、 C_1-3 ハロアルキル、シアノ- C_1-3 アルキル、HO- C_1-3 アルキル、 C_1-3 アルコキシ- C_1-3 アルキル、 C_3-7 シクロアルキル、 C_1-3 アルコキシ、 C_1-3 ハロアルコキシ、アミノ、 C_1-3 アルキルアミノ、ジ(C_1-3 アルキル)アミノ、チオ、 C_1-3 アルキルチオ、 C_1-3 アルキルスルフィニル、 C_1-3 アルキルスルホニル、カルバミル、 C_1-3 アルキルカルバミル、ジ(C_1-3 アルキ

10

20

30

40

50

ル) カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルアミノから選択される。

【0016】

いくつかの実施形態では、 R^{80} は、2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^{80} は、2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^{80} は、2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、アミノ酸は独立して、アラニン (Ala)、アルギニン (Arg)、アスパラギン (Asn)、アスパラギン酸 (Asp)、システイン (Cys)、グルタミン (Gln)、グルタミン酸 (Glu)、グリシン (Gly)、ヒスチジン (His)、イソロイシン (Ile)、ロイシン (Leu)、リジン (Lys)、メチオニン (Met)、フェニルアラニン (Phe)、プロリン (Pro)、セリン (Ser)、スレオニン (Thr)、トリプトファン (Trp)、チロシン (Tyr)、及びバリン (Val) から選択される。

いくつかの実施形態では、 R^{80} は、Asp、Arg、Glu、His、Lys、Ser、Thr、Asn、及びGlnから独立して選択される2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{80} は、Asp、Arg、Glu、His、及びLysから独立して選択される2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{80} は、Asp及びArgから独立して選択される2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{80} は、Asp、Arg、Glu、His、Lys、Ser、Thr、Asn、及びGlnから独立して選択される2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{80} は、Asp、Arg、Glu、His、及びLysから独立して選択される2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。いくつかの実施形態では、 R^{80} は、Asp及びArgから独立して選択される2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖である。

【0019】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = N$ 、 $N = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = CR^V - N = CR^Q$ 、及び $CR^U = N - CR^W = N$ から選択される。

【0020】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = CR^Q$ 、及び $CR^U = CR^V - CR^W = N$ から選択される。

【0021】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $N = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = N$ 、 $N = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = CR^V - N = CR^Q$ 、及び $CR^U = N - CR^W = N$ から選択される。

【0022】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - CR^W = CR^Q$ である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $N = CR^V - CR^W = CR^Q$ である。

【0024】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $CR^U = N - CR^W = CR^Q$ である。

【0025】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - N = CR^Q$ である。

【0026】

いくつかの実施形態では、 $U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - CR^W = N$ である。

【0027】

いくつかの実施形態では、 U は、 N である。

【0028】

いくつかの実施形態では、 U は、 CR^U である。

10

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^U は、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または

20

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^U は、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または

30

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^U は、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または

40

50

意に置換されている。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} 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^U は、Hである。

【0037】

いくつかの実施形態では、Vは、Nである。

【0038】

いくつかの実施形態では、Vは、 CR^V である。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

10

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

20

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、ハロ、CN、 $C(=O)NH_2$ 、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルである。

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^V は、 $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

30

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^V は、 $C(=O)NH_2$ である。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^V は、Hである。

【0050】

いくつかの実施形態では、Wは、Nである。

【0051】

いくつかの実施形態では、Wは、 CR^W である。

40

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、また

50

は $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0055】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である。

【0056】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0057】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである。

【0058】

いくつかの実施形態では、 R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロアルキルである。

【0059】

いくつかの実施形態では、 R^W は、Hである。

【0060】

いくつかの実施形態では、Qは、Nである。

【0061】

いくつかの実施形態では、 Q は、 CR^Q である。

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d は各々独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hである。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hまたは OR^a である。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hまたは OR^a であり、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される。

【0071】

式(X)のいくつかの実施形態では、

R^Q は、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R^f は、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^8 は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a8} 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ から選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a10} 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $C(=O)OR^{a10}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} は独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^{80} は、2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} は、式 $-(O-C_{2-4}\text{アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z は、1、2、3、または4である。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hまたは OR^a であり、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される。

10

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hまたは OR^a であり、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される。

20

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hまたは OR^a であり、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される。

30

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、H、 OR^a 、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、 R^c 及び R^d は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^Q は、Hまたは OR^a であり、 R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは、CN、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ-、 $OC(=O)R^{a8}$ 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)NHR^{d8}$ 、 $-NHC(=O)R^{b8}$

50

、 $\text{NHC}(\text{=O})\text{NHR}^{\text{d}8}$ 、 $\text{C}(\text{=O})\text{OH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $\text{C}(\text{=O})\text{OH}-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ- $\text{C}(\text{=O})-$ 、及び $\text{NHC}(\text{=O})\text{OR}^{\text{b}8}$ から選択される1個の基によって任意に置換されており、 $\text{R}^{\text{a}8}$ 、 $\text{R}^{\text{b}8}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}8}$ は各々独立して、カルボキシ及びアミノから独立して選択される1または2個の基によって任意に置換されている C_{1-3} アルキルである。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^{Q} は、 H または OR^{a} であり、 R^{a} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、 OH または C_{1-3} アルコキシによって任意に置換されている。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^{Q} は、 H 、メトキシ、 N -モルホリニルプロポキシ、メトキシプロポキシ、ヒドロキシプロポキシ、3-(4-カルボキシブタンアミド)プロポキシ、3-(2-カルボキシエトキシ)カルボニル)アミノ)プロポキシ、3-(2-カルボキシエチル)カルバモイル)オキシ)プロポキシ、2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エトキシ、2-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ、2-(1-(3-カルボキシプロピル)ピペリジン-4-イル)エトキシ、及び2-(1-(カルボキシメトキシ)カルボニル)ピペリジン-4-イル)エトキシから選択される。

【0079】

いくつかの実施形態では、 R^{Q} は、 H 、メトキシ、 N -モルホリニルプロポキシ、メトキシプロポキシ、及びヒドロキシプロポキシから選択される。

【0080】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a} 、 R^{c} 、及び R^{d} は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^{b} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、 OH 、 NO_2 、 CN 、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $\text{HO}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_1

10

20

30

40

50

−₃アルキルカルボニルアミノ、C₁−₃アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁−₃アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁−₃アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁−₃アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁−₃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、C₁−₃アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁−₃アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0081】

いくつかの実施形態では、

各R^a、R^c、及びR^dは独立して、H、C₁−₆アルキル、C₁−₆ハロアルキル、C₂−₆アルケニル、及びC₂−₆アルキニル、C₃−₇シクロアルキル、フェニル、4〜7員ヘテロシクロアルキル、5〜6員ヘテロアリール、C₃−₇シクロアルキル−C₁−₄アルキル、フェニル−C₁−₄アルキル、4〜7員ヘテロシクロアルキル−C₁−₄アルキル、及び5〜6員ヘテロアリール−C₁−₄アルキルから選択され、当該C₁−₆アルキル、C₂−₆アルケニル、C₂−₆アルキニル、C₃−₇シクロアルキル、フェニル、4〜7員ヘテロシクロアルキル、5〜6員ヘテロアリール、C₃−₇シクロアルキル−C₁−₄アルキル、フェニル−C₁−₄アルキル、4〜7員ヘテロシクロアルキル−C₁−₄アルキル、及び5〜6員ヘテロアリール−C₁−₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR⁸基で任意に置換されており、

各R^bは独立して、C₁−₆アルキル、C₁−₆ハロアルキル、C₂−₆アルケニル、C₂−₆アルキニル、C₃−₇シクロアルキル、フェニル、4〜7員ヘテロシクロアルキル、5〜6員ヘテロアリール、C₃−₇シクロアルキル−C₁−₄アルキル、フェニル−C₁−₄アルキル、4〜7員ヘテロシクロアルキル−C₁−₄アルキル、及び5〜6員ヘテロアリール−C₁−₄アルキルから選択され、当該C₁−₆アルキル、C₂−₆アルケニル、C₂−₆アルキニル、C₃−₇シクロアルキル、フェニル、4〜7員ヘテロシクロアルキル、5〜6員ヘテロアリール、C₃−₇シクロアルキル−C₁−₄アルキル、フェニル−C₁−₄アルキル、4〜7員ヘテロシクロアルキル−C₁−₄アルキル、及び5〜6員ヘテロアリール−C₁−₄アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択されるR⁸基で任意に置換されており、

各R⁸は独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁−₃アルキル、C₂−₃アルケニル、C₂−₃アルキニル、C₁−₃ハロアルキル、シアノ−C₁−₃アルキル、HO−C₁−₃アルキル、C₁−₃アルコキシ−C₁−₃アルキル、C₃−₇シクロアルキル、C₁−₃アルコキシ、C₁−₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁−₃アルキルアミノ、ジ(C₁−₃アルキル)アミノ、チオ、C₁−₃アルキルチオ、C₁−₃アルキルスルフィニル、C₁−₃アルキルスルホニル、カルバミル、C₁−₃アルキルカルバミル、ジ(C₁−₃アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁−₃アルキルカルボニル、C₁−₄アルコキシカルボニル、C₁−₃アルキルカルボニルアミノ、C₁−₃アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁−₃アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁−₃アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁−₃アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁−₃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、C₁−₃アルキルアミノカルボニルアミノ、ジ(C₁−₃アルキル)アミノカルボニルアミノ、カルボキシ−C₁−₃アルコキシ−C₁−₃−アルコキシ、カルボキシ−C₁−₃アルコキシ−C₁−₃−アルコキシ−C₁−₃−アルコキシ、カルボキシ−C₁−₃アルコキシ−カルボニルアミノ、カルボキシ−C₁−₃アルキル−カルボニルアミノ、カルボキシ−C₁−₃アルキル−カルバミル、カルボキシ−C₁−₃アルコキシカルボニル、及びカルボキシ−C₁−₃アルキル−から選択される。

【0082】

いくつかの実施形態では、

各R^a、R^c、及びR^dは独立して、H、C₁−₆アルキル、C₁−₆ハロアルキル、及び4〜7員ヘテロシクロアルキル−C₁−₄アルキルから選択され、当該C₁−₆アルキル及び4〜7員ヘテロシクロアルキル−C₁−₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR⁸基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ-カルボニルアミノ-、カルボキシ- C_{1-3} アルキル-カルボニルアミノ-、カルボキシ- C_{1-3} アルキル-カルバミル-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシカルボニル-、及びカルボキシ- C_{1-3} アルキル-から選択される。

10

【0083】

いくつかの実施形態では、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

20

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択される。

【0084】

いくつかの実施形態では、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

30

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択される。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^a が、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルであり、当該 C_{1-4} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ-カルボニルアミノ-、カルボキシ- C_{1-3} アルキル-カルボニルアミノ-、カルボキシ- C_{1-3} アルキル-カルバミル-、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシカルボニル-、及びカルボキシ- C_{1-3} アルキル-から独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換されている。

40

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^a は、H、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、また

50

は4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルであり、当該C₁₋₄アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルは各々、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノから独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換されている。

【0087】

いくつかの実施形態では、R^aは、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルであり、当該C₁₋₄アルキルは、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノから独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換されている。

10

【0088】

いくつかの実施形態では、R^aは、H、C₁₋₄アルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルであり、C₁₋₄アルキルは、OH、C₁₋₃アルコキシ、カルボキシ-C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ-、カルボキシ-C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ-C₁₋₃-アルコキシ-、カルボキシ-C₁₋₃アルコキシ-カルボニルアミノ-、カルボキシ-C₁₋₃アルキル-カルボニルアミノ-、カルボキシ-C₁₋₃アルキル-カルバミル-、カルボキシ-C₁₋₃アルコキシカルボニル-、及びカルボキシ-C₁₋₃アルキル-で任意に置換されている。

20

【0089】

いくつかの実施形態では、R^aは、H、C₁₋₄アルキル、または4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルであり、C₁₋₄アルキルは、OHまたはC₁₋₃アルコキシで任意に置換されている。

【0090】

いくつかの実施形態では、R^aは、HまたはC₁₋₄アルキルである。

【0091】

いくつかの実施形態では、R^cは、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルであり、当該C₁₋₄アルキルは、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノから独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換されている。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、R^cは、HまたはC₁₋₄アルキルである。

【0093】

いくつかの実施形態では、R^dは、H、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルであり、当該C₁₋₄アルキルは、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノから独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換されている。

40

【0094】

いくつかの実施形態では、R^dは、HまたはC₁₋₄アルキルである。

【0095】

いくつかの実施形態では、R^bは、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルであり、当該C₁₋₄アルキルは、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノから独立して選択される1、2、または3個の基で任意に置換されている。

【0096】

いくつかの実施形態では、R^bは、C₁₋₄アルキルである。

50

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルであり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

10

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、当該 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである。

【0100】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

20

30

【0101】

いくつかの実施形態では、各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される。

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または C_{3-7} シクロアルキルであり、当該 C_{1-6} アルキルまたは C_{3-7} シクロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されている。

40

【0103】

いくつかの実施形態では、Xは、 CR^X であり、Yは、 CR^Y であり、Zは、 CR^Z である。

【0104】

いくつかの実施形態では、Xは、Nであり、Yは、 CR^Y であり、Zは、 CR^Z である。

【0105】

いくつかの実施形態では、Xは、 CR^X であり、Yは、Nであり、Zは、 CR^Z である。

50

【0106】

いくつかの実施形態では、Xは、 CR^X であり、Yは、 CR^Y であり、Zは、Nである。

【0107】

いくつかの実施形態では、X、Y、及びZのうちの1つは、Nである。

【0108】

いくつかの実施形態では、X、Y、及びZのうちの2つは、Nである。

【0109】

いくつかの実施形態では、Xは、Nである。

【0110】

いくつかの実施形態では、Xは、 CR^X である。

10

【0111】

いくつかの実施形態では、Xは、CHである。

【0112】

いくつかの実施形態では、

R^X は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

20

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

30

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

40

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^X は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、C

50

C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^X は、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^X は、Hまたは C_{1-6} アルキルである。

【0116】

いくつかの実施形態では、Y は、Nである。

【0117】

いくつかの実施形態では、Y は、 CR^Y である。

【0118】

いくつかの実施形態では、

R^Y は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4}

10

20

30

40

50

アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0119】

いくつかの実施形態では、 R^X は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0120】

いくつかの実施形態では、 R^Y は、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0121】

いくつかの実施形態では、 R^Y は、H、ハロ、及びCNから選択される。

【0122】

いくつかの実施形態では、Yは、N、または CR^Y であり、 R^Y は、H、ハロ、及びCから選択される。

【0123】

いくつかの実施形態では、Yは、N、CH、CF、またはC(CN)である。

【0124】

いくつかの実施形態では、Yは、CH、CF、またはC(CN)である。

【0125】

いくつかの実施形態では、Yは、CHである。

【0126】

いくつかの実施形態では、Zは、Nである。

【0127】

いくつかの実施形態では、Zは、 CR^Z である。

【0128】

いくつかの実施形態では、

R^Z は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキ

10

20

30

40

50

ル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0129】

いくつかの実施形態では、 R^X は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0130】

いくつかの実施形態では、 R^Z は、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0131】

いくつかの実施形態では、 R^Z は、H、ハロ、及びCNから選択される。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^Z は、H、F、及びCNから選択される。

【0133】

いくつかの実施形態では、Zは、N、または CR^Z であり、 R^Z は、H、ハロ、及びCから選択される。

【0134】

いくつかの実施形態では、Zは、N、CH、CF、またはC(CN)である。

【0135】

いくつかの実施形態では、Zは、CH、CF、またはC(CN)である。

【0136】

いくつかの実施形態では、Zは、CHである。

【0137】

いくつかの実施形態では、R³は、HまたはC₁₋₆アルキルである。

【0138】

いくつかの実施形態では、R³は、Hまたはメチルである。

【0139】

いくつかの実施形態では、R³は、Hである。

【0140】

いくつかの実施形態では、R²は、H、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、または5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルであり、当該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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2a}基によって任意に置換されている。

【0141】

いくつかの実施形態では、R²は、H、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、またはC₁₋₆ハロアルキルであり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、及びC₁₋₆ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2a}基によって任意に置換されている。

【0142】

いくつかの実施形態では、R²は、H、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルである。

【0143】

いくつかの実施形態では、R⁴は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)OR^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(=O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(=O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(=O)₂R^{b4}、またはS(=O)₂NR^{c4}R^{d4}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4a}基によって任意に置換されている。

【0144】

いくつかの実施形態では、R⁴は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)

10

20

30

40

50

) OR^{b4} 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、または $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されている。

【0145】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b4} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されている。

【0146】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b4} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されている。

【0147】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または OR^{a4} である。

【0148】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、または OR^{a4} である。

【0149】

式(X)のいくつかの実施形態では、

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a4} 、及び OR^{f4} から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

R^{f4} は、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{4a} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、OR

a^9 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NHC(=O)NHR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、及び $NR^cC(=O)OR^b$ から選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} は独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{c11} 及び R^{d11} は独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^{80} は、2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} は、式 $-(O-C_{2-4}\text{アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z は、1、2、3、または4である。

【0150】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、または OR^{a4} であり、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は独立して、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、及び $S(=O)_2R^b$ から選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、それらの各々は、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択される。

10

【0151】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、または OR^{a4} であり、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は独立して、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、

20

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

30

各 R^{11} は独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0152】

いくつかの実施形態では、

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または OR^{a4} であり、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は、CN、 OR^{a9} 、 NHR^{d9} 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NHR^{d9}$ 、 $NHC(=O)R^{b9}$ 、 $NHC(=O)OR^{b9}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d9}$ 、及び $NHS(=O)_2R^{b9}$ から選択され、

40

各 R^{a9} 及び R^{d9} は独立して、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されているH及び C_{1-6} アルキルから選択されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} 基は独立して、 C_{1-3} アルキル、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ、カルボキシ、アミノ、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0153】

いくつかの実施形態では、

50

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または OR^{a4} であり、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は、 OR^{a9} 及び $OC(=O)R^{b9}$ から選択され、

各 R^{a9} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、

各 R^{b9} は独立して、1、2、または 3 個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されている 5～6 員ヘテロアリールから選択され、

各 R^{11} 基は独立して、 C_{1-6} アルキルから選択されている。

10

【0154】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、 C_{1-3} アルキル、または OR^{a4} であり、 R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは、CN、アミノ、OH、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} -アルコキシ、 $OC(=O)R^{a8}$ 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)NHR^{d8}$ 、 $-NHC(=O)R^{b8}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d8}$ 、 $C(=O)OH-C_{1-6}$ アルキル、 $C(=O)OH-C_{1-6}$ アルコキシ- $C(=O)-$ 、及び $-NHC(=O)OR^{b8}$ から選択される 1 個の基によって任意に置換されており、 R^{a8} 、 R^{b8} 、及び R^{d8} は各々独立して、カルボキシ及びアミノから独立して選択される 1 または 2 個の基によって任意に置換されている C_{1-3} アルキルであり、 R^{b8} は、各々が C_{1-3} アルキル、カルボキシ、及びアミノから独立して選択される 1 または 2 個の基によって任意に置換されている C_{1-3} アルキルまたは 5 員ヘテロアリールである。

20

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、メチル、OH、メトキシ、イソプロポキシ、ヒドロキシエトキシ、ヒドロキシプロポキシ、メトキシプロポキシ、アミノプロポキシ、CN-プロポキシ、N-モルホリニルエトキシ、N-モルホリニルプロポキシ、(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ、3-((カルボキシメチル)カルボニル)アミノ)プロポキシ、3-(3-(カルボキシメチル)ウレイド)プロポキシ、3-(2-アミノ-3-カルボキシプロパンアミド)プロポキシ、3-(3-カルボキシプロパンアミド)プロポキシ、3-((2-カルボキシエチル)カルバモイル)オキシ)プロポキシ、2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エトキシ、3-((3-カルボキシプロピル)スルホンアミド)プロポキシ、及び $OCH_2CH_2CH_2OC(O)$ ピラゾリルから選択され、ピラゾリルは、1 または 2 個の C_{1-3} アルキル基によって置換されている。

30

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、 $-OCH_2CH_2CH_2NH(Asp-Asp-Arg-Asp)$ である。

【0157】

40

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、メチル、OH、メトキシ、ヒドロキシプロポキシ、N-モルホリニルプロポキシ、及び $OCH_2CH_2CH_2OC(O)$ ピラゾリルから選択され、ピラゾリルは、1 または 2 メチル基によって置換されている。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(=O)R^{b5}$ 、 $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=O)OR^{a5}$ 、 $OC(=O)R^{b5}$ 、

50

OC(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}、NR^{c5}C(=O)OR^{b5}、NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(=O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(=O)₂R^{b5}、またはS(=O)₂NR^{c5}R^{d5}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基によって任意に置換されている。

【0159】

いくつかの実施形態では、R⁵は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、OR^{a5}、SR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、OC(=O)R^{b5}、OC(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}、NR^{c5}C(=O)OR^{b5}、NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(=O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(=O)₂R^{b5}、またはS(=O)₂NR^{c5}R^{d5}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基によって任意に置換されている。

【0160】

いくつかの実施形態では、

各R^{a5}、R^{c5}、及びR^{d5}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されており、

各R^{b5}は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されている。

【0161】

いくつかの実施形態では、

各R^{a5}、R^{c5}、及びR^{d5}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されており、

各R^{b5}は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されている。

【0162】

いくつかの実施形態では、R⁵は、H、ハロ、CN、C₁₋₄アルキル、またはC₁₋₄ハロアルキルから選択される。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、Hである。

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^6 基によって任意に置換されている。

【0165】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^6 基によって任意に置換されている。

【0166】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、及び C_{1-4} アルキルカルバミルである。

【0167】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、Hまたは $C(=O)NR^cR^d$ である。

【0168】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $C(=O)NR^cR^d$ である。

【0169】

いくつかの実施形態では、 R^6 は、 $C(=O)NH_2$ である。

【0170】

いくつかの実施形態では、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^6 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4}

アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基で任意に置換されている。

【0171】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b6} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基で任意に置換されている。

【0172】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(=O)R^{b7}$ 、 $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=O)OR^{a7}$ 、 $OC(=O)R^{b7}$ 、 $OC(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(=O)OR^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(=O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(=O)_2R^{b7}$ 、または $S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{7a} 基によって任意に置換されている。

【0173】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(=O)R^{b7}$ 、 $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=O)OR^{a7}$ 、 $OC(=O)R^{b7}$ 、 $OC(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}C(=O)R^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(=O)OR^{b7}$ 、 $NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $NR^{c7}S(=O)_2R^{b7}$ 、 $NR^{c7}S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$ 、 $S(=O)_2R^{b7}$ 、または $S(=O)_2NR^{c7}R^{d7}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{7a} 基によって任意に置換されている。

【0174】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、または C_{1-4} ハロアルキルから選択される。

【0175】

いくつかの実施形態では、 R^7 は、Hである。

【0176】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル

10

20

30

40

50

、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基で任意に置換されており、

各R^{b7}は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基で任意に置換されている。

【0177】

いくつかの実施形態では、

各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基で任意に置換されており、

各R^{b7}は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基で任意に置換されている。

【0178】

いくつかの実施形態では、各R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、及びR^{7a}は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₃₋₇シクロアルキル、C₂₋₆アルキニル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a9}、SR^{a9}、C(=O)R^{b9}、C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=O)OR^{a9}、OC(=O)R^{b9}、OC(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=O)R^{b9}、NR^{c9}C(=O)OR^{b9}、NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(=O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(=O)₂R^{b9}、及びS(=O)₂NR^{c9}R^{d9}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基によって任意に置換されている。

【0179】

いくつかの実施形態では、各R^{2a}、R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、及びR^{7a}は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a9}、SR^{a9}、C(=O)R^{b9}、C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=O)OR^{a9}、OC(=O)R^{b9}、OC(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=O)R^{b9}、NR^{c9}C(=O)OR^{b9}、NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(=O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(=O)₂R^{b9}、及びS(=O)₂N

$R^{c9}R^{d9}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されている。

【0180】

いくつかの実施形態では、各 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^e)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されている。

【0181】

いくつかの実施形態では、各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されている。

【0182】

いくつかの実施形態では、各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されている。

【0183】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、HO- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキル

スルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0184】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} 基は独立して、 C_{1-3} アルキル、カルボキシ- C_{1-3} アルコキシ、カルボキシ、アミノ、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択される。

【0185】

いくつかの実施形態では、各 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} は独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノから選択される。

【0186】

いくつかの実施形態では、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、ハロ、OH、 NO_2 、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0187】

いくつかの実施形態では、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ(C_{1-6} アルキル)カルバミルから選択される。

【0188】

いくつかの実施形態では、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ(C_{1-6} アルキル)カルバミルから選択される。

【0189】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されている5～10員ヘテロアリアルである。

【0190】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されている5～6員ヘテロアリアルである。

【0191】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されている5員ヘテロアリアルである。

【0192】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、1、2、または3個の独立して選択される R^A

10

20

30

40

50

基によって任意に置換されているピラゾール環である。

【0193】

いくつかの実施形態では、環部分Aは、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル、1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル、3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、及び1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イルから選択される。

【0194】

いくつかの実施形態では、各 R^A は独立して、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)OR^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b2}、NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基によって任意に置換されている。

【0195】

いくつかの実施形態では、各 R^A は独立して、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₅シクロアルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)OR^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^e)R^{b1}、C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b2}、NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基によって任意に置換されている。

【0196】

いくつかの実施形態では、各 R^A は独立して、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択される。

【0197】

いくつかの実施形態では、各 R^A は独立して、C₁₋₆アルキルまたはC₁₋₆ハロアルキルである。

【0198】

いくつかの実施形態では、各 R^A は独立して、C₁₋₆アルキルである。

【0199】

いくつかの実施形態では、環部分Bは、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル、1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル、1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル、3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、及び1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イルから選択される。

【0200】

いくつかの実施形態では、環部分Bは、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イルである。

【0201】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基で任意に置換されており、

各 R^{b1} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{A1} 基で任意に置換されている。

10

【0202】

いくつかの実施形態では、環部分Bは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されている5～10員ヘテロアリアルである。

【0203】

いくつかの実施形態では、環部分Bは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されている5～6員ヘテロアリアルである。

【0204】

いくつかの実施形態では、環部分Bは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されている5員ヘテロアリアルである。

【0205】

いくつかの実施形態では、環部分Bは、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環である。

20

【0206】

いくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基によって任意に置換されている。

30

【0207】

いくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基によって任意に置換されている。

40

【0208】

いくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0209】

50

いくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、 C_{1-6} アルキルまたは C_{1-6} ハロアルキルである。

【0210】

いくつかの実施形態では、各 R^B は独立して、 C_{1-6} アルキルである。

【0211】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{B1} 基で任意に置換されており、

各 R^{b2} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{B1} 基で任意に置換されている。

【0212】

いくつかの実施形態では、各 R^{A1} 及び R^{B1} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(=O)R^{b12}$ 、 $C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=O)OR^{a12}$ 、 $OC(=O)R^{b12}$ 、 $OC(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)OR^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(=O)_2R^{b12}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されている。

【0213】

いくつかの実施形態では、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b12} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0214】

いくつかの実施形態では、各 R^{A1} 及び R^{B1} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される。

【0215】

いくつかの実施形態では、 L^1 、 L^2 、及び L^3 は各々独立して、 $-R-R-$ 、 $-R-R-R-$ 、 $-Cy-$ 、 $-R-Cy-$ 、 $-Cy-R-$ 、及び $-R-Cy-R-$ から選択される。

【0216】

いくつかの実施形態では、 L^1 、 L^2 、及び L^3 は各々独立して、 $-R-R-$ 、 $-R-R-R-$ 、 $-Cy-$ 、 $-R-Cy-$ 、及び $-Cy-R-$ から選択される。

【0217】

いくつかの実施形態では、 L^1 、 L^2 、及び L^3 は各々独立して、 $-R-R-$ 及び $-R-R-R-$ から選択される。

【0218】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-R-R-R-$ である。

【0219】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-R-R-$ である。

【0220】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-R-R-R-$ である。

【0221】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-R-R-$ である。

【0222】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-R-R-R-$ である。

【0223】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-R-R-$ である。

【0224】

いくつかの実施形態では、 R は、 M 、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{1-6} アルキレン- M 、または $M-C_{1-6}$ アルキレンである。

【0225】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して、 M 、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、または C_{2-6} アルキニレンである。

【0226】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して、 M 、 C_{1-3} アルキレン、 C_{2-3} アルケニレン、または C_{2-3} アルキニレンである。

【0227】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンである。

【0228】

いくつかの実施形態では、各 R は独立して、 C_{1-3} アルキレンまたは C_{2-3} アルケニレンである。

【0229】

いくつかの実施形態では、各 M は独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-OC(O)NR^L-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^L-$ であり、但し、 M が窒素原子と結合されている場合、 M は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^L-$ から選択されることを条件とし、各 R^L は独立して、 H 及び C_{1-3} アルキルから選択される。

【0230】

いくつかの実施形態では、 L^1 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

【0231】

いくつかの実施形態では、 L^2 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

【0232】

いくつかの実施形態では、 L^3 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

【0233】

いくつかの実施形態では、

U は、 N または CR^U であり、

V は、 N または CR^V であり、

W は、 N または CR^W であり、

Q は、 N または CR^Q であり、

$U=V=W=Q$ は、 $CR^U=CR^V=CR^W=CR^Q$ 、 $N=CR^V=CR^W=CR^Q$ 、 $CR^U=N=CR^W=CR^Q$ 、 $CR^U=CR^V=N=CR^Q$ 、 $CR^U=CR^V=CR^W=N$ 、 $N=N=CR^W=CR^Q$ 、 $CR^U=N=N=CR^Q$ 、 $CR^U=CR^V=N=N$ 、 $N=CR^V=CR^W=N$ 、 $N=CR^V=N=CR^Q$ 、 $CR^U=N=CR^W=N$ 、 $N=N=CR^W=N$ 、及び $N=CR^V=N=N$ から選択され、

R^U 、 R^V 、 R^W 、及び R^Q は各々独立して、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR

10

20

30

40

50

a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル

、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

Xは、Nまたは CR^X であり、

Yは、Nまたは CR^Y であり、

Zは、Nまたは CR^Z であり、

i) X、Y、及びZが、それぞれ CR^X 、 CR^Y 、及び CR^Z であるか、またはii) X、Y、及びZのうちの1つのみが、Nであるか、またはiii) X、Y、及びZのうちの2つのみが、Nであり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

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

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロ

シクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a4 、 SR^a4 、 $C(=O)R^b4$ 、 $C(=O)NR^c4R^d4$ 、 $C(=O)OR^a4$ 、 $OC(=O)R^b4$ 、 $OC(=O)NR^c4R^d4$ 、 NR^c4R^d4 、 $NR^c4C(=O)R^b4$ 、 $NR^c4C(=O)OR^b4$ 、 $NR^c4C(=O)NR^c4R^d4$ 、 $NR^c4S(=O)_2R^b4$ 、 $NR^c4S(=O)_2NR^c4R^d4$ 、 $S(=O)_2R^b4$ 、または $S(=O)_2NR^c4R^d4$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^4a 基によって任意に置換されており、

10

各 R^a4 、 R^c4 、及び R^d4 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^4a 基で任意に置換されており、

20

各 R^b4 は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^4a 基で任意に置換されており、

30

R^5 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a5 、 SR^a5 、 $C(=O)R^b5$ 、 $C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $C(=O)OR^a5$ 、 $OC(=O)R^b5$ 、 $OC(=O)NR^c5R^d5$ 、 NR^c5R^d5 、 $NR^c5C(=O)R^b5$ 、 $NR^c5C(=O)OR^b5$ 、 $NR^c5C(=O)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5S(=O)_2R^b5$ 、 $NR^c5S(=O)_2NR^c5R^d5$ 、 $S(=O)_2R^b5$ 、または $S(=O)_2NR^c5R^d5$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^5a 基によって任意に置換されており、

40

各 R^a5 、 R^c5 、及び R^d5 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル

50

、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されており、

各R^{b5}は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されており、

R⁶は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a6}、SR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、OC(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、NR^{c6}C(=O)OR^{b6}、NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(=O)₂R^{b6}、またはS(=O)₂NR^{c6}R^{d6}であり、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基によって任意に置換されており、

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基で任意に置換されており、

各R^{b6}は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基で任意に置換されており、

R^7 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a7 、 SR^a7 、 $C(=O)R^b7$ 、 $C(=O)NR^c7R^d7$ 、 $C(=O)OR^a7$ 、 $OC(=O)R^b7$ 、 $OC(=O)NR^c7R^d7$ 、 NR^c7R^d7 、 $NR^c7C(=O)R^b7$ 、 $NR^c7C(=O)OR^b7$ 、 $NR^c7C(=O)NR^c7R^d7$ 、 $NR^c7S(=O)_2R^b7$ 、 $NR^c7S(=O)_2NR^c7R^d7$ 、 $S(=O)_2R^b7$ 、または $S(=O)_2NR^c7R^d7$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^7a 基によって任意に置換されており、

10

各 R^a7 、 R^c7 、及び R^d7 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^7a 基で任意に置換されており、

20

各 R^b7 は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^7a 基で任意に置換されており、

30

R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(=O)R^b9$ 、 $C(=O)NR^c9R^d9$ 、 $C(=O)OR^a9$ 、 $OC(=O)R^b9$ 、 $OC(=O)NR^c9R^d9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(=O)R^b9$ 、 $NR^c9C(=O)OR^b9$ 、 $NR^c9C(=O)NR^c9R^d9$ 、 $C(=NR^e)R^b9$ 、 $NR^c9S(=O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(=O)_2NR^c9R^d9$ 、 $S(=O)_2R^b9$ 、及び $S(=O)_2NR^c9R^d9$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

40

各 R^a9 、 R^c9 、及び R^d9 は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7

50

員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

環部分Aは、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されており、

環部分Bは、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されており、

各 R^A は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基によって任意に置換されており、

各 R^B は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d3}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基によって任意に置換されており、

2、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}2}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}2}$ 、及び $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}2}\text{R}^{\text{d}2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される $\text{R}^{\text{B}1}$ 基によって任意に置換されており、

各 $\text{R}^{\text{A}1}$ 及び $\text{R}^{\text{B}1}$ は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、及び $\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{G} 基によって任意に置換されており、

各 $\text{R}^{\text{a}12}$ 、 $\text{R}^{\text{c}12}$ 、及び $\text{R}^{\text{d}12}$ は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{G} 基で任意に置換されており、

各 $\text{R}^{\text{b}12}$ は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^{G} 基で任意に置換されており、

n は、0または1であり、

m は、0または1であり、

s は、0または1であり、

$n+m+s=1$ または2であり、

n が1であるとき、 R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、

m が1であるとき、 R^{A} のうちの1つ及び R^{B} のうちの1つは一緒になって、連結基 L^2 を形成し、

s が1であるとき、 R^{Q} 及び R^4 は一緒になって、連結基 L^3 を形成し、

L^1 、 L^2 、及び L^3 は各々独立して、 $-\text{R}-\text{R}-$ 、 $-\text{R}-\text{R}-\text{R}-$ 、 $-\text{Cy}-$ 、 $-\text{R}-\text{Cy}-$ 、 $-\text{Cy}-\text{R}-$ 、及び $-\text{R}-\text{Cy}-\text{R}-$ から選択され、

各 R は独立して、M、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{1-6} アルキレン-M、またはM- C_{1-6} アルキレンであり、当該 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンの各々は、1、2、3、または4個の基の独立して選択される R^{G} 基によって任意に置換されており、

各 Cy は独立して、 C_{3-14} シクロアルキル、フェニル、4～14員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、それらの各々が、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{G} 基によって任意に置換されており、

各Mは独立して、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{NR}^{\text{L}}\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}-$ 、または $-\text{NR}^{\text{L}}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}-$ であり、但し、Mが窒素原子と結合されている場合、Mは、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{L}}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2-$ 、または $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}}-$ から選択されることを条件とし、

各 R^{L} は独立して、Hまたは C_{1-3} アルキルであり、

各 R^{G} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $\text{HO}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アル

10

20

30

40

50

コキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0234】

いくつかの実施形態では、

Uは、Nまたは CR^U であり、

Vは、Nまたは CR^V であり、

Wは、Nまたは CR^W であり、

Qは、Nまたは CR^Q であり、

$U = V = W = Q$ は、 $CR^U = CR^V = CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V = CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N = CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V = N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V = CR^W = N$ 、 $N = N = CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N = N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V = N = N$ 、 $N = CR^V = CR^W = N$ 、 $N = CR^V = N = CR^Q$ 、 $CR^U = N = CR^W = N$ 、 $N = N = CR^W = N$ 、及び $N = CR^V = N = N$ から選択され、

R^U 、 R^V 、 R^W 、及び R^Q は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

キル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^e は独立して、H、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

Xは、Nまたは CR^X であり、

Yは、Nまたは CR^Y であり、

Zは、Nまたは CR^Z であり、

i) X、Y、及びZが、それぞれ CR^X 、 CR^Y 、及び CR^Z であるか、またはii) X、Y、及びZのうちの1つのみが、Nであるか、またはiii) X、Y、及びZのうちの2つのみが、Nであり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b0} は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されている。

【0235】

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

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$

、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、または $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b4} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

R^5 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(=O)R^{b5}$ 、 $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=O)OR^{a5}$ 、 $OC(=O)R^{b5}$ 、 $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(=O)OR^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(=O)_2R^{b5}$ 、または $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{5a} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{5a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b5} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{5a} 基で任意に置換されており、

10

R^6 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(=O)R^{b6}$ 、 $C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(=O)OR^{a6}$ 、 $OC(=O)R^{b6}$ 、 $OC(=O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(=O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(=O)OR^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}S(=O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(=O)_2R^{b6}$ 、または $S(=O)_2NR^{c6}R^{d6}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基によって任意に置換されており、

20

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基で任意に置換されており、

30

各 R^{b6} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基で任意に置換されており、

40

R^7 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a7} 、 SR^{a7} 、 $C(=O)R^{b7}$ 、 $C(=O)NR^{c7}R^{d7}$ 、 $C(=O)OR^{a7}$ 、 $OC(=O)R^{b7}$ 、 $OC(=O)NR^{c7}R^{d7}$

50

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{7a} 基で任意に置換されており、

R^{4a}、R^{5a}、R^{6a}、及びR^{7a}は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、OR^{a9}、SR^{a9}、C(=O)R^{b9}、C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=O)OR^{a9}、OC(=O)R^{b9}、OC(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=O)R^{b9}、NR^{c9}C(=O)OR^{b9}、NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=NR^e)R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(=O)₂R^{b9}、及びS(=O)₂NR^{c9}R^{d9}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基によって任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリー

50

ル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、HO- C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

環部分Aは、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されており、

環部分Bは、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されており、

各 R^A は独立して、ハロ、CN、NO₂、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)OR^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b2}、NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{A1} 基によって任意に置換されており、

各 R^B は独立して、ハロ、CN、NO₂、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、OR^{a2}、SR^{a2}、C(=O)R^{b2}、C(=O)NR^{c2}R^{d2}、C(=O)OR^{a2}、OC(=O)R^{b2}、OC(=O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(=O)R^{b2}、NR^{c2}C(=O)OR^{b2}、NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}S(=O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(=O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(=O)₂R^{b2}、及びS(=O)₂NR^{c2}R^{d2}から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキ

10

20

30

40

50

ル、及び5～6員ヘテロアリール—C₁₋₄アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{B1}基によって任意に置換されており、

各R^{A1}及びR^{B1}は独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、OR^{a12}、SR^{a12}、C(=O)R^{b12}、C(=O)NR^{c12}R^{d12}、C(=O)OR^{a12}、OC(=O)R^{b12}、OC(=O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}C(=O)R^{b12}、NR^{c12}C(=O)OR^{b12}、NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}、NR^{c12}S(=O)₂R^{b12}、NR^{c12}S(=O)₂NR^{c12}R^{d12}、S(=O)₂R^{b12}、及びS(=O)₂NR^{c12}R^{d12}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

10

各R^{a12}、R^{c12}、及びR^{d12}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

各R^{b12}は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、または3個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

nは、0または1であり、

mは、0または1であり、

sは、0または1であり、

20

n+m+s=1または2であり、

nが1であるとき、R¹及びR²は一緒になって、連結基L¹を形成し、

mが1であるとき、R^Aのうちの1つ及びR^Bのうちの1つは一緒になって、連結基L²を形成し、

sが1であるとき、R^Q及びR⁴は一緒になって、連結基L³を形成し、

L¹、L²、及びL³は各々独立して、—R—R—、—R—R—R—、—Cy—、—R—Cy—、—Cy—R—、及び—R—Cy—R—から選択され、

各Rは独立して、M、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、C₁₋₆アルキレン—M、またはM—C₁₋₆アルキレンであり、当該C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、及びC₂₋₆アルキニレンの各々は、1、2、3、または4個の基の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

30

各Cyは独立して、C₃₋₁₄シクロアルキル、フェニル、4～14員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

各Mは独立して、—O—、—S—、—C(O)—、—C(O)NR^L—、—C(O)O—、—OC(O)—、—OC(O)NR^L—、—NR^L—、—NR^LC(O)—、—NR^LC(O)O—、—NR^LC(O)NR^L—、—NR^LS(O)₂—、—S(O)₂—、—S(O)₂NR^L—、または—NR^LS(O)₂NR^L—であり、但し、Mが窒素原子と結合されている場合、Mは、—C(O)—、—C(O)NR^L—、—C(O)O—、—S(O)₂—、または—S(O)₂NR^L—から選択されることを条件とし、

40

各R^Lは独立して、HまたはC₁₋₃アルキルであり、

各R^Gは独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、シアノ—C₁₋₃アルキル、HO—C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ—C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、チオ、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₃アルキルスルフィニル、C₁₋₃アルキルスルホニル、カルバミル、C₁₋₃アルキルカルバミル、ジ(C₁₋₃アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁₋₃アルキルカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₃アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁₋₃アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノスルホニル、アミノス

50

ルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0236】

いくつかの実施形態では、

Uは、Nまたは CR^U であり、

Vは、Nまたは CR^V であり、

Wは、Nまたは CR^W であり、

Qは、Nまたは CR^Q であり、

$U = V = W = Q$ は、 $CR^U = CR^V = CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V = CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N = CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V = N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V = CR^W = N$ 、 $N = N = CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N = N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V = N = N$ 、 $N = CR^V = CR^W = N$ 、 $N = CR^V = N = CR^Q$ 、 $CR^U = N = CR^W = N$ 、 $N = N = CR^W = N$ 、及び $N = CR^V = N = N$ から選択され、

R^U 、 R^V 、 R^W 、及び R^Q は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して

選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

10

各 R^{10} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ (C_{1-3} アルキル) カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ (C_{1-3} アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

20

Xは、Nまたは CR^X であり、

Yは、Nまたは CR^Y であり、

Zは、Nまたは CR^Z であり、

i) X、Y、及びZが、それぞれ CR^X 、 CR^Y 、及び CR^Z であるか、またはii) X、Y、及びZのうちの1つのみが、Nであるか、またはiii) X、Y、及びZのうちの2つのみが、Nであり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

30

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

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、または $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{a4} 基によって任意に置換されており、

40

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7

50

員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b4} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

R^5 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(=O)R^{b5}$ 、 $C(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(=O)OR^{a5}$ 、 $OC(=O)R^{b5}$ 、 $OC(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(=O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(=O)OR^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}S(=O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(=O)_2R^{b5}$ 、または $S(=O)_2NR^{c5}R^{d5}$ であり、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{5a} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{5a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b5} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-

10

20

30

40

50

C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基で任意に置換されており、

R⁶は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^{a6}、SR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、OC(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、NR^{c6}C(=O)OR^{b6}、NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(=O)₂R^{b6}、またはS(=O)₂NR^{c6}R^{d6}であり、当該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基によって任意に置換されており、

10

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}は独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、当該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基で任意に置換されており、

20

各R^{b6}は独立して、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルから選択され、当該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基で任意に置換されており、

30

R⁷は、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキル、OR^{a7}、SR^{a7}、C(=O)R^{b7}、C(=O)NR^{c7}R^{d7}、C(=O)OR^{a7}、OC(=O)R^{b7}、OC(=O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=O)R^{b7}、NR^{c7}C(=O)OR^{b7}、NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S(=O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(=O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(=O)₂R^{b7}、またはS(=O)₂NR^{c7}R^{d7}であり、当該C₁₋₆ アルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₇ シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇ シクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、フェニル-C₁₋₄ アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄ アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄ アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基によって任意に置換されており、

40

50

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{7a} 基で任意に置換されており、

10

各 R^{b7} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{7a} 基で任意に置換されており、

20

R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^e)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

30

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

40

各 R^{11} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-}$

50

6 アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ (C_{1-6} アルキル) カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ (C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

10

環部分 A は、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアルから選択され、それらの各々は、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されており、

環部分 B は、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアルから選択され、それらの各々は、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されており、

各 R^A は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{A1} 基によって任意に置換されており、

20

30

各 R^B は独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、5~6 員ヘテロアリアル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{B1} 基によって任意に置換されており、

40

各 R^{A1} 及び R^{B1} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(=O)R^{b12}$ 、 $C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=O)OR^{a12}$ 、 $OC(=O)R^{b12}$ 、 $OC(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)OR^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(=O)_2R^{b12}$ 、及び S

50

(=O)₂NR^{c12}R^{d12}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

各R^{a12}、R^{c12}、及びR^{d12}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

各R^{b12}は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、または3個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

nは、0または1であり、

mは、0または1であり、

sは、0または1であり、

n+m+s=1または2であり、

nが1であるとき、R¹及びR²は一緒になって、連結基L¹を形成し、

mが1であるとき、R^Aのうちの1つ及びR^Bのうちの1つは一緒になって、連結基L²を形成し、

sが1であるとき、R^Q及びR⁴は一緒になって、連結基L³を形成し、

L¹、L²、及びL³は各々独立して、-R-R-、-R-R-R-、-Cy-、-R-Cy-、-Cy-R-、及び-R-Cy-R-から選択され、

各Rは独立して、M、C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、C₂₋₆アルキニレン、C₁₋₆アルキレン-M、またはM-C₁₋₆アルキレンであり、当該C₁₋₆アルキレン、C₂₋₆アルケニレン、及びC₂₋₆アルキニレンの各々は、1、2、3、または4個の基の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

各Cyは独立して、C₃₋₁₄シクロアルキル、フェニル、4~14員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

各Mは独立して、-O-、-S-、-C(O)-、-C(O)NR^L-、-C(O)O-、-OC(O)-、-OC(O)NR^L-、-NR^L-、-NR^LC(O)-、-NR^LC(O)O-、-NR^LC(O)NR^L-、-NR^LS(O)₂-、-S(O)₂-、-S(O)₂NR^L-、または-NR^LS(O)₂NR^L-であり、但し、Mが窒素原子と結合されている場合、Mは、-C(O)-、-C(O)NR^L-、-C(O)O-、-S(O)₂-、または-S(O)₂NR^L-から選択されることを条件とし、

各R^Lは独立して、HまたはC₁₋₃アルキルであり、

各R^Gは独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、シアノ-C₁₋₃アルキル、HO-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、チオ、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₃アルキルスルフィニル、C₁₋₃アルキルスルホニル、カルバミル、C₁₋₃アルキルカルバミル、ジ(C₁₋₃アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁₋₃アルキルカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₃アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁₋₃アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁₋₃アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁₋₃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、C₁₋₃アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

[0237]

いくつかの実施形態では、

Uは、NまたはCR^Uであり、

Vは、NまたはCR^Vであり、

Wは、NまたはCR^Wであり、

Qは、Nまたは CR^Q であり、

$U = V - W = Q$ は、 $CR^U = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = N$ 、 $N = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = N$ 、及び $N = CR^V - N = N$ から選択され、

R^U 、 R^V 、 R^W 、及び R^Q は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、及び C_{1-6} ハロアルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^b は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択され、

Xは、Nまたは CR^X であり、

Yは、Nまたは CR^Y であり、

Zは、Nまたは CR^Z であり、

i) X、Y、及びZが、それぞれ CR^X 、 CR^Y 、及び CR^Z であるか、またはii) X、Y、及びZのうちの1つのみが、Nであるか、またはiii) X、Y、及びZのうちの2つのみが、Nであり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

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

R^2 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^3 は、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルであり、

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a4 、 SR^a4 、 $C(=O)R^b4$ 、 $C(=O)NR^c4R^d4$ 、 $C(=O)OR^a4$ 、 $OC(=O)R^b4$ 、 $OC(=O)NR^c4R^d4$ 、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

10

各 R^{b5} は独立して、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ ハロアルキルから選択され、当該 C₁₋₆ アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{5a} 基で任意に置換されており、

20

各 R^{b6} は独立して、C₁₋₆ アルキル及び C₁₋₆ ハロアルキルから選択され、当該 C₁₋₆ アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{6a} 基で任意に置換されており、

30

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{7a} 基で任意に置換されており、

40

R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} は独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^e)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S$

(=O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(=O)₂R^{b9}、及びS(=O)₂NR^{c9}R^{d9}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基によって任意に置換されており、

各R^{a9}、R^{c9}、及びR^{d9}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基で任意に置換されており、

各R^{b9}は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは各々、1、2、または3個の独立して選択されるR¹¹基で任意に置換されており、

各R¹¹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、C₁₋₄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、

環部分Aは、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^A基によって任意に置換されており、

環部分Bは、フェニル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^B基によって任意に置換されており、

各R^Aは独立して、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₅シクロアルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)OR^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^e)R^{b1}、C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b2}、NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{A1}基によって任意に置換されており、

各R^Bは独立して、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₅シクロアルキル、OR^{a1}、SR^{a1}、C(=O)R^{b1}、C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=O)OR^{a1}、OC(=O)R^{b1}、OC(=O)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=O)R^{b1}、NR^{c1}C(=O)OR^{b1}、NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^e)R^{b1}、C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(=O)₂R^{b2}、NR^{c1}S(=O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(=O)₂R^{b1}、及びS(=O)₂NR^{c1}R^{d1}から選択され、当該C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、及びC₂₋₆アルキニルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{B1}基によって任意に置換されており、

各R^{a12}、R^{c12}、及びR^{d12}は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

各R^{b12}は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C

10

20

30

40

50

$1-6$ アルキルは、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{A1} 及び R^{B1} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

n は、0 または 1 であり、

m は、0 または 1 であり、

s は、0 または 1 であり、

$n + m + s = 1$ または 2 であり、

n が 1 であるとき、 R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、

m が 1 であるとき、 R^A のうちの 1 つ及び R^B のうちの 1 つは一緒になって、連結基 L^2 を形成し、

s が 1 であるとき、 R^Q 及び R^4 は一緒になって、連結基 L^3 を形成し、

L^1 、 L^2 、及び L^3 は各々独立して、 $-R-R-$ 、 $-R-R-R-$ 、 $-Cy-$ 、 $-R-Cy-$ 、 $-Cy-R-$ 、及び $-R-Cy-R-$ から選択され、

各 R は独立して、M、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{1-6} アルキレン-M、または $M-C_{1-6}$ アルキレンであり、当該 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンの各々は、1、2、3、または4個の基の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 Cy は独立して、 C_{3-14} シクロアルキル、フェニル、4~14員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 M は独立して、 $-O-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-OC(O)NR^L-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^L-$ であり、但し、 M が窒素原子と結合されている場合、 M は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^L-$ から選択されることを条件とし、

各 R^L は独立して、H 及び C_{1-3} アルキルから選択され、

各 R^G は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0238】

いくつかの実施形態では、

U は、 CR^U であり、

V は、 CR^V であり、

W は、 CR^W であり、

Q は、 CR^Q であり、

R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)$

10

20

30

40

50

NR^cR^d であり、

R^Q は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、

各 R^c 及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

Xは、 CR^X であり、

R^X は、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

Yは、Nであり、

Zは、Nであり、

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

R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ(C_{1-6} アルキル)カルバミルから選択され、

R^3 は、Hであり、

環部分Aは、1、2、または3個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

環部分Bは、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

各 R^A は独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^B は独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

nは、0または1であり、

mは、0または1であり、

sは、0または1であり、

$n+m+s=1$ または2であり、

nが1であるとき、 R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、

mが1であるとき、 R^A のうちの1つ及び R^B のうちの1つは一緒になって、連結基 L^2 を形成し、

sが1であるとき、 R^Q 及び R^4 は一緒になって、連結基 L^3 を形成し、

L^1 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、

L^2 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ であり、

L^3 は、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ である。

[0239]

いくつかの実施形態では、

Uは、 CR^U であり、

Vは、 CR^V であり、

Wは、 CR^W であり、

Qは、 CR^Q であり、

R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、

R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、

R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、

R^Q は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、または $\text{C}(=\text{O})\text{NR}^c\text{R}^d$ であり、

R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6}

10

20

30

40

50

6 アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択され、

各 R^c 及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

Xは、 CR^X であり、

Yは、 CR^Y またはNあり、

Zは、 CR^Z またはNであり、

R^X は、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^3 は、Hであり、

R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ(C_{1-6} アルキル)カルバミルから選択され、

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、または OR^{a4} であり、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^4 基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は独立して、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $S(=O)_2R^{b9}$ から選択され、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

環部分Aは、1、2、または3個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

環部分Bは、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換され

10

20

30

40

50

ているピラゾール環であり、

各 R^A は独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^B は独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

n は、1 であり、

m は、0 であり、

s は、0 であり、

R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、

L^1 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

[0240]

いくつかの実施形態では、

U は、 CR^U であり、

V は、 CR^V であり、

W は、 CR^W であり、

Q は、 CR^Q であり、

R^U は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^W は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^Q は、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^a 、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルは各々、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ (C_{1-3} アルキル) アミノから選択され、

各 R^c 及び R^d は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

X は、 CR^X であり、

Y は、 CR^Y または N あり、

Z は、 CR^Z または N であり、

R^X は、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^3 は、H であり、

R^5 、 R^6 、及び R^7 は各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ (C_{1-6} アルキル) カルバミルから選択され、

R^4 は、H、 C_{1-6} アルキル、または OR^{a4} であり、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5~6 員ヘテロアリアル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4~7

10

20

30

40

50

員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{4a} は独立して、 CN 、 OR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々は、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{11} は独立して、 C_{1-3} アルキル及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

環部分Aは、1、2、または3個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

環部分Bは、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

各 R^A は独立して、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^B は独立して、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

n は、1であり、

m は、0であり、

s は、0であり、

R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、

L^1 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

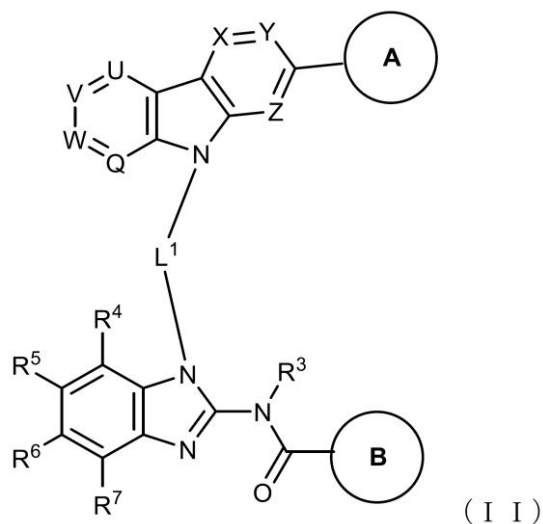
【0241】

以下の式は、前述の実施形態のうちのいずれかと組み合わせられ得る。

【0242】

いくつかの実施形態では、化合物は、式(II)の化合物、

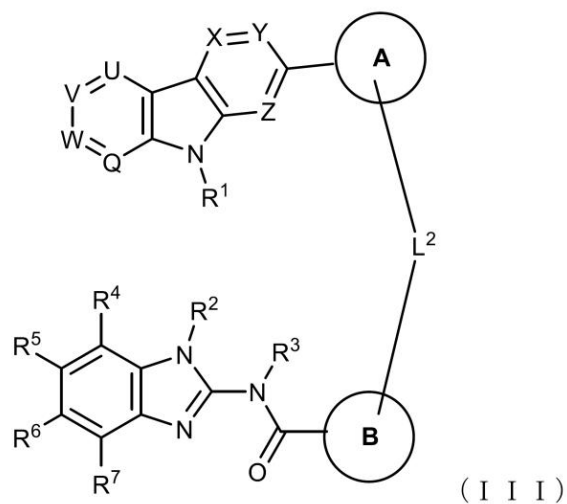
【化4】



またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 4 3 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ⅠⅠⅠ）の化合物、
【化 5】

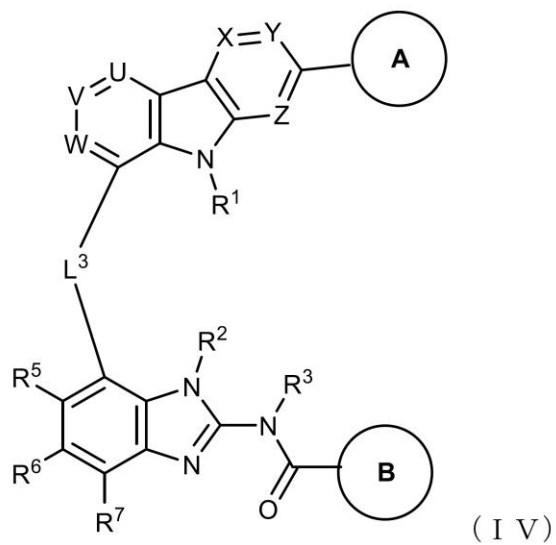


10

またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 4 4 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ⅠⅤ）の化合物、
【化 6】



30

またはその薬学的に許容される塩である。

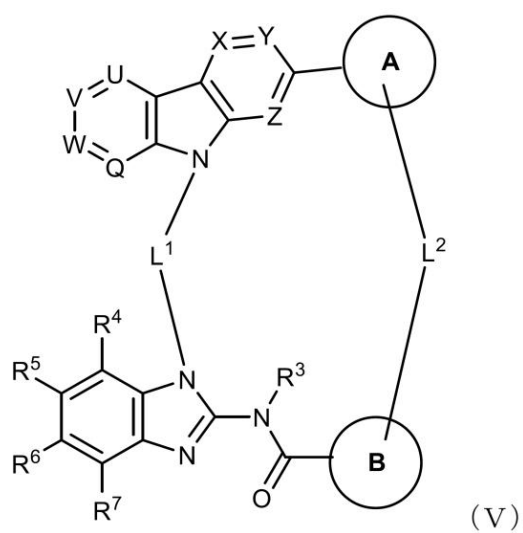
【 0 2 4 5 】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ⅴ）の化合物、

40

50

【化 7】



10

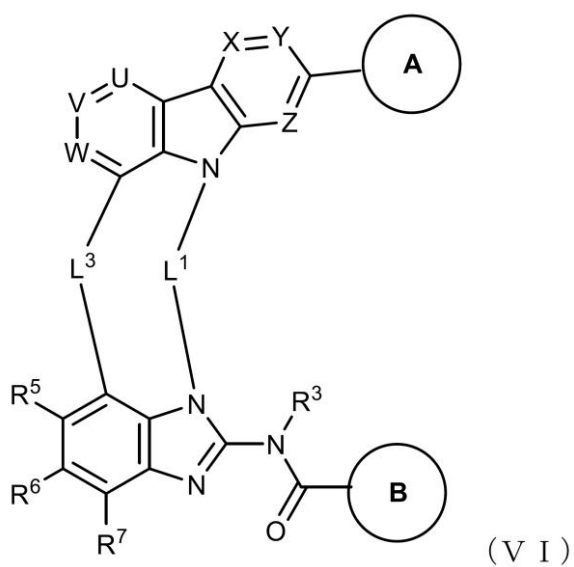
またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 4 6】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V I) の化合物、

【化 8】

20



30

またはその薬学的に許容される塩である。

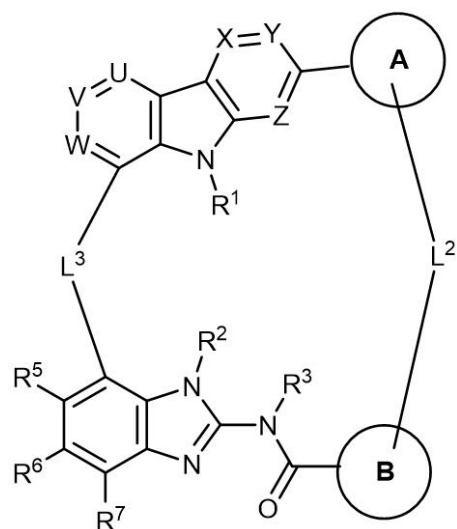
【 0 2 4 7】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V I I) の化合物、

40

50

【化 9】



10

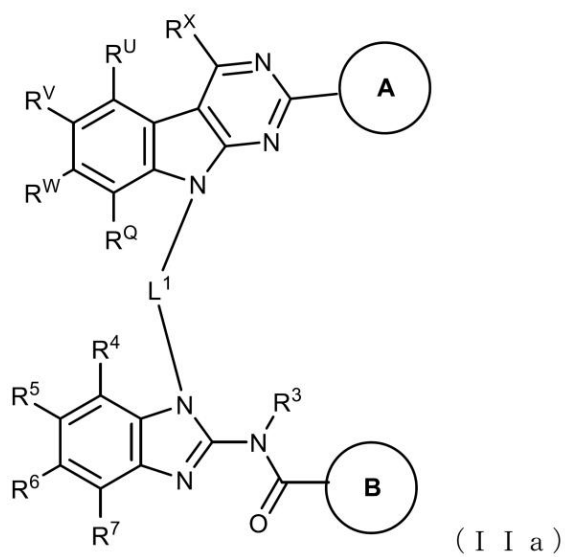
またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 4 8】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ⅠⅠ a）の化合物、

【化 1 0】

20



30

またはその薬学的に許容される塩である。

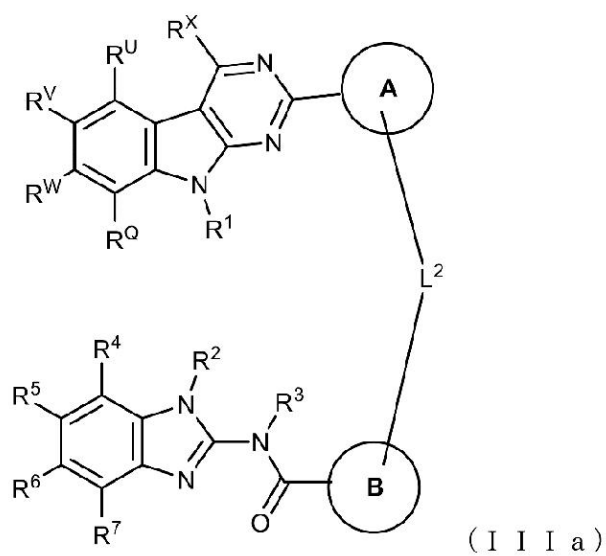
【 0 2 4 9】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ⅠⅠⅠ a）の化合物、

40

50

【化 1 1】

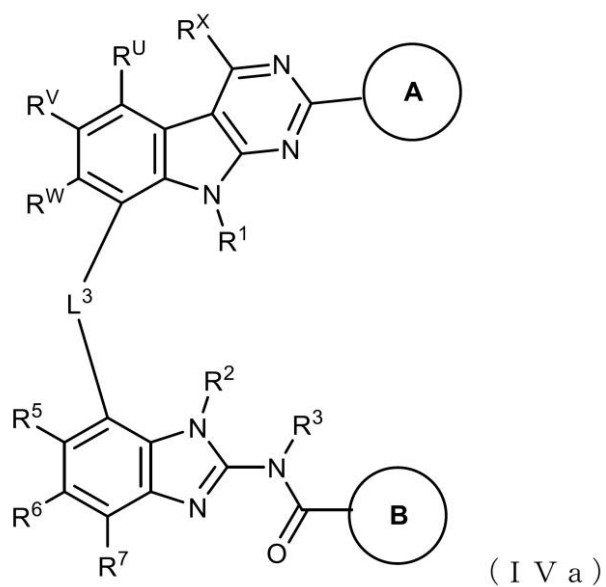


またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 5 0】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (I V a) の化合物、

【化 1 2】



またはその薬学的に許容される塩である。

【 0 2 5 1】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V a) の化合物、

10

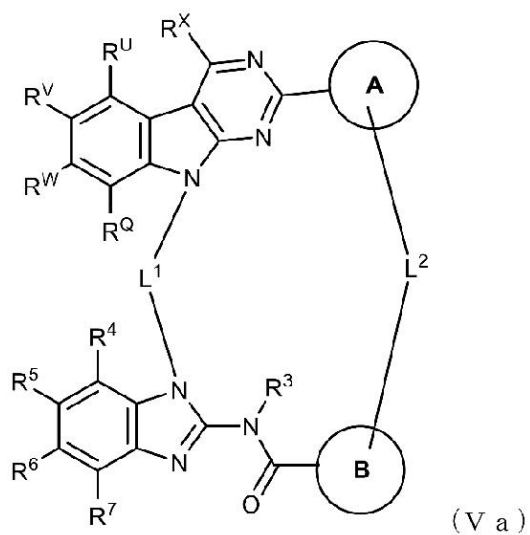
20

30

40

50

【化 1 3】



10

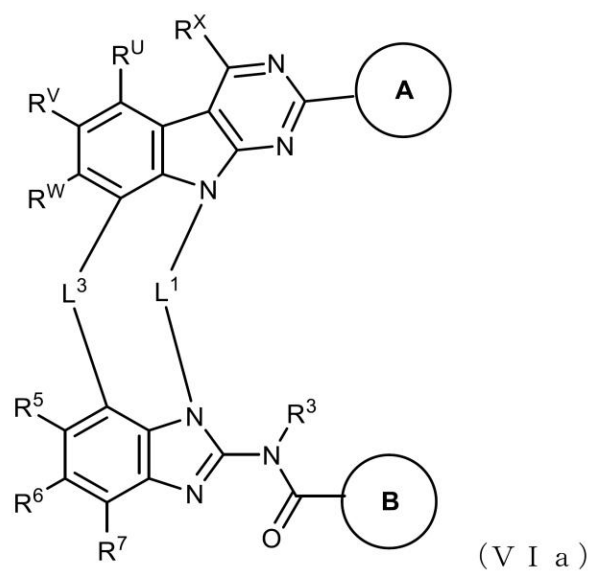
またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 5 2】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V I a) の化合物、

【化 1 4】

20



30

またはその薬学的に許容される塩である。

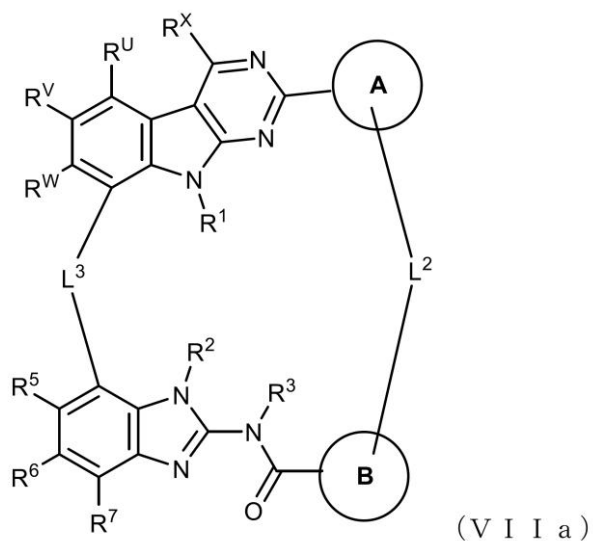
【0 2 5 3】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (V I I a) の化合物、

40

50

【化 1 5】



10

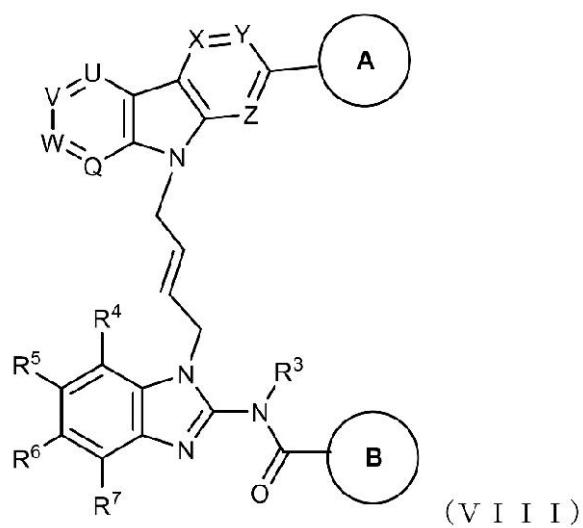
またはその薬学的に許容される塩である。

【0 2 5 4】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (VII I) の化合物、

【化 1 6】

20



30

またはその薬学的に許容される塩である。

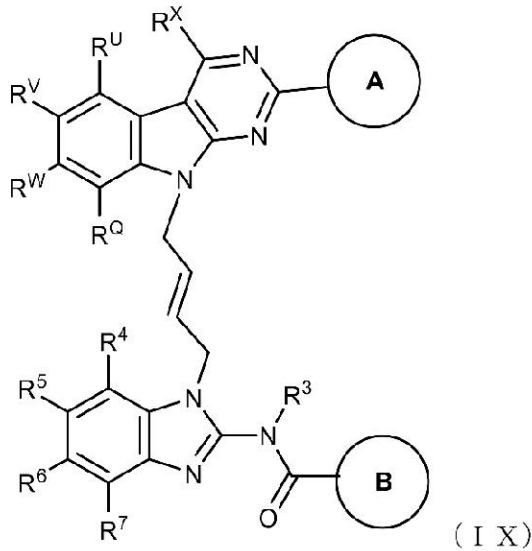
【0 2 5 5】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 (IX) の化合物、

40

50

【化 17】



またはその薬学的に許容される塩である。

【0256】

式 (X) の化合物のいくつかの実施形態では、

R^V は、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルであり、

R^U 及び R^W は各々独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され、

R^Q は、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

R^a は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び 4~7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R^f は、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^8 は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a8} 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ から選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールは各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4~7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5~6 員ヘテロアリールは各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a10} 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $C(=O)OR^{a10}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは

- 、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、
 R^{80} は、2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、
 R^{90} は、式 $-(O-C_{2-4}\text{アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z は、1、2、3、または4であり、
 Y は、 N または CR^Y であり、
 Z は、 N または CR^Z であり、
 Y または Z の少なくとも1つは、 N であり、
 R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、
環部分 A は、1、2、または3個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、
環部分 B は、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、
 L^1 が、 $-R-R-$ 及び $-R-R-R-$ から選択され、
各 R は独立して、 C_{1-3} アルキレンまたは C_{2-3} アルケニレンであり、
各 R^A は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、
各 R^B は独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、
 R^4 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a4} 、及び OR^{f4} から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、
 R^6 は、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルであり、
 R^5 及び R^7 は各々独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され、
 R^{a4} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、
 R^{f4} は、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、
各 R^{4a} は独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ から選択され、
各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから独立して選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、
各 R^{b9} は独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリアルは各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、
各 R^{11} は独立して、 H 、ハロ、 CN 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、
各 R^{a11} は独立して、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、
各 R^{c11} 及び R^{d11} は独立して、 H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

10

20

30

40

50

各 R^G は独立して、H、D、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁₋₃アルキル、C₂₋₃アルケニル、C₂₋₃アルキニル、C₁₋₃ハロアルキル、シアノ-C₁₋₃アルキル、HO-C₁₋₃アルキル、C₁₋₃アルコキシ-C₁₋₃アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、C₁₋₃アルコキシ、C₁₋₃ハロアルコキシ、アミノ、C₁₋₃アルキルアミノ、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノ、チオ、C₁₋₃アルキルチオ、C₁₋₃アルキルスルフィニル、C₁₋₃アルキルスルホニル、カルバミル、C₁₋₃アルキルカルバミル、ジ(C₁₋₃アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁₋₃アルキルカルボニル、C₁₋₄アルコキシカルボニル、C₁₋₃アルキルカルボニルアミノ、C₁₋₃アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁₋₃アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁₋₃アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁₋₃アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁₋₃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、C₁₋₃アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁₋₃アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される。

【0257】

式(X)の化合物のいくつかの実施形態では、

R^V は、Hまたはカルバミルであり、

R^U 及び R^W は各々独立して、H、ハロ、CN、及びC₁₋₃アルキルから選択され、

R^Q は、H、C₁₋₆アルキル、OR^a、及びOR^fから選択され、

R^a は、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキル及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルは各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 は独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^{a8}、C(=O)OR^{a8}、OC(=O)R^{b8}、OC(=O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=O)R^{b8}、NHC(=O)NHR^{d8}、NR^{c8}S(=O)₂R^{b8}、及びNR^{c8}C(=O)OR^{b8}から選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は独立して、H、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} は独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、及び5員ヘテロアリールから選択され、当該C₁₋₆アルキル及び5員ヘテロアリールは各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} は独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、及びC(=O)OR^{a10}から選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} は独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

Yは、NまたはCR^Yであり、

Zは、NまたはCR^Zであり、

YまたはZの少なくとも1つは、Nであり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z は各々独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₃アルキル、及びC₁₋₃ハロアルキルから選択され、

環部分Aは、1または2個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

環部分Bは、1または2個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

L^1 は、C₃₋₆アルケニレンであり、

各 R^A は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

各 R^B は独立して、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

R^4 は、H、C₁₋₆アルキル、OR^{a4}、及びOR^{f4}から選択され、当該C₁₋₆アルキルは、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

R^6 は、H またはカルバミルであり、

R^5 及び R^7 は各々独立して、H、ハロ、CN、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R^{a4} は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルは各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

R^{f4} は、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{4a} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ から選択され、

R^{80} は、2～4 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} は、式 $-(O-C_{2-4} \text{ アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z は、1、2、3、または 4 であり、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1 または 2 個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} は独立して、1 または 2 個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{11} は独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{c11} 及び R^{d11} は独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、当該 C_{1-6} アルキルは、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^G は独立して、H、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、及びカルボキシから選択される。

【0258】

式 (X) の化合物のさらなる実施形態では、環部分 A は、1 または 2 個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、環部分 B は、1 または 2 個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、各 R^A 及び R^B が独立して、 C_{1-4} アルキルから選択され、 L^1 は、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である。

【0259】

明確性のため、別々の実施形態の文脈において記載されている本発明のある特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて提供され得ることもさらに理解される。逆に、簡潔性のために単一の実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴は、別々にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【0260】

n が整数である「 n 員」という用語は典型的には、環形成原子の数が n である部位における環形成原子の数を表す。例えば、ピペリジニルは、6 員ヘテロシクロアルキル環の例であり、ピラゾリルは、5 員ヘテロアリール環の例であり、ピリジルは、6 員ヘテロアリール環の例であり、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例である。

【0261】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されている」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利用可能な位置におけ

10

20

30

40

50

るものであり得る。本明細書で使用される場合、用語「置換されている」は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられていることを意味する。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、原子価によって制限されることと、指定された原子の通常の原子価は超過されないことと、置換により安定した化合物がもたらされることを理解されたい。

【0262】

本明細書で使用される場合、「各「変数」が独立して、～から選択される」という語句は、「各出現において「変数」が～から選択される」とことと実質的に同じ意味を有する。

【0263】

化合物の任意の構成要素または式において任意の変数（例えば、 R^8 ）が2回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他のすべての出現におけるその定義とは無関係である。したがって、例えば、基が1、2、3、または4個の R^8 で置換されることが示される場合、当該基は、最大4個の R^8 基で任意に置換され得、各出現における R^8 は、 R^8 の定義から無関係に選択される。また、置換基及び／または変数の組み合わせは、そのような組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容され、例えば、2つのR基の組み合わせにおける第1のM基及び第2のM基の組み合わせは、そのようなM-Mの組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容される。

【0264】

定義を通じて、「 C_{n-m} 」という用語は、端点を含む範囲を示し、 n 及び m は、整数であり、炭素の数を示す。例には、 C_{1-4} 、 C_{1-6} などが含まれる。

【0265】

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-m} アルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素を有する、直鎖または分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。アルキル部位の例には、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同族体などが含ま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。

【0266】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルケニル」は、1個以上の二重炭素-炭素結合を有し、かつ $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。例となるアルケニル基には、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、sec-ブテニルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部位は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含む。

【0267】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキニル」は、1個以上の三重炭素-炭素結合を有し、かつ $n \sim m$ 個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部位は、2～6、2～4、または2～3個の炭素原子を含む。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-m} アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素を有する。例となるアルコキシ基には、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）などが含まれるが、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。

【0268】

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。

【0269】

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用語「ア

10

20

30

40

50

リール」は、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）であり得る、芳香族炭化水素基を指す。「 C_{n-m} アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、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、インデニルなどが含まれる。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、アリールは、フェニルである。

【0270】

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

10

【0271】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} ハロアルコキシ」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。例となるハロアルコキシ基には、 OCF_3 及び CHF_2 が含まれる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、フッ素化のみされている。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。

【0272】

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-m} ハロアルキル」という用語は、1個のハロゲン原子～ $2s+1$ 個のハロゲン原子（これらは同じであっても、異なってもよい）を有するアルキル基を指し、「s」は、アルキル基における炭素原子の数であり、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フッ素化のみされている。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6、1～4、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

【0273】

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。

【0274】

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)NH₂の基を指す。

30

【0275】

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。

【0276】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルアミノ」という用語は、式-NH（アルキル）の基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0277】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルコキシカルボニル」という用語は、式-C(O)O-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

40

【0278】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルカルボニル」という用語は、式-C(O)-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0279】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式-NHC(O)-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いく

50

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。

【0280】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルスルホニルアミノ」という用語は、式-NHS(O)₂-アルキル基を指し、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0281】

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)₂NH₂の基を指す。

【0282】

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」という用語は、式-S(O)₂NH(アルキル)の基を指し、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0283】

本明細書で使用される場合、用語「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の基を指し、各アルキル基は独立して、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0284】

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。

【0285】

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)の基を指し、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0286】

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の基を指し、各アルキル基は独立して、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0287】

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。

【0288】

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)の基を指し、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0289】

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の基を指し、各アルキル基は独立して、n～m個の炭素原子を有する。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。

【0290】

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)の基を指し、アルキル基は、n～m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6、1～4、または1～3個の炭素原子を有する。

10

20

30

40

50

【0291】

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-のアルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0292】

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)-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0293】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルスルホニル」という用語は、式-S(O)₂-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0294】

本明細書で使用される場合、「シアノ- C_{1-6} アルキル」という用語は、式-(C_{1-6} アルキレン)-CNの基を指す。

【0295】

本明細書で使用される場合、「HO- C_{1-6} アルキル」という用語は、式-(C_{1-6} アルキレン)-OHの基を指す。

【0296】

本明細書で使用される場合、「 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル」という用語は、式-(C_{1-6} アルキレン)-O(C_{1-6} アルキル)の基を指す。

【0297】

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。

【0298】

本明細書で使用される場合、「ジ(C_{n-m} -アルキル)アミノ」という用語は、式-N(アルキル)₂の基を指し、2つのアルキル基は各々独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0299】

本明細書で使用される場合、「ジ(C_{n-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の基を指し、2つのアルキル基は各々独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。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。

【0300】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルキルカルボニルオキシ」という用語は、式-OC(O)-アルキルの基であり、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0301】

本明細書で使用される場合、「アミノカルボニルオキシ」は、式-OC(O)-NH₂の基である。

【0302】

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オキシ」は、式-OC(O)-NH-アルキルの基であり、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0303】

本明細書で使用される場合、「ジ(C_{n-m} アルキル)アミノカルボニルオキシ」は、式-OC(O)-N(アルキル)₂の基であり、各アルキル基は独立して、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0304】

本明細書で使用される場合、「 C_{n-m} アルコキシカルボニルアミノ」は、式-NHC(O)-O-アルキルの基を指し、アルキル基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

10

20

30

40

50

【0305】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族環式炭化水素を指す。シクロアルキル基には、単環式または多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）基、スピロ環、及び架橋環（例えば、架橋ビシクロアルキル基）が含まれ得る。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（例えば、C（O）またはC（S））によって任意に置換されていてもよい。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分もまた含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または14個の環形成炭素（すなわち、C₃₋₁₄）を有することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、C₃₋₁₄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、C₃₋₇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、C₄₋₇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、C₄₋₁₀スピロ環または架橋シクロアルキル（例えば、架橋ビシクロアルキル基）である。シクロアルキル基の例には、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。

【0306】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、N、O、S、及び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（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、N、O、S、及びBから独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部位における任意の環形成Nは、N-オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、S、及びBから独立して選択される1、2、3、または4個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ールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、S、及びBから独立して選択される1、2、3、または4個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ールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個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ールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、及びSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する、5～6単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、N、O、及びSから独立して選択される1または2個のヘテロ原子環員を有する、5～6単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、5～10または5～6環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、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。ヘテロアリール基が2個以上のヘテロ原子環員を含む場合、ヘテロ原子は同じであり得るか、または異なり得る。ヘテロアリール基の例には、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、アゾリル、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、チオフェン、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、ベンゾチオフェン、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

10

20

30

40

50

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] ピリジンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0307】

5員ヘテロアリールは、5個の環形成原子を有するヘテロアリール基であり、環形成原子のうちの1個以上（例えば、1、2、または3個）は独立して、N、O、S、またはBから選択される。例示的な5員環ヘテロアリールは、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。

【0308】

6員ヘテロアリール環は、6個の環原子を有する環を有するヘテロアリールであり、1個以上（例えば、1、2、または3個）の環原子は独立して、N、O、S、及びBから選択される。例示的な6員環ヘテロアリールは、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。

【0309】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも1つの非芳香族環（飽和または部分不飽和環）を有する単環式または多環式複素環を指し、ヘテロシ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よって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個以上のオキソまたはスルフィド（例えば、C(O)、S(O)、C(S)、またはS(O)₂など）によって任意に置換されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基には、単環式及び多環式（例えば、2、3、または4個の縮合環を有する）系が含まれる。ヘテロシクロアルキルには、単環式及び多環式3～14員または4～14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にはまた、スピロ環及び架橋環（例えば、N、O、S、及びBから選択されるヘテロ原子によって置き換えられている環形成炭素原子のうちの1個以上を有する、5～14員架橋ビヘテロシクロアルキル環）が含まれ得る。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個の二重結合を含む。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個の二重結合を含む。ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環式環、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）1つ以上の芳香環を有する部分もまた含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意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、3～14個の環形成原子、4～14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または2個のヘテロ原子を有し、かつ1個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。

【0310】

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、2、3、または4個のヘテロ原子を有し、かつ1個以上の酸化環員を有する、単環式または二環式5～10員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有し、かつ1個以上の酸化環員を有する単環式または二環式5～10員ヘテロシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、

N、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個のヘテロ原子を有し、かつ1個以上の酸化環員を有する単環式5～6員ヘテロシクロアルキルである。例となるヘテロシクロアルキル基には、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、ベンズアザペン、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、オキサーアダマンタニル、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、オキサーアザスピロ[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、オキサーアザスピロ[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、オキサーアザスピロ[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、オキサージアザスピロ[4.4]ノナニルなどが含まれる。いくつかの実施形態では、例となるヘテロシクロアルキル基は、ピロリドニル、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、モルホリニル、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、及び1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンである。

【0311】

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-」は、式シクロアルキル-アルキレン-の基を指し、シクロアルキルは、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有し、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0312】

本明細書で使用される場合、「 C_{o-p} アリール- C_{n-m} アルキル-」は、式アリール-アルキレン-の基を指し、アリールは、 $o \sim p$ 個の炭素原子を有し、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0313】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール- C_{n-m} アルキル-」は、式ヘテロアリール-アルキレン-の基を指し、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0314】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル- C_{n-m} アルキル-」は、式ヘテロシクロアルキル-アルキレン-の基を指し、アルキレン連結基は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。

【0315】

本明細書で使用される場合、「アルキル連結基」は、二価直鎖または分岐アルキル連結基（「アルキレン基」）である。例えば、「 C_{o-p} シクロアルキル- C_{n-m} アルキル-」、「 C_{o-p} アリール- C_{n-m} アルキル-」、「フェニル- C_{n-m} アルキル-」、「ヘテロアリール- C_{n-m} アルキル-」、及び「ヘテロシクロアルキル- C_{n-m} アルキル-」は、アルキル連結基を含む。「アルキル連結基」または「アルキレン基」の例には、メチレン、エタン-1,1-ジイル、エタン-1,2-ジイル、プロパン-1,3-ジイル、プロパン-1,2-ジイル、プロパン-1,1-ジイルなどが含まれる。

【0316】

本明細書で使用される場合、「 R^A のうちの1つ及び R^B のうちの1つが一緒になって連結基 L^2 を形成する」という用語は、i) 環部分Aが、X、Y、及びZを含む三環式複素環に環Aを連結する結合にオルト位で、少なくとも1つの R^A 基で置換されており、ii) 環部分Bが、 $-NR^3-C(=O)$ アミドに環Bを連結する結合にオルト位で、少なくとも1つの R^B 基で置換されており、iii) R^A 及び R^B が一緒になって、連結基 L^2 を形成することを意味し、その定義は、組み合わせる前の置換基 R^A 及び R^B の定義とは無関係である。

【0317】

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）を指す。別段示されない限り、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、任意の環員と結合することができる。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合され得る一方で、ピリジン-3-イル環は、3位で結合される。

【0318】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、二価置換基としての酸素原子（すなわち、 $=O$ ）を指し、炭素と結合している場合はカルボニル基（例えば、 $C=O$ または $C(O)$ ）を形成するか、または窒素もしくは硫黄ヘテロ原子と結合して、ニトロソ、スルフィニル、またはスルホニル基を形成する。

【0319】

本明細書に記載される化合物は、非対称であり得る（例えば、1つ以上の立体中心を有する）。別段示されない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体が意図されている。非対称的に置換された炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する仕方に関する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などによって当該技術分野で知られている。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、本明細書に記載の化合物に存在し得、すべてのそのような安定な異性体が本発明で企図される。本開示の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載され、これらは異性体の混合物として、または分離された異性形態として単離されてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、(R)配置を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、(S)配置を有する。

【0320】

化合物のラセミ混合物の分割は、当技術分野で周知である多数の方法のいずれかによって実行され得る。例示的な方法としては、光学活性の塩形成有機酸であるキラル分割酸を用いた分別再結晶が挙げられる。分別再結晶法のための好適な分割剤は、例えば、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、乳酸のD体及びL体等の光学活性な酸、またはβ-カンファースルホン酸等の種々の光学活性なカンファースルホン酸である。分別結晶法に適した他の分割剤には、α-メチルベンジルアミンの立体異性的に純粋な形態（例えば、S及びR形態またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、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等が含まれる。

【0321】

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も実行することが可能である。好適な溶出溶媒組成は、当業者により決定され得る。

【0322】

本明細書で提供される化合物はまた、互変異性形態を含む。互変異性形態は、単結合と、隣接する二重結合との交換と、それに付随するプロトンの移動からもたらされる。互変異性形態には、同一の実験式及び全電荷を有する異性体的プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が含まれる。プロトトロピー互変異性体の例には、ケトン-エノール対、アミド-イミジン酸対、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系の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

10

20

30

40

50

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-ピラゾールが含まれる。互変異性形態は、平衡であり得るか、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得る。

【0323】

すべての化合物、及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質と共に見出され得る（例えば、水和物及び溶媒和物）か、または単離され得る。

【0324】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応の触媒作用または酸付加塩などの塩形態の形成に影響を及ぼすために、酸または塩基の添加を含み得る。

【0325】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」は、化合物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されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本明細書で提供される化合物が濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離は、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重量%、または少なくとも約99重量%の本明細書で提供される化合物、またはその塩を含む組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離するための方法は、当該技術分野において慣用である。

【0326】

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、示された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。1つの特定の互変異性形態として名称または構造によって特定される本明細書の化合物は、別段示されない限り、他の互変異性形態を含むことが意図されている。

【0327】

本明細書において、語句「薬学的に許容可能な」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、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、合理的な利益／リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適なそれらの化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。

【0328】

本願はまた、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩も含む。本開示はまた、本明細書に記載される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、既存の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親化合物が修飾されている、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、アミン等の塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。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部位を含有する親化合物から合成され得る。一般に、かかる塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら2つの混合物中で（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）のような非水性媒体が好ましい）、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論的量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, 1418及びJournal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977)に見出され、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に援用される。

【0329】

合成

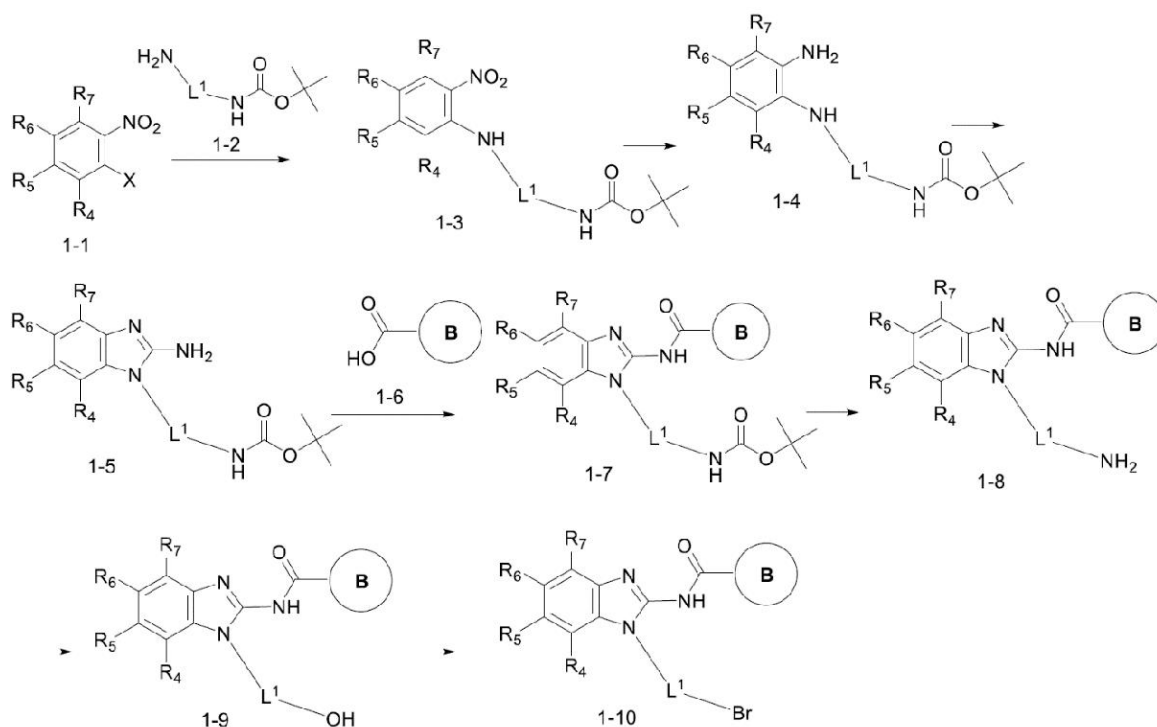
理解されるように、その塩及び立体異性体を含む本明細書で提供される化合物は、既知の有機合成技術を使用して調製され得、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成され得る。

【0330】

式1-10の化合物は、スキーム1に示されるプロセスを使用して合成することができる。適切に官能化されたニトロ-ハロフェニル化合物1-1をリンカー基 L^1 1-2を含むアミンで芳香族求核置換することにより、化合物1-3を得ることができる。芳香族ニトロ基の還元、それに続く臭化シアンとの閉環反応により、アミノベンズイミダゾール1-5が提供され得る。化合物1-5とカルボン酸1-6とのアミドカップリングにより、アミノベンズイミダゾール1-7を生成することができる。1-7のBoc保護基を除去すると、アミン1-8が得られ、それはサンドマイヤー条件下でアルコール1-9に変換され得る。化合物1-10は、アルコール1-9を臭化リン(III)と反応させることによって達成することができた。

スキーム1

【化18】



【0331】

式2-8の化合物は、スキーム2に示されるプロセスを使用して合成することができる。適切なハロゲン化アリール及びボロン酸/エステルのパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式2-5のビアリール化合物を生成することができる。脱酸素条件下で、化合物2-5からその場で生成されたニトレンは、隣接する芳香族C-H結合に挿入され、三環式化合物2-6を得ることができる。アリール-C $\equiv$ N 2-6と芳香族ボロン酸エステル2-7との鈴木カップリングにより、式2-8の化合物を得ることができる。

スキーム2

10

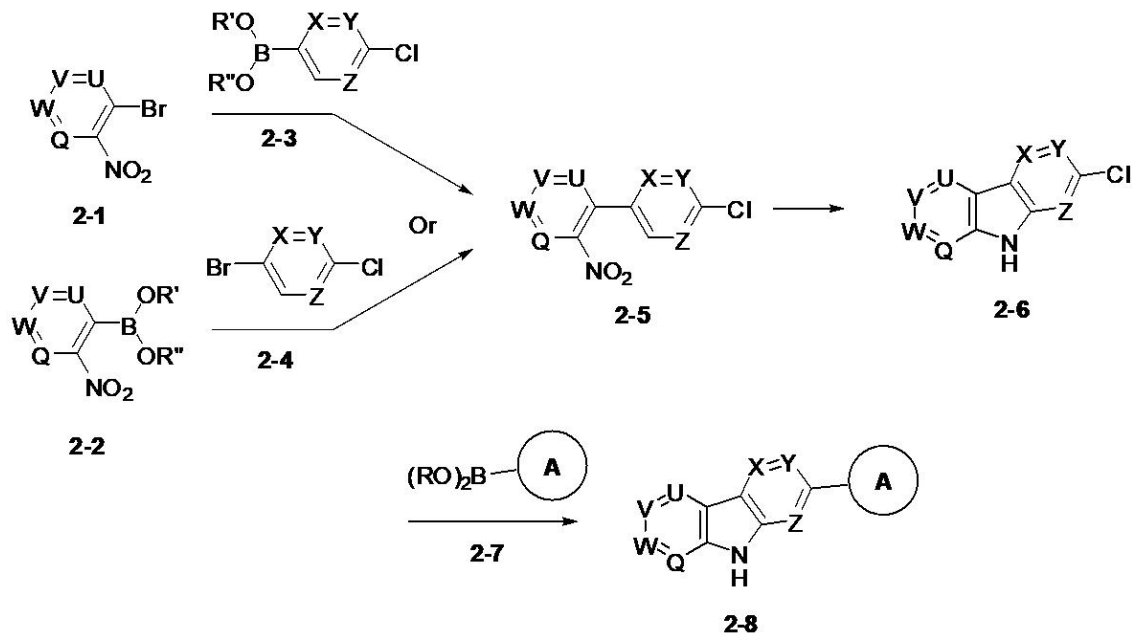
20

30

40

50

【化 19】



10

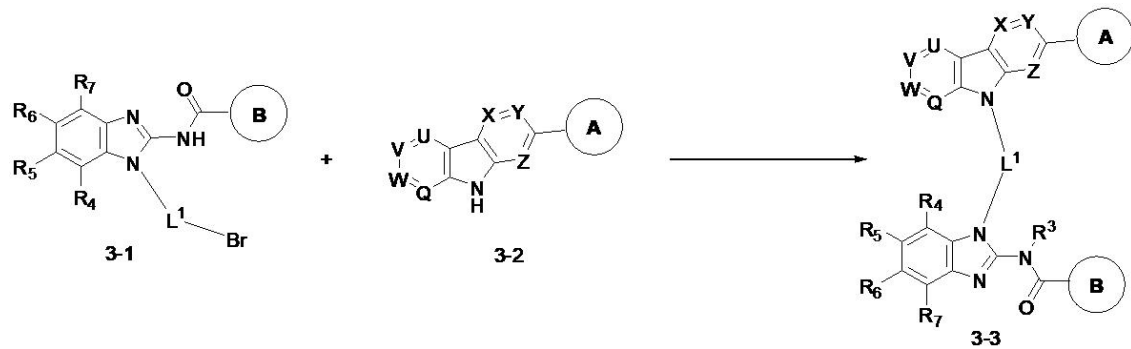
【0332】

スキーム 3 に示されるように、塩基性条件下での化合物 3-1 及び 3-2 の反応により、式 3-3 の化合物を得ることができる。

20

スキーム 3

【化 20】



30

【0333】

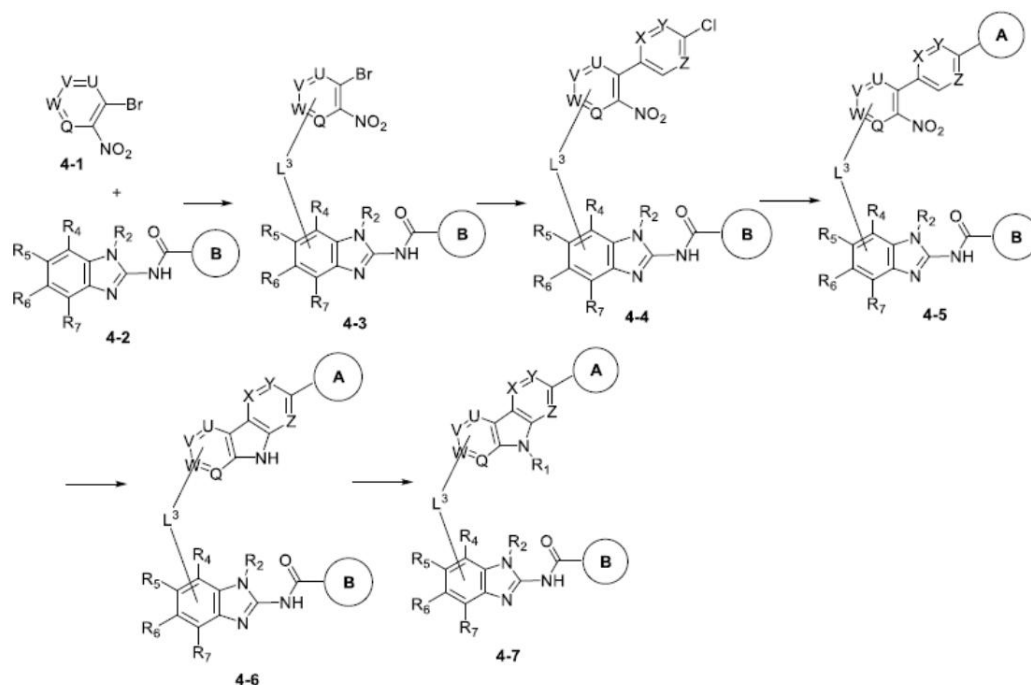
式 4-7 の化合物は、スキーム 4 に示されるプロセスを使用して合成することができる。試薬 4-1 及び 4-2 を、好適なリンカーとカップリングさせて、化合物 4-3 を形成することができる。ハロゲン化アリール及びボロン酸／エステルとの連続したパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式 4-5 の化合物が提供され得る。脱酸素条件下で、その場で生成されたニトレンは、隣接する芳香族 C-H 結合に挿入され、三環式化合物 4-6 を得ることができる。最後に、三環の N 官能基化により、標的分子 4-7 を生成することができる。

40

スキーム 4

50

【化 2 1】



10

20

【0 3 3 4】

式 5-8 の化合物は、スキーム 5 に示されるプロセスを使用して合成することができる。試薬 5-1 及び 5-2 を、好適なリンカーとカップリングさせて、化合物 5-3 を形成することができる。ハロゲン化アリール及びボロン酸／エステルとの連続したパラジウム触媒クロスカップリング反応により、式 5-5 の化合物が提供され得る。脱酸素条件下で、その場で生成されたニトレンは、隣接する芳香族 C-H 結合に挿入され、三環式化合物 5-6 を得ることができる。スキーム 1 に示されるのと同様の条件を使用して、化合物 5-7 をアミン 5-6 から達成することができた。最後に、標的分子 5-8 は、分子内置換反応を介してアクセスすることができる。

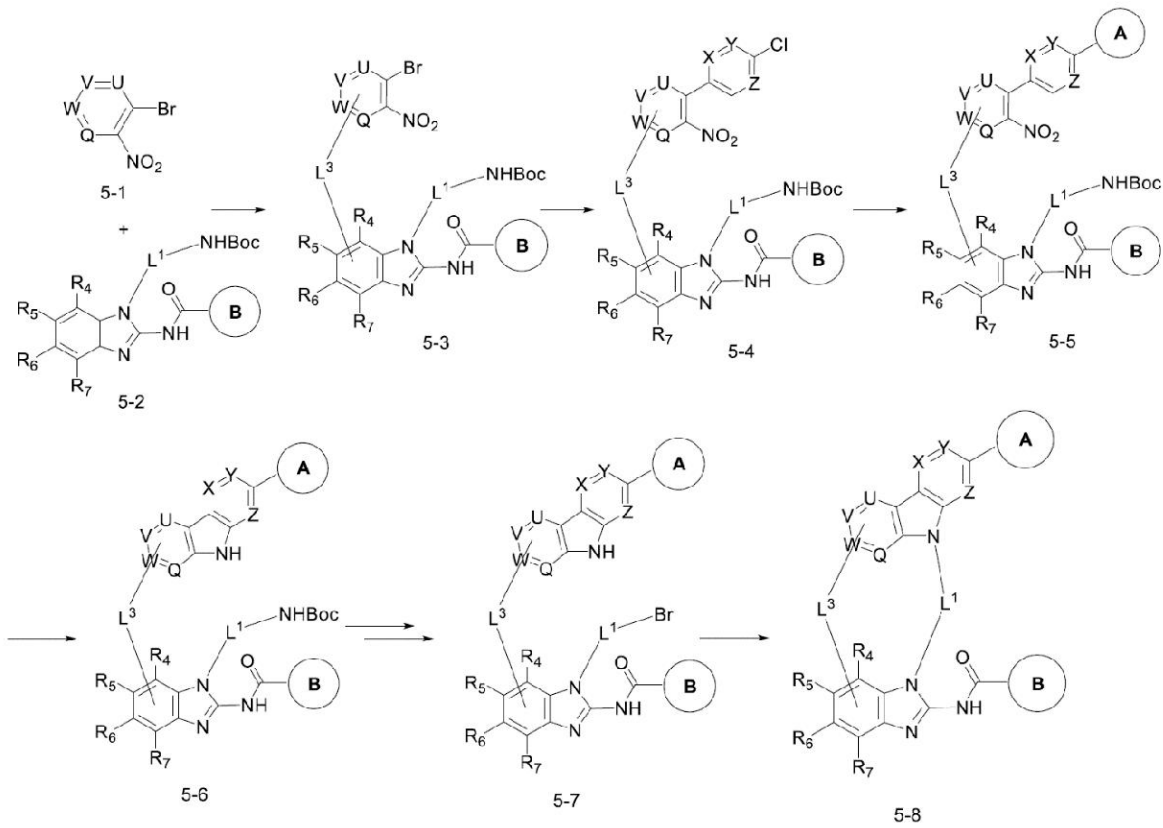
スキーム 5

30

40

50

【化 2 2】



10

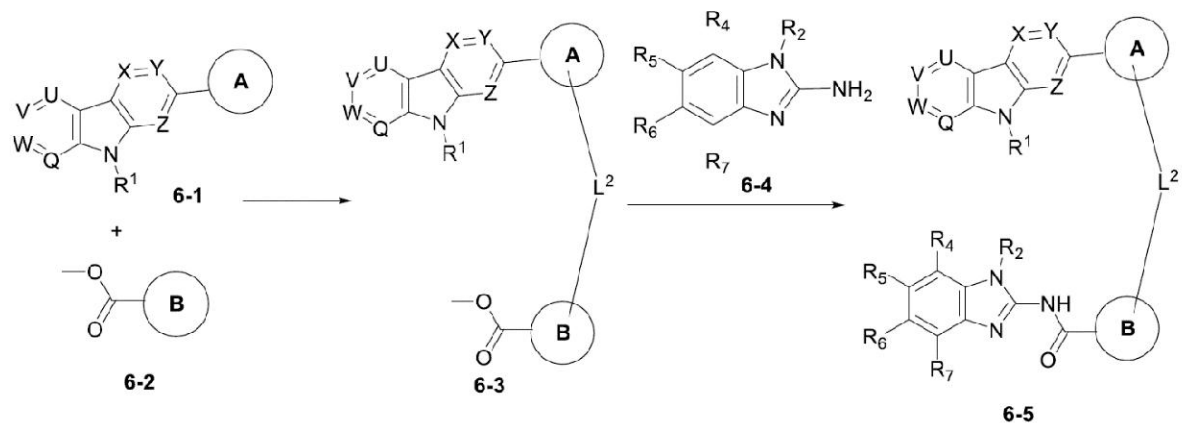
20

【 0 3 3 5】

式 6-5 の化合物は、スキーム 6 に示されるプロセスを使用して合成することができる。試薬 6-1 及び 6-2 を、好適なリンカーとカップリングさせて、化合物 6-3 を形成することができる。分子 6-3 と 2-アミノベンズイミダゾール 6-4 とのアミドカップリングにより、標的分子 6-5 を生成することができる。

スキーム 6

【化 2 3】



30

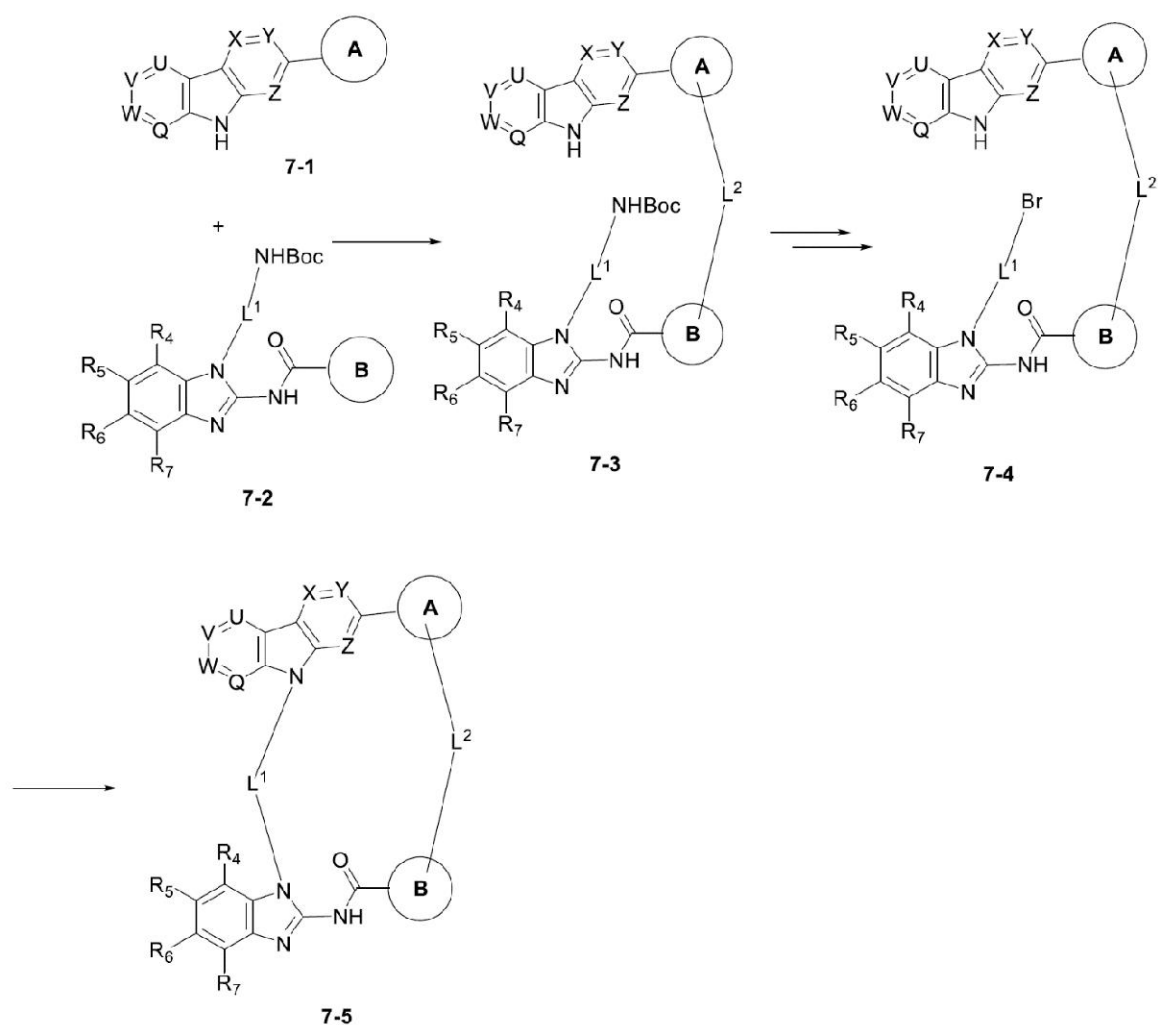
40

【 0 3 3 6】

式 7-5 の化合物は、スキーム 7 に示されるプロセスを使用して合成することができる。試薬 7-1 及び 7-2 を、好適なリンカーとカップリングさせて、化合物 7-3 を形成することができる。スキーム 1 に示されるのと同様の条件を使用して、化合物 7-4 をアミン 7-3 から達成することができた。最後に、標的化合物 7-5 は、塩基性条件下での分子内置換ステップを介してアクセスすることができる。

50

スキーム 7
【化 2 4】



【0337】

式 8-6 の化合物は、スキーム 8 に示されるプロセスを使用して合成することができる。試薬 8-1 及び 8-2 を、好適なリンカーとカップリングさせて、化合物 8-3 を形成することができる。次に、試薬 8-3 をリンカー L³ によって化合物 8-4 とさらにカップリングさせて、中間体 8-5 にアクセスすることができる。最後に、標的化合物 8-6 は、分子内アミドカップリングステップを介してアクセスすることができる。

スキーム 8

10

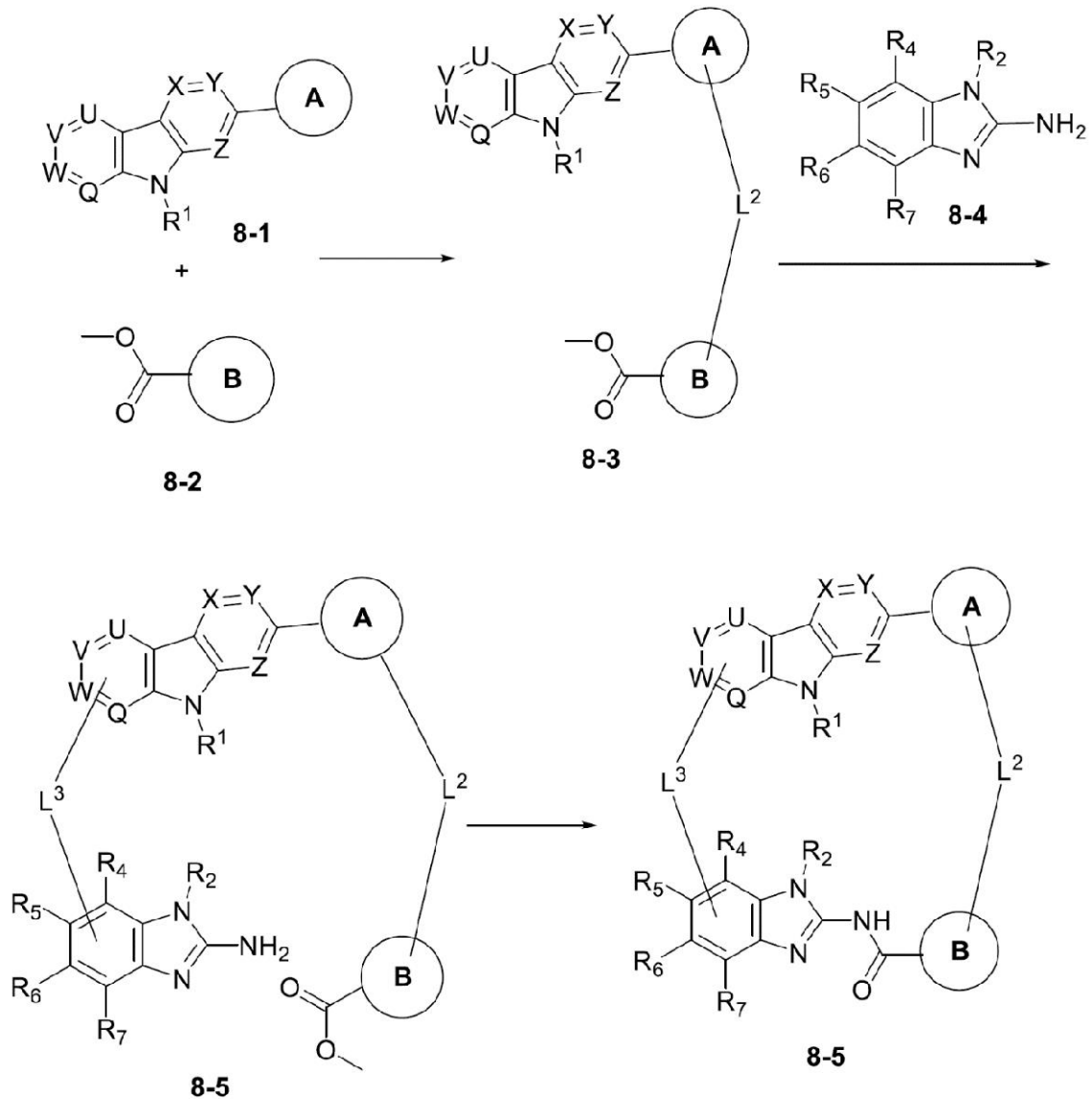
20

30

40

50

【化 2 5】



【 0 3 3 8 】

使用方法

本開示の化合物は、STING媒介性IRF3及びNFκBシグナル伝達経路を活性化して、I型インターフェロンならびに炎症誘発性ケモカイン及びサイトカインを生成することができ、したがって、感染性疾患及びがんの治療に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、ワクチン接種に対する応答の増強を含む、がん、慢性感染症、または敗血症の免疫力の増強、刺激、及び／または増加を行うための治療的投与に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、STING媒介性IRF3及びNFκB経路活性化を誘導するための方法を提供する。方法は、個体または患者に、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を投与することを含む。本開示の化合物は、単独で、他の薬剤もしくは療法と組み合わせて、またはがんもしくは感染症疾患を含む疾患または障害の治療のためのアジュバントもしくはネオアジュバントとして使用することができる。本明細書に記載される使用について、その実施形態のうちのいずれかを含む、本開示の化合物のうちのいずれかを使用することができる。

【 0 3 3 9 】

本開示の化合物は、STINGを活性化し、IRF3及びNFκBの上方制御ならびに

IFN及び他のサイトカインの生成をもたらす。それらのインターフェロン及び炎症誘発性サイトカインの生成は、ヒトを含む哺乳動物のがん細胞及び感染性疾患に対する免疫応答を増強することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、式（I）の化合物またはその塩もしくは立体異性体を使用して、がん性腫瘍の成長が阻害されるように、インビボで個体または患者の治療を提供する。式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体は、がん性腫瘍の成長を阻害するために使用することができる。あるいは、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体は、以下に記載されるように、他の薬剤または標準がん治療と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。方法は、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体と、腫瘍細胞をインビトロで接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、個体または患者において腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。方法は、投与を必要とする個体または患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

10

【0340】

20

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法が本明細書に提供される。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。がんの例には、本開示の化合物を使用してその成長が阻害され得るがん、及び典型的には免疫療法に応答性のがんが挙げられる。

【0341】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者において免疫応答を増強、刺激、及び／または増加させる方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物もしくは組成物、またはその塩を投与することを含む。

30

【0342】

本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例には、骨癌、脾臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、結腸直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌（carcinoma of the endometrium）、子宮内膜癌（endometrial cancer）、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系の新生物（CNS）、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるがんを含む環境的に誘発されるがん、ならびに当該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物は、転移性がんの治療にも有用である。

40

【0343】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物により治療可能ながんには、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓癌（例えば、淡明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳癌、結腸癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌）、及びマイクロサテライト不安定性の高い癌（MSI^{high}）が含まれる。さらに、本開示は、本開示の化合物を使用してその成長

50

が阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

【0344】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫などの白血病）、及び当該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0345】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0346】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を治療することができる。

【0347】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0348】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性NHL及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、及び本態性血小板増加症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）、及び多発性骨髄腫（MM）が挙げられる。

30

【0349】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

40

【0350】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【0351】

例示的な胃腸癌としては、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）の癌、及び直腸結腸癌が挙げられ

50

る。

【0352】

例示的な泌尿生殖器癌としては、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍、[腎芽細胞腫]）、膀胱癌及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、ならびに辜丸癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【0353】

例示的な肝臓癌には、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0354】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【0355】

例示的な神経系癌には、頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫（meningioma）、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫（medulloblastoma）、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、非上皮性悪性腫瘍）の癌、ならびに神経芽細胞腫及びレリット・ダクロス病が挙げられる。

【0356】

例示的な婦人科癌としては、子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍（pre-tumor）子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管（上皮性悪性腫瘍）の癌が挙げられる。

【0357】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0358】

本開示の化合物によるⅠ型インターフェロン及び他の炎症誘発性サイトカイン／ケモカインの誘発はまた、ウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症などの感染症を治療するために使用され得る。本開示は、ウイルス感染症などの感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（Ⅰ）または本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、その塩を投与することを含む。本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こすウイルスの例には、これらに限定されないが、ヒト免疫不全ウイルス、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、及び麻疹ウイルスが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスには、これらに限定されないが、肝炎（A、B、またはC型）、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

10

20

30

40

50

)、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、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、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、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、伝染性ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、結核、及びアルボウイルス性脳炎ウイルスが含まれる。

【0359】

本開示は、細菌感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌の非限定的な例には、*chlamydia*、*rickettsial*細菌、*mycobacteria*、*staphylococci*、*streptococci*、*pneumococci*、*meningococci*、及び*conococci*、*klebsiella*、*proteus*、*serratia*、*pseudomonas*、*legionella*、*diphtheria*、*salmonella*、*bacilli*、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が挙げられる。

【0360】

本開示は、真菌感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌の非限定的な例には、*Candida* (*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*など)、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* (*fumigatus*、*niger*など)、*Genus Mucorales* (*mucor*、*absidia*、*rhizopus*)、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が挙げられる。

【0361】

本開示は、寄生虫感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性寄生虫の非限定的な例には、*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。

【0362】

本開示は、神経変性疾患または障害を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。神経変性疾患または障害の非限定的な例には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、及び脊髄性筋萎縮症が挙げられる。

【0363】

式(I)、またはその実施形態のうちのいずれかの化合物は、満足のいく薬理学的プロ

10

20

30

40

50

ファイルならびに有毒なプロファイル、代謝及び薬物動態学的特性、溶解性、ならびに透過性などの有望な生物薬剤学的特性を有し得ると考えられる。適切な生物薬剤学的特性の決定、例えば、細胞における細胞毒性または潜在的な毒性を決定するためのある特定の標的もしくはチャネルの阻害の決定は、当業者の知識の範囲内であることが理解されるであろう。

【0364】

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、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0365】

「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求められている組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的応答または医薬的応答を誘発する、活性化合物または薬学的剤の量を指す。

【0366】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、(1) 疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち、病理及び／または総体症状のさらなる発症を停止させること）、及び(2) 疾患を改善すること、例えば、疾患の重症度を減少させることなど、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、状態、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）のうちの1つ以上を指す。

【0367】

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うちのいずれかを発症するリスクの予防または低減、例えば、疾患、状態、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まだ経験していないかまたは示していない個体における、疾患、状態、または障害を発症するリスクの予防または低減において有用であり得る。本開示の化合物は、STING媒介性IRF3及びNFκBシグナル伝達経路を活性化して、I型インターフェロンならびに炎症誘発性ケモカイン及びサイトカインを生成することができ、したがって、感染性疾患及びがんの治療に有用である。ある特定の実施形態では、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体は、ワクチン接種に対する応答の増強を含む、がん、慢性感染症、または敗血症の免疫力の増強、刺激、及び／または増加を行うための治療的投与に有用である。いくつかの実施形態では、本開示は、STING媒介性IRF3及びNFκB経路活性化を誘導するための方法を提供する。方法は、個体または患者に、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容される塩もしくは立体異性体を投与することを含む。本開示の化合物は、単独で、他の薬剤もしくは療法と組み合わせて、またはがんもしくは感染症疾患を含む疾患または障害の治療のためのアジュバントもしくはネオアジュバントとして使用することができる。本明細書に記載される使用について、その実施形態のうちのいずれかを含む、本開示の化合物のうちのいずれかを使用することができる。

【0368】

本開示の化合物は、STINGを活性化し、IRF3及びNFκBの上方制御ならびにIFN及び他のサイトカインの生成をもたらす。それらのインターフェロン及び炎症誘発性サイトカインの生成は、ヒトを含む哺乳動物のがん細胞及び感染性疾患に対する免疫応答を増強することができる。いくつかの実施形態では、本開示は、式(I)の化合物またはその塩もしくは立体異性体を使用して、がん性腫瘍の成長が阻害されるように、インビボで個体または患者の治療を提供する。式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体は、がん性腫瘍の成長を阻害するために

10

20

30

40

50

使用することができる。あるいは、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体は、以下に記載されるように、他の薬剤または標準がん治療と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。方法は、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体と、腫瘍細胞をインビトロで接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、個体または患者において腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提供する。方法は、投与を必要とする個体または患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

10

【0369】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法が本明細書に提供される。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。がんの例には、本開示の化合物を使用してその成長が阻害され得るがん、及び典型的には免疫療法に応答性のがんが挙げられる。

【0370】

いくつかの実施形態では、本開示は、患者において免疫応答を増強、刺激、及び／または増加させる方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物もしくは組成物、またはその塩を投与することを含む。

20

【0371】

本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例には、骨癌、脾臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、結腸直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌（carcinoma of the endometrium）、子宮内膜癌（endometrial cancer）、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病を含む慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系の新生物（CNS）、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるがんを含む環境的に誘発されるがん、ならびに当該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物は、転移性がんの治療にも有用である。

30

【0372】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物により治療可能ながんには、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓癌（例えば、淡明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳癌、結腸癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌）、及びマイクロサテライト不安定性の高い癌（MSI^{high}）が含まれる。さらに、本開示は、本開示の化合物を使用してその成長が阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

40

【0373】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、神経膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）、DLBCL、マン

50

トル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性 NHL 及び再発性濾胞を含む）、ホジキンリンパ腫、または多発性骨髄腫などの白血病）、及び当該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。

【0374】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、胆管癌（*cholangiocarcinoma*）、胆管癌（*bile duct cancer*）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（*eye cancer*）、卵管癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（*oral cancer*）、口腔癌（*mouth cancer*）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（*ocular cancer*）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0375】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を治療することができる。

【0376】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖器癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0377】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（*ALL*）、急性骨髄性白血病（*AML*）、急性前骨髄球性白血病（*APL*）、慢性リンパ球性白血病（*CLL*）、慢性骨髄性白血病（*CML*）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（*DLBCL*）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性 NHL 及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（*PMF*）、真性多血症（*PV*）、及び本態性血小板増加症（*ET*）、骨髄異形成症候群（*MDS*）、T 細胞急性リンパ芽球性白血病（*T-ALL*）、及び多発性骨髄腫（*MM*）が挙げられる。

【0378】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【0379】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（*NSCLC*）、小細胞肺癌、気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【0380】

例示的な胃腸癌としては、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）の癌、及び直腸結腸癌が挙げられる。

【0381】

例示的な泌尿生殖器癌としては、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍、[腎芽細胞腫]）、膀胱癌及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、ならびに睾丸癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【0382】

10

20

30

40

50

例示的な肝臓癌には、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【0383】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（osteochondroma）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（chondromyxofibroma）、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【0384】

例示的な神経系癌には、頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫（meningioma）、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫（medulloblastoma）、神経膠腫、上皮腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、非上皮性悪性腫瘍）の癌、ならびに神経芽細胞腫及びレリット・ダクロス病が挙げられる。

【0385】

例示的な婦人科癌としては、子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍（pre-tumor）子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜-莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管（上皮性悪性腫瘍）の癌が挙げられる。

【0386】

例示的な皮膚癌としては、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、鎌状赤血球症（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が含まれるが、これらに限定されない。

【0387】

本開示の化合物によるⅠ型インターフェロン及び他の炎症誘発性サイトカイン／ケモカインの誘発はまた、ウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症などの感染症を治療するために使用され得る。本開示は、ウイルス感染症などの感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（Ⅰ）または本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、その塩を投与することを含む。本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こすウイルスの例には、これらに限定されないが、ヒト免疫不全ウイルス、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、及び麻疹ウイルスが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスには、これらに限定されないが、肝炎（A、B、またはC型）、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）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、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、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、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、伝染性ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、JCウイルス、結核、及びアルボウイルス性脳炎ウイルスが含まれる。

【0388】

本開示は、細菌感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌の非限定的な例には、*chlamydia*、*rickettsial*細菌、*mycobacteria*、*staphylococci*、*streptococci*、*pneumococci*、*meningococci*、及び*conococci*、*klebsiella*、*proteus*、*serratia*、*pseudomonas*、*legionella*、*diphtheria*、*salmonella*、*bacilli*、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が挙げられる。

10

【0389】

本開示は、真菌感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌の非限定的な例には、*Candida* (*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*など)、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* (*fumigatus*、*niger*など)、*Genus Mucorales* (*mucor*、*absidia*、*rhizopus*)、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が挙げられる。

20

【0390】

本開示は、寄生虫感染症を治療する方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫の非限定的な例には、*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。

30

【0391】

本開示は、神経変性疾患または障害を治療するための方法を提供する。方法は、投与を必要とする患者に、治療有効量の、式（I）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を投与することを含む。神経変性疾患または障害の非限定的な例には、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、プリオン病、運動ニューロン疾患、脊髄小脳失調症、及び脊髄性筋萎縮症が挙げられる。

40

【0392】

式（I）、またはその実施形態のうちのいずれかの化合物は、満足のいく薬理学的プロファイルと、有毒なプロファイル、代謝及び薬物動態学的特性、溶解性、ならびに透過性などの有望な生物薬剤学的特性とを有し得ると考えられる。適切な生物薬剤学的特性の決定、例えば、細胞における細胞毒性または潜在的な毒性を決定するためのある特定の標的もしくはチャネルの阻害の決定は、当業者の知識の範囲内であることが理解されるであろう。

【0393】

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

50

ウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

【0394】

「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求められている組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的応答または医薬的応答を誘発する、活性化化合物または薬学的剤の量を指す。

【0395】

本明細書で使用される場合、「治療する」または「治療」という用語は、(1) 疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち、病理及び／または総体症状のさらなる発症を停止させること）、及び(2) 疾患を改善すること、例えば、疾患の重症度を減少させることなど、疾患、状態、または障害の病理または総体症状を経験しているかまたは示している個体における疾患、状態、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）のうちの1つ以上を指す。

【0396】

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うちのいずれかを発症するリスクの予防または低減、例えば、疾患、状態、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まだ経験していないかまたは示していない個体における、疾患、状態、または障害を発症するリスクの予防または低減において有用であり得る。

【0397】

併用療法

I. 免疫チェックポイント療法

本開示の化合物は、がんまたは感染症などの疾患の治療のために、免疫チェックポイント分子の1つ以上の阻害剤またはアゴニストと組み合わせて使用され得る。CBL-8、CD20、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、CD160、KIR、LAIR1、2B4、TGFβ、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、HPK1、CD137（4-1BBとしても知られている）、ICOS、A2AR、IDO、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、TIGIT、CD112R、VISTA、PD-1、PD-L1、及びPD-L2などの例示的な免疫チェックポイント分子。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、免疫チェックポイント分子の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、本開示の化合物は、免疫チェックポイント分子のアゴニストと組み合わせて使用され得る。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またはアゴニストは、抗体、またはその抗原結合断片である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤またはアゴニストは、小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR、及びCD137から選択される刺激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、本明細書に提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFβ阻害剤から選択される免疫チェックポイント分子の1つ以上の阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【0398】

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。

【0399】

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。ヒトPD-1と結合する抗体には、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、及びTSR-042が含まれる。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（MK-3475としても知られている）、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）には、4-1BBなどの抗体療法剤（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）が含まれる。

【0400】

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。ヒトPD-L1と結合する抗体には、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、BMS-935559、MEDI4736、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、及びLY3300054が含まれる。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、MEDI4736、MPDL3280A（RG7446としても知られている）、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、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MEDI4736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の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-L1二重特異性抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1/PD-L1は、MCLA-136である。

【0401】

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、CTLA-4の阻害剤は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206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の阻害剤は、PD-L1及びCTLA-4の阻害剤、例えば、抗PD-L1/CTLA-4二重特異性抗体である。PD-L1及びCTLA-4と結合する二重特異性抗体には、AK104が含まれる。

【0402】

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、LAG3の阻害剤は、BMS-986016、LAG525、INCAGN2385、またはエフチラギモドアルファ（IMP321）である。

【0403】

いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストは、ウレルマブである。いくつかの実施形態では、CD137のアゴニストは、ウトミルマブである。

【0404】

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、CD73の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD73の阻害剤は、オレクルマブまたはMEDI9447である。

【0405】

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、TIGITの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TIGITの阻害剤は、OMP-31M32である。

【0406】

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、VISTAの阻害剤である。いくつかの実施形態では、VISTAの阻害剤は、JNJ-61610588またはCA-170である。

【0407】

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、B7-H3の阻害剤である。いくつかの実施形態では、B7-H3の阻害剤は、エノブリツズマブ、MGDO09、または8H9である。

【0408】

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、KIRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、KIRの阻害剤は、リリルマブまたはIPH4102である。

10

【0409】

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、A2aRの阻害剤である。いくつかの実施形態では、A2aRの阻害剤は、CPI-444である。

【0410】

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、TGF-ベータの阻害剤である。いくつかの実施形態では、TGF-ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはM7824である。

【0411】

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、PI3K-ガンマの阻害剤である。いくつかの実施形態では、PI3K-ガンマの阻害剤は、IPI-549である。

20

【0412】

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、CD47の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD47の阻害剤は、Hu5F9-G4またはTTI-621である。

【0413】

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、CD70の阻害剤である。いくつかの実施形態では、CD70の阻害剤は、クサツズマブまたはBMS-936561である。

30

【0414】

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、TIM3抗体の阻害剤は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0415】

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、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。

【0416】

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と結合する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1と結合して内部移行する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、US2018/0179201、US2018/0179197、US2018/0179179、US2018/0179202、US2018/0177784、US2018/0177870、米国第16/369,654号(2019年3月29日出願)、及び米国第62/688,164号(2019年5月11日出願)にあるもの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り、それらの各々は、参照によりその全体において本明細書に組み込まれる。

40

50

【0417】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、OX40、CD27、CD28、GITR、ICOS、CD40、TLR7/8、及びCD137（4-1BBとしても知られている）のアゴニストである。

【0418】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、GITRのアゴニストである。いくつかの実施形態では、GITRのアゴニストは、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、MEDI1873、またはMEDI6469である。

【0419】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、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、OX40のアゴニストは、INCAGN01949、MEDI0562（タボリマブ）、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、BMS-986178、または9B12である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

【0420】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD40のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD40のアゴニストは、CP-870893、ADC-1013、CDX-1140、SEA-CD40、RO7009789、JNJ-64457107、APX-005M、またはChilob 7/4である。

【0421】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ICOSのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ICOSのアゴニストは、GSK-3359609、JTX-2011、またはMEDI-570である。

【0422】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD28のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD28のアゴニストは、セラリズマブである。

【0423】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、CD27のアゴニストである。いくつかの実施形態では、CD27のアゴニストは、バリルマブである。

【0424】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、TLR7/8のアゴニストである。いくつかの実施形態では、TLR7/8のアゴニストは、MEDI9197である。

【0425】

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。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-1及びPD-L1と結合する。いくつかの実施形態では、PD-1及びPD-L1と結合する二重特異性抗体は、MCLA-136である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCTLA-4と結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1及びCTLA-4と結合する二重特異性抗体は、AK104である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、PD-L1及びCD137と結合する。いくつかの実施形態では、PD-L1及びCD137と結合する二重特異性抗体は、MCLA-145である。

【0426】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、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、NL

10

20

30

40

50

G 9 1 9、B M S－9 8 6 2 0 5、P F－0 6 8 4 0 0 0 3、I O M 2 9 8 3、R G－7 0 0 9 9、及び L Y 3 3 8 1 9 6 が挙げられる。

【0 4 2 7】

全体を通して提供されるように、追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のまたは連続的な剤形において本化合物と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別々の剤形として同時にまたは順次に投与され得る。

【0 4 2 8】

II. がん治療

がん細胞成長及び生存は、複数の生物学的経路の機能障害によって影響を受け得る。したがって、酵素阻害剤、シグナル伝達阻害剤、クロマチンダイナミクスの阻害剤、または免疫応答の調節剤などの異なるメカニズムの阻害剤を組み合わせ、そのような状態を治療することは有用であり得る。2つ以上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2つ以上の生物学的分子）を標的とすることは、細胞集団において生じる薬物抵抗の可能性を低減するか、または治療の毒性を低減し得る。

【0 4 2 9】

本開示の化合物は、がんなどの疾患、感染症、及び本明細書に記載される他の疾患または障害の治療のために、1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用され得る。併用療法で治療可能な疾患及び適応症の例には、本明細書に記載されているものが挙げられる。がんの例には、固形腫瘍、及び液体腫瘍、血液癌などの非固形腫瘍が挙げられる。感染症の例には、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの治療のための以下のキナーゼのうちの1つ以上の阻害剤と組み合わせることができる：A k t 1、A k t 2、A k t 3、B C L 2、C D K、T G F－β R、P K A、P K G、P K C、C a M－キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、M E K K、E R K、M A P K、m T O R、E G F R、H E R 2、H E R 3、H E R 4、I N S－R、I D H 2、I G F－1 R、I R－R、P D G F α R、P D G F β R、P I 3 K（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、C S F 1 R、K I T、F L K－I I、K D R／F L K－1、F L K－4、f l t－1、F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、F G F R 4、c－M e t、P A R P、R o n、S e a、T R K A、T R K B、T R K C、T A Mキナーゼ（A x l、M e r、T y r o 3）、F L T 3、V E G F R／F l t 2、F l t 4、E p h A 1、E p h A 2、E p h A 3、E p h B 2、E p h B 4、T i e 2、S r c、F y n、L c k、F g r、B t k、F a k、S Y K、F R K、J A K、A B L、A L K、及びB－R a f。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんまたは感染症の治療のために、以下の阻害剤のうちの1つ以上と組み合わせられ得る。がん及び感染症の治療のために本開示の化合物と組み合わせられ得る阻害剤の非限定的な例には、F G F R阻害剤（F G F R 1、F G F R 2、F G F R 3、またはF G F R 4、例えば、ペミガチニブ（I N C Y 5 4 8 2 8）、I N C B 6 2 0 7 9）、E G F R阻害剤（E r B－1またはH E R－1としても知られている；例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、V E G F R阻害剤もしくは経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、z i v－アフリベルセプト）、P A R P阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、またはニラパリブ）、J A K阻害剤（J A K 1及び／またはJ A K 2、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、イタシチニブ（I N C B 3 9 1 1 0））、I D O阻害剤（例えば、エパカドスタット、N L G 9 1 9、またはB M S－9 8 6 2 0 5、M K 7 1 6 2）、L S D 1阻害剤（例えば、I N C B 5 9 8 7 2及びI N C B 6 0 0 0 3）T D O阻害剤、P I 3 K－デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（I N C B 5 0 4 6 5）及びI N C B 5 0 7 9 7）、P I 3 K－ガンマ選択的阻害剤などのP I 3 K－ガンマ阻害剤、P i m阻害剤（例えば、I N C B 5 3 9 1 4）、C S F 1 R阻害剤、T A M受容体チロシンキナーゼ（T y r o 3、A x l、及びM e r）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、A 2 a／A 2 b

10

20

30

40

50

受容体アンタゴニスト)、HPK1阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤(例えば、CCR2またはCCR5阻害剤)、SHP1/2ホスファターゼ阻害剤、HDAC8阻害剤などのヒストンデアセチラーゼ阻害剤(HDAC)、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び余剰末端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)、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【0430】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、PI3Kδ阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK1またはJAK2阻害剤(例えば、バリシチニブまたはルキシロチニブ)と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK1阻害剤と共に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、JAK2に対するよりも選択的であるJAK1阻害剤と共に投与される。

【0431】

併用療法で使用するための抗体の例には、トラスツズマブ(例えば、抗HER2)、ラニビズマブ(例えば、抗VEGF-A)、ペバシズマブ(商品名アバスチン、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に対する抗体が含まれるがこれらに限定されない。

【0432】

以下の薬剤のうちの1つ以上が、本開示の化合物と併用されてもよく、非限定的なリストとして提示される:細胞増殖抑制剤、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(camp to star)、エポチロン、5-フルオロウラシル、メトトレキサート、シクロホスファミド、SCH 66336、R115777、L778,123、BMS 214662、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、クロルメチン、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(tri ethy len eth i o phosph o ram i ne)、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、フルダラビンホスフェート、ロイコピリン、ELOXATIN(商標)(オキサリプラチン)、ペントスタチン、ビンデシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、L-アスパラギナーゼ、テニポシド17、アルファ、-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、メゲストロール酢酸塩、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、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、メドロキシプロゲステロン酢酸塩、ロイプロリド、フルタミド、ゴセレリン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、ナベルピン、アナストロゾール、レトラゾール(let raz o le)、レロキサフィン(re lo xa fi ne)、ドロロキサフィン(dro lo xa fi ne)、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)、ZEVALLIN(商標)(イブリツモマブチウキセタン)、TRISENOX(商標)(ヒ素トリオキシド)、XELODA(商標)(カペシタビン)、ポルフィマー、ERBITUX(商標)(セツキシマブ)、レロゾール、イホスフォミド(i fos fo mi de)、C225(セツキシマブ)、キャンパス(アレムツズマブ)、アフィジコロン(aphi di co lon)、リツキサン、テザシタビン、Sml1、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。

【0433】

本開示の化合物は、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

10

20

30

40

50

、免疫療法、または外科手術によって、がんを治療する他の方法と組み合わせてさらに使用することができる。免疫療法の例には、サイトカイン治療（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、二重特異性抗体または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子T細胞移入、Toll受容体アゴニスト、RIG-I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、PI3Kδ阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。

【0434】

化合物は、化学療法剤などの1つ以上の抗がん剤と組み合わせて投与され得る。化学療法剤の例には、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、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静脈内用ブスルファン、経口用ブスルファン、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、ダサチニブ、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ックス、デキシラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロンプロピオネート、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、エトポシドリン酸塩、エトポシド、エキセメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロキシウリジン、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ミシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イフォスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシル酸塩、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、メゲストロール酢酸塩、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、ミトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオン酸塩、ネララビン、ノフェツモマブ、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、ペガスパルガーゼ、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、ビボプロマン、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、ルキシロチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スニチニブマレイン酸塩、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、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロン酸塩のうちのいずれかが挙げられる。

【0435】

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、レブリミド、及びDNA損傷剤、例えば、メルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどが挙げられる。

【0436】

例となるステロイドには、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含まれる。

【0437】

例となるBcr-Abl阻害剤には、イマチニブメシル酸塩（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含まれる。他の例となる好適なBcr-Abl阻害剤には、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含まれる。

【0438】

例となる好適なFLT-3阻害剤には、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファ

10

20

30

40

50

ニブ、スニチニブ、スニチニブ、マレイン酸、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンツチニブ、P L X 3 3 9 7 及び A S P 2 2 1 5、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。他の例となる好適な F l t e e 3 阻害剤には、W O 0 3 / 0 3 7 3 4 7、W O 0 3 / 0 9 9 7 7 1、及び W O 0 4 / 0 4 6 1 2 0 に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0439】

例となる好適な R A F 阻害剤には、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含まれる。他の例となる好適な R A F 阻害剤には、W O 0 0 / 0 9 4 9 5 及び W O 0 5 / 0 2 8 4 4 4 に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

10

【0440】

例となる好適な F A K 阻害剤には、V S - 4 7 1 8、V S - 5 0 9 5、V S - 6 0 6 2、V S - 6 0 6 3、B I 8 5 3 5 2 0、及び G S K 2 2 5 6 0 9 8、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。他の例となる好適な F A K 阻害剤には、W O 0 4 / 0 8 0 9 8 0、W O 0 4 / 0 5 6 7 8 6、W O 0 3 / 0 2 4 9 6 7、W O 0 1 / 0 6 4 6 5 5、W O 0 0 / 0 5 3 5 9 5、及び W O 0 1 / 0 1 4 4 0 2 に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【0441】

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のある患者を処置するために、イマチニブを含めた1つまたは複数の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用することができる。

20

【0442】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの治療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、その毒性作用を悪化させることなく、化学療法剤単独に対する応答と比較して治療応答を改善し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に提供される化学療法薬と組み合わせて使用することができる。例えば、多発性骨髄腫の治療に使用される追加の薬学的薬剤には、メルファラン、メルファラン+プレドニゾン [MP]、ドキシソルピシン、デキサメタゾン、及びベルケイド（ボルテゾミブ）が含まれ得るがこれらに限定されない。多発性骨髄腫の治療に使用されるさらなる追加の薬剤には、B c r - A b l、F l t e e 3、R A F 及び F A K キナーゼ阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、その薬剤は、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（MEL）、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）またはボマリドミド（POM）である。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は、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与され、ここで、デキサメタゾンは、連続的ではなく断続的に投与される。

30

【0443】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、J A K または P I 3 K δ の阻害剤と組み合わせて使用することができる。薬剤は、単一のまたは連続的な剤形において本化合物と組み合わせられ得るか、または薬剤は、別々の剤形として同時にまた逐次的に投与され得る。

40

【0444】

他の抗がん剤（複数可）には、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、C T L A - 4（例えば、イピリムマブ）、4 - 1 B B（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）などの共刺激分子に対する抗体、P D - 1 及び P D - L 1 に対する抗体、またはサイトカイン（I L - 1 0、T G F - β など）に対する抗体が含まれる。がん、またはウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症などの感染症の治療のために、本開示の化合物と組み合わせられ得る P D - 1 及び / または P D - L 1 に対する抗体の例には、ニボルマブ、ペムブ

50

ロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、AB122、AMP-224、JTX-4014、BGB-108、BCD-100、BAT1306、LZM009、AK105、HLX10、TSR-042、チスレリズマブ、BMS-935559、MEDI4736、FAZ053、KN035、CS1001、SHR-1316、CBT-502、A167、STI-A101、CK-301、BGB-A333、MSB-2311、HLX20、LY3300054、MCLA-136、及びSHR-1210が挙げられるが、これらに限定されない。

【0445】

本開示の化合物は、1つ以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療用抗体と組み合わせてさらに使用され得る。

10

【0446】

式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を、がん性細胞、精製された腫瘍抗原(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、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞などの別の免疫原性剤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には、gp100のペプチド、MAGE抗原、Trp-2、MARTI、及び/またはチロシナーゼ、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などの黒色腫抗原のペプチドが挙げられる。

20

【0447】

式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。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)などのヒトのがんに関係するウイルスからのタンパク質を含む。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することができる。いくつかの実施形態では、式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩を、樹状細胞免疫と組み合わせて、強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

30

【0448】

本開示の化合物は、FeアルファまたはFeガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせて使用することもできる。

【0449】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の化合物と他の治療剤との組み合わせは、骨髄移植または幹細胞移植の前、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、造血由来の様々な腫瘍の治療のために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

40

【0450】

式(I)もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに記載され本明細書に記載される化合物、またはその塩は、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例には、現在有効なワクチンがない病原体、または従来のワクチンが完全に有効ではない病原体が含まれる。これらには、これらに限定されないが、HIV、肝炎(A、B、及びC型)、インフルエンザ、ヘルペス

50

、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、*Staphylococcus aureus*、*Pseudomonas Aeruginosa*が含まれる。

【0451】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスには、これらに限定されないが、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、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、マンブスウイルス、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、伝染性ウイルス、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性脳炎ウイルスが含まれる。

【0452】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌には、これらに限定されないが、*chlamydia*、*rickettsial*細菌、*mycobacteria*、*staphylococci*、*streptococci*、*pneumococci*、*meningococci*及び*conococci*、*klebsiella*、*proteus*、*serratia*、*pseudomonas*、*legionella*、*diphtheria*、*salmonella*、*bacilli*、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が含まれる。

【0453】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌には、これらに限定されないが、*Candida* (*albicans*、*krusei*、*glabrata*、*tropicalis*など)、*Cryptococcus neoformans*、*Aspergillus* (*fumigatus*、*niger*など)、Genus *Mucorales* (*mucor*、*absidia*、*rhizopus*)、*Sporothrix schenckii*、*Blastomyces dermatitidis*、*Paracoccidioides brasiliensis*、*Coccidioides immitis*、及び*Histoplasma capsulatum*が含まれる。

【0454】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫には、これらに限定されないが、*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 gondi*、及び*Nippostrongylus brasiliensis*が含まれる。

【0455】

2つ以上の薬学的剤が患者に投与される場合、それらは同時に、別々に、逐次的に、または組み合わせて（例えば、3つ以上の薬剤の場合）投与され得る。

【0456】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に既知である。加えて、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、“Physicians’ Desk Reference” (PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ) に記載されており、その開示は、その全体が記載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。

【0457】

薬学的製剤及び剤形

製剤として用いられる場合、本開示の化合物は、薬学的組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬学的分野でよく知られている手法で調製され得、局所的または全身的な治療が望まれるかどうかに応じて、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与され得る。投与は、局所（経皮、表皮、眼内、ならびに経鼻、経膈及び直腸送達を含む粘膜へのものを含む）、肺（例えば、ネブライザーによるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入または気送によるもの；気管内または経鼻）、経口、または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは点滴；または頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内の投与が含まれる。非経口投与は、単回ボーラス投与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。局所的投与のための薬学的組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体、及び粉末を含んでもよい。従来の薬学的担体、水性、粉末または油性の基材、増粘剤などが必要であり得るか、または所望とされ得る。

【0458】

本開示はまた、活性成分として、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の薬学的に許容可能な担体（賦形剤）と組み合わせて含有する薬学的組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本開示の組成物の製造において、活性成分は典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または、例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば、10重量%までの活性化合物を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射用溶液、及び無菌包装粉末の形態であり得る。

【0459】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉碎して適切な粒径をもたらすことができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは、200メッシュ未満の粒径に粉碎できる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中で実質的に均一な分布、例えば、約40メッシュを提供するように粉碎することによって、調整することができる。

【0460】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の種類の製剤に好適な粒径を得るために、湿式粉碎などの既知の粉碎手順を使用して粉碎され得る。本開示の化合物の細分化された（ナノ粒子状の）調製物は、当該技術分野で知られているプロセスによって調製され得る。例えば、国際出願第WO2002/000196号を参照されたい。

【0461】

好適な賦形剤の例には、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、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、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含まれる。製剤は、追加として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油等の滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル等の保存剤；甘味剤；ならびに風味剤を含むことができる。本開示の組成物は、当該技術分野で知られている手順を採用することによって、患者への投与後に活性成分の迅速、持続または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0462】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投薬量は、約5～約1000mg（1g）、より通常は約100～約500mgの活性成分を含有する。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬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と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の

活性物質を含有する。

【0463】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約5～約50mgの活性成分を含有する。当業者は、これが、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50mgの活性成分を含有する組成物を具体化することを理解する。

【0464】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約50～約500mgの活性成分を含有する。当業者は、これが、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500mgの活性成分を含有する組成物を具体化することを理解する。

10

【0465】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約500～約1000mgの活性成分を含有する。当業者は、これが、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1000mgの活性成分を含有する組成物を具体化することを理解する。

【0466】

本開示の方法及び使用において、本明細書に記載の化合物の同様の投薬量が使用され得る。

20

【0467】

活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に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、処置対象となる病態、選定された投与経路、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等を含めた関連性のある状況に応じて、医師により決定されることが理解されよう。

【0468】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主活性成分は、本開示の化合物の均質な混合物を含有する固体事前製剤組成物を形成するために薬学的賦形剤と混合される。これらの事前製剤組成物を均質なものとして言及する場合、組成物が錠剤、丸剤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化され得るように、活性成分は典型的には、組成物全体にわたって均一に分散される。次いでこの固体事前製剤は、例えば、約0.1～約1000mgの本開示の活性成分を含有する上述の種類の単位剤形に細分化される。

30

【0469】

本開示の錠剤または丸剤は、長期の作用という利点をもたらす剤形を提供するために、コーティングされ得るか、またはそうでなければ混和 (compounded) され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量 (inner dosage) 及び外側投薬量 (outer dosage) 構成成分を含むことができ、後者が前者を覆う外被の形態にある。2つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる、腸溶性層によって分離することができる。そのような腸溶性層またはコーティングのために様々な物質が使用され得、そのような物質には、多数のポリマー酸及びポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような物質との混合物が含まれる。

40

【0470】

本開示の化合物及び組成物が経口投与のためにまたは注射によって組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適には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を有する味付けされたエマルション、ならびにエリキシル及び同様の薬学的ビヒクルが含まれる。

【0471】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれ

50

らの混合物中の液剤及び懸濁剤、ならびに粉末を含む。液体組成物または固体組成物には、上に記載されるような好適な薬学的に許容される賦形剤が含まれ得る。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。噴霧される溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスを、顔面マスク、栓塞子、もしくは間欠陽圧呼吸器に装着することができる。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鼻腔に投与され得る。

【0472】

局所製剤は、1つまたは複数の従来の担体を含み得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、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、白色ワセリン等から選択される1つまたは複数の疎水性担体を含むことができる。クリームは、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リン酸塩、PEG-グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールと組み合わせた水に基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロース等といった他の構成成分と好適に組み合わせて用いて製剤化することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は、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%の本開示の化合物を含む。局所製剤は、好適には、選択された適応症、例えば、乾癬または他の皮膚状態の治療のための指示書と任意に関連づけられた、例えば、100gのチューブ内に包装され得る。

【0473】

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、予防または治療等の投与の目的、患者の状態、投与の方法等に応じて変動するであろう。治療用途では、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停止させるのに十分な量で既に疾患に苦しんでいる患者に投与され得る。有効用量は、治療される疾患の状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般的な健康状態等の因子に基づいて担当の臨床医の判断に依存する。

【0474】

患者に投与される組成物は、上記の薬学的組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌され得るかまたは無菌濾過され得る。水溶液は、そのまま使用するために包装または凍結乾燥され得るが、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わされる。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、または安定化剤の特定の使用は、薬学的塩の形成をもたらすことが理解される。

【0475】

本開示の化合物の治療投薬量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与手法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に応じて変化し得る。薬学的組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多数の要因に応じて変化し得る。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合は約0.1~約10%w/vの化合物を含む生理的緩衝水溶液で提供され得る。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、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の配合、ならびにその投与経路等の変数に依存する可能性がある。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外挿することができる。

【0476】

本開示の組成物は、化学療法薬、ステロイド、抗炎症化合物、または免疫抑制剤等の1つまたは複数の追加の医薬品をさらに含むことができ、それらの例が本明細書に列挙される。

【0477】

標識化合物及びアッセイ法

本開示の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含めた組織試料中で S T I N G を位置特定して、それを定量化するため、及び S T I N G 活性化剤を特定するために、画像化技法のみならず、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有用であろう本開示の標識化合物（放射標識、蛍光標識など）に関する。本開示の化合物の原子のうちの1つ以上の置換もまた、差異化された A D M E（吸着、分布、代謝、及び排泄）を生み出す上で有用であり得る。したがって、本開示は、かかる標識または置換化合物を含む S T I N G アッセイを含む。

【0478】

本開示は、本開示の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体的」または「放射性標識」化合物は、1つ以上の原子が、自然界で通常見られる（すなわち、天然発生型）原子量または質量数とは異なる原子量または質量数を有する原子によって置き換えられるか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には、 ^2H （重水素として D とともに記される）、 ^3H （トリチウムとして T とともに記される）、 ^{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 が含まれるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物中の1つ以上の水素原子は、重水素原子によって置き換えられ得る（例えば、式（I）の C_{1-6} アルキル基の1つ以上の水素原子は、 $-\text{CD}_3$ が $-\text{CH}_3$ に置換されるように重水素原子で任意に置き換えられ得る）。いくつかの実施形態では、式（I）のアルキル基は、重水素化され（per deuterated）得る。

【0479】

本明細書に揭示される化合物の1個以上の構成原子は、天然または非天然の存在量で、原子の同位体で置き換えられていてもよく、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。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、1～2、1～3、1～4、1～5、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、化合物中のすべての水素原子は、重水素原子によって置き換えられ得るか、または置換され得る。

【0480】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような「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「 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル-」、「アルキレン」、「アルケニレン」、及び「アルキニレン」連結基の炭素原子と結合した1、2、3、4、5、6、7、または8個の水素原子は、重水素原子によって任意に置き換えられている。

【0481】

同位体を有機化合物に含めるための合成方法は、当該技術分野で知られている（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)。同位体標識された化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究において使用することができる。

【0482】

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利益、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し得、したがって、いくつかの場合によっては、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つ以上の代謝部位での置換は、治療利益のうちの1つ以上をもたらし得る。

【0483】

当該放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、インビトロSTING標識及び競合アッセイの場合、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S を組み込む化合物が有用であり得る。放射性画像化用途の場合、 ^{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

【0484】

「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも1つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解される。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。

【0485】

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、当該技術分野で周知であり、当業者であれば、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。

20

【0486】

本開示の標識化合物をスクリーニングアッセイで用いて、化合物を特定／評価することができる。例えば、新たに合成されたか、または特定された、標識されている化合物（すなわち、試験化合物）は、STINGと接触させたときのその濃度変動を、標識の追跡によりモニターすることによって、活性STINGと結合するその能力について評価することができる。例えば、試験化合物（標識）は、STINGと結合することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減するその能力について評価することができる。したがって、STINGとの結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関がある。逆に、他のいくつか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、標識された標準化合物の濃度がモニターされ、これにより試験化合物の相対的結合親和性が確認される。

30

【0487】

キット

本開示はまた、例えば、STING関連疾患または障害（例えば、がん、炎症性疾患、心血管疾患、または神経変性疾患など）の治療または予防に有用な薬学的キットを含み、これは、治療有効量の本開示の化合物を含む薬学的組成物を含む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、所望である場合、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器などの様々な従来の医薬キット構成要素のうちの1つ以上をさらに含み得る。挿入物または標識のいずれかとして、投与される構成成分の量、投与のガイドライン、及び／または構成成分を混合するためのガイドラインを示す指示書もまた、キットに含めることができる。

40

【0488】

本発明を特定の実施例を用いてより詳細に説明する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されるものではない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

【実施例】

【0489】

50

調製した化合物の一部の予備 LC-MS 精製は、Waters の質量指向分留システムで行った。これらのシステムの動作に関する基本的な設備の設定、プロトコル、及び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. Combi. 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. Combi. Chem., 5, 670 (2003) ; 及び “Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Combi. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照されたい）。分離された化合物は典型的には、以下の条件下で純度分析のための分析用液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) に供した：装置；Agilent 1100 シリーズ、LC/MSD、カラム：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm、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；2.0 mL/分の流速で 3 分間で 2% から 80% への B の勾配。

【0490】

調製した化合物の一部はまた、実施例に示されるように、MS 検出器を有する逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) またはフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) によって分取規模で分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) のカラム条件は以下の通りである：

pH=2 精製：移動相 A：水中 0.1% TFA (トリフルオロ酢酸) 及び移動相 B：アセトニトリルで溶離する、Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm、30×100 mm または Waters XBridge (商標) C₁₈ 5 µm、30×100 mm カラム；流速は 60 mL/分であり、分離勾配は文献に記載されているように化合物特定法最適化プロトコルを使用してそれぞれの化合物について最適化した（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）。

pH=10 精製：移動相 A：水中 0.1% NH₄OH 及び移動相 B：アセトニトリルで溶離する、Waters XBridge (商標) C₁₈ 5 µm、30×100 mm カラム；流速は 60 mL/分であり、分離勾配は文献に記載されているように化合物特定法最適化プロトコルを使用してそれぞれの化合物について最適化した（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）。

【0491】

実施例 1. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

10

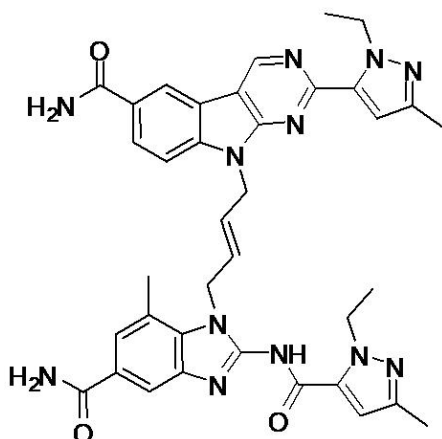
20

30

40

50

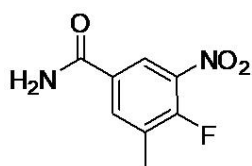
【化 26】



10

ステップ1：4-フルオロ-3-メチル-5-ニトロベンズアミド

【化 27】



20

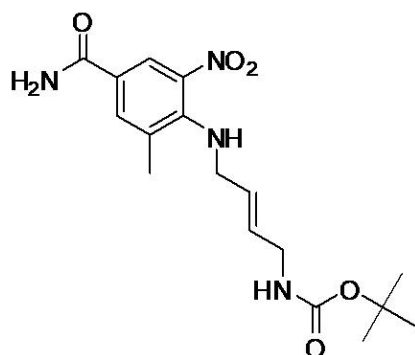
0℃で、硝酸（2.51ml、39.2mmol）及び硫酸（2.173ml、40.8mmol）の混合物を、硫酸（13.97ml、262mmol）中4-フルオロ-3-メチルベンズアミド（4.46g、29.1mmol）の溶液に10分かけて滴下で添加した。混合物を、室温にゆっくり温めながら1.5時間攪拌した。混合物を氷水（50mL）にゆっくり注ぎ入れ、沈殿した固体を濾過し、次いで水（50mL）で洗浄した。得られた固体残留物を乾燥させて、所望の生成物を白色の固体として得た。 $C_8H_8FN_2O_3$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 199.04$ ；測定値199.2

【0492】

ステップ2：(E)-tert-ブチル4-(4-カルバモイル-2-メチル-6-ニトロフェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメート

30

【化 28】



40

乾燥DMSO（2.019ml）中4-フルオロ-3-メチル-5-ニトロベンズアミド（0.400g、2.019mmol）及びtert-ブチル(E)-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)カルバメート（0.376g、2.019mmol）の溶液（Ark Pharm、カタログ番号AK308564）に、 K_2CO_3 （0.614g、4.44mmol）を添加した。得られた黄色の溶液を室温で1時間攪拌した。反応混合物を、水（15mL）により滴下で希釈した。沈殿した固体を濾過し、次いで水（10mL）で洗浄した。得られた固体残留物を乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として得た。 $C_{17}H_{24}N_4NaO_5$ (M+Na)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 38$

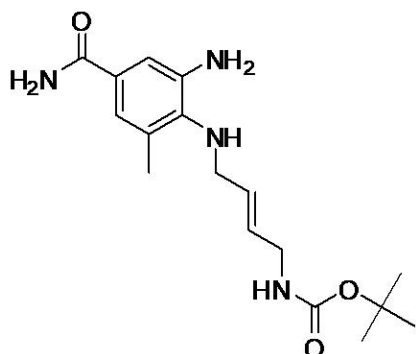
50

7. 2 ; 測定値 387. 2。

【0493】

ステップ3：(E)-tert-ブチル4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-メチルフェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメート

【化29】



10

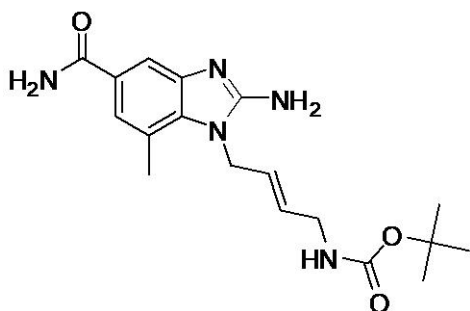
ジオキサン(1509 μ l)及び水(503 μ l)中tert-ブチル(E)-(4-(4-カルバモイル-2-メチル-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバメート(220mg、0.604mmol)の溶液に、0℃で塩化アンモニウム(226mg、4.23mmol)及び亜鉛(276mg、4.23mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌し、その後、それをCelite(登録商標)ベッドを通して濾過した。濾液をDCMと水とに分配した。有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物を得た。C₁₇H₂₆N₄NaO₃(M+Na)⁺について計算されたLC-MS:m/z=357. 2; 測定値357. 3。

20

【0494】

ステップ4：(E)-tert-ブチル4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニルカルバメート

【化30】



30

MeOH(2.000ml)中tert-ブチル(E)-(4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-メチルフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバメート(0.201g、0.60mmol)の溶液に、臭化シアン(0.047ml、0.900mmol)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を、濾過する前にMgSO₄で乾燥させた。濾液を濃縮し、DCM中0~8%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₈H₂₆N₅O₃(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=360. 2; 測定値360. 3。

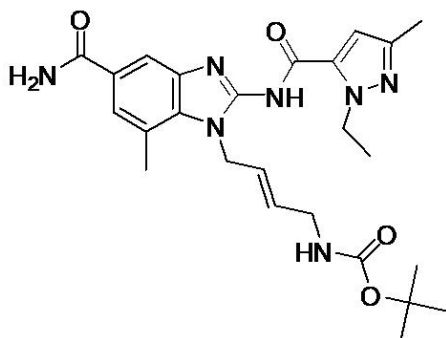
40

【0495】

ステップ5：(E)-tert-ブチル4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニルカルバメート

50

【化 3 1】



10

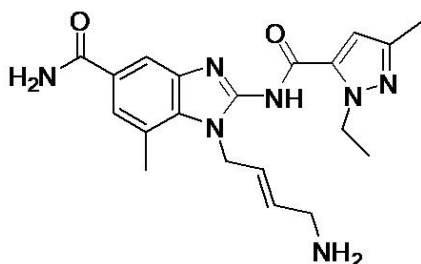
DMF (2000 μ l) 中 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (Combi-Blocks、カタログ番号 QB-0979: 93 mg、0.60 mmol)、tert-ブチル (E)-(4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)カルバメート (216 mg、0.600 mmol)、2-(3H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-イル)-1,1,3,3-テトラメチルイソウロニウムヘキサフルオロホスフェート (V) (274 mg、0.720 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (209 μ l、1.200 mmol) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。次いで、混合物を DCM 及び水で希釈し、層を分離した。水層を DCM でさらに抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物を DCM 中 0~8% の MeOH で溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。 $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_7\text{O}_4$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 496.3; 測定値 496.3。

20

【0496】

ステップ 6: (E)-1-(4-アミノブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化 3 2】



30

DCM (2.0 mL) 中 tert-ブチル (E)-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)カルバメート (180.0 mg、0.363 mmol) の溶液に、TFA (0.2 mL) を添加した。得られた溶液を、室温で 0.5 時間攪拌した。反応混合物を NaHCO_3 水溶液によってクエンチし、次いで DCM で抽出した。有機相を合わせて、 MgSO_4 で乾燥させて、濾過した。濾液を濃縮して、さらに精製することなく、次のステップで直接使用した。特徴付けの目的で、粗物質を分取 HPLC (pH=2、水+TFA) によって精製して、所望の化合物をその TFA 塩として得た。 $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{N}_7\text{O}_2$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 396.2; 測定値 396.3。¹H NMR (400 MHz DMSO) δ 12.91 (s 1H) 7.87 (m 2H) 7.69 (br s 2H) 7.57 (s 1H) 7.30 (s 1H) 6.64 (s 1H) 6.10 (dt J=16.04

40

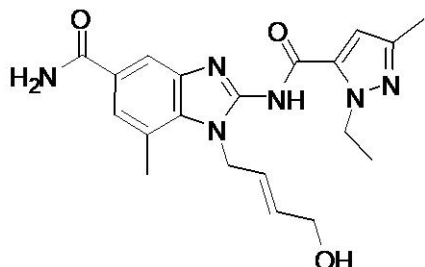
50

. 8 Hz 1H) 5.33 (dt J=16.0 6.4 Hz 1H) 5.06 (brs 2H) 4.59 (q J=6.8 Hz 2H) 3.42 (dt J=6.4 Hz 4.8 Hz 2H) 2.63 (s 3H) 2.16 (s 3H) 1.34 (t J=6.8 Hz 3H)。

【0497】

ステップ7: (E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-ヒドロキシブト-2-エニル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化33】



10

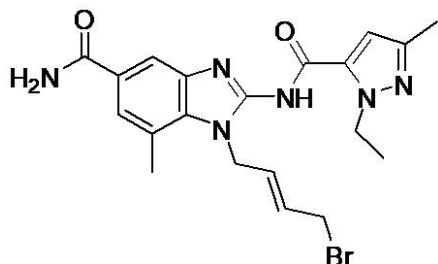
水(228 μl)中(E)-1-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(180.0 mg、0.455 mmol)及びKBr(108 mg、0.910 mmol)の混合物に、亜硝酸ナトリウム(62.8 mg、0.910 mmol)を添加した。混合物を70℃で2時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を、濾過する前にMgSO₄で乾燥させた。濾液を濃縮して、所望の生成物を得た。C₂₀H₂₅N₆O₃(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=397.2;測定値397.2。

20

【0498】

ステップ8: (E)-1-(4-ブロモブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

【化34】



30

THF(2.0 mL)中(E)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-ヒドロキシブト-2-エニル)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(180.0 mg、0.455 mmol)の溶液に、PBr₃(86 μl、0.910 mmol)を滴下で添加した。得られた溶液を室温で10時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃水溶液によってクエンチし、次いでDCMで抽出した。有機相を合わせて、MgSO₄で乾燥させ、次いで濾過した。粗残留物をDCM中0~10%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₂₀H₂₄BrN₆O₂(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=459.1、461.1;測定値459.1、461.1。

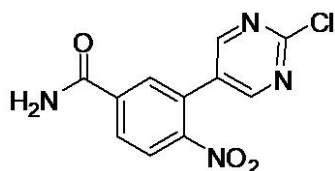
40

【0499】

ステップ9: 3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-4-ニトロベンズアミド

50

【化35】

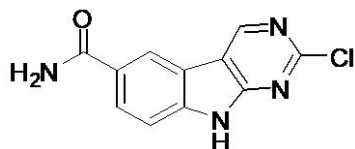


ジオキサン（2 mL）及び水（0.4 mL）中3-ブロモ-4-ニトロベンズアミド（Matrix Scientific、カタログ番号184225：600.0 mg、2.449 mmol）、（2-クロロピリミジン-5-イル）ボロン酸（Combi-Blocks、カタログ番号BB-5457：388 mg、2.449 mmol）、及び炭酸ナトリウム（519 mg、4.90 mmol）の溶液に、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（120 mg、0.147 mmol）を添加した。バイアルを窒素でフラッシュして、反応物を100℃で1時間攪拌した。反応混合物をNH₄OH水溶液によってクエンチし、次いでDCMで抽出した。有機相を合わせて、MgSO₄で乾燥させ、次いで濾過した。粗残留物をDCM中0～8%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₁H₈ClN₄O₃（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 279.0；測定値279.0。

【0500】

ステップ10：2-クロロ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化36】

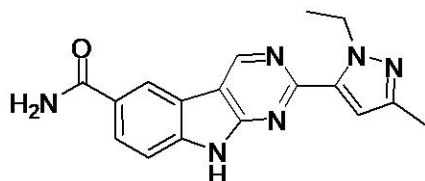


3-（2-クロロピリミジン-5-イル）-4-ニトロベンズアミド（320.0 mg、1.148 mmol）及び1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（572 mg、1.435 mmol）の混合物を、1,2-ジクロロベンゼン（3828 µl）に溶解した。160℃で1時間加熱する前に、バイアルを窒素でフラッシュした。真空下で溶媒を除去した後、反応混合物をDCM及び水で抽出した。有機相を合わせて、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。粗残留物をDCM中0～8%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₁H₈ClN₄O（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 247.0；測定値247.0。

【0501】

ステップ11：2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化37】



ジオキサン（676 µl）及び水（135 µl）中2-クロロ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド（60.0 mg、0.243 mmol）、1-エチル-3-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 (Enamine、カタログ番号 EN300-207291:57.4 mg、0.243 mmol)、及び炭酸ナトリウム (51.6 mg、0.487 mmol) の溶液に、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物 (11.92 mg、0.015 mmol) を添加した。バイアルを窒素でフラッシュして、反応物を 100℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を NH₄OH 水溶液によってクエンチし、次いで DCM で抽出した。有機相を合わせて、MgSO₄ で乾燥させ、次いで濾過した。粗残留物を DCM 中 0~8% の MeOH で溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₇H₁₇N₆O (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 321.1; 測定値 321.1。

10

【0502】

ステップ 12: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド (5.0 mg、0.016 mmol)、(E)-1-(4-ブromoブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (7.17 mg、0.016 mmol)、及び炭酸セシウム (11.19 mg、0.034 mmol) の混合物を、DMF (156 μl) 中で、50℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₃₇H₃₉N₁₂O₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 699.3; 測定値 699.3。

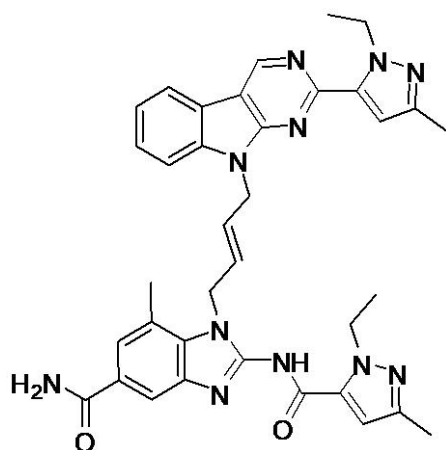
20

【0503】

実施例 2. (E)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

30

【化38】

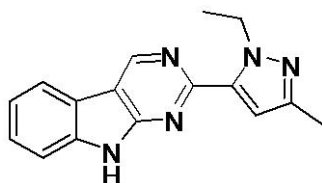


40

ステップ 1: 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール

50

【化 39】



3-ブロモ-4-ニトロベンズアミドの代わりに1-ブロモ-2-ニトロベンゼン (Aldrich、カタログ番号365424) を用いて、実施例1、ステップ9からステップ11に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₆H₁₆N₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 278.2; 測定値278.2。

【0504】

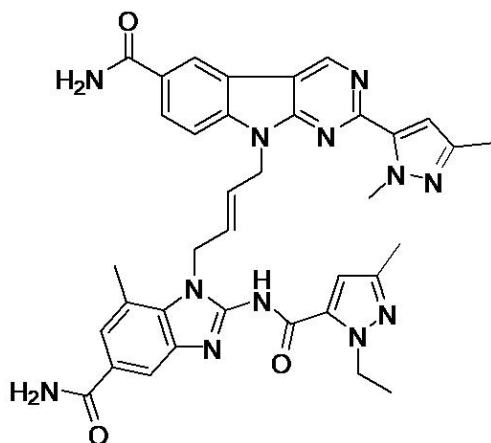
ステップ2: (E)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール (5.0 mg、0.018 mmol)、(E)-1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (8.28 mg、0.018 mmol)、及び炭酸セシウム (12.92 mg、0.040 mmol) の混合物を、DMF (60.1 μl) 中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₃₆H₃₈N₁₁O₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 656.3; 測定値656.3。

【0505】

実施例3. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化 40】



ステップ1: 2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

10

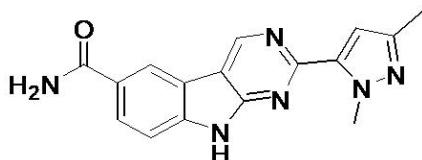
20

30

40

50

【化 4 1】



1-エチル-3-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1,3-ジメチル-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 (Combi-Blocks、カタログ番号PN-6021) を用いて、実施例1、ステップ11に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₆H₁₅N₆O (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 307.2; 測定値307.2。

【0506】

ステップ2: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (5.0 mg、0.016 mmol)、(E)-1-(4-ブロボト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (7.50 mg、0.016 mmol)、及び炭酸セシウム (11.70 mg、0.036 mmol) の混合物を、DMF (54.4 μl) 中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₃₆H₃₇N₁₂O₃ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 685.3; ; 測定値685.3。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.50 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.05 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.91 (dt, J=15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.66 (dt, J=15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.13 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.95 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.49 (q, J=7.0 Hz, 3H), 4.17 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.24 (t, J=7.0 Hz, 2H)。

【0507】

実施例4. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

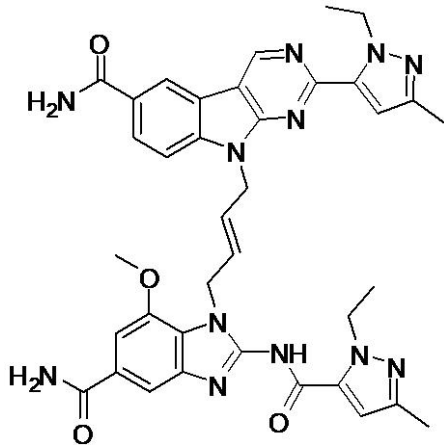
10

20

30

40

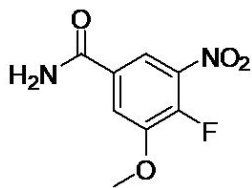
【化 4 2】



10

ステップ 1：4-フルオロ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド

【化 4 3】



20

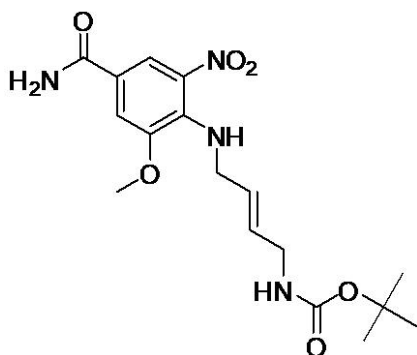
4-フルオロ-3-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル（4.0 g、17.45 mmol）を、水酸化アンモニウム（42.8 ml、1100 mmol）中で、室温で10時間攪拌した。固体を濾過し、冷水ですすいだ。得られた固体残留物を乾燥させて、所望の生成物を淡い黄色の固体として得た。 $C_8H_8FN_2O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 215.04$ ；測定値215.2

【0508】

ステップ 2：(E)-tert-ブチル 4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメート

30

【化 4 4】



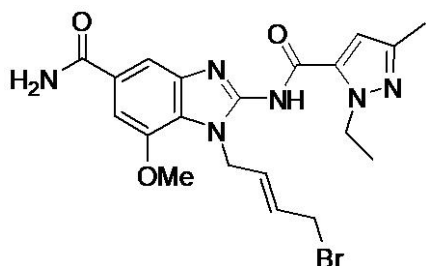
40

乾燥DMSO（2335 μ l）中4-フルオロ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド（300.0 mg、1.401 mmol）、tert-ブチル (E)-（4-アミノブト-2-エン-1-イル）カルバメート（391 mg、2.101 mmol）の溶液に、 K_2CO_3 （387 mg、2.80 mmol）を添加した。得られた溶液を70℃で12時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、次いでDCM及び水で希釈した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗残留物をシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。 $C_{17}H_{24}N_4NaO_6$ ($M+Na$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 403.2$ ；測定値403.2。

【0509】

50

ステップ3：(E)-1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド
【化45】



10

(E)-(4-(4-カルバモイル-2-メチル-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イルカルバメートの代わりに(E)-tert-ブチル4-(4-カルバモイル-2-メトキシ-6-ニトロフェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメートを用いて、実施例1、ステップ3～8に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{20}H_{24}BrN_6O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=475.1$ 、 477.1 ；測定値 475.1 、 477.1 。

【0510】

ステップ4：(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

20

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド(5.0mg、0.016mmol)、(E)-1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(7.42mg、0.016mmol)、及び炭酸セシウム(11.19mg、0.034mmol)の混合物を、DMF(52.0μl)中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{37}H_{39}N_{12}O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z=715.3$ ；測定値 715.3 。

30

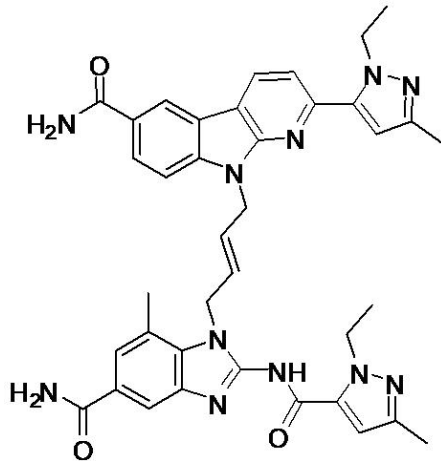
【0511】

実施例5。(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

40

50

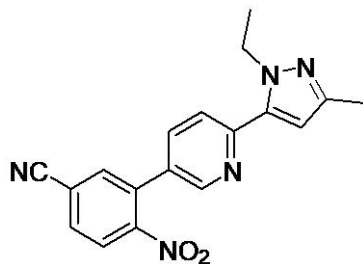
【化 4 6】



10

ステップ 1：3-（6-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-3-イル）-4-ニトロベンゾニトリル

【化 4 7】



20

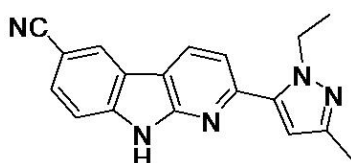
ジオキサン（587 μ l）及び水（147 μ l）中 3-ブromo-4-ニトロベンゾニトリル（J&W PharmLab、カタログ番号 05R0293：50mg、0.220mmol）と 2-クロロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン（Aldrich、カタログ番号 659843：52.8mg、0.220mmol）の脱気した溶液に、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（8.99mg、0.011mmol）及び炭酸ナトリウム（46.7mg、0.440mmol）を添加した。反応物を 100℃で 2 時間攪拌した。1-エチル-3-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（Enamine Ltd、カタログ番号 EN300-207291：52.0mg、0.220mmol）を添加した。反応混合物を 100℃までさらに 1 時間加熱した。H₂O（2mL）を反応混合物に添加し、続いて酢酸エチル（2mL x 5）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。粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。C₁₈H₁₆N₅O₂（M+H）⁺について計算された LC-MS：m/z = 334.1；測定値 334.2。

30

【0512】

ステップ 2：2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボニトリル

【化 4 8】



40

1,2-ジクロロベンゼン（1mL）中上記の粗製 3-（6-（1-エチル-3-メチ

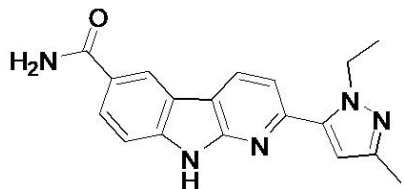
50

ル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)-4-ニトロベンゾニトリルの溶液に、d p p e (132mg、0.330mmol)を添加した。反応混合物を160℃まで3時間加熱し、次いで溶媒を真空下で除去した。粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。 $C_{18}H_{16}N_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=302.1;測定値302.1。

【0513】

ステップ3: 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

【化49】



上記の粗製2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボニトリルを、EtOH(0.8mL)及び水(0.2mL)に溶解した。Gha f f a r-P a r k i n s触媒(5mg)を添加し、得られた混合物を95℃で4時間加熱して、2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミドを主要な位置選択的異性体として得た。反応混合物をMeOHで希釈し、次いで分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{18}H_{18}N_5O$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=320.1;測定値320.2。¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ 12.13(s, 1H), 8.75(s, 1H), 8.57(d, J=8.0Hz, 1H), 8.01(dd, J=8.5, 1.6Hz, 2H), 7.97~7.93(m, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 1H), 7.52(d, J=8.5Hz, 1H), 7.37~7.15(m, 1H), 6.58(s, 1H), 4.64(q, J=7.1Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 1.37(t, J=7.1Hz, 3H)。

【0514】

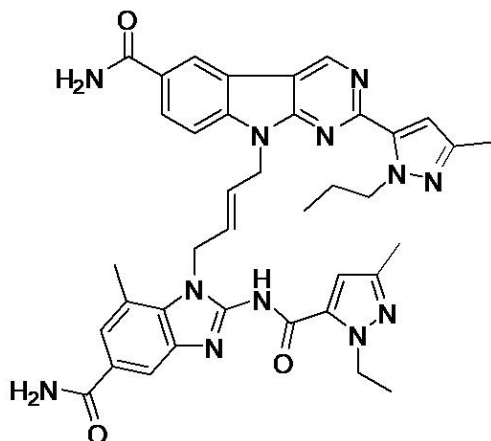
ステップ4: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド(3.5mg、0.011mmol)、(E)-1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド(5.0mg、0.011mmol)、及び炭酸セシウム(12.92mg、0.040mmol)の混合物を、DMF(60.1μL)中で、室温で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{38}H_{40}N_{11}O_3$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=698.3;測定値698.3。

【0515】

実施例6. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

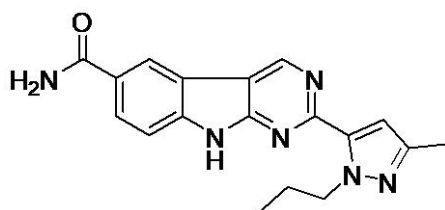
【化 5 0】



10

ステップ 1：2-（3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

【化 5 1】



20

1-エチル-3-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3-メチル-1-プロピル-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（Comb i-Block s、カタログ番号 FM-3989）を用いて、実施例 1、ステップ 11 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₈H₁₉N₆O（M+H）⁺について計算された LC-MS：m/z = 335.2；測定値 335.2。

30

【0516】

ステップ 2：（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

2-（3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド（6.68 mg、0.02 mmol）、（E）-1-（4-ブロモブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド（実施例 1、ステップ 8；9.18 mg、0.02 mmol）、及び炭酸セシウム（14.32 mg、0.044 mmol）の混合物を、DMF（0.2 mL）中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を MeOH 希釈し、分取 HPLC（pH = 2、アセトニトリル／水 + TFA）によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₃₈H₄₁N₁₂O₃（M+H）⁺について計算された LC-MS：m/z = 713.3；測定値 713.4。

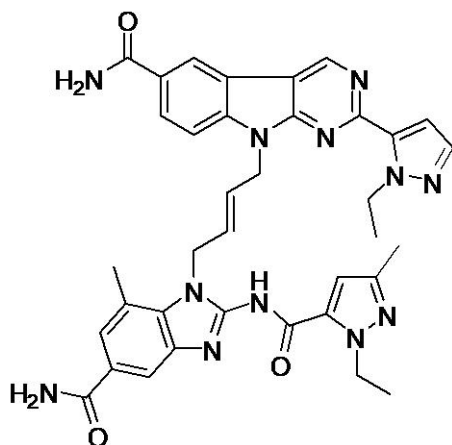
40

【0517】

実施例 7.（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル）-

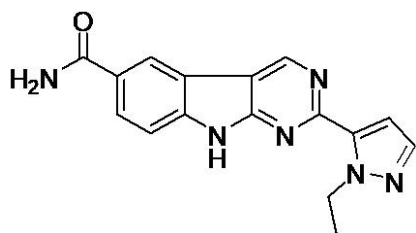
50

9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド
【化52】



10

ステップ1：2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド
【化53】



20

1-エチル-3-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1-エチル-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 (Comb i-Block s、カタログ番号PN-6476) を用いて、実施例1、ステップ11に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₆H₁₅N₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 307. 1; 測定値307. 1。

30

【0518】

ステップ2：(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド

2-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド (6. 12mg、0. 02mmol)、(E)-1-(4-ブプロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (実施例1、ステップ8: 9. 18mg、0. 02mmol)、及び炭酸セシウム (14. 32mg、0. 044mmol) の混合物を、DMF (0. 2mL) 中で、50℃で1時間撹拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、次いで、分取HPLC (pH = 2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₃₆H₃₇N₁₂O₃ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 685. 3; 測定値685. 4。

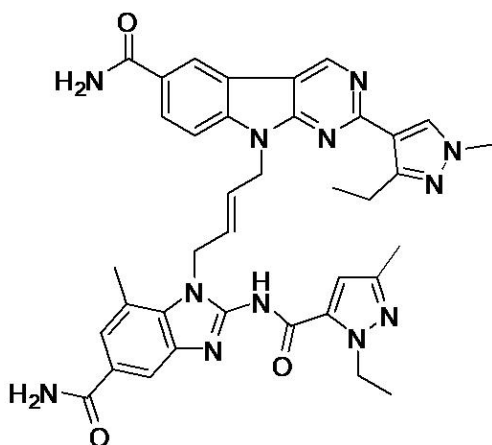
40

【0519】

実施例8。(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-

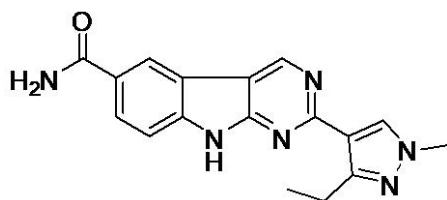
50

4-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド
【化54】



10

ステップ1: 2-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド
【化55】



20

1-エチル-3-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3-エチル-1-メチル-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 (AstaTech、カタログ番号P17340) を用いて、実施例1、ステップ11に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₇H₁₇N₆O (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 321.1; 測定値321.1。

30

【0520】

ステップ2: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

2-(3-エチル-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド (6.4 mg, 0.02 mmol)、(E)-1-(4-プロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (実施例1、ステップ8: 9.18 mg, 0.02 mmol)、及び炭酸セシウム (14.32 mg, 0.044 mmol) の混合物を、DMF (0.2 mL) 中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH = 2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₃₇H₃₉N₁₂O₃ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 699.3; 測定値699.4。

40

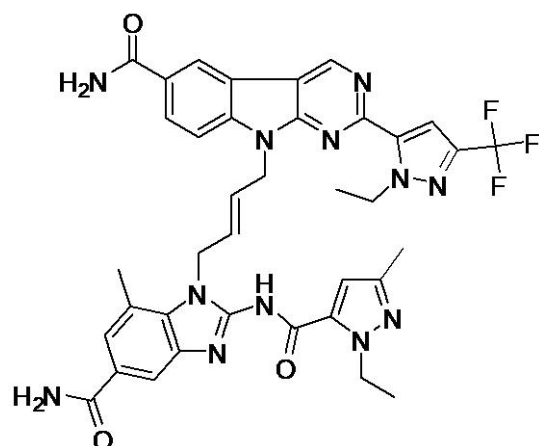
【0521】

実施例9. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキ

50

サミド

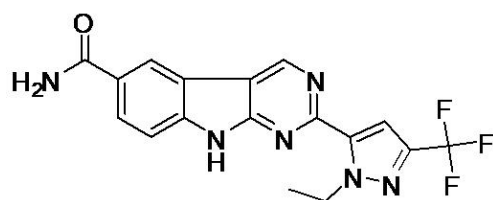
【化 5 6】



10

ステップ 1：2-（1-エチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

【化 5 7】



20

1-エチル-3-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1-エチル-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）-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾールを用いて、実施例 1、ステップ 11 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{17}H_{14}F_3N_6O$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 375.1$; 測定値 375.1。

30

【0522】

ステップ 2：（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

2-（1-エチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド（8.96 mg、0.024 mmol）、（E）-1-（4-ブromoブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド（実施例 1、ステップ 8：11 mg、0.024 mmol）、及び炭酸セシウム（17.2 mg、0.053 mmol）の混合物を、DMF（0.2 mL）中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC（pH=2、アセトニトリル/水+TFA）によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。 $C_{37}H_{36}F_3N_{12}O_3$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 753.3$; 測定値 753.4。

40

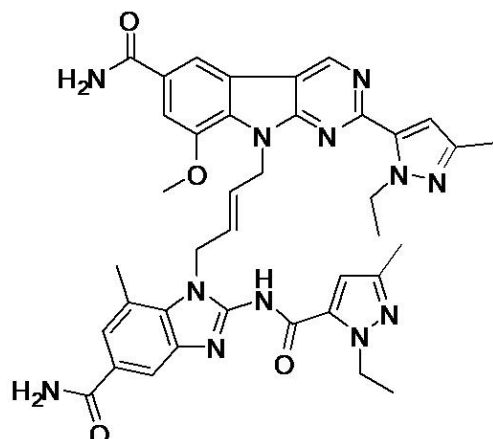
【0523】

実施例 10.（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール

50

－５－イル）－８－メトキシ－９Ｈ－ピリミド〔４，５－ｂ〕インドール－６－カルボキサミド

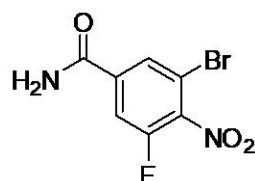
【化５８】



10

ステップ１：３－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロベンズアミド

【化５９】



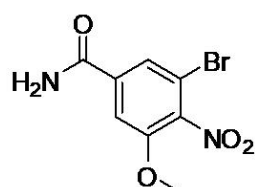
20

３－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（ＡｓｔａＴｅｃｈ、カタログ番号ＡＢ９６４０：５．０ｇ、１７．９８ｍｍｏｌ）を、水酸化アンモニウム（４４．１ｍｌ、１１３３ｍｍｏｌ）中で、室温で１０時間撹拌した。固体を濾過し、冷水ですすいだ。得られた固体残留物を乾燥させて、所望の生成物を淡い黄色の固体として得た。

【０５２４】

ステップ２：３－ブロモ－５－メトキシ－４－ニトロベンズアミド

【化６０】



30

ＭｅＯＨ（１９．０１ｍｌ）中３－ブロモ－５－フルオロ－４－ニトロベンズアミド（１．０ｇ、３．８０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ナトリウムメトキシド（１．２３２ｇ、５．７０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を６０℃で０．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に溶解し、次いでＤＣＭで抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。 $C_8H_8BrN_2O_4$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたＬＣ－ＭＳ： $m/z = 275.0$ 、 277.0 ；測定値２７５．０、２７７．０。

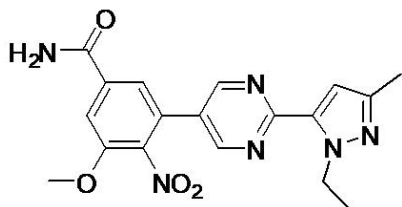
40

【０５２５】

ステップ３：３－（２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）ピリミジン－５－イル）－５－メトキシ－４－ニトロベンズアミド

50

【化 6 1】

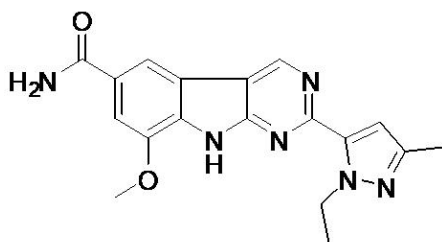


ジオキサン（1733 μ l）及び水（347 μ l）中（2-クロロピリミジン-5-イル）ボロン酸（Combi-Blocks、カタログ番号BB-5457：82mg、0.52mmol）及び3-ブロモ-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミド（143mg、0.520mmol）の脱気した溶液に、ジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（25.5mg、0.031mmol）及び炭酸ナトリウム（110mg、1.040mmol）を添加した。反応物を100℃で2時間攪拌した。次いで、1-エチル-3-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（Enamine Ltd、カタログ番号EN300-207291；123.0mg、0.520mmol）を添加した。反応混合物を100℃までさらに1時間加熱した。反応混合物にH₂Oを添加し、反応物をDCM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。粗残留物をDCM中0～8%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₈H₁₉N₆O₄（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 383.1；測定値383.2。

【0526】

ステップ4：2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化 6 2】



3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミド（280.0mg、0.732mmol）及び1,2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン（365mg、0.915mmol）の混合物を、1,2-ジクロロベンゼン（2.4mL）に溶解した。160℃で1時間加熱する前に、バイアルを窒素でフラッシュした。真空下で溶媒を除去した後、反応混合物をDCM及び水で抽出した。有機相を合わせて、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、次いで減圧下で濃縮した。粗残留物をDCM中0～8%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₁₈H₁₉N₆O₂（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 351.1；測定値351.1。

【0527】

ステップ5：（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキ

サミド

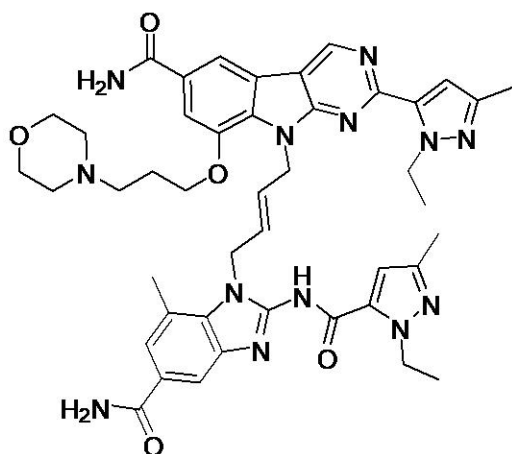
2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -8-メトキシ-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド (7.0 mg、0.02 mmol)、(E)-1- (4-ブロモブト-2-エン-1-イル) -2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-5-カルボキサミド (実施例1、ステップ8; 9.18 mg、0.02 mmol)、及び炭酸セシウム (14.32 mg、0.044 mmol) の混合物を、DMF (0.2 mL) 中で、50℃で1時間攪拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{38}H_{41}N_{12}O_4$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 729.3; 測定値729.4。

10

【0528】

実施例11. (E)-9- (4- (5-カルバモイル-2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) -7-メチル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル) -2- (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -8- (3-モルホリノプロポキシ) -9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

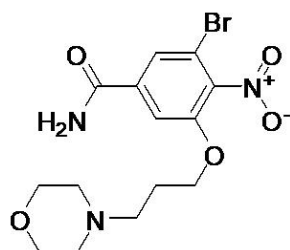
【化63】



20

30

ステップ1: 3-ブロモ-5- (3-モルホリノプロポキシ) -4-ニトロベンズアミド
【化64】



40

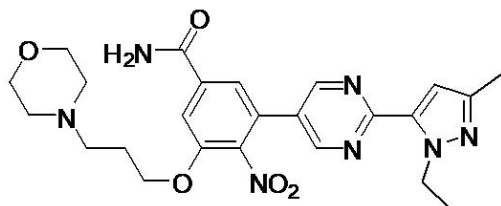
THF (2.79 mL) 中3-モルホリノプロパン-1-オール (Combi-Blocks、カタログ番号OR-5079: 0.121 g、0.836 mmol) の攪拌溶液に、水素化ナトリウム (0.067 g、1.673 mmol) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌した。次いで、ナトリウムアルコキシドの溶液に、3-ブロモ-5-フルオロ-4-ニトロベンズアミド (0.220 g、0.836 mmol) を添加した。混合物を60℃で0.5時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、次いでDCM及び水で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。 $C_{14}H_{19}BrN_3O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 388.0、390.0; 測定値388.1、390.1。

50

【0529】

ステップ2：3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-（3-モルホリノプロポキシ）-4-ニトロベンズアミド

【化65】



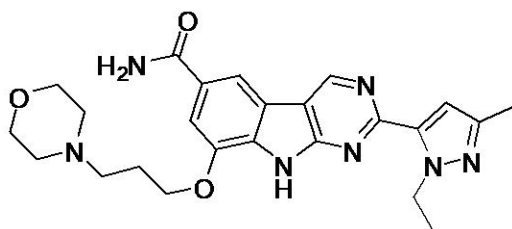
10

3-ブロモ-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-ブロモ-5-（3-モルホリノプロポキシ）-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例10、ステップ3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{24}H_{30}N_7O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 496.2$ ；測定値496.3。

【0530】

ステップ3：2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-モルホリノプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化66】



20

3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-（3-モルホリノプロポキシ）-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例10、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{24}H_{30}N_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 464.2$ ；測定値464.3。

30

【0531】

ステップ4：（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-モルホリノプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-モルホリノプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド（7.0mg、0.015mmol）、（E）-1-（4-ブモブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（実施例1、ステップ8；6.94mg、0.015mmol）、及び炭酸セシウム（10.82mg、0.033mmol）の混合物を、DMF（0.2mL）中で、50℃で1時間撹拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{44}H_{52}N_{13}O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 842.4$ ；測定値842.4。

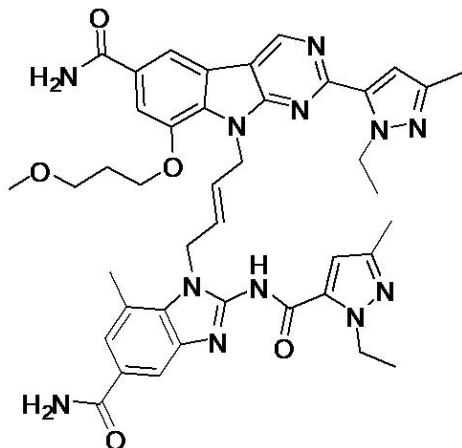
40

【0532】

50

実施例 12. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

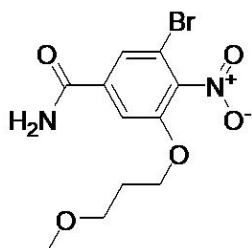
【化 67】



10

ステップ 1: 3-ブロモ-5-(3-メトキシプロポキシ)-4-ニトロベンズアミド

【化 68】



20

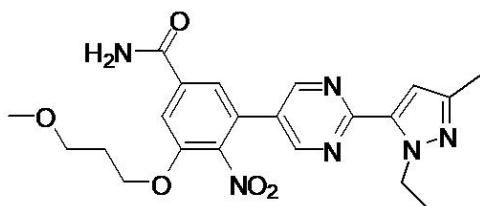
3-モルホリノプロパン-1-オールの代わりに3-メトキシプロパン-1-オール (Aldrich、カタログ番号 38457) を用いて、実施例 11、ステップ 1 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₁H₁₄BrN₂O₅ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 333.0、335.0; 測定値 333.0、335.0。

30

【0533】

ステップ 2: 3-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル)-5-(3-メトキシプロポキシ)-4-ニトロベンズアミド

【化 69】



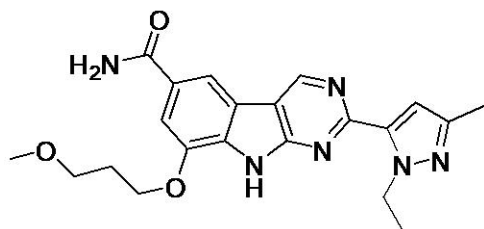
40

3-ブロモ-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-ブロモ-5-(3-メトキシプロポキシ)-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例 10、ステップ 3 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₁H₂₅N₆O₅ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 441.2; 測定値 441.3。

【0534】

50

ステップ 3：2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド
【化70】



3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-（3-メトキシプロポキシ）-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例10、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{21}H_{25}N_6O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 409.2$ ；測定値409.2。

【0535】

ステップ4：（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド（7.0 mg、0.015 mmol）、（E）-1-（4-ブロモブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（実施例1、ステップ8：6.94 mg、0.015 mmol）、及び炭酸セシウム（10.82 mg、0.033 mmol）の混合物を、DMF（0.2 mL）中で、50℃で1時間撹拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC（pH=2、アセトニトリル／水+TFA）によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{41}H_{47}N_{12}O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS： $m/z = 787.4$ ；測定値787.4。

【0536】

実施例13．（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-ヒドロキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

10

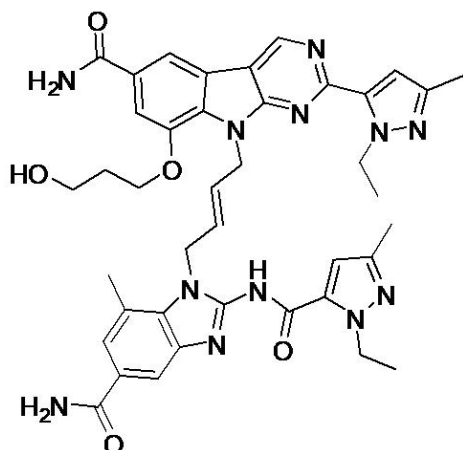
20

30

40

50

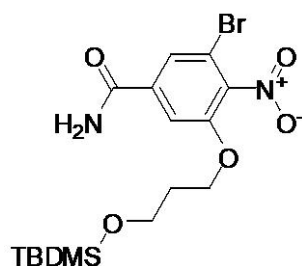
【化 7 1】



10

ステップ 1：3-ブロモ-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-4-ニトロベンズアミド

【化 7 2】



20

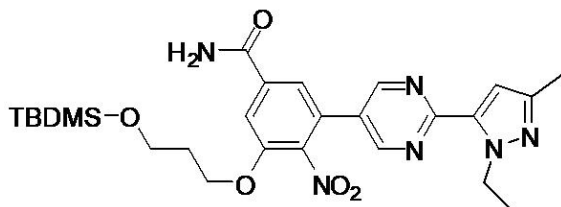
3-モルホリノプロパン-1-オールの代わりに3-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロパン-1-オール (Combi-Blocks、カタログ番号QH-3826) を用いて、実施例 11、ステップ 1 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₆H₂₆BrN₂O₅Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 433.1、435.1; 測定値 433.2、435.2。

30

【0537】

ステップ 2：3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-5-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-5-イル)-4-ニトロベンズアミド

【化 7 3】



40

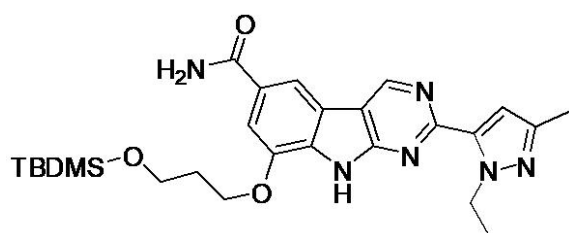
3-ブロモ-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-ブロモ-5-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例 10、ステップ 3 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₆H₃₇N₆O₅Si (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 541.3; 測定値 541.3。

【0538】

ステップ 3：8-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-

50

b] インドール-6-カルボキサミド
【化74】



3-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-5-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例10、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{26}H_{37}N_6O_3Si$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=509.3; 測定値509.3。

【0539】

ステップ4: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

28-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (7.63 mg、0.015 mmol)、(E)-1-(4-ブromoブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (6.89 mg、0.015 mmol)、及び炭酸セシウム (10.75 mg、0.033 mmol) の混合物を、DMF (0.2 mL) 中で、50℃で1時間攪拌した。第一級アルコールを、プロセス中に脱保護した。そうでなければ、4当量のHCl (ジオキサン中0.015 mLの4M HCl) を添加してTBS基を除去し、続いて室温で1時間攪拌することができた。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{40}H_{45}N_{12}O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=773.4; 測定値773.4。

【0540】

実施例14. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

10

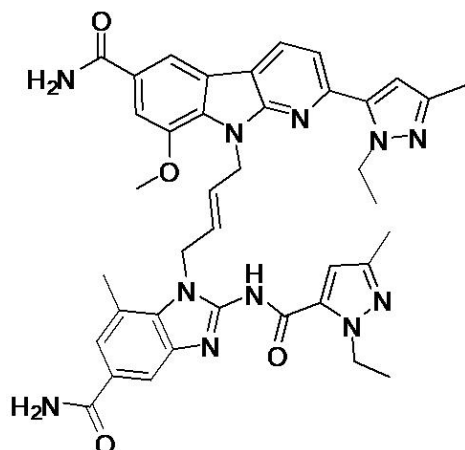
20

30

40

50

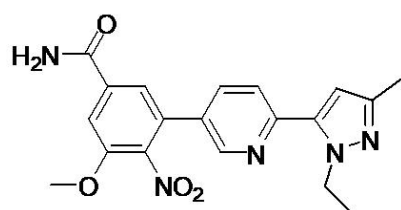
【化 7 5】



10

ステップ 1：3-（6-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-3-イル）-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミド

【化 7 6】



20

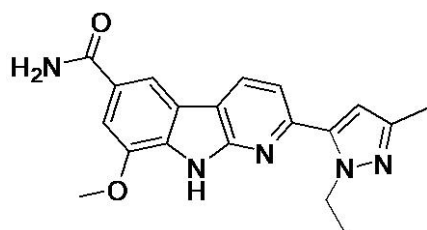
（2-クロロピリミジン-5-イル）ボロン酸の代わりに2-クロロ-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジンを用いて、実施例 10、ステップ 3 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{19}H_{20}N_5O_4$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 382.1$; 測定値 382.3。

【0541】

30

ステップ 2：2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-メトキシ-9H-ピリド [2,3-b] インドール-6-カルボキサミド

【化 7 7】



40

3-（2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリミジン-5-イル）-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに3-（6-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）ピリジン-3-イル）-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例 10、ステップ 4 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。2つの異性体が形成された。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。 $C_{19}H_{20}N_5O_2$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 350.2$; 測定値 350.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 12.26 (s, 1H), 8.53 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 1H)

50

, 6.58 (s, 1H), 4.65 (q, J=7.1 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.36 (t, J=7.1 Hz, 3H)。

【0542】

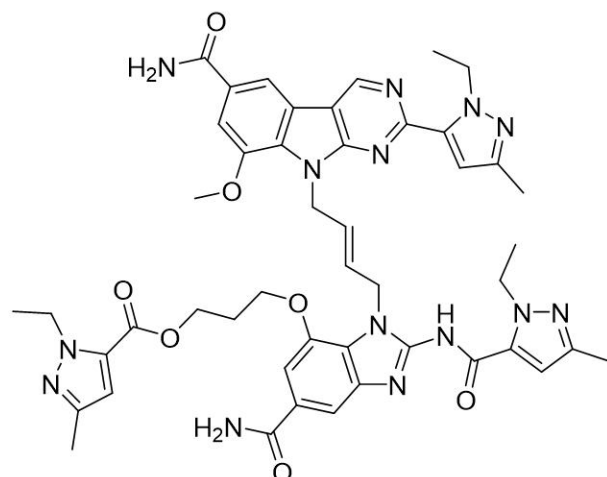
ステップ3: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド (7.0 mg、0.02 mmol)、(E)-1-(4-ブロボト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド (9.18 mg、0.02 mmol)、及び炭酸セシウム (14.32 mg、0.044 mmol) の混合物を、DMF (0.2 mL) 中で、50℃で1時間撹拌した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{39}H_{42}N_{11}O_4$ (M+H)⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 728.3; 測定値 728.4。

【0543】

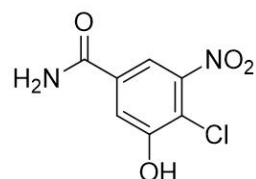
実施例15. (E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化78】



ステップ1: 4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド

【化79】



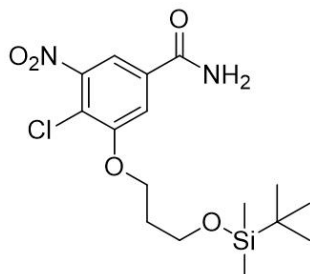
丸底フラスコ内で、4-クロロ-3-メトキシ-5-ニトロベンズアミド (Astatch、カタログ番号97780: 1.0 g、4.34 mmol) をDCMに溶解した。

DCM中1Mの BBr_3 (13.01ml、13.01mmol)を反応混合物に滴下で添加し、次いで12時間還流させた。反応混合物を冷却し、次いで氷水に注ぎ入れた。30分間攪拌した後、反応混合物を濾過し、フィルターケーキを水ですすぎ、乾燥させて、所望の化合物を白色の固体として得た。 $\text{C}_7\text{H}_6\text{ClN}_2\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLC-MS： m/z = 217.0；測定値216.9。

【0544】

ステップ2：3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド

【化80】

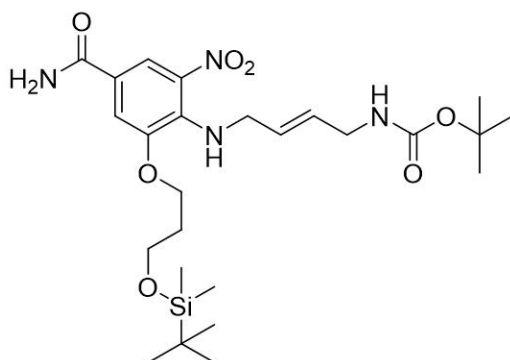


DMF (3247 μl) 中 4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (211.0mg、0.974mmol) 及び炭酸セシウム (476mg、1.461mmol) の懸濁液に、(3-プロモプロポキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン (Alldrich、カタログ番号429066：271 μl 、1.169mmol) を添加した。次いで、反応物を密封し、12時間攪拌しながら50℃まで加熱した。氷浴で冷却した後、生成物を冷水で粉碎し、濾過し、乾燥させて、所望の生成物を黄色の固体として得た。 $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{ClN}_2\text{O}_5\text{Si}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLC-MS： m/z = 389.1；測定値389.1。

【0545】

ステップ3：tert-ブチル (E)-4-((2-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-カルバモイル-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバメート

【化81】

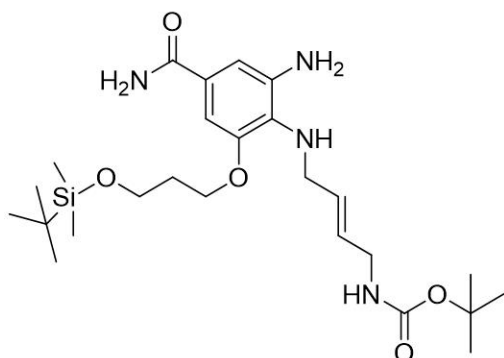


バイアルに、3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド (1.004g、2.58mmol)、tert-ブチル (E)-4-アミノブト-2-エン-1-イル)カルバメート (Ark Pharm、カタログ番号AK308564：0.481g、2.58mmol)、DMSO (12.91ml)、及びDIPEA (2.254ml、12.91mmol) を添加した。混合物を密封し、次いで攪拌しながら一晩100℃で加熱した。室温まで冷却した後、混合物を水で希釈し、 CHCl_3 /IPA (3：1) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮して、所望の生成物を茶色の油として得た。 $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_7\text{Si}$ ($\text{M}+\text{Na}$)⁺について計算されたLC-MS： m/z = 561.3；実測値561.3。

【0546】

ステップ4: *tert*-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 6 - (3 - ((*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメート

【化82】



10

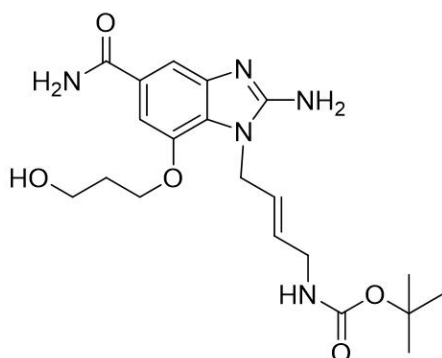
tert-ブチル (E) - (4 - ((4 - カルバモイル - 2 - メチル - 6 - ニトロフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに *tert*-ブチル (E) - (4 - ((2 - (3 - ((*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 4 - カルバモイル - 6 - ニトロフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートを用いて、実施例1、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₅H₄₅N₄O₅Si (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 509.3; 実測値509.3。

20

【0547】

ステップ5: *tert*-ブチル (E) - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメート

【化83】



30

tert-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 4 - カルバモイル - 6 - メチルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに *tert*-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 6 - (3 - ((*tert* - ブチルジメチルシリル) オキシ) プロポキシ) - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートを用いて、実施例1、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₀H₃₀N₅O₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 420.2; 測定値420.3。

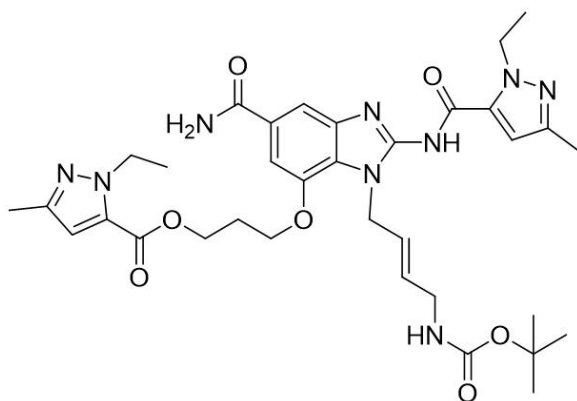
40

【0548】

ステップ6: (E) - 3 - ((1 - (4 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H-ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1H-ピラゾール - 5 - カルボキシレート

50

【化 8 4】

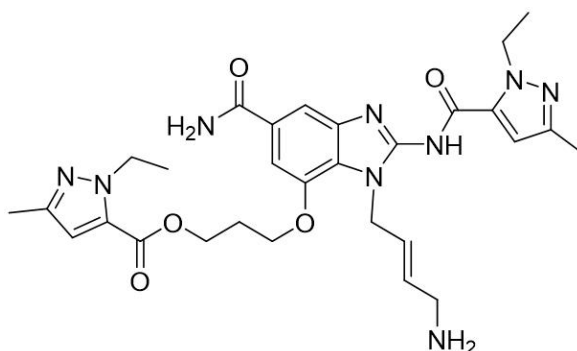


室温で、DMF（4.95ml）中1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸（Combi-Blocks、カタログ番号QB-0979：0.336g、2.179mmol）の溶液に、HATU（0.911g、2.397mmol）及びDIPEA（0.951ml、5.45mmol）を添加した。混合物を15分間攪拌し、次いでDMF（0.495ml）中tert-ブチル（E）-（4-（2-アミノ-5-カルバモイル-7-（3-ヒドロキシプロポキシ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エン-1-イル）カルバメート（0.457g、1.089mmol）の溶液を添加し、一晩攪拌した。反応物を濃縮して、水で希釈した。水性混合物を、DCM（3×20ml）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、濾過し、濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（15%MeOH／DCM）によって精製して、所望の生成物を白色の固体として得た。C₃₄H₄₆N₉O₇（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z=692.3；測定値692.4。

【0549】

ステップ7：（E）-3-（（1-（4-アミノブト-2-エン-1-イル）-5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

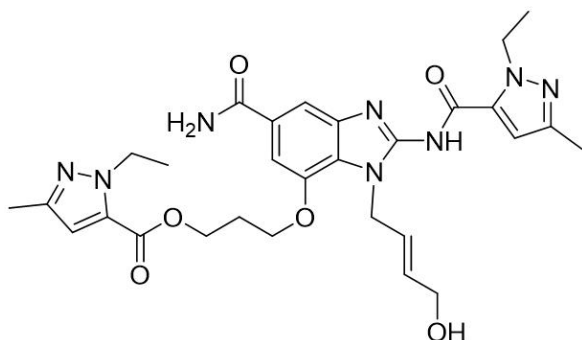
【化 8 5】



tert-ブチル（E）-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エン-1-イル）カルバメートの代わりに（E）-3-（（1-（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ブト-2-エン-1-イル）-5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例1、ステップ6に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₉H₃₈N₉O₅（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z=592.3；測定値592.4。

【0550】

ステップ 8 : (E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - ヒドロキシブト - 2 - エン - 1 - イル)) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート
【化 8 6】



10

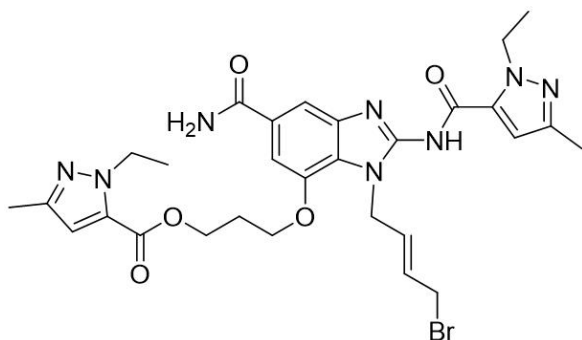
(E) - 1 - (4 - アミノブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドの代わりに (E) - 3 - ((1 - (4 - アミノブト - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートを用いて、実施例 1、ステップ 7 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₉H₃₇N₈O₆ (M+H)⁺について計算された LC-MS : m/z = 593.3 ; 実測値 593.4。

20

【0551】

ステップ 9 : (E) - 3 - ((1 - (4 - ブロモブト - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート
【化 8 7】

30



40

(E) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - ヒドロキシブト - 2 - エニル) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - カルボキサミドの代わりに (E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - ヒドロキシブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレートを用いて、実施例 1、ステップ 8 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₉H₃₆BrN₈O₅ (M+H)⁺について計算された LC-MS : m/z = 655.2 / 657.2 ; 測定値 655.3 / 657.3。

【0552】

50

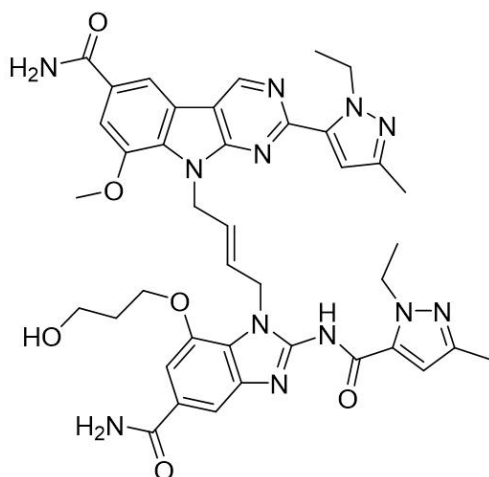
ステップ10：(E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

DMF (366 μ l) 中 (E)-3-((1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (24 mg、0.037 mmol) 及び 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例10、ステップ4：12.83 mg、0.037 mmol) の混合物に、DIPEA (19.18 μ l、0.110 mmol) を添加した。20分間攪拌した後、Cs₂CO₃ (35.8 mg、0.110 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。180 μ l の反応混合物を除去して、TFA/水で希釈し、次いで分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。C₄₇H₅₄N₁₄O₇ (M+2H)²⁺ について計算されたLC-MS：m/z = 463.2；測定値 463.3。

【0553】

実施例16。(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化88】



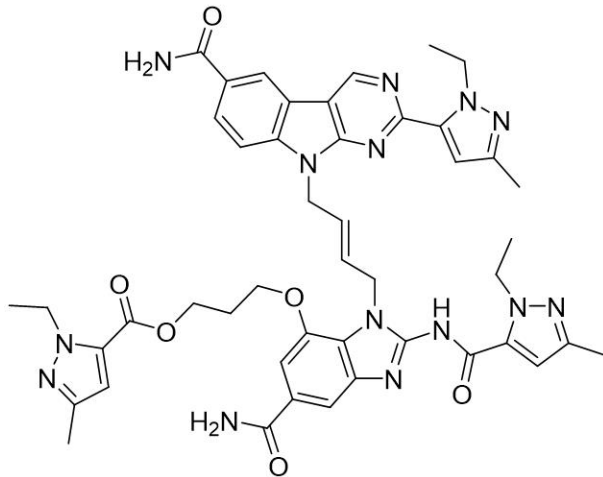
DMF (366 μ l) 中 (E)-3-((1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (実施例15、ステップ9：24 mg、0.037 mmol) 及び 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例10、ステップ4：12.83 mg、0.037 mmol) の混合物に、DIPEA (19.18 μ l、0.110 mmol) を添加した。20分後、Cs₂CO₃ (35.8 mg、0.110 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。180 μ l の反応混合物を除去及び精製して、実施例15を提供した。残りの反応混合物に、

水性 1 N 水酸化ナトリウム (36.6 μl、0.037 mmol) を添加した。混合物を 15 分間攪拌し、次いで MeCN、TFA、次に水で希釈した。得られた溶液を分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル／水+TFA) によって精製して、所望の生成物を TFA 塩として得た。C₄₀H₄₅N₁₂O₆ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 789.4; 測定値 789.3。

【0554】

実施例 17. (E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化 89】



2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例 1、ステップ 11) を用いて、実施例 15、ステップ 10 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物のアリコート、TFA／水で希釈し、次いで分取 HPLC (pH=2、アセトニトリル／水+TFA) によって精製して、所望の生成物を TFA 塩として得た。C₄₆H₅₁N₁₄O₆ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 895.4; 測定値 895.4。

【0555】

実施例 18. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

10

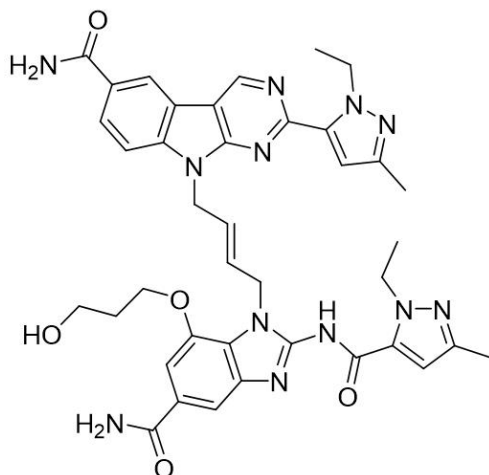
20

30

40

50

【化 90】



10

2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド)の代わりに2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド(実施例16、ステップ11))を用いて、実施例16に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をTFA/水で希釈し、次いで分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{39}H_{43}N_{12}O_5 (M+H)^+$ について計算されたLC-MS:m/z=759.3;測定値759.3。

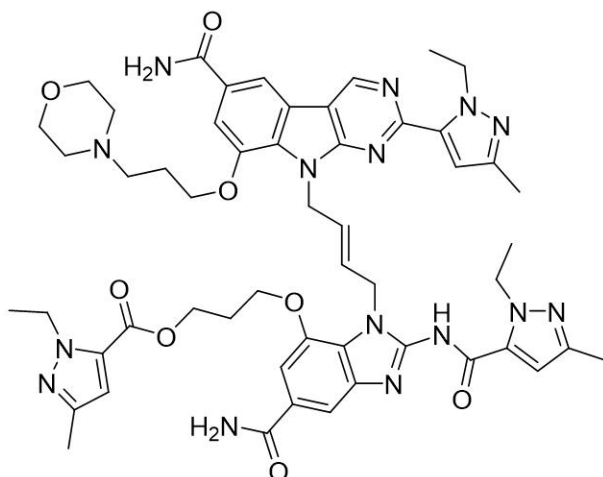
20

【0556】

実施例19.(E)-3-((5-カルバモイル-1-((4-((6-カルバモイル-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-((3-モルホリノプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

30

【化 91】



40

2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド)の代わりに2-((1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-((3-モルホリノプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド(実施例11、ステップ3))を用いて、実施例15、ステップ10に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合

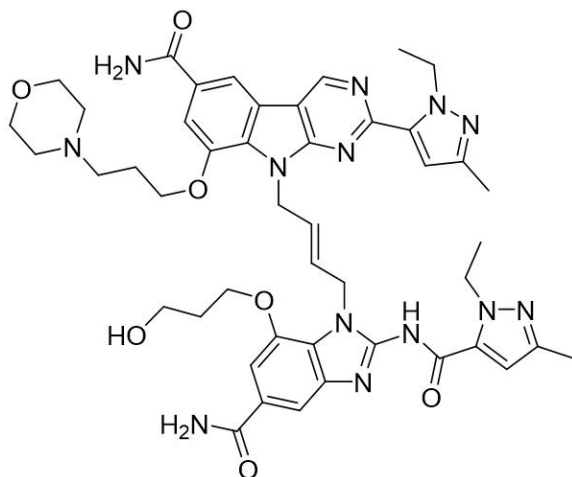
50

物を調製した。反応混合物のアリコートを、TFA／水で希釈し、次いで分取HPLC（pH＝2、アセトニトリル／水＋TFA）によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{53}H_{65}N_{15}O_8$ （ $M+2H$ ） $^{2+}$ について計算されたLC-MS： $m/z=519.8$ ；測定値519.9。

【0557】

実施例20．（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-（3-ヒドロキシプロポキシ）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-モルホリノプロポキシ）-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化92】



2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-メトキシ-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-モルホリノプロポキシ）-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド（実施例11、ステップ3）を用いて、実施例16に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をTFA／水で希釈し、次いで分取HPLC（pH＝2、アセトニトリル／水＋TFA）によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{46}H_{57}N_{13}O_7$ （ $M+H$ ） $^{2+}$ について計算されたLC-MS： $m/z=451.7$ ；測定値451.8。

【0558】

実施例21．（E）-3-（（5-カルバモイル-1-（4-（6-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル）ブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

10

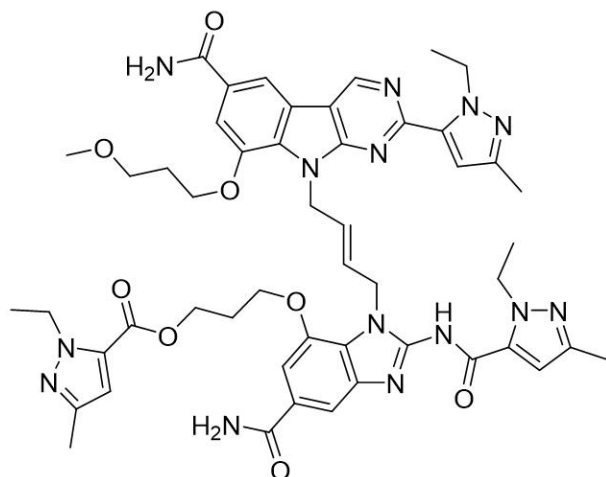
20

30

40

50

【化 9 3】



10

2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-メトキシ-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール-6-カルボキサミドの代わりに2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール-6-カルボキサミド（実施例12、ステップ3）を用いて、実施例15、ステップ10に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物のアリコート、TFA／水で希釈し、次いで分取HPLC（pH＝2、アセトニトリル／水＋TFA）によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{50}H_{60}N_{14}O_8$ （ $M+2H$ ） $^{2+}$ について計算されたLC-MS： m/z ＝492.2；測定値492.3。

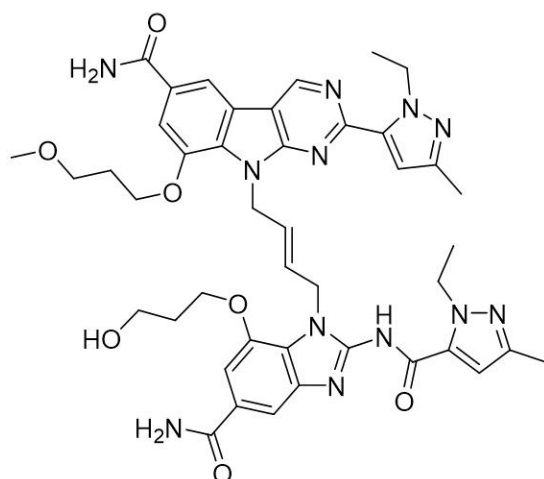
20

【0559】

実施例22.（E）-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-（3-ヒドロキシプロポキシ）-1H-ベンゾ〔d〕イミダゾール-1-イル）ブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール-6-カルボキサミド

30

【化 9 4】



40

2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-メトキシ-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール-6-カルボキサミドの代わりに2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド〔4, 5-b〕インドール-6-カルボキサミド（実施例12、ステップ3）を用いて、実施例16に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。残

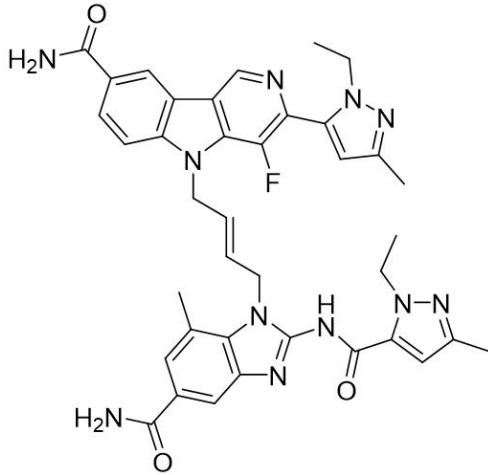
50

りの反応混合物をTFA／水で希釈し、次いで分取HPLC（pH＝2、アセトニトリル／水＋TFA）によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{43}H_{51}N_{12}O_7$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z＝847.4；測定値847.4。

【0560】

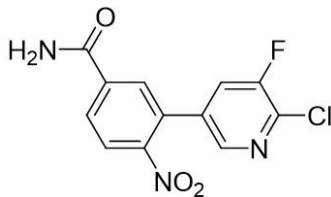
実施例23．（E）－5－（4－（5－カルバモイル－2－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）－7－メチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－1－イル）ブト－2－エン－1－イル）－3－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－4－フルオロ－5H－ピリド[4,3-b]インドール－8－カルボキサミド

【化95】



ステップ1：3－（6－クロロ－5－フルオロピリジン－3－イル）－4－ニトロベンズアミド

【化96】

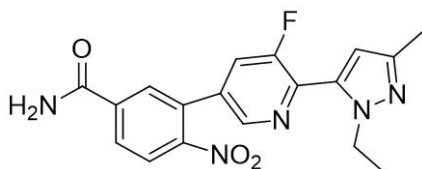


（2－クロロピリミジン－5－イル）ボロン酸の代わりに2－クロロ－3－フルオロ－5－（4,4,5,5－テトラメチル－1,3,2-ジオキサボロラン－2－イル）ピリジン（Astatech、カタログ番号33955）を用いて、実施例1、ステップ9に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{12}H_8ClFN_3O_3$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z＝296.0；測定値296.1。

【0561】

ステップ2：3－（6－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－イル）－5－フルオロピリジン－3－イル）－4－ニトロベンズアミド

【化97】



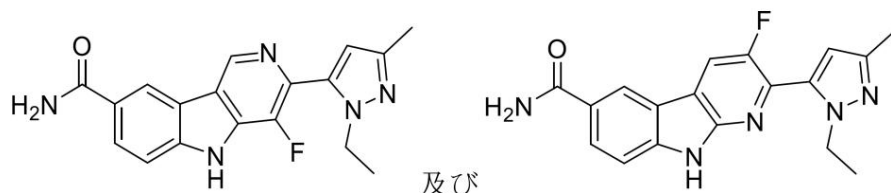
2－クロロ－9H－ピリミド[4,5-b]インドール－6－カルボキサミドの代わり

に 3-(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例 1、ステップ 11 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{18}H_{17}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 370.1$; 測定値 370.1。

【0562】

ステップ 3: 3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-カルボキサミド及び 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-6-カルボキサミド

【化 98】



3-(2-クロロピリミジン-5-イル)-4-ニトロベンズアミドの代わりに 3-(6-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-フルオロピリジン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを用いて、実施例 1、ステップ 10 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。室温に冷却した後、反応物を減圧下で濃縮し、2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-6-カルボキサミドを最初に溶出し（主要な生成物）、3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-カルボキサミドを 2 番目に溶出する（微量の生成物）フラッシュクロマトグラフィー（15% MeOH/DCM）によって精製した。 $C_{18}H_{17}FN_5O$ ($M+H$)⁺ について計算された LC-MS: $m/z = 338.1$; 測定値 338.2。主要な生成物: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 8.69 (s, 1H), 8.37 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 8.05 (dd, $J=8.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.56 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.56 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.35 (s, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.44 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。微量の生成物: ^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.22 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.11 (dd, $J=8.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.48 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.40 (q, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 1.36 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。

【0563】

ステップ 4: (E)-5-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-カルボキサミド

DMF (218 μ l) 中 (E)-1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド（実施例 1、ステップ 8: 10 mg、0.022 mmol）及び 3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-5H-ピリド [4, 3-b] インドール-8-カルボキサミド（7.34 mg、0.022 mmol）の混合物に、DIPEA (11.41 μ l、0.065 mmol) を添加した。20 分後、 Cs_2CO_3 (21.28 mg、0.065 mmol)

10

20

30

40

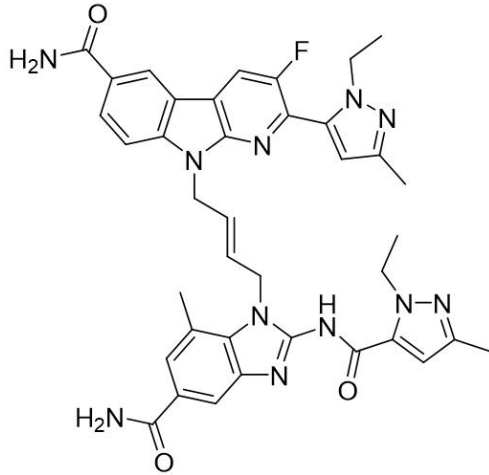
50

l) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を TFA / 水で希釈し、次いで分取 HPLC (pH = 2、アセトニトリル / 水 + TFA) によって精製して、所望の生成物を TFA 塩として得た。C₃₈H₃₉FN₁₁O₃ (M + H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 716.3 ; 測定値 716.3。

【0564】

実施例 24. (E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 6 - カルボキサミド

【化 99】

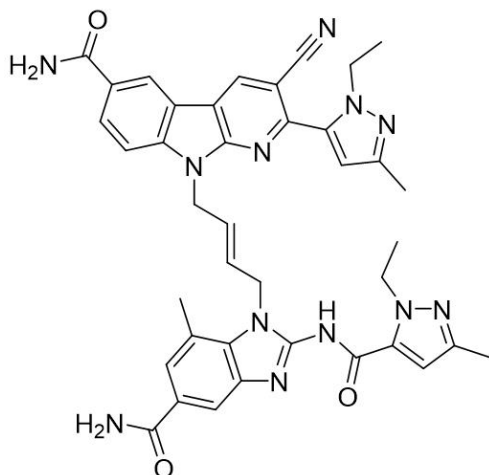


3 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 5 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 8 - カルボキサミドの代わりに 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 6 - カルボキサミド (実施例 23、ステップ 3) を用いて、実施例 23、ステップ 4 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₃₈H₃₉FN₁₁O₃ (M + H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 716.3 ; 測定値 716.3。

【0565】

実施例 25. (E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 6 - カルボキサミド

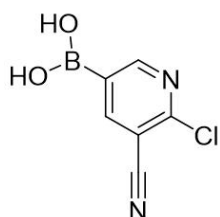
【化 1 0 0】



10

ステップ 1：（6-クロロ-5-シアノピリジン-3-イル）ボロン酸

【化 1 0 1】



20

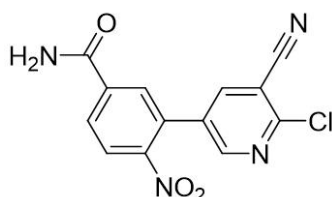
バイアルに 5-ブロモ-2-クロロニコチンニトリル（Aldrich、カタログ番号 759716：0.500 g、2.299 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（0.701 g、2.76 mmol）、酢酸カリウム（0.564 g、5.75 mmol）、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（0.188 g、0.230 mmol）、1, 4-ジオキサン（5.75 ml）、及び攪拌棒を添加した。混合物に窒素で 2 分間スパーキングし、次いで密封し、攪拌しながら 110℃で 1 時間加熱した。冷却後、混合物を Celite（登録商標）を通して濾過し、フラッシュクロマトグラフィー（5% MeOH / DCM）を使用して精製した。C₆H₅BClN₂O₂（M+H）⁺について計算された LC-MS：m/z = 183.0；測定値 183.0。

30

【0 5 6 6】

ステップ 2：3-（6-クロロ-5-シアノピリジン-3-イル）-4-ニトロベンズアミド

【化 1 0 2】



40

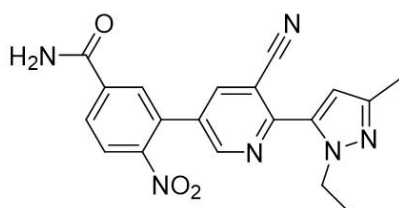
（2-クロロピリミジン-5-イル）ボロン酸の代わりに（6-クロロ-5-シアノピリジン-3-イル）ボロン酸を用いて、実施例 1、ステップ 9 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₃H₈ClN₄O₃（M+H）⁺について計算された LC-MS：m/z = 303.0；測定値 302.8。

【0 5 6 7】

ステップ 3：3-（5-シアノ-6-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5

50

－イル) ピリジン－3－イル)－4－ニトロベンズアミド
【化103】

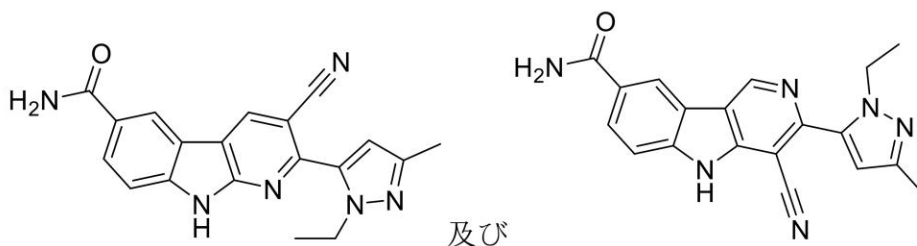


2-クロロ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに3-(6-クロロ-5-シアノピリジン-3-イル)－4－ニトロベンズアミドを用いて、実施例1、ステップ11に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{19}H_{17}N_6O_3$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 377.1; 測定値377.1。

【0568】

ステップ4: 3-シアノ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド及び4-シアノ-3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－5H-ピリド[4,3-b]インドール-8-カルボキサミド

【化104】



3-(2-クロロピリミジン-5-イル)－4－ニトロベンズアミドの代わりに3-(5-シアノ-6-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリジン-3-イル)－4－ニトロベンズアミドを用いて、実施例1、ステップ10に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。室温に冷却した後、反応物を減圧下で濃縮し、3-シアノ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミドを最初に溶出し(主要な生成物)、4-シアノ-3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－5H-ピリド[4,3-b]インドール-8-カルボキサミドを2番目に溶出する(微量の生成物)フラッシュクロマトグラフィー(15% MeOH/DCM)によって精製した。 $C_{19}H_{17}N_6O$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 345.1; 測定値345.2。

【0569】

ステップ5: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)－3-シアノ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－4-フルオロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-8-カルボキサミドの代わりに3-シアノ-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)－9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例23、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ

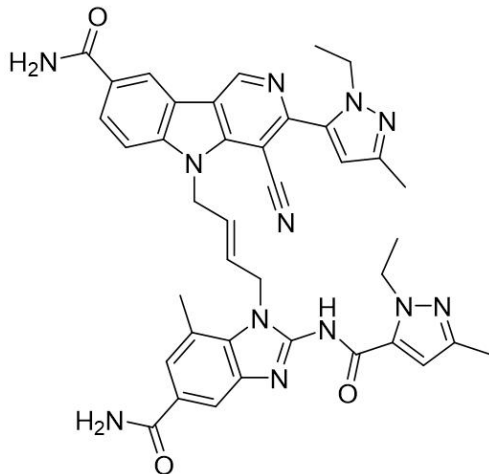
12.82 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.15 ~ 8.07 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.65 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.84 (dt, J=15.6, 4.8 Hz, 1H), 5.55 (dt, J=15.6, 5.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.91 (brs, 2H), 4.46 (q, J=6.6 Hz, 2H), 4.11 (q, J=7.2 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.17 (t, J=6.6 Hz, 3H)。C₃₉H₃₉N₁₂O₃ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=723.3; 測定値723.3。

10

【0570】

実施例26. (E)-5-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-4-シアノ-3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-8-カルボキサミド

【化105】



20

30

3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-フルオロ-5H-ピリド[4,3-b]インドール-8-カルボキサミドの代わりに4-シアノ-3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5H-ピリド[4,3-b]インドール-8-カルボキサミド(実施例25、ステップ4)を用いて、実施例23、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₃₉H₃₉N₁₂O₃ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=723.3; 測定値723.3。

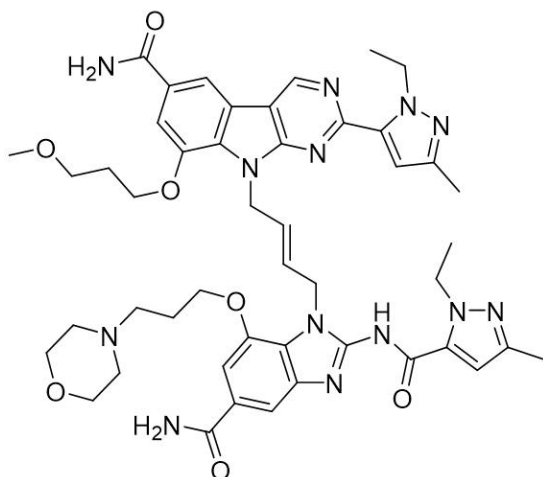
【0571】

実施例27. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

40

50

【化 1 0 6】

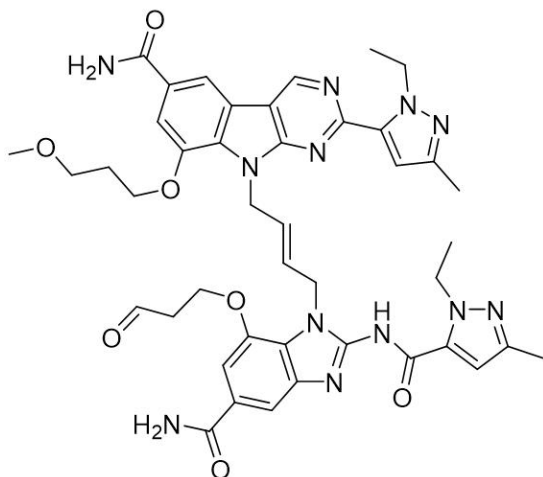


10

ステップ 1：(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - オキソプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド

20

【化 1 0 7】



30

バイアルに (E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド (実施例 22 : 0 . 025 g 、 0 . 030 mmol) 、 DMF (0 . 295 ml) 、 及び 攪拌棒 を 添加 した 。 混合物 を 0℃ に 冷却 し 、 DMP (0 . 025 g 、 0 . 059 mmol) 及び 水 (4 . 25 μl 、 0 . 236 mmol) を 添加 した 。 反応物 を 室温 まで 徐々に 温め 、 一晩 攪拌 した 。 0℃ に 冷却 した 後 、 氷 及び 重炭酸ナトリウム を 添加 し 、 続いて 飽和 チオ硫酸ナトリウム 水溶液 を 添加 した 。 反応物 を クロロホルム / i p a (3 : 1) で 抽出 し 、 MgSO₄ で 乾燥 させ 、 濾過 し 、 減圧 下 で 濃縮 した 。 粗生成物 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 。 C₄₃H₄₉N₁₂O₇ (M + H)⁺ について 計算 された LC - MS : m / z = 845 . 4 ; 測定 値 845 . 3 。

40

【 0 5 7 2】

ステップ 2：(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル -

50

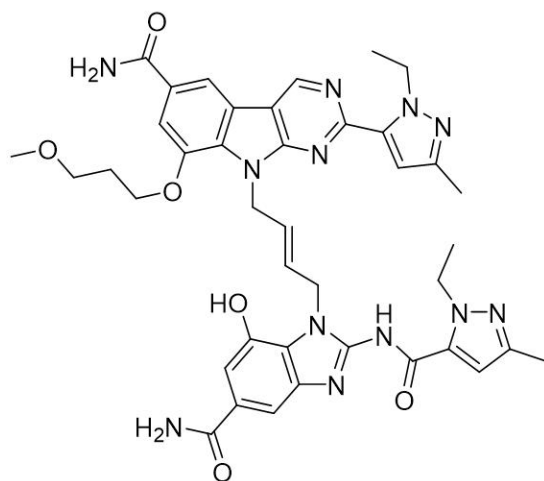
1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-モルホリノプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

バイアルに(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-オキソプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド(0.025g、0.030mmol)、DMF(0.592ml)、DIPEA(0.016ml、0.089mmol)、及びモルホリン(7.73μl、0.089mmol)を添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(5.58mg、0.089mmol)を添加し、反応物を1時間攪拌した。反応物をTFA/水で希釈し、次いで分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。C₄₇H₅₉N₁₃O₇(M+2H)²⁺について計算されたLC-MS:m/z=458.7;測定値458.7。

【0573】

実施例28.(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化108】



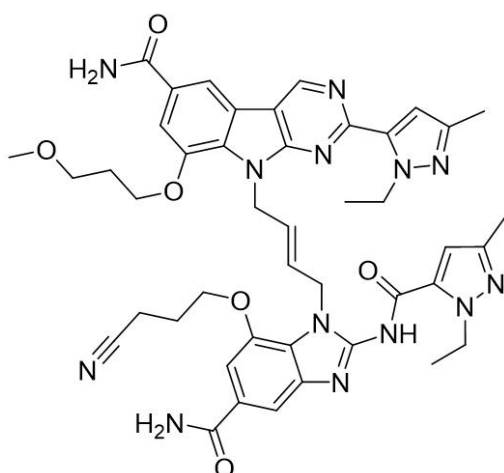
実施例27、ステップ2からの副産物としてこの化合物を調製し、(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-オキソプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドは、レトロマイケル反応を経る。反応物をTFA/水で希釈し、次いで分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。¹H NMR(600MHz, DMSO) δ 12.67(s, 1H), 10.34(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.42(d, J=1.2Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.60(d, J=1.2Hz, 1H), 7.41(s, 1H), 7.36(s, 1H), 7.19(s, 1H), 7.10(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.37(s, 1H), 5.94(m, 1H), 5.85~5.68(m, 1H), 5.27(d

, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 4.89 (d, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.60 (q, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 4.44 (q, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 4.12 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.35 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (tt, $J=6.3, 6.3\text{ Hz}$, 2H), 1.26 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 3H), 1.18 (t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H)。C₄₀H₄₅N₁₂O₆ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: $m/z=789.4$; 測定値789.3。

【0574】

実施例29. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-7-(3-シアノプロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化109】



バイアルに (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-ヒドロキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例28: 1.9mg、2.409 μmol)、DMF (0.241 ml)、炭酸セシウム (1.726 mg、5.30 μmol)、4-ブロモブタンニトリル (Combi-Blocks、カタログ番号QE-2324: 0.239 μl、2.409 μmol)、及び攪拌棒を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで50℃で10分間加熱した。室温まで冷却した後、混合物をMeCNで希釈し、分取HPLC (pH=2、MeCN/水+TFA) で精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。C₄₄H₅₀N₁₃O₆ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: $m/z=856.4$; 測定値856.4。

【0575】

実施例30. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-イソプロポキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

10

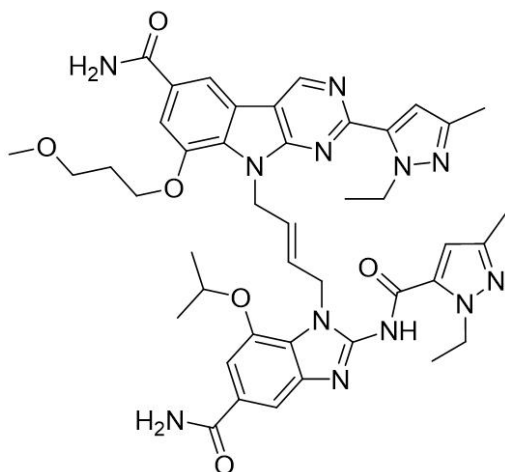
20

30

40

50

【化 1 1 0】



10

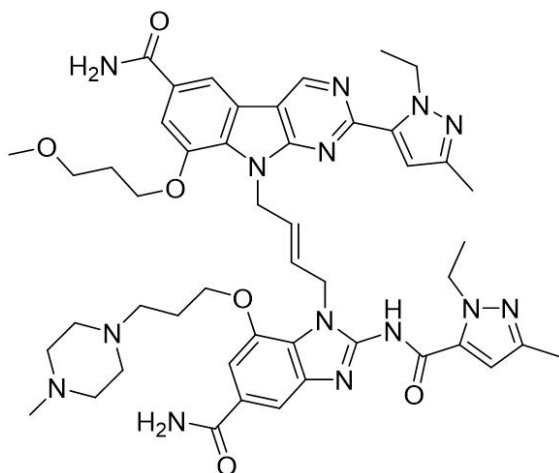
4-ブロモブタンニトリルの代わりに2-ブロモプロパン (Aldrich、カタログ番号 B 7 8 1 1 4) を用いて、実施例 2 9 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。室温まで冷却した後、混合物を MeCN で希釈し、分取 HPLC (pH = 2、MeCN / 水 + TFA) によって精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。C₄₃H₅₁N₁₂O₆ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 831.4; 測定値 831.3。

20

【0 5 7 6】

実施例 3 1. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化 1 1 1】



30

モルホリンの代わりに1-メチルピペラジン (Aldrich、カタログ番号 1 3 0 0 0 1) を用いて、実施例 2 7、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応物を MeCN で希釈し、分取 HPLC (pH = 2、MeCN / 水 + TFA) で精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。C₄₈H₆₂N₁₄O₆ (M+2H)²⁺ について計算された LC-MS: m/z = 465.2; 測定値 465.5。

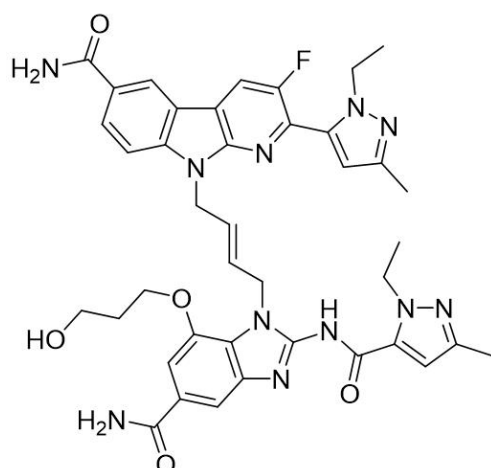
40

【0 5 7 7】

実施例 3 2. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド[2,3-

50

**b] インドール-6-カルボキサミド
【化112】**

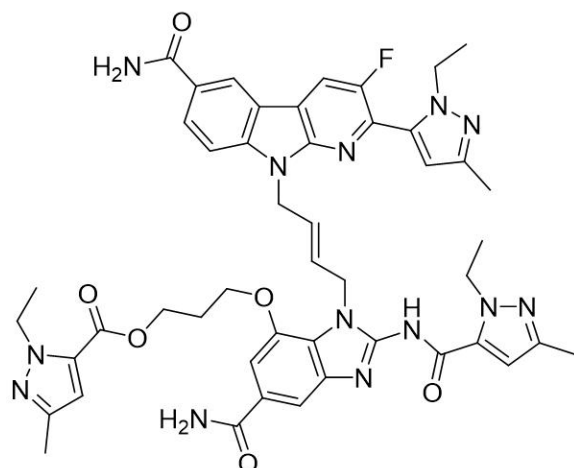


10

ステップ1: (E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

20

【化113】



30

2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド(実施例23、ステップ3)を用いて、実施例15、ステップ10に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{47}H_{52}FN_{13}O_6$ ($M+2H$) $^{2+}$ について計算されたLC-MS: $m/z = 456.7$; 測定値457.0。

40

【0578】

ステップ2: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

DMF (0.168 ml) 中 (E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フル

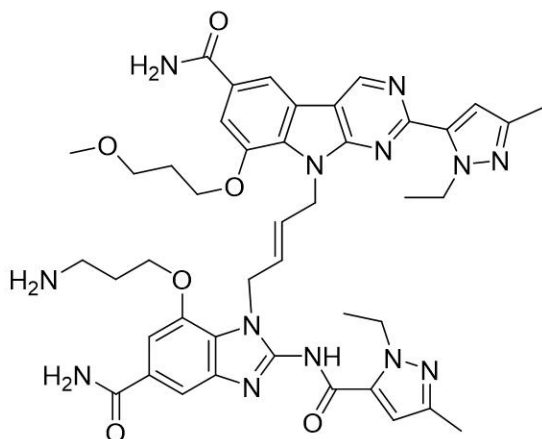
50

オロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(15.3mg, 0.017mmol)の溶液に、1N水酸化ナトリウム水溶液(0.0336ml, 0.034mmol)を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、MeCN及び水で希釈し、分取HPLC(pH=2、MeCN/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{40}H_{43}FN_{11}O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=776.3;測定値776.3。

【0579】

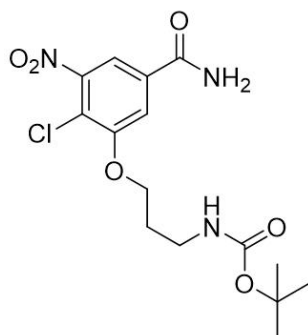
実施例33.(E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化114】



ステップ1:tert-ブチル(3-(5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ)プロピル)カルバメート

【化115】

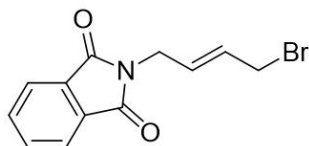


(3-ブロモプロポキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランの代わりにtert-ブチル(3-ブロモプロピル)カルバメート(Aldrich、カタログ番号17356)を用いて、実施例15、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{11}H_{13}ClN_3O_6$ (M-C₄H₇)⁺について計算されたLC-MS:m/z=318.0;測定値318.0。

【0580】

ステップ2:(E)-2-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化116】

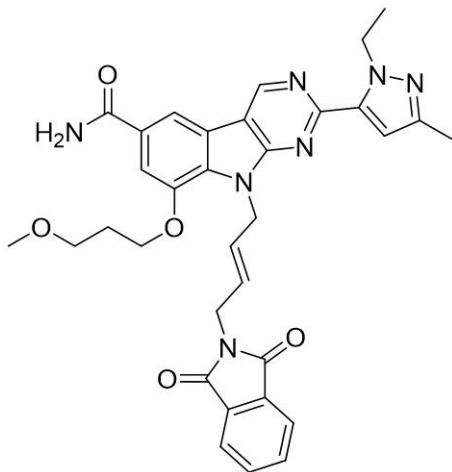


室温のDMF (50.0 mL) 中 (E)-1,4-ジブロモブト-2-エン (Aldrich、カタログ番号 D39207: 23.10 g、108 mmol) 及び炭酸カリウム (16.42 g、119 mmol) の溶液を、フタルイミド、カリウム塩 (Aldrich、カタログ番号 160385: 10 g、54.0 mmol) で処理した。反応混合物を室温で24時間攪拌し、濾過し、真空中で濃縮した。得られた油を酢酸エチル (200 mL) で希釈し、PBS緩衝液 (2×100 mL) で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (0~20% 酢酸エチル/ヘキサン) によって精製した。C₁₂H₁₁BrNO₂ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 280.0 / 282.0; 測定値 280.1 / 282.1。

【0581】

ステップ3: (E)-9-(4-(1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-6-カルボキサミド

【化117】



DMF (0.769 mL) 中 (E)-2-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (0.034 g、0.122 mmol) 及び2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-6-カルボキサミド (実施例12、ステップ3: 0.05 g、0.122 mmol) の溶液に、DIPEA (0.064 mL、0.367 mmol) 及び炭酸セシウム (0.120 g、0.367 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。氷浴で冷却した後、水を添加し、反応物を3:1のCHCl₃/IPAで抽出した。合わせた有機抽出物を、MgSO₄で乾燥し、濾過し、シリカゲルクロマトグラフィー (0~10% MeOH/DCM) によって精製して所望の生成物を白色の固体として得た。C₃₃H₃₄N₇O₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 608.3; 測定値 608.3。

【0582】

ステップ4: (E)-9-(4-アミノブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド [4,5-b] インドール-6-カルボキサミド

10

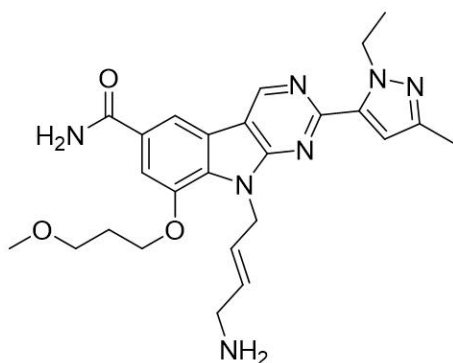
20

30

40

50

【化 1 1 8】



10

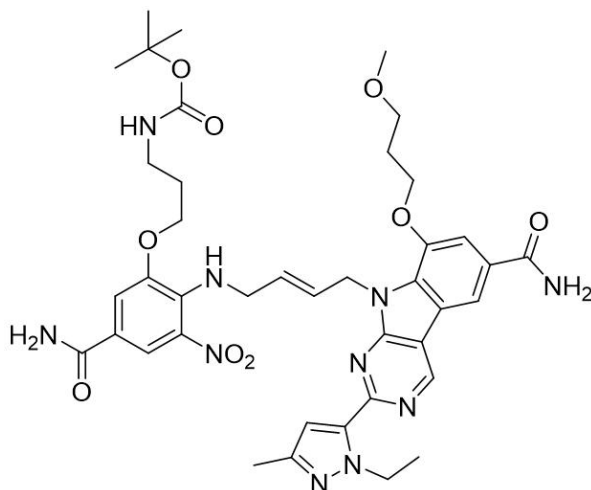
室温のエタノール（0.846 ml）中（E）-9-（4-（1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル）ブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール-6-カルボキサミド（0.036 g、0.059 mmol）の溶液に、ヒドラジン-水合物（0.029 ml、0.592 mmol）を添加した。室温で10分間攪拌した後、反応混合物を60℃に2時間温め、次いで氷浴中で0℃に冷却した。得られたスラリーを濾過し、濾液を真空中で濃縮した。得られた固体をフラッシュクロマトグラフィー（メタノール中6% NH₄OH）によって精製した。C₂₅H₃₂N₇O₃（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 478.2；測定値478.3。

20

【0583】

ステップ5：tert-ブチル（E）-（3-（5-カルバモイル-2-（（4-（6-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール-9-イル）ブト-2-エン-1-イル）アミノ）-3-ニトロフェノキシ）プロピル）カルバメート

【化 1 1 9】



30

バイアルに、tert-ブチル（3-（5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ）プロピル）カルバメート（0.121 g、0.324 mmol）、（E）-9-（4-アミノブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド〔4,5-b〕インドール-6-カルボキサミド（0.155 g、0.324 mmol）、EtOH（1.619 ml）、及びDIPEA（0.283 ml、1.619 mmol）を添加した。混合物を密封し、次いで攪拌しながら一晩120℃で加熱した。室温まで冷却した後、混合物を減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（15% MeOH/DCM）によって精製した。C₄₀H₅₁N₁₀O₉（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 815.4；測定値815.5。

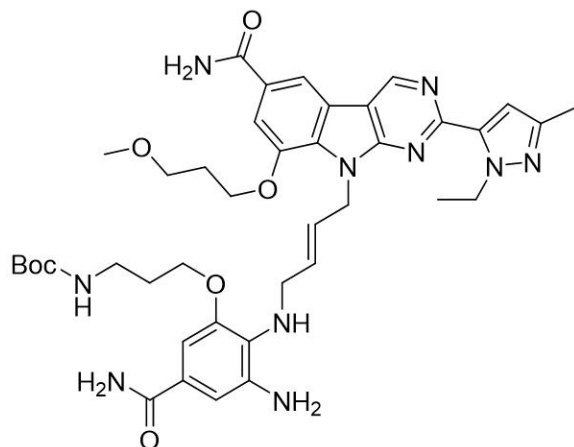
40

50

【0584】

ステップ6: *tert*-ブチル (E) - (3 - (3 - アミノ - 5 - カルバモイル - 2 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) アミノ) フェノキシ) プロピル) カルバメート

【化120】



10

バイアルに攪拌棒、*tert*-ブチル (E) - (3 - (5 - カルバモイル - 2 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) アミノ) - 3 - ニトロフェノキシ) プロピル) カルバメート (0.040 g、0.049 mmol)、塩化アンモニウム (0.018 g、0.344 mmol)、及び亜鉛 (0.022 g、0.344 mmol) を添加した。1, 4 - ジオキサン (0.736 mL) 及び水 (0.245 mL) を添加し、混合物を室温で10分間攪拌した。得られた混合物を濾過し、CHCl₃/IPA (3:1) で抽出した。合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗生成物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。C₄₀H₅₃N₁₀O₇ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 785.4; 測定値 785.5。

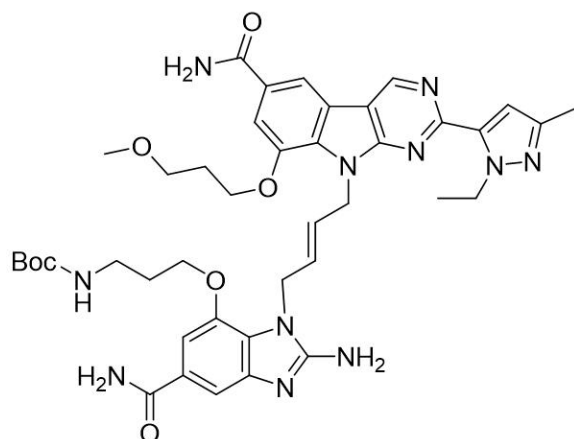
20

30

【0585】

ステップ7: *tert*-ブチル (E) - (3 - ((2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバメート

【化121】



40

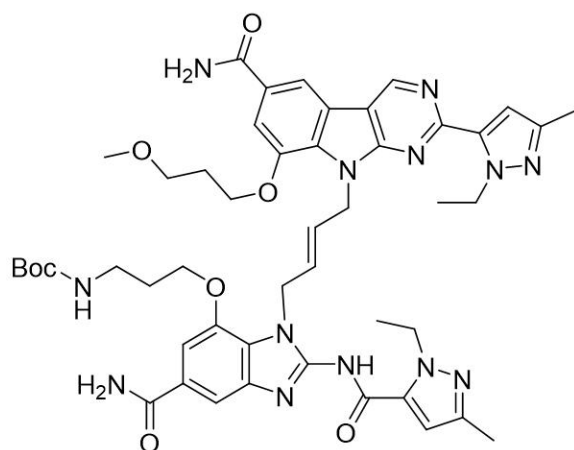
50

tert-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 4 - カルバモイル - 6 - メチルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル (E) - (3 - (3 - アミノ - 5 - カルバモイル - 2 - ((4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) アミノ) フェノキシ) プロピル) カルバメートを用いて、実施例 1、ステップ 4 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₄₁H₅₂N₁₁O₇ (M + H)⁺について計算された LC-MS : m/z = 810.4 ; 測定値 810.4。

【0586】

ステップ 8 : tert-ブチル (E) - (3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバメート

【化 122】



tert-ブチル (E) - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル (E) - (3 - ((2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバメートを用いて、実施例 15、ステップ 6 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₄₈H₆₀N₁₃O₈ (M + H)⁺について計算された LC-MS : m/z = 946.5 ; 測定値 946.6。

【0587】

ステップ 9 : (E) - 9 - (4 - (7 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド

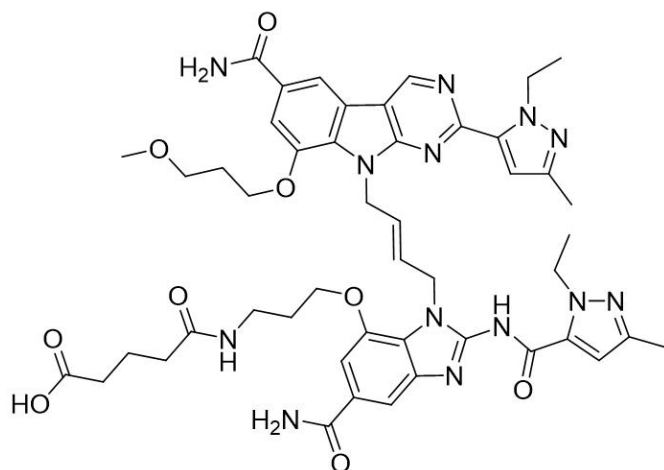
1, 4 - ジオキサン (0.528 ml) 中 tert-ブチル (E) - (3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバメート (0.050 g, 0.053 mmol) の溶液に、

ジオキサン（0.132ml、0.528mmol）中4.0M HClを添加した。混合物を15分間攪拌し、次いでMeCN／水で希釈し、分取HPLC（pH=2、MeCN／水+TFA）によって精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。 $C_{43}H_{52}N_{13}O_6$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z=846.4；測定値846.4。

【0588】

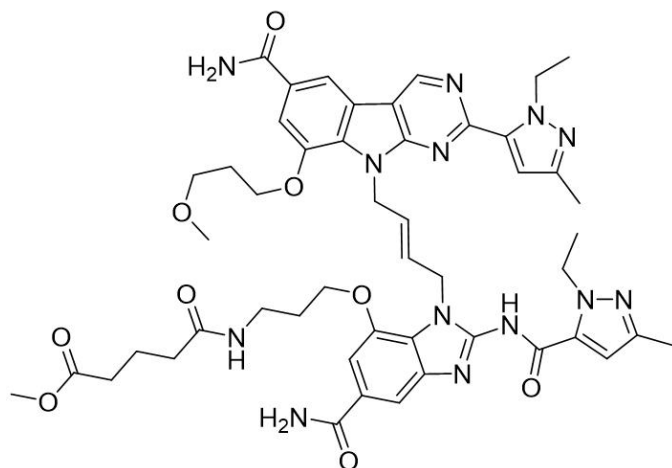
実施例34. (E)-5-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸

【化123】



ステップ1：メチル (E)-5-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート

【化124】



1ドラムバイアルで、(E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)

－9H－ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド(6mg、7.09 μmol)を、DMF(709 μl)に溶解した。グルタル酸モノメチル(Aldrich、カタログ番号M47353: 2.67 μl、0.021 mmol)、DIPEA(3.72 μl、0.021 mmol)及びBOP(9.41 mg、0.021 mmol)を、反応混合物に逐次的に添加した。15分後、反応混合物を乾燥するまで濃縮し、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₄₉H₆₀N₁₃O₉(M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 974.5; 測定値974.6。

【0589】

ステップ2: (E)-5-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタン酸

1ドラムバイアルで、メチル(E)-5-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエート(6.91 mg、7.09 μmol)を、THF(0.140 ml)、MeOH(0.071 ml)、及び2.0N LiOH(70.9 μl、0.142 mmol)に溶解した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで反応物をMeCN/水で希釈し、分取HPLC(pH=2、MeCN/水+TFA)によって精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(600 MHz, DMSO) δ 12.78(s, 1H), 9.48(s, 1H), 8.41(d, J=1.2 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.92(s, 1H), 7.79~7.64(m, 1H), 7.61(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.35(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.23(s, 1H), 6.79(s, 1H), 6.41(s, 1H), 5.86(m, 1H), 5.74~5.68(m, 1H), 5.27~5.24(m, 2H), 4.89~4.87(m, 2H), 4.63~4.58(m, 2H), 4.46(m, 2H), 4.04(t, J=6.4 Hz, 2H), 3.89~3.84(m, 2H), 3.31(t, J=6.3 Hz, 2H), 3.15(s, 3H), 2.97~2.93(m, 2H), 2.19(s, 3H), 2.15(t, J=7.4 Hz, 2H), 2.07(s, 3H), 2.02~1.97(m, 2H), 1.78(dt, J=12.3, 6.4 Hz, 2H), 1.63(dt, J=14.8, 7.5 Hz, 2H), 1.53~1.45(m, 2H), 1.27(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.20(t, J=7.1 Hz, 3H)。C₄₈H₅₉N₁₃O₉(M+2H)²⁺について計算されたLC-MS: m/z = 480.7; 測定値480.9。

【0590】

実施例35. (E)-2-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

10

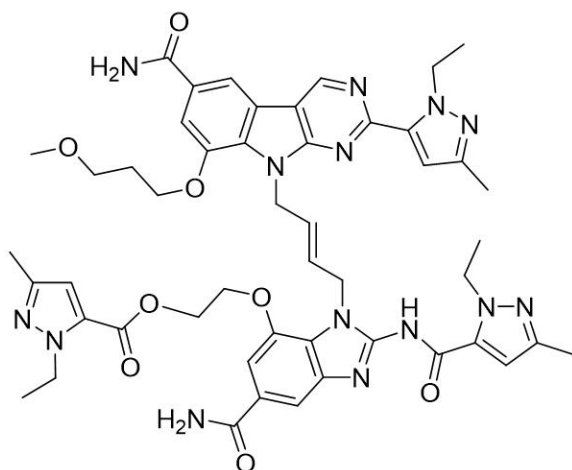
20

30

40

50

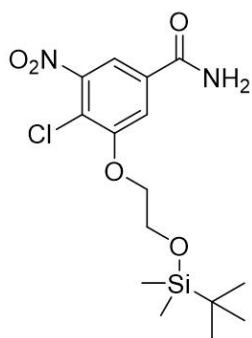
【化 1 2 5】



10

ステップ 1：3-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-4-クロロ-5-ニトロベンズアミド

【化 1 2 6】



20

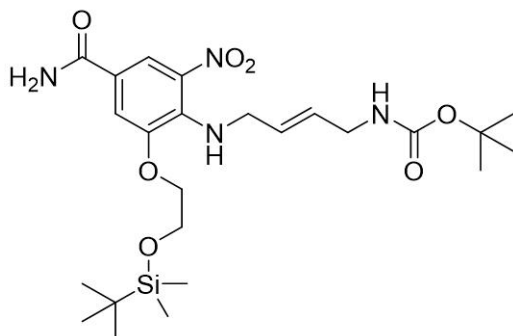
（3-ブロモプロポキシ）（tert-ブチル）ジメチルシランの代わりに（2-ブロモエトキシ）（tert-ブチル）ジメチルシラン（Aldrich、カタログ番号 428426）を用いて、実施例 15、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₅H₂₄ClN₂O₅Si（M+H）⁺ について計算された LC-MS：m/z = 375.1；測定値 375.3。

30

【0591】

ステップ 2：tert-ブチル（E）-（4-（（2-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-4-カルバモイル-6-ニトロフェニル）アミノ）ブト-2-エン-1-イル）カルバメート

【化 1 2 7】



40

3-（3-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）プロポキシ）-4-クロロ-5-ニトロベンズアミドの代わりに 3-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）-4-クロロ-5-ニトロベンズアミドを用いて、実施例 15、ステ

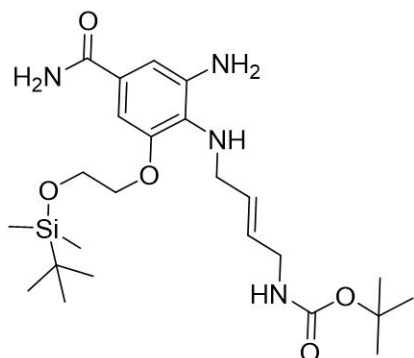
50

ップ3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{24}H_{40}N_4NaO_7Si$ ($M+Na$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 547.3$; 測定値 547.3。

【0592】

ステップ3: tert-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 6 - (2 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメート

【化128】



10

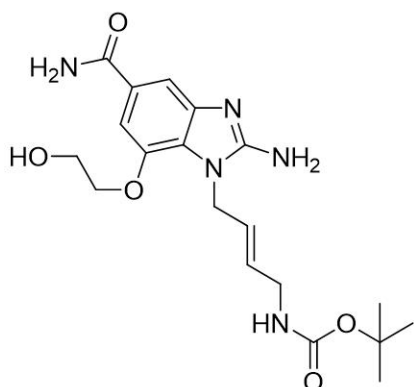
tert-ブチル (E) - (4 - ((4 - カルバモイル - 2 - メチル - 6 - ニトロフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル (E) - (4 - ((2 - (2 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) - 4 - カルバモイル - 6 - ニトロフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートを用いて、実施例1、ステップ3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{24}H_{43}N_4O_5Si$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 495.3$; 測定値 495.4。

20

【0593】

ステップ4: tert-ブチル (E) - (4 - (2 - アミノ - 5 - カルバモイル - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメート

【化129】



30

tert-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 4 - カルバモイル - 6 - メチルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに tert-ブチル (E) - (4 - ((2 - アミノ - 6 - (2 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) - 4 - カルバモイルフェニル) アミノ) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートを用いて、実施例1、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{19}H_{28}N_5O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 406.2$; 測定値 406.2。

40

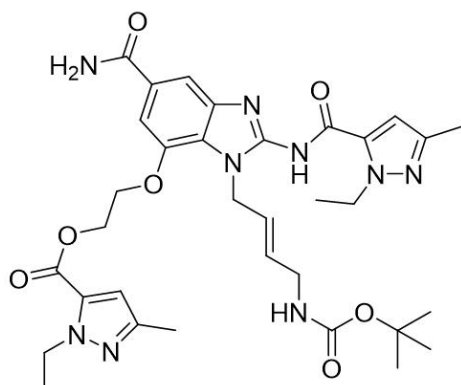
【0594】

ステップ5: (E) - 2 - ((1 - (4 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ)

50

プトー２－エン－１－イル)－５－カルバモイル－２－(１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド)－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－７－イル)オキシ)エチル１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化１３０】



10

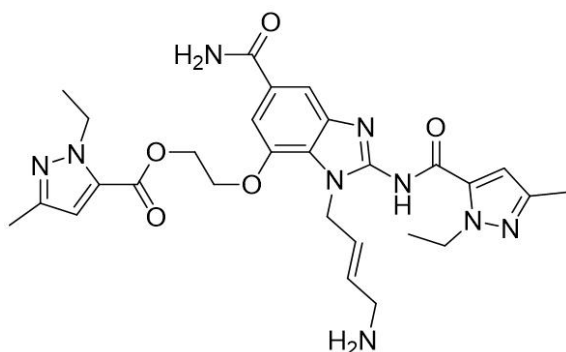
tert-ブチル(E)－(4－(2-アミノ－5-カルバモイル－7－(3-ヒドロキシプロポキシ)－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－１－イル)プトー２－エン－１－イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(E)－(4－(2-アミノ－5-カルバモイル－7－(2-ヒドロキシエトキシ)－１Ｈ－ベンゾ[d]イミダゾール－１－イル)プトー２－エン－１－イル)カルバメートを用いて、実施例１５、ステップ６に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{33}H_{44}N_9O_7$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=678.3;測定値678.4。

20

【０５９５】

ステップ６：(E)－２－((1－(4-アミノプトー２－エン－１－イル)－５-カルバモイル－２－(1-エチル－３-メチル－１Ｈ-ピラゾール－５-カルボキサミド)－１Ｈ-ベンゾ[d]イミダゾール－７-イル)オキシ)エチル１－エチル－３-メチル－１Ｈ-ピラゾール－５-カルボキシレート

【化１３１】



30

tert-ブチル(E)－(4－(5-カルバモイル－２－(1-エチル－３-メチル－１Ｈ-ピラゾール－５-カルボキサミド)－7-メチル－１Ｈ-ベンゾ[d]イミダゾール－１-イル)プトー２-エン－１-イル)カルバメートの代わりに(E)－２－((1－(4－((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プトー２-エン－１-イル)－５-カルバモイル－２－(1-エチル－３-メチル－１Ｈ-ピラゾール－５-カルボキサミド)－１Ｈ-ベンゾ[d]イミダゾール－７-イル)オキシ)エチル１－エチル－３-メチル－１Ｈ-ピラゾール－５-カルボキシレートを用いて、実施例１、ステップ６に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{28}H_{36}N_9O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=578.3;測定値578.2。

40

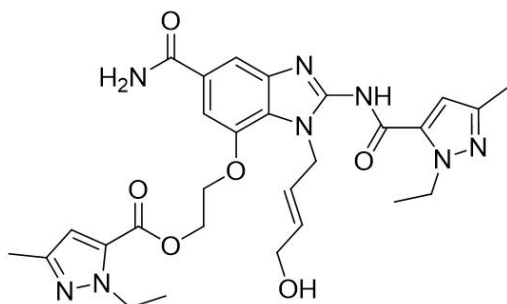
【０５９６】

ステップ７：(E)－２－((5-カルバモイル－２－(1-エチル－３-メチル－１Ｈ-ピラゾール－５-カルボキサミド)－１－(4-ヒドロキシプトー２-エン－１-イル

50

) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エチル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化132】



10

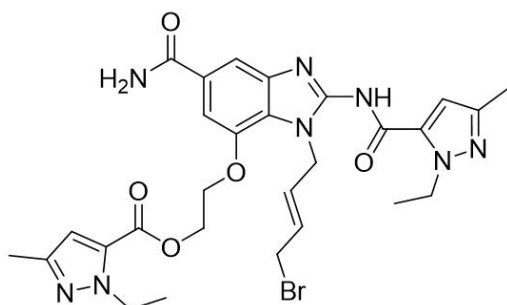
(E)-1-((4-amino-2-ethyl-1H-imidazole-5-carboxamide)-7-yl)oxyethyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylateの代わりに(E)-2-((1-((4-amino-2-ethyl-1H-imidazole-5-carboxamide)-7-yl)oxyethyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate)を用いて、実施例1、ステップ7に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{28}H_{35}N_8O_6$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 579.3; 測定値 579.3。

20

【0597】

ステップ8: (E)-2-((1-((4-bromo-2-ethyl-1H-imidazole-5-carboxamide)-7-yl)oxyethyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate)を用いて、実施例1、ステップ7に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{28}H_{35}BrN_8O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 641.2/643.2; 測定値 641.3/643.3。

【化133】



30

(E)-2-((1-((4-bromo-2-ethyl-1H-imidazole-5-carboxamide)-7-yl)oxyethyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate)を用いて、実施例1、ステップ8に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{28}H_{34}BrN_8O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 641.2/643.2; 測定値 641.3/643.3。

40

【0598】

ステップ9: (E)-2-((1-((4-bromo-2-ethyl-1H-imidazole-5-carboxamide)-7-yl)oxyethyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazole-5-carboxylate)を用いて、実施例1、ステップ8に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{28}H_{34}BrN_8O_5$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 641.2/643.2; 測定値 641.3/643.3。

50

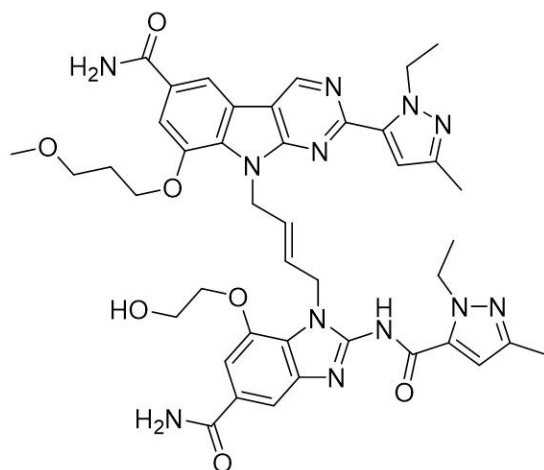
ーベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) エチル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

DMF (1871 μ l) 中 (E)-2-((1-(4-ブロモブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) エチル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (120 mg、0.187 mmol) 及び 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド (76 mg、0.187 mmol) の混合物に、DIPEA (98 μ l、0.561 mmol) を添加した。5分後、Cs₂CO₃ (183 mg、0.561 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をTFA/水で希釈し、次いで分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。C₄₉H₅₇N₁₄O₈ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=969.4; 測定値969.4。

【0599】

実施例36. (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド

【化134】



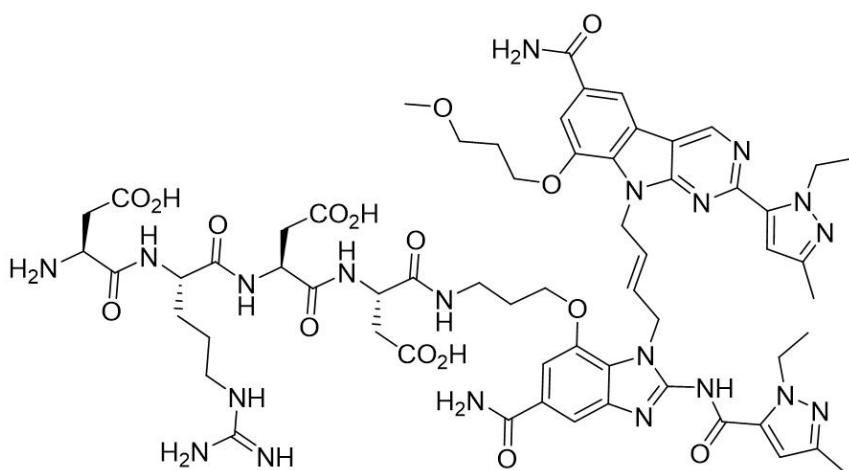
(E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-フルオロ-9H-ピリド [2, 3-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートの代わりに (E)-2-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) エチル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (実施例35、ステップ9) を用いて、実施例32、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.

9.4 (m, 1H), 5.75~5.67 (m, 1H), 5.26 (d, $J=4.8$ Hz, 2H), 4.90 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 4.61 (dd, $J=14.1, 7.0$ Hz, 2H), 4.46 (d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.10~4.01 (m, 2H), 3.95~3.86 (m, 2H), 3.35 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 3.15 (d, $J=4.9$ Hz, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.85~1.77 (m, 2H), 1.32~1.24 (m, 3H), 1.20 (t, $J=7.1$ Hz, 3H)。C₄₂H₄₉N₁₂O₇ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: $m/z=833.4$; 測定値833.4。

【0600】

実施例37. (6S, 9S, 12S, 15S) - 15-アミノ-1-((5-カルバモイル-1-((E)-4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)-5,8,11,14-テトラオキソ-4,7,10,13-テトラアザヘプタデカン-17-酸

【化135】



ステップ1: tert-ブチル(6S, 9S, 12S, 15S) - 15-アミノ-6,9-ビス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1-((5-カルバモイル-1-((E)-4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)-5,8,11,14-テトラオキソ-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)グアニジノ)プロピル)-4,7,10,13-テトラアザヘプタデカン-17-オエート

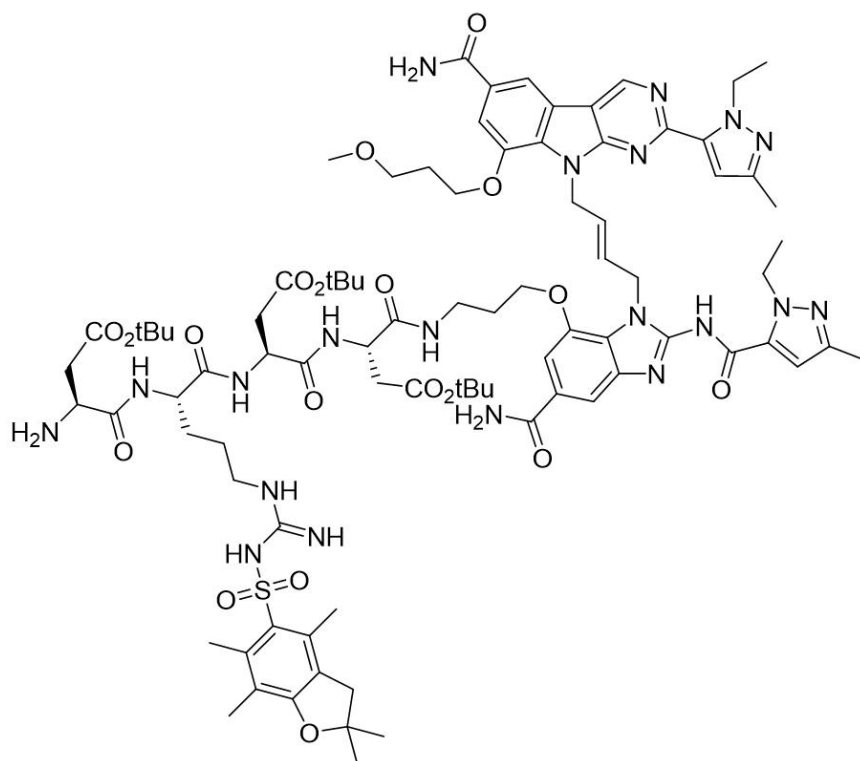
10

20

30

40

50



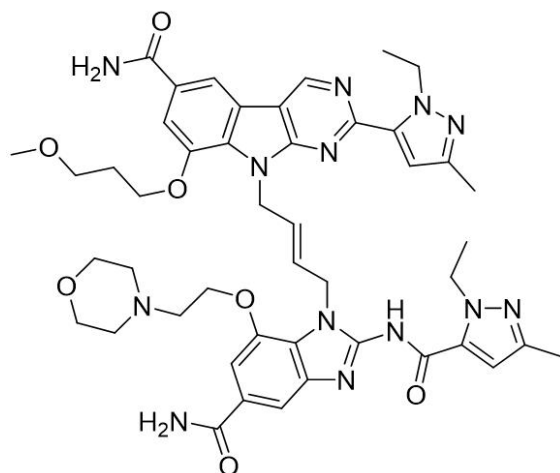
T e r t -ブチル (6 S, 9 S, 12 S, 15 S) - 15 - アミノ - 6, 9 - ビス (2 - (t e r t -ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 1 - ((5 - カルバモイル - 1 - ((E) - 4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール

-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラ
 ザール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)
 -5, 8, 11, 14-テトラオキソ-12-(3-(3-(2, 2, 4, 6, 7-ペ
 ンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)グアニジノ)プロ
 ピル)-4, 7, 10, 13-テトラアザヘプタデカン-17-オエート(5mg、2.
 83 μmol)を、TFA(0.5mL)中で5分間攪拌した。反応物をMeCNで希釈
 し、次いで分取HPLC(pH=2、MeCN/水+TFA)によって精製して、所望の
 化合物をTFA塩として得た。¹H NMR(600MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.59 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.
 41 (s, 1H), 8.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.18~8.06 (ovrlp m, 3H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.7
 2 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.23 (s, 1H),
 6.79 (s, 1H), 6.37 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.69 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.61 (m, 2H)
), 4.52 (dd, J=13.6, 7.4 Hz, 1H), 4.43 (ovrlp m, 4H), 4.27 (dd, J=13.6, 7.4 Hz, 1H), 4.12 (s,
 1H), 4.09~4.00 (m, 2H), 3.89 (m, 2H), 3.31 (dd, J=6.3, 6.3 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.10~3.00 (ovrlp m, 3H), 2.96 (m, 1H), 2.83 (dd, J=17.8,
 3.3 Hz, 1H), 2.76~2.62 (ovrlp m, 2H), 2.567~2.
 50 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.83~1.
 73 (m, 2H), 1.65 (m, 1H), 1.55~1.42 (m, 4H), 1.
 33~1.24 (m, 3H), 1.21~1.16 (m, 3H)。C₆₁H₈₀N₂₀O₁₆(M+2H)²⁺について計算されたLC-MS:m/z=674.3;測定値67
 4.5。

【0602】

実施例38.(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-
 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(2-モルホリノエトキシ)-1H-ベン
 ザ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-
 3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-
 ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化137】



バイアルに(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-
 1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(2-ヒドロキシエトキシ)-1H-ベン
 ザ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-
 3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-

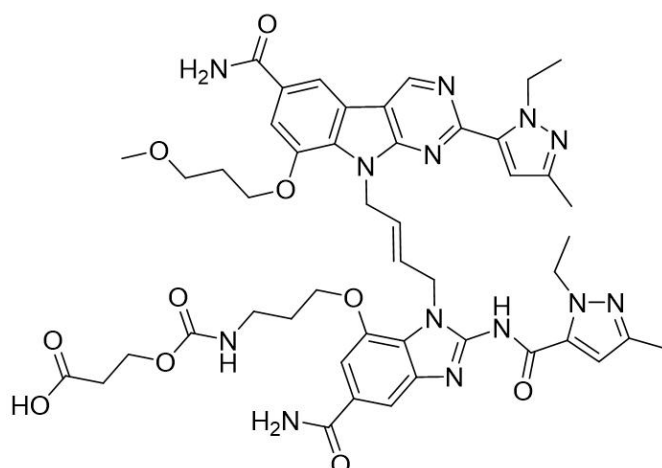
ピリミド [4, 5-b] インドール-6-カルボキサミド (実施例 36: 0.003 g、3.60 mmol)、DMF (0.360 ml)、及び攪拌棒を添加した。混合物を 0℃ に冷却し、DMP (3.06 mg、7.20 μmol) 及び水 (0.519 μl、0.029 mmol) を添加した。混合物を室温に温め、一晩攪拌した。次いで、この混合物に、モルホリン (0.941 μl、10.81 μmol)、酢酸 (3.09 μl、0.054 mmol)、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.453 mg、7.20 μmol) を添加した。15 分間攪拌した後、反応物を水/MeCN で希釈し、分取 HPLC (pH=2、MeCN/水+TFA) によって精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。C₄₆H₅₇N₁₃O₇ (M+2H)²⁺ について計算された LC-MS: m/z = 451.7; 測定値 451.7。

10

【0603】

実施例 39. (E)-3-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) プロパン酸

【化 138】

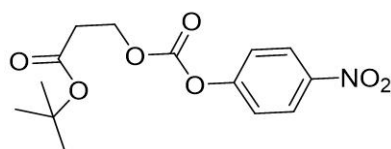


20

30

ステップ 1: tert-ブチル 3-((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)プロパノエート

【化 139】



乾燥 THF (8.5 ml) 中 tert-ブチル 3-ヒドロキシプロパノエート (Aldrich、カタログ番号 90218: 0.247 g、1.69 mmol) 及び N-メチルモルホリン (0.539 ml、4.90 mmol) の溶液に、4-ニトロフェニルカルボノクロリデート (Aldrich、カタログ番号 160210: 0.681 g、3.38 mmol) を 0℃ 添加し、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応の完了後、反応物を 0℃ に冷却し、水を添加した。水相を CH₂Cl₂ で抽出した。有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、溶媒を除去した。粗混合物をフラッシュクロマトグラフィー (1:8 の EtOAc/ヘキサン) によって精製して、所望の生成物を油として得た。C₁₄H₁₇NNaO₇ (M+Na)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 334.1; 測定値 334.0。

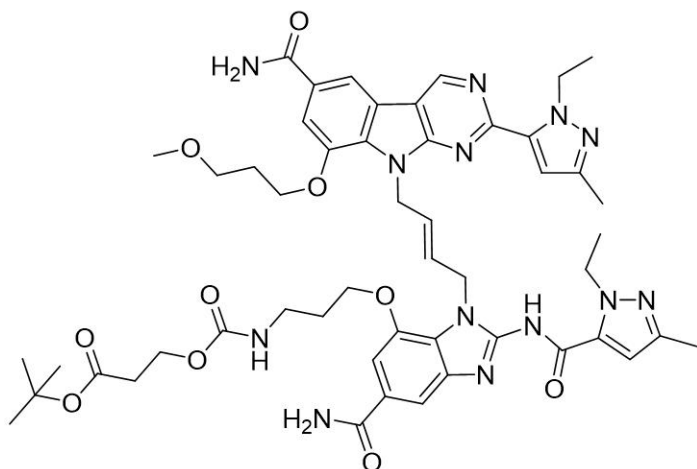
40

【0604】

50

ステップ2: tert-ブチル (E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) プロパノエート

【化140】



DMF (0 . 1 7 7 m l) 中 (E) - 9 - (4 - (7 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド (実施例 3 3 、 ステップ 9 : 0 . 0 1 5 g , 0 . 0 1 8 m m o l) の溶液に、DIPEA (9 . 2 9 μ l , 0 . 0 5 3 m m o l) を添加した。0℃に冷却した後、tert-ブチル 3 - ((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) プロパノエート (5 . 5 2 m g , 0 . 0 1 8 m m o l) を添加し、混合物を室温に温め、1時間攪拌した。混合物を0℃に冷却し、水でクエンチした。反応物をCHCl₃ / IPA (3 : 1) で抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物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。C₅₁H₆₄N₁₃O₁₀ (M + H) ⁺について計算されたLC-MS: m / z = 1 0 1 8 . 5 ; 測定値 1 0 1 8 . 6 。

【0605】

ステップ3: (E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) プロパン酸

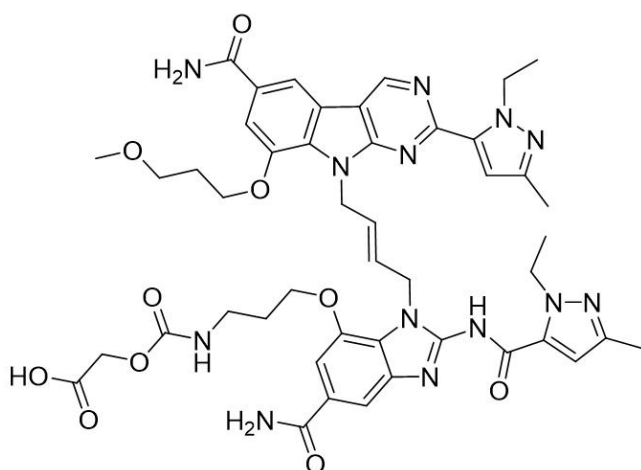
tert-ブチル (6 S , 9 S , 1 2 S , 1 5 S) - 1 5 - アミノ - 6 , 9 - ビス (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 1 - ((5 - カルバモイル - 1 - ((E) - 4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) - 5 , 8 , 1 1 , 1 4 - テトラオキソ - 1 2 - (3 - (3 - ((2 , 2 , 4 , 6 , 7 - ペンタメチル - 2 , 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) スルホニル) グアニジノ) プロピル) - 4 , 7 , 1 0 , 1 3 - テトラアザヘプタデカン - 1 7 - オエートの代わりに、tert-ブチル (E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバ

モイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバモイル)オキシ)プロパノエートを用いて、実施例37、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.78 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.56 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.24 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.10 (t, J=5.7 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.72 (dt, J=15.6, 5.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.87 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.61 (q, J=6.9 Hz, 2H), 4.45 (1, J=6.9 Hz, 2H), 4.03 (ovrlp dt, J=11.4, 6.6 Hz, 4H), 3.88 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.31 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 2.46 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.78 (dt, J=12.6, 6.3 Hz, 2H), 1.52 (dt, J=12.6, 6.3 Hz, 2H), 1.27 (t, J=6.9 Hz, 3H), 1.20 (t, J=6.9 Hz, 3H)。C₄₇H₅₇N₁₃O₁₀ (M+2H)²⁺について計算されたLC-MS: m/z = 481.7; 測定値 481.5。

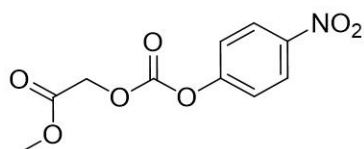
【0606】

実施例40. (E)-2-(((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバモイル)オキシ)酢酸

【化141】



ステップ1: メチル 2-(((4-ニトロフェノキシ)カルボニル)オキシ)アセテート
【化142】



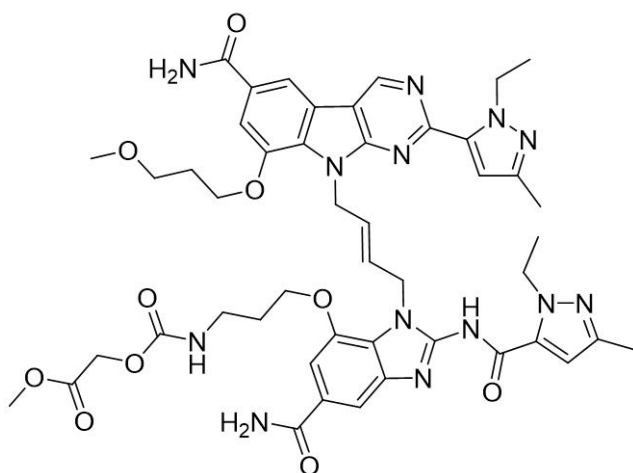
3-ヒドロキシプロパノエートの代わりに2-ヒドロキシ酢酸メチル (Aldrich

、カタログ番号 3 2 5 2 6 0) を用いて、実施例 3 9、ステップ 1 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (0 ~ 2 4 % E t O A c / ヘキサン) を使用して精製して、所望の化合物を油として得た。C₁₀H₁₀NO₇ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 256.0; 測定値 256.1。

【0607】

ステップ 2: メチル (E) - 2 - (((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) アセテート

【化 1 4 3】



tert-ブチル 3 - (((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) プロパノエートの代わりにメチル 2 - (((4 - ニトロフェノキシ) カルボニル) オキシ) アセテートを用いて、実施例 3 9、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₄₇H₅₆N₁₃O₁₀ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 962.4; 測定値 962.5。

【0608】

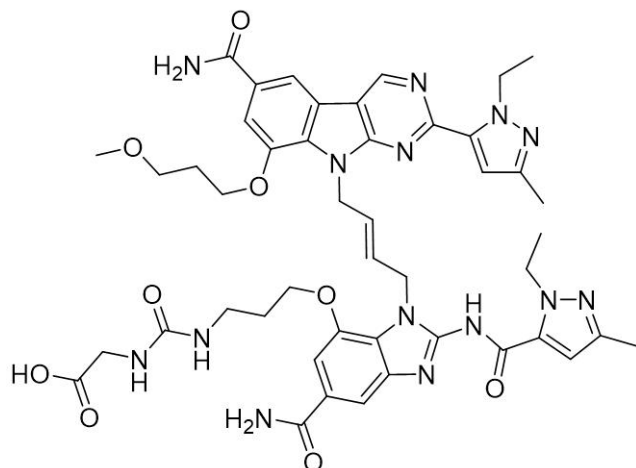
ステップ 3: (E) - 2 - (((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) 酢酸

メチル (E) - 5 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエートの代わりに、メチル (E) - 2 - (((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) アセテートを用いて、実施例 3 4、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。¹H NMR (600 MHz, DM

SO) δ 12.77 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.37~7.29 (ovrlp m, 2H), 7.24 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.85 (m, 1H), 5.74~5.67 (m, 1H), 5.25 (d, J=4.2 Hz, 2H), 4.87 (d, J=4.2 Hz, 2H), 4.61 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.48~4.41 (m, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.05 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.90 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.31 (t, J=5.7 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.92 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 2H), 1.78 (tt, J=5.7, 5.7 Hz, 2H), 1.56~1.50 (m, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J=7.2 Hz, 3H)。C₄₆H₅₅N₁₃O₁₀ (M+2H)²⁺について計算されたLC-MS: m/z=474.7; 測定値474.8。

【0609】

実施例41. (E)-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバモイル)グリシン【化144】



バイアルに (E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例33、ステップ9: 0.015 g、0.018 mmol)、DIPEA (9.29 μ l、0.053 mmol)、次いで2-イソシアナト酢酸エチル (Aldrich、カタログ番号238627: 2.98 μ l、0.027 mmol) を添加した。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた粗混合物に、THF (0.180 ml、2.199 mmol)、MeOH (0.089 ml、2.199 mmol)、及び2M LiOH水溶液 (0.089 ml、0.177 mmol) を添加した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで水で希釈し、分取HPLC (pH=2、MeCN/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 12.77 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.41 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.57 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.13 (t, J=

6.0 Hz, 1H), 5.99 (t, J=5.4 Hz, 1H), 5.86 (m, 1H), 5.73~5.67 (m, 1H), 5.26 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.87 (d, J=4.8 Hz, 2H), 4.60 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.45 (brq, J=6.9 Hz, 2H), 4.05 (t, J=6.6 Hz, 2H), 3.88 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.64 (d, J=5.4 Hz, 1H), 3.27 (t, J=6.0 Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.94 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.78 (tt, J=6.6, 6.0 Hz, 2H), 1.49 (tt, J=6.0, 6.0 Hz, 2H), 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.19 (t, J=6.9 Hz, 3H)。C₄₆H₅₅N₁₄O₉ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 947.4; 測定値 947.4。

10

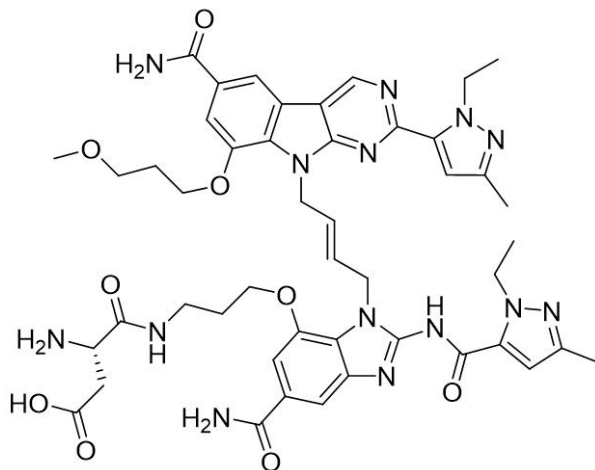
【0610】

実施例 42

(S, E)-3-アミノ-4-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタン酸

【化145】

20



30

ステップ1: メチル (S, E)-3-アミノ-4-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール)-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタノエート

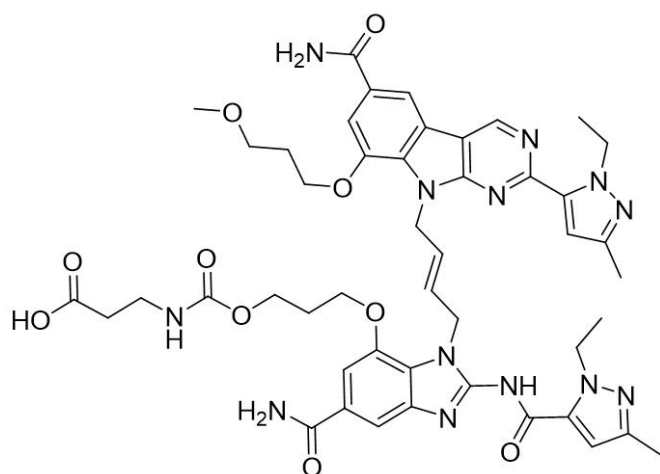
40

50

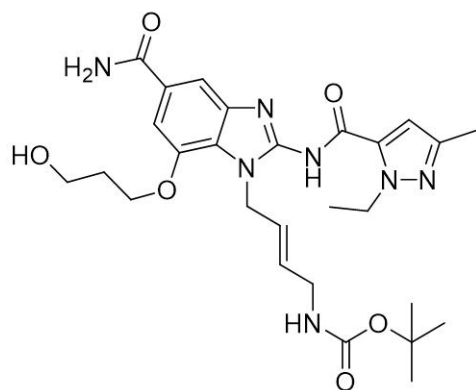
[illegible]

【 0 6 1 2 】

実施例 43. (E)-3-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸
【化147】



ステップ1: tert-ブチル (E)-4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)カルバメート
【化148】

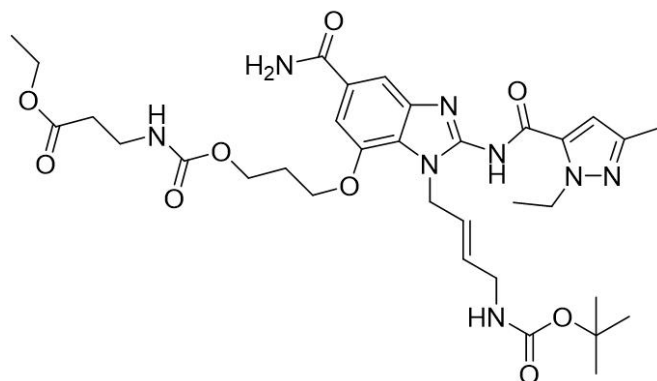


THF (1.956 ml) 及び MeOH (0.978 ml) 中 (E)-3-((1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (実施例 15、ステップ 6: 0.406 g、0.587 mmol) の溶液に、2 M LiOH (0.880 ml、1.761 mmol) を添加した。反応物を室温で 15 分間攪拌し、次いで水及び DCM を添加し、層を分離した。水層を DCM でさらに抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物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。C₂₇H₃₈N₇O₆ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 556.3; 測定値 556.5。

【0613】

ステップ 2: エチル (E)-3-((3-((1-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-

3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート
【化149】



10

THF (0.900 ml) 中 tert-ブチル (E)-4-((5-カルバモイル-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)but-2-en-1-yl)carbamate)-1H-benzodiazol-7-yl)oxy)but-2-en-1-yl)カルバメート (0.050 g, 0.090 mmol) 及び DIPEA (0.024 ml, 0.135 mmol) の溶液に、3-イソシアナトプロピオン酸エチル (Aldrich、カタログ番号 479012: 0.012 ml, 0.090 mmol) を添加した。反応物を 70°C で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を水及び CHCl₃/IPA (3:1) で希釈し、層を分離した。水層をさらに抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカクロマトグラフィー (30% MeOH/DCM) によって精製した。C₃₃H₄₇N₈O₉ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 699.3; 測定値 699.7。

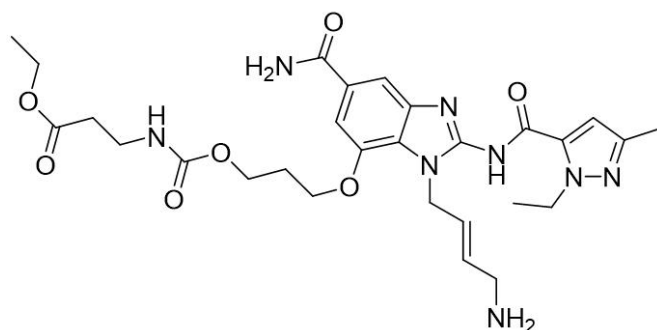
20

【0614】

ステップ3: エチル (E)-3-((3-((1-(4-tert-butyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)but-2-en-1-yl)carbamate)-5-carbamoyl)-1H-benzodiazol-7-yl)oxy)propoxy)carbonyl)amino)propyl ester)カルボニル)アミノ)プロパノエート

30

【化150】



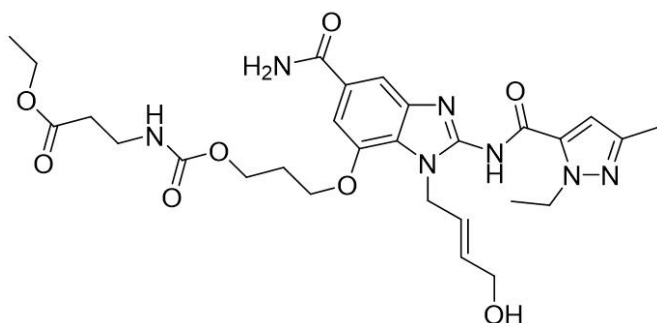
40

ジオキサン (0.945 ml) 中 エチル (E)-3-((3-((1-(4-tert-butyl-2-((1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)but-2-en-1-yl)carbamate)-5-carbamoyl)-1H-benzodiazol-7-yl)oxy)propoxy)carbonyl)amino)propyl ester)カルボニル)アミノ)プロパノエート (0.066 g, 0.094 mmol) の溶液に、ジオキサン中 4M HCl (0.236 ml, 0.945 mmol) を添加した。反応物を 1 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮し、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₂₈H₃₉N₈O₇ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 599.3; 測定値 599.3。

【0615】

50

ステップ4：エチル（E）－3－（（（3－（（5－カルバモイル－2－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）－1－（4－ヒドロキシブト－2－エン－1－イル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－7－イル）オキシ）プロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート
【化151】



10

（E）－1－（4－アミノブト－2－エン－1－イル）－2－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）－7－メチル－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－5－カルボキサミドの代わりにエチル（E）－3－（（（3－（（1－（4－アミノブト－2－エン－1－イル）－5－カルバモイル－2－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－7－イル）オキシ）プロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエートを用いて、実施例1、ステップ7に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（20% MeOH / DCM）を使用して精製した。C₂₈H₃₈N₇O₈（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z = 600.3；測定値600.3。

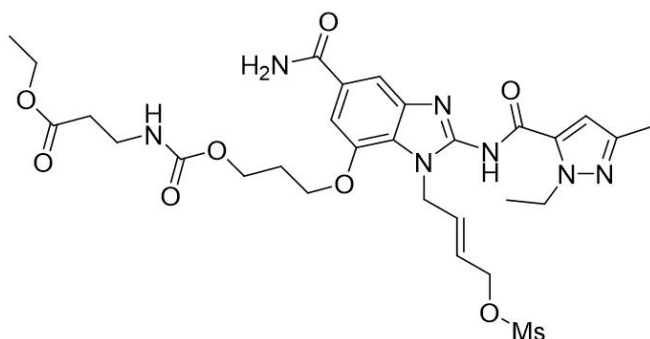
20

【0616】

ステップ5：エチル（E）－3－（（（3－（（5－カルバモイル－2－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）－1－（4－（メチルスルホニル）オキシ）ブト－2－エン－1－イル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－7－イル）オキシ）プロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート

30

【化152】



40

バイアルにエチル（E）－3－（（（3－（（5－カルバモイル－2－（1－エチル－3－メチル－1H－ピラゾール－5－カルボキサミド）－1－（4－ヒドロキシブト－2－エン－1－イル）－1H－ベンゾ[d]イミダゾール－7－イル）オキシ）プロポキシ）カルボニル）アミノ）プロパノエート（0.028 g, 0.047 mmol）、THF（0.467 mL）、Et₃N（9.76 μL, 0.070 mmol）、次いでMs-Cl（4.37 μL, 0.056 mmol）を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチし、CHCl₃ / IPA（3：1）で抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物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。C₂₉H₄₀N₇O₁₀S（M+H）⁺

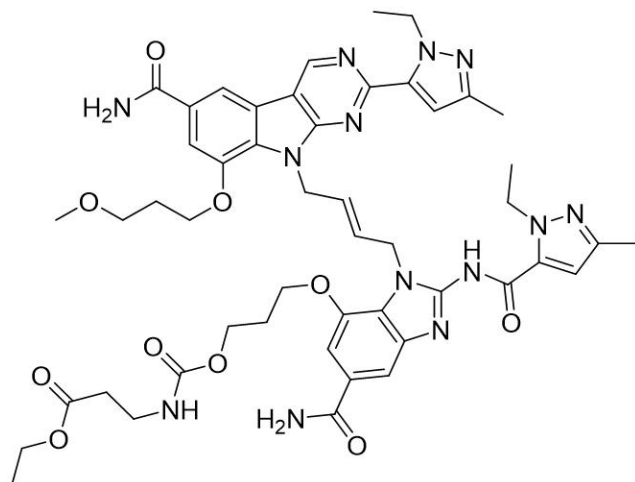
50

について計算されたLC-MS: $m/z = 678.3$; 測定値 678.3。

【0617】

ステップ6: エチル(E)-3-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート

【化153】



10

20

DMF (0.443 mL) 中エチル(E)-3-((3-((5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1-(4-(メチルスルホニル)オキシ)ブト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエート (0.030 g, 0.044 mmol) の溶液に、2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例12、ステップ3: 0.018 g, 0.044 mmol) 及び炭酸セシウム (0.043 g, 0.133 mmol) を添加した。混合物を室温で3時間攪拌し、次いで水で希釈した。混合物をCHCl₃/IPA (3:1) で抽出し、合わせた有機抽出物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物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。C₄₉H₆₀N₁₃O₁₀ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 990.4$; 測定値 990.0。

30

【0618】

ステップ7: (E)-3-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸

40

エチル(E)-3-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパノエートの溶液に、THF (0.440 mL)、MeOH (0.221 mL)、及び2 M LiOH水溶液 (0.221 mL, 0.443 mmol) を添加した。室温で15分間攪拌した後、混合物を水で希釈し、分取HPLC (pH=2、MeCN/水+

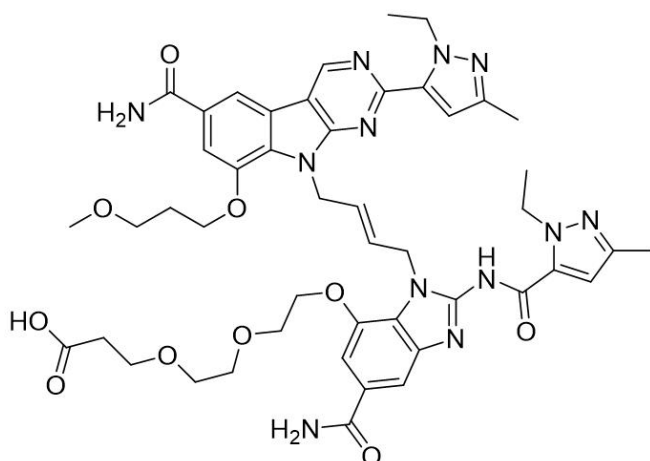
50

TFA) によって精製して、所望の化合物をTFA塩として得た。 $C_{47}H_{56}N_{13}O_{10}$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 962.4$; 測定値 962.4。

【0619】

実施例44. (E)-3-(2-(2-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル))-8-(3-メトキシプロポキシ))-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸

【化154】

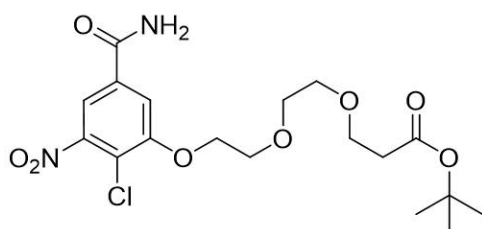


10

20

ステップ1: tert-ブチル3-(2-(2-(5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート

【化155】



30

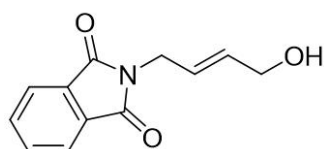
DMF (2.309 ml) 中4-クロロ-3-ヒドロキシ-5-ニトロベンズアミド (0.200 g、0.923 mmol) 及び炭酸セシウム (0.451 g、1.385 mmol) の懸濁液に、tert-ブチル3-(2-(2-ブromoエトキシ)エトキシ)プロパノエート (Combi-Blocks、カタログ番号QD-1308: 0.329 g、1.108 mmol) を添加した。50℃で4時間攪拌した後、反応物を水及びDCMで希釈し、層を分離した。水層をDCMでさらに抽出し、合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製油をシリカゲルクロマトグラフィー (5% MeOH/DCM) によって精製した。 $C_{18}H_{25}ClN_2NaO_8$ ($M+Na$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 455.1$; 測定値 455.1。

40

【0620】

ステップ2: (E)-2-(4-ヒドロキシブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化156】



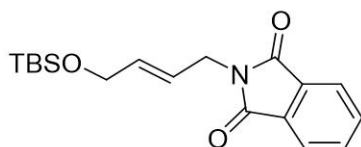
50

テトラヒドロフラン (34.0 ml) 中 (E)-ブト-2-エン-1,4-ジオール (Astatech、カタログ番号70835: 1.198 g、13.59 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (3.57 g、13.59 mmol) を添加した。0℃に冷却した後、イソインドリン-1,3-ジオン (1.0 g、6.80 mmol) を添加した。トルエン中 DEAD (5.92 ml、13.59 mmol) の40%重量/v 溶液を滴下で添加し、反応物を1時間攪拌しながら室温まで温めた。反応物を濃縮し、シリカゲルカラムによって精製して、所望の生成物 (0~>5% MeOH/DCM) を得た。C₁₂H₁₂NO₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 218.1; 測定値 218.1。

【0621】

ステップ3: (E)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化157】

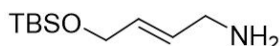


DCM (69.1 ml) 中 (E)-2-(4-ヒドロキシブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (1.5 g、6.91 mmol) 及び Et₃N (1.444 ml、10.36 mmol) の混合物に、TBS-Cl (1.249 g、8.29 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。飽和 NaHCO₃ 水溶液を反応混合物に添加し、続いてジクロロメタンで抽出した (3回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、酢酸エチル/ヘキサンで0%から40%で溶出して、(E)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (2.03 g、6.12 mmol、収率89%) を無色の油として得た。C₁₈H₂₇NO₄Si (M+NH₄)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 349.2; 測定値 349.3。

【0622】

ステップ4: (E)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-エン-1-アミン

【化158】



DCM (30.5 ml) 及び MeOH (30.5 ml) 中 (E)-2-(4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-エン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (2.02 g、6.09 mmol) の溶液に、ヒドラジン-水和物 (4.43 ml、91 mmol) を添加した。40℃で2時間加熱した後、混合物を濾過して、沈殿したフタルヒドラジドを除去した。濾液を飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をさらに精製することなく使用した。C₁₀H₂₄NOSi (M+H)⁺ について計算された LC-MS: 202.2; 測定値: 202.2。

【0623】

ステップ5: tert-ブチル (E)-3-(2-(2-(2-((4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-カルバモイル-3-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート

10

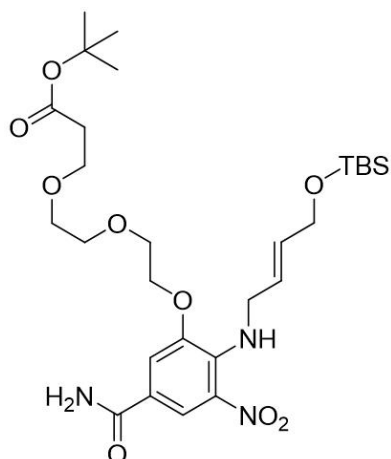
20

30

40

50

【化159】



10

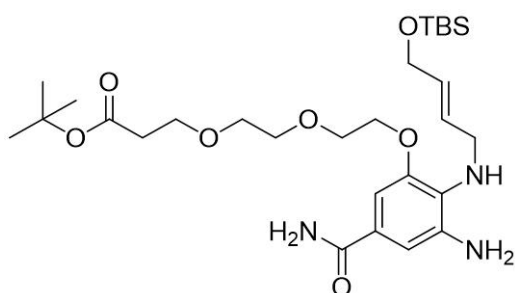
エタノール（4.62ml）中tert-ブチル3-（2-（2-（5-カルバモイル-2-クロロ-3-ニトロフェノキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（0.400g、0.924mmol）の溶液に、DIPEA（0.807ml、4.62mmol）及び（E）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブト-2-エン-1-アミン（0.186g、0.924mmol）を添加した。得られた混合物を120℃で一晩加熱した。冷却後、反応物を濃縮し、シリカゲルカラム（10%MeOH/DCM）によって精製した。 $C_{28}H_{48}N_3O_9Si$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS： $m/z=598.3$ ；測定値598.3。

20

【0624】

ステップ6：tert-ブチル（E）-3-（2-（2-（3-アミノ-2-（（4-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブト-2-エン-1-イル）アミノ）-5-カルバモイルフェノキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート

【化160】



30

MeOH（12.04ml）中tert-ブチル（E）-3-（2-（2-（2-（（4-（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）ブト-2-エン-1-イル）アミノ）-5-カルバモイル-3-ニトロフェノキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート（0.480g、0.803mmol）の溶液に、0℃で水（2.53ml、141mmol）及び30%水酸化アンモニウム水溶液（1.303ml、10.04mmol）中のハイドロサルファイトナトリウム（0.699g、4.01mmol）を添加した。反応混合物を室温に温めた。10分後、H₂Oを反応混合物に添加し、続いてDCMで抽出した。合わせた有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物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。 $C_{28}H_{50}N_3O_7Si$ （M+H）⁺について計算されたLC-MS： $m/z=568.3$ ；測定値568.4。

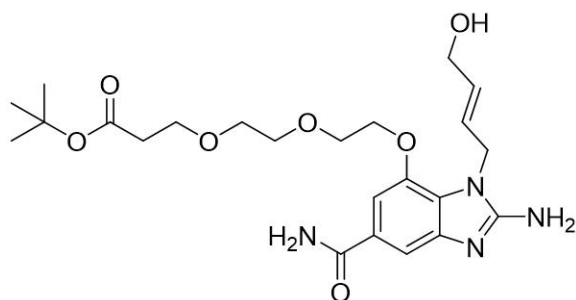
40

【0625】

ステップ7：tert-ブチル（E）-3-（2-（2-（（2-アミノ-5-カルバモイル-1-（4-ヒドロキシブト-2-エン-1-イル）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）エトキシ）エトキシ）プロパノエート

50

【化 1 6 1】

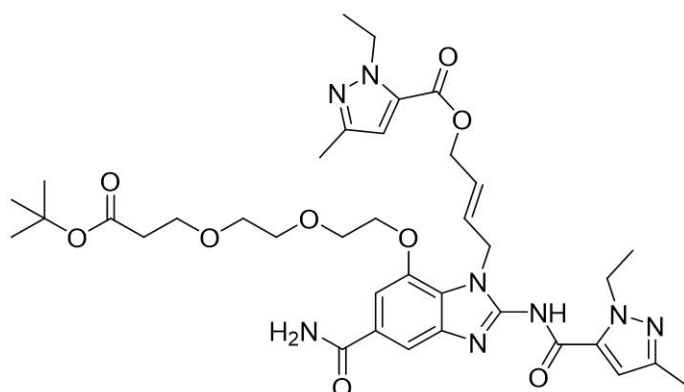


MeOH (2.75 mL) 中 *tert*-ブチル (E)-3-(2-(2-(3-アミノ-2-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ブト-2-エン-1-イル)アミノ)-5-カルバモイルフェノキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (0.312 g、0.549 mmol) の溶液に、臭化シアン (0.144 mL、2.75 mmol) を添加した。混合物を2日間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。得られた油を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。C₂₃H₃₅N₄O₇ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 479.2; 測定値 479.4。

【0 6 2 6】

ステップ8: (E)-4-(7-(2-(2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化 1 6 2】



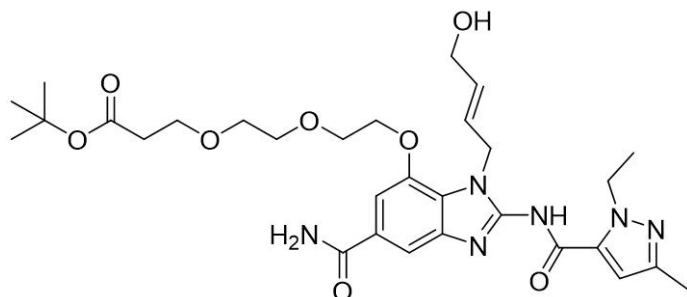
DMF (5 mL) 中 *tert*-ブチル (E)-3-(2-(2-(2-アミノ-5-カルバモイル-1-(4-ヒドロキシブト-2-エン-1-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (0.263 g、0.549 mmol) の溶液に、DIPEA (0.768 mL、4.40 mmol)、1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (Combi-Blocks、カタログ番号 QB-0979: 0.254 g、1.648 mmol) 及びベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス (ジメチルアミノ)-ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート (0.729 g、1.648 mmol) を添加した。1時間後、H₂O を反応混合物に添加し、続いて酢酸エチル (5 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムに添加し、メタノール/ジクロロメタンで0%から10%まで溶出して、(E)-4-(7-(2-(2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを茶色の発泡体として得た。C₃₇H₅₁N₇O₁₀

$\text{N}_8\text{O}_9 (\text{M}+\text{H})^+$ について計算された LC-MS : $m/z = 751.4$; 測定値 751.3。

【0627】

ステップ9 : tert-ブチル (E) - 3 - (2 - (2 - ((5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - ヒドロキシブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート

【化163】



10

THF (1.833 ml) 及び MeOH (0.917 ml) 中 (E) - 4 - (7 - (2 - (2 - (3 - (tert-ブトキシ) - 3 - オキシプロポキシ) エトキシ) エトキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル 1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (0.413 g, 0.550 mmol) の溶液に、2 N LiOH (1.375 ml, 2.75 mmol) を添加した。室温で2時間攪拌した後、反応物を CHCl_3/IPA (3 : 1) で抽出した。合わせた有機抽出物を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた油をシリカゲルクロマトグラフィー (15% MeOH / DCM) によって精製して、所望の生成物をベージュ色の発泡体として得た。 $\text{C}_{30}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_8 (\text{M}+\text{H})^+$ について計算された LC-MS : $m/z = 615.3$; 測定値 615.3。

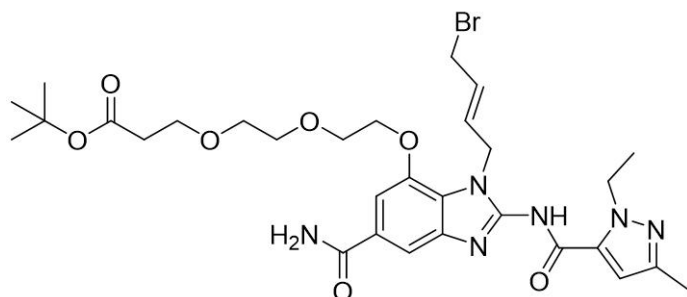
20

【0628】

ステップ10 : tert-ブチル (E) - 3 - (2 - (2 - ((1 - (4 - ブロモブト - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル) - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート

30

【化164】



40

THF (1.833 ml) 中 tert-ブチル (E) - 3 - (2 - (2 - ((5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 - (4 - ヒドロキシブト - 2 - エン - 1 - イル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート (0.153 g, 0.249 mmol) の溶液に、 PBr_3 (0.052 ml, 0.550 mmol) を 0°C で添加した。反応物を室温に温め、15分間攪拌した。 0°C に冷却した後、反応物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。反応物を DCM で抽出し、合わせた有機抽出物を MgSO_4

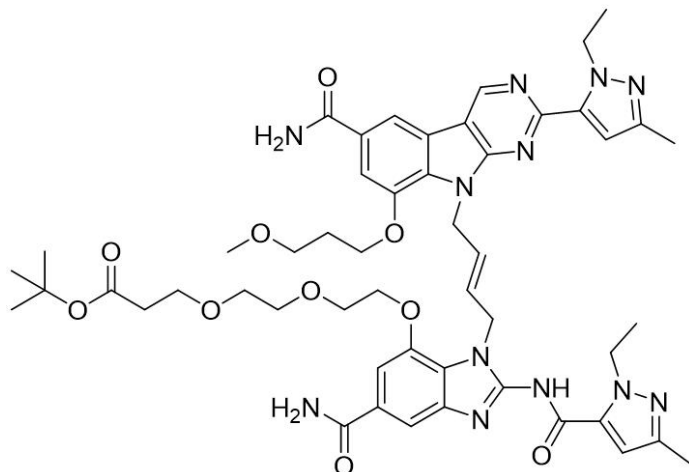
50

4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、得られた茶色の油を、次のステップで直接使用した。 $C_{30}H_{42}BrN_6O_7$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 677.2/679.2; 測定値677.2/679.2。

【0629】

ステップ11: tert-ブチル (E)-3-(2-(2-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)プロパノエート

【化165】



DMF (0.295 mL) 中 tert-ブチル (E)-3-(2-(2-(1-(4-ブromoブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (0.020 g、0.030 mmol) 及び 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド (実施例12、ステップ3: 0.012 g、0.030 mmol) の溶液に、Cs₂CO₃ (0.029 g、0.089 mmol) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌した。混合物を水及び EtOAc で希釈した。層を分離し、有機層を10%ブライン (2倍)、ブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させた。合わせた有機層を濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗製油を、さらに精製することなく次のステップで直接使用した。 $C_{51}H_{66}N_{12}O_{10}$ (M+2H)²⁺ について計算されたLC-MS: m/z = 503.2; 測定値503.5。

【0630】

ステップ12: (E)-3-(2-(2-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸

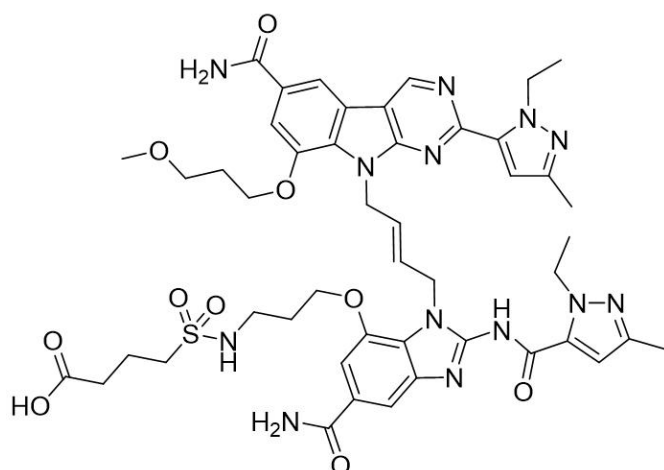
バイアルに、tert-ブチル (E)-3-(2-(2-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート (0.030 mg、0.030 mmol) 及び TFA (

0.2 mL、2.60 mmol) を添加した。混合物を15分間攪拌し、次いでMeCN及び水で希釈し、分取HPLC (pH=2、MeCN/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をTFA塩として得た。 $C_{47}H_{57}N_{12}O_{10}$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=949.4; 測定値949.4。

【0631】

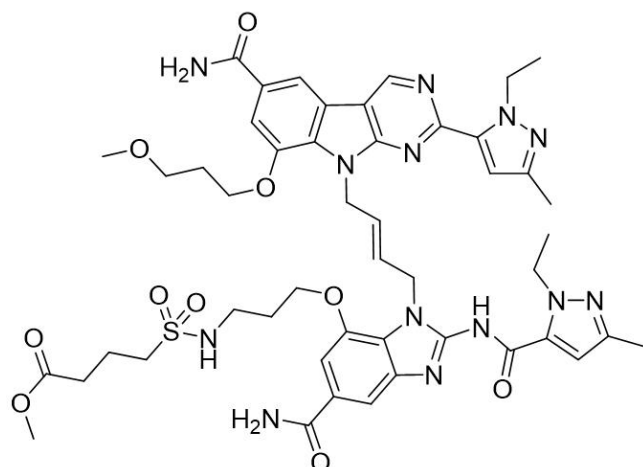
実施例45. (E)-4-(N-(3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)スルファモイル)ブタン酸

【化166】



ステップ1: メチル (E)-4-(N-(3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)スルファモイル)ブタノエート

【化167】



THF (0.236 mL) / DMF (0.236 mL) 中 (E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カ

ルボキサミド（実施例 33、ステップ 9：0.020 g、0.024 mmol）の溶液に、 Et_3N （9.89 μl 、0.071 mmol）、次いでメチル 4-（クロロスルホニル）ブタノエート（Enamine、カタログ番号 EN300-31554：4.74 mg、0.024 mmol）を滴下で添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応物を飽和重碳酸ナトリウム水溶液でクエンチし、3：1 の CHCl_3/IPA で抽出した。合わせた有機層を MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、粗生成物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。 $\text{C}_{48}\text{H}_{60}\text{N}_{13}\text{O}_{10}\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された LC-MS： $m/z=1010.4$ ；測定値 1010.2。

【0632】

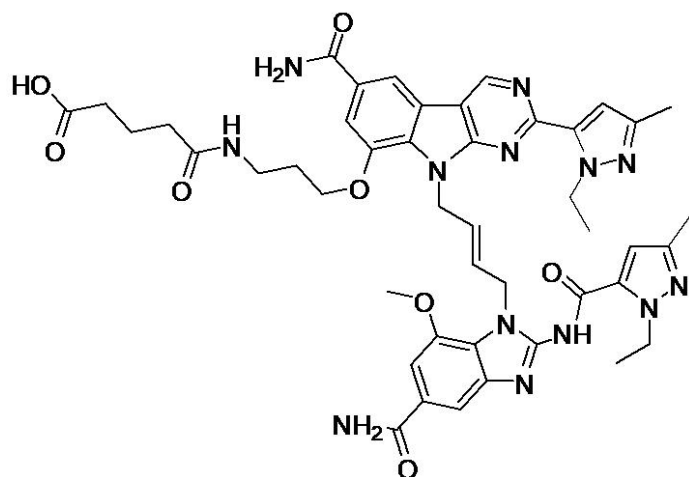
ステップ 2：（E）-4-（N-（3-（（5-カルバモイル-1-（4-（6-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル）ブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピル）スルファモイル）ブタン酸

THF（0.572 mL）及び MeOH（0.236）中メチル（E）-4-（N-（3-（（5-カルバモイル-1-（4-（6-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-8-（3-メトキシプロポキシ）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル）ブト-2-エン-1-イル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル）オキシ）プロピル）スルファモイル）ブタノエート（0.024 g、0.024 mmol）の溶液に、2 N LiOH 水溶液（0.236 mL、0.473 mmol）を添加した。15 分間攪拌した後、混合物を水及び MeCN で希釈し、分取 HPLC（pH=2、MeCN/水+TFA）によって精製して、所望の化合物を TFA 塩として得た。 $\text{C}_{47}\text{H}_{58}\text{N}_{13}\text{O}_{10}\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された LC-MS： $m/z=996.4$ ；測定値 996.2。

【0633】

実施例 46.（E）-5-（3-（6-カルバモイル-9-（4-（5-カルバモイル-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド）-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル）ブト-2-エニル）-2-（1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ）プロピルアミノ）-5-オキソペンタン酸

【化 168】



ステップ 1：tert-ブチル 3-（3-ブromo-5-カルバモイル-2-ニトロフェノキシ）プロピルカルバメート

10

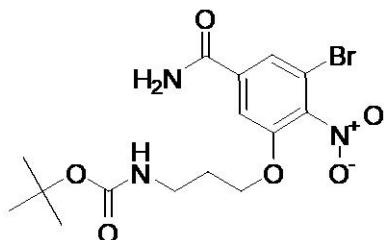
20

30

40

50

【化 1 6 9】



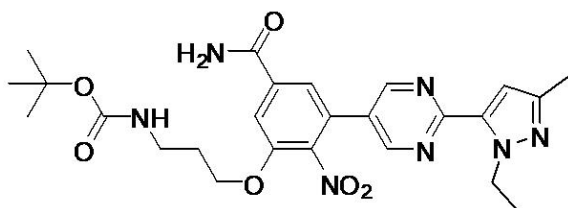
3-モルホリノプロパン-1-オールの代わりにtert-ブチル3-ヒドロキシプロピルカルバメート (Aldrich、カタログ番号416444) を用いて、実施例11、ステップ1に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{15}H_{21}BrN_3O_6$ ($M+H$)⁺ について計算されたLC-MS: $m/z = 418.1, 420.1$; 測定値318.1, 320.1。

10

【0634】

ステップ2: tert-ブチル(3-(5-カルバモイル-3-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-2-ニトロフェノキシ)プロピル)カルバメート

【化 1 7 0】



20

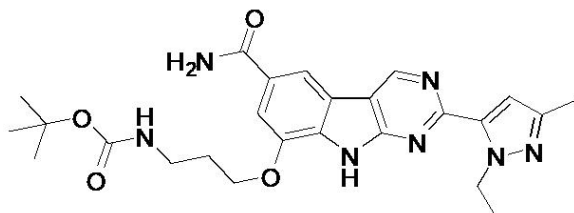
3-ブromo-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりにtert-ブチル3-(3-ブromo-5-カルバモイル-2-ニトロフェノキシ)プロピルカルバメートを用いて、実施例10、ステップ3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{25}H_{32}N_7O_6$ ($M+H$)⁺ について計算されたLC-MS: $m/z = 526.2$; 測定値526.2。

30

【0635】

ステップ3: tert-ブチル3-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバメート

【化 1 7 1】



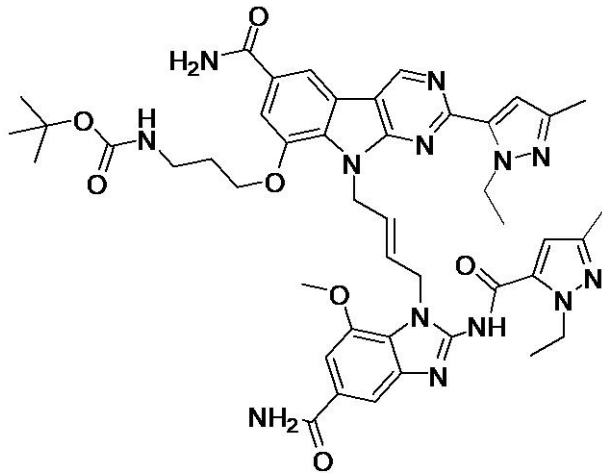
40

3-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりにtert-ブチル(3-(5-カルバモイル-3-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-2-ニトロフェノキシ)プロピル)カルバメートを用いて、実施例10、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{25}H_{32}N_7O_4$ ($M+H$)⁺ について計算されたLC-MS: $m/z = 494.2$; 測定値494.3。

【0636】

50

ステップ4：(E)-tert-ブチル3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバメート
【化172】

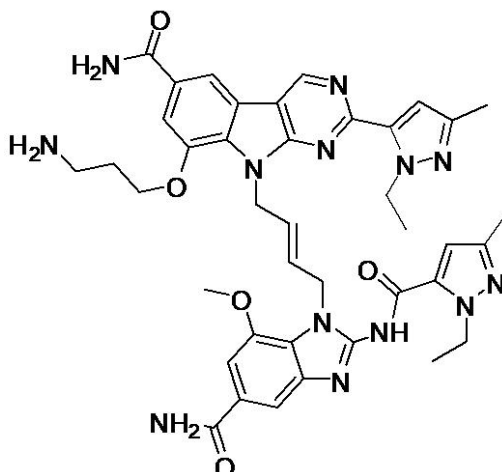


2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりにtert-ブチル3-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバメートを用いて、実施例4、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。混合物をDCMで希釈し、水及びブラインで洗浄した。有機相を、濾過する前にMgSO₄で乾燥させた。濾液を濃縮して、DCM中0~20%のMeOHで溶離するシリカゲルカラムでのフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物を得た。C₄₅H₅₄N₁₃O₇ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=888.4;測定値888.4。

【0637】

ステップ5：(E)-8-(3-アミノプロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化173】



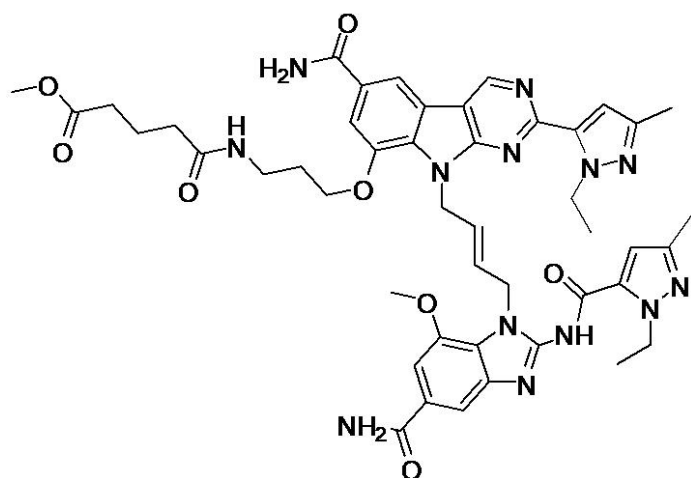
tert-ブチル(E)-(3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイ

ル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバメートの代わりに、(E)-tert-ブチル3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバメートを用いて、実施例33、ステップ9に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_{40}H_{46}N_{13}O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 788.4$; 測定値788.4。

【0638】

ステップ6: (E)-メチル5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルアミノ)-5-オキソペンタノエート

【化174】



(E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに、(E)-8-(3-アミノプロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例34、ステップ1に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{46}H_{54}N_{13}O_8$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 916.4$; 測定値916.4。

【0639】

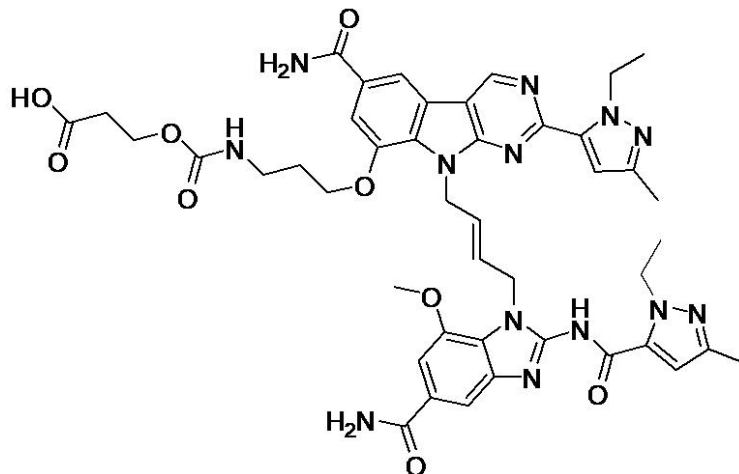
ステップ7: (E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸

メチル (E) - 5 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエートの代わりに、 (E) - メチル 5 - (3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 8 - イル オキシ) プロピル アミノ) - 5 - オキソペンタノエートを用いて、実施例 3 4、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH = 2、アセトニトリル / 水 + TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₄₅H₅₂N₁₃O₈ (M + H)⁺ について計算された LC - MS : m / z = 902 . 4 ; 測定値 902 . 4。

【 0 6 4 0 】

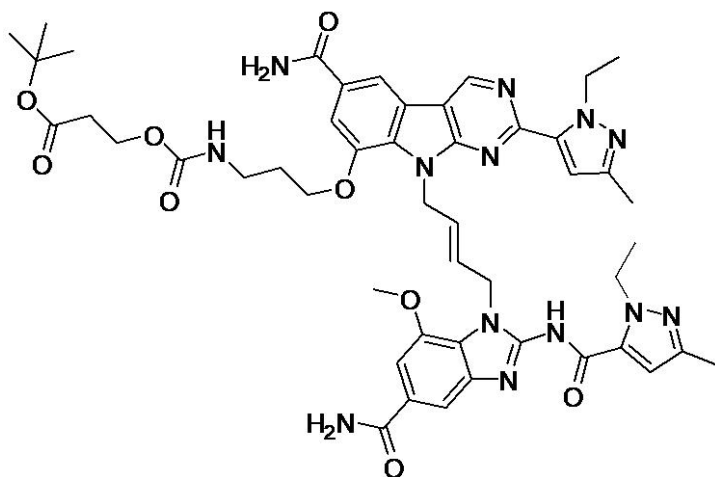
実施例 4 7 . (E) - 3 - (3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 8 - イル オキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸

【 化 1 7 5 】



ステップ 1 : (E) - tert - ブチル 3 - (3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 8 - イル オキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパノエート

【化 1 7 6】



(E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに、(E)-8-(3-アミノプロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-6-カルボキサミド(実施例46、ステップ5)を用いて、実施例39、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{48}H_{58}N_{13}O_9$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 960.4$; 測定値960.5。

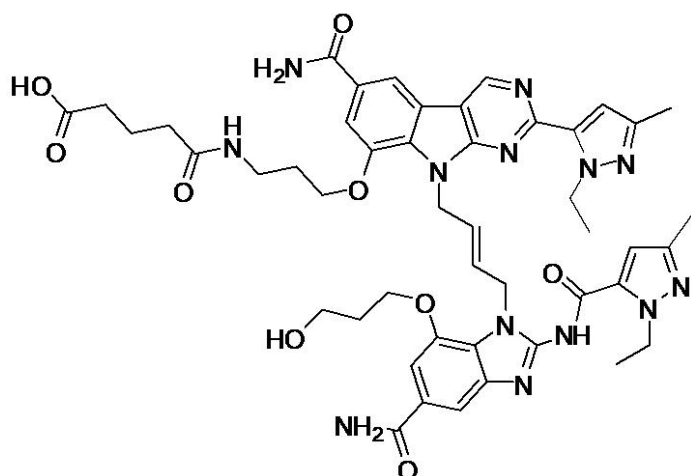
【0641】

ステップ2: (E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバモイルオキシ)プロパン酸

tert-ブチル(6S, 9S, 12S, 15S)-15-アミノ-6, 9-ビス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1-((5-カルバモイル-1-((E)-4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)-5, 8, 11, 14-テトラオキソ-12-(3-(3-((2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)グアニジノ)プロピル)-4, 7, 10, 13-テトラアザヘプタデカン-17-オエートの代わりに、(E)-tert-ブチル3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバモイルオキシ)プロパノエートを用いて、実施例37、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{44}H_{50}N_{13}O_9$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 904.4$; 測定値904.5。

【0642】

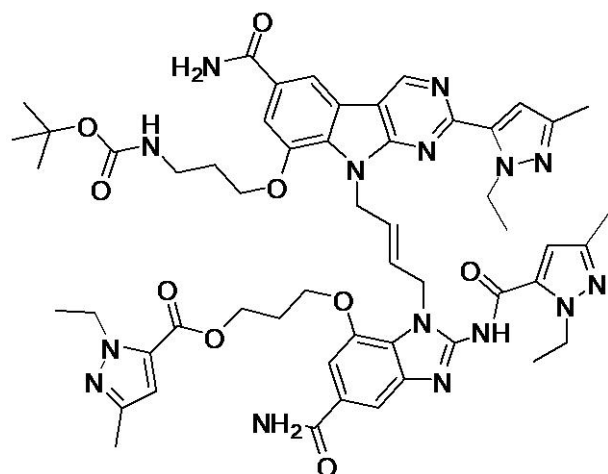
実施例48. (E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸【化177】



10

20

ステップ1: (E)-3-(1-(4-(8-(3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロポキシ)-6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート【化178】



30

40

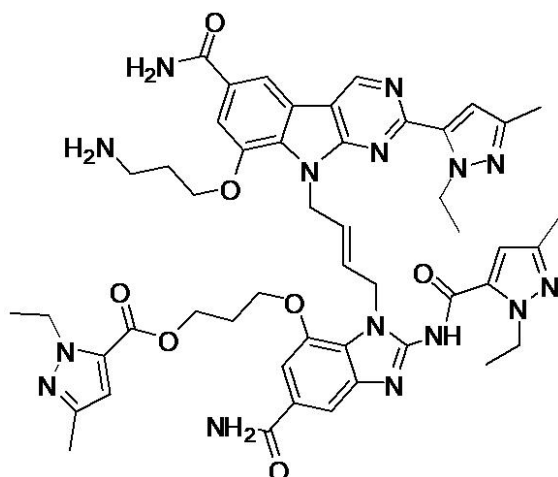
2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりにtert-ブチル3-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバメート(実施例46、ステップ3)を用いて、実施例15、ステップ10に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{54}H_{66}N_{15}O_9$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 1068.5$; 測定値1068.8。

【0643】

ステップ2: (E)-3-(1-(4-(8-(3-アミノプロポキシ)-6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド

50

〔４，５－ｂ〕インドール－９－イル）ブト－２－エニル）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－７－イルオキシ）プロピル１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート
 【化１７９】

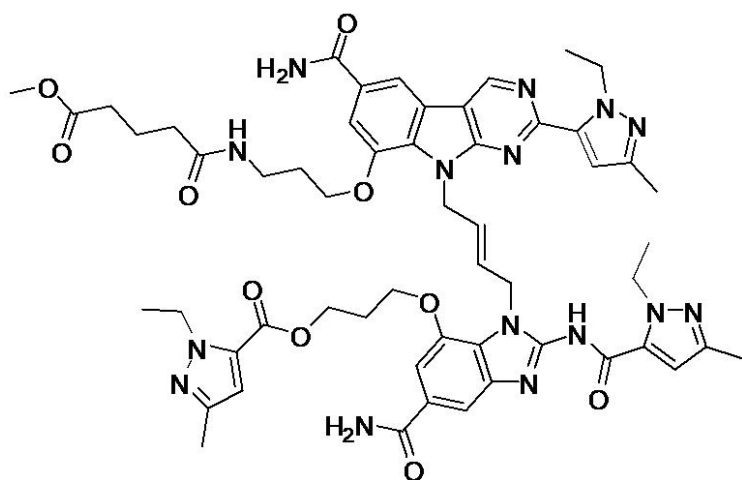


tert-ブチル（E）－（３－（（５－カルバモイル－１－（４－（６－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－８－（３－メトキシプロポキシ）－９Ｈ－ピリミド〔４，５－ｂ〕インドール－９－イル）ブト－２－エン－１－イル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－７－イル）オキシ）プロピル）カルバメートの代わりに、（E）－３－（１－（４－（８－（３－（tert-ブトキシカルボニルアミノ）プロポキシ）－６－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－９Ｈ－ピリミド〔４，５－ｂ〕インドール－９－イル）ブト－２－エニル）－５－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－７－イルオキシ）プロピル１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレートを用いて、実施例３３、ステップ９に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。C₄₉H₅₈N₁₅O₇（M+H）⁺について計算されたLC-MS：m/z＝968.5；測定値968.6。

【０６４４】

ステップ３：（E）－３－（５－カルバモイル－１－（４－（６－カルバモイル－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－８－（３－（５－メトキシ－５－オキソペンタナミド）プロポキシ）－９Ｈ－ピリミド〔４，５－ｂ〕インドール－９－イル）ブト－２－エニル）－２－（１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド）－１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕イミダゾール－７－イルオキシ）プロピル１－エチル－３－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキシレート

【化180】



(E)-9-(4-(7-(3-amino-3-oxopropoxy)-5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzodazole-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(3-methoxypropoxy)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-6-carboxamideの代わりに、(E)-3-(1-(4-(8-(3-amino-3-oxopropoxy)-6-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-9-yl)but-2-en-1-yl)-5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzodazole-7-yl)oxypropyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxylateを用いて、実施例34、ステップ1に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₅₅H₆₆N₁₅O₁₀ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 1096.5; 測定値1096.8。

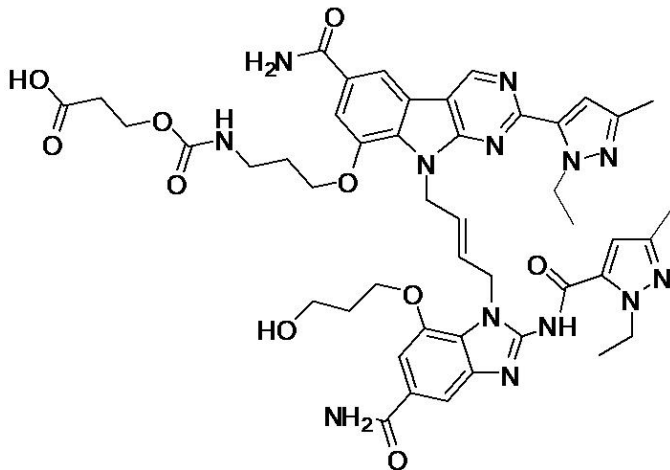
【0645】

ステップ4: (E)-5-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-7-(3-hydroxypropoxy)-1H-benzodazole-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-8-yl)oxypropyl amino)-5-oxopentanoic acid methyl (E)-5-(3-(5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(3-methoxypropoxy)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-9-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzodazole-7-yl)oxypropyl amino)-5-oxopentanoateの代わりに、(E)-3-(5-carbamoyl-1-(4-(6-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(3-(5-methoxy-5-oxopentanoamide)propoxy)-9H-pyrimido[4,5-b]indol-9-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-1H-benzodazole-7-yl)oxypropyl 1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxylateを用いて、実施例34、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₄₇H₅₆N₁₃O₉ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 946.4; 測定値946.6。

【0646】

実施例49. (E)-3-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-

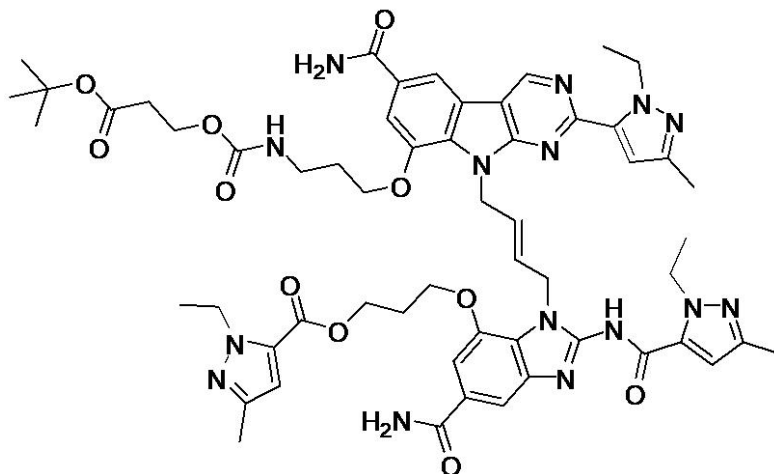
2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸 [化 1 8 1]



10

ステップ 1 : (E) - 3 - (1 - (4 - (8 - (3 - (3 - tert - ブトキシ - 3 - オキソプロポキシ) カルボニルアミノ) プロポキシ) - 6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エニル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イルオキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート [化 1 8 2]

20



30

(E) - 9 - (4 - (7 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニ - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミドの代わりに、(E) - 3 - (1 - (4 - (8 - (3 - アミノプロポキシ) - 6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エニル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イルオキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート (実施例 4 8、ステップ 2) を用いて、実施例 3 9、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの

40

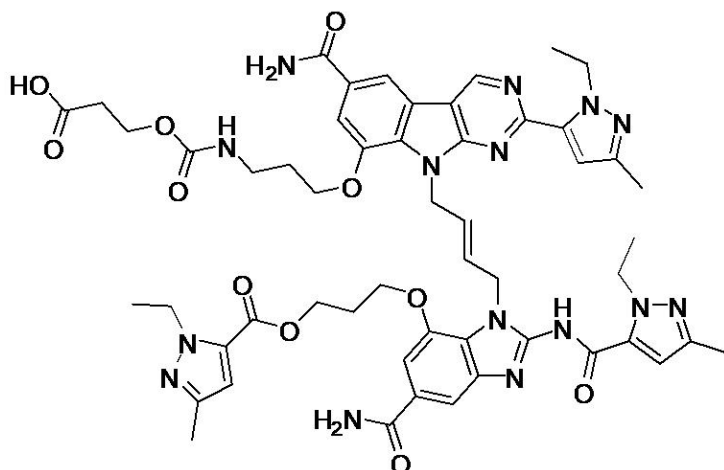
50

化合物を調製した。C₅₇H₇₀N₁₅O₁₁ (M+H)⁺について計算されたLC-MS : m/z = 1140.5 ; 測定値 1140.6。

【0647】

ステップ2 : (E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-7-(3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルオキシ)プロポキシ))-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバモイルオキシ)プロパン酸

【化183】



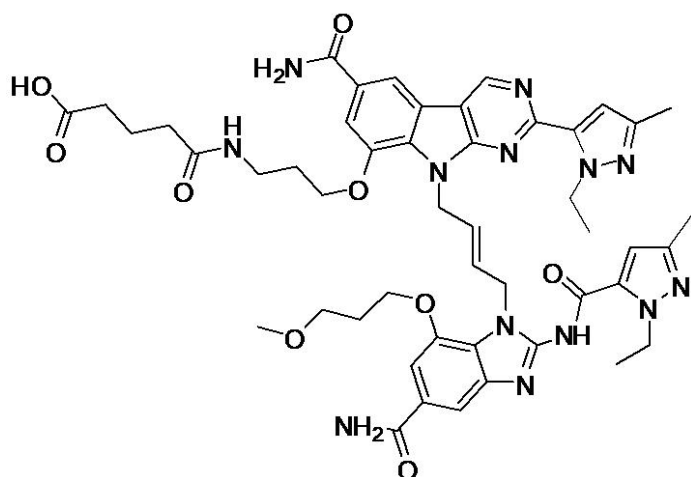
tert-ブチル(6S,9S,12S,15S)-15-アミノ-6,9-ビス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1-((E)-4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)-5,8,11,14-テトラオキソ-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)グアニジノ)プロピル)-4,7,10,13-テトラアザヘプタデカン-17-オエートの代わりに、(E)-3-(1-(4-(8-(3-((3-tert-ブトキシ-3-オキソプロポキシ)カルボニルアミノ)プロポキシ)-6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例37、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。C₅₃H₆₂N₁₅O₁₁ (M+H)⁺について計算されたLC-MS : m/z = 1084.5 ; 測定値 1084.7。

【0648】

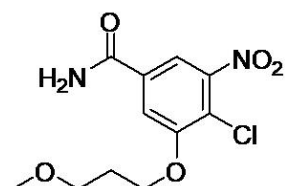
ステップ3 : (E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバモイルオキシ)プロパン酸
メチル(E)-5-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシブ

ロポキシ) - 9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル) - 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5-オキソペンタノエートの代わりに、(E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-7-(3-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボニルオキシ) プロポキシ) - 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル) - 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-8-イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸を用いて、実施例34、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₄₆H₅₄N₁₃O₁₀ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=948.4; 測定値948.5。【0649】

実施例50. (E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 7-(3-メトキシプロポキシ) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル) - 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-8-イルオキシ) プロピルアミノ) - 5-オキソペンタン酸【化184】



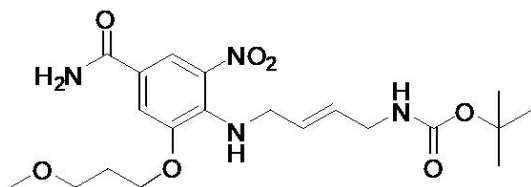
ステップ1: 4-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ) - 5-ニトロベンズアミド【化185】



(3-ブロモプロポキシ) (tert-ブチル) ジメチルシランの代わりに3-メトキシプロパン-1-オール (Aldrich、カタログ番号38457) を用いて、実施例15、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₁H₁₄ClN₂O₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=289.1; 測定値289.0。【0650】

ステップ2: (E)-tert-ブチル4-(4-カルバモイル-2-(3-メトキシプロポキシ) - 6-ニトロフェニルアミノ) ブト-2-エニルカルバメート

【化186】

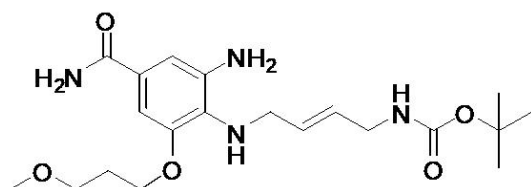


3-(3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロポキシ)-4-クロロ-5-ニトロベンズアミドの代わりに4-クロロ-3-(3-メトキシプロポキシ)-5-ニトロベンズアミドを用いて、実施例15、ステップ3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{20}H_{30}N_4NaO_7$ ($M+Na$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 461.2$; 測定値461.2。

【0651】

ステップ3: (E)-tert-ブチル4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-(3-メトキシプロポキシ)フェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメート

【化187】

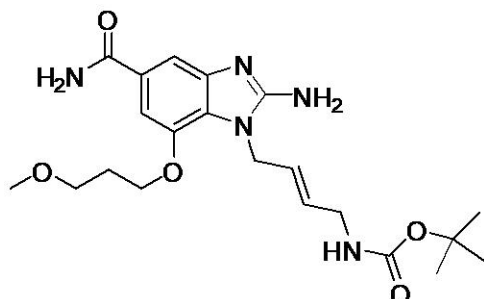


tert-ブチル(E)-(4-((4-カルバモイル-2-メチル-6-ニトロフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバメートの代わりにtert-ブチル(E)-tert-ブチル4-(4-カルバモイル-2-(3-メトキシプロポキシ)-6-ニトロフェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメートを用いて、実施例1、ステップ3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{20}H_{33}N_4O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 409.2$; 測定値409.2。

【0652】

ステップ4: (E)-tert-ブチル4-(2-アミノ-5-カルバモイル-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニルカルバメート

【化188】

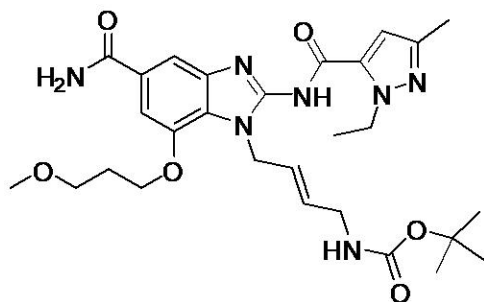


tert-ブチル(E)-(4-((2-アミノ-4-カルバモイル-6-メチルフェニル)アミノ)ブト-2-エン-1-イル)カルバメートの代わりに(E)-tert-ブチル4-(2-アミノ-4-カルバモイル-6-(3-メトキシプロポキシ)フェニルアミノ)ブト-2-エニルカルバメートを用いて、実施例1、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{21}H_{32}N_5O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 434.2$; 測定値434.5。

【0653】

ステップ5: (E)-tert-ブチル4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3

ーメチルー1Hーピラゾールー5ーカルボキサミド)ー7ー(3ーメトキシプロポキシ)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー1ーイル)ブトー2ーエニルカルバメート
【化189】



10

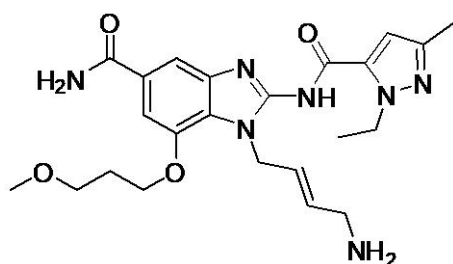
(E)ーtertーブチル4ー(2ーアミノー5ーカルバモイルー7ーメチルー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー1ーイル)ブトー2ーエニルカルバメートの代わりに(E)ーtertーブチル4ー(2ーアミノー5ーカルバモイルー7ー(3ーメトキシプロポキシ)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー1ーイル)ブトー2ーエニルカルバメートを用いて、実施例1、ステップ5に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{28}H_{40}N_7O_6$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=570.3;測定値570.4。

【0654】

20

ステップ6:(E)ー1ー(4ーアミノブトー2ーエニル)ー2ー(1ーエチルー3ーメチルー1Hーピラゾールー5ーカルボキサミド)ー7ー(3ーメトキシプロポキシ)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー5ーカルボキサミド

【化190】



30

tertーブチル(E)ー(4ー(5ーカルバモイルー2ー(1ーエチルー3ーメチルー1Hーピラゾールー5ーカルボキサミド)ー7ーメチルー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー1ーイル)ブトー2ーエンー1ーイル)カルバメートの代わりに(E)ーtertーブチル4ー(5ーカルバモイルー2ー(1ーエチルー3ーメチルー1Hーピラゾールー5ーカルボキサミド)ー7ー(3ーメトキシプロポキシ)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー1ーイル)ブトー2ーエニルカルバメートを用いて、実施例1、ステップ6に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{23}H_{32}N_7O_4$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=470.2;測定値470.3。

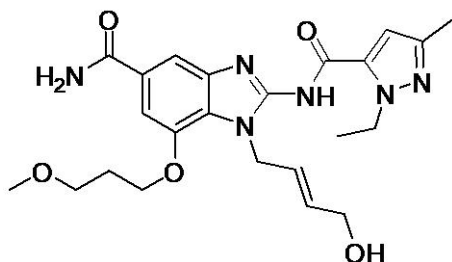
40

【0655】

ステップ7:(E)ー2ー(1ーエチルー3ーメチルー1Hーピラゾールー5ーカルボキサミド)ー1ー(4ーヒドロキシブトー2ーエニル)ー7ー(3ーメトキシプロポキシ)ー1Hーベンゾ[d]イミダゾールー5ーカルボキサミド

50

【化 191】

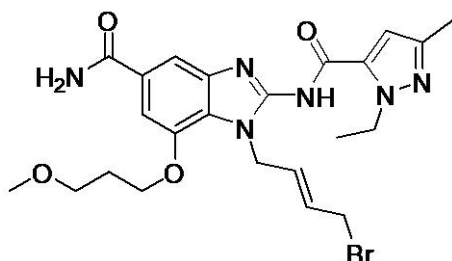


(E)-1-(4-amino-2-propoxyphenyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-methyl-1H-benzodimidazole-5-carboxamideの代わりに(E)-1-(4-amino-2-enyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-(3-methoxypropyl)-1H-benzodimidazole-5-carboxamideを用いて、実施例1、ステップ7に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{23}H_{31}N_6O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 471.2$; 測定値471.3。

【0656】

ステップ8: (E)-1-(4-bromophenyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-(3-methoxypropyl)-1H-benzodimidazole-5-carboxamide

【化 192】



(E)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-1-(4-hydroxyphenyl)-7-methyl-1H-benzodimidazole-5-carboxamideの代わりに(E)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-1-(4-bromophenyl)-7-(3-methoxypropyl)-1H-benzodimidazole-5-carboxamideを用いて、実施例1、ステップ8に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{23}H_{30}BrN_6O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLC-MS: $m/z = 533.1/535.1$; 測定値533.1/535.1。

【0657】

ステップ9: (E)-tert-butyl 3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-(3-methoxypropyl)-1H-benzodimidazole-1-yl)but-2-enyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-8-yl)oxy)propylcarbamate

10

20

30

40

50

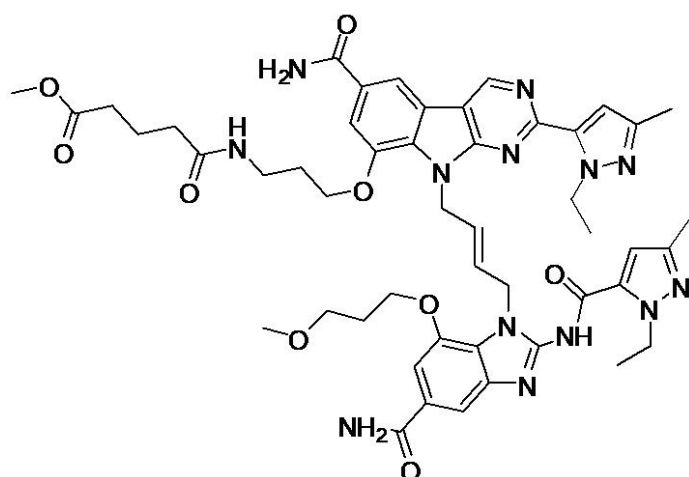
tert-ブチル(E)-(3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル))-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル))-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバメートの代

わりに、(E)-tert-ブチル 3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルカルバメートを用いて、実施例 33、ステップ 9 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_{43}H_{52}N_{13}O_6$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 846.4; 測定値 846.5。

【0659】

ステップ 11: (E)-メチル 5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルアミノ)-5-オキソペンタノエート

【化195】



(E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに、(E)-8-(3-アミノプロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例 34、ステップ 1 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{49}H_{60}N_{13}O_9$ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 974.5; 測定値 974.8。

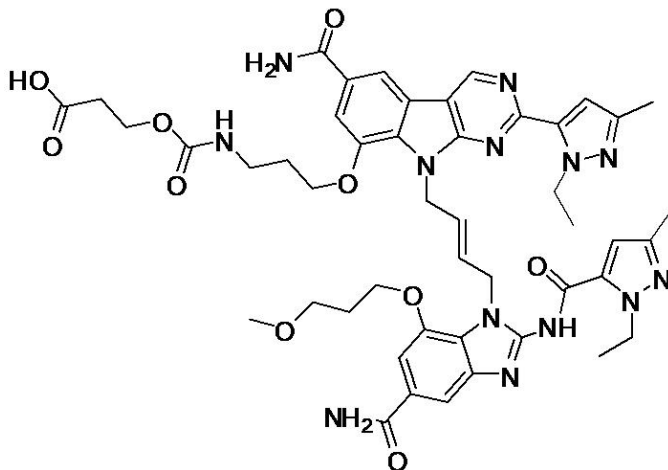
【0660】

ステップ 12: (E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸
メチル (E)-5-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシ

ロポキシ) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル) - 2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5-オキソペンタノエートの代わりに、(E)-メチル 5 - (3 - (6-カルバモイル-9 - (4 - (5-カルバモイル-2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 7 - (3-メトキシプロポキシ) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル) - 2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-イルオキシ) プロピルアミノ) - 5-オキソペンタノエートを用いて、実施例 34、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH = 2、アセトニトリル/水 + TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₄₈H₅₈N₁₃O₉ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 960.4; 測定値 960.5。

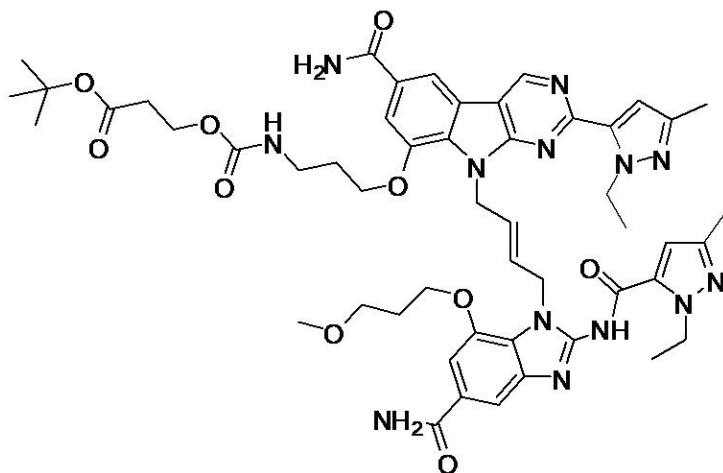
【0661】

実施例 51. (E)-3 - (3 - (6-カルバモイル-9 - (4 - (5-カルバモイル-2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 7 - (3-メトキシプロポキシ) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル) - 2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸 [化 196]



ステップ 1: (E)-tert-ブチル 3 - (3 - (6-カルバモイル-9 - (4 - (5-カルバモイル-2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド) - 7 - (3-メトキシプロポキシ) - 1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル) - 2 - (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) - 9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパノエート

【化 197】



(E)-9-(4-(7-(3-amino-propoxy)-5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-1H-benz[d]imidazol-1-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(3-methoxypropoxy)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-6-carboxamideの代わりに、(E)-8-(3-amino-propoxy)-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-(3-methoxypropoxy)-1H-benz[d]imidazol-1-yl)but-2-enyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-6-carboxamide (実施例50、ステップ10)を用いて、実施例39、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₅₁H₆₄N₁₃O₁₀ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 1018.5; 測定値1018.4。

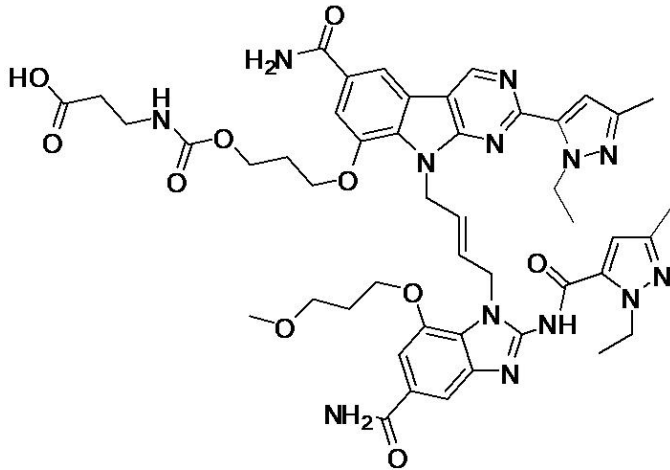
【0662】

ステップ2: (E)-3-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-(3-methoxypropoxy)-1H-benz[d]imidazol-1-yl)but-2-enyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-8-yl)oxy)propyl carbamateoxy)propanoic tert-butyl (6S, 9S, 12S, 15S)-15-amino-6,9-bis(2-(tert-butoxy)-2-oxoethyl)-1-((5-carbamoyl-1-((E)-4-(6-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-8-(3-methoxypropoxy)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-9-yl)but-2-en-1-yl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-1H-benz[d]imidazol-7-yl)oxy)-5,8,11,14-tetraoxo-12-(3-(3-((2,2,4,6,7-pentamethyl-2,3-dihydrobenzofuran-5-yl)sulfonyl)guanidino)propyl)-4,7,10,13-tetraazapentadecan-17-oateの代わりに、(E)-tert-butyl 3-(3-(6-carbamoyl-9-(4-(5-carbamoyl-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-carboxamide)-7-(3-methoxypropoxy)-1H-benz[d]imidazol-1-yl)but-2-enyl)-2-(1-ethyl-3-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-9H-pyrimido[4,5-b]indole-8-yl)oxy)propyl carbamateoxy)propanoateを用いて、実施例37、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC (pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₄₇H₅₆N₁₃O₁₀ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 962.4; 測定値

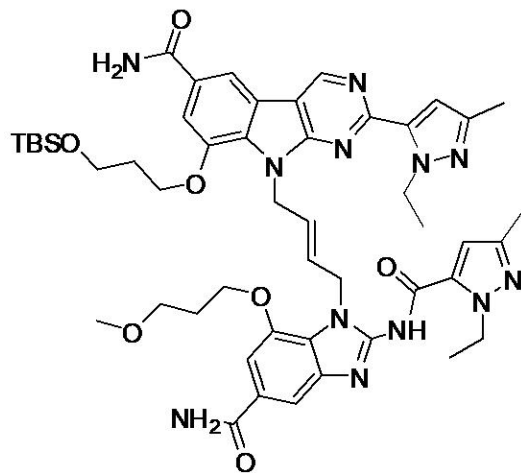
962.4。

【0663】

実施例52. (E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロポキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸
【化198】



ステップ1: (E)-8-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド
【化199】

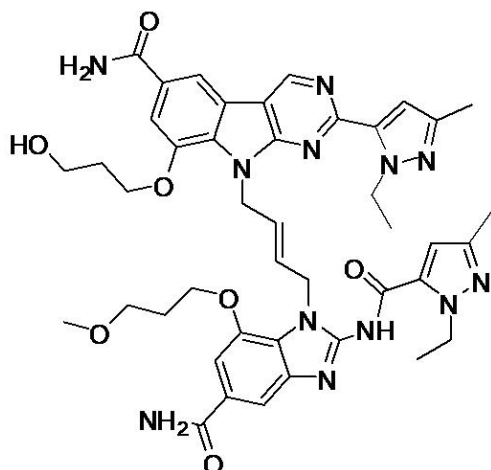


tert-ブチル(3-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イル)オキシ)プロピル)カルバメートの代わりに8-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド(実施例13、ステップ3)を用いて、実施例50、ステップ9に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{49}H_{65}N_{12}O_7Si$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z=961.5; 測定値961.6。

【0664】

ステップ2: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-

1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-ヒドロキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド
【化200】



10

tert-ブチル(E)-(3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)カルバメートの代わりに、(E)-8-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)プロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例33、ステップ9に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。 $C_{43}H_{51}N_{12}O_7 (M+H)^+$ について計算されたLC-MS: $m/z = 847.4$; 測定値847.4。

20

30

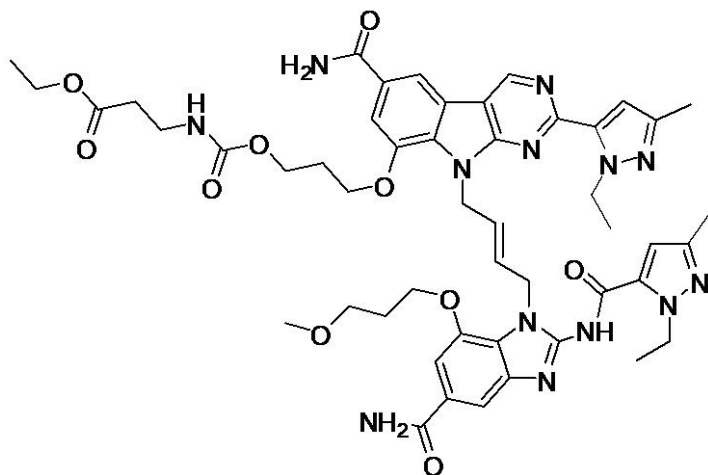
【0665】

ステップ3: (E)-エチル3-((3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロポキシ)カルボニルアミノ)プロパノエート

40

50

【化 201】



tert-ブチル (E) - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール) - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) カルバメートの代わりに、(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミドを用いて、実施例 43、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。C₄₉H₆₀N₁₃O₁₀ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 990.5; 測定値 990.7。

【0666】

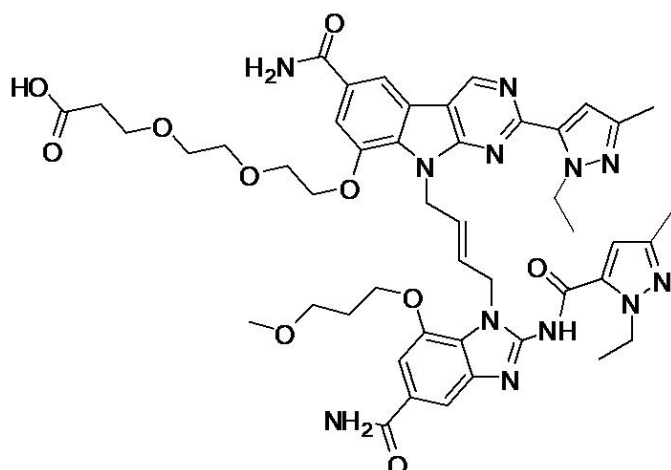
ステップ 4: (E) - 3 - ((3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロポキシ) カルボニルアミノ) プロパン酸

メチル (E) - 5 - ((3 - (5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエートの代わりに、(E) - エチル 3 - ((3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロポキシ) カルボニルアミノ) プロパノエートを用いて、実施例 34、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、分取 HPLC (pH = 2、アセトニトリル / 水 + TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₄₇H₅₆N₁₃O₁₀ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 962.4; 測定値 962.6。

【0667】

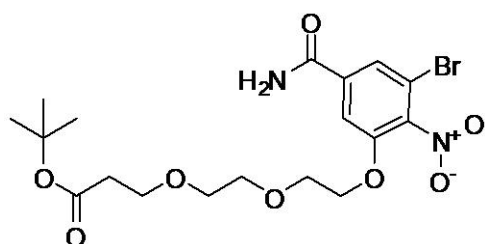
実施例 53. (E) - 3 - (2 - (2 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - メトキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 -

エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸
【化 2 0 2】



10

ステップ 1: tert-ブチル 3 - (2 - (2 - (3 - ブロモ - 5 - カルバモイル - 2 - ニトロフェノキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート
【化 2 0 3】



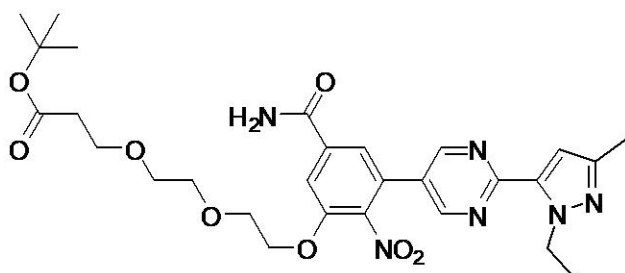
20

3 - モルホリノプロパン - 1 - オールの代わりに tert-ブチル 3 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エトキシ) プロパノエート (Aldrich、カタログ番号 ANV 00316) を用いて、実施例 11、ステップ 1 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₁₈H₂₅BrN₂NaO₈ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 499.1、501.1; 測定値 499.2、501.2。

30

【0668】

ステップ 2: tert-ブチル 3 - (2 - (2 - (5 - カルバモイル - 3 - (2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) ピリミジン - 5 - イル) - 2 - ニトロフェノキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート
【化 2 0 4】



40

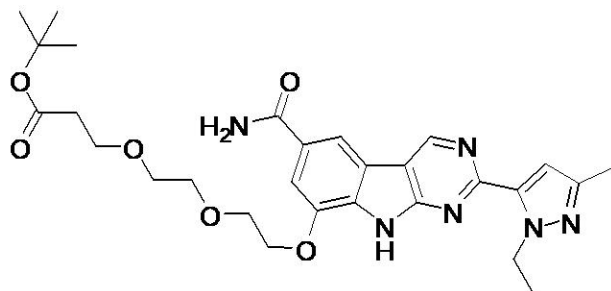
3 - ブロモ - 5 - メトキシ - 4 - ニトロベンズアミドの代わりに tert-ブチル 3 - (2 - (2 - (3 - ブロモ - 5 - カルバモイル - 2 - ニトロフェノキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエートを用いて、実施例 10、ステップ 3 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₈H₃₇N₆O₈ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 585.3; 測定値 585.2。

【0669】

50

ステップ3: *tert*-ブチル 3-(2-(2-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-9*H*-ピリミド[4,5-*b*]インドール-8-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート

【化205】



10

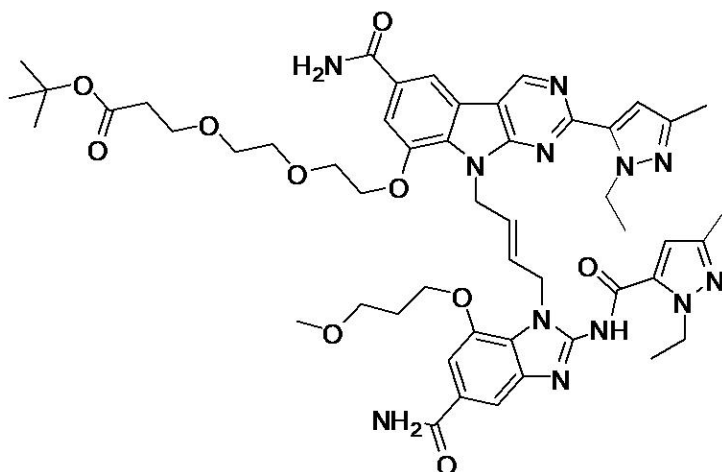
3-(2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-5-メトキシ-4-ニトロベンズアミドの代わりに *tert*-ブチル 3-(2-(2-(5-カルバモイル-3-(2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)ピリミジン-5-イル)-2-ニトロフェノキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエートを用いて、実施例10、ステップ4に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₂₈H₃₇N₆O₆ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 553.3; 測定値 553.3。

20

【0670】

ステップ4: (E)-*tert*-ブチル 3-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1*H*-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-9*H*-ピリミド[4,5-*b*]インドール-8-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート

【化206】



30

40

tert-ブチル 3-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-9*H*-ピリミド[4,5-*b*]インドール-8-イル)オキシ)プロピル)カルバメートの代わりに *tert*-ブチル 3-(2-(2-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1*H*-ピラゾール-5-イル)-9*H*-ピリミド[4,5-*b*]インドール-8-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエートを用いて、実施例50、ステップ9に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₅₁H₆₅N₁₂O₁₀ (M+H)⁺について計算されたLC-MS: m/z = 1005.5; 測定値 1005.7。

【0671】

50

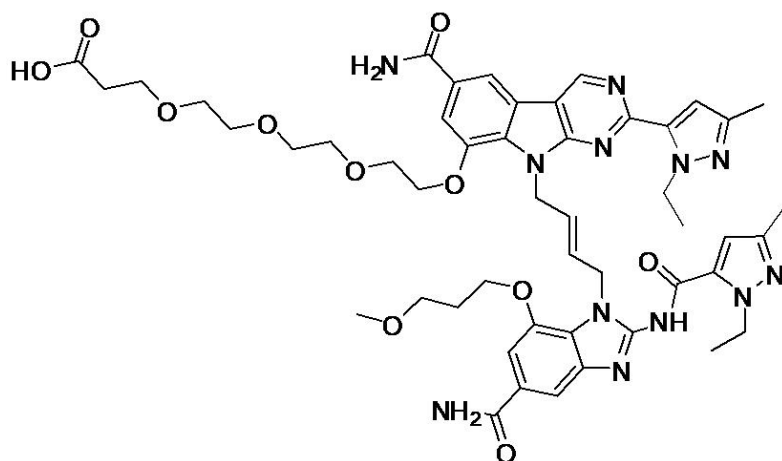
ステップ5：(E)-3-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸

tert-ブチル(6S, 9S, 12S, 15S) - 15-アミノ-6, 9-ビス(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1-((5-カルバモイル-1-((E)-4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)-5, 8, 11, 14-テトラオキソ-12-(3-(3-((2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)スルホニル)グアニジノ)プロピル)-4, 7, 10, 13-テトラアザヘプタデカン-17-オエートの代わりに、(E)-tert-ブチル3-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4, 5-b]インドール-8-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエートを用いて、実施例37、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₄₇H₅₇N₁₂O₁₀(M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=949.4; 測定値949.6。

【 0 6 7 2 】

実施例 54. (E)-3-(2-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパン酸

【化 2 0 7】



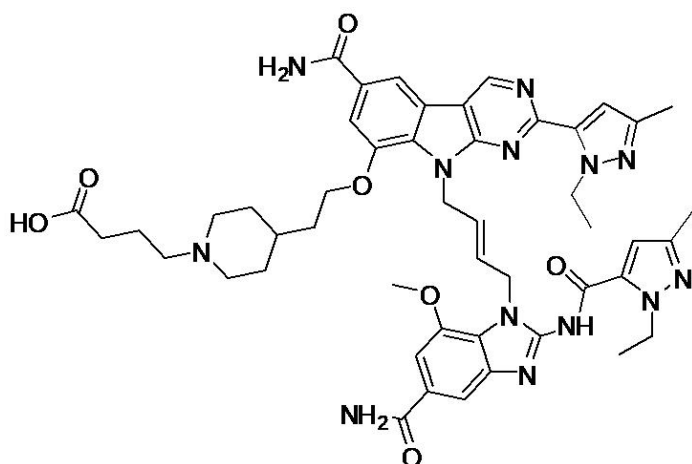
ステップ1で、tert-ブチル3-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)プロパノエートの代わりにtert-ブチル3-(2-(2-(2-ヒドロキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート(AURUM pharmatech、カタログ番号U37808)を用いて、実施例53に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。最終ステップを終了した後、反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC

C (pH=2、アセトニトリル／水+TFA) によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。C₄₉H₆₁N₁₂O₁₁ (M+H)⁺について計算されたLC-MS : m/z = 993.5 ; 測定値993.6。

【0673】

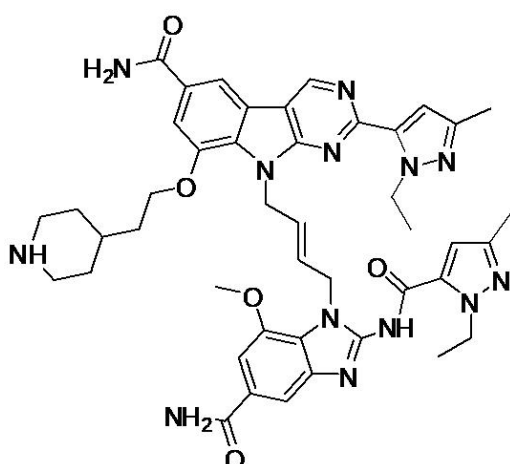
実施例55. (E)-4-(4-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸

【化208】



ステップ1: (E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(2-(ピペリジン-4-イル)エトキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド

【化209】



ステップ1で、tert-ブチル3-ヒドロキシプロピルカルバメートの代わりにtert-ブチル4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (Matrix Scientific、カタログ番号069039) を用いて、実施例46、ステップ1~5に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₄₄H₅₂N₁₃O₅ (M+H)⁺について計算されたLC-MS : m/z = 842.4 ; 測定値842.6。

【0674】

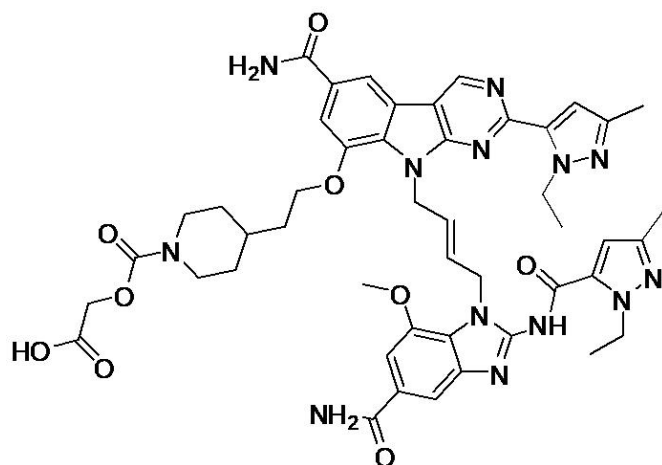
ステップ2: (E)-4-(4-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸

イル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-1-イル)ブタン酸

ステップ6で、(E)-8-(3-アミノプロポキシ)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに、(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(2-(ピペリジン-4-イル)エトキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドを用いて、実施例46、ステップ6及び7に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。最終ステップを終了した後、反応混合物をMeOHで希釈し、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{48}H_{58}N_{13}O_7$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=928.5;測定値928.5。

【0675】

実施例56.(E)-2-(4-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)エチル)ピペリジン-1-カルボニルオキシ)酢酸
【化210】

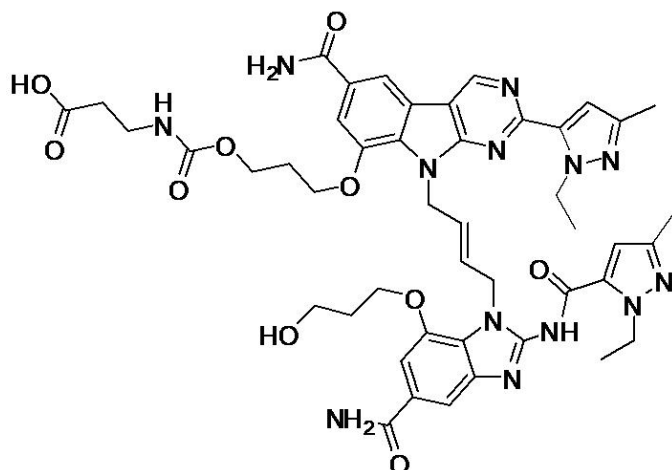


ステップ2で、(E)-9-(4-(7-(3-アミノプロポキシ)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミドの代わりに、(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(2-(ピペリジン-4-イル)エトキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド(実施例55、ステップ1)を用いて、実施例40、ステップ2及び3に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。最終ステップを終了した後、反応混合物をMeOHで希釈して、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+T

F A) によって精製して、所望の生成物をその T F A 塩として得た。C₄₇H₅₄N₁₃O₉ (M+H)⁺ について計算された L C-M S : m/z = 944.4 ; 測定値 944.5。
【0676】

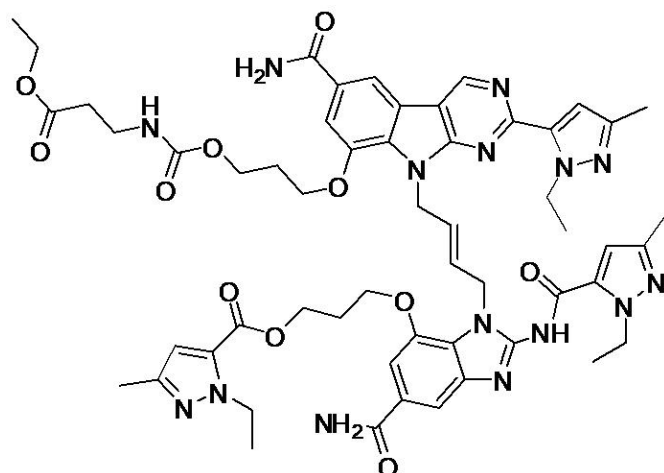
実施例 57. (E)-3-((3-((6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロポキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸

【化211】



ステップ1: (E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-8-(3-(3-エトキシ-3-オキソプロピルカルバモイルオキシ)プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート

【化212】



ステップ1で、(E)-1-(4-ブromoブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドの代わりに(E)-3-(1-(4-ブromoブト-2-エニル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(実施例15、ステップ9)を用いて、実施例52、ステップ1~3に記載されるのと同様

の手順を使用してこの化合物を調製した。

【0677】

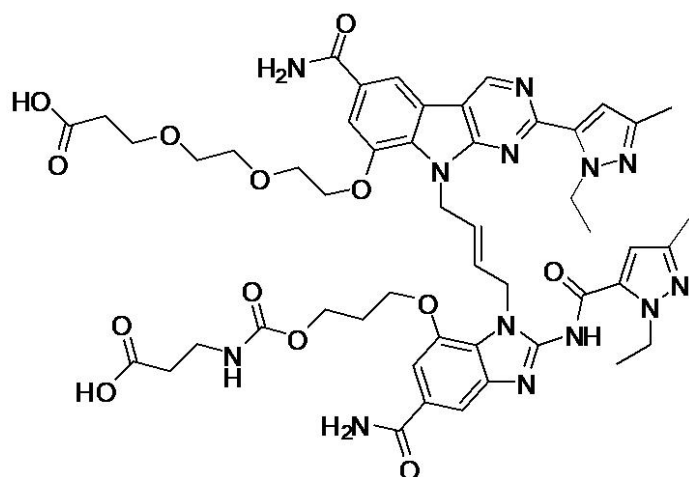
ステップ2: (E)-3-((3-((6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イルオキシ)プロポキシ)カルボニルアミノ)プロパン酸

メチル(E)-5-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-5-オキソペンタノエートの代わりに、(E)-3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-8-(3-(3-エトキシ-3-オキソプロピルカルバモイルオキシ)プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートをを用いて、実施例34、ステップ2に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物をMeOHで希釈し、次いで、分取HPLC(pH=2、アセトニトリル/水+TFA)によって精製して、所望の生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{46}H_{54}N_{13}O_{10}$ (M+H)⁺について計算されたLC-MS:m/z=948.4;測定値948.5。

【0678】

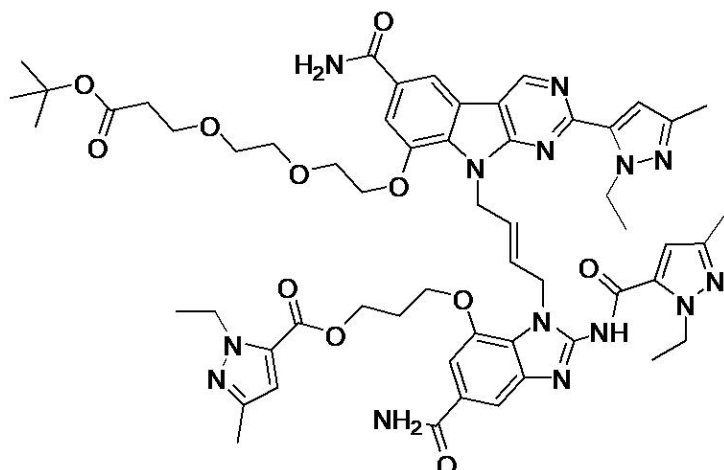
実施例58.(E)-3-(((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-8-(2-(2-(2-カルボキシエトキシ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロポキシ)カルボニル)アミノ)プロパン酸

【化213】



ステップ1: (E)-3-((1-(4-(8-(2-(2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)-6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾ

ール-7-イル) オキシ) プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート
【化 2 1 4】



10

ステップ 1 で、(E)-1-(4-ブロモフト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミドの代わりに(E)-3-(1-(4-ブロモフト-2-エニル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イルオキシ)プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(実施例 15、ステップ 9)を用いて、実施例 53、ステップ 1~3 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。 $C_{57}H_{71}N_{14}O_{11} (M+H)^+$ について計算された LC-MS: $m/z = 1127.5$; 測定値 1127.2。

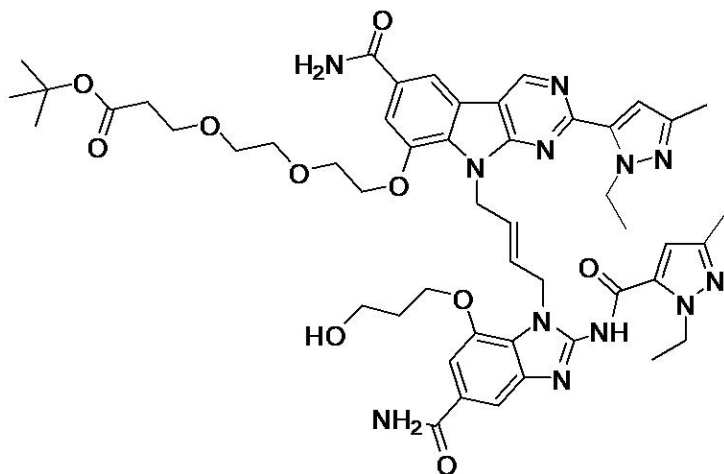
20

【0679】

ステップ 2: tert-ブチル (E)-3-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)フト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-8-イル)オキシ)エトキシ)エトキシ)プロパノエート

30

【化 2 1 5】



40

メチル (E)-5-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)フト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-

50

1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル) アミノ) -5-オキソペンタノエートの代わりに、(E)-3-((1-(4-(8-(2-(2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロポキシ) エトキシ) エトキシ)-6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを用いて、実施例 34、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₅₀H₆₃N₁₂O₁₀ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 991.5; 測定値 991.4。

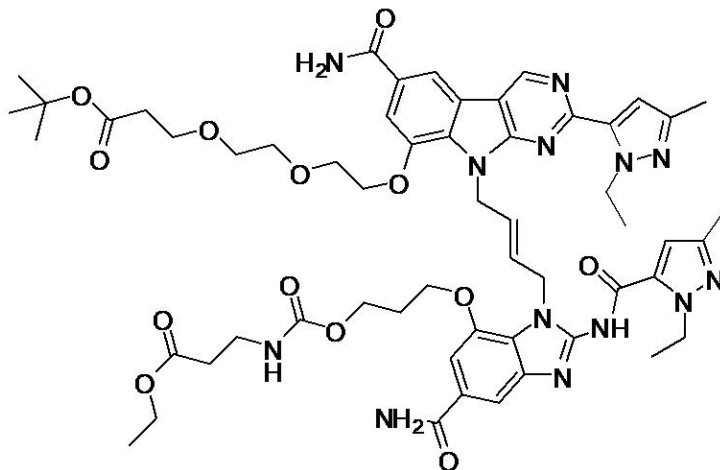
10

【0680】

ステップ 3: tert-ブチル (E)-3-(2-(2-((6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-7-(3-((3-エトキシ-3-オキソプロピル) カルバモイル) オキシ) プロポキシ)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエート

【化 216】

20



30

tert-ブチル (E)-3-(2-(2-((6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール)-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エン-1-イル) カルバメートの代わりに、tert-ブチル (E)-3-(2-(2-((6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエートを用いて、実施例 43、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を濃縮して、さらに精製することなく次のステップで使用した。C₅₆H₇₂N₁₃O₁₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 1134.5; 測定値 1134.6。

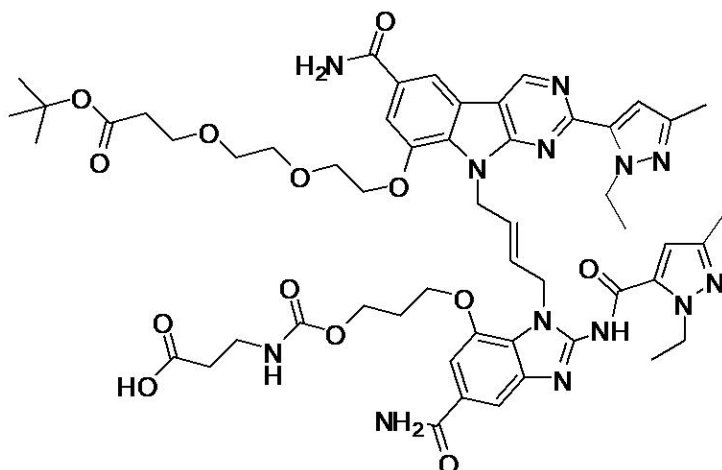
40

【0681】

ステップ 4: (E)-3-((3-((1-(4-(8-(2-(2-(3-(tert-ブトキシ)-3-オキソプロポキシ) エトキシ) エトキシ)-6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-イル)-5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ [

50

d] イミダゾール-7-イル) オキシ) プロポキシ) カルボニル) アミノ) プロパン酸
【化 2 1 7】



メチル (E) - 5 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエートの代わりに、tert-ブチル (E) - 3 - (2 - (2 - ((6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 7 - (3 - ((3 - エトキシ - 3 - オキソプロピル) カルバモイル) オキシ) プロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 8 - イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパノエートを用いて、実施例 3 4、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₅₄H₆₈N₁₃O₁₃ (M+H)⁺について計算された LC-MS: m/z = 1106.5; 測定値 1106.7。

【 0 6 8 2 】

ステップ 5: (E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 8 - (2 - (2 - (2 - カルボキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロポキシ) カルボニル) アミノ) プロパン酸

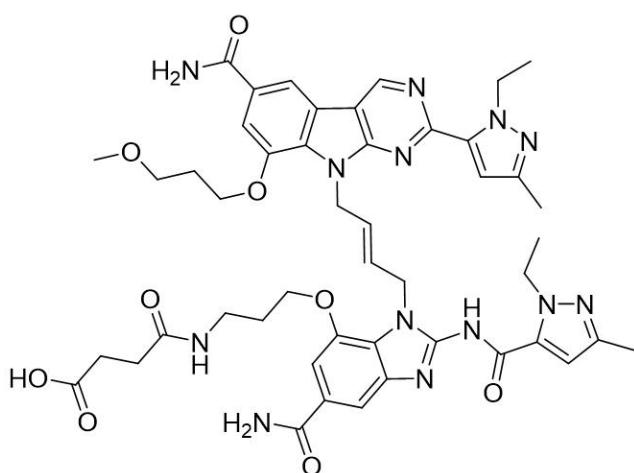
tert-ブチル (6S, 9S, 12S, 15S) - 15 - アミノ - 6, 9 - ビス (2 - (tert-ブトキシ) - 2 - オキソエチル) - 1 - ((5 - カルバモイル - 1 - ((E) - 4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) - 5, 8, 11, 14 - テトラオキソ - 12 - (3 - (3 - ((2, 2, 4, 6, 7 - ペンタメチル - 2, 3 - ジヒドロベンゾフラン - 5 - イル) スルホニル) グアニジノ) プロピル) - 4, 7, 10, 13 - テトラアザヘプタデカン - 17 - オエートの代わりに、(E) - 3 - ((3 - ((1 - (4 - (8 - (2 - (2 - (3 - (tert-ブトキシ) - 3 - オキソプロポキシ) エトキシ) エトキシ) - 6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール

ー７－イル) オキシ) プロポキシ) カルボニル) アミノ) プロパン酸を用いて、実施例 37、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。反応混合物を MeOH で希釈し、次いで、分取 HPLC (pH = 2、アセトニトリル/水 + TFA) によって精製して、所望の生成物をその TFA 塩として得た。C₅₀H₆₀N₁₃O₁₃ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 1050.4; 測定値 1050.5。

【0683】

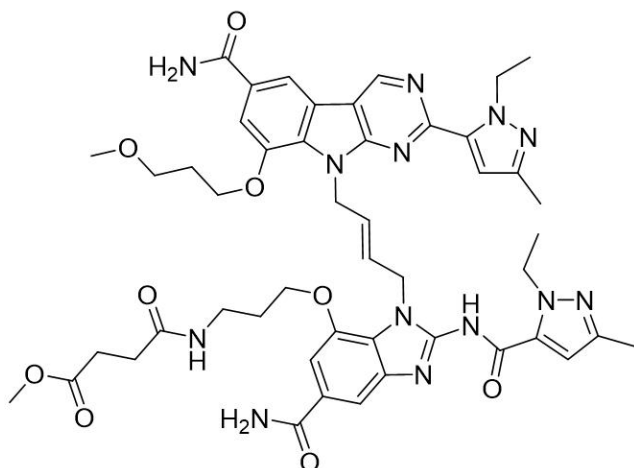
実施例 59. (E)-4-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタン酸

【化218】



ステップ 1: メチル (E)-4-((3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロポキシ)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル)アミノ)-4-オキソブタノエート

【化219】



グルタル酸モノ-メチルの代わりにコハク酸水素モノ-メチルを用いて、実施例 34、ステップ 1 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₄₈H₅₈N₁₃O₉ (M+H)⁺ について計算された LC-MS: m/z = 960.4; 測定値 960

． 5。

【 0 6 8 4 】

ステップ 2： (E) - 4 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸

メチル (E) - 5 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタノエートの代わりに、メチル (E) - 4 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 4 - オキソブタノエートを用いて、実施例 3 4、ステップ 2 に記載されるのと同様の手順を使用してこの化合物を調製した。C₄₇H₅₆N₁₃O₉ (M+H)⁺ について計算された LC-MS : m/z = 946.4 ; 測定値 946.5。

【 0 6 8 5 】

実施例 A . I R F 3 及び N F - κ B 活性化アッセイ

T H P - 1 D u a l C e l l s (I n v i v o g e n) を、10% F B S、100 μg / m l ゼオシン、10 μg / m l ブラストサイジンを追加した R P M I 1640 培地で維持した。細胞を 96 ウェル平底アッセイプレートに 100 μL の完全 R P M I 培地でウェルあたり 100,000 個で添加した。完全 R P M I 培地で連続希釈することによって試験化合物を調製し、100 μL の試験化合物を各々の対応するウェルに移した。アッセイプレートを、37℃、5% C O₂ で 24 時間インキュベートした。一晚のインキュベーション後、20 μL の培養上清を収集し、続いて 180 μL の Q U A N T I - B l u e (I n v i v o g e n) を添加して I R F 3 活性を評価した。I R F 3 活性化の量を、2 時間後にマイクロプレートリーダーで 620 ~ 655 nm の吸光度を読み取ることによって評価した。未処理の T H P - 1 細胞からの培養上清を陰性対照として使用した。N F - κ B の活性化を測定するために、さらなる 20 μL の培養上清を 96 ウェル白色プレートに移し、続いて 50 μL の Q u a n t i - L u c (商標) アッセイ溶液 (I n v i v o g e n) を添加した。試験化合物によって誘発された N F - κ B の活性化の量を、未処理の対照を超える発光によって決定した。G r a p h P a d P r i s m 6 . 0 ソフトウェアを使用して、対照活性パーセント対化合物濃度の対数の曲線を適合させることによって E C₅₀ の決定を行った。

【 0 6 8 6 】

実施例の化合物の I R F 3 の活性化における E C₅₀ を、表 1 (+ は、< 1000 nM の E C₅₀ を指し、++ は、< 200 nM の E C₅₀ を指す) 及び表 2 (A は、≤ 50 nM の E C₅₀ を指し、B は、> 50 ~ 200 nM の E C₅₀ を指し、C は、> 200 ~ 500 nM の E C₅₀ を指し、B は、> 500 ~ 1000 nM の E C₅₀ を指す) に示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1 .

実施例番号	THP1	IRF3	EC 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		++	

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

実施例番号	THP 1	IRF 3	EC ₅₀ (nM)
1		B	
2		C	
4		D	
5		B	
6		A	
7		C	
8		D	
9		C	
10		A	
11		A	
12		A	
13		A	
14		A	
15		A	
16		A	
17		A	
18		A	
19		A	
20		A	
21		A	
22		A	
23		B	
24		A	
25		C	
26		D	
27		A	
28		A	
29		A	
30		B	
31		B	
32		A	
33		D	
34		A	
35		A	
36		A	
37		C	
38		B	
39		A	
40		A	
41		A	
42		B	
43		A	
44		A	
45		A	
46		A	

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

4 7	A
4 8	A
4 9	A
5 0	A
5 1	A
5 2	B
5 3	B
5 4	B
5 5	B
5 6	B
5 7	B
5 8	C
5 9	B

10

【0 6 8 7】

本明細書で説明されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。かかる修正はまた、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図される。本出願に引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含めた各参考文献は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

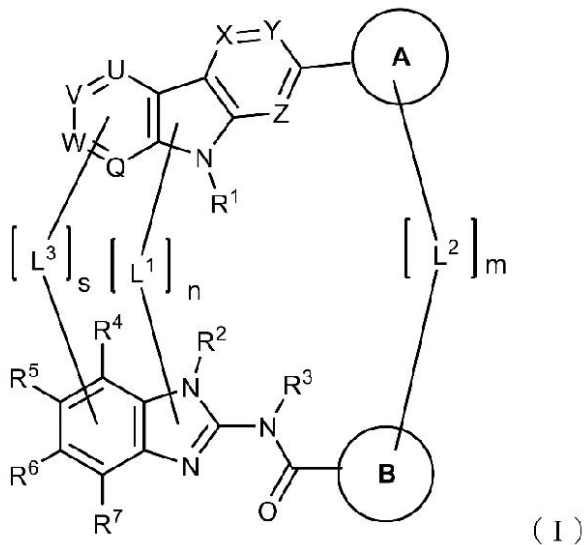
20

本願は、下記の態様も包含する。

〔態様 1〕

式 (I) の化合物、

【化 2 2 0】



30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

R¹が、H、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、または5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルであり、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5~10員ヘテロアリール-C₁₋₄アル

50

キルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

U は、 N または CR^U であり、

V は、 N または CR^V であり、

W は、 N または CR^W であり、

Q は、 N または CR^Q であり、

$U = V - W = Q$ が、 $CR^U = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $N = CR^V - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = CR^Q$ 、 $CR^U = N - N = CR^Q$ 、 $CR^U = CR^V - N = N$ 、 $N = CR^V - CR^W = N$ 、 $N = CR^V - N = CR^Q$ 、 $CR^U = N - CR^W = N$ 、 $N = N - CR^W = N$ 、及び $N = CR^V - N = N$ から選択され、

R^U 、 R^V 、 R^W 、及び R^Q が各々独立して、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)_2R^b$ 、 $NR^cS(=O)_2NR^cR^d$ 、 $S(=O)_2R^b$ 、及び $S(=O)_2NR^cR^d$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^b が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^e が独立して、 H 、 CN 、 OH 、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

各 R^8 が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(=O)R^{b8}$ 、 $C(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^e)R^{b8}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^e)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c8}R^{d8}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{10} 基によって任意に置換されており、

10

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

20

各 R^{b8} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または 3 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

30

各 R^{10} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(=O)R^{b10}$ 、 $C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=O)OR^{a10}$ 、 $OC(=O)R^{b10}$ 、 $OC(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)OR^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(=O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(=NR^e)R^{b10}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(=NR^e)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(=O)_2R^{b10}$ 、または $S(=O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、5～6 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び 5～6 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または 4 個の独立して選択さ

40

50

れる R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

10

各 R^{b10} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

20

X が、 N または CR^X であり、

Y が、 N または CR^Y であり、

Z が、 N または CR^Z であり、

i) X 、 Y 、及び Z が、それぞれ CR^X 、 CR^Y 、及び CR^Z であるか、または ii) X 、 Y 、及び Z のうちの1つのみが、 N であるか、または iii) X 、 Y 、及び Z のうちの2つのみが、 N であり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z が各々独立して、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a0} 、 SR^{a0} 、 $C(=O)R^{b0}$ 、 $C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=O)OR^{a0}$ 、 $OC(=O)R^{b0}$ 、 $OC(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)R^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)OR^{b0}$ 、 $NR^{c0}C(=O)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $C(=NR^e)R^{b0}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}C(=NR^e)NR^{c0}R^{d0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2R^{b0}$ 、 $NR^{c0}S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ 、 $S(=O)_2R^{b0}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c0}R^{d0}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

30

40

各 R^{a0} 、 R^{c0} 、及び R^{d0} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シク

50

ロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロア
 リール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アル
 キル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリ
 ール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意
 に置換されており、

各 R^{b0} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}
 アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシク
 ロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、
 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アル
 キル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アル
 キル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} ア
 リール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シク
 ロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロ
 シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが
 各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

環部分Aが、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシク
 ロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、3、
 または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されており、

環部分Bが、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシク
 ロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、3、
 または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されており、

n が、0または1であり、

m が、0または1であり、

s が、0または1であり、

$n+m+s=1$ または2であり、

n が1であるとき、 R^1 及び R^2 は一緒になって、連結基 L^1 を形成し、

m が1であるとき、 R^A のうちの1つ及び R^B のうちの1つは一緒になって、連結基 L^2
 を形成し、

s が1であるとき、 R^Q 及び R^4 は一緒になって、連結基 L^3 を形成し、

L^1 、 L^2 、及び L^3 が各々独立して、 $-R-R-$ 、 $-R-R-R-$ 、 $-Cy-$ 、 $-R-$
 $Cy-$ 、 $-Cy-R-$ 、 $-R-Cy-R-$ 、 $-R-R-Cy-$ 、 $-Cy-R-R-$ 、及び
 $-Cy-R-Cy-$ から選択され、

各 R が独立して、 M 、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン
 、 C_{1-6} アルキレン- M 、 $M-C_{1-6}$ アルキレン、 C_{1-6} アルキレン- $M-C_{1-6}$ アル
 キレン、 $M-C_{1-6}$ アルキレン- M 、 C_{2-6} アルケニレン- M 、 $M-C_{2-6}$ アルケ
 ニレン、 C_{2-6} アルケニレン- $M-C_{2-6}$ アルケニレン、 $M-C_{2-6}$ アルケニレン-
 M 、 C_{2-6} アルキニレン- M 、 $M-C_{2-6}$ アルキニレン、 C_{2-6} アルキニレン- $M-C_{2-6}$
 アルキニレン、または $M-C_{2-6}$ アルキニレン- M であり、前記 C_{1-6} アルキレ
 ン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンの各々が、1、2、3、または4個
 の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 Cy が独立して、 C_{3-14} シクロアルキル、フェニル、4～14員ヘテロシクロアル
 キル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、1、2、3、または
 4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 M が独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$
 $-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR^L-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、
 $-NR^LC(O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^L-$ 、または $-NR^LS(O)_2NR^L-$ であり、但し、 M が窒素原子と結合
 されている場合、 M は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、
 または $-S(O)_2NR^L-$ から選択されることを条件とし、

各 R^L が独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、及

10

20

30

40

50

び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^A が独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(=O)R^{b1}$ 、 $C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=O)OR^{a1}$ 、 $OC(=O)R^{b1}$ 、 $OC(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)OR^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(=O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^e)R^{b1}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^e)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c1}S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(=O)_2R^{b1}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されており、

各 R^B が独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(=O)R^{b2}$ 、 $C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=O)OR^{a2}$ 、 $OC(=O)R^{b2}$ 、 $OC(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)OR^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(=O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^e)R^{b2}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^e)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(=O)_2R^{b2}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されており、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が独立して、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基で任意に置換されており、

各 R^{b1} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} ア

10

20

30

40

50

リール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{A1} 基で任意に置換されており、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5～10員ヘテロアリールが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{B1} 基で任意に置換されており、

各 R^{b2} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{B1} 基で任意に置換されており、

各 R^{A1} 及び R^{B1} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(=O)R^{b12}$ 、 $C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=O)OR^{a12}$ 、 $OC(=O)R^{b12}$ 、 $OC(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)OR^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(=O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^e)R^{b12}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^e)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(=O)_2R^{b12}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b12} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、

C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルから選択され、前記C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-7シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃-7シクロアルキル-C₁-4アルキル、フェニル-C₁-4アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁-4アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

R²が、H、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、C₃-10シクロアルキル、C₆-10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル-C₁-4アルキル、C₆-10アリール-C₁-4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、または5～10員ヘテロアリール-C₁-4アルキルであり、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、C₃-10シクロアルキル、C₆-10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル-C₁-4アルキル、C₆-10アリール-C₁-4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁-4アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2a}基によって任意に置換されており、

R³が、H、C₁-4アルキル、またはC₁-4ハロアルキルであり、

R⁴が、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃-10シクロアルキル、C₆-10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル-C₁-4アルキル、C₆-10アリール-C₁-4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁-4アルキル、OR^{a4}、SR^{a4}、C(=O)R^{b4}、C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=O)OR^{a4}、OC(=O)R^{b4}、OC(=O)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=O)R^{b4}、NR^{c4}C(=O)OR^{b4}、NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^e)R^{b4}、C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^e)NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(=O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(=O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(=O)₂R^{b4}、またはS(=O)₂NR^{c4}R^{d4}であり、前記C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-10シクロアルキル、C₆-10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル-C₁-4アルキル、C₆-10アリール-C₁-4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁-4アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4a}基によって任意に置換されており、

R⁵が、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃-10シクロアルキル、C₆-10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル-C₁-4アルキル、C₆-10アリール-C₁-4アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁-4アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁-4アルキル、OR^{a5}、SR^{a5}、C(=O)R^{b5}、C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=O)OR^{a5}、OC(=O)R^{b5}、OC(=O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=O)R^{b5}、NR^{c5}C(=O)OR^{b5}、NR^{c5}C(=O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^e)R^{b5}、C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^e)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(=O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(=O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(=O)₂R^{b5}、またはS(=O)₂NR^{c5}R^{d5}であり、前記C₁-6アルキル、C₂-6アルケニル、C₂-6アルキニル、C₃-10シクロアルキル、C₆-10アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃-10シクロアルキル-C₁-4アルキル、C₆-10アリール-C₁-4

10

20

30

40

50

アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5a}基によって任意に置換されており、

R⁶が、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a6}、SR^{a6}、C(=O)R^{b6}、C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=O)OR^{a6}、OC(=O)R^{b6}、OC(=O)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=O)R^{b6}、NR^{c6}C(=O)OR^{b6}、NR^{c6}C(=O)NR^{c6}R^{d6}、C(=NR^e)R^{b6}、C(=NR^e)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(=NR^e)NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}S(=O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(=O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(=O)₂R^{b6}、またはS(=O)₂NR^{c6}R^{d6}であり、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{6a}基によって任意に置換されており、

R⁷が、H、D、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a7}、SR^{a7}、C(=O)R^{b7}、C(=O)NR^{c7}R^{d7}、C(=O)OR^{a7}、OC(=O)R^{b7}、OC(=O)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=O)R^{b7}、NR^{c7}C(=O)OR^{b7}、NR^{c7}C(=O)NR^{c7}R^{d7}、C(=NR^e)R^{b7}、C(=NR^e)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(=NR^e)NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}S(=O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(=O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(=O)₂R^{b7}、またはS(=O)₂NR^{c7}R^{d7}であり、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{7a}基によって任意に置換されており、

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4a}基で任意に置換されており、

各R^{b4}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アル

10

20

30

40

50

各 R^{a7}、R^{c7}、及び R^{d7} が独立して、H、C₁₋₆ アルキル、C₁₋₆ ハロアルキル、C₂₋₆ アルケニル、C₂₋₆ アルキニル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリー

50

ル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{7a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b7} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{7a} 基で任意に置換されており、

各 R^{2a} 、 R^{4a} 、 R^{5a} 、 R^{6a} 、及び R^{7a} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(=O)R^{b9}$ 、 $C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^e)R^{b9}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6}

10

20

30

40

50

アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(=O)R^{b11}$ 、 $C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=O)OR^{a11}$ 、 $OC(=O)R^{b11}$ 、 $OC(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)OR^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^e)R^{b11}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(=O)_2R^{b11}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^G が独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノス

10

20

30

40

50

ルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、前記式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様2]

Uが、 CR^U 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]

R^U が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である、態様1または2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4]

Vが、 CR^V である、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]

Wが、 CR^W である、態様1～4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^W が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^c$ 、 R^d 、 $S(=O)_2R^b$ 、または $S(=O)_2NR^cR^d$ である、態様1～5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7]

Qが、 CR^Q である、態様1～6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8]

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^b が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 が独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノから選択される、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。

30

[態様9]

R^1 が、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである、態様1～8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]

R^V が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、 R^c 及び R^d が各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、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。

40

[態様11]

R^Q が、Hまたは OR^a であり、 R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが任意に、OHまたは C_{1-3} アルコキシである、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]

Xが、 CR^X である、態様1～11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]

50

R^X が、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、態様1～12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〕

R^X が、Hまたは C_{1-6} アルキルである、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〕

Yが、 CR^Y である、態様1～14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^Y が、H、ハロ、及びCNから選択される、態様1～15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17〕

Yが、Nである、態様1～14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〕

Zが、 CR^Z である、態様1～17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^Z が、H、ハロ、及びCNから選択される、態様1～18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20〕

Zが、Nである、態様1～17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^2 が、H、 C_{1-6} アルキル、または C_{1-6} ハロアルキルである、態様1～20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〕

R^4 が、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(=O)R^{b4}$ 、 $C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=O)OR^{a4}$ 、 $OC(=O)R^{b4}$ 、 $OC(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)OR^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(=O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(=O)_2R^{b4}$ 、または $S(=O)_2NR^{c4}R^{d4}$ であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、及び C_{2-6} アルキニルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されている、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。

30

〔態様23〕

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

40

各 R^{b4} が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されている、態様1～22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〕

R^5 、 R^6 、及び R^7 が各々独立して、H、ハロ、CN、OH、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、及びジ(C_{1-6} アルキル)カルバミルから選択される、態様1～23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〕

50

環部分 A が、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基で任意に置換されている5員ヘテロアリールである、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26]

環部分 A が、1、2、または3個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環である、態様1～25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]

各 R^A が独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、態様1～26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28]

環部分 B が、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基で任意に置換されている5員ヘテロアリールである、態様1～27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]

環部分 B が、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環である、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30]

各 R^B が独立して、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択される、態様1～29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31]

L^1 、 L^2 、及び L^3 が各々独立して、 $-R-R-$ 及び $-R-R-R-$ から選択される、態様1～30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 R が独立して、 C_{1-6} アルキレンまたは C_{2-6} アルケニレンである、態様1～31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]

L^1 、 L^2 、及び L^3 が各々独立して、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である、態様1～31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34]

U が、 CR^U であり、

V が、 CR^V であり、

W が、 CR^W であり、

Q が、 CR^Q であり、

R^U が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^V が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^W が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

R^Q が、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルキル、または $C(=O)NR^cR^d$ であり、

各 R^c 及び R^d が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

X が、 CR^X であり、

R^X が、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

Y が、N または CR^Y であり、

R^Y が、H、D、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、及び C_{1-6} ハロ

10

20

30

40

50

アルキルから選択され、

Zが、Nであり、

R¹が、H、C₁₋₆アルキル、またはC₁₋₆ハロアルキルであり、

R²、R⁴、R⁵、R⁶、及びR⁷が各々独立して、H、ハロ、CN、OH、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、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、カルバミル、C₁₋₆アルキルカルバミル、及びジ(C₁₋₆アルキル)カルバミルから選択され、

R³が、Hであり、

環部分Aが、1、2、または3個の独立して選択されるR^A基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

環部分Bが、1、2、または3個の独立して選択されるR^B基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

各R^Aが独立して、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

各R^Bが独立して、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、

nが、0または1であり、

mが、0または1であり、

sが、0または1であり、

n+m+s=1または2であり、

nが1であるとき、R¹及びR²は一緒になって、連結基L¹を形成し、

mが1であるとき、R^Aのうちの1つ及びR^Bのうちの1つは一緒になって、連結基L²を形成し、

sが1であるとき、R^Q及びR⁴は一緒になって、連結基L³を形成し、

L¹が、-CH₂-CH=CH-CH₂-であり、

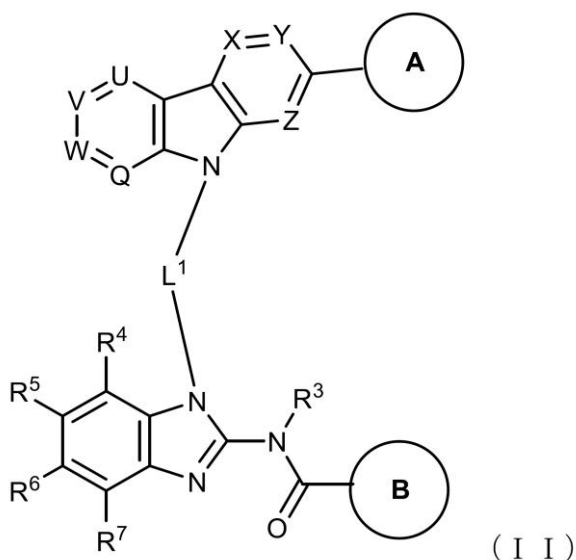
L²が、-CH₂-CH=CH-CH₂-であり、

L³が、-CH₂-CH=CH-CH₂-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35〕

式(II)、

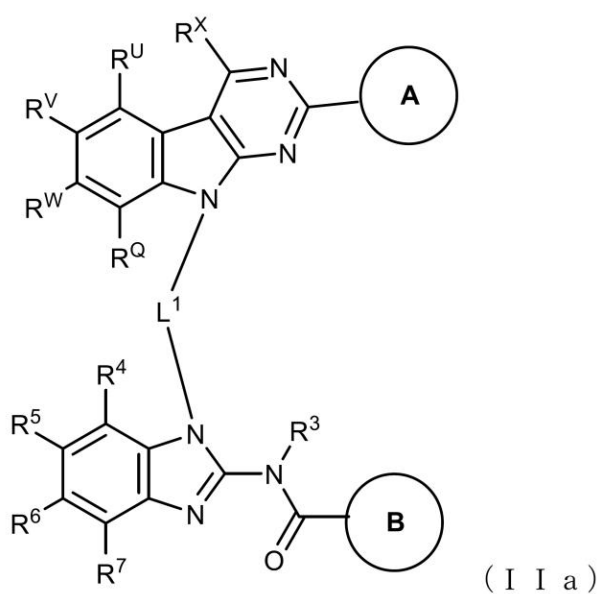
〔化221〕



またはその薬学的に許容される塩を有する、態様1~8、10~20、及び22~34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〕

式 (I I a)、
【化 2 2 2】



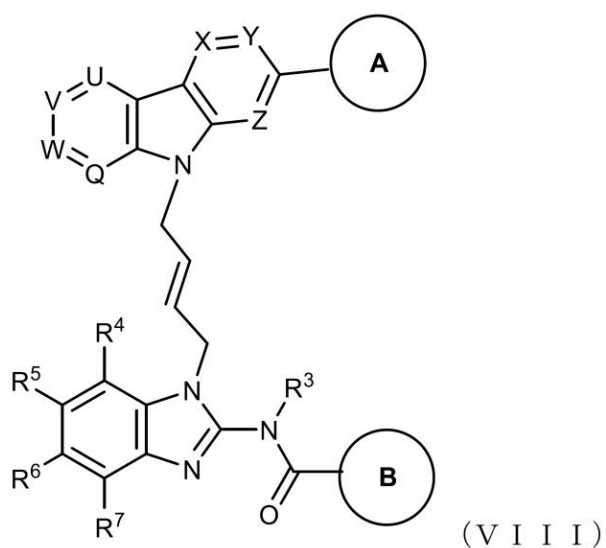
10

またはその薬学的に許容される塩を有する、態様 1 ～ 8、1 0 ～ 1 4、及び 2 2 ～ 3 4
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 3 7】

式 (V I I I)、
【化 2 2 3】



30

またはその薬学的に許容される塩を有する、態様 1 ～ 8、1 0 ～ 2 0、及び 2 2 ～ 3 4
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。

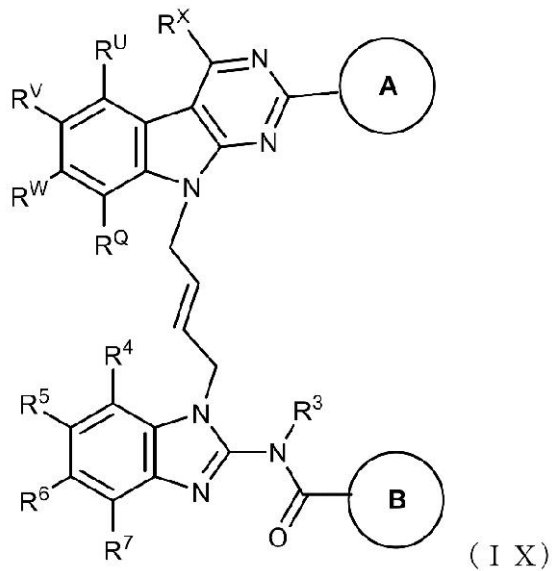
40

【態様 3 8】

式 (I X)、

50

【化 2 2 4】



10

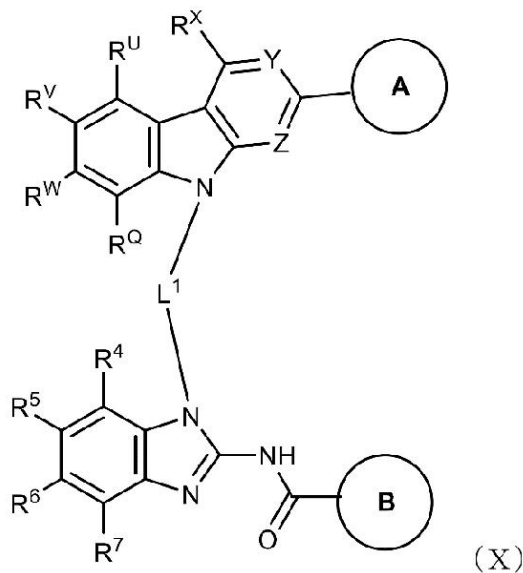
またはその薬学的に許容される塩を有する、態様 1～8、10～14、及び 22～34
のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【態様 39】

20

式 (X) の化合物、

【化 2 2 5】



30

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、
R^U、R^V、及び R^Wが各々独立して、H、D、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、C₁–4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

40

50

キルアミノカルボニルアミノ、及びジ (C_{1-6} アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

R^Q が、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{90} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-OR ^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-NHR ^{80} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、OR ^{a} 、OR ^{f} 、SR ^{a} 、C(=O)R ^{b} 、C(=O)NR ^{c} R ^{d} 、C(=O)OR ^{a} 、OC(=O)R ^{b} 、OC(=O)NR ^{c} R ^{d} 、NR ^{c} R ^{d} 、NR ^{c} C(=O)R ^{b} 、NR ^{c} C(=O)OR ^{b} 、NR ^{c} C(=O)NR ^{c} R ^{d} 、C(=NR ^{e})R ^{b} 、C(=NR ^{e})NR ^{c} R ^{d} 、NR ^{c} C(=NR ^{e})NR ^{c} R ^{d} 、NR ^{c} S(=O) $_2$ R ^{b} 、NR ^{c} S(=O) $_2$ NR ^{c} R ^{d} 、S(=O) $_2$ R ^{b} 、及びS(=O) $_2$ NR ^{c} R ^{d} から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

R ^{a} 、R ^{c} 、及びR ^{d} が各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R ^{b} が、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各R ^{e} が独立して、H、CN、OH、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} アルコキシから選択され、

R ^{f} が、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、それらが各々、 R^{80} 、 $-OR^{80}$ 、 R^{90} 、及び-NHR ^{80} から選択される1個の置換基で任意に置換されており、

各R ^{8} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、OR ^{a8} 、SR ^{a8} 、C(=O)R ^{b8} 、C

10

20

30

40

50

$(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^eR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)R^b$ 、 $NR^cS(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)R^b$ 、及び $S(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基によって任意に置換されており、

10

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

20

各 R^b が独立して、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルから選択され、前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

30

各 R^{10} が独立して、H、ハロ、CN、 NO_2 、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキル、 OR^a 、 SR^a 、 $C(=O)R^b$ 、 $C(=O)NR^cR^d$ 、 $C(=O)OR^a$ 、 $OC(=O)R^b$ 、 $OC(=O)NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(=O)R^b$ 、 $NR^cC(=O)OR^b$ 、 $NR^cC(=O)NR^eR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(=O)R^b$ 、 $NR^cS(=O)NR^cR^d$ 、 $S(=O)R^b$ 、または $S(=O)NR^cR^d$ から選択され、前記 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_1-4 アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

40

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が独立して、H、 C_1-6 アルキル、 C_1-6 ハロアルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニル、 C_3-7 シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_3-7 シクロアルキル- C_1-4 アルキル、フェニル- C_1-4 アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_1-4 ア

50

ルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b10} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^{80} が、2～6個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} が、式-($O-C_{2-4}$ アルキレン) $_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z が、1、2、3、4、5、または6であり、

Y が、 N または CR^Y であり、

Z が、 N または CR^Z であり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z が各々独立して、 H 、 D 、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され；

環部分Aが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^A 基で任意に置換されている5員ヘテロアリールであり、

環部分Bが、1、2、3、または4個の独立して選択される R^B 基で任意に置換されている5員ヘテロアリールであり、

L^1 が、 $-R-R-$ 及び $-R-R-R-$ から選択され、

各 R 独立して、 M 、 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、 C_{1-6} アルキレン- M 、 $M-C_{1-6}$ アルキレン、 C_{1-6} アルキレン- $M-C_{1-6}$ アルキレン、 $M-C_{1-6}$ アルキレン- M 、 C_{2-6} アルケニレン- M 、 $M-C_{2-6}$ アルケニレン、 C_{2-6} アルケニレン- $M-C_{2-6}$ アルケニレン、 $M-C_{2-6}$ アルケニレン- M 、 C_{2-6} アルキニレン- M 、 $M-C_{2-6}$ アルキニレン、 C_{2-6} アルキニレン- $M-C_{2-6}$ アルキニレン、または $M-C_{2-6}$ アルキニレン- M であり、前記 C_{1-6} アルキレン、 C_{2-6} アルケニレン、及び C_{2-6} アルキニレンの各々が、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 M が独立して、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)NR^L-$ 、 $-NR^L-$ 、 $-NR^LC(O)-$ 、 $-NR^LC(O)O-$ 、 $-NR^LC(O)NR^L-$ 、 $-NR^LS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^L-$ 、または $-NR^LS(O)_2NR^L-$ であり、但し、 M が窒素原子と結合されている場合、 M は、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NR^L-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)_2-$ 、または $-S(O)_2NR^L-$ から選択されることを条件とし、

各 R^L が独立して、 H 、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

各 R^A が独立して、ハロ、 CN 、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

10

20

30

40

50

各 R^B が独立して、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び C_{3-4} シクロアルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

R^5 、 R^6 、及び R^7 が各々独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、シアノ- C_{1-6} アルキル、 $HO-C_{1-6}$ アルキル、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-6} アルキルチオ、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-6} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-6} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-6} 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_{1-6} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-6} 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_{1-6} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

R^4 が、H、D、ハロ、CN、 NO_2 、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン- R^{90} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-OR ^{80} 、 $-C_{1-6}$ アルキレン-NHR ^{80} 、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、OR ^{a4} 、OR ^{f4} 、SR ^{a4} 、C(=O)R ^{b4} 、C(=O)NR ^{c4} R ^{d4} 、C(=O)OR ^{a4} 、OC(=O)R ^{b4} 、OC(=O)NR ^{c4} R ^{d4} 、NR ^{c4} R ^{d4} 、NR ^{c4} C(=O)R ^{b4} 、NR ^{c4} C(=O)OR ^{b4} 、NR ^{c4} C(=O)NR ^{c4} R ^{d4} 、C(=NR ^{e})R ^{b4} 、C(=NR ^{e})NR ^{c4} R ^{d4} 、NR ^{c4} C(=NR ^{e})NR ^{c4} R ^{d4} 、NR ^{c4} S(=O) $_2$ R ^{b4} 、NR ^{c4} S(=O) $_2$ NR ^{c4} R ^{d4} 、S(=O) $_2$ R ^{b4} 、またはS(=O) $_2$ NR ^{c4} R ^{d4} であり、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5~10員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^{4a} 基で任意に置換されており、

各 R^{b4} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、 C_{3-10} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、 C_{6-10} アリール- C_{1-4} アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アル

10

20

30

40

50

キル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₁₀シクロアルキル、C₆₋₁₀アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C₃₋₁₀シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、C₆₋₁₀アリール-C₁₋₄アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～10員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4a}基で任意に置換されており、

R^{f4}が、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、それらが各々、R⁸⁰、R⁹⁰、-OR⁸⁰、及び-NHR⁸⁰から選択される1個の置換基で任意に置換されており、

各R^{4a}が独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキル、OR^{a9}、SR^{a9}、C(=O)R^{b9}、C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=O)OR^{a9}、OC(=O)R^{b9}、OC(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=O)R^{b9}、NR^{c9}C(=O)OR^{b9}、NR^{c9}C(=O)NR^{c9}R^{d9}、C(=NR^e)R^{b9}、C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=NR^e)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}S(=O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(=O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(=O)₂R^{b9}、及びS(=O)₂NR^{c9}R^{d9}から選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基によって任意に置換されており、

各R^{a9}、R^{c9}、及びR^{d9}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR¹¹基で任意に置換されており、

各R^{b9}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルケニル、C₂₋₆アルキニル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル、及び5～6員ヘテロアリール-C₁₋₄アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR¹¹基で任意に置換されており、

R^{f4}が、C₁₋₆アルキル及びC₁₋₆ハロアルキルから選択され、それらが各々、R⁸⁰、-OR⁸⁰、及び-NHR⁸⁰から選択される1個の置換基で任意に置換されており、

各R¹¹が独立して、H、ハロ、CN、NO₂、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、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C₃₋₇シクロアルキル-C₁₋₄アルキル、フェニル-C₁₋₄アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキル

10

20

30

40

50

、5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキル、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(=O)R^{b11}$ 、 $C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=O)OR^{a11}$ 、 $OC(=O)R^{b11}$ 、 $OC(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)OR^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(=O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^e)R^{b11}$ 、 $C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^e)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(=O)_2R^{b11}$ 、及び $S(=O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{b11} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 C_{3-7} シクロアルキル- C_{1-4} アルキル、フェニル- C_{1-4} アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキル、及び5～6員ヘテロアリール- C_{1-4} アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^G が独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、HO- C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} 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_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、前記式(X)の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様40〕

R^Q が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロア

10

20

30

40

50

ルキル-C₁₋₄アルキルが各々、1または2個の独立して選択されるR⁸基で任意に置換されており、

R^fが、R⁹⁰及び-NHR⁸⁰から選択される1個の置換基で置換されているC₁₋₆アルキルであり、

各R⁸が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^{a8}、C(=O)OR^{a8}、OC(=O)R^{b8}、OC(=O)NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=O)R^{b8}、NHC(=O)NHR^{d8}、NR^{c8}S(=O)₂R^{b8}、及びNR^{c8}C(=O)OR^{b8}から選択され、

各R^{a8}、R^{c8}、及びR^{d8}が独立して、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択されるR¹⁰基で任意に置換されており、

各R^{b8}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択されるR¹⁰基で任意に置換されており、

各R¹⁰が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、及びC(=O)OR^{a10}から選択され、前記C₁₋₆アルキルが、1または2個の独立して選択されるR^G基によって任意に置換されており、

各R^{a10}が独立して、H及びC₁₋₆アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキルが、1または2個の独立して選択されるR^G基で任意に置換されており、

R⁸⁰が、2~4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R⁹⁰が、式-(O-C₂₋₄アルキレン)_z-R^Gの線状鎖であり、式中、zが、1、2、3、または4である、態様39に記載の化合物。

[態様41]

R⁴が、H、C₁₋₆アルキル、OR^{a4}、及びOR^{f4}から選択され、前記C₁₋₆アルキルが、1または2個の独立して選択されるR^{4a}基によって任意に置換されており、

R^{a4}が、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルから選択され、前記C₁₋₆アルキル及び4~7員ヘテロシクロアルキル-C₁₋₄アルキルが各々、1または2個の独立して選択されるR^{4a}基で任意に置換されており、

R^{f4}が、R⁹⁰及び-NHR⁸⁰から選択される1個の置換基で置換されているC₁₋₆アルキルであり、

各R^{4a}が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^{a9}、C(=O)OR^{a9}、OC(=O)R^{b9}、OC(=O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=O)R^{b9}、NHC(=O)NHR^{d9}、NR^{c9}S(=O)₂R^{b9}、及びNR^{c9}C(=O)OR^{b9}から選択され、

各R^{a9}、R^{c9}、及びR^{d9}が、H、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールから独立して選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択されるR¹¹基で任意に置換されており、

各R^{b9}が独立して、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールから選択され、前記C₁₋₆アルキル、C₃₋₇シクロアルキル、フェニル、4~7員ヘテロシクロアルキル、及び5~6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択されるR¹¹基で任意に置換されており、

各R¹¹が独立して、H、ハロ、CN、C₁₋₆アルキル、C₁₋₆ハロアルキル、OR^a

R^{11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{c11} 及び R^{d11} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^{80} が、2～4 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} が、式 $-(O-C_{2-4} \text{ アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z が、1、2、3、または 4 である、態様 39 に記載の化合物。

[態様 42]

R^V が、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルであり、

R^U 及び R^W が各々独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され、

R^Q が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基によって任意に置換されており、

R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び 4～7 員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R^f が、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される 1 個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^8 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a8} 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ から選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～6 員ヘテロアリールが各々、1 または 2 個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a10} 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $C(=O)OR^{a10}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} が独立して、H 及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1 または 2 個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

R^{80} が、2～4 個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} が、式 $-(O-C_{2-4} \text{ アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z が、1、2、3、または 4 であり、

Y が、N または CR^Y であり、

Z が、N または CR^Z であり、

Y または Z の少なくとも 1 つが、N であり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z が各々独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

環部分 A が、1、2、または 3 個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換され

10

20

30

40

50

ているピラゾール環であり、

環部分Bが、1、2、または3個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

L^1 が、 $-R-R-$ 及び $-R-R-R-$ から選択され、

各Rが独立して、 C_{1-3} アルキレンまたは C_{2-3} アルケニレンであり、

各 R^A が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^B が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a4} 、及び OR^{f4} から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

R^6 が、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、 C_{1-4} ハロアルキル、カルバミル、または C_{1-4} アルキルカルバミルであり、

R^5 及び R^7 が各々独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-4} アルキル、及び C_{1-4} ハロアルキルから選択され、

R^{a4} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び4～7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R^{f4} が、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{4a} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $C(=O)OR^{a9}$ 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)R^{b9}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ から選択され、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールから選択され、前記 C_{1-6} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、及び5～6員ヘテロアリールが各々、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{11} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{c11} 及び R^{d11} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^G が独立して、H、D、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-3} アルケニル、 C_{2-3} アルキニル、 C_{1-3} ハロアルキル、シアノ- C_{1-3} アルキル、 $HO-C_{1-3}$ アルキル、 C_{1-3} アルコキシ- C_{1-3} アルキル、 C_{3-7} シクロアルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} ハロアルコキシ、アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、チオ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、 C_{1-3} アルキルスルホニル、カルバミル、 C_{1-3} アルキルカルバミル、ジ(C_{1-3} アルキル)カルバミル、カルボキシ、 C_{1-3} アルキルカルボニル、 C_{1-4} アルコキシカルボニル、 C_{1-3} アルキルカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニル、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキ

10

20

30

40

50

ル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 C_{1-3} アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C_{1-3} アルキル)アミノカルボニルアミノから選択される、態様39に記載の化合物。

[態様43]

R^V が、Hまたはカルバミルであり、

R^U 及び R^W が各々独立して、H、ハロ、CN、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R^Q が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び OR^f から選択され、

R^a が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

各 R^8 が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a8} 、 $C(=O)OR^{a8}$ 、 $OC(=O)R^{b8}$ 、 $OC(=O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=O)R^{b8}$ 、 $NHC(=O)NHR^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(=O)_2R^{b8}$ 、及び $NR^{c8}C(=O)OR^{b8}$ から選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{b8} が独立して、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び5員ヘテロアリアルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び5員ヘテロアリアルが各々、1または2個の独立して選択される R^{10} 基で任意に置換されており、

各 R^{10} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a10} 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、及び $C(=O)OR^{a10}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a10} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

Yが、Nまたは CR^Y であり、

Zが、Nまたは CR^Z であり、

YまたはZの少なくとも1つが、Nであり、

R^X 、 R^Y 、及び R^Z が各々独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-3} アルキル、及び C_{1-3} ハロアルキルから選択され、

環部分Aが、1または2個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

環部分Bが、1または2個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、

L^1 が、 C_{3-6} アルケニレンであり、

各 R^A が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

各 R^B が独立して、 C_{1-6} アルキル及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、

R^4 が、H、 C_{1-6} アルキル、 OR^{a4} 、及び OR^{f4} から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{4a} 基によって任意に置換されており、

R^6 が、Hまたはカルバミルであり、

R^5 及び R^7 が各々独立して、H、ハロ、CN、及び C_{1-3} アルキルから選択され、

R^{a4} が、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、及び4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキル及び4~7員ヘテロシクロアルキル- C_{1-4} アルキルが各々、1または2個の独立して選択される R^8 基で任意に置換されており、

R^{f4} が、 R^{90} 及び $-NHR^{80}$ から選択される1個の置換基で置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{4a} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a9} 、 $OC(=O)R^{b9}$ 、 $OC(=O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=O)$

10

20

30

40

50

) R^{b9} 、 $NHC(=O)NHR^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(=O)_2R^{b9}$ 、及び $NR^{c9}C(=O)OR^{b9}$ から選択され、

R^{80} が、2～4個のアミノ酸を有する線状ペプチド鎖であり、

R^{90} が、式 $-(O-C_{2-4}\text{アルキレン})_z-R^G$ の線状鎖であり、式中、 z が、1、2、3、または4であり、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が独立して、H、 C_{1-6} アルキル、及び C_{1-6} ハロアルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されており、

各 R^{b9} が独立して、1または2個の独立して選択される R^{11} 基で任意に置換されている C_{1-6} アルキルであり、

各 R^{11} が独立して、H、ハロ、CN、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 OR^{a11} 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $C(=O)OR^{a11}$ から選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基によって任意に置換されており、

各 R^{a11} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^{c11} 及び R^{d11} が独立して、H及び C_{1-6} アルキルから選択され、前記 C_{1-6} アルキルが、1または2個の独立して選択される R^G 基で任意に置換されており、

各 R^G が独立して、H、OH、CN、ハロ、 C_{1-3} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{1-3} アミノ、 C_{1-3} アルキルアミノ、ジ(C_{1-3} アルキル)アミノ、及びカルボキシから選択される、態様39に記載の化合物。

[態様44]

環部分Aが、1または2個の独立して選択される R^A 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、環部分Bが、1または2個の独立して選択される R^B 基によって任意に置換されているピラゾール環であり、各 R^A 及び R^B が独立して、 C_{1-4} アルキルから選択され、 L^1 が、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ である、態様39～43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]

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-1-(4-(2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、及び

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド[2,3-b]インドール-6-カルボキサミド

から選択される態様1及び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46]

10

20

30

40

50

(E)-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-1-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-メトキシ-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-6-カルボキサミド、

50

(E)-3-((5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル))-9H-ピリミド[4,5-b]インドール-9-イル)ブト-2-エン-1-イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-7-イル)オキシ)プロピル1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d]
イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチ
ル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 9 H - ピリミ
ド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4 , 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラ
ゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d]
イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチ
ル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド
[4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 5 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 4 - フルオロ - 5 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 8 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 3 - シアノ - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 5 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メチル - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 4 - シアノ - 3 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 5 H - ピリド [4, 3 - b] インドール - 8 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - モルホリノプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、及び

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - ヒドロキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド

から選択される態様 1 及び 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 47]

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 7 - (3 - シアノプロポキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - イソプロポキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 3 - フルオロ - 9 H - ピリド [2, 3 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 9 - (4 - (7 - (3 - アミノプロポキシ) - 5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 5 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 5 - オキソペンタン酸、

(E) - 2 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) エチル 1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキシレート、

10

20

30

40

50

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(6 S, 9 S, 12 S, 15 S) - 15 - アミノ - 1 - ((5 - カルバモイル - 1 - ((E) - 4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) - 6, 9 - ビス (カルボキシメチル) - 12 - (3 - グアニジノプロピル) - 5, 8, 11, 14 - テトラオキソ - 4, 7, 10, 13 - テトラアザヘプタデカン - 17 - 酸、

(E) - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (2 - モルホリノエトキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 6 - カルボキサミド、

(E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) プロパン酸、

(E) - 2 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) オキシ) 酢酸、

(E) - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) カルバモイル) グリシン、

(S, E) - 3 - アミノ - 4 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸、

(E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロポキシ) カルボニル) アミノ) プロパン酸、

(E) - 3 - (2 - (2 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1

10

20

30

40

50

H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸、
 (E)-4-(N-(3-(5-カルバモイル-1-(4-(6-カルバモイル-2-
 -(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-(3-メトキシプロ
 ポキシ)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-9-イル) ブト-2-エン-1-
 イル)-2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-1
 H-ベンゾ [d] イミダゾール-7-イル) オキシ) プロピル) スルファモイル) ブタン
 酸、

(E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-
 ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メ
 チル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-
 イルオキシ) プロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸、

(E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-メトキシ-1H-
 ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-(1-エチル-3-メ
 チル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b] インドール-8-
 イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸、

(E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシ
 プロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-
 (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-
 b] インドール-8-イルオキシ) プロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸、

(E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-ヒドロキシ
 プロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-
 (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-
 b] インドール-8-イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸、

(E)-5-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロ
 ポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-(
 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b
] インドール-8-イルオキシ) プロピルアミノ)-5-オキソペンタン酸、

(E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシプロ
 ポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-(
 1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-b
] インドール-8-イルオキシ) プロピルカルバモイルオキシ) プロパン酸、

(E)-3-(3-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-(1-
 エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メトキシ
 プロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-2-
 (1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4, 5-
 b] インドール-8-イルオキシ) プロポキシ) カルボニルアミノ) プロパン酸、

(E)-3-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル-2-
 -(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-メト
 キシプロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニル)-
 2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-9H-ピリミド [4,
 5-b] インドール-8-イルオキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸、

(E)-3-(2-(2-(2-(6-カルバモイル-9-(4-(5-カルバモイル
 -2-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボキサミド)-7-(3-
 -メトキシプロポキシ)-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-1-イル) ブト-2-エニ

10

20

30

40

50

ル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エトキシ) エトキシ) エトキシ) プロパン酸、

(E) - 4 - (4 - (2 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 1 - イル) ブタン酸、

(E) - 2 - (4 - (2 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) エチル) ピペリジン - 1 - カルボニルオキシ) 酢酸、

(E) - 3 - ((3 - (6 - カルバモイル - 9 - (4 - (5 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 7 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 1 - イル) ブト - 2 - エニル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 8 - イルオキシ) プロポキシ) カルボニルアミノ) プロパン酸、

(E) - 3 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 8 - (2 - (2 - (2 - カルボキシエトキシ) エトキシ) エトキシ) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロポキシ) カルボニル) アミノ) プロパン酸、及び

(E) - 4 - ((3 - ((5 - カルバモイル - 1 - (4 - (6 - カルバモイル - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) - 8 - (3 - メトキシプロポキシ) - 9 H - ピリミド [4, 5 - b] インドール - 9 - イル) ブト - 2 - エン - 1 - イル) - 2 - (1 - エチル - 3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - カルボキサミド) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 7 - イル) オキシ) プロピル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸から選択される態様 39 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]

態様 1 ~ 47 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、及び薬学的に許容可される担体を含む薬学的組成物。

[態様 49]

治療で使用するための、態様 1 ~ 47 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 50]

STING 媒介疾患の治療のための薬剤の製造における、態様 1 ~ 47 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の使用。

[態様 51]

STING 媒介疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とするヒトに、治療有効量の、態様 1 ~ 47 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投与することを含む、前記方法。

[態様 52]

前記疾患または障害が、がんである、態様 51 に記載の方法。

[態様 53]

前記疾患または障害が、感染性疾患である、態様 51 に記載の方法。

[態様 54]

前記疾患または障害が、鎌状赤血球症または鎌状赤血球貧血である、態様 51 に記載の方法。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 43/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/437 (2006.01)

F I

A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 487/04 C S P
A 6 1 K 31/437

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/841,587

(32)優先日 令和1年5月1日(2019.5.1)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

前置審査

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

(72)発明者 イェ・インダ

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

(72)発明者 リィ・ジェンウー

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

(72)発明者 ウェンチン・ヤオ

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

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表2020-536106 (JP, A)
国際公開第2017/175147 (WO, A1)
国際公開第2017/175156 (WO, A1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
A 6 1 P
A 6 1 K 31/
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)