

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7526673号

(P7526673)

(45)発行日 令和6年8月1日(2024.8.1)

(24)登録日 令和6年7月24日(2024.7.24)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 239/28 (2006.01)

C 0 7 D 239/28

A 6 1 K 31/505(2006.01)

A 6 1 K 31/505

A 6 1 K 31/506(2006.01)

A 6 1 K 31/506

A 6 1 K 31/5377(2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 P 1/00

請求項の数 93 (全276頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-566534(P2020-566534)

(86)(22)出願日 平成31年2月19日(2019.2.19)

(65)公表番号 特表2021-515033(P2021-515033
A)

(43)公表日 令和3年6月17日(2021.6.17)

(86)国際出願番号 PCT/US2019/018608

(87)国際公開番号 WO2019/164846

(87)国際公開日 令和1年8月29日(2019.8.29)

審査請求日 令和4年2月14日(2022.2.14)

(31)優先権主張番号 62/632,702

(32)優先日 平成30年2月20日(2018.2.20)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/672,772

(32)優先日 平成30年5月17日(2018.5.17)

最終頁に続く

(73)特許権者 505193450

インサイト・コーポレイション

INCYTE CORPORATION

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

トーフ1801番

(74)代理人 100106518

弁理士 松谷 道子

(74)代理人 100156144

弁理士 落合 康

(72)発明者 オレグ・ヴェチョルキン

アメリカ合衆国19803デラウェア州

ウィルミントン、オーガスティン・カッ

トーフ1801番

(72)発明者 ジュン・パン

最終頁に続く

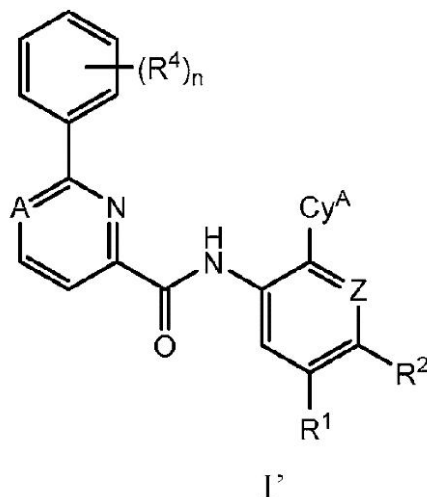
(54)【発明の名称】 がんを治療するためのHPK1阻害剤としてのN-（フェニル）-2-（フェニル）ピリ
ミジン-4-カルボキサミド誘導体及び関連化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式（I'）の化合物、

【化1】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

C y ^A は、C₃~12シクロアルキルまたは4~12員ヘテロシクロアルキルであり、前

記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～12シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^Aから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、NまたはCR¹⁶であり、

R¹⁶は、H、D、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^{a16}、SR^{a16}、C(O)R^{b16}、C(O)NR^{c16}R^{d16}、C(O)OR^{a16}、OC(O)R^{b16}、OC(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}C(O)R^{b16}、NR^{c16}C(O)OR^{a16}、NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}S(O)R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、S(O)R^{b16}、S(O)NR^{c16}R^{d16}、S(O)₂R^{b16}、S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、及びBR^{h16}Rⁱ¹⁶から選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R¹は、H、D、ハロ、CN、C₁～6アルキル、OR^{a15}、及びNR^{c15}R^{d15}から選択され、前記C₁～6アルキルは、任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R²は、H、D、Cy²、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、ハロ、CN、NO₂、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^a、NR^cC(O)NR^cR^d、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、C(=NR^e)NR^cR^d、NR^cC(=NR^e)NR^cR^d、NR^cS(O)R^b、NR^cS(O)₂R^b、NR^cS(O)₂NR^cR^d、S(O)R^b、S(O)NR^cR^d、S(O)₂R^b、S(O)₂NR^cR^d、及びBR^hRⁱから選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy²は、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Zは、NまたはCR³であり、

R³は、H、D、Cy³、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、ハロ、CN、NO₂、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^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOR^{a4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、及びBR^{h4}Rⁱ⁴から選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy³は、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R⁴は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、及びBR^{h8}Rⁱ⁸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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R⁵は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}S(O)R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂R^{b9}、NR^{c9}S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、S(O)R^{b9}、S(O)NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、S(O)₂NR^{c9}R^{d9}、及びBR^{h9}Rⁱ⁹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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R⁶から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R⁶は、独立して、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、C₃～6シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a10}、SR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、NR^{c10}C(O)R^{b10}、NR^{c10}C(O)OR^{a10}、NR^{c10}S(O)R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂R^{b10}、NR^{c10}S(O)₂NR^{c10}R^{d10}、S(O)R^{b10}、S(O)NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10}、及びS(O)₂NR^{c10}R^{d10}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、C₃～6シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^Aは、H、D、Cy¹、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル

10

20

30

40

50

、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $BR^{h11}R^{i11}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、 CN 、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

30

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、 CN 、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、及び $BR^{h13}R^{i13}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、

40

50

各R⁹は、独立して、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、C₃~6シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a14}、SR^{a14}、C(O)R^{b14}、C(O)NR^{c14}R^{d14}、C(O)OR^{a14}、NR^{c14}R^{d14}、NR^{c14}C(O)R^{b14}、NR^{c14}C(O)OR^{a14}、NR^{c14}S(O)R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}、S(O)R^{b14}、S(O)NR^{c14}R^{d14}、S(O)₂R^{b14}、及びS(O)₂NR^{c14}R^{d14}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、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、及びBR^{h1}Rⁱ¹から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、及びBR^{h2}Rⁱ²から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a3} 、 SR^{a3} 、 $C(O)R^{b3}$ 、 $C(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}R^{d3}$ 、 $NR^{c3}C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、

O) $2NR^c3R^d3$ から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、及びBR^{h5}Rⁱ⁵ から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{14} は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、及びBR^{h6}Rⁱ⁶ から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{15} は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、及びS(O)₂NR^{c7}R^{d7} から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、独立して、H、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、4

10

20

30

40

50

～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^c 及び R^d は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^e は、独立して、H、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^h 及び R^i は、独立して、OH及び $C_1\sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^h 及び R^i は、 $C_2\sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{b1} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e1} は、独立して、H、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

40

各 R^{h1} 及び R^{i1} は、独立して、OH及び $C_1\sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h1} 及び R^{i1} は、 $C_2\sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘ

50

テロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h2} 及び R^{i2} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h2} 及び R^{i2} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b3} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b4} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e4} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h4} 及び R^{i4} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h4} 及び R^{i4} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであ

10

20

30

40

50

り、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b5} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e5} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

20

各 R^{h5} 及び R^{i5} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h5} 及び R^{i5} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b6} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

各 R^{h6} 及び R^{i6} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h6} 及び R^{i6} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

50

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及び R^{d7} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{b7} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c8} 及び R^{d8} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^5 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b8} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

20

各 R^{e8} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h8} 及び R^{i8} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

30

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h8} 及び R^{i8} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

40

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c9} 及び R^{d9} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^6 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b9} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

50

各 R^{h9} 及び R^{i9} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h9} 及び R^{i9} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{b10} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e11} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h11} 及び R^{i11} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b12} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、

C₁~6ハロアルキル、C₃~10シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールから選択され、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e12}は、独立して、H、CN、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁~6アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h12}及びRⁱ¹²は、独立して、OH及びC₁~6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h12}及びRⁱ¹²は、C₂~3ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、C₁~6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a13}、R^{c13}、及びR^{d13}は、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールから選択され、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c13}及びR^{d13}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、R⁹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b13}は、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールから選択され、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{h13}及びRⁱ¹³は、独立して、OH及びC₁~6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h13}及びRⁱ¹³は、C₂~3ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、C₁~6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a14}、R^{c14}及びR^{d14}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₁~6ハロアルキルから選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、及びC₂~6アルキニルは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{b14}は、独立して、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₁~6ハロアルキルから選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、及びC₂~6アルキニルは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a15}、R^{c15}及びR^{d15}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₁~6ハロアルキルから選択され、前記C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、及びC₂~6アルキニルは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a16}、R^{c16}及びR^{d16}は、独立して、H、C₁~6アルキル、C₂~6アルケニル、C₂~6アルキニル、及びC₁~6ハロアルキルから選択され、前記C₁~6アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b16} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h16} 及び R^{i16} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h16} 及び R^{i16} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

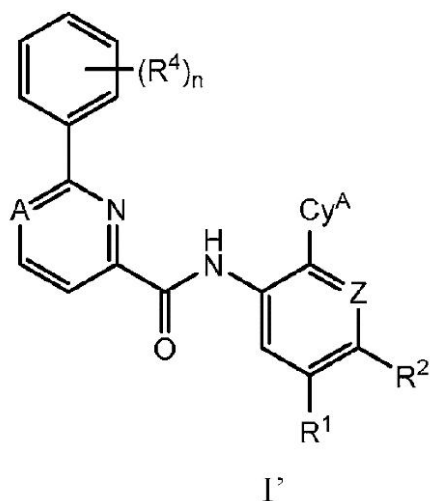
各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキレン-オキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキレン-オキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキレン、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキレン、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

n は、0、1、2、3、または4である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I')の化合物、

【化2】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキシによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

A は、N または CR^{16} であり、

R^{16} は、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、CN、及び OR^{a16} から選択され、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CN から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

Cy^2 は、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々少なくとも 1 つの環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10 員ヘテロアリール及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキル及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

Z は、N または CR^3 であり、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及び CN から選択され、

Cy^3 は、6～10 員ヘテロアリールであり、前記 6～10 員ヘテロアリールは、各々少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、

各 R^4 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ 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、前記 5～10 員ヘテロアリールは、各々少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a2} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

20

30

40

50

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

R^{a16} は、独立して、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^g は、独立して、OH、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルから選択され、

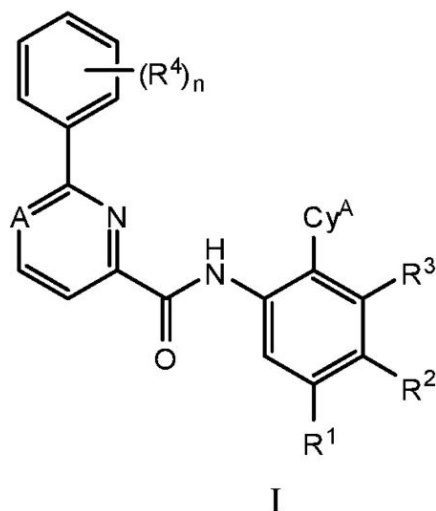
n は、0、1、2、または 3 である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 3】

式 I の化合物、

【化 3】



20

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキルまたは 4～12 員ヘテロシクロアルキルであり、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 N 及び S は、任意選択で、酸化され、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキシによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル及び 4～12 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

30

A は、N または CF であり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a15} 、及び $NR^{c15}R^{d15}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換され、

40

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、及び BR^hR^i から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ ア

50

リール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R³は、H、D、Cy³、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、ハロ、CN、NO₂、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^{a4}、NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}、C(=NR^{e4})R^{b4}、C(=NOR^{a4})R^{b4}、C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}、NR^{c4}S(O)R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂R^{b4}、NR^{c4}S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、S(O)R^{b4}、S(O)NR^{c4}R^{d4}、S(O)₂R^{b4}、S(O)₂NR^{c4}R^{d4}、及びBR^{h4}Rⁱ⁴から選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy³は、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R⁴は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a8}、NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}、C(=NR^{e8})R^{b8}、C(=NOR^{a8})R^{b8}、C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}、NR^{c8}S(O)R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂R^{b8}、NR^{c8}S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、S(O)R^{b8}、S(O)NR^{c8}R^{d8}、S(O)₂R^{b8}、S(O)₂NR^{c8}R^{d8}、及びBR^{h8}Rⁱ⁸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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R⁵は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}

、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}9}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}9}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ 、及び $\text{BR}^{\text{h}9}\text{R}^{\text{i}9}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^6 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 $\text{OR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}10}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}10}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}10}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}10}\text{R}^{\text{d}10}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^{A} は、 H 、 D 、 Cy^1 、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}11})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}11})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}11})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}11})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}11}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}11}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}11}\text{R}^{\text{d}11}$ 、及び $\text{BR}^{\text{h}11}\text{R}^{\text{i}11}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、及び $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに N 、 O 、及び S から独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 N 及び S は、任意選択で、酸化され、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール及び $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、 D 、 CN 、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{OC}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(=\text{NOR}^{\text{a}12})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{C}(=\text{NR}^{\text{e}12})\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}12}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}12}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}12}\text{R}^{\text{d}12}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}12}$

、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、及び $BR^{h13}R^{i13}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 、及び $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $BR^{h1}R^{i1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 C

10

20

30

40

50

1～6 ハロアルキル、C₃～10 シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール-C₁～3 アルキレン、5～10 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2} S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、及びBR^{h2}Rⁱ²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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール-C₁～3 アルキレン、及び5～10 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレンは、各々任意選択で、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各R¹²は、独立して、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、C₃～6 シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}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、C₃～6 シクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、及び4～7 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各R¹³は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール-C₁～3 アルキレン、5～10 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、OR^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、OC(O)NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、及びBR^{h5}Rⁱ⁵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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール-C₁～3 アルキレン、及び5～10 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

40

各R¹⁴は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、5～10 員ヘテロアリール、C₃～10 シクロアルキル-C₁～3 アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキル-C₁～3 アルキレン、C₆～10 アリール-C₁～3 アルキレン、5～10 員ヘテロアリール-C₁～3 アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6} S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、及びBR^{h6}Rⁱ⁶から選択され

50

、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{15} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^d$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

20

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^c 及び R^d は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

30

各 R^e は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^h 及び R^i は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^h 及び R^i は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、もしくは 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合する前記 N 原

50

子と一緒に、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b1} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e1} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h1} 及び R^{i1} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h1} 及び R^{i1} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h2} 及び R^{i2} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h2} 及び R^{i2} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b3} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、独立してH、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前

10

20

30

40

50

記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{13} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b4} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

各 R^{e4} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h4} 及び R^{i4} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h4} 及び R^{i4} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

30

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b5} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

40

各 R^{e5} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h5} 及び R^{i5} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h5} 及び R^{i5} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル

50

、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b6} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h6} 及び R^{i6} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h6} 及び R^{i6} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b7} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c8} 及び R^{d8} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b8} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリアル、及び5～10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e8} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h8} 及び R^{i8} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h8} 及び R^{i8} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c9} 及び R^{d9} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b9} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{h9} 及び R^{i9} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h9} 及び R^{i9} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b10} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e11} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$

50

アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h11} 及び R^{i11} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e12} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h12} 及び R^{i12} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h12} 及び R^{i12} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a13} 、 R^{c13} 、及び R^{d13} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c13} 及び R^{d13} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で

、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{h13} 及び R^{i13} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h13} 及び R^{i13} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a14} 、 R^{c14} 、及び R^{d14} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

各 R^{b14} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキレン-オキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキレン-オキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキレン、シアノ- $C_{1\sim3}$ アルキレン、 $H_2N-C_{1\sim3}$ アルキレン、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

20

30

n は、0、1、2、3、または 4 である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

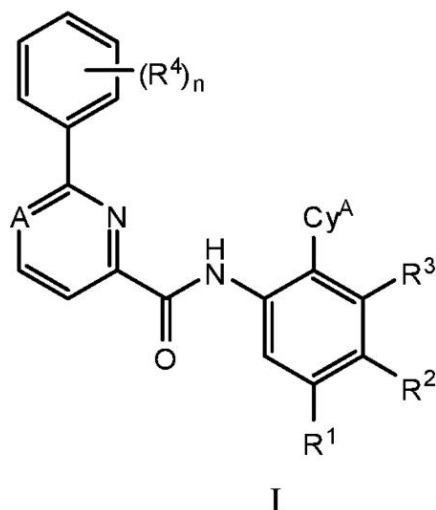
【請求項 4】

式 I の化合物、

40

50

【化 4】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

A は、Nであり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CNから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、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、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択され、

Cy^3 は、5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、OH、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルから選択され、

nは、0、1、2、または3である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

Cy^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で置換される、請求項1もしくは3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】

Cy^A は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキルであり、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換されている、請求

10

20

30

40

50

項 1 もしくは 3 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】

各 R^A は、独立して、 Cy^1 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

各 R^A は、独立して $C_{1\sim6}$ アルキルであり、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 9】

各 R^A は、独立して、メチル及びエチルから選択され、前記メチル及びエチルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

各 R^A は、独立して、OH、 NH_2 、アミノメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ピリジニル、エチル、ヒドロキシエチル、及びプロピルカルバモイルから選択される、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

各 R^A は、独立して Cy^1 である、請求項 1～6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 12】

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ 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、前記 5～10 員ヘテロアリールは、各々少なくとも 1 個の環形成炭素原子ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 N 及び S は、任意選択で、酸化され、5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、請求項 1～7 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 13】

Cy^1 は、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから選択される、請求項 1～7 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

Cy^1 は、5～10 員ヘテロアリールであり、前記 5～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 5～10 員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、請求項 1～7 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 15】

Cy^1 は、ピリジニルである、請求項 1～7 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 16】

Cy^1 は、シクロプロピルである、請求項 1～7 及び 11 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 17】

各 R^7 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択される、請求項 1～9 及び 11～14 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

50

【請求項 18】

各 R^7 は、独立して、CN、OR^{a12}、NR^{c12}R^{d12}、及びDからから選択される、請求項1～9及び11～14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 19】

各 R^7 は、独立して、D、CN、OH、NH₂、及びメトキシから選択される、請求項1～9及び11～14のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 20】

R^{a12} は、Hである、請求項1～9、11～14、17、及び18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 21】

R^{c12} 及び R^{d12} は、各々Hである、請求項1～9、11～14、17、及び18のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 22】

Cy^A は、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル、2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、5-(プロピルカルバモイル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル、6-(ヒドロキシメチル)-4, 7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、4-アミノ-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d₂)ピロリジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、4-(ジメチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ、2-(シアノメチル)モルホリノ、3-オキソテトラヒドロ-3H-オキサゾロ[3, 4-a]ピラジン-7(1H)-イル、3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル、2-(ジメチルアミノ)メチルアゼチジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルから選択される、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

Cy^A は、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル、2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、(2-ヒドロ

10

20

30

40

50

キシエチル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、及び5-(プロピルカルバモイル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルから選択される、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項24】

Cy^Aは、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イルである、請求項1~4のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項25】

Cy^Aは、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択され、前記シクロペンチル及びシクロヘキシルは、任意選択で、NH₂で置換される、請求項1または3に記載の化合物。

10

【請求項26】

R¹は、H、D、ハロ、CN、C₁~6アルキル、及びOR^{a15}から選択され、前記C₁~6アルキルは、任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換される、請求項1~25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項27】

R¹は、H、D、F、CN、メチル、ヒドロキシメチル、及びメトキシから選択される、請求項1~25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項28】

R¹は、Hである、請求項1~25のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項29】

R¹は、Fである、請求項1~26のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項30】

R²は、H、D、Cy²、C₁~6アルキル、ハロ、及びS(O)₂R^bから選択され、前記C₁~6アルキルは、任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、請求項1~29のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項31】

30

R²は、イソプロピル、F、Cl、Br、及びS(O)₂CH₃から選択される、請求項1~30のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項32】

R²は、Cy²である、請求項1~30のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項33】

Cy²は、4~10員ヘテロシクロアルキル、及び5~10員ヘテロアリアルから選択され、前記4~10員ヘテロシクロアルキル及び5~10員ヘテロアリアルは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5~10員ヘテロアリアル及び4~10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4~10員ヘテロシクロアルキル及び5~10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、請求項1~30及び32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項34】

Cy²は、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換されたC₆~10アリールである、請求項1~30及び32のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項35】

50

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 CN 、 OH 、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、請求項1～30及び32～34のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項36】

各 R^{10} は、独立して、 OH 、 F 、 CN 、メチル、ヒドロキシメチル、メチルカルバモイル、メトキシ、モルホリノ、及びシクロブチルアミノから選択される、請求項1～30及び32～34のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項37】

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、請求項1～30及び32～35のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項38】

各 R^{11} は、 OR^{a2} である、請求項1～30、32～35、及び37のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項39】

各 R^{11} は、 OH である、請求項1～30、32～35、37、及び38のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項40】

Cy^2 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、アゼチジン-1-イル、2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、3-シアノピリジン-4-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、2-シアノ-6-フルオロフェニル、3-シアノピリジン-2-イル、4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル、及び1-シアノシクロプロピルから選択される、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項41】

Cy^2 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、及びアゼチジン-1-イルから選択される、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項42】

Cy^2 は、3-シアノピリジン-4-イル、4-シアノピリジン-3-イル、及び3-シアノピリジン-2-イルから選択される、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項43】

Z は、 CR^3 である、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項44】

Z は、 N である、請求項1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

【請求項 45】

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択される、請求項1～43のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 46】

R^3 は、H、D、F、Br、及びCNから選択される、請求項1～43のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 47】

R^3 は、Hである、請求項1～43のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

R^3 は、 Cy^3 である、請求項1～43のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 49】

Cy^3 は、5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、請求項1～43、45、及び48のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 50】

各 R^{13} は、独立して $C_{1\sim6}$ アルキルである、請求項1、3～43、45、48、及び49のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 51】

R^{13} は、メチルである、請求項1、3～43、45、及び49のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 52】

Cy^3 は、ピリジン-3-イル、及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルから選択される、請求項1～43及び45のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 53】

各 R^4 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 54】

各 R^4 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択される、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 55】

各 R^4 は、独立して、ハロ、及び OR^{a8} から選択される、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 56】

各 R^4 は、独立して、ハロから選択される、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 57】

各 R^4 は、独立して、F、及びClから選択される、請求項1～52のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 58】

各 R^4 は、独立して、F、及びメトキシから選択される、請求項1～52のいずれか一

10

20

30

40

50

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 9】

各 R^4 は、独立して、F、及びメチルから選択される、請求項 1～5 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 0】

各 R^4 は、F である、請求項 1～5 2 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 1】

各 R^5 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a9}、及び NR^{c9}R^{d9} から選択される、請求項 1、3～5 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 6 2】

各 R^5 は、独立して、D、及び F から選択される、請求項 1、3～5 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 3】

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して H である、請求項 1、3、5～3 0 及び 3 2～3 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 4】

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択される、請求項 1～5 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 6 5】

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、請求項 1～7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 6】

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、請求項 1～2 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

30

【請求項 6 7】

各 R^8 は、OH である、請求項 1～6 6 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 8】

n は、2 である、請求項 1～6 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 6 9】

A は、N である、請求項 1～3 及び 5～6 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

40

【請求項 7 0】

A は、 CR^{16} である、請求項 1、2、及び 5～6 8 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 1】

R^{16} は、H、CN、または OR^{a16} である、請求項 1、2、5～6 8、及び 7 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 2】

R^{a16} は、H、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される、請求項 1、2、5～6 8、7 0、及び 7 1 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 3】

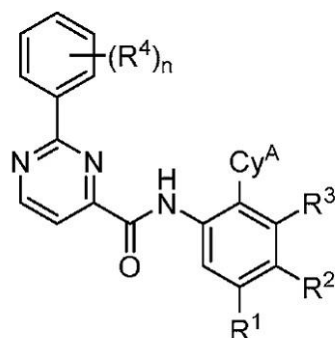
50

R^{a16} は、メチルである、請求項 1、2、5～68、及び 70～72 のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 74】

式 I A を有する請求項 1～4 のいずれか一項に記載の化合物、

【化 5】



IA

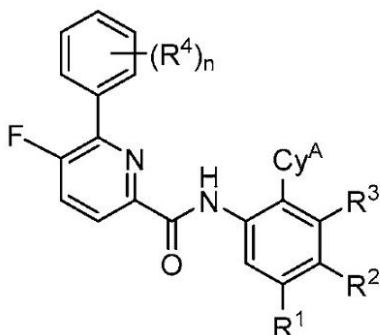
10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 75】

式 I B を有する請求項 1、2、及び 3 のいずれか一項に記載の化合物、

【化 6】



IB

20

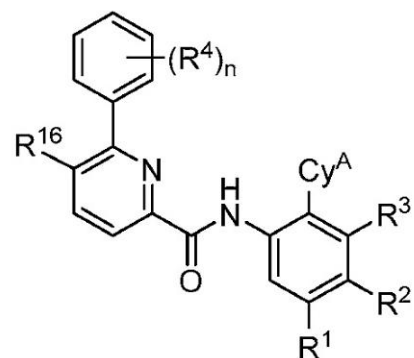
30

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 76】

式 I C を有する請求項 1 または 2 に記載の化合物、

【化 7】



IC

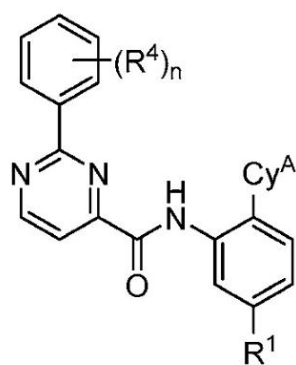
40

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 77】

50

式 I I A を有する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、
【化 8】



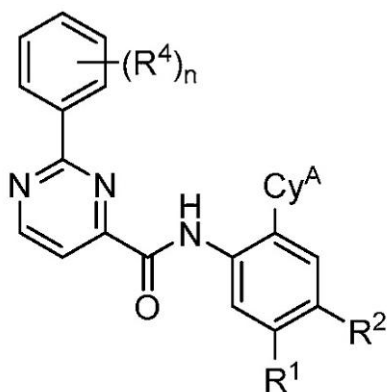
IIA

10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 8】

式 I I B を有する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、
【化 9】



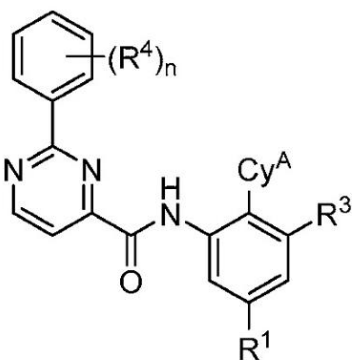
IIB

20

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 7 9】

式 I I C を有する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、
【化 1 0】



IIC

40

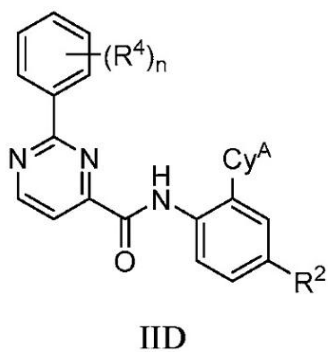
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 0】

式 I I D を有する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、

50

【化 1 1】



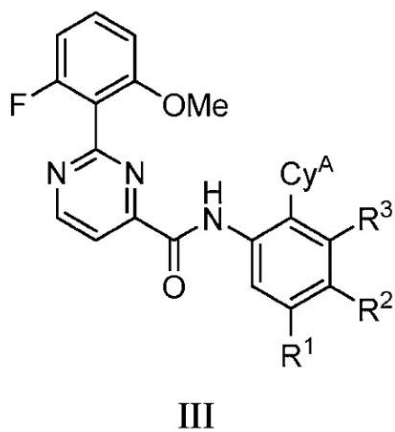
10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 1】

式 I I I を有する請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の化合物、

【化 1 2】



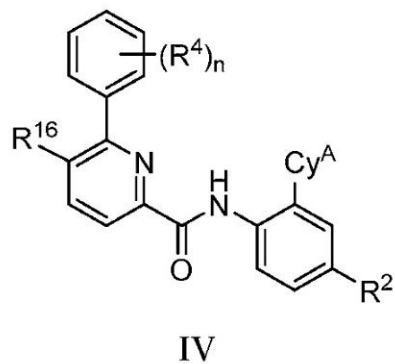
20

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 2】

式 I V を有する請求項 1 または 2 に記載の化合物、

【化 1 3】



40

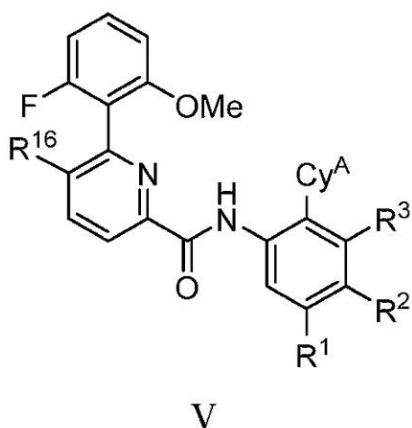
またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 3】

式 V を有する請求項 1 または 2 に記載の化合物、

50

【化 1 4】



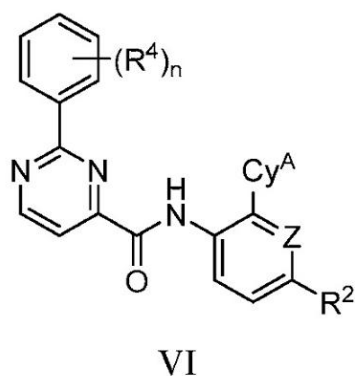
10

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 4】

式 V I を有する請求項 1 または 2 に記載の化合物、

【化 1 5】



20

またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 8 5】

N - (2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

(S) - N - (2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (2 - (2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

40

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - ((2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

50

N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、
 N - (5 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 (2 H) - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

10

N - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - シアノフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

20

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

40

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 -

50

イル) - 4 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

10

N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - ((シクロブチルアミノ) メチル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

20

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 5 - エチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - ((1 R, 4 R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(1 R, 4 R) - 5 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) - N - プロピル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、及び

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - シアノフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、から選択される、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 86】

40

N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - ((S) - 2 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1

50

－イル)－4－(3－シアノピリジン－4－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(2－メチルピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(3－メトキシピリジン－4－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

10

N－(3－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－2'－シアノ－6'－フルオロビフェニル－4－イル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(3－シアノピリジン－2－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノ－1－メチル－1H－ピラゾール－5－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

20

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－イソプロピルフェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(3－シアノピリジン－4－イル)－2－((2S, 4S)－4－ヒドロキシ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－((2S, 5R)－2－(ヒドロキシメチル)－5－メチルピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－((2S, 5S)－2－(ヒドロキシメチル)－5－メチルピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

30

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(6－(ヒドロキシメチル)－4, 7－ジアザスピロ[2.5]オクタン－7－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(1－ヒドロキシシクロプロピル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(2－ヒドロキシプロパン－2－イル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

40

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル－d2)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－((1S, 3R, 4S)－3－(ヒドロキシメチル)－2, 5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－((1S, 4S)－1－(ヒドロキシメチル)－2, 5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

50

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピコリンアミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピコリンアミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 5 - メトキシピコリンアミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メチルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - クロロ - 6 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、及び

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 6 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、から選択される、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87】

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (3 - シアノ - 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - (メトキシ - d3) - 3 - メチルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシ - 4 - メチルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (3, 6 - ジフルオロ - 2 - メチルフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (3, 6 - ジフルオ

10

20

30

40

50

ロ-2-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3-シアノ-2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3, 6-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2, 3-ジフルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル-5-d)ピリミジン-4-カルボキサミド、

2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-(シス)4-アミノシクロヘキシル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-(トランス)4-アミノシクロヘキシル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-(3-アミノシクロヘキシル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-(3-アミノシクロペンチル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((シス)-4-アミノシクロヘキシル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((シス)-4-アミノシクロヘキシル)-4-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((トランス)-4-アミノシクロヘキシル)-4-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((シス)-4-アミノシクロヘキシル)-4-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-メチルフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (5 - フルオロ - 2 - ((2 S, 4 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - クロロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (5 - シアノ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (1 - シアノシクロプロピル) フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - (メトキシ - d₃) フェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - シクロプロピル - 6 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - エトキシ - 6 - フルオロフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - ((1 S, 4 S) - 4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) モルホリノ) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (2 - (2 - (シアノメチル) モルホリノ) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - オキソテトラヒドロ - 3 H - オキサゾロ [3, 4 - a] ピラジン - 7 (1 H) - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (3 - (メトキシメチル) アゼチ

10

20

30

40

50

ジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

(S)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

(R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

10

N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、及び

(S)-N-(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)-4-イソプロピルフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、から選択される、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88】

請求項1～87のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

20

【請求項89】

請求項1～87のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、前記化合物またはその薬学的に許容される塩をHPK1と接触させることによってHPK1活性を阻害するための医薬。

【請求項90】

前記接触させることが、前記化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、請求項89に記載の医薬。

【請求項91】

請求項1～87のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、HPK1相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療するための医薬。

30

【請求項92】

請求項1～87のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、がんを治療するための医薬。

【請求項93】

前記がんが、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巣癌、及び膵臓癌から選択される、請求項92に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本開示は、化合物、同様にそれらの組成物及び使用方法を提供する。化合物は、造血前駆体キナーゼ1(HPK1)活性を調節し、がんを含む様々な疾患の治療に有用である。

【背景技術】

【0002】

造血前駆体細胞から元々クローニングされた造血前駆体キナーゼ1(HPK1)は、MAP4K1/HPK1、MAP4K2/GCK、MAP4K3/GLK、MAP4K4/HGK、MAP4K5/KHS、及びMAP4K6/MINKを含むMAPキナーゼキナーゼキナーゼ(MAP4K)のメンバーである(Hu, M. C., et al., Genes Dev, 1996, 10(18): p. 2251-64)。HPK1は、T細胞、B細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球、及び肥満細胞のような造血細胞に

50

において主に発現されるため、特に関心がある (Hu, M. C., et al., *Genes Dev*, 1996. 10 (18) : p. 2251-64, Kiefer, F., et al., *EMBO J*, 1996. 15 (24) : p. 7013-25)。HPK1キナーゼ活性は、T細胞受容体 (TCR) (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12 (4) : p. 399-408)、B細胞受容体 (BCR) (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12 (4) : p. 399-408)、トランスフォーミング増殖因子受容体 (TGF- β R) (Wang, W., et al., *J Biol Chem*, 1997. 272 (36) : p. 22771-5, Zhou, G., et al., *J Biol Chem*, 1999. 274 (19) : p. 13133-8)、またはG_s結合PGE₂受容体 (EP2及びEP4) (Ikegami, R., et al., *J Immunol*, 2001. 166 (7) : p. 4689-96)の活性化時に誘導されることが示されている。したがって、HPK1は、様々な免疫細胞の多様な機能を調節する。

【0003】

HPK1は、様々な免疫細胞の機能を調節するのに重要であり、自己免疫疾患及び抗腫瘍免疫に関係づけられてきた (Shui, J. W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8 (1) : p. 84-91, Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : p. 11037-48)。HPK1ノックアウトマウスは、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の誘導に対してより感受性があった (Shui, J. W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8 (1) : p. 84-91)。ヒトにおいて、HPK1は、乾癬性関節炎患者の末梢血単核細胞または全身性エリテマトーデス (SLE) 患者のT細胞において下方調節された (Battliwalla, F. M., et al., *Mol Med*, 2005. 11 (1-12) : p. 21-9)。これらの観察は、HPK1活性の減衰が患者の自己免疫に寄与できることを示唆した。さらに、HPK1は、T細胞依存性機構を介して抗腫瘍免疫も制御できる。PGE₂産生ルイス肺癌腫瘍モデルにおいて、腫瘍は、野生型マウスと比較して、HPK1ノックアウトマウスにおいてよりゆっくりと発症した (米国第2007/0087988号を参照されたい)。加えて、HPK1欠損T細胞の養子移入は、野生型T細胞よりも腫瘍増殖及び転移を制御するのにより効果的であることが示された (Alzabin, S., et al., *Cancer Immunol Immunother*, 2010. 59 (3) : p. 419-29)。同様に、HPK1ノックアウトマウスからのBMDcは、野生型BMDcと比較して、ルイス肺癌を根絶するためのT細胞応答を開始するためにより効率的であった (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182 (10) : p. 6187-94)。これらのデータは、造血細胞におけるHPK1の制限された発現及び免疫細胞の正常な発生に対する効果の欠如と併せて、HPK1が抗腫瘍免疫を増強するための薬物標的であることを示唆する。したがって、HPK1活性を調節する新しい化合物に対する必要性が存在する。

【発明の概要】

【0004】

本開示は、とりわけ、式 (I') の化合物、

10

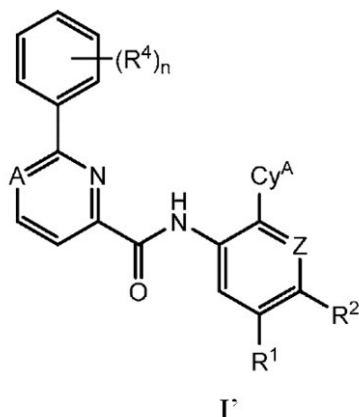
20

30

40

50

【化 1】



10

またはその薬学的に許容される塩を提供し、可変成分は本明細書に定義される。

【0005】

本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む薬学的組成物をさらに提供する。

【0006】

本開示は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、HPK1活性を阻害する方法をさらに提供する。本開示は、療法での使用のための薬剤の製造における本明細書に記載される化合物の使用も提供する。本開示は、療法での使用のための本明細書に記載される化合物も提供する。

20

【0007】

本開示は、治療有効量の本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、患者における疾患または障害を治療する方法をさらに提供する。

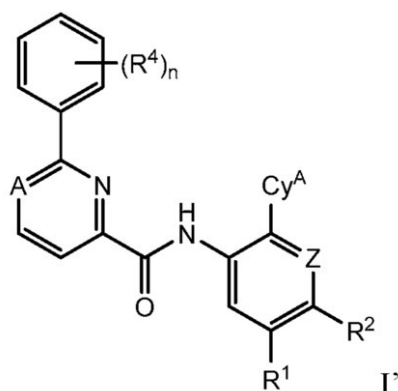
【発明を実施するための形態】

【0008】

化合物

本開示は、式(I')の化合物、

【化 2】



30

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Cy^Aは、C_{3~12}シクロアルキルまたは4~12員ヘテロシクロアルキルであり、4~12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、4~12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキシによって置換されてカルボニル基を形成し、C_{3~12}シクロアルキル及び4~12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^Aから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、NまたはCR¹⁶であり、

40

50

R^{16} は、H、D、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a16} 、 SR^{a16} 、 $C(O)R^{b16}$ 、 $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $C(O)OR^{a16}$ 、 $OC(O)R^{b16}$ 、 $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$ 、 $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}S(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)R^{b16}$ 、 $S(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)_2R^{b16}$ 、 $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 、及び $BR^{h16}R^{i16}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^{a15} 、及び $NR^{c15}R^{d15}$ から選択され、 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、及び BR^hR^i から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Zは、Nまたは CR^3 であり、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $BR^{h4}R^{i4}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^3 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

20

30

40

50

R^{b11} 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $BR^{h11}R^{i11}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、及び $BR^{h13}R^{i13}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)$

${}_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 、 $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 、及び $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、及びBR^{h1}Rⁱ¹から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、及びBR^{h2}Rⁱ²から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{12} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキ

10

20

30

40

50

レン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、及びBR^{h5}Rⁱ⁵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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各R¹⁴は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、及びBR^{h6}Rⁱ⁶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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各R¹⁵は、独立して、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、C₃～6シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、及びS(O)₂NR^{c7}R^{d7}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、C₃～6シクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各R^a、R^c、及びR^dは、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^c及びR^dは、それらが結合するN原子と一緒に、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^bは、独立して、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁

50

～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^eは、独立して、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから選択され、

10

各R^h及びRⁱは、独立して、OH及びC₁～6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^h及びRⁱは、C₂～3ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6アルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a1}、R^{c1}、及びR^{d1}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c1}及びR^{d1}は、それらが結合するN原子と一緒に、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b1}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各R^{e1}は、独立して、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h1}及びRⁱ¹は、独立して、OH及びC₁～6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h1}及びRⁱ¹は、C₂～3ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各R^{a2}、R^{c2}、及びR^{d2}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c2}及びR^{d2}は、それらが結合するN原子と一緒に、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置

50

換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h2} 及び R^{i2} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h2} 及び R^{i2} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

10

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b3} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{b4} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e4} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

40

各 R^{h4} 及び R^{i4} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h4} 及び R^{i4} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキ

50

ル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b5} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^{e5} は、独立して、H、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1\sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1\sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1\sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h5} 及び R^{i5} は、独立して、OH及び $C_1\sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h5} 及び R^{i5} は、 $C_2\sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{b6} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h6} 及び R^{i6} は、独立して、OH及び $C_1\sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h6} 及び R^{i6} は、 $C_2\sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1\sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b7} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4

50

個の置換基で置換され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c8} 及び R^{d8} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

10

各 R^{b8} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e8} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

20

各 R^{h8} 及び R^{i8} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h8} 及び R^{i8} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c9} 及び R^{d9} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b9} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

各 R^{h9} 及び R^{i9} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h9} 及び R^{i9} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アル

50

キル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{e11} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h11} 及び R^{i11} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各 R^{b12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e12} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アル

50

キルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h12} 及び R^{i12} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h12} 及び R^{i12} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a13} 、 R^{c13} 、及び R^{d13} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c13} 及び R^{d13} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h13} 及び R^{i13} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h13} 及び R^{i13} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a14} 、 R^{c14} 、及び R^{d14} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a16} 、 R^{c16} 、及び R^{d16} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b16} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h16} 及び R^{i16} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h16} 及び R^{i16} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^g は、独立して、OH、NO₂、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、HO- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、HO- $C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、H₂N- $C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

nは、0、1、2、3、または4である。

[0009]

本開示は、式(I')の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

Cy^A は、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキルまたは4~12員ヘテロシクロアルキルであり、4~12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、4~12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル及び4~12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、Nまたは CR^{16} であり、

R^{16} は、H、D、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、NO₂、OR^{a16}、SR^{a16}、C(O)R^{b16}、C(O)NR^{c16}R^{d16}、C(O)OR^{a16}、OC(O)R^{b16}、OC(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}C(O)R^{b16}、NR^{c16}C(O)OR^{a16}、NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}、NR^{c16}S(O)R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂R^{b16}、NR^{c16}S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、S(O)R^{b16}、S(O)NR^{c16}R^{d16}、S(O)₂R^{b16}、S(O)₂NR^{c16}R^{d16}、及びBR^{h16}Rⁱ¹⁶から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及びOR^{a15}から選択され、 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、及びNO₂から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5~10員ヘテロアリールから選択され、4~10員ヘテロシクロアルキル及び5~10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5~10員ヘテロアリール及び4~10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置

換されてカルボニル基を形成し、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Zは、Nまたは CR^3 であり、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択され、

Cy^3 は、6～10員ヘテロアリールであり、6～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子及びN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_3\sim 10$ 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、5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^{a16} は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^8 は、独立して、OH、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルから選択され、

nは、0、1、2、または3である。

[0010]

本開示は、式 (I') の化合物またはその薬学的に許容される塩を提供し、

Cy^Aは、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^Aから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、NまたはCR¹⁶であり、

R¹⁶は、H、D、C₁～6アルキル、ハロ、CN、及びOR^{a16}から選択され、

R¹は、H、D、ハロ、CN、C₁～6アルキル、及びOR^{a15}から選択され、C₁～6アルキルは、任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R²は、H、D、Cy²、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、CNから選択され、前記C₁～6アルキルは、任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy²は、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Zは、NまたはCR³であり、

R³は、H、D、Cy³、ハロ、及びCNから選択され、

Cy³は、6～10員ヘテロアリールであり、6～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子及びN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、

各R⁴は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、及びOR^{a8}から選択され、

R^Aは、H、D、Cy¹、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、CN、OR^{a11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、及びNR^{c11}R^{d11}から選択され、前記C₁～6アルキルは、任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy¹は、C₃～10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、5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、C₃～10シクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R⁷は、独立して、C₁～6アルキル、ハロ、D、CN、OR^{a12}、及びNR^{c12}R^{d12}から選択され、

各R¹⁰は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及びNR^{c1}R^{d1}から選択され、前記C₁～6アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R¹¹は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、及びOR^{a2}から選択され、

各R^{a1}、R^{c1}、及びR^{d1}は、独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～10シクロアルキルから選択され、前記C₁～6アルキル及びC₃～10シク

10

20

30

40

50

ロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^{a16} は、独立して、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、

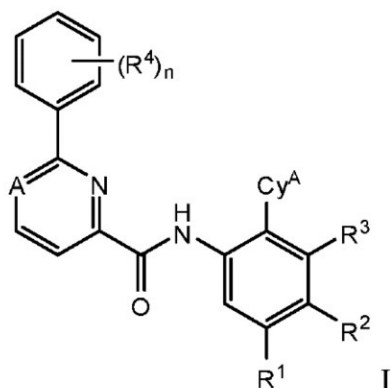
各 R^g は、独立して、OH、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルから選択され、

n は、0、1、2、または3である。

【0011】

本開示は、式(I)の化合物、

【化3】



またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Cy^A は、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキルまたは4~12員ヘテロシクロアルキルであり、4~12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、4~12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル及び4~12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、NまたはCFであり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a15} 、及び $NR^{c15}R^{d15}$ から選択され、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、NR

$^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、及び BR^hR^i から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

R^3 は、H、D、 Cy^3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $BR^{h4}R^{i4}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

Cy^3 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ 、 $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、及び $BR^{h8}R^{i8}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 C_1

50

～6ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $BR^{h9}R^{i9}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $BR^{h11}R^{i11}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$

50

^{12} 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^8 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、及び $BR^{h13}R^{i13}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 、及び $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $BR^{h1}R^{i1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$

40

50

アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、及びBR^{h2}Rⁱ²から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、及びBR^{h5}Rⁱ⁵から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- C_1

10

20

30

40

50

～₃アルキレン、5～10員ヘテロアリール—C₁～₃アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、及びBR^{h6}Rⁱ⁶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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～₁₀シクロアルキル—C₁～₃アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル—C₁～₃アルキレン、C₆～₁₀アリール—C₁～₃アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール—C₁～₃アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各R¹⁵は、独立して、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、C₃～₆シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、及びS(O)₂NR^{c7}R^{d7}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、C₃～₆シクロアルキル、C₆～₁₀アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各R^a、R^c、及びR^dは、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^c及びR^dは、それらが結合するN原子と一緒に、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各R^bは、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^eは、独立して、H、CN、C₁～₆アルキル、C₁～₆ハロアルキル、C₁～₆アルキルチオ、C₁～₆アルキルスルホニル、C₁～₆アルキルカルボニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～₆アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～₆アルキル)アミノスルホニルから選択され、

40

各R^h及びRⁱは、独立して、OH及びC₁～₆アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^h及びRⁱは、C₂～₃ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～₆アルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a1}、R^{c1}、及びR^{d1}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～₁₀アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、

50

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合する N 原子と一緒に、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b1} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e1} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h1} 及び R^{i1} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h1} 及び R^{i1} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合する N 原子と一緒に、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{h2} 及び R^{i2} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h2} 及び R^{i2} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{b3} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び C

2～6 アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c4}及びR^{d4}は、それらが結合するN原子と一緒に、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b4}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e4}は、独立して、H、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルホニル、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h4}及びRⁱ⁴は、独立して、OH及びC₁～6 アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h4}及びRⁱ⁴は、C₂～3 ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6 アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a5}、R^{c5}、及びR^{d5}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c5}及びR^{d5}は、それらが結合するN原子と一緒に、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b5}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e5}は、独立して、H、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルホニル、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h5}及びRⁱ⁵は、独立して、OH及びC₁～6 アルコキシから選択され、

10

20

30

40

50

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h5} 及び R^{i5} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b6} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{h6} 及び R^{i6} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h6} 及び R^{i6} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b7} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c8} 及び R^{d8} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b8} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e8} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ ア

50

ルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h8} 及び R^{i8} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h8} 及び R^{i8} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c9} 及び R^{d9} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b9} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{h9} 及び R^{i9} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h9} 及び R^{i9} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C

50

6～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e11}は、独立して、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h11}及びRⁱ¹¹は、独立して、OH及びC₁～6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h11}及びRⁱ¹¹は、C₂～3ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a12}、R^{c12}、及びR^{d12}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c12}及びR^{d12}は、それらが結合するN原子と一緒に、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b12}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e12}は、独立して、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h12}及びRⁱ¹²は、独立して、OH及びC₁～6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h12}及びRⁱ¹²は、C₂～3ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a13}、R^{c13}、及びR^{d13}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c13}及びR^{d13}は、それらが結合するN原子と一緒に、R⁹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h13} 及び R^{i13} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h13} 及び R^{i13} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

10

各 R^{a14} 、 R^{c14} 、及び R^{d14} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

30

n は、0、1、2、3、または4であり、

ただし、 R^4 は、非置換または置換の4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、1-オキシド-4-チオモルホリニル、及び1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニル以外である。

40

【0012】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容される塩は本明細書に提供され、式中、

Cy^A は、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキルまたは4～12員ヘテロシクロアルキルであり、4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキシによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 12$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される

50

1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、NまたはCFであり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^{a15} 、及び $NR^{c15}R^{d15}$ から選択され、 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 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} 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^{cR^d}$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^{cR^d}$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^{cR^d}$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^{cR^d}$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^{cR^d}$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^{cR^d}$ 、及び BR^hR^i から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $BR^{h4}R^{i4}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^3 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NO$

R^a8 、 R^b8 、 $C(=NR^e8)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8C(=NR^e8)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8S(O)R^b8$ 、 $NR^c8S(O)_2R^b8$ 、 $NR^c8S(O)_2NR^c8R^d8$ 、 $S(O)R^b8$ 、 $S(O)NR^c8R^d8$ 、 $S(O)_2R^b8$ 、 $S(O)_2NR^c8R^d8$ 、及び BR^h8R^i8 から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(O)R^b9$ 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 $C(O)OR^a9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $NR^c9S(O)R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $S(O)_2NR^c9R^d9$ 、及び BR^h9R^i9 から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim10$ シクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim3$ アルキレン、 $C_6\sim10$ アリール- $C_1\sim3$ アルキレン、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^6 は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a10 、 SR^a10 、 $C(O)R^b10$ 、 $C(O)NR^c10R^d10$ 、 $C(O)OR^a10$ 、 NR^c10R^d10 、 $NR^c10C(O)R^b10$ 、 $NR^c10C(O)OR^a10$ 、 $NR^c10S(O)R^b10$ 、 $NR^c10S(O)_2R^b10$ 、 $NR^c10S(O)_2NR^c10R^d10$ 、 $S(O)R^b10$ 、 $S(O)NR^c10R^d10$ 、 $S(O)_2R^b10$ 、及び $S(O)_2NR^c10R^d10$ から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a11 、 SR^a11 、 $C(O)R^b11$ 、 $C(O)NR^c11R^d11$ 、 $C(O)OR^a11$ 、 $OC(O)R^b11$ 、 $OC(O)NR^c11R^d11$ 、 NR^c11R^d11 、 $NR^c11C(O)R^b11$ 、 $NR^c11C(O)OR^a11$ 、 $NR^c11C(O)NR^c11R^d11$ 、 $C(=NR^e11)R^b11$ 、 $C(=NOR^a11)R^b11$ 、 $C(=NR^e11)NR^c11R^d11$ 、 $NR^c11C(=NR^e11)NR^c11R^d11$ 、 $NR^c11S(O)R^b11$ 、 $NR^c11S(O)_2R^b11$ 、 $NR^c11S(O)_2NR^c11R^d11$ 、 $S(O)R^b11$ 、 $S(O)NR^c11R^d11$ 、 $S(O)_2R^b11$ 、 $S(O)_2NR^c11R^d11$ 、及び BR^h11R^i11 であり、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、及び $C_2\sim6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールから選択され、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール及び $4\sim10$ 員ヘテロ

10

20

30

40

50

シクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a13} 、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、及び $BR^{h13}R^{i13}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 、及び $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキ

10

20

30

40

50

レン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、及びBR^{h1}Rⁱ¹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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各R¹¹は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、及びBR^{h2}Rⁱ²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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンは、各々任意選択で、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各R¹²は、独立して、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、C₃～6シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}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、C₃～6シクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各R¹³は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、C₃～10シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、C₆～10アリール-C₁～3アルキレン、5～10員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、及びS(O)₂NR^{c5}R^{d5}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、C₃～6シクロアルキル、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

50

d⁵、及びBR^{h5}Rⁱ⁵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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R¹⁴は、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、及びBR^{h6}Rⁱ⁶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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R¹⁵は、独立して、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、C₃~6シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、及びS(O)₂NR^{c7}R^{d7}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、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^a、R^c、及びR^dは、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールから選択され、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^c及びR^dは、それらが結合するN原子と一緒に、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^bは、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールから選択され、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^eは、独立して、H、CN、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₁~6アルキルチオ、C₁~6アルキルスルホニル、C₁~6アルキルカルボニル、C₁~6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^h 及び R^i は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^h 及び R^i は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、もしくは 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合する N 原子と一緒に、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b1} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e1} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h1} 及び R^{i1} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h1} 及び R^{i1} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合する N 原子と一緒に、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{h2} 及び R^{i2} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h2} 及び R^{i2} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b3} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^{b4} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e4} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

30

各 R^{h4} 及び R^{i4} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h4} 及び R^{i4} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b5} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 C_6

50

～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e5}は、独立して、H、CN、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、C₁～6アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニル、C₁～6アルキルカルボニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h5}及びRⁱ⁵は、独立して、OH及びC₁～6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h5}及びRⁱ⁵は、C₂～3ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a6}、R^{c6}、及びR^{d6}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c6}及びR^{d6}は、それらが結合するN原子と一緒に、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b6}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{h6}及びRⁱ⁶は、独立して、OH及びC₁～6アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h6}及びRⁱ⁶は、C₂～3ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C₁～6アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は、独立して、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₁～6ハロアルキルから選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{b7}は、独立して、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、及びC₁～6ハロアルキルから選択され、前記C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、及びC₂～6アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a8}、R^{c8}、及びR^{d8}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^c8 及び R^d8 は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b8 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^e8 は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^h8 及び R^i8 は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^h8 及び R^i8 は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^a9 、 R^c9 、及び R^d9 は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^c9 及び R^d9 は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b9 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^h9 及び R^i9 は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^h9 及び R^i9 は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^a10 、 R^c10 、及び R^d10 は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^b10 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^a11 、 R^c11 、及び R^d11 は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～1

10

20

30

40

50

0員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e11} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h11} 及び R^{i11} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e12} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h12} 及び R^{i12} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h12} 及び R^{i12} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

10

20

30

40

50

各 R^{a13} 、 R^{c13} 、及び R^{d13} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c13} 及び R^{d13} は、それらが結合するN原子と一緒に、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h13} 及び R^{i13} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h13} 及び R^{i13} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a14} 、 R^{c14} 、及び R^{d14} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

nは、0、1、2、3、または4である。

[0013]

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩が

本明細書に提供され、式中、

Cy^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

A は、Nであり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

10

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CNから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリアルから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリアルは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリアル及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択され、

Cy^3 は、5～10員ヘテロアリアルであり、前記5～10員ヘテロアリアルは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリアルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリアルは、任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、5～10員ヘテロアリアルであり、前記5～10員ヘテロアリアルは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリアルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリアルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

各 R^7 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

50

各 R^{11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^g は、独立して、OH、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルから選択され、

n は、0、1、2、または3である。

【0014】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容される塩は本明細書に提供され、式中、

Cy^A は、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキルまたは4～12員ヘテロシクロアルキルであり、4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_{3\sim12}$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

A は、Nまたは CR^{16} であり、

R^{16} は、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、CN、及び OR^{a16} から選択され、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び $S(O)_2R^b$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ ア

10

20

30

40

50

リール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択され、

Cy^3 は、6～10員ヘテロアリールであり、6～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子及びN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、

各 R^5 は、独立して、ハロ、D、及びCNから選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_3\sim 10$ 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、5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^b は、独立して $C_1\sim 6$ アルキルであり、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^{a16} は、独立して、H及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、

各 R^g は、独立して、OH、CN、ハロ、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_1\sim 6$ アルコキシ、 $C_1\sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1\sim 6$ アルキルチオ、 $C_1\sim 6$ アルキルスルホニルから選択され、

nは、0、1、2、または3である。

【0015】

いくつかの実施形態では、C y ^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R ^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

【0016】

いくつかの実施形態では、C y ^A は、2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル、2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、5-エチル-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、(2-ヒドロキシエチル)-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、5-(プロピルカルバモイル)-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル、6-(ヒドロキシメチル)-4，7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、4-アミノ-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d₂)ピロリジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、4-(ジメチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)-4-(イソプロピルアミノ)ピロリジン-1-イル、4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ、2-(シアノメチル)モルホリノ、3-オキソテトラヒドロ-3H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(1H)-イル、3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル、2-(ジメチルアミノ)メチルアゼチジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、及び4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルから選択される。

【0017】

いくつかの実施形態では、C y ^A は、2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル、2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、5-エチル-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、(2-ヒドロキシエチル)-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、5-(プロピルカルバモイル)-2，5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル、6-(ヒドロキシメチル)-4，7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル、4-アミノ-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(2-ヒドロキシ

10

20

30

40

50

プロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d 2) ピロリジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、及び4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イルから選択される。

【0018】

いくつかの実施形態では、Cy^Aは、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-(アミノメチル) ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル、2-(メトキシメチル) ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル、2-(ピリジン-2-イル) ピロリジン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -イル、2-メチルピペラジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル) ピペラジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル) モルホリノ、5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、及び5-(プロピルカルバモイル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イルから選択される。

10

【0019】

いくつかの実施形態では、Cy^Aは、4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル、6-(ヒドロキシメチル)-4, 7-ジアザスピロ [2. 5] オクタン-7-イル、4-アミノ-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d 2) ピロリジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル、及び4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イルから選択される。

20

【0020】

いくつかの実施形態では、Cy^Aは、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イルである。

【0021】

いくつかの実施形態では、Cy^Aは、5員ヘテロシクロアルキルである。

30

【0022】

いくつかの実施形態では、Cy^Aは、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、ピロリジニル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール-1 (2H) -イル、及びピペラジニルから選択され、これらの各々は、任意選択で、R^Aから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0023】

いくつかの実施形態では、Cy^Aは、C_{3~10}シクロアルキルであり、C_{3~10}シクロアルキルは、任意選択で、R^Aから独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、Cy^Aは、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択され、シクロペンチル及びシクロヘキシルは、任意選択で、NH₂で置換される。

40

【0024】

いくつかの実施形態では、Aは、Nである。

【0025】

いくつかの実施形態では、Aは、CFである。

【0026】

いくつかの実施形態では、Aは、CR¹⁶である。

【0027】

いくつかの実施形態では、R¹⁶は、H、CN、またはOR^{a16}である。

【0028】

いくつかの実施形態では、R^{a16}は、独立して、H及びC_{1~6}アルキルから選択され

50

る。いくつかの実施形態では、 R^{a16} は、メチルである。

【0029】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換される。

【0030】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、H、D、F、CN、メチル、ヒドロキシメチル、及びメトキシから選択される。

【0031】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、Dである。

10

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ハロである。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、Fである。

【0034】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 OR^{a15} である。

【0035】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、メトキシである。

【0036】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換される。

20

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、ヒドロキシメチルである。

【0038】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、CNである。

【0039】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、メチルである。

【0040】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、及び $S(O)_2R^b$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

30

【0041】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、及び $NR^cC(O)OR^a$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

40

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、及び OR^a から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CNから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立

50

して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、ハロ、及び $S(O)_2R^b$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1\sim 6$ アルキル、及びハロから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^2 は、Dである。

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $C_1\sim 6$ アルキルであり、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、イソプロピル、F、Cl、Br、及び $S(O)_2CH_3$ から選択される。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、イソプロピルである。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、ハロである。

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Br、Cl、及びFから選択される。

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、Brである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 $S(O)_2CH_3$ である。

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 Cy^2 である。

【0055】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、N及びSは、任意選択で酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0056】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、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、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

10

20

30

40

50

【0057】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された $C_{6\sim 10}$ アリールである。

【0058】

Cy^2 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、アゼチジン-1-イル、2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、3-シアノピリジン-4-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、2-シアノ-6-フルオロフェニル、3-シアノピリジン-2-イル、4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル、及び1-シアノシクロプロピルから選択される。いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、アゼチジン-1-イル、2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、3-シアノピリジン-4-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、2-シアノ-6-フルオロフェニル、3-シアノピリジン-2-イル、及び4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルから選択される。

【0059】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、及びアゼチジン-1-イルから選択される。

【0060】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、3-シアノピリジン-4-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、2-シアノ-6-フルオロフェニル、3-シアノピリジン-2-イル、及び4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルから選択される。

【0061】

いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、3-シアノピリジン-4-イル、4-シアノピリジン-3-イル、及び3-シアノピリジン-2-イルから選択される。いくつかの実施形態では、 Cy^2 は、4-シアノピリジン-3-イルである。

【0062】

いくつかの実施形態では、Zは、Nである。

【0063】

いくつかの実施形態では、Zは、 CR^3 である。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、D、 Cy^3 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $BR^{h4}R^{i4}$ から選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキ

10

20

30

40

50

ル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、D、 Cy^3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^a4 、 SR^a4 、 $C(O)R^b4$ 、 NR^c4R^d4 、及び $NR^c4C(O)R^b4$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択される。
いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、D、F、Br、及びCNから選択される。

10

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、HまたはDである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Hである。いくつかの実施形態では、 R^3 は、Dである。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロである。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、Brである。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、Fである。

20

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、CNである。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、 Cy^3 である。

【0073】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、5～10員ヘテロアリールであり、5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、5～10員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、6～10員ヘテロアリールであり、6～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、6～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、6～10員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0075】

いくつかの実施形態では、 Cy^3 は、ピリジン-3-イル、及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルから選択される。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^c8C(O)R^b8$ 、 $NR^c8C(O)OR^a8$ 、 $NR^c8C(O)NR^c8R^d8$ 、 $C(=NR^e8)R^b8$ 、 $C(=NOR^a8)R^b8$ 、 $C(=NR^e8)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8C(=$

50

$\text{NR}^{\text{e}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、及び $\text{BR}^{\text{h}8}\text{R}^{\text{i}8}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、 $\text{C}_6\sim 10$ アリール- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $\text{C}_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0077】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルキニル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 NO_2 、 $\text{OR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{SR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{NR}^{\text{c}8}\text{C}(\text{O})\text{OR}^{\text{a}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{R}^{\text{b}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ 、 $\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{\text{b}8}$ 、及び $\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^{\text{c}8}\text{R}^{\text{d}8}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim 6$ アルケニル、及び $\text{C}_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1または2個の置換基で置換される。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、 $\text{C}_3\sim 10$ シクロアルキル、ハロ、D、CN、及び $\text{OR}^{\text{a}8}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0079】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び $\text{OR}^{\text{a}8}$ から選択され、前記 $\text{C}_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0080】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び $\text{OR}^{\text{a}8}$ から選択される。

【0081】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、D、メチル、F、Cl、CN、メトキシ、メトキシ-d3、エトキシ、ジフルオロメトキシ、及びシクロプロピルから選択される。

【0082】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロ及び $\text{OR}^{\text{a}8}$ から選択される。

【0083】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、F及びメトキシから選択される。

【0084】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、ハロから選択される。

【0085】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、F及びClから選択される。

【0086】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、独立して、F及びメチルから選択される。

【0087】

いくつかの実施形態では、各 R^4 は、Fである。

【0088】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、非置換もしくは置換4-モルホリニル、非置換もしくは置換4-チオモルホリニル、非置換もしくは置換1-オキシド-4-チオモルホリニル、または非置換もしくは置換1,1-ジオキシド-4-チオモルホリニルではない。

【0089】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立して、 $\text{C}_1\sim 6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 $\text{OR}^{\text{a}9}$ 、及び $\text{NR}^{\text{c}9}\text{R}^{\text{d}9}$ から選択される。

【0090】

いくつかの実施形態では、各 R^5 は、独立して、F 及び D から選択される。

【0091】

いくつかの実施形態では、各 R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^A は、 Cy^1 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0094】

いくつかの実施形態では、 R^A は、 $C_1 \sim 6$ アルキルであり、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0095】

いくつかの実施形態では、 R^A は、メチル及びエチルから選択され、前記メチル及びエチルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換される。

【0096】

いくつかの実施形態では、 R^A は、 Cy^1 である。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^A は、OH、 NH_2 、アミノメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、OH、ピリジニル、エチル、ヒドロキシエチル、及びプロピルカルバモイルから選択される。

【0098】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ 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、5～10 員ヘテロアリールは、各々少なくとも 1 つの環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、N 及び S は、任意選択で、酸化され、5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0099】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、5～10 員ヘテロアリールであり、5～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10 員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0100】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換された $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから選択される。

【0101】

いくつかの実施形態では、 Cy^1 は、ピリジニルである。いくつかの実施形態では、C

10

20

30

40

50

y^1 は、シクロプロピルである。

【0102】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0103】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択される。

10

【0104】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、CN、 OR^{a12} 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、及びDから選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、 OR^{a12} 、D、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択される。

【0106】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、D、CN、 NH_2 、及びメトキシから選択される。

20

【0107】

いくつかの実施形態では、各 R^7 は、独立して、OH、D、 NH_2 、及びメトキシから選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0109】

30

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、及び $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0110】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

40

【0111】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0112】

50

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、OH、CN、メチル、ヒドロキシメチル、メチルカルバモイル、メトキシ、モルホリノ、及びシクロブチルアミノから選択される。

【0113】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、OH、F、CN、メチル、ヒドロキシメチル、メチルカルバモイル、メトキシ、モルホリノ、及びシクロブチルアミノから選択される。

【0114】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択される。

10

【0115】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、 OR^{a2} である。いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、OH である。

【0116】

いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、各 R^{13} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0118】

いくつかの実施形態では、 R^{13} は、メチルである。

20

【0119】

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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0120】

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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

30

【0121】

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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択される。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 である。

【0122】

いくつかの実施形態では、各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

【0123】

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、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択される。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、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

40

【0124】

いくつかの実施形態では、各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される。

【0125】

50

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 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択される。

【0126】

いくつかの実施形態では、 R^{a12} は、 H である。

【0127】

いくつかの実施形態では、 R^{c12} 及び R^{d12} は、各々 H である。

【0128】

いくつかの実施形態では、各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。いくつかの実施形態では、各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、 H 、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される。

【0129】

いくつかの実施形態では、各 R^g は、独立して、 OH 、 CN 、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルから選択される。いくつかの実施形態では、各 R^g は、 OH である。

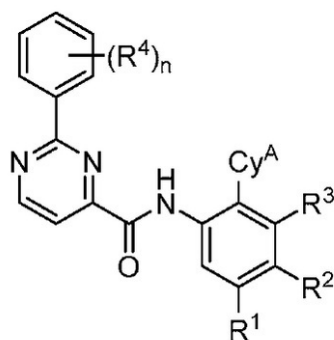
【0130】

いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、3、または 4 である。いくつかの実施形態では、 n は、0、1、2、または 3 である。いくつかの実施形態では、 n は、0 である。いくつかの実施形態では、 n は、1 である。いくつかの実施形態では、 n は、2 である。いくつかの実施形態では、 n は、3 である。いくつかの実施形態では、 n は、4 である。

【0131】

いくつかの実施形態では、式 I A を有する化合物、

【化 4】



IA

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【0132】

いくつかの実施形態では、式 I B を有する化合物、

10

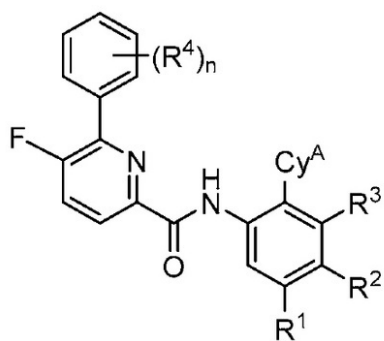
20

30

40

50

【化 5】



IB

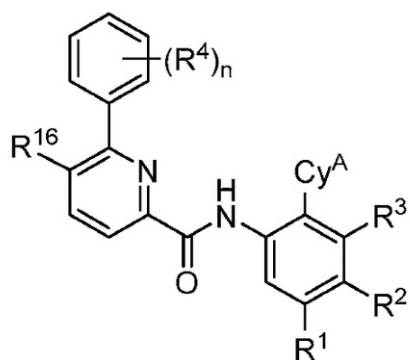
10

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 3】

いくつかの実施形態では、式 I C を有する化合物、

【化 6】



IC

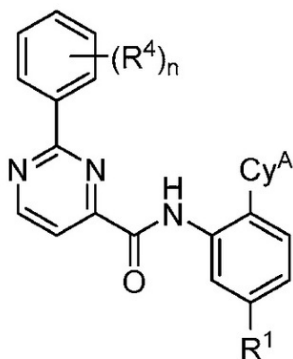
20

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 4】

いくつかの実施形態では、式 I I A を有する化合物、

【化 7】



IIA

40

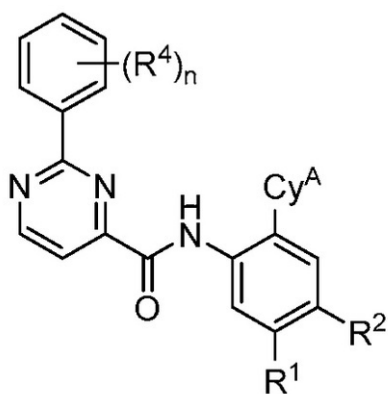
またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 5】

いくつかの実施形態では、式 I I B を有する化合物、

50

【化 8】



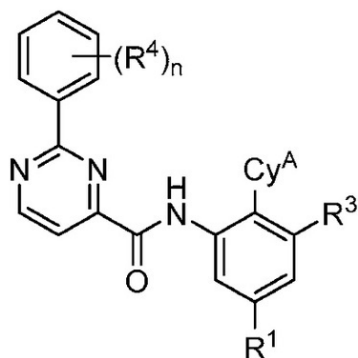
IIB

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 6】

いくつかの実施形態では、式 I I C を有する化合物、

【化 9】



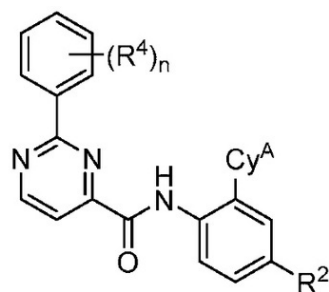
IIC

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 7】

いくつかの実施形態では、式 I I D を有する化合物、

【化 1 0】



IID

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 8】

いくつかの実施形態では、式 I I I を有する化合物、

10

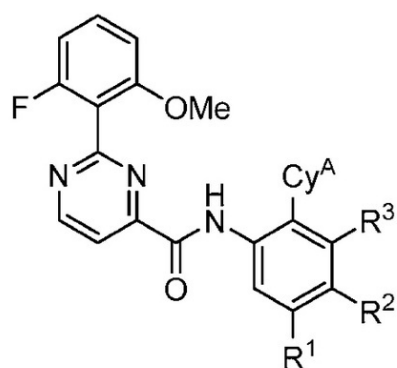
20

30

40

50

【化 1 1】



III

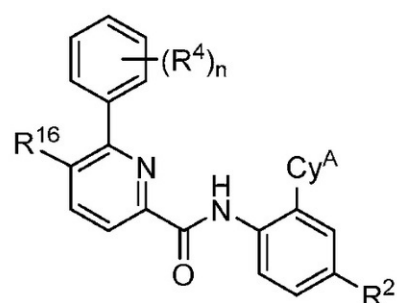
10

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 3 9】

いくつかの実施形態では、式 I V を有する化合物、

【化 1 2】



IV

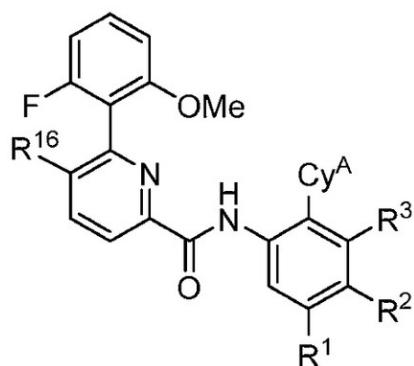
20

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 4 0】

いくつかの実施形態では、式 V を有する化合物、

【化 1 3】



V

40

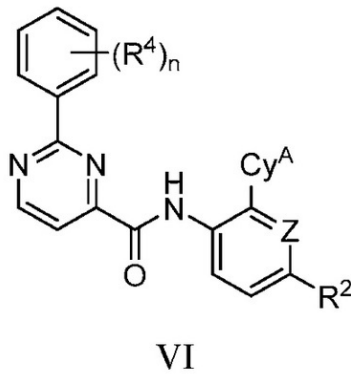
またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【 0 1 4 1】

いくつかの実施形態では、式 V I を有する化合物、

50

【化 1 4】



10

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【0142】

いくつかの実施形態では、以下、

N - (2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

20

(R) - N - (2 - (2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

N - (5 - フルオロ - 2 - ((2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピロロ [3, 4-b] ピロール - 1 (2H) - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

40

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

50

N- (2- ((1 R, 4 R) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -3-シアノフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 R, 4 R) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-3- (ピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 R, 4 R) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-3- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4- (ヒドロキシメチル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

10

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4-ブromo-5-フルオロフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4- (1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4- (6- (ヒドロキシメチル) ピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

20

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4- (6- (メチルカルバモイル) ピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4- (1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4- (2-メチルピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

30

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4- (2-メチルピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4- (4-メトキシピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4- (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

40

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロ-4-モルホリノフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (4- (アゼチジン-1-イル) -2- (1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-フルオロフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N- (2- ((1 S, 4 S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-

50

イル) - 5 - フルオロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - ((シクロブチルアミノ) メチル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 5 - エチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - ((1 R, 4 R) - 5 - (2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

((1 R, 4 R) - 5 - (4 - フルオロ - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) - N - プロピル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - メトキシフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、及び

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - シアノフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミドから選択される化合物、

またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【0143】

いくつかの実施形態では、以下、

N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - ((S) - 2 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3 - メトキシピリジン - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (3 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 2' - シアノ - 6' - フルオロビフェニル - 4 - イル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

10

20

30

40

50

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (3 - シアノピリジン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - イソプロピルフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (3 - シアノピリジン - 4 - イル) - 2 - ((2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

10

N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - ((2 S, 5 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - ((2 S, 5 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (6 - (ヒドロキシメチル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2. 5] オクタン - 7 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

20

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル - d 2) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - ((1 S, 3 R, 4 S) - 3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - ((1 S, 4 S) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピコリンアミド、

40

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 5 - シアノ - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピコリンアミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 6 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) - 5 - メトキシピコリンアミド、

N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2, 6 - ジフルオ

50

ロフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-6-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

10

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(3-シアノ-2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2, 3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

20

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)-3-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3, 6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2, 3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

30

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3, 6-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3-シアノ-2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3, 6-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

40

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2, 3-ジフルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル-5-d)ピリミジン-4-カルボキサミド、

2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-(シス)4-アミノシクロヘキシル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6

50

- メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(トランス) 4-アミノシクロヘキシル) フェニル) -2-(2-フルオロ
 -6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(3-アミノシクロヘキシル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メト
 キシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(3-アミノシクロペンチル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メト
 キシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(シス)-4-アミノシクロヘキシル) -4-(4-シアノピリジン-3
 -イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カル
 ボキサミド、
 N-(2-(トランス)-4-アミノシクロヘキシル) -4-(4-シアノピリジン
 -3-イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4
 -カルボキサミド、
 N-(2-(シス)-4-アミノシクロヘキシル) -4-(4-シアノ-1-メチル
 -1H-ピラゾール-5-イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニ
 ル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(トランス)-4-アミノシクロヘキシル) -4-(4-シアノ-1-メ
 チル-1H-ピラゾール-5-イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフ
 ェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(シス)-4-アミノシクロヘキシル) -4-(1,3,5-トリメチル
 -1H-ピラゾール-4-イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニ
 ル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) -4-(メチルスルホニル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフ
 ェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カル
 ボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) -5-メチルフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミ
 ジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-(ジメチルアミノ) -2-(ヒドロキシメチル) ピ
 ロリジン-1-イル) -5-フルオロフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフ
 ェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(5-フルオロ-2-(2S,4S)-2-(ヒドロキシメチル) -4-(イソ
 プロピルアミノ) ピロリジン-1-イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキ
 シフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) -4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニル) -2-(2-フル
 オロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) -4-クロロフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミ
 ジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) -4-フルオロフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリ
 ミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1
 -イル) -4-(5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イル) ピリジン-4-イル) フェ
 ニル) -2-(2,6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、
 N-(2-(2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1

10

20

30

40

50

－イル)－4－(1－シアノシクロプロピル)フェニル)－2－(2,6－ジフルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－(メトキシ－d₃)フェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－シクロプロピル－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

10

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－エトキシ－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－((1S,4S)－4－(ヒドロキシメチル)－5－メチル－2,5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－(ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

20

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－((ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(R)－N－(2－(2－(シアノメチル)モルホリノ)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(R)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(3－オキソテトラヒドロ－3H－オキサゾロ[3,4-a]ピラジン－7(1H)－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

30

(S)－N－(5－フルオロ－2－(3－(ヒドロキシメチル)ピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(3－(メトキシメチル)アゼチジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－(ヒドロキシメチル)アゼチジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(R)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－((ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

40

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(4－メチルピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、及び

(S)－N－(5－フルオロ－2－(3－(ヒドロキシメチル)ピペラジン－1－イル)－4－イソプロピルフェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミ

50

ジーン 4-カルボキサミドから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩が、本明細書に提供される。

【0144】

明確さのために別個の実施形態の文脈で記載され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られて提供されることもできる（一方、実施形態は、多項従属形態で書かれるかのように組み合わせられるように意図される）ことが、さらに理解される。逆に、簡潔さのために、単一の実施形態の文脈で記載される本発明の様々な特徴は、別個に、または任意の好適な部分組み合わせでも提供され得る。したがって、式（I）及び（I'）の化合物の実施形態として記載される特徴は、任意の好適な組み合わせでも組み合わせられ得ることが、企図される。

10

【0145】

本明細書の様々な場所では、化合物のある特定の特徴は、基または範囲で開示される。かかる開示は、かかる基及び範囲の員の各々及びすべての個々の部分組み合わせを含むことが、具体的に意図される。例えば、用語「C₁~6アルキル」は、具体的には、メチル、エチル、C₃アルキル、C₄アルキル、C₅アルキル、及びC₆アルキルを個別に開示するように意図される（が、これらに限定されない）。

【0146】

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である部分における環形成原子の数を記載する。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。

20

【0147】

本明細書の様々な場所では、二価結合基を定義する変数が、記載され得る。各結合置換基は、結合置換基の前方形態及び後方形態の両方を含むことが、具体的に意図される。例えば、-NR(CR'R'')は、-NR(CR'R'')及び-(CR'R'')NR-の両方を含み、形態の各々を個別に開示するように意図される。構造が結合基を必要とする場合、そのグループのために列挙されるMarkush変数は、結合基であると理解される。例えば、構造が結合基を必要とし、その変数のMarkush基定義が「アルキル」または「アリール」を列挙する場合、「アルキル」または「アリール」は、それぞれ、結合アルキレン基またはアリーレン基を表すことが、理解される。

30

【0148】

用語「置換された」は、原子または原子の群が、正式には、別の基に結合した「置換基」として水素を置き換えることを意味する。用語「置換された」は、別段示されない限り、任意のレベルの置換、例えば、かかる置換が許容される場合、モノ置換、ジ置換、トリ置換、テトラ置換、またはペンタ置換を指す。置換基は独立して選択され、置換は任意の化学的にアクセス可能な位置にあり得る。所与の原子での置換が価によって限定されることを、理解されたい。所与の原子での置換が化学的に安定な分子を生じることを、理解されたい。語句「任意選択で置換された」は、非置換または置換を意味する。用語「置換された」は、水素原子が、除去され、置換基によって置き換えられることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソは、2つの水素原子を置き換えることができる。

40

【0149】

用語「C_n~m」は、エンドポイントを含む範囲を示し、式中、n及びmは、整数であり、炭素の数を示す。例は、C₁~4、C₁~6などを含む。

【0150】

単独でまたは他の用語と組み合わせられて用いられる「アルキル」という用語は、直鎖または分岐状であり得る飽和炭化水素基を指す。用語「C_n~mアルキル」は、n~m個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、正式には、化合物の残りへのアルキル基の結合点によって置き換えられた1つのC-H結合を有するアルカンに対応する。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

50

個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含有する。アルキル部分の例は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*tert*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチルのような化学基、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ような高級ホモログを含むが、これらに限定されない。

【0151】

単独でまたは他の用語と組み合わされて用いられる「アルケニル」という用語は、1つ以上の二重炭素-炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖状または分岐状炭化水素基を指す。アルケニル基は、正式には、化合物の残りへのアルケニル基の結合点によって置き換えられた1つのC-H結合を有するアルケンに対応する。用語「 $C_{n\sim m}$ アルケニル」は、*n*～*m*個の炭素を有するアルケニル基を指す。いくつかの実施形態では、アルケニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。アルケニル基の例は、エテニル、*n*-プロペニル、イソプロペニル、*n*-ブテニル、*sec*-ブテニルなどを含むが、これらに限定されない。

10

【0152】

単独でまたは他の用語と組み合わされて用いられる「アルキニル」という用語は、1つ以上の三重炭素-炭素結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐状炭化水素基を指す。アルキニル基は、正式には、化合物の残りへのアルキル基の結合点によって置き換えられた1つのC-H結合を有するアルキンに対応する。用語「 $C_{n\sim m}$ アルキニル」は、*n*～*m*個の炭素を有するアルキニル基を指す。アルキニル基の例は、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含有する。

20

【0153】

単独でまたは他の用語と組み合わされて用いられる「アルキレン」という用語は、二価のアルキル結合基を指す。アルキレン基は、正式には、化合物の残りへのアルキレン基の結合点によって置き換えられた2つのC-H結合を有するアルカンに対応する。用語「 $C_{n\sim m}$ アルキレン」は、*n*～*m*個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。アルキレン基の例は、エタン-1, 2-ジイル、エタン-1, 1-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、ブタン-1, 4-ジイル、ブタン-1, 3-ジイル、ブタン-1, 2-ジイル、2-メチル-プロパン-1, 3-ジイルなどを含むが、これらに限定されない。

30

【0154】

単独でまたは他の用語と組み合わされて用いられる「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、上に定義される通りである。用語「 $C_{n\sim m}$ アルコキシ」は、アルコキシ基を指し、そのアルキル基は、*n*～*m*個の炭素を有する。例示的なアルコキシ基は、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）、*tert*-ブトキシなどを含む。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。用語「 $C_{n\sim m}$ ジアルコキシ」は、式-O- ($C_{n\sim m}$ アルキル) -O-の結合基を指し、そのアルキル基は、*n*～*m*個の炭素を有する。ジアルキオキシ基の例は、-OCH₂CH₂O-、及びOCH₂CH₂CH₂O-を含む。いくつかの実施形態では、 $C_{n\sim m}$ ジアルコキシ基の2つのO原子は、同じB原子に結合して、5員または6員のヘテロシクロアルキル基を形成することができる。

40

【0155】

用語「アミノ」は、式-NH₂の基を指す。

【0156】

単独でまたは他の用語と組み合わされて用いられる「カルボニル」という用語は、C (O) としても書かれ得る、C (=O) -基を指す。

【0157】

用語「シアノ」または「ニトリル」は、-CNとしても書かれ得る、式-C≡Nの基を

50

指す。

【0158】

用語「ハロ」または「ハロゲン」は、単独で、または他の用語と組み合わせられて使用される、フルオロ、クロロ、ブロモ、及びヨードを指す。いくつかの実施形態では、「ハロ」は、F、Cl、またはBrから選択されるハロゲン原子を指す。いくつかの実施形態では、ハロ基は、Fである。

【0159】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲン原子によって置き換えられているアルキル基を指す。用語「 $C_{n\sim m}$ ハロアルキル」は、同一であるか、または異なり得る、 $n\sim m$ 個の炭素原子及び少なくとも1つ～最大{ $2(n\sim m) + 1$ }個のハロゲン原子を有する $C_{n\sim m}$ アルキル基を指す。いくつかの実施形態では、ハロゲン原子は、フルオロ原子である。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、1～6個または1～4個の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基は、 CF_3 、 C_2F_5 、 CHF_2 、 CH_2F 、 CCl_3 、 $CHCl_2$ 、 C_2Cl_5 などを含む。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フルオロアルキル基である。

【0160】

単独でまたは他の用語と組み合わせられて用いられる「ハロアルコキシ」という用語は、式-O-ハロアルキルの基を指し、ハロアルキル基は、上に定義される通りである。用語「 $C_{n\sim m}$ ハロアルコキシ」は、ハロアルコキシ基を指し、そのハロアルキル基は、 $n\sim m$ 個の炭素を有する。例示的なハロアルコキシ基は、トリフルオロメトキシなどを含む。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0161】

用語「オキシ」は、二価の置換基として酸素原子を指し、炭素に結合する際に、あるいはスルホキシドもしくはスルホン基、またはN-オキシド基を形成するヘテロ原子に結合する際に、カルボニル基を形成する。いくつかの実施形態では、複素環基は、任意選択で、1または2個のオキシ(=O)置換基によって置換され得る。

【0162】

用語「スルフィド」は、二価の置換基として硫黄原子を指し、炭素に結合する際に、チオカルボニル基($C=S$)を形成する。

【0163】

環形成N原子に関して「酸化された」という用語は、環形成N-オキシドを指す。

【0164】

環形成S原子に関して「酸化された」という用語は、環形成スルホニルまたは環形成スルフィニルを指す。

【0165】

用語「芳香族」は、芳香族特性を有する1つ以上の多価不飽和環を有する炭素環または複素環を指す(すなわち、 n が整数である($4n+2$)非局在化 π (パイ)電子を有する)。

【0166】

単独でまたは他の用語と組み合わせられて用いられる「アリール」という用語は、単環式または多環式(例えば、2つの縮合環を有する)であり得る芳香族炭化水素基を指す。用語「 $C_{n\sim m}$ アリール」は、 $n\sim m$ 個の環状炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基は、例えば、フェニル、ナフチルなどを含む。いくつかの実施形態では、アリール基は、6～約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、6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、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、フェニルである。いくつかの実施形態では、アリール基は、ナフチルである。

【0167】

単独でまたは他の用語と組み合わせられて用いられる「ヘテロアリール」または「ヘテロ

10

20

30

40

50

芳香族」という用語は、硫黄、酸素、及び窒素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、窒素、硫黄、及び酸素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、ヘテロアリール部分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、炭素原子を含む5～14個の環原子、ならびに窒素、硫黄、及び酸素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、ヘテロアリールは、炭素原子を含む5～10個の環原子、ならびに窒素、硫黄、及び酸素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、ヘテロアリールは、5～6個の環原子、ならびに窒素、硫黄、及び酸素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。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5員または6員のヘテロアリール環である。他の実施形態では、ヘテロアリールは、8員、9員または10員の縮合二環式ヘテロアリール環である。ヘテロアリール基の例とは、ピリジニル（ピリジル）、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフエニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジリジニル（1，2-、1，3-、1，4-、1，5-、1，6-、1，7-、1，8-、2，3-、及び2，6-ナフチリジンを含む）、インドリル、イソインドリル、ベンゾチオフエニル、ベンゾフラニル、ベンゾイソオキサゾリル、イミダゾ [1，2-b] チアゾリル、プリニルなどを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、ピリドン（例えば、2-ピリドン）である。

【0168】

5員ヘテロアリール環は、5個の環原子を有するヘテロアリール基であり、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、及びS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、イソオキサゾリル、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、及び1，3，4-オキサジアゾリルを含む。

【0169】

6員ヘテロアリール環は、6個の環原子を有するヘテロアリール基であり、1個以上の（例えば、1、2、または3個の）環原子は、独立して、N、O、及びS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、イソインドリル、及びピリダジニルである。

【0170】

単独でまたは他の用語と組み合わされて用いられる「シクロアルキル」という用語は、環化アルキル及びアルケニル基を含む、非芳香族炭化水素環系（単環式、二環式、または多環式）を指す。用語「C_{n~m}シクロアルキル」は、n~m個の環員炭素原子を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキル基は、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）基及びスピロ環を含むことができる。シクロアルキル基は、3、4、5、6または7個の環形成炭素を有することができる（C_{3~7}）。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環員、3～5個の環員、または3～4個の環員を有する。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、単環式または二環式である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、C_{3~6}単環式シクロアルキル基である。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、任意選択で酸化されて、オキソまたはスルフィド基を形成することができる。シクロアルキル基は、シクロアルキリデンも含む。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。また、シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環に縮合した（すなわち、シ

クロアルキル環と共通の結合を有する) 1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含有する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通して結合することができる。シクロアルキル基の例は、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、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニルなどを含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。

【0171】

単独でまたは他の用語と組み合わせられて用いられる「ヘテロシクロアルキル」という用語は、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立して選択される少なくとも1つのヘテロ原子環員を有し、4~10個の環員、4~7個の環員、または4~6個の環員を有する、環構造の一部として1つ以上のアルケニレン基を任意選択で含有できる、非芳香族環または環系を指す。用語「ヘテロシクロアルキル」内には、単環式4員、5員、6員、及び7員のヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基は、単環式または二環式(例えば、2つの縮合環もしくは架橋環を有する)またはスピロ環式環系を含むことができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される1、2、または3個のヘテロ原子を有する単環式基である。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、任意選択で、酸化されて、オキシもしくはスルフィド基または他の酸化結合(例えば、C(O)、S(O)、C(S)もしくはS(O)₂、N-オキシドなど)を形成することができるか、あるいは窒素原子は、四級化され得る。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通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個の二重結合を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、0~2個の二重結合を含有する。また、ヘテロシクロアルキルの定義には、ヘテロシクロアルキル環に縮合した(すなわち、シクロアルキル環と共通の結合を有する)1つ以上の芳香環を有する部分、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体も含まれる。縮合芳香環を含有する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通して結合することができる。ヘテロシクロアルキル基の例は、2,5-ジアゾビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ピロリジニル、ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル、1,6-ジヒドロピリジニル、モルホリニル、アゼチジニル、ピペラジニル、及び4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イルを含む。

【0172】

ある特定の場所では、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、原子の価が超えられない限り、任意の環員に結合することができる。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置に結合することができ、一方で、アゼチジン-3-イル環は、3位に結合する。

【0173】

本明細書に記載される化合物は、不斉であり得る(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、鏡像異性体及びジアステレオマーのようなすべての立体異性体が、意図される。不斉置換された炭素原子を含有する本発明の化合物は、光学的に活性であるか、ラセミ形態で単離され得る。どのように光学的に不活性な出発材料から光学的に活性な形態を調製するのかに関する方法は、ラセミ混合物の分割による、または立体選択的合成によるように、当該技術分野で既知である。オレフィン、C=N二重結合などの多くの幾何異性体は、本明細書に記載される化合物にも存在することができ、すべてのかかる安定な異性体が、本発明に企図される。本発明の化合物のシス及びトランス幾何異性体は、記載され、異性体の混合物として、または分離した異性体形態として単離され得る。

【0174】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知の多数の方法のいずれかによって実行され得る。1つの方法は、光学的に活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用した分画再結晶化を含む。分画再結晶化方法に好適な分割剤は、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、またはβ-カンファースルホン酸のような様々な光学的に活性なカンファースルホン酸のD及びL形態のような光学的に活性な酸である。分画結晶化方法に好適な他の分割剤は、α-メチルベンジルアミンの立体異性体的に純粋な形態（例えば、S及びR形態、またはジアステレオマ的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノレフェドリン、エフェドリン、N-メチルフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサンなどを含む。

【0175】

ラセミ混合物の分割は、光学的に活性な分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）で充填されたカラム上での溶出によっても実行され得る。好適な溶出溶媒組成物は、当業者によって決定され得る。

【0176】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、(R)-構成を有する。他の実施形態では、本化合物は、(S)-構成を有する。2つ以上のキラル中心を有する化合物では、別段示されない限り、化合物におけるキラル中心の各々は、独立して、(R)または(S)であり得る。

【0177】

本発明の化合物は、互変異性形態も含む。互変異性形態は、プロトンの同時転位と一緒に、隣接する二重結合と単結合を交換することから生じる。互変異性形態は、同じ経路式及び総電荷を有する異性体プロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体を含む。プロトトロピック互変異性体の例は、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、ならびにプロトンが複素環系の2つ以上の位置を占めることができる環状形態、例えば、1H-及び3H-イミダゾール、1H-、2H-及び4H-1, 2, 4-トリアゾール、1H-及び2H-イソインドール、ならびに1H-及び2H-ピラゾールを含む。互変異性形態は、平衡にあるか、または適切な置換によって1つの形態に立体的にロックされ得る。

【0178】

本発明の化合物は、中間体または最終化合物に生じる原子のすべての同位体も含むことができる。同位体は、同じ原子数であるが異なる質量数を有するそれらの原子を含む。例えば、水素の同位体は、トリチウム及び重水素を含む。本発明の化合物の1つ以上の構成原子は、天然または非天然存在比で原子の同位体で置き換えられるか、または置換されることができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1つの重水素原子を含む。例えば、本開示の化合物における1つ以上の水素原子は、重水素によって置き換えられるか、または置換されることができる。いくつかの実施形態では、化合物は、2つ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、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12個の重水素原子を含む。有機化合物中に同位体を含めるための合成方法は、当該技術分野で既知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971, The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochem Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765, The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイのような様々な研究において使用され得る。

【0179】

重水素のようなより重い同位体での置換は、より大きな代謝安定性、例えば、増加した

10

20

30

40

50

インビボ半減期または低下した投薬要件から生じるある特定の治療利点を提供でき、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。(A. Kerek et al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210、R. Xu et al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312)。

【0180】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、描写される構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むように意味される。用語は、それらがどのように調製されるか、例えば、合成的に、生物学的プロセス（例えば、代謝もしくは酵素変換）を通じて、またはそれらの組み合わせに関わらず、本発明の化合物を指すようにも意図される。

10

【0181】

すべての化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物）のような他の物質と一緒に見出され得るか、または単離され得る。固体状態にあるとき、本明細書に記載される化合物及びその塩は、様々な形態で生じ得、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとることができる。化合物は、多形体または溶媒和物のような任意の固体形態であり得、そのため別段明確に示されない限り、本明細書における化合物及びそれらの塩への参照は、化合物の任意の固体形態を包含するものとして理解されるべきである。

【0182】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物またはそれらの塩は、実質的に単離される。「実質的に単離された」とは、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したことが、意味される。部分的分離は、例えば、本発明の化合物において濃縮された組成物を含むことができる。実質的な分離は、本発明の化合物またはその塩を、少なくとも約50重量%、少なくとも約60重量%、少なくとも約70重量%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、少なくとも約95重量%、少なくとも約97重量%、または少なくとも約99重量%含有する組成物を含むことができる。

20

【0183】

語句「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、妥当な利益／リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症を伴わず、ヒト及び動物の組織に接触した使用に好適な化合物、材料、組成物及び／または剤形を指すために本明細書で用いられる。

30

【0184】

本明細書で使用される「周囲温度」及び「室温」という表現は、当該技術分野で理解され、一般に、反応が実行される部屋の温度、およそ、例えば、約20℃～約30℃の温度である温度、例えば、反応温度を指す。

【0185】

本発明は、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。用語「薬学的に許容される塩」は、親化合物が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修飾される、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例は、アミンのような塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸のような酸性残基のアルカリまたは有機塩などを含むが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩は、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩を含む。本発明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分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、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、水中または有機溶媒中、または2つの混合物中の適切な塩基または酸の化学量論的量と反応させることによって調製され得る。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、もしくはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）等の非水性培地が好ましい。好適な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Ma

40

50

ck Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19に、及びStahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)に見出される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物は、N-オキシド形態を含む。

【0186】

合成

その塩を含む本発明の化合物は、既知の有機合成技法を使用して調製され得、以下のスキームにおけるもののような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。

【0187】

本発明の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒において実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度で、出発材料（反応物）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒において、または2つ以上の溶媒の混合物において、実行され得る。特定の反応ステップに応じて、特定の反応ステップに好適な溶媒は、当業者によって選択され得る。

【0188】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を伴うことができる。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、Kocienski, Protecting Groups, (Thieme, 2007)、Robertson, Protecting Group Chemistry, (Oxford University Press, 2000)、Smith et al., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 6th Ed. (Wiley, 2007)、Petursson et al., "Protecting Groups in Carbohydrate Chemistry," J. Chem. Educ., 1997, 74 (11), 1297、及びWuts et al., Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed., (Wiley, 2006)に記載される。

【0189】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従って監視され得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、 ^1H または ^{13}C ）、赤外線分光法、分光光度測定（例えば、UV-可視）、質量分析法のような分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（HPLC）もしくは薄層クロマトグラフィー（TLC）のようなクロマトグラフィー方法によって監視され得る。

【0190】

以下のスキームは、本発明の化合物を調製することに関連する一般的なガイダンスを提供する。当業者は、スキームに示される調製物が、本発明の様々な化合物を調製するために、有機化学の一般的な知識を使用して修正または最適化され得ることを理解するであろう。

【0191】

式(I)及び(I')の化合物は、例えば、以下のスキームに例示されるプロセスを使用して調製され得る。

【0192】

式(I)及び(I')の化合物は、スキーム1に例示されるプロセスを使用して調製され得る。スキーム1に示されるプロセスでは、式1-1の化合物のハロ置換基は、いくつかの方法によって、例えば、好適な溶媒（例えば、DMF、DMSO、ジオキサン）中の好適な塩基（例えば、トリエチルアミンもしくはDIEA）を有する適切なアミン求核剤を用いた求核置換によって、または好適なクロスカップリング反応によって、Cy^A置換

10

20

30

40

50

基を設置して、式 1-2 の化合物を得るために使用され得る。好適なクロスカップリング反応は、Buchwaldカップリング（例えば、RuPhod Pd G2のようなパラダサイクルプレ触媒の存在下で）、及び根岸または鈴木カップリング（例えば、Xphos Pd G2のようなパラダサイクルプレ触媒の存在下で）を含むが、これらに限定されない。異なるクロスカップリング手順の例は、中でも、Stille (ACS Catalysis 2015, 5, 3040-3053)、Suzuki (Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695)、Sonogashira (Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5084-5121)、Negishi (ACS Catalysis 2016, 6, 1540-1552)、Buchwald-Hartwig amination (Chem. Sci. 2011, 2, 27-50)、及びCu触媒アミノ化 (Org. React. 2014, 85, 1-688)を含む。

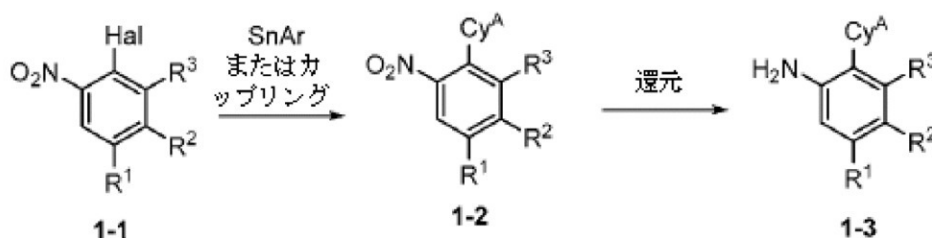
10

【0193】

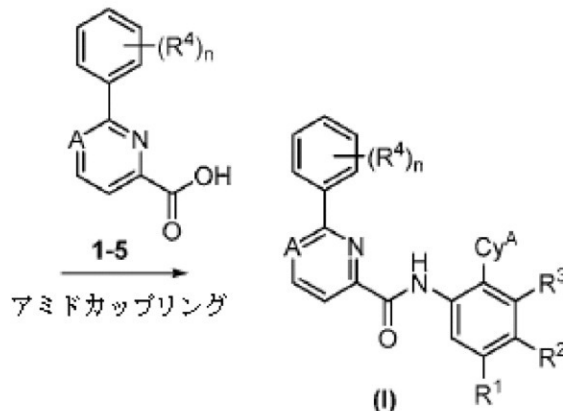
適切な還元剤（例えば、塩化アンモニウム存在下での鉄またはPd/C触媒の存在下での水素ガス）を用いたニトロ基の還元は、式 1-3 の化合物を提供する。式 1~5 の酸とのアミド結合形成（例えば、HATU及びヒューニツヒ塩基のような塩基を使用する）は、所望の式 (I) または (I') の化合物を提供する。

スキーム 1

【化 15】



20



30

【0194】

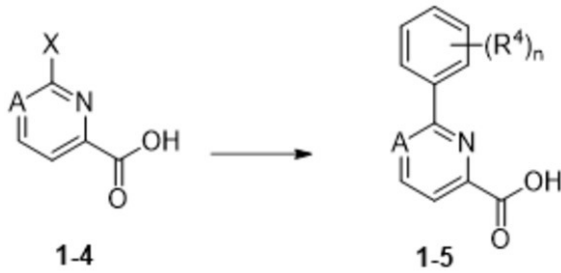
式 1~5 の酸は、鈴木（例えば、Xphos Pd G2のようなパラダサイクルプレ触媒の存在下で）またはスティール（例えば、(PPh₃)₂PdCl₂のようなパラジウム触媒、及びトリエチルアミンのような塩基の存在下で）のような、クロスカップリングを使用して、式 1-4 の化合物から調製され得る。

40

スキーム 2

50

【化 16】



【0195】

HPK1キナーゼ

研究は、HPK1がT細胞及びB細胞活性化の負の調節因子であることを確立している (Hu, M. C., et al., *Genes Dev*, 1996. 10 (18) : p. 251-64, Kiefer, F., et al., *EMBO J*, 1996. 15 (24) : p. 7013-25)。HPK1欠損マウスT細胞は、抗CD3刺激時に、TCR近位シグナル伝達の劇的に増加した活性化、増強されたIL-2産生、及びインビトロでの過剰増殖を示した (Shui, J. W., et al., *Nat Immunol*, 2007. 8 (1) : p. 84-91)。T細胞と同様に、HPK1ノックアウトB細胞は、KLH免疫化後にはるかに高いレベルのIgM及びIgGアイソフォームを産生し、潜在的に増強されたBCRシグナル伝達の結果として過剰増殖を示した。Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : p. 11037-48。機械的に、TCRまたはBCRシグナル伝達中、HPK1は、LCK/ZAP70 (T細胞) またはSYK/LYN (B細胞) 媒介性Tyr379リン酸化、及びその後のアダプタータンパク質SLP-76 (T細胞) またはBLNK (B細胞) への結合によって活性化される (Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : p. 11037-48)。活性化HPK1は、Ser376上のSLP-76またはThr152上のBLNKをリン酸化し、シグナル伝達分子14-3-3の動員及びSLP-76またはBLNKの究極のユビキチン化媒介性分解をもたらす (Liou, J., et al., *Immunity*, 2000. 12 (4) : p. 399-408, Di Bartolo, V., et al., *J Exp Med*, 2007. 204 (3) : p. 681-91)。SLP-76及びBLNKはTCR/BCR媒介性シグナル伝達活性化 (例えば、ERK、ホスホリパーゼCγ1、カルシウム流量、及びNFAT活性化) に不可欠であるため、これらのアダプタータンパク質のHPK1媒介性下方調節は、T細胞またはB細胞活性化中にシグナル伝達強度を減衰させる負のフィードバック機構を提供する (Wang, X., et al., *J Biol Chem*, 2012. 287 (14) : p. 11037-48)。

【0196】

HPK1ノックアウトマウスからの骨髓由来樹状細胞 (BDMC) は、共刺激分子 (例えば、CD80/CD86) のより高い発現及び炎症促進性サイトカイン (IL-12、TNF-α など) の増強された産生を示し、野生型DCと比較して、インビトロ及びインビボでT細胞増殖を刺激する優れた能力を実証した (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182 (10) : p. 6187-94)。これらのデータは、HPK1が樹状細胞活性化の重要な負の調節因子でもあることを示唆する (Alzabin, S., et al., *J Immunol*, 2009. 182 (10) : p. 6187-94)。しかしながら、DC活性化のHPK-1媒介性の負の調節の基礎となるシグナル伝達機構は、未だに解明されていない。

【0197】

対照的に、HPK1は、調節性T細胞 (Treg) の抑制機能の正の調節因子であるように見える (Sawasdikosol, S. et al., *The journal of immunology*, 2012. 188 (supplement 1) : p. 163

10

20

30

40

50

)。HPK1欠損マウスFoxp3+Tregは、TCR誘導性エフェクターT細胞増殖を抑制することに欠陥があり、逆説的にTCR会合後にIL-2を産生する能力を得た（Sawasdikosol, S. et al., The Journal of Immunology, 2012. 188 (supplement 1): p. 163）。これらのデータは、HPK1がTreg機能及び末梢性自己寛容の重要な調整因子であることを示唆する。

【0198】

HPK1は、CD4+T細胞活性化のPGE2媒介性阻害にも関与した（Ikegami, R., et al., J Immunol, 2001. 166 (7): p. 4689-96）。米国第2007/0087988号に公開された研究は、HPK1キナーゼ活性が、CD4+T細胞における生理学的濃度のPGE2への曝露によって増加し、この効果が、PGE2誘導性PKA活性化によって媒介されたことを示した。HPK1欠損T細胞の増殖は、PGE2の抑制効果に対して耐性であった（米国第2007/0087988号を参照されたい）。したがって、HPK1のPGE2媒介性活性化は、免疫応答を調節する新規な調節経路を表すことができる。

【0199】

本開示は、HPK1を本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることによって、HPK1活性を調節する（例えば、阻害する）方法を提供する。いくつかの実施形態では、接触させることは、本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することであり得る。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は、がんにおける免疫を増強、刺激、及び／または増加させるための治療投与に有用である。例えば、HPK1相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書に提供される化合物、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ことができる。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られて、またはがんを含む疾患もしく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され得る。本明細書に記載される使用のために、その実施形態のいずれかを含む、本開示の化合物のいずれかが、使用され得る。

【0200】

本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例は、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、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、外陰部癌、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、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病を含む慢性または急性白血病、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、幼児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸（spinal axis）腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、表皮癌、扁平上皮細胞癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発癌、及び前記がんの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0201】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物で治療可能ながんは、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺癌）、乳癌、トリプルネガティブ乳癌、結腸癌、及び肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）を含む。さらに、本開示は、その成長が本開示の化合物を使用して阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍を含む。

【0202】

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

10

20

30

40

50

癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、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）のような白血病、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及び再発性濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫）、ならびに前記がんの組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0203】

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は、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌を含むが、これらに限定されない。

【0204】

例示的な血液癌は、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、及び再発性濾胞性を含む）、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）、真正多血症（PV）、本態性血小板血症（ET）、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ芽球性リンパ腫（T-ALL）、多発性骨髄腫、皮膚T細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクロブリン血症、ヘアリー細胞リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、ならびにパーキットリンパ腫のようなリンパ腫及び白血病を含む。

【0205】

例示的な肉腫は、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（*rhabdomyosarcoma*）、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫を含む。

【0206】

例示的な肺癌は、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、及び中皮腫を含む。

【0207】

例示的な胃腸癌は、食道癌（扁平上皮細胞癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓癌（管腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ビポーマ）、小腸癌（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）、大腸癌（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び結腸直腸癌を含む。

【0208】

例示的な尿生殖路癌は、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道癌（扁平上皮細胞癌、移行細胞癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、及び精巣癌（セミノーマ、奇形腫、胚癌、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）を含む。

【0209】

例示的な肝癌は、肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫を含む。

【0210】

例示的な骨癌は、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織細胞腫、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、脊索腫、骨軟骨腫（*osteochondroma*）（骨軟骨性外骨腫（*osteochondroblastoma*））、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍を含む。

【0211】

例示的な神経系癌は、神経芽細胞腫及びレミット・ダクロス病と同様に、頭蓋骨癌（

10

20

30

40

50

骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳癌（星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多発性神経膠芽腫、乏突起膠腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄癌（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）を含む。

【0212】

例示的な婦人科癌は、子宮癌（子宮内膜癌）、子宮頸癌（子宮頸部癌、腫瘍前子宮頸部異形成）、卵巢癌（cancer of the ovary）（卵巢癌（ovarian carcinoma）（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類癌）、顆粒膜包膜（granulosa-theca l）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）、外陰部癌（扁平上皮細胞癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、陰癌（透明細胞癌、扁平上皮細胞癌、ブドウ状肉腫（胚性横紋筋肉腫）、及び卵管癌（癌腫）を含む。

10

【0213】

例示的な皮膚癌は、黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮細胞癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、異形成性母斑（moles dysplastic nevi）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドを含む。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は、鎌状赤血球疾患（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髓異形成症候群、精巣癌、胆道癌、食道癌、及び尿路上皮癌を含むが、これらに限定されない。

【0214】

例示的な頭頸部癌は、膠芽腫、黒色腫、横紋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮細胞癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、鼻及び副鼻腔癌、甲状腺癌及び副甲状腺癌を含む。

20

【0215】

いくつかの実施形態では、HPK1阻害剤は、PGE2を産生する腫瘍（例えば、Cox-2過剰発現腫瘍）及び／またはアデノシン（CD73及びCD39過剰発現腫瘍）を治療するために使用され得る。Cox-2の過剰発現は、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、及び肺癌などのいくつかの腫瘍で検出されており、予後不良と相関する。COX-2の過剰発現は、患者の芽細胞と同様に、RAJI（バーキットリンパ腫）及びU937（急性前単球性白血病）のような血液癌モデルにおいて報告されている。CD73は、結腸癌、肺癌、膵臓癌及び卵巢癌を含む様々なヒト癌腫において上方調節される。重要なことに、CD73のより高い発現レベルは、腫瘍血管新生、浸潤性、及び転移に関連し、乳癌におけるより短い患者生存期間に関連する。

30

【0216】

本明細書で使用される場合、用語「接触すること」は、示された部分をインビトロ系またはインビボ系においてまとめることを指し、そのため示された部分は相互作用するのに十分な物理的近接度にある。

【0217】

用語「個体」または「患者」は、互換的に使用され、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む、任意の動物を指す。

40

【0218】

語句「治療有効量」は、研究者、獣医、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、またはヒトにおける生物学的または薬物応答を誘発する活性化合物または薬学的薬剤の量を指す。

【0219】

本明細書で使用される場合、用語「治療すること」または「治療」は、（1）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理学または症候学を経験または表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、病理学及び／または症候学のさらなる発生を阻止すること）、ならびに（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のような、疾患、状態、または障害の病理学または症

50

候学を経験または表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、病理学及び／または症状を逆転させること）のうちの1つ以上を指す。

【0220】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかを発生するリスクを予防するか、または低下させる、例えば、疾患、状態、または障害にかかりやすい場合があるが、未だに疾患の病理学または症候学を経験または表示しない個体における疾患、状態、または障害を発生するリスクを防止または低減するのに有用である。

【0221】

併用療法

I. 免疫チェックポイント療法

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるHPK1阻害剤は、本明細書に記載されるがんの治療のための1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて使用され得る。本開示の化合物は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わされて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤は、CD20、CD28、CD39、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、GITR、CSF1R、JAK、PI3Kデルタ、PI3Kガンマ、TAM、アルギナーゼ、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、TIGIT、PD-1、PD-L1、及びPD-L2のような免疫チェックポイント分子に対する阻害剤を含む。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本開示の化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤、及びTGFRベータ阻害剤から選択される1つ以上の薬剤と組み合わされて使用され得る。

【0222】

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、免疫チェックポイント分子の1つ以上のアゴニスト、例えば、OX40、CD27、GITR、及びCD137（4-1BBとしても知られる）と組み合わせて使用され得る。

【0223】

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。

【0224】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば、抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（MK-3475としても知られる）、デュルバルマブ（Imfinzi（登録商標））、ピディリズマブ、SHR-1210、PDR001、MGA012、PDR001、AB122、またはAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、ペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、MGA012である。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体は、SHR-1210である。他の抗がん剤（複数可）は、4-1BB（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）のような抗体治療薬を含む。

【0225】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MEDI4736、MPDL328

10

20

30

40

50

0A (RG7446としても知られる)、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、MPDL3280AまたはMED14736である。

【0226】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1及びPD-L1の阻害剤、例えば、抗PD-1/PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1/PD-L1は、MCLA-136である。

【0227】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、MCLA-145である。

【0228】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば、抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

【0229】

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、CSF1Rの阻害剤、例えば、抗CSF1R抗体である。いくつかの実施形態では、抗CSF1R抗体は、IMC-CS4またはRG7155である。

【0230】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば、抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016、LAG525、IMP321、GSK2831781、またはINCAGN2385である。

【0231】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、TIM3の阻害剤、例えば、抗TIM3抗体である。いくつかの実施形態では、抗TIM3抗体は、INCAGN2390、MBG453、またはTSR-022である。

【0232】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば、抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、またはMEDI1873である。

【0233】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、INCAGN01949、MEDI0562、MED16469、MOXR-0916、PF-04518600、GSK3174998、またはBMS-986178である。いくつかの実施形態では、OX40L融合タンパク質は、MEDI6383である。

【0234】

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。

【0235】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせられて使用され得る。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受容体を標的化する。

【0236】

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

10

20

30

40

50

れて使用され得る。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阻害剤の例は、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196を含む。アルギナーゼ阻害剤の例は、CB-1158である。
【0237】

全体を通して提供されるように、追加的な化合物、阻害剤、薬剤などは、単一または連続剤形で本発明の化合物と組み合わせられ得るか、またはそれらは、別個の剤形として同時にまたは順次投与され得る。

【0238】

II. がん療法

がん細胞の増殖及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響され得る。したがって、かかる状態を治療するために、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせ、それらの活性を調節する標的において異なる嗜好性を呈することは、有用である。本開示の化合物と組み合わせられ得る薬剤の例は、PI3K-AKT-mTOR経路の阻害剤、Raf-MAPK経路の阻害剤、JAK-STAT経路の阻害剤、ベータカテニン経路の阻害剤、ノッチ (notch) 経路の阻害剤、ヘッジホッグ経路の阻害剤、Pimキナーゼの阻害剤、ならびにタンパク質シャペロン及び細胞周期進行の阻害剤を含む。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關与する2つ以上の生物学的分子）を標的化することは、細胞集団において生じる薬物耐性の可能性を低下させ、及び／または治療の毒性を低下させることができる。

【0239】

本開示の化合物は、がんのような疾患の治療のための1つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤と組み合わせられて使用され得る。がんの例は、固形腫瘍及び血液癌のような液体腫瘍を含む。例えば、本開示の化合物は、がんの治療のために、以下のキナーゼの1つ以上の阻害剤と組み合わせられ得る：Akt1、Akt2、Akt3、TGF- β R、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFR α R、PDGFR β R、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR/FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、Ron、Sea、TRKA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR/Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、ALK、及びB-Raf。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの治療のために、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は、FGFR阻害剤 (FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4、例えば、AZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、ルシタニブ、ドビチニブ、TAS-120、JNJ-42756493、Deb101347、INCB54828、INCB62079、及びINCB63904)、JAK阻害剤 (JAK1及び／またはJAK2、例えば、ルキソリチニブ、バリシチニブ、またはINCB39110)、IDO阻害剤 (例えば、エパカドスタット及びNLG919)、LSD1阻害剤 (例えば、GSK2979552、INCB59872、及びINCB60003)、TDO阻害剤、PI3K-デルタ阻害剤 (例えば、INCB50797及びINCB50465)、PI3K-ガンマ選択的阻害剤のようなPI3K-ガンマ阻害剤、CSF1R阻害剤 (例えば、PLX3397及びLY3022855)、TAM受容体チロシンキナーゼ (Tyro-3、Axl、及びMer)、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、プロモ及び末端外ファミリーメンバー阻害剤 (例えば、プロモドメイン阻害剤もしくはOTX015、CPI-0610、INCB54329、及びINCB57643のようなBET阻害剤)、ならびにアデノシン受容体アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせを含む。パノビノスタット及びポリノスタットのようなH

10

20

30

40

50

DACの阻害剤。オナルツムズマブ（onartumzumab）、チバントニブ（tivantinib）、及びINC-280のようなc-Metの阻害剤。イブルチニブのようなBTKの阻害剤。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスのようなmTORの阻害剤。ペムラフェニブ及びダブラフェニブのようなRafの阻害剤。トラメチニブ、セルメチニブ、及びGDC-0973のようなMEKの阻害剤。Hsp90（例えば、タネスピマイシン）、サイクリン依存性キナーゼ（例えば、パルボシクリブ）、PARP（例えば、オラパリブ）、及びPimキナーゼ（LGH447、INCB053914、及びSGI-1776）の阻害剤は、本開示の化合物とも組み合わせられ得る。
【0240】

本開示の化合物は、がんのような疾患の治療のための1つ以上の薬剤と組み合わせられて使用され得る。いくつかの実施形態では、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。アルキル化剤の例は、ベンダムスチン、窒素マスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素及びトリアゼン、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Cytoxan（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピボブロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、ならびにテモゾロミドを含む。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。

【0241】

本開示の化合物は、例えば、化学療法、照射療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法または手術によって、がんを治療する他の方法と組み合わせられてさらに使用され得る。免疫療法の例は、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、養子T細胞移入、T細胞活性化のためのブースターとしてのCAR（キメラ抗原受容体）T細胞治療、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤などを含む免疫調節小分子を含む。化合物は、化学療法剤のような1つ以上の抗がん剤と組み合わせられて投与され得る。例示的な化学療法剤は、アバレリックス、アビラテロン、アフアチニブ、アフリベルセプト、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、アムサクリン、アナストロゾール、アフジゴロン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ピカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾンビ、ボルテゾミブ、ブリバニブ、ブパリシブ、ブスルファン静脈内、ブスルファン経口、カルステロン、カンプトサル、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セジラニブ、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、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリックス、デニロイキン、デノロイキンジフチトックス、デオキシコホルマイシン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロロキサフィン、ドロモスタノロンプロピオン酸塩、エクリズマブ、エンザルタミド、エピドフィロトキシン、エビルビシン、エポチロン、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、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、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、イデラリシブ、イホスファミド、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、ラパチニブジトシレート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、リユープロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、ミトラマイシン、ミトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、

10

20

30

40

50

ナンドロロンフェンプロピオン酸塩、ナベルビン (n a v e l b e n e)、ネシツムマブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ノフェツモマブ、オセレリン、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、パゾパニブ、ペガスパルガーセ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピララリシブ、ピボプロマン、ブリカマイシン、ボナチニブ、ポルフィマー、プレドニゾン、プロカルバジン、キナクリン、ラニビズマブ、ラスブリカーゼ、レゴラフェニブ、レロキサフィン、レブラミド、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、タモキシフェン、テガフル、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、トリプトレリン、ウラシルマスタード、バルルビシン、バンデタニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ポリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかを含む。

10

【0242】

他の抗がん剤（複数可）は、トラスツズマブ（ハーセプチン）のような抗体治療薬、C T L A - 4 のような共刺激分子に対する抗体（例えば、イピリムマブもしくはトレメリムマブ）、4 - 1 B B、P D - 1 及び P D - L 1 に対する抗体、またはサイトカインに対する抗体（I L - 1 0、T G F - β など）を含む。がんまたはウイルス、細菌、真菌、及び寄生虫感染症のような感染症の治療のための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 に対する抗体の例は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、M P D L 3 2 8 0 A、M E D I - 4 7 3 6、及び S H R - 1 2 1 0 を含むが、これらに限定されない。

20

【0243】

他の抗がん剤は、キナーゼ関連細胞増殖性障害の阻害剤を含む。これらのキナーゼは、オーロラーA、C D K 1、C D K 2、C D K 3、C D K 5、C D K 7、C D K 8、C D K 9、エフリン受容体キナーゼ、C H K 1、C H K 2、S R C、Y e s、F y n、L c k、F e r、F e s、S y k、I t k、B m x、G S K 3、J N K、P A K 1、P A K 2、P A K 3、P A K 4、P D K 1、P K A、P K C、R s k、及び S G K を含むが、これらに限定されない。

【0244】

他の抗がん剤は、C C R 2 及び C C R 4 を含む、ケモカイン受容体に対するアンタゴニストのような免疫細胞遊走を遮断するものも含む。

30

【0245】

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、または治療抗体と組み合わせられてさらに使用され得る。ステロイドは、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、及びメドロキシプロゲステロンアセテートを含むが、これらに限定されない。

【0246】

本開示の化合物は、ロナファルニブ (S C H 6 6 3 6)、ティピファルニブ (R 1 1 5 7 7 7)、L 7 7 8 1 2 3、B M S 2 1 4 6 6 2、テザシタピン (M D L 1 0 1 7 3 1)、S m l 1、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、及びアミドックスとも組み合わせられて使用され得る。

40

【0247】

式 (I)、(I')、もしくは本明細書に記載される式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、がん性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫刺激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のような、別の免疫原性剤と組み合わせられ得る。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例は、g p 1 0 0 のペプチド、M A G E 抗原、T r p - 2、M A R T I 及び／またはチロシナーゼ、またはサ

50

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のような黒色腫抗原のペプチドを含む。

【0248】

式(I)、(I')、もしくは本明細書に記載される式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせられて使用され得る。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、GM-CSFを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンには、ヒトパピローマウイルス(HPV)、肝炎ウイルス(HBV及びHCV)、ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス(KHSV)のようなヒトがんに関連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のような腫瘍特異的抗原と組み合わせられて使用され得る。いくつかの実施形態では、式(I)、(I')、もしくは本明細書に記載される式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、樹状細胞免疫と組み合わせられて、強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

10

【0249】

本開示の化合物は、腫瘍細胞に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標的化させる二重特異性大環状ペプチドと組み合わせられて使用され得る。本開示の化合物は、宿主免疫応答性を活性化する大環状ペプチドとも組み合わせられ得る。

【0250】

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られて使用され得る。

20

【0251】

本開示の化合物と組み合わせられた使用が企図される好適な抗ウイルス剤は、ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤(NRTI)、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤(NNRTI)、プロテアーゼ阻害剤、ならびに他の抗ウイルス薬を含むことができる。

【0252】

好適なNRTIの例は、ジドブジン(AZT)、ジダノシン(ddI)、ザルシタビン(ddC)、スタブジン(d4T)、ラミブジン(3TC)、アバカビル(1592U89)、アデホビルジピボキシル[ビス(POM)-PMEA]、ロブカビル(BMS-180194)、BCH-10652、エミトリシタビン[(-)-FTC]、ベターール-FD4(ベターール-D4Cとも呼ばれ、ベターール-2',3'-ジクロキシ-5-フルオロ-シチデンとも呼ばれる)、DAPD、(-)-ベターール-D-2,6,-ジアミノ-プリンジオキソラン)、及びロデノシン(FddA)を含む。典型的な好適なNNRTIは、ネビラピン(BI-RG-587)、デラビラジン(BHAP、U-90152)、エファビレンツ(DMP-266)、PNU-142721、AG-1549、MKC-442(1-(エトキシメチル)-5-(1-メチルエチル)-6-(フェニルメチル)-2,4(1H,3H)-ピリミジンジオン)、ならびに(+)-カラノリドA(NSC-675451)及びBを含む。典型的な好適なプロテアーゼ阻害剤は、サキナビル(Ro-31-8959)、リトナビル(ABT-538)、インジナビル(MK-639)、ネルフィナビル(AG-1343)、アンブレナビル(141W94)、ラシナビル(BMS-234475)、DMP-450、BMS-2322623、ABT-378、及びAG-1549を含む。他の抗ウイルス剤は、ヒドロキシ尿素、リバビリン、IL-2、IL-12、ペンタフシド、及びYissumプロジェクト番号第11607号を含む。

30

【0253】

2つ以上の薬学的薬剤が患者に投与される場合、それらは、同時に、別個に、順次に、または組み合わせられて(例えば、2つ超の薬剤について)投与され得る。

【0254】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、INCB086550と組み合わせられて

40

50

使用され得る。

【0255】

製剤、剤形、及び投与

医薬として用いられる際に、本開示の化合物は、薬学的組成物の形態で投与され得る。したがって、本開示は、式(I)、(I')、もしくは本明細書に記載される式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに列挙され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはそれらの実施形態のいずれか、及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤を含む組成物を提供する。これらの組成物は、薬学的分野において周知の方法で調製され得、局所的または全身的な治療の必要性が示されるかどうかに応じて、及び治療される領域に応じて、様々な経路で投与され得る。投与は、局所（経皮的、表皮的、点眼的、ならびに鼻腔内、腔内、及び直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器によることを含む粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは吹入による、気管内もしくは鼻腔内）、経口または非経口であり得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは注入、あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与を含む。非経口投与は、単一ボーラス用量の形態であり得、例えば、連続灌流ポンプによることができる。局所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、ドロップ、座薬、スプレー、液体、及び粉末を含むことができる。従来の薬学的担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤などは、必要または望ましい場合がある。

【0256】

本発明は、活性成分として、1つ以上の薬学的に許容される担体または賦形剤と組み合わせて、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を含有する薬学的組成物も含む。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。本発明の組成物を作製する際、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、もしくは他の容器の形態でかかる担体内に封入される。賦形剤が希釈剤としての役割を果たす場合、賦形剤は、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、または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸薬、粉末、トローチ、小袋、カシェ、エリキシル剤、懸濁液、乳濁液、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体における）、例えば、最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、滅菌注射用溶液、ならびに滅菌包装粉末の形態であり得る。

【0257】

製剤を調製する際に、活性化合物は、他の成分と組み合わせる前に、適切な粒径を提供するように粉碎され得る。活性化合物が実質的に不溶性である場合、活性化合物は、200メッシュ未満の粒径まで粉碎され得る。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤において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され得る。

【0258】

本発明の化合物は、錠剤形成に、及び他の製剤型に適した粒径を得るように、湿式粉碎のような既知の粉碎手順を使用して粉碎され得る。本発明の化合物の細かく分割された（ナノ粒子状の）調製物は、当該技術分野で既知のプロセスによって調製され得、例えば、WO2002/000196号を参照されたい。

【0259】

好適な賦形剤のいくつかの例は、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、アルギン酸塩、トラガcant、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を含む。製剤は、さらに、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油のような潤滑剤、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤、メチル及びプロピルヒドロキシ安息香酸塩のような保存剤、甘味剤、ならびに香味剤を含むことができる。本発明の組成物は、当該技術分野において既知の手順を用いることによって、

患者への投与後に活性成分の迅速、持続的、または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【0260】

いくつかの実施形態では、薬学的組成物は、ケイ化微結晶セルロース（SMCC）、及び本明細書に記載される少なくとも1つの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶セルロースは、約98%w/wの微結晶セルロース及び約2%w/wの二酸化ケイ素を含む。

【0261】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの薬学的に許容される担体もしくは賦形剤と、を含む、持続放出組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1つの構成成分と、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びヒドロキシプロピルメチルセルロースと、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載される少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキシドと、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素をさらに含む。いくつかの実施形態では、微結晶セルロースは、Avicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース一水和物は、Fast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

【0262】

いくつかの実施形態では、湿式造粒プロセスが、組成物を製造するために使用され得る。いくつかの実施形態では、乾式造粒プロセスが、組成物を製造するために使用される。

【0263】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投薬は、約5～約1,000mg（1g）、より通常には、約100mg～約500mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投薬は、約10mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投薬は、約50mgの活性成分を含有する。いくつかの実施形態では、各投薬は、約25mg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所定量の活性材料を含有する。

【0264】

薬学的組成物を製剤化するために使用される構成成分は、高純度であり、潜在的に有害な汚染物質を実質的に含まない（例えば、少なくとも国家食品等級、一般に、少なくとも分析等級、及びより典型的には、少なくとも薬学的等級にある）。特にヒトの消費のために、組成物は、好ましくは、米国食品医薬品局の適用規制に定義される、適正製造規範規則の下で製造または製剤化される。例えば、好適な製剤は、滅菌及び／または実質的に等張であり得、及び／または米国食品医薬品局のすべての適正製造規範規制に完全に準拠することができる。

【0265】

活性化合物は、広い投薬範囲にわたって有効であり得、一般に、治療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、治療される状態、選択された

10

20

30

40

50

投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含む、関連する状況に従って医師によって決定されることが理解されるであろう。

【0266】

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、治療が行われる特定の使用、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医の判断に従って変化し得る。薬学的組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、投薬、化学的特徴（例えば、疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて変化し得る。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のために約0.1～約10%w/vの化合物を含有する水性生理学的緩衝液において提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり体重の約1μg/kg～約1g/kgである。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり体重の約0.01mg/kg～約100mg/kgである。投薬は、疾患または障害の進行の型及び程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択される化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤、ならびにその投与経路のような変数に依存する可能性が高い。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から外挿され得る。

10

【0267】

錠剤のような固体組成物を調製するために、主たる活性成分は、薬学的賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均質な混合物を含有する固体予備製剤（*preformulation*）組成物を形成する。これらの予備製剤組成物を均質であると称する際に、活性成分は、典型的には、組成物全体に均等に分散され、そのため、組成物は、錠剤、丸薬、及びカプセルのような、同等に有効な単位剤形に容易に細分化され得る。次いで、この固体予備製剤は、例えば、約0.1～約1000mgの本発明の活性成分を含有する、上記の種類の単位剤形に細分される。

20

【0268】

本発明の錠剤または丸剤は、長時間作用の利点をもたらす剤形を提供するために、被覆または別段配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬及び外側投薬構成成分を含むことができ、後者は、前者の上の外皮の形態である。2つの構成成分は、胃における分解に抵抗し、内側構成成分が無傷で十二指腸内に通過するか、または放出において遅延することを可能にする役割を果たす腸溶性層によって分離され得る。様々な材料が、かかる腸溶性層またはコーティングのために使用され得、かかる材料は、いくつかのポリマー酸、ならびにシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような材料とのポリマー酸の混合物を含む。

30

【0269】

本発明の化合物及び組成物が経口での、または注射による投与のために組み込まれ得る液体形態は、エリキシル剤及び類似の薬学的ビヒクルと同様に、水溶液、好適に香味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、ならびに綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油との香味付けされた乳濁液を含む。

【0270】

吸入または吹入のための組成物は、薬学的に許容される水性溶媒もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物における溶液及び懸濁液と、粉末と、を含む。液体または固体組成物は、上に記載される好適な薬学的に許容される賦形剤を含有できる。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的または全身的效果のために経口または鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧され得る。噴霧された溶液は、噴霧化デバイスから直接呼吸され得るか、または噴霧化デバイスは、フェイスマスク、テント、または断続的な陽圧呼吸機械に取り付けられ得る。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、好適な様式で製剤を送達するデバイスから経口または経鼻投与され得る。

40

【0271】

局所製剤は、1つ以上の従来の担体を含有できる。いくつかの実施形態では、軟膏は、水と、例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される1つ以上の疎水性担体と、を含有できる。クリ

50

ームの担体組成物は、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られた水に基づくことができる。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、好適には、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどのような他の構成成分と組み合わせられて製剤化され得る。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%の本発明の化合物を含有する。局所製剤は、好適には、選択適応症、例えば乾癬または他の皮膚状態の治療のための指示に任意選択で関連する、例えば100gのチューブに包装され得る。

【0272】

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、予防または療法のような投与の目的、患者の状態、投与様式などに応じて変化するであろう。治療用途では、組成物は、既に疾患に罹患している患者に、疾患の症状及びその合併症を治療または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で投与され得る。有効用量は、疾患の重症度、患者の年齢、体重及び一般状態などのような因子に応じて、主治医の判断と同様に、治療されている疾患状態に依存するであろう。

【0273】

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、従来の滅菌技法によって滅菌され得るか、または滅菌濾過され得る。水溶液は、そのままの使用のために包装され得るか、または凍結乾燥され得、凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わせられる。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となるであろう。前述の賦形剤、担体、または安定剤のいくつかの使用が薬学的塩の形成を生じることが、理解されるであろう。

【0274】

本発明の化合物の治療投薬量は、例えば、治療が行われる特定の使用、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医の判断に従って変化する。薬学的組成物における本発明の化合物の割合または濃度は、投薬、化学的特徴（例えば、疎水性）、及び投与経路を含むいくつかの要因に応じて変化する。例えば、本発明の化合物は、非経口投与のために約0.1~約10%w/vの化合物を含有する水性生理学的緩衝液において提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、1日当たり体重の約1µg/kg~約1g/kgである。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日当たり体重の約0.01mg/kg~約100mg/kgである。投薬は、疾患または障害の進行の型及び程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択される化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の製剤、ならびにその投与経路のような変数に依存する可能性が高い。有効用量は、インビトロまたは動物モデル試験系に由来する用量応答曲線から外挿され得る。

【0275】

標識化合物及びアッセイ方法

本発明の別の態様は、イメージング技法だけでなく、インビトロ及びインビボの両方でも、ヒトを含む組織試料中のHPK1タンパク質を局在化及び定量化するため、ならびに標識化合物の阻害結合によるHPK1リガンドを特定するために有用であろう、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1つ以上の原子の置換は、分化ADME（吸着、分布、代謝、及び排泄）を生成するのに有用であり得る。したがって、本発明は、かかる標識または置換された化合物を含有するHPK1結合アッセイを含む。

【0276】

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」または「放射標識」化合物は、1つ以上の原子が、典型的には自然界において見出される（すなわち、天然に生じる）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられるかまたは置換される、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は、²H（重水素についてはDとも記述される）、³H（トリチウム

10

20

30

40

50

についてはTとも記述される)、 ^{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 を含むが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物における1つ以上の水素原子は、重水素原子で置き換えられ得る(例えば、式(I)または(I'))の $\text{G}_{1\sim6}$ アルキル基の1つ以上の水素原子は、任意選択で、 $-\text{CH}_3$ で置換されている $-\text{CD}_3$ のように、重水素原子で置換され得る)。いくつかの実施形態では、式(I)または(I')におけるアルキル基は、過重水素化(perdeuterated)され得る。

【0277】

本明細書に提示される化合物の1つ以上の構成原子は、天然または非天然の存在量の原子の同位体で置き換えられるか、または置換されることができる。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも1つ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つ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、化合物におけるすべての水素原子は、重水素原子で置き換えられるか、または置換されることができる。

【0278】

有機化合物中に同位体を含めるための合成方法は、当該技術分野で既知である(Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971、The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765、The Organic Chemistry of Isotopic Labelling by James R. Hanson, Royal Society of Chemistry, 2011)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び/またはアッセイのような様々な研究において使用され得る。

【0279】

重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、たとえば、増加したインビボ半減期または低下した用量要件をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況において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、治療上の利点のうちの1つ以上をもたらすことができる。

【0280】

本発明の放射標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、インビトロアデノシン受容体標識及び競合アッセイについては、 ^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。放射イメージング用途については、 ^{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。

【0281】

「放射標識」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でいる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。

【0282】

本開示は、放射性同位体を本開示の化合物に組み込むための合成方法をさらに含むことができる。有機化合物中に放射性同位体を組み込むための合成方法は、当業者に周知であり、当業者は、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。

10

20

30

40

50

【0283】

本発明の標識化合物は、化合物を特定及び／または評価するためにスクリーニングアッセイに使用され得る。例えば、標識された新たに合成または特定された化合物（すなわち、試験化合物）は、標識の追跡を通じて、HPK1と接触する際にその濃度変動を監視することによって、HPK1タンパク質に結合するその能力について評価され得る。例えば、試験化合物（標識）は、HPK1タンパク質（すなわち、標準化合物）に結合することが知られている別の化合物の結合を低下させるその能力について評価され得る。したがって、HPK1タンパク質への結合のために標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性に直接相関する。逆に、いくつかの他のスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標識標準化合物の濃度は、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監視され、したがって、試験化合物の相対結合親和性が、確認される。

10

【0284】

キット

本開示は、例えば、がんまたは感染症のようなHPK1の活性に関連する疾患または障害の治療または予防に有用な薬学的キットも含み、これには、治療有効量の式（I）、（I'）、またはその実施形態のいずれかを含む薬学的組成物を含有する1つ以上の容器が含まれる。かかるキットは、当業者に容易に明らかになるであろう、例えば、1つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加的な容器などのような、様々な従来の薬学的キット構成成分のうちの1つ以上をさらに含むことができる。インサートまたはラベルのいずれかとして、投与される構成成分の量、投与のためのガイドライン、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が、キットにも含まれ得る。

20

【0285】

本発明は、具体的な実施例によってより詳細に記載されるであろう。以下の実施例は、例示的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意図されない。当業者は、実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。実施例の化合物は、本明細書に記載される少なくとも1つのアッセイに従ってHPK1の活性を阻害することが見出されている。

【実施例】

【0286】

本発明の化合物についての実験手順が、以下に提供される。調製された化合物のいくつかの分取LC-MS精製を、Waters質量指向分画系上で実行した。これらのシステムの操作のための基本的な機器セットアップ、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献において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。分離した化合物を、典型的には、純度チェックのために分析液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)に供した。

30

40

【0287】

分離した化合物を、典型的には、以下の条件下で純度チェックのために分析液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)に供した。機器; Agilent 1100シリーズ、LC/MSD、カラム: Waters Sunfire (商標) C₁₈ 5 µm粒径、2

50

・1×5.0mm、緩衝液：移動相A：水中の0.025% TFA及び移動相B：アセトニトリル；流速2.0mL／分で3分間のBの勾配2%～80%。

【0288】

調製された化合物のいくつかを、実施例に示されるように、MS検出器またはフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）を用いた逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）によっても分取スケールで分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）カラム条件は、以下の通りである。

pH=2精製：Waters Sunfire（商標）C₁₈ 5μm粒径、19×100mmカラム、移動相A：水中の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出；流量は30mL／分であり、分離勾配を、文献に記載される化合物特異的方法最適化プロトコルを使用して各化合物について最適化した[“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]。典型的には、30×100mmカラムで使用される流量は、60mL／分であった。

【0289】

pH=10精製：Waters XBridge C₁₈ 5μm粒径、19×100mmカラム、移動相A：水中の0.15% NH₄OH及び移動相B：アセトニトリルで溶出；流量は30mL／分であり、分離勾配を、文献に記載される化合物特異的方法最適化プロトコルを使用して各化合物について最適化した[“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]。典型的には、30×100mmカラムで使用される流量は、60mL／分であった。

【0290】

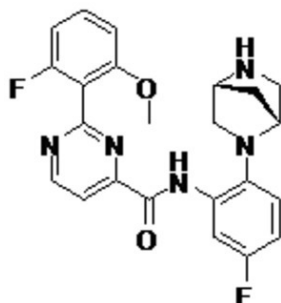
以下の略語が、本明細書で使用され得る。AcOH（酢酸）、Ac₂O（無水酢酸）、aq.（水溶液）、atm.（大気（複数可））、Boc（t-ブトキシカルボニル）、BOP（（ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ）トリス（ジメチルアミノ）ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート）、br（広い）、Cbz（カルボキシベンジル）、calc.（計算値）、d（二重項）、dd（二重項の二重項）、DBU（1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン）、DCM（ジクロロメタン）、DIAD（N,N'-ジイソプロピルアジドジカルボキシレート）、DIEA（N,N-ジイソプロピルエチルアミン）、DIPEA（N,N-ジイソプロピルエチルアミン）、DIBAL（水素化ジイソブチルアルミニウム）、DMF（N,N-ジメチルホルムアミド）、Et（エチル）、EtOAc（酢酸エチル）、FCC（フラッシュカラムクロマトグラフィー）、g（グラム（複数可））、h（時間（複数可））、HATU（N,N,N',N'-テトラメチル-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）ウロニウムヘキサフルオロホスフェート）、HCl（塩酸）、HPLC（高速液体クロマトグラフィー）、Hz（ヘルツ）、J（カップリング定数）、LCMS（液体クロマトグラフィー質量分析）、LDA（ジイソプロピルアミドリチウム）、m（多重項）、M（モル）、mCPBA（3-クロロペルオキシ安息香酸）、MS（質量分析）、Me（メチル）、MeCN（アセトニトリル）、MeOH（メタノール）、mg（ミリグラム（複数可））、min.（分（複数可））、mL（ミリリットル（複数可））、mmol（ミリモル（複数可））、N（正常）、nM（ナノモル）、NMP（N-メチルピロリジノン）、NMR（核磁気共鳴分光）、OTf（トリフルオロメタンスルホネート）、Ph（フェニル）、pM（ピコモル）、RP-HPLC（逆相高速液体クロマトグラフィー）、r.t.（室温）、s（一重項）、t（三重項または三級）、TBS（tert-ブチルジメチルシリル）、tert（三級）、tt（三重項の三重項）、TFA（トリフルオロ酢酸）、THF（テトラヒドロフラ

ン)、 μg (マイクログラム (複数可))、 μL (マイクロリットル (複数可))、 μM (マイクロモル)、 $\text{wt}\%$ (重量パーセント)。ブラインは、飽和塩化ナトリウム水溶液である。真空中では、真空下である。

【0291】

実施例1. N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化17】



10

ステップ1. 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸
【化18】



20

2-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (9.0 g、56.8 mmol)、(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸 (11.58 g、68.1 mmol)、XPhos Pd G2 (1.340 g、1.703 mmol) 及びリン酸カリウム、三塩基性 (24.10 g、114 mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (100 mL) 及び水 (20.00 mL) と組み合わせた。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで、80℃に2時間加熱した。次いで、反応混合物を、室温に冷却し、水で処理し、酢酸エチルで希釈した。水相を、分離し、1 NのHClで酸性化した。結果として生じた固体を、濾過により回収し、水で洗浄した。空気乾燥後、結果として生じる固体を、さらなる精製を伴わずにステップ4で使用した。 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{FN}_2\text{O}_3$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z = 249.2、実測値249.2。

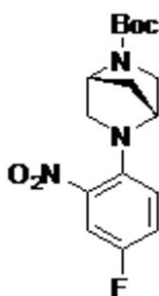
30

【0292】

ステップ2. (1R, 4R)-tert-ブチル5-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

40

【化19】



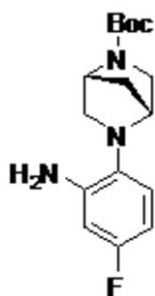
50

DMSO (2.5 mL) 中の 1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (257 mg、1.6 mmol) 及び tert-ブチル (1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (320 mg、1.6 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (338 μ l、2.4 mmol) で処理した。反応混合物を、80℃に3時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を、ジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。分離した有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₂H₁₃FN₃O₄ (M+H-C₄H₈)⁺について計算されたLCMS: m/z = 282. 1、実測値 282. 1。

【0293】

ステップ3. (1R, 4R)-tert-ブチル 5-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート

【化20】



THF (2 mL)、水 (2 mL)、及びメタノール (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R)-5-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (545 mg、1.6 mmol)、鉄 (451 mg、8.1 mmol)、及び塩化アンモニウム (518 mg、9.7 mmol) の混合物を、60℃で3時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を、セライトのプラグを通じて濾過し、ジクロロメタンで希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、真空中で蒸発させた。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₆H₂₃FN₃O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 308. 2、実測値: 308. 2。

【0294】

ステップ4. N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

HATU (178 mg、0.468 mmol) を、DMF (2 mL) 中の tert-ブチル (1R, 4R)-5-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (96 mg、0.312 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (ステップ1から、78 mg、0.312 mmol)、及びDIPEA (109 μ l、0.625 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、室温で30分間撹拌し、次いで水で処理した。沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。次いで、固体残渣をTFA中に再溶解させ、溶液を室温で10分間撹拌した。次いで、混合物を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させるXBridge C18カラム) で精製して、TFA塩として表題化合物を単離した。C₂₃H₂₂F₂N₅O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 438. 2、実測値: 438. 2。

【0295】

実施例2. (S)-N-(2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

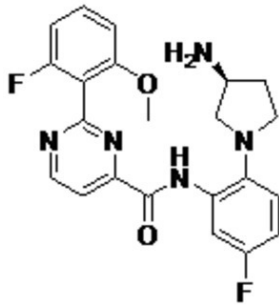
20

30

40

50

【化 2 1】



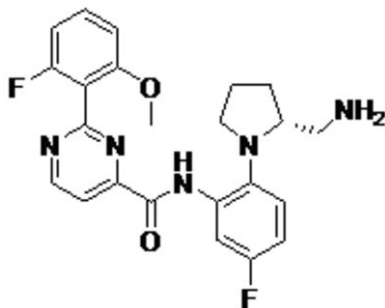
10

表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート代わりに(S)-ピロリジン-3-アミンを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{22}H_{22}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 426. 2、実測値: 426. 3。

【0296】

実施例3. (R)-N-(2-(2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 2 2】



20

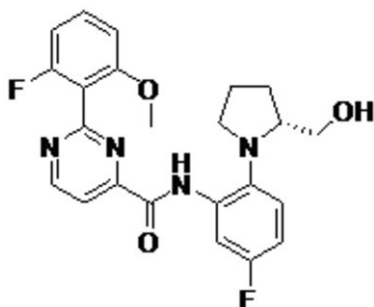
表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート代わりに(R)-tert-ブチルピロリジン-2-イルメチルカルバメートを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 440. 2、実測値: 440. 1。

30

【0297】

実施例4. (R)-N-(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 2 3】



40

表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-カルボキシレート代わりに(R)-ピロリジン-2-イ

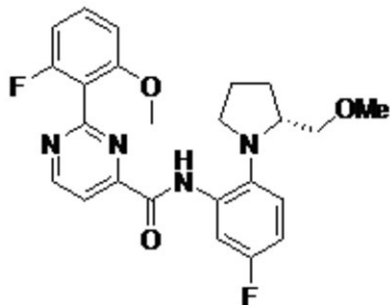
50

ルメタノールを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。
 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺ について計算された L C M S : $m/z = 441.2$ 、
 実測値 : 441.1。

【0298】

実施例 5. (R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 4】



10

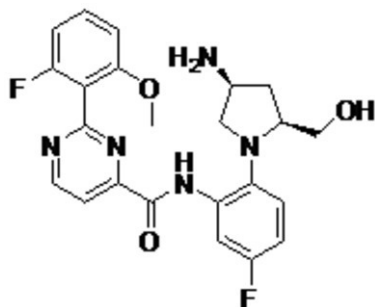
表題化合物の T F A 塩を、tert - ブチル (1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート の代わりに (R) - 2 - (メトキシメチル) ピロリジンを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。
 $C_{24}H_{25}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺ について計算された L C M S : $m/z = 455.2$ 、
 実測値 : 455.3。

20

【0299】

実施例 6. N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 5】



30

表題化合物の遊離塩基及び T F A 塩を、tert - ブチル (1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - カルボキシレート の代わりに tert - ブチル (3 S, 5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - ピロリジン - 3 - イルカルバメートを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される (かつ以下に詳述される) 手順に従って調製した。

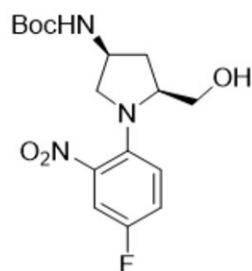
40

【0300】

ステップ 1. tert - ブチル ((3 S, 5 S) - 1 - (4 - フルオロ - 2 - ニトロフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 3 - イル) カルバメート

50

【化 2 6】



DMSO (2.5 mL) 中の 1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (68.2 μ L、0.629 mmol) 及び *tert*-ブチル ((3*S*, 5*S*)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル) カルバメート (136 mg、0.629 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (131 μ L、0.943 mmol) で処理し、反応混合物を 80°C に 3 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を、DCM で希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、真空下で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₂H₁₅FN₃O₅ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 300.1、実測値 300.1。

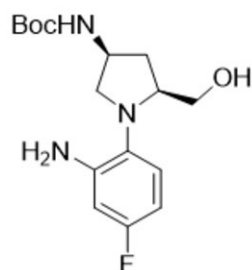
10

【0301】

ステップ 2. *tert*-ブチル ((3*S*, 5*S*)-1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル) カルバメート

20

【化 2 7】



THF (2 mL)、水 (2 mL)、及びメタノール (2 mL) 中の *tert*-ブチル ((3*S*, 5*S*)-1-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル) カルバメート (100 mg、0.281 mmol)、鉄 (79 mg、1.407 mmol)、及び塩化アンモニウム (90 mg、1.7 mmol) の混合物を、60°C で 3 時間撹拌した。室温まで冷却した後、混合物を、セライトのプラグを通じて濾過し、DCM で希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、真空下で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₆H₂₅FN₃O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 326.2、実測値: 326.2。

30

【0302】

ステップ 3. N-(2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

40

HATU (175 mg、0.461 mmol) を、DMF (2 mL) 中の *tert*-ブチル ((3*S*, 5*S*)-1-(2-アミノ-4-フルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル) カルバメート (100 mg、0.307 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (実施例 1、ステップ 1 の生成物、76 mg、0.307 mmol)、及び DIPEA (107 μ L、0.615 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で 30 分間撹拌し、次いで、水を添加し、沈殿生成物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体を TFA に溶解させ、結果として生じた溶液を室温で 10 分間撹拌した。次いで、溶液を、ア

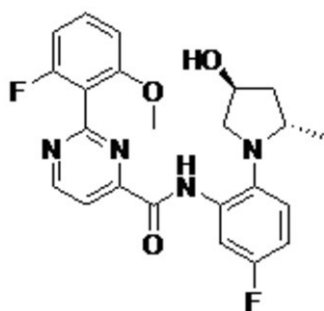
50

セトニトリルで希釈し、分取LCMSで精製した。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=456.2$ 、実測値： 456.3 。分取LCMS（60mL／分の流量で0.1% NH_4OH を含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させるXBridge C18カラム）。遊離塩基： ^1H NMR（600MHz, DMSO-*d*₆） δ 9.34–9.18 (m, 1H), 8.25–8.19 (m, 1H), 8.18–8.14 (m, 1H), 7.60–7.49 (q, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.49–7.43 (m, 1H), 7.08–7.02 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.02–6.94 (m, 2H), 3.78–3.71 (s, 3H), 3.38–3.30 (t, $J=6.4$ Hz, 1H), 3.30–3.23 (m, 1H), 3.23–3.17 (m, 1H), 3.17–3.10 (dd, $J=11.1, 6.1$ Hz, 1H), 2.95–2.88 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 2.88–2.80 (m, 1H), 2.35–2.25 (dt, $J=14.1, 8.0$ Hz, 1H), 1.25–1.12 (m, 1H) ppm。分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）TFA塩： ^1H NMR（600MHz, DMSO-*d*₆） δ 10.78–10.58 (s, 1H), 9.32–9.20 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.24–8.08 (m, 2H), 7.93–7.77 (br, $J=5.7$ Hz, 2H), 7.62–7.53 (td, $J=8.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.53–7.46 (dd, $J=8.8, 5.7$ Hz, 1H), 7.10–7.02 (m, 2H), 7.02–6.93 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.82–3.73 (s, 3H), 3.75–3.67 (m, 1H), 3.59–3.51 (m, 1H), 3.30–3.15 (m, 4H), 2.44–2.35 (ddd, $J=13.6, 9.1, 7.2$ Hz, 1H), 1.81–1.71 (dt, $J=13.5, 4.3$ Hz, 1H) ppm。

【0303】

実施例7. N-（5-フルオロ-2-（（2*S*, 4*S*）-4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化28】



表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル（1*R*, 4*R*）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに（3*S*, 5*S*）-5-メチルピロリジン-3-オールを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=441.2$ 、実測値： 441.3 。

【0304】

実施例8. N-（5-フルオロ-2-（2-（ピリジン-2-イル）ピロリジン-1-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

10

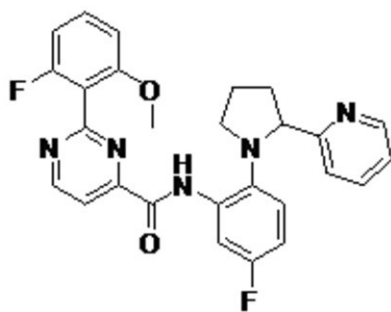
20

30

40

50

【化 29】



10

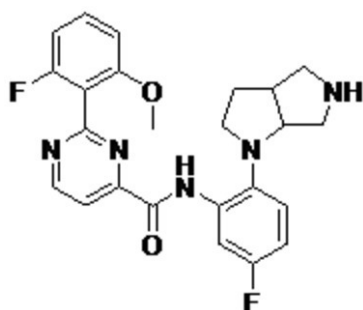
表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに2-(ピロリジン-2-イル)ピリジンを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{27}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 488.2、実測値: 488.1。

【0305】

実施例9. N-(5-フルオロ-2-(ヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-1(2H)-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 30】

20



表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりにtert-ブチルヘキサヒドロピロロ[3,4-b]ピロール-5(1H)-カルボキシレートを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{24}H_{24}F_2N_5O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 452.2、実測値: 452.2。

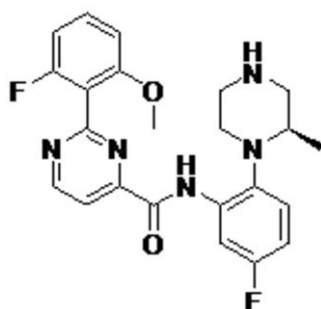
30

【0306】

実施例10. (R)-N-(5-フルオロ-2-(2-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 31】

40



表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに(R)-tert-ブチル3

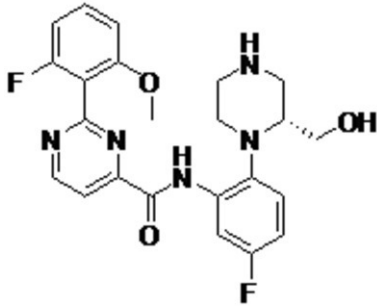
50

ーメチルピペラジン-1-カルボキシレートを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_2 (M+H)^+$ について計算されたLCMS： $m/z = 440.2$ 、実測値： 440.2 。

【0307】

実施例11. (R)-N-(5-フルオロ-2-(2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化32】



10

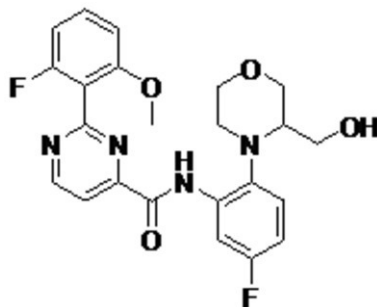
表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに(R)-tert-ブチル3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3 (M+H)^+$ について計算されたLCMS： $m/z = 456.2$ 、実測値： 456.2 。

20

【0308】

実施例12. N-(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化33】



30

表題化合物のTFA塩を、tert-ブチル(1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりにモルホリン-3-イルメタノールを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{23}F_2N_4O_4 (M+H)^+$ について計算されたLCMS： $m/z = 457.2$ 、実測値： 457.2 。

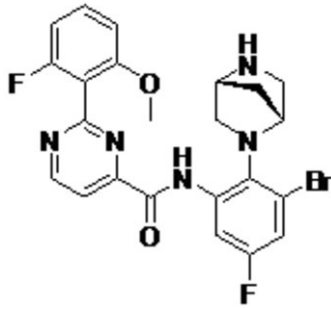
40

【0309】

実施例13. N-(2-((1R, 4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-ブromo-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

50

【化 3 4】



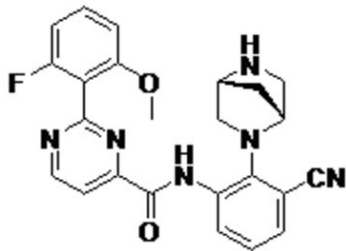
10

表題化合物の T F A 塩を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに 1-ブromo-2, 5-ジフルオロ-3-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。C₂₃H₂₁BrF₂N₅O₂ (M+H)⁺ について計算された L C M S : m/z = 516. 1、実測値 : 516. 1。

【0310】

実施例 14. N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-シアノフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 3 5】



20

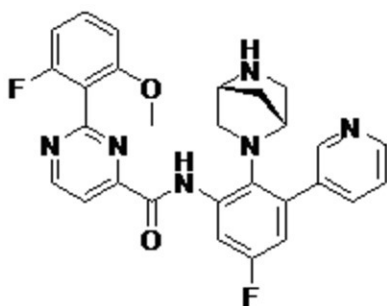
表題化合物の T F A 塩を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに 2-フルオロ-3-ニトロベンズニトリルを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。C₂₄H₂₂FN₆O₂ (M+H)⁺ について計算された L C M S : m/z = 445. 2、実測値 : 445. 2。

30

【0311】

実施例 15. N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 3 6】



40

tert-ブチル (1R, 4R)-5-(2-ブromo-4-フルオロ-6-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (実施例 13 から、10mg、0.016mmol)、ピリジン-3-イルボロン酸 (4mg、0.032mmol)、X P h o s P d G 2 (1.3mg、1.6μmol)、及びリン酸カリウ

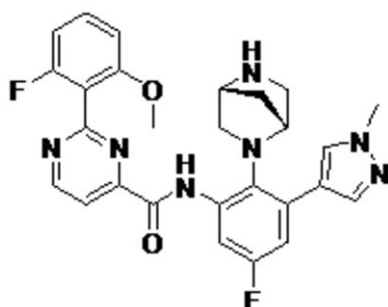
50

ム、三塩基性（6.7 mg、0.032 mmol）の混合物を、1,4-ジオキサン（1 mL）、及び水（0.1 mL）と組み合わせた。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、混合物を80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させた。残渣を、TFA（1 mL）と組み合わせ、室温で10分間撹拌した。反応混合物を、CH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS（60 mL／分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製して、表題化合物のTFA塩を得た。C₂₈H₂₅F₂N₆O₂（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 515.2、実測値：515.3。

【0312】

実施例16. N-（2-（（1R,4R）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-5-フルオロ-3-（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化37】

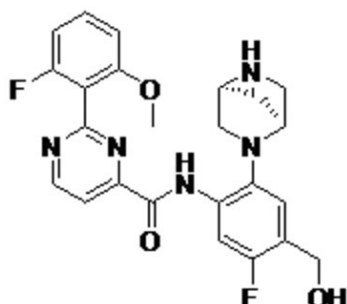


表題化合物のTFA塩を、ピリジン-3-イルボロン酸の代わりに1-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを出発材料として使用して、実施例15に記載される手順に従って調製した。C₂₇H₂₆F₂N₇O₂（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 518.2、実測値：518.3。

【0313】

実施例17. N-（2-（（1S,4S）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-5-フルオロ-4-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化38】



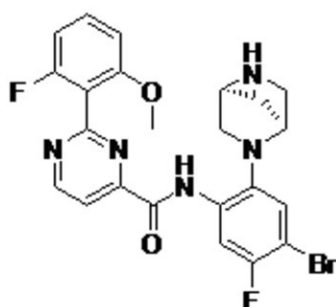
表題化合物のTFA塩を、1,4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに（2,5-ジフルオロ-4-ニトロフェニル）メタノール、及びtert-ブチル（1R,4R）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート（tert-ブチル（1S,4S）-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート）を出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。C₂₄H₂₄F₂N₅O₃（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 468.2、実測値：468.2。¹H NMR（600 MHz, DMSO-d₆）δ 10.81-10.70（s, 1H）, 9.33-9.25（d, J = 5.0 Hz, 1H）, 8.19

− 8.12 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.12−8.04 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 7.63−7.52 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.38−7.28 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.13−7.06 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.05−6.95 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.28−5.16 (s, 1H), 4.57−4.42 (s, 2H), 3.82−3.71 (s, 3H), 3.70−3.60 (s, 1H), 3.54−3.46 (s, 1H), 3.26−3.17 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 3.12−3.04 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 2.92−2.86 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 2.67−2.59 (d, $J=9.7$ Hz, 1H), 1.65−1.59 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 1.54−1.38 (d, $J=9.1$ Hz, 1H) ppm。

【0314】

実施例 18. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-ブromo-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化39】

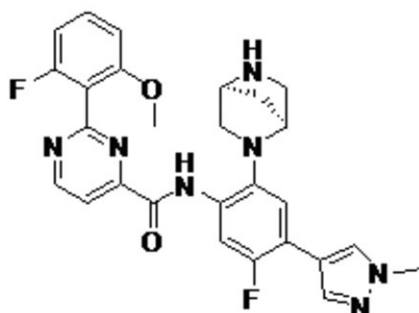


表題化合物の TFA 塩を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに 1-ブromo-2, 5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン、及び tert-ブチル (1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに tert-ブチル (1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。C₂₃H₂₁BrF₂N₅O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 516.1、実測値: 516.1。

【0315】

実施例 19. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化40】



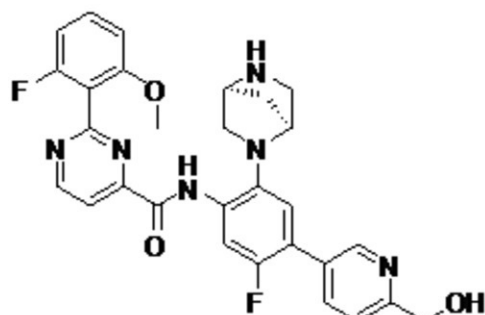
tert-ブチル (1S, 4S)-5-(5-ブromo-4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (実施例 18 から、10mg、0.016mmol)、1-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (6.8mg、0.0

3.2 mmol)、XPhosPd G2 (1.3 mg、1.6 μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性 (6.7 mg、0.032 mmol) の混合物を、1,4-ジオキサン (1 mL)、及び水 (0.1 mL) と組み合わせた。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させ、TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を、室温で10分間撹拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製し、表題化合物のTFA塩を得た。C₂₇H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 518.2、実測値: 518.3。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.58 (s, 1H), 9.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.94 (br, 2H), 8.20–8.15 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.67–7.53 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.02 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 4.41 (s, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.51 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.34–3.20 (m, 1H), 3.03 (s, 1H), 1.91 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 1.77 (d, J = 10.7 Hz, 1H) ppm。

【0316】

実施例20. N-(2-((1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化41】



表題化合物のTFA塩を、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-ピラゾールの代わりに(5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノールを出発材料として使用して、実施例19に記載される手順に従って調製した。C₂₉H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 545.2、実測値: 545.3。

【0317】

実施例21. N-(2-((1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-4-(6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

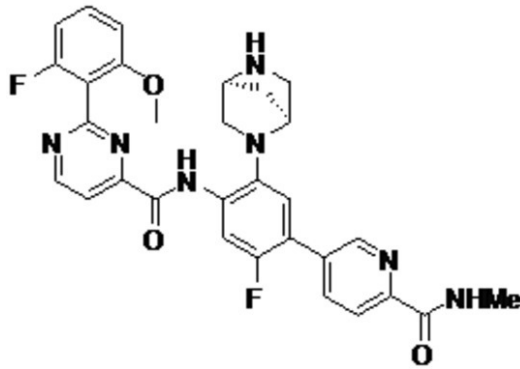
20

30

40

50

【化 4 2】



10

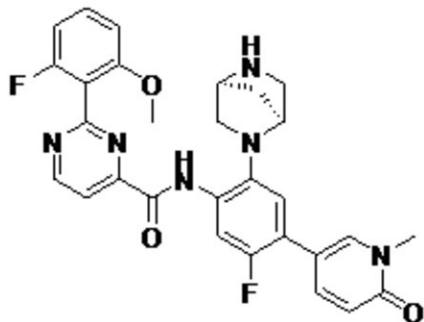
表題化合物のTFA塩を、1-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりにN-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピコリンアミドを出発材料として使用して、実施例19に記載される手順に従って調製した。 $C_{30}H_{28}F_2N_7O_3$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 572.2、実測値: 572.3。

【0318】

実施例22. N-(2-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-4-(1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【化 4 3】



30

表題化合物のTFA塩を、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-ピラゾールの代わりに1-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2(1H)-オンを出発材料として使用して、実施例19に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{27}F_2N_6O_3$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 545.2、実測値: 545.3。

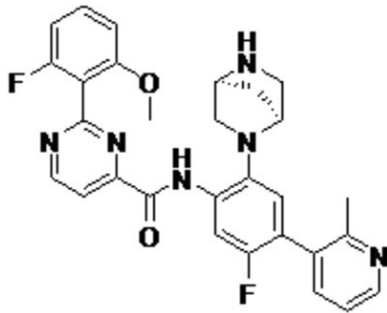
40

【0319】

実施例23. N-(2-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

50

【化 4 4】



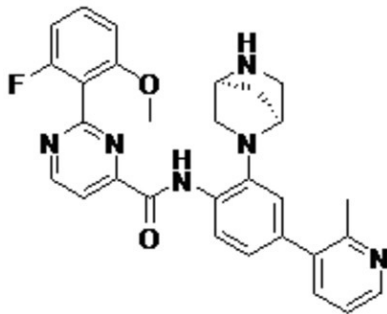
10

表題化合物の TFA 塩を、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-ピラゾールの代わりに2-メチルピリジン-3-イルボロン酸を出発材料として使用して、実施例19に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{27}F_2N_6O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=529.2、実測値:529.3。

【0320】

実施例24. N-(2-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 4 5】

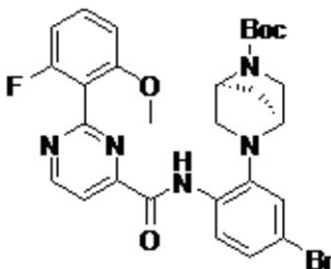


20

ステップ1. (1S,4S)-tert-ブチル5-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

30

【化 4 6】



40

この化合物を、1-ブromo-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンの代わりに4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例18に記載される手順に従って調製した。 $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=598.2、実測値:598.2。

【0321】

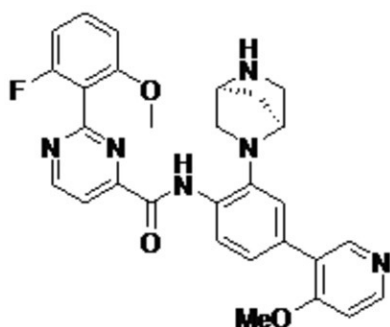
ステップ2. N-(2-((1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

tert-ブチル(1S,4S)-5-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6

50

ーメトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド) フェニル) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (10 mg、0. 017 mmol)、(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸 (4. 6 mg、0. 033 mmol)、XPhosPd G2 (1. 3 mg、1. 6 μ mol)、及びリン酸カリウム、三塩基性 (6. 7 mg、0. 032 mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (1 mL) 及び水 (0. 1 mL) と組み合わせた。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで80°Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させ、TFA (1 mL) を添加した。反応混合物を、室温で10分間攪拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0. 1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製し、表題化合物のTFA塩を得た。C₂₉H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z = 511. 2、実測値: 511. 2。¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 10. 54-10. 46 (s, 1H), 9. 33-9. 18 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 9. 06-8. 91 (s, 1H), 8. 80-8. 74 (s, 1H), 8. 67-8. 63 (dd, J=5. 2, 1. 8 Hz, 1H), 8. 20-8. 14 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 8. 14-8. 09 (d, J=8. 2 Hz, 1H), 8. 09-7. 98 (d, J=8. 1 Hz, 1H), 7. 70-7. 61 (m, 1H), 7. 61-7. 55 (td, J=8. 4, 6. 8 Hz, 1H), 7. 31-7. 27 (d, J=1. 9 Hz, 1H), 7. 21-7. 15 (dd, J=8. 2, 1. 8 Hz, 1H), 7. 12-7. 06 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 06-6. 96 (t, J=8. 8 Hz, 1H), 4. 39-4. 30 (s, 1H), 4. 28-4. 17 (s, 1H), 3. 84-3. 71 (s, 3H), 3. 62-3. 52 (m, 1H), 3. 39-3. 34 (d, J=11. 2 Hz, 1H), 3. 34-3. 28 (m, 1H), 3. 15-3. 04 (m, 1H), 2. 63-2. 58 (s, 3H), 1. 97-1. 90 (dd, J=10. 8, 2. 5 Hz, 1H), 1. 84-1. 67 (m, 1H)。【0322】

実施例25. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-4-(4-メトキシピリジン-3-イル) フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド
【化47】



表題化合物のTFA塩を、(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸の代わりに4-メトキシピリジン-3-イルボロン酸を出発材料として使用して、実施例24に記載される手順に従って調製した。C₂₉H₂₈FN₆O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z = 527. 2、実測値: 527. 2。【0323】

実施例26. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル) フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

10

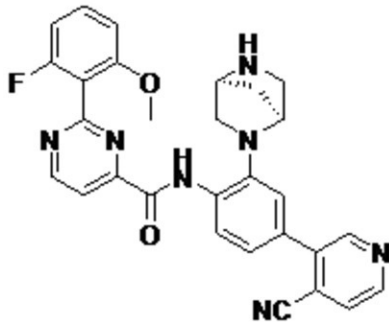
20

30

40

50

【化 4 8】



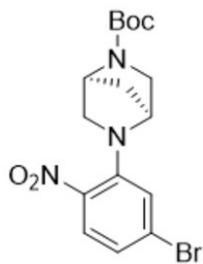
10

表題化合物の T F A 塩を、(2-メチルピリジン-3-イル) ボロン酸の代わりに 3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) イソニコチノニトリルを出発材料として使用して、実施例 2 4 に記載される(かつ以下に詳述される)手順に従って調製した。

【0 3 2 4】

ステップ 1. tert-ブチル (1 S, 4 S) - 5 - (5-ブromo-2-ニトロフェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート

【化 4 9】



20

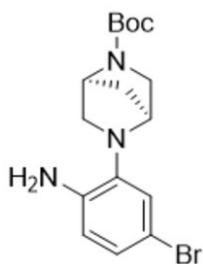
DMSO (8 mL) 中の 4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (500 mg、2.3 mmol) 及び tert-ブチル (1 S, 4 S) - 5 - (5-ブromo-2-ニトロフェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (451 mg、2.3 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (475 μ l、3.41 mmol) を添加し、反応混合物を 80 $^{\circ}$ C に 2 時間加熱した。室温に冷却した後、水を添加し、沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。それを、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₆H₂₁BrN₃O₄ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 398.1 / 400.1、実測値 398.1 / 400.1。

30

【0 3 2 5】

ステップ 2. tert-ブチル (1 S, 4 S) - 5 - (2-アミノ-5-ブromoフェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート

【化 5 0】



40

THF (5 mL)、水 (5 mL)、及びメタノール (5 mL) 中の tert-ブチル (1 S, 4 S) - 5 - (5-ブromo-2-ニトロフェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (914 mg、2.295 mmol)、鉄 (

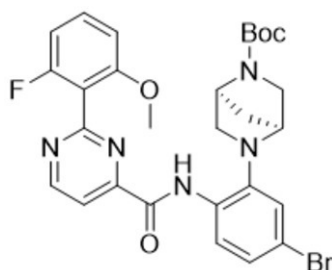
50

684 mg、12.25 mmol)、及び塩化アンモニウム(786 mg、14.70 mmol)の混合物を、60℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、それを、セライトのプラグを通じて濾過し、DCMで希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{16}H_{23}BrN_3O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 368.1/370.1$ 、実測値: $368.1/370.1$ 。

【0326】

ステップ3. tert-ブチル(1S, 4S)-5-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化51】



DMF(5 mL)中のtert-ブチル(1S, 4S)-5-(2-アミノ-5-ブromoフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(845 mg、2.294 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸(実施例1、ステップ1の生成物、570 mg、2.3 mmol)、及びDIPEA(800 µL、4.6 mmol)の溶液を、HATU(1.3 g、3.4 mmol)で処理した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで水を添加し、沈殿生成物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{28}H_{30}BrFN_5O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 598.2/600.2$ 、実測値: $598.2/600.2$ 。

【0327】

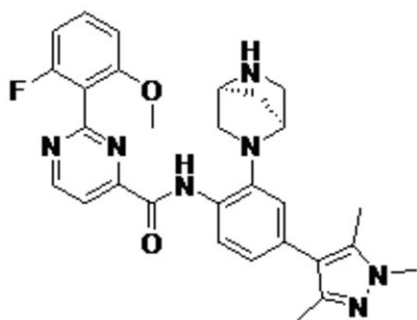
ステップ4. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

1, 4-ジオキサン(1 mL)及び水(0.1 mL)中のtert-ブチル(1S, 4S)-5-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(10 mg、0.017 mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソニコチノニトリル(9.8 mg、0.043 mmol)、Xphos Pd G2(1.3 mg、1.6 µmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性(6.7 mg、0.032 mmol)の混合物を、排気及び窒素での戻し充填によって脱気した。反応混合物を、80℃で1時間攪拌し、室温に冷却し、溶媒を、真空中で蒸発させた。TFA(1 mL)を残渣に添加し、反応混合物を、室温で10分間攪拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS(60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム)で精製した。 $C_{29}H_{25}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 522.2$ 、実測値: 522.3 。¹H NMR(600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.60-10.51(s, 1H), 9.33-9.22(d, J = 4.9 Hz, 1H), 9.08-9.00(m, 1H), 9.01-8.95(s, 1H), 8.88-8.80(d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.81-8.70(m, 1H), 8.

2.1–8.15 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.15–8.10 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.06–8.00 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (q, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.53–7.49 (s, 1H), 7.40–7.32 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.13–7.07 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.05–6.95 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.42–4.35 (s, 1H), 4.32–4.24 (s, 1H), 3.84–3.76 (s, 3H), 3.67–3.58 (d, $J=11.0$ Hz, 1H), 3.46–3.35 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 3.15–3.04 (dd, $J=11.6, 8.2$ Hz, 1H), 1.99–1.92 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 1.89–1.75 (d, $J=10.7$ Hz, 1H)。

【0328】

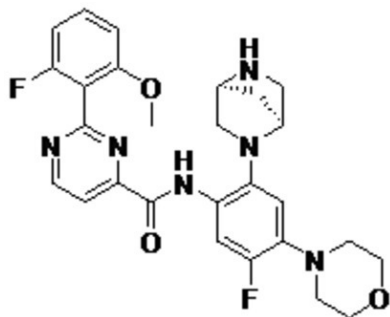
実施例 27. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド
【化52】



表題化合物のTFA塩を、(2-メチルピリジン-3-イル)ボロン酸の代わりに1, 3, 5-トリメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)-1H-ピラゾールを出発材料として使用して、実施例 24に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{31}FN_7O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 528.2、実測値: 528.2。

【0329】

実施例 28. N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロ-4-モルホリノフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド
【化53】



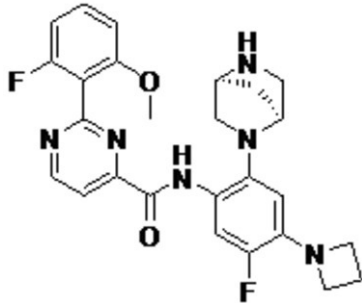
tert-ブチル(1S, 4S)-5-(5-ブロモ-4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(実施例 18から、10mg、0.016mmol)、モルホリン(1.4mg、0.016mmol)、RuPhosPd G2(1.2mg、1.6μmol)、及び炭酸セシウム(10.6mg、0.032mmol)の混合物を、1, 4-ジオキサン(1mL)と組み合わせた。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、100℃で3時間撹拌した。反応混合物

を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させ、TFA（1 mL）を添加した。反応混合物を、室温で10分間攪拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS（60 mL／分の流速で、0.1％TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製し、表題化合物のTFA塩を得た。C₂₇H₂₉F₂N₆O₃（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 523.2、実測値：523.2。

【0330】

実施例29. N-（4-（アゼチジン-1-イル）-2-（（1S, 4S）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化54】

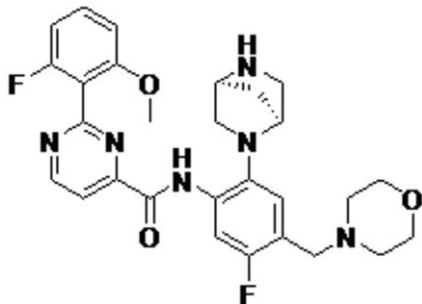


表題化合物のTFA塩を、モルホリンの代わりにアゼチジンを出発材料として使用して、実施例28に記載される手順に従って調製した。C₂₆H₂₇F₂N₆O₂（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 493.2、実測値：493.2。

【0331】

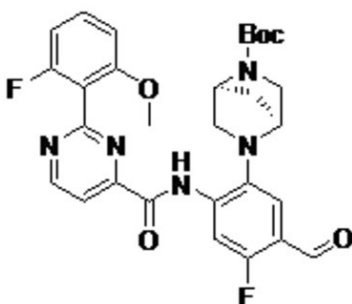
実施例30. N-（2-（（1S, 4S）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル）-5-フルオロ-4-（モルホリノメチル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化55】



ステップ1. （1S, 4S）-tert-ブチル5-（4-フルオロ-2-（2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド）-5-ホルミルフェニル）-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート

【化56】



10

20

30

40

50

デスーマーチンペルヨージナン (269 mg、0.634 mmol) を、ジクロロメタン (5 mL) 中の *tert*-ブチル (1*S*, 4*S*) - 5 - (4-フルオロ-2 - (2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド) - 5 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレート (実施例 17、300 mg、0.529 mmol)、及びピリジン (51.0 μ l、0.63 mmol) の溶液に添加した。室温で1時間攪拌した後、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を Biotage Isolera (商標) によって精製した。C₂₉H₃₀F₂N₅O₅ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 566.2、実測値 566.3。

【0332】

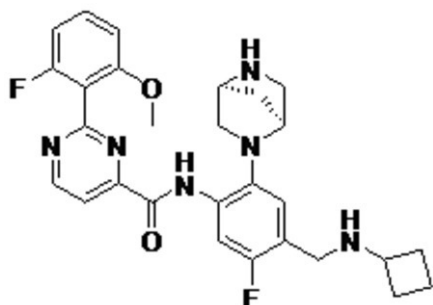
ステップ 2. N - (2 - ((1*S*, 4*S*) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 5-フルオロ-4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (7.5 mg、0.035 mmol) を、ジクロロエタン (1 mL) 中のモルホリン (1.5 mg、0.018 mmol)、酢酸 (2 μ l、0.035 mmol)、及び *tert*-ブチル (1*S*, 4*S*) - 5 - (4-フルオロ-2 - (2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド) - 5-ホルミルフェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボキシレート (10 mg、0.018 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、室温で2時間攪拌し、次いで水で処理した。水相を、酢酸エチルで抽出し、混合有機相を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗残渣を TFA (1 mL) に取り込み、反応物を室温で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を、アセトニトリルで希釈し、分取 LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製して、表題化合物の TFA 塩を得た。C₂₈H₃₁F₂N₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 537.2、実測値: 537.3。

【0333】

実施例 31. N - (2 - ((1*S*, 4*S*) - 2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 4 - ((シクロブチルアミノ) メチル) - 5-フルオロフェニル) - 2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 57】



表題化合物の TFA 塩を、モルホリンの代わりにシクロブタンアミンを出発材料として使用して、実施例 30 に記載される手順に従って調製した。C₂₈H₃₁F₂N₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 521.2、実測値: 521.2。

【0334】

実施例 32. N - (2 - ((1*R*, 4*R*) - 5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) - 5-フルオロフェニル) - 2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

10

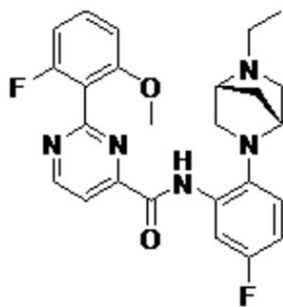
20

30

40

50

【化58】

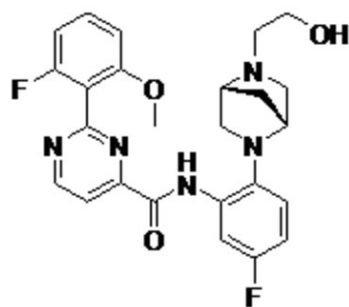


トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（10mg、0.046mmol）を、ジクロロエタン（1mL）中のアセトアルデヒド（1mg、0.023mmol）、酢酸（2μl、0.035mmol）、及びN-（2-（（1R，4R）-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド（実施例1から、10mg、0.023mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、それを、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製して、表題化合物のTFA塩を得た。 $C_{25}H_{26}F_2N_5O_2$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z=466.2、実測値：466.3。

【0335】

実施例33．N-（5-フルオロ-2-（（1R，4R）-5-（2-ヒドロキシエチル）-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化59】

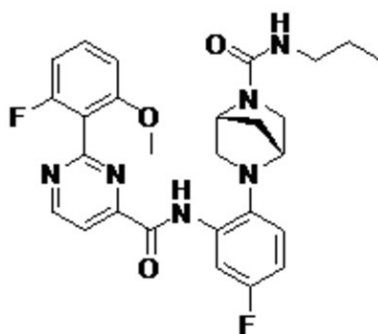


トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（10mg、0.046mmol）を、ジクロロエタン（1mL）中の2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）アセトアルデヒド（3.98mg、0.023mmol）、酢酸（2μl、0.035mmol）及びN-（2-（（1R，4R）-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド（実施例1から、10mg、0.023mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、溶媒を真空中で蒸発させ、ジオキサン（1mL）中の4MのHCl溶液を残渣に添加した。室温で1時間さらに攪拌した後、反応混合物を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製して、表題化合物のTFA塩を得た。 $C_{25}H_{26}F_2N_5O_3$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z=482.2、実測値：482.2。

【0336】

実施例34．（1R，4R）-5-（4-フルオロ-2-（2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド）フェニル）-N-プロピル-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-カルボキサミド

【化 60】



10

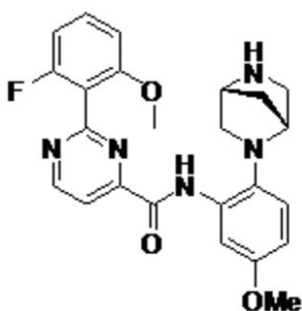
トリホスゲン（4.1mg、0.014mmol）を、THF（1mL）中のN-（2-（（1R，4R）-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド（実施例1から、6mg、0.014mmol）及びトリエチルアミン（4μl、0.027mmol）の溶液に、添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌した後、プロパン-1-アミン（1.2mg、0.021mmol）を添加し、混合物を室温でさらに30分間攪拌した。次いで、反応混合物を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1％TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製して、表題化合物のTFA塩を得た。 $C_{27}H_{29}F_2N_6O_3$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 523.2、実測値：523.3。

20

【0337】

実施例35. N-（2-（（1R，4R）-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）-5-メトキシフェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 61】



30

表題化合物のTFA塩を、1，4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに1-フルオロ-4-メトキシ-2-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。 $C_{24}H_{25}FN_5O_3$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 450.2、実測値：450.3。

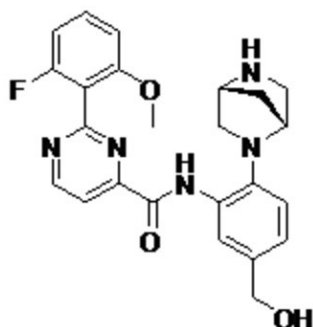
40

【0338】

実施例36. N-（2-（（1R，4R）-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）-5-（ヒドロキシメチル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

50

【化 6 2】



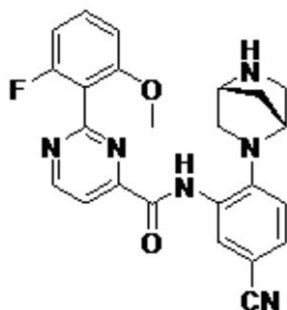
10

表題化合物の T F A 塩を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに (4-フルオロ-3-ニトロフェニル) メタノールを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。C₂₄H₂₅FN₅O₃ (M+H)⁺ について計算された L C M S : m/z = 450. 2、実測値 : 450. 3。

【0339】

実施例 37. N- (2- ((1R, 4R) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -5-シアノフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 6 3】



20

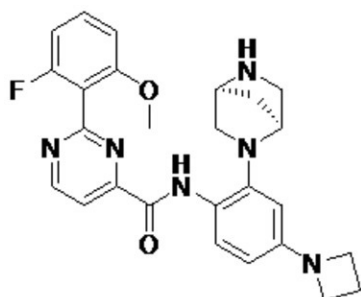
表題化合物の T F A 塩を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに 4-フルオロ-3-ニトロベンズニトリルを出発材料として使用して、実施例 1 に記載される手順に従って調製した。C₂₄H₂₂FN₆O₂ (M+H)⁺ について計算された L C M S : m/z = 445. 2、実測値 : 445. 1。

30

【0340】

実施例 38. N- (4- (アゼチジン-1-イル) -2- ((1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 6 4】



40

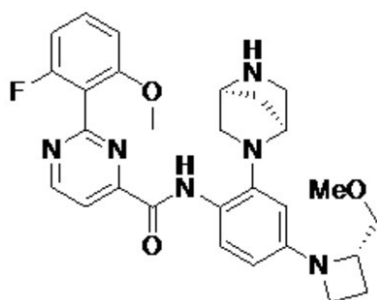
この化合物を、N- (2- ((1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) -4-ブromo-5-フルオロフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミドの代わりに N- (2- ((1S,

50

4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 4-ブロモフェニル) - 2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミドを出発材料として使用して、実施例 28 及び 29 に記載される手順に従って調製した。C₂₆H₂₈FN₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 475. 2、実測値: 475. 2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10. 17-10. 04 (s, 1H), 9. 27-9. 16 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 8. 15-8. 04 (d, J=5. 1 Hz, 1H), 7. 83-7. 71 (d, J=8. 3 Hz, 1H), 7. 59-7. 48 (td, J=8. 4, 6. 6 Hz, 1H), 7. 10-7. 02 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 02-6. 96 (t, J=8. 8 Hz, 1H), 6. 07-5. 95 (m, 2H), 3. 89-3. 83 (s, 1H), 3. 81-3. 72 (m, 7H), 3. 49-3. 44 (s, 1H), 3. 38-3. 25 (m, 1H), 3. 00-2. 89 (m, 2H), 2. 71-2. 63 (d, J=9. 7 Hz, 1H), 2. 34-2. 23 (q, J=7. 1 Hz, 2H), 1. 64-1. 57 (d, J=9. 1 Hz, 1H), 1. 52-1. 38 (d, J=9. 0 Hz, 1H) ppm。

【0341】

実施例 39. N- (2- ((1 S, 4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 4- ((S) - 2- (メトキシメチル) アゼチジン-1-イル) フェニル) - 2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド
【化 65】



この化合物を、アゼチジンの代わりに (S) - 2- (メトキシメチル) アゼチジンを出発材料として使用して、実施例 38 に記載される手順に従って調製した。C₂₈H₃₂FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 519. 2、実測値: 519. 3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10. 18-9. 96 (s, 1H), 9. 28-9. 11 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 8. 15-8. 01 (d, J=5. 0 Hz, 1H), 7. 79-7. 67 (d, J=8. 5 Hz, 1H), 7. 60-7. 37 (td, J=8. 4, 6. 8 Hz, 1H), 7. 10-7. 02 (d, J=8. 4 Hz, 1H), 7. 02-6. 91 (m, 1H), 6. 41-6. 27 (d, J=2. 4 Hz, 1H), 6. 19-6. 04 (dd, J=8. 7, 2. 4 Hz, 1H), 4. 14-4. 05 (dd, J=7. 6, 3. 6 Hz, 1H), 3. 87-3. 79 (m, 3H), 3. 79-3. 74 (s, 3H), 3. 67-3. 58 (dd, J=10. 3, 6. 7 Hz, 1H), 3. 58-3. 46 (m, 3H), 3. 40-3. 27 (m, 4H), 3. 04-2. 90 (m, 2H), 2. 74-2. 60 (dd, J=9. 7, 2. 2 Hz, 1H), 2. 32-2. 21 (m, 1H), 2. 17-2. 05 (dq, J=10. 8, 8. 3 Hz, 1H), 1. 68-1. 57 (d, J=9. 1 Hz, 1H), 1. 56-1. 47 (m, 1H) ppm。

【0342】

実施例 40. N- (2- ((1 S, 4 S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 4- (3-シアノピリジン-4-イル) - 3-フルオロフェニル) - 2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

10

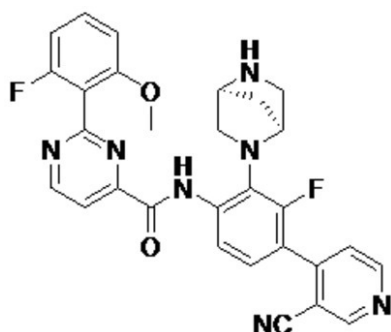
20

30

40

50

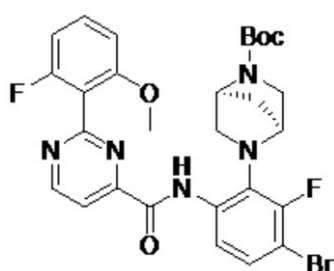
【化 6 6】



10

ステップ 1. (1S, 4S) - tert-ブチル 5 - (3-ブromo-2-フルオロ-6-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート

【化 6 7】



20

この化合物を、1-ブromo-2, 5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンの代わりに1-ブromo-2, 3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例 18 に記載される手順に従って調製した。C₂₈H₂₉BrF₂N₅O₄ (M+H)⁺について計算された LCMS: m/z = 616. 1、実測値: 616. 1。

【0343】

ステップ 2. N - (2 - ((1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル) - 4 - (3-シアノピリジン-4-イル) - 3-フルオロフェニル) - 2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

30

tert-ブチル (1S, 4S) - 5 - (3-ブromo-2-フルオロ-6-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル) - 2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-カルボキシレート (10mg、0. 016mmol)、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) ニコチノニトリル (10mg、0. 043mmol)、Xphos Pd G2 (1. 3mg、1. 6μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性 (6. 7mg、0. 032mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (1ml) 及び水 (0. 1ml) と組み合わせた。反応混合物を、真空下で脱気し、窒素で戻し充填し、次いで 80℃ で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を濃縮し、TFA (1ml) を添加した。反応混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで CH₃CN 及び水で希釈し、分取 LCMS (60ml/分の流速で、0. 1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。C₂₉H₂₄F₂N₇O₂ (M+H)⁺について計算された LCMS: m/z = 540. 2、実測値: 540. 1。¹H NMR (500MHz, DMSO-d₆) δ 10. 94-10. 84 (s, 1H), 9. 37-9. 27 (d, J=5. 0Hz, 1H), 9. 20-9. 11 (s, 1H), 9. 07-8. 99 (br, 1H), 8. 98-8. 94 (d, J=5. 2Hz, 1H), 8. 81-8. 72 (br, 1H), 8. 44-8. 37 (d, J=8. 6Hz, 1H), 8. 27-8. 16 (d, J=5. 0Hz, 1H), 7. 79-7. 75 (d, J=5. 2Hz, 1H), 7. 62-7. 56 (td, J=8. 5, 6. 9Hz, 1H), 7. 56-7. 51 (t, J=8. 1

40

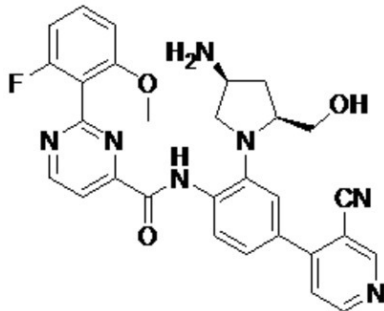
50

H z, 1 H), 7.12–7.06 (d, J=8.5 Hz, 1 H), 7.05–6.97 (m, 1 H), 4.46–4.34 (m, 1 H), 4.15–4.08 (s, 1 H), 3.82–3.74 (s, 3 H), 3.62–3.54 (d, J=10.7 Hz, 1 H), 3.49–3.41 (m, 1 H), 3.41–3.33 (n, 1 H), 3.17–3.07 (m, 1 H), 1.95–1.88 (d, J=10.6 Hz, 1 H), 1.68–1.58 (m, 1 H) ppm.

【0344】

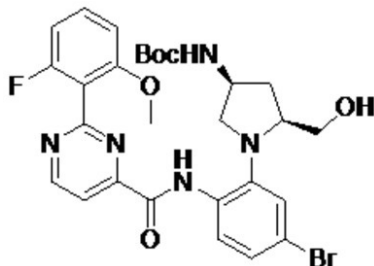
実施例 41. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-シアノピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化68】



ステップ1. tert-ブチル(3S, 5S)-1-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【化69】



この化合物を、(1S, 4S)-tert-ブチル2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりにtert-ブチル(3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメートを出発材料として使用して、実施例 22 及び 1 に記載される手順に従って調製した。C₂₈H₃₂BrFN₅O₅ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=616.2、実測値:616.2。

【0345】

ステップ2. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-シアノピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

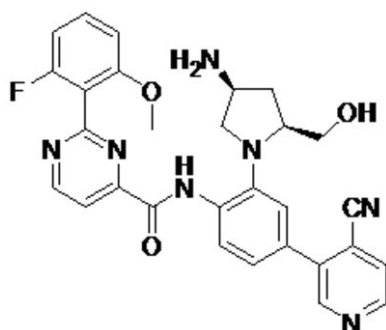
tert-ブチル((3S, 5S)-1-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(10mg、0.016mmol)、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチノニトリル(9.8mg、0.043mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg、1.6μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性(6.7mg、0.032mmol)の混合物を、1, 4-ジオキサン(1ml)及び水(0.1ml)と組み合わせた。反応混合物を、真空下で脱気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を濃縮し、TFA(1ml)を添加した。反応混合物を室温で

10分間攪拌し、次いで CH_3CN 及び水で希釈し、分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{FN}_7\text{O}_3$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）について計算されたLCMS： $m/z=540.2$ 、実測値：540.1。 ^1H NMR（600MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 10.69–10.61（s，1H），9.32–9.25（d， $J=5.0\text{Hz}$ ，1H），9.14–9.04（s，1H），8.94–8.86（d， $J=5.3\text{Hz}$ ，1H），8.35–8.28（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），8.22–8.13（d， $J=5.0\text{Hz}$ ，1H），7.97–7.85（d， $J=5.5\text{Hz}$ ，2H），7.81–7.75（d， $J=5.4\text{Hz}$ ，1H），7.73–7.68（d， $J=2.1\text{Hz}$ ，1H），7.60–7.53（td， $J=8.4$ ，6.8Hz，1H），7.53–7.47（dd， $J=8.4$ ，2.0Hz，1H），7.11–7.05（d， $J=8.5\text{Hz}$ ，1H），7.04–6.96（t， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），3.89–3.81（m，1H），3.79–3.76（s，3H），3.76–3.68（m，1H），3.44–3.29（m，3H），3.27–3.22（dd， $J=11.1$ ，2.6Hz，1H），2.43–2.33（m，1H），1.90–1.80（m，1H）ppm。

【0346】

実施例42．N-（2-（（2S，4S）-4-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル）-4-（4-シアノピリジン-3-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化70】

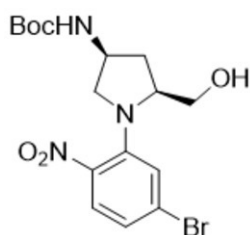


この化合物（遊離塩基及びTFA塩）を、4-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）ニコチノニトリルの代わりに3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）イソニコチノニトリルを出発材料として使用して、実施例41に記載される（かつ以下に詳述される）手順に従って調製した。

【0347】

ステップ1．tert-ブチル（（3S，5S）-1-（5-ブromo-2-ニトロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート

【化71】



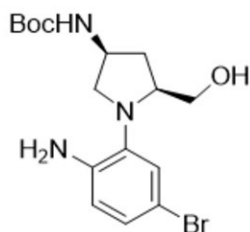
DMSO（8mL）中の4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン（532mg、2.42mmol）及びtert-ブチル（（3S，5S）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート（523mg、2.42mmol）の溶液を、トリエチルアミン（506μL、3.63mmol）で処理し、反応混合物を80℃に2時

間加熱した。室温に冷却した後、水を添加し、沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。それを、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{12}H_{15}BrN_3O_5$ ($M+H-C_4H_8$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 360.0/362.0$ 、実測値 $360.0/362.0$ 。

【0348】

ステップ2. tert-ブチル((3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化72】



10

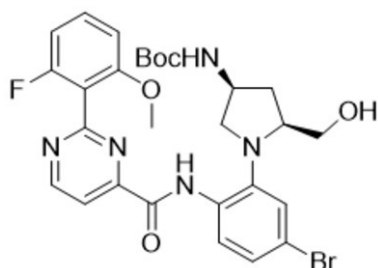
THF (5 mL)、水 (5 mL)、及びメタノール (5 mL) 中のtert-ブチル((3S, 5S)-1-(5-ブロモ-2-ニトロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (1 g、2.45 mmol)、鉄 (684 mg、12.25 mmol)、及び塩化アンモニウム (786 mg、14.70 mmol) の混合物を、60℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、それを、セライトのプラグを通じて濾過し、DCMで希釈した。有機相を、分離し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 386.1/388.1$ 、実測値: $386.1/388.1$ 。

20

【0349】

ステップ3. tert-ブチル((3S, 5S)-1-(5-ブロモ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化73】



30

HATU (1196 mg、3.15 mmol) を、DMF (5 mL) 中のtert-ブチル((3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-ブロモフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (810 mg、2.097 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (実施例1、ステップ1の生成物、520 mg、2.097 mmol) 及びDIPEA (732 μL、4.19 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、水を添加し、沈殿生成物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{28}H_{32}BrFN_5O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 616.2/618.2$ 、実測値: $616.2/618.2$ 。

40

【0350】

ステップ4. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピ

50

ロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

tert-ブチル((3S, 5S)-1-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート(10mg、0.016mmol)、3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)イソニコチノニトリル(9.8mg、0.043mmol)、Xphos Pd G2(1.3mg、1.6μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性(6.7mg、0.032mmol)の混合物を、1, 4-ジオキサン(1mL)及び水(0.1mL)と組み合わせ、反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させ、TFA(1mL)を添加した。反応混合物を、室温で10分間撹拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMSで精製した。C₂₉H₂₇FN₇O₃(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=540.2、実測値:540.1。分取LCMS(60mL/分の流量で0.1%NH₄OHを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させるXBridge C18カラム)。遊離塩基:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ9.33-9.25(d, J=5.0Hz, 1H), 8.98-8.93(s, 1H), 8.84-8.78(d, J=5.0Hz, 1H), 8.46-8.39(d, J=8.4Hz, 1H), 8.22-8.18(d, J=5.0Hz, 1H), 8.00-7.92(dd, J=5.1, 0.7Hz, 1H), 7.67-7.64(m, 1H), 7.59-7.52(td, J=8.4, 6.8Hz, 1H), 7.48-7.43(dd, J=8.3, 2.1Hz, 1H), 7.11-7.04(d, J=8.5Hz, 1H), 7.03-6.90(t, J=8.8Hz, 1H), 3.85-3.73(s, 3H), 3.68-3.56(m, 1H), 3.39-3.29(m, 3H), 3.28-3.22(d, J=4.8Hz, 1H), 3.06-2.97(d, J=5.4Hz, 1H), 2.31-2.18(dt, J=12.6, 7.5Hz, 1H), 1.40-1.29(dt, J=12.7, 6.2Hz, 1H) ppm。分取LCMS(60mL/分の流量で0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム)。TFA塩:¹H NMR(500MHz, DMSO-d₆) δ10.66-10.59(s, 1H), 9.31-9.24(d, J=5.0Hz, 1H), 9.03-8.94(d, J=0.8Hz, 1H), 8.88-8.78(d, J=5.0Hz, 1H), 8.34-8.24(d, J=8.4Hz, 1H), 8.24-8.17(d, J=5.0Hz, 1H), 8.04-7.95(dd, J=5.1, 0.8Hz, 1H), 7.92-7.82(br, J=5.5Hz, 2H), 7.73-7.65(d, J=2.0Hz, 1H), 7.61-7.54(td, J=8.5, 6.9Hz, 1H), 7.50-7.45(d, J=8.4, 2.0Hz, 1H), 7.11-7.05(d, J=8.5Hz, 1H), 7.05-6.98(t, J=8.8Hz, 1H), 3.89-3.82(m, 1H), 3.81-3.77(s, 3H), 3.76-3.69(m, 1H), 3.42-3.21(m, 4H), 2.43-2.31(m, 1H), 1.90-1.77(dt, J=13.2, 5.3Hz, 1H) ppm。

【0351】

実施例43. N-(2-(2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

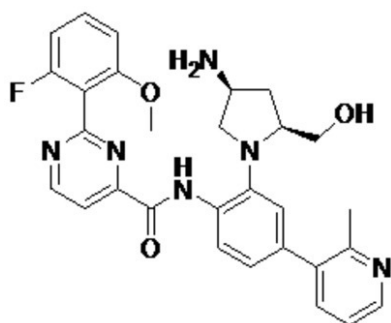
20

30

40

50

【化 7 4】



10

この化合物を、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）ニコチノニトリルの代わりに（2-メチルピリジン-3-イル）ボロン酸を出発材料として使用して、実施例 41 に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{30}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺ について計算された LCMS: $m/z = 529.2$ 、実測値: 529.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.69–10.55 (s, 1H), 9.33–9.17 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.72–8.62 (dd, *J* = 5.4, 1.7 Hz, 1H), 8.31–8.20 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.23–8.15 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.14–8.05 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05–7.86 (br, *J* = 5.4 Hz, 2H), 7.75–7.64 (dd, *J* = 7.7, 5.4 Hz, 1H), 7.62–7.52 (td, *J* = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.47–7.41 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31–7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.11–7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.05–6.95 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 3.87–3.76 (m, 4H), 3.76–3.66 (m, 1H), 3.42–3.20 (m, 4H), 2.65–2.57 (s, 3H), 2.43–2.32 (dt, *J* = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 1.91–1.65 (dt, *J* = 13.3, 5.5 Hz, 1H) ppm。

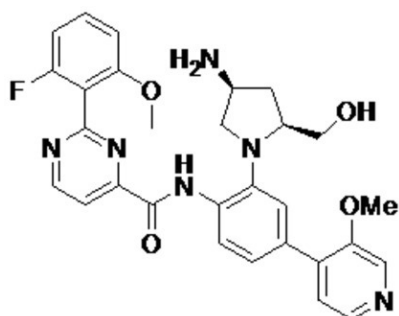
20

【0352】

実施例 44. N-（2-（（2S，4S）-4-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル）-4-（3-メトキシピリジン-4-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

30

【化 7 5】



40

この化合物を、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）ニコチノニトリルの代わりに（3-メトキシピリジン-4-イル）ボロン酸を出発材料として使用して、実施例 41 に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{30}FN_6O_4$ ($M+H$)⁺ について計算された LCMS: $m/z = 545.2$ 、実測値: 545.3。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.66–10.59 (s, 1H), 9.30–9.25 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.55–8.48 (s, 1H), 8.39–8.33 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.28–8.21 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 8.21–8.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.92–7.81 (br, 2H), 7.63–7.59 (m, 1H), 7.59–7.55 (m, 1H), 7.5

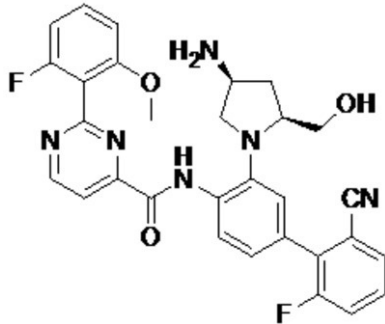
50

5.751 (m, 1H), 7.48–7.44 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.14–7.11 (s, 1H), 7.09–7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 7.01–6.96 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 3.99–3.90 (s, 3H), 3.83–3.73 (m, 4H), 3.73–3.67 (m, 1H), 3.40–3.19 (m, 4H), 2.44–2.35 (m, 1H), 1.88–1.79 (dt, $J=13.3, 5.2$ Hz, 1H) ppm.

【0353】

実施例45. N-(3-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2'-シアノ-6'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化76】

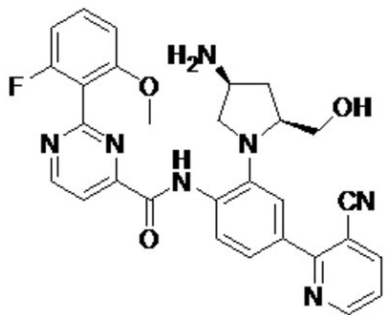


この化合物を、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチノニトリルの代わりに3-フルオロ-2-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例41に記載される手順に従って調製した。C₃₀H₂₇F₂N₆O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 557.2、実測値: 557.1。

【0354】

実施例46. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-シアノピリジン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化77】



ステップ1. tert-ブチル(3S, 5S)-1-(2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート

10

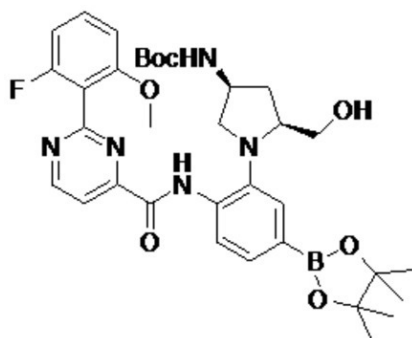
20

30

40

50

【化 78】



10

1, 4-ジオキサン (10 ml) を、ジクロロメタン (1 : 1) (66.2 mg、0.081 mmol) 及び tert-ブチル ((3S, 5S)-1-(5-ブromo-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (500 mg、0.811 mmol) と錯体化した、4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']ビ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル] (412 mg、1.6 mmol)、酢酸カリウム (159 mg、1.6 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) の混合物に添加した。反応混合物を、真空下で脱気し、窒素で戻し充填し、100℃で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、室温に冷却し、セライトのプラグを通じて濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。粗材料を、Biotage Isoleraによって精製し、黄色固体 (300 mg、56%) を得た。C₃₄H₄₄BFN₅O₇ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 664.3、実測値: 664.3。

20

【0355】

ステップ2. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-シアノピリジン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド
tert-ブチル ((3S, 5S)-1-(2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (10 mg、0.015 mmol)、2-ブromonitro (5.52 mg、0.030 mmol)、Xphos Pd G2 (1.3 mg、1.6 μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性 (6.7 mg、0.032 mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (1 ml) 及び水 (0.1 ml) と組み合わせた。反応混合物を、真空下で脱気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を濃縮し、TFA (1 ml) を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₂₉H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 540.2、実測値: 540.1。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.71-10.58 (s, 1H), 9.35-9.21 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.97-8.91 (dd, J = 4.8, 1.7 Hz, 1H), 8.49-8.40 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 8.39-8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26-8.16 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96-7.82 (m, 3H), 7.75-7.70 (dd, J = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.66-7.60 (dd, J = 7.9, 4.9 Hz, 1H), 7.60-7.52 (td, J = 8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.11-7.05 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.04-6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.87-3.76 (m, 4H), 3.75-3.69 (m, 1H), 3.46-3.15 (m, 4H), 2.44-2.33 (m, 1H), 1.91-1.

30

40

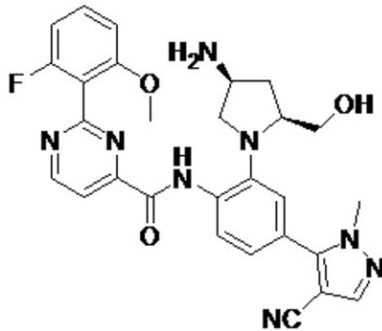
50

7.6 (m, 1H) ppm.

【0356】

実施例47. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化79】



10

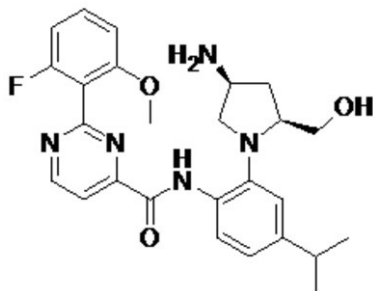
この化合物を、2-ブロモニコチノニトリルの代わりに5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルを出発材料として使用して、実施例46に記載される手順に従って調製した。C₂₈H₂₈FN₈O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS : m/z = 543.2、実測値 : 543.2。

20

【0357】

実施例48. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-イソプロピルフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

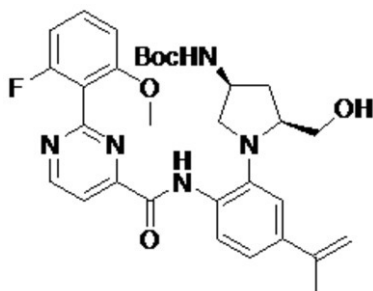
【化80】



30

ステップ1. tert-ブチル(3S, 5S)-1-(2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(プロパー-1-エン-2-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【化81】



40

この化合物を、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)ニコチノニトリルの代わりに4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパ

50

－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロランを出発材料として使用して、実施例４１に記載される手順に従って調製した。 $C_{31}H_{37}FN_5O_5$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=578.3$ 、実測値：578.3。

【０３５８】

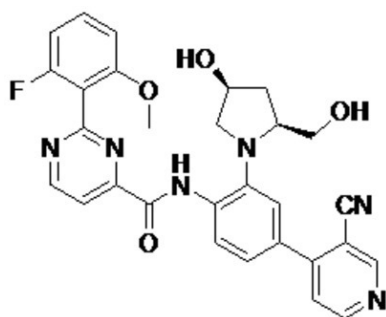
ステップ２． N －（２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－アミノ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）－４－イソプロピルフェニル）－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）ピリミジン－４－カルボキサミド

パラジウム炭素（１０ｗ％、１８．４２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を、メタノール（６ｍｌ）中のtert-ブチル（（３Ｓ，５Ｓ）－１－（２－（２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）ピリミジン－４－カルボキサミド）－５－（プロパー１－エン－２－イル）フェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（１００ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。反応混合物を、水素雰囲気下、室温で５時間撹拌した。触媒を濾過し、溶媒を濃縮し、TFA（１ｍｌ）を添加した。反応混合物を室温で１０分間撹拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS（６０ｍｌ／分の流速で、０．１％TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $C_{26}H_{31}FN_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=480.2$ 、実測値：480.2。¹H NMR（５００MHz，DMSO-d₆） δ 10.50－10.37（s，１H），9.33－9.20（d，J=5.0Hz，１H），8.18－8.07（d，J=5.0Hz，１H），8.07－8.02（d，J=8.3Hz，１H），7.88－7.73（br，J=5.7Hz，２H），7.61－7.47（td，J=8.4，6.8Hz，１H），7.27－7.18（s，１H），7.14－7.03（dd，J=8.4，1.9Hz，２H），7.03－6.94（t，J=8.8Hz，１H），3.81－3.73（s，３H），3.75－3.66（m，１H），3.33－3.12（m，４H），2.95－2.81（p，J=6.9Hz，１H），2.45－2.33（m，１H），1.87－1.67（dt，J=13.2，5.0Hz，１H），1.24－1.17（d，J=6.9Hz，６H）ppm。

【０３５９】

実施例４９． N －（４－（３－シアノピリジン－４－イル）－２－（（２Ｓ，４Ｓ）－４－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）フェニル）－２－（２－フルオロ－６－メトキシフェニル）ピリミジン－４－カルボキサミド

【化８２】



この化合物を、tert-ブチル（３Ｓ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－イルカルバメートの代わりに（３Ｓ，５Ｓ）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－オールを使用して、実施例４１に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{26}FN_6O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=541.2$ 、実測値：541.2。

【０３６０】

中間体１．３－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）イソニコチノニトリル

10

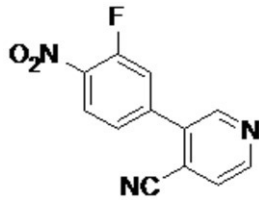
20

30

40

50

【化 8 3】

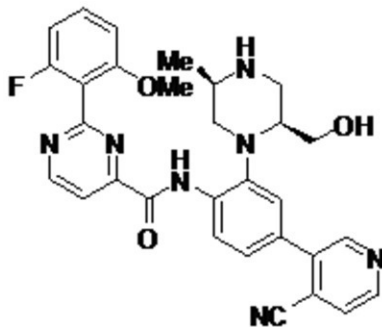


3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)イソニコチノニトリル(1g、4.34mmol)、4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン(637mg、2.90mmol)、XPhos Pd G2(228mg、0.29mmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性(1.23g、5.79mmol)の混合物を、ジオキサン(88mL)及び水(8.8mL)と組み合わせた。反応混合物を真空下で脱気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で16時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、セライトを通じて濾過し、酢酸エチルで洗浄し、続いて、真空下で濃縮した。次いで、残渣を、Biotage Isoleraにより精製して、褐色固体として3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリルを得た(550mg、78%収率)。C₁₂H₇FN₃O₂(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=244.0、実測値244.0。

【0361】

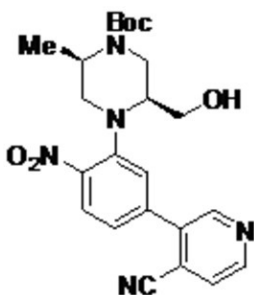
実施例50. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((2S,5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 8 4】



ステップ1. (2R,5S)-tert-ブチル4-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-ニトロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化 8 5】



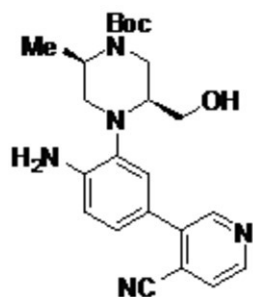
DMSO(724μL)中の3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル(中間体1、52.8mg、0.22mmol)及び(2R,5S)-tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(50mg、0.22mmol、Chessari, G. et al. J. Med. Chem. 2015, 58, 6574-6588に記載される手順の適応によって調製される)の

溶液を、トリエチルアミン（45.4 μ L、0.33 mmol）で処理し、反応混合物を、100℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を、 CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_5$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺について計算されたLCMS： m/z = 454.2、実測値454.2。

【0362】

ステップ2. (2R, 5S) -tert-ブチル4-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【化86】



THF（2mL）、水（2mL）及びメタノール（2mL）中の(2R, 5S) -tert-ブチル4-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-ニトロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（98mg、0.22 mmol）、鉄（60mg、1.08 mmol）、及び塩化アンモニウム（69mg、1.30 mmol）の混合物を、60℃で1時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を、セライトのプラグを通じて濾過し、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_3$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺について計算されたLCMS： m/z = 424.2、実測値：424.2。

【0363】

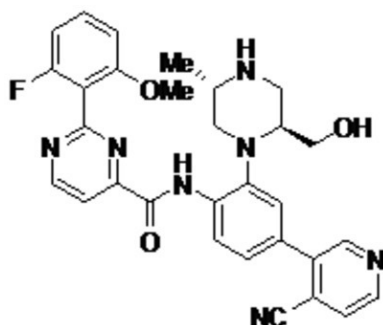
ステップ3. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((2S, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

HATU（124mg、0.326 mmol）を、DMF（510 μ L）中(2R, 5S) -tert-ブチル4-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート（92mg、0.22 mmol）、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸（54mg、0.22 mmol）、及びのDIPEA（76 μ L、0.43 mmol）の溶液に添加した。反応混合物を、60℃で30分間撹拌し、次いで水で処理した。沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。次いで、それをTFAに再溶解させ、溶液を60℃で10分間撹拌した。冷却後、溶媒を真空下で濃縮し、粗残渣をTHF（1mL）、MeOH（1mL）、及び NH_4OH 水溶液（1mL）に溶解させた。反応混合物を、密封容器中で60℃で30分間撹拌した。混合物を冷却し、溶媒を真空下で濃縮し、得られた残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS（60mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_3$ （ $\text{M}+\text{H}$ ）⁺： m/z = 554.2、実測値554.3。

【0364】

実施例51. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((2S, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 8 7】



10

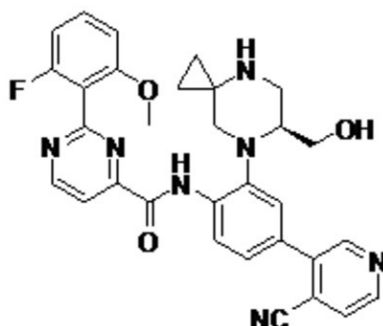
この化合物を、(2R, 5S) -tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに (2S, 5S) -tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートを出発材料として使用して、実施例 50 に記載される手順に従って調製した。C₃₀H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺について計算された LCMS: m/z = 554.2、実測値: 554.1。

【0365】

実施例 52. (S) -N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(6-(ヒドロキシメチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【化 8 8】



30

この化合物を、(2R, 5S) -tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに (S) -tert-ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-4-カルボキシレートを出発材料として使用して、実施例 50 に記載される手順に従って調製した。C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺について計算された LCMS: m/z = 566.2、実測値: 566.2。

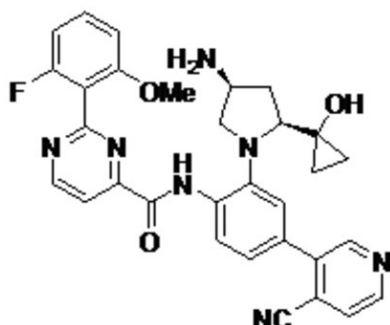
【0366】

実施例 53. N-(2-((2S, 4S) -4-アミノ-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

40

50

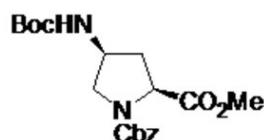
【化 89】



10

ステップ 1. (2S, 4S) - 1-ベンジル 2-メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート

【化 90】



0℃でCH₂Cl₂ (6.4 mL) 中の (2S, 4S) - メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-2-カルボキシレート (250 mg、1.02 mmol)、及び DIPEA (536 μL、3.07 mmol) の溶液を、クロロギ酸ベンジル (175 μL、1.23 mmol) で処理し、反応混合物を、1時間攪拌したままにした。反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液で処理し、CH₂Cl₂ で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。C₁₉H₂₇N₂O₆ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 379.2、実測値 379.1。

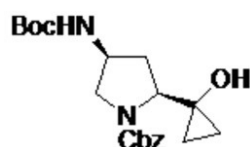
20

【0367】

ステップ 2. (2S, 4S) - ベンジル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-(1-ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン-1-カルボキシレート

30

【化 91】



0℃でTHF (755 μL) 中の (2S, 4S) - 1-ベンジル 2-メチル 4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-1, 2-ジカルボキシレート (100 mg、0.26 mmol) 及びチタンイソプロポキシド (16 μL、0.053 mmol) の溶液を、臭化エチルマグネシウム (THF 中 1 M、1.06 mL、1.06 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液で処理し、EtOAc で希釈した。分離した有機相を、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。C₂₀H₂₉N₂O₅ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 377.2、実測値 377.1。

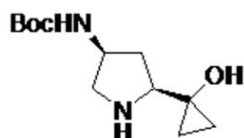
40

【0368】

ステップ 3. tert-ブチル (3S, 5S) - 5-(1-ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン-3-イルカルバメート

50

【化 9 2】



Parr 反応容器に、(2S, 4S) - ベンジル 4 - (tert - ブトキシカルボニル アミノ) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (99 mg、0.26 mmol)、Pd/C (10% 湿潤、デグサ型、28 mg)、続いて MeOH (10.5 mL) を充填した。反応混合物を、排気し、窒素ガスで 3 回戻し充填し、続いて、別の排気サイクルを行い、次いで水素ガスで 25 psi に加圧した。反応容器を、一晚撹拌した。次いで、反応混合物をセライト上で濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。C₁₂H₂₃N₂O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS : m/z = 243.2、実測値 243.3。

【0369】

ステップ 4. tert - ブチル (3S, 5S) - 1 - (5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - ニトロフェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン - 3 - イルカルバメート

【化 9 3】



DMSO (880 μL) 中の 3 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロフェニル) イソニコチノ ニトリル (中間体 1、64 mg、0.26 mmol) 及び tert - ブチル (3S, 5S) - 5 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン - 3 - イルカルバメート (64 mg、0.26 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (55 μL、0.40 mmol) で処理し、反応混合物を、100℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を、CH₂Cl₂で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。C₂₄H₂₈N₅O₅ (M+H)⁺ について計算された LCMS : m/z = 466.2、実測値 466.3。

【0370】

ステップ 5. tert - ブチル (3S, 5S) - 1 - (2 - アミノ - 5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 5 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン - 3 - イルカルバメート

【化 9 4】



10

20

30

40

50

THF (2 mL)、水 (2 mL)、及びメタノール (2 mL) 中の *tert*-ブチル (3 S, 5 S) - 5 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン-3-イルカルバメート (123 mg、0.26 mmol)、鉄 (74 mg、1.32 mmol)、及び塩化アンモニウム (85 mg、1.58 mmol) の混合物を、60°Cで1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、セライトのプラグを通じて濾過し、CH₂Cl₂で希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を、真空中で濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₂₄H₃₀N₅O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 436.1、実測値: 436.2。

【0371】

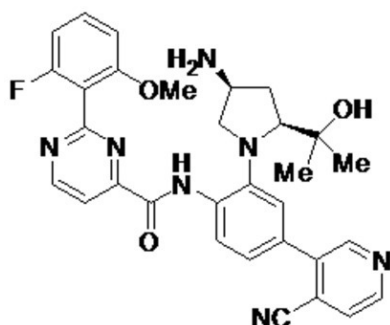
ステップ6. N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4-アミノ-2 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン-1-イル) - 4 - (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

HATU (151 mg、0.40 mmol) を、DMF (620 µL) 中の *tert*-ブチル (3 S, 5 S) - 1 - (2-アミノ-5 - (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 5 - (1-ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン-3-イルカルバメート (115 mg、0.26 mmol)、2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボン酸 (65 mg、0.26 mmol)、及びDIPEA (92 µL、0.53 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、60°Cで30分間攪拌し、次いで水で処理した。沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。それをTFAに再溶解させ、溶液を60°Cで10分間攪拌した。冷却後、溶媒を濃縮し、次いで粗生成物を、CH₃CNで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₃₁H₂₉FN₇O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 566.2、実測値: 566.3。

【0372】

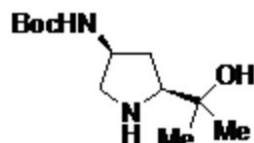
実施例54. N - (2 - ((2 S, 4 S) - 4-アミノ-2 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-1-イル) - 4 - (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 2 - (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化95】



ステップ1. *tert*-ブチル (3 S, 5 S) - 5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イルカルバメート

【化96】



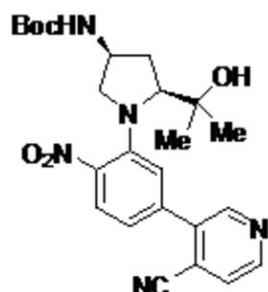
0°CでのTHF (4.1 mL) 中の (2 S, 4 S) - メチル 4 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-2-カルボキシレート (100 mg、0.41 mmol) の溶液を、臭化メチルマグネシウム (THF中の3 M、546 µL、1.64 mmol)

)で処理し、反応混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液で処理し、 EtOAc で希釈した。分離した有機相を、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $\text{C}_{12}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ について計算された $\text{LCMS:m/z}=245.2$ 、実測値 245.2 。

【0373】

ステップ2. *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 1 - (5 - (4-シアノピリジン-3-イル) - 2-ニトロフェニル) - 5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イルカルバメート

【化97】

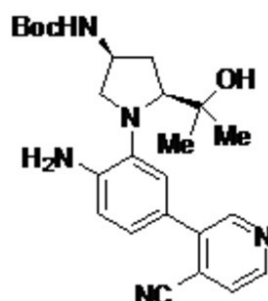


DMSO ($680\ \mu\text{L}$) 中の3 - (3-フルオロ-4-ニトロフェニル) イソニコチノニトリル (中間体1、 50mg 、 0.20mmol) 及び *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イルカルバメート (50mg 、 0.20mmol) の溶液を、トリエチルアミン ($43\ \mu\text{L}$ 、 0.31mmol) で処理し、反応混合物を、 100°C に16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_5$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ について計算された $\text{LCMS:m/z}=468.2$ 、実測値 468.1 。

【0374】

ステップ3. *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 1 - (2-アミノ-5 - (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イルカルバメート

【化98】



THF (2mL)、水 (2mL)、及びメタノール (2mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 1 - (5 - (4-シアノピリジン-3-イル) - 2-ニトロフェニル) - 5 - (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) ピロリジン-3-イルカルバメート (96mg 、 0.20mmol)、鉄 (57mg 、 1.03mmol)、及び塩化アンモニウム (66mg 、 1.23mmol) の混合物を、 60°C で1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物をセライトのプラグを通じて濾過し、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $\text{C}_{24}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ について計算された $\text{LCMS:m/z}=438.2$ 、実測値： 438.1 。

【0375】

ステップ4. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

HATU (117 mg、0.31 mmol) を、DMF (480 μ L) 中の tert-ブチル (3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-3-イルカルバメート (90 mg、0.21 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (51 mg、0.21 mmol)、及び DIPEA (72 μ L、0.41 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、60°C で30分間攪拌し、次いで水で処理した。沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体を TFA に溶解させ、得られた溶液を60°C で10分間攪拌した。溶液を、冷却し、濃縮し、粗生成物を、CH₃CN で希釈し、分取 LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。C₃₁H₃₁FN₇O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 568.2、実測値: 568.3

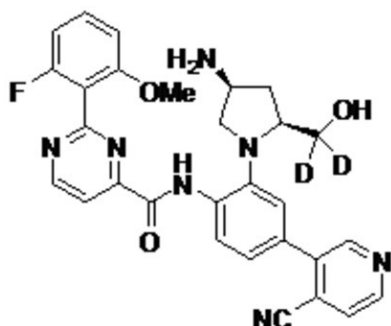
10

【0376】

実施例55. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d2)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

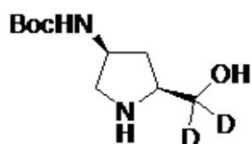
【化99】



30

ステップ1. tert-ブチル (3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル-d2)ピロリジン-3-イルカルバメート

【化100】



0°CでのTHF (4.1 mL) 中の (2S, 4S)-メチル4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン-2-カルボキシレート (100 mg、0.41 mmol) の溶液を、重水素化アルミニウムリチウム (17 mg、0.41 mmol) で処理し、反応混合物を、1時間攪拌し、次いで室温に温め、さらに30分間攪拌した。反応混合物を、Et₂O、水、及び15% LiOH水溶液で希釈した。分離した有機相を、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。C₁₀H₁₉D₂N₂O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 219.2、実測値 219.1。

40

【0377】

ステップ2. tert-ブチル (3S, 5S)-1-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-ニトロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル-d2)ピロリジン-3-イルカルバメート

50

【化101】



10

DMSO (1.36 mL) 中の 3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル) イソニコチノニトリル (中間体 1、99 mg、0.41 mmol) 及び tert-ブチル (3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル-d2) ピロリジン-3-イルカルバメート (89 mg、0.41 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (85 µL、0.61 mmol) で処理し、反応混合物を 100 °C に 16 時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物を、CH₂Cl₂ で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。C₂₂H₂₄D₂N₅O₅ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 442.2、実測値 442.1。

【0378】

ステップ 3. tert-ブチル (3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル) フェニル)-5-(ヒドロキシビウス重水素メチル (hydroxybiusdeuteromethyl)) ピロリジン-3-イルカルバメート

20

【化102】



30

THF (2 mL)、水 (2 mL)、及びメタノール (2 mL) 中の tert-ブチル (3S, 5S)-1-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-ニトロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル-d2) ピロリジン-3-イルカルバメート (180 mg、2.04 mmol)、鉄 (114 mg、1.03 mmol)、及び塩化アンモニウム (131 mg、2.45 mmol) の混合物を、60 °C で 1 時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、セライトのプラグを通じて濾過し、CH₂Cl₂ で希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₂₂H₂₆D₂N₅O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 412.2、実測値: 412.2。

40

【0379】

ステップ 4. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d2) ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル) フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

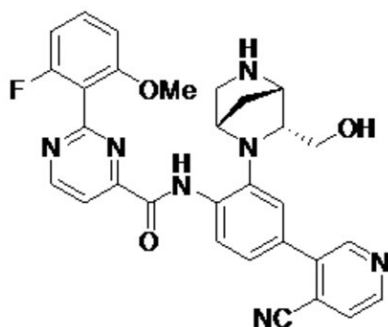
HATU (233 mg、0.61 mmol) を、DMF (956 µL) 中の tert-ブチル (3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル) フェニル)-5-(ヒドロキシメチル-d2) ピロリジン-3-イルカルバメート (168 mg、0.41 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボン酸 (101 mg、0.41 mmol)、及び DIPEA (143 µL、0.8

50

2 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、60℃で30分間攪拌し、次いで水で処理した。沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。次いで、固体をTFAに溶解させ、溶液を60℃で10分間攪拌した。冷却後、溶液を濃縮し、粗残渣をTHF (1 mL)、MeOH (1 mL)、及びNH₄OH水溶液 (1 mL) に溶解させた。混合物を、密封容器中で60℃で30分間攪拌した。混合物を、冷却し、真空中で濃縮し、粗生成物を、CH₃CNで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₂₉H₂₅D₂FN₇O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS : m/z = 542. 2、実測値 : 542. 4。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10. 64 (s, 1H), 9. 28 (d, J = 5. 0 Hz, 1H), 8. 97 (s, 1H), 8. 82 (d, J = 5. 0 Hz, 1H), 8. 29 (d, J = 8. 4 Hz, 1H), 8. 18 (d, J = 5. 0 Hz, 1H), 7. 99 (d, J = 5. 0 Hz, 1H), 7. 96 – 7. 84 (m, 3H), 7. 67 (s, 1H), 7. 56 (td, J = 8. 4, 6. 8 Hz, 1H), 7. 47 (dd, J = 8. 4, 2. 0 Hz, 1H), 7. 06 (d, J = 8. 5 Hz, 1H), 7. 00 (t, J = 8. 8 Hz, 1H), 4. 96 (s, 1H), 3. 83 (dd, J = 8. 6, 5. 3 Hz, 1H), 3. 78 (s, 3H), 3. 74 – 3. 65 (m, 1H), 3. 38 – 3. 35 (m, 1H), 3. 32 – 3. 29 (m, 1H), 2. 38 (dt, J = 13. 2, 7. 8 Hz, 1H), 1. 84 (dt, J = 13. 3, 5. 4 Hz, 1H) ppm。【0380】

実施例56. N – (4 – (4 –シアノピリジン – 3 – イル) – 2 – ((1S, 3R, 4S) – 3 – (ヒドロキシメチル) – 2, 5 – ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 2 – イル) フェニル) – 2 – (2 – フルオロ – 6 – メトキシフェニル) ピリミジン – 4 – カルボキサミド

【化103】



この化合物を、(1S, 4S, 6R) – tert – ブチル 6 – (ヒドロキシメチル) – 2, 5 – ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 2 – カルボキシレート (Balog, A. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2004, 14, 6107 – 6111 に記載される手順の適応によって調製される) を出発材料として、(2R, 5S) – tert – ブチル 5 – (ヒドロキシメチル) – 2 – メチルピペラジン – 1 – カルボキシレートの代わりに使用して、実施例50に記載される手順に従って調製した。C₃₀H₂₇FN₇O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS : m/z = 552. 2、実測値 : 552. 2。【0381】

実施例57. N – (4 – (4 –シアノピリジン – 3 – イル) – 2 – ((1S, 4S) – 1 – (ヒドロキシメチル) – 2, 5 – ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン – 2 – イル) フェニル) – 2 – (2 – フルオロ – 6 – メトキシフェニル) ピリミジン – 4 – カルボキサミド

10

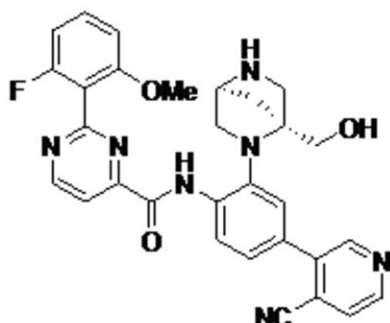
20

30

40

50

【化104】



10

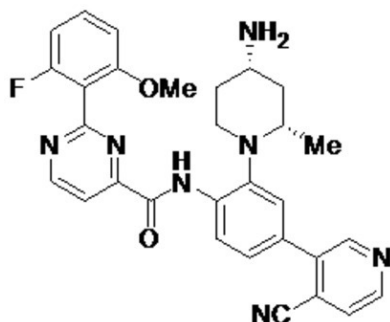
この化合物を、(1S, 4S)-tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (Ivon, Y. et al. *Synthesis* 2015, 47, 1123-1130に記載される手順の適応によって調製される) 出発材料として(2R, 5S)-tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに使用して、実施例50に記載される手順に従って調製した。 $C_{30}H_{27}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 552.2$ 、実測値: 552.3。

【0382】

実施例58. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

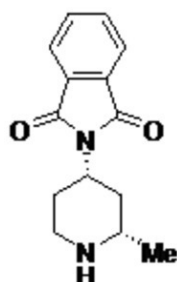
【化105】



30

ステップ1. 2-((2S, 4S)-2-メチルピペリジン-4-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

【化106】



40

THF (1.7 mL) 中の(2S, 4R)-tert-ブチル4-ヒドロキシ-2-メチルピペリジン-1-カルボキシレート (75 mg、0.35 mmol)、フタルイミド (62 mg、0.43 mmol)、及びトリフェニルホスフィン (111 mg、0.43 mmol) の溶液を、DIAD (83 μ L、0.43 mmol) で処理し、混合物を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を、MeOH及びEtOAcで希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を濃縮した。次いで、粗生成物を、HCl (

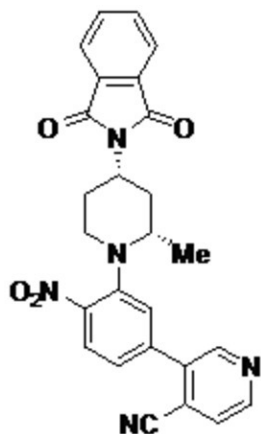
50

ジオキサン中の4 M、1 mL) で処理し、室温で1時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、粗生成物を精製を伴わずに次の反応で使用了。C₁₄H₁₇N₂O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 245.1、実測値245.1。

【0383】

ステップ2. 3-(3-((2S, 4S)-4-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル

【化107】



10

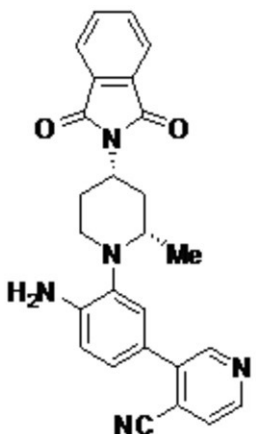
20

DMSO (1.2 mL) 中の3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル (中間体1、85 mg、0.35 mmol) 及び2-((2S, 4S)-2-メチルピペリジン-4-イル)イソインドリン-1, 3-ジオン (85 mg、0.35 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (73 µL、0.52 mmol) で処理し、反応混合物を100℃に16時間加熱した。室温に冷却した後、反応混合物をCH₂Cl₂で希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用了。C₂₆H₂₂N₅O₄ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 468.2、実測値468.1。

【0384】

ステップ3. 3-(4-アミノ-3-((2S, 4S)-4-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)イソニコチノニトリル

【化108】



40

THF (2 mL)、水 (2 mL)、及びメタノール (2 mL) 中の3-(3-((2S, 4S)-4-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル (163 mg、0.35 mmol)、鉄 (97 mg、1.70 mmol)、及び塩化アンモニウム (112 mg、2.10 mmol) の混合物を、60℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、セ

50

ライトのプラグを通じて濾過し、 CH_2Cl_2 で希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗淨し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使した。 $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_5\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 438.2$ 、実測値： 438.1 。

【0385】

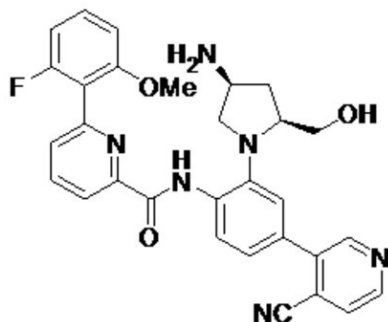
ステップ4. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

HATU (99 mg, 0.26 mmol) を、DMF (400 μL) 中の3-(4-アミノ-3-((2S, 4S)-4-(1, 3-ジオキソイソインドリン-2-イル)-2-メチルピペリジン-1-イル)フェニル)イソニコチノニトリル (76 mg, 0.17 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (43 mg, 0.17 mmol)、及びDIPEA (61 μL , 0.35 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、60℃で30分間攪拌し、次いで水で処理した。沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗淨し、空気乾燥させた。次いで、固体を、EtOH (2 mL) に溶解させ、ヒドラジン水和物 (水溶液 50~60%、1 mL) で処理した。溶液を、60℃で16時間攪拌し、冷却し、濃縮した。次いで、残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。 $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{FN}_7\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 538.2$ 、実測値： 538.4 。

【0386】

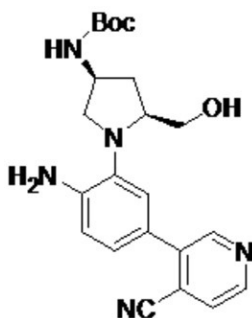
実施例59. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピコリンアミド

【化109】



ステップ1. tert-ブチル (3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【化110】



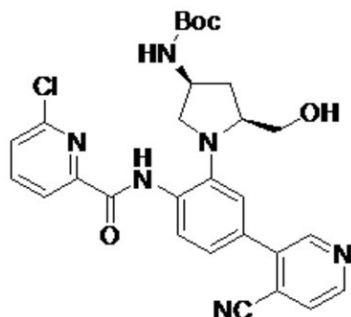
この化合物を、(2R, 5S)-tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに、tert-ブチル (3S, 5S)-

5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメートを出発材料として使用して、実施例50、ステップ2に記載される手順に従って調製した。 $C_{22}H_{28}N_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=410.2$ 、実測値：410.1。

【0387】

ステップ2. tert-ブチル(3S, 5S)-1-(2-(6-クロロピコリンアミド)-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【化111】



10

HATU (320 mg、0.843 mmol) を、DMF (1 mL) 中の tert-ブチル((3S, 5S)-1-(2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (230 mg、0.562 mmol)、6-クロロピコリン酸 (88 mg、0.562 mmol)、及び DIPEA (0.196 mL、1.123 mmol) の溶液に添加した。室温で30分間攪拌した後、水 (3 mL) を添加した。所望の生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、一晚乾燥させた。 $C_{28}H_{30}ClN_6O_4$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=549.2$ 、実測値：549.2。

20

【0388】

ステップ3. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピコリンアミド

p-ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の tert-ブチル(3S, 5S)-1-(2-(6-クロロピコリンアミド)-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート (20 mg、0.036 mmol)、(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸 (6.20 mg、0.036 mmol)、リン酸カリウム、三塩基性 (15.49 mg、0.073 mmol)、XPhos Pd G2 (3.03 mg、3.65 μ mol) の混合物を、70℃で2時間攪拌した。混合物を、真空下で濃縮し、DCM (1 mL) 及び TFA (1 mL) に溶解させた。結果として生じた混合物を、室温で15分間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮し、残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。 $C_{30}H_{28}FN_6O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=539.2$ 、実測値：539.1。

30

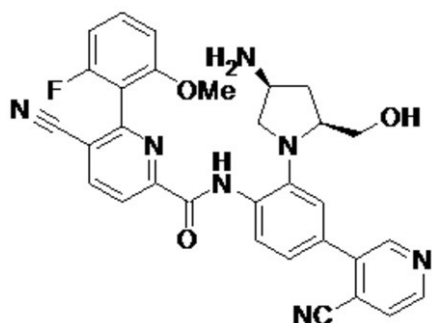
40

【0389】

実施例60. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-シアノ-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピコリンアミド

50

【化 1 1 2】



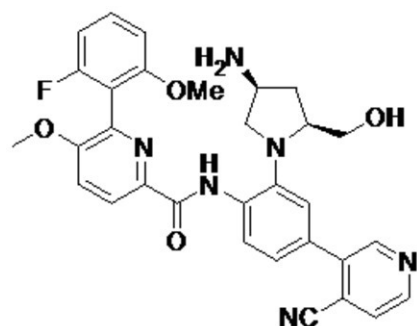
10

この化合物を、6-クロロピコリン酸の代わりに6-クロロ-5-シアノピコリン酸を出発材料として使用して、実施例59に記載される手順に従って調製した。 $C_{31}H_{27}FN_7O_3$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 564.2、実測値: 564.2。

【0390】

実施例61. N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-6-(2-fluoro-6-methoxyphenyl)-5-methylpicolinamide

【化 1 1 3】



20

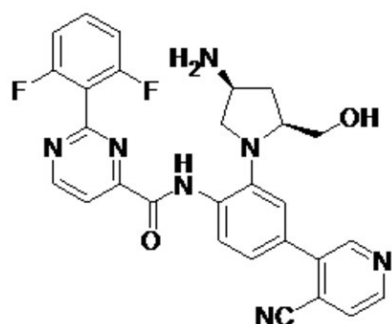
この化合物を、6-クロロピコリン酸の代わりに6-クロロ-5-メトキシピコリン酸を出発材料として使用して、実施例59に記載される手順に従って調製した。 $C_{31}H_{30}FN_6O_4$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 569.2、実測値: 569.2。

30

【0391】

実施例62. N-(2-((2S,4S)-4-amino-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)-4-(4-cyanopyridin-3-yl)phenyl)-2-(2,6-difluorophenyl)pyrimidin-4-carboxamide

【化 1 1 4】

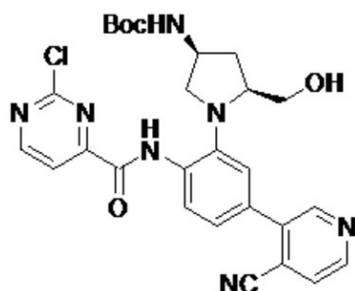


40

ステップ1. tert-ブチル (3S,5S)-1-(2-(2-クロロピリミジン-4

50

【化 1 1 5】



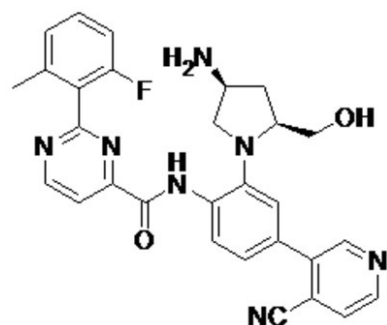
【 0 3 9 2 】

p-ジオキサン (1 mL) 及び水 (0.2 mL) 中の tert-ブチル (3 S, 5 S) -1- (2- (2-クロロピリミジン-4-カルボキサミド) -5- (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) -5- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イルカルバメート (20 mg、0.036 mmol)、(2, 6-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (5.75 mg、0.036 mmol)、リン酸カリウム、三塩基性 (15.46 mg、0.073 mmol)、XPhos Pd G2 (3.02 mg、3.64 μmol) の混合物を、70℃で2時間攪拌した。混合物を、真空下で濃縮し、DCM (1 mL) 及びTFA (1 mL) に溶解させた。結果として生じた混合物を室温で15分間攪拌し、次いで溶媒を濃縮した。残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流量で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₂₈H₂₄F₂N₇O₂ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 528.2、実測値: 528.4。

【 0 3 9 3 】

実施例 63. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 1 6】

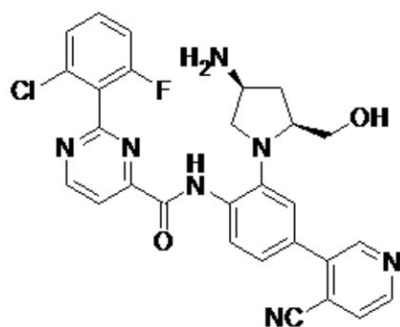


この化合物を、(2, 6-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに (2-フルオロ-6-メチルフェニル) ボロン酸を出発材料として使用して、実施例 62 に記載される手順に従って調製した。C₂₉H₂₇FN₇O₂ (M+H)⁺ について計算された L C M S : m/z = 524. 2、実測値 : 524. 1。

【0394】

実施例64. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化117】



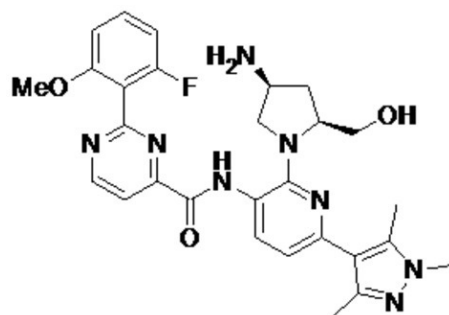
10

この化合物を、(2, 6-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに(2-クロロ-6-フルオロフェニル) ボロン酸を出発材料として使用して、実施例62に記載される手順に従って調製した。 $C_{28}H_{24}ClFN_7O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 544. 2、実測値: 544. 2。

【0395】

実施例65. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-6-(1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリジン-3-イル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

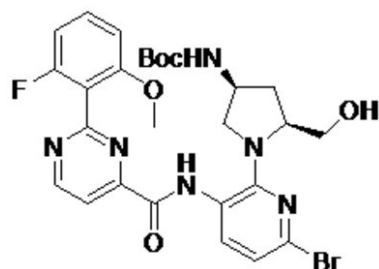
【化118】



30

ステップ1. tert-ブチル(3S, 5S)-1-(6-ブロモ-3-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)ピリジン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イルカルバメート

【化119】



40

この化合物を、4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンの代わりに6-ブロモ-2-クロロ-3-ニトロピリジンを出発材料として使用して、実施例41及び1に記載される手順に従って調製した。 $C_{27}H_{31}BrFN_6O_5$ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 617. 2、実測値: 617. 2。

50

【0396】

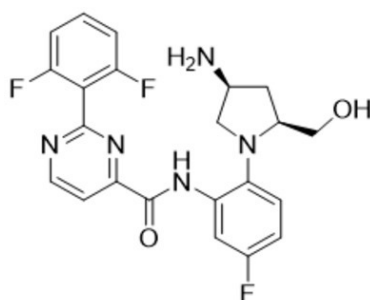
ステップ2. N- (2- ((2S, 4S) -4-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -6- (1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリジン-3-イル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

tert-ブチル ((3S, 5S) -1- (6-ブromo-3- (2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド) ピリジン-2-イル) -5- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート (35mg、0.057mmol)、1, 3, 5-トリメチル-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 (0.020g、0.085mmol)、Xphos Pd G2 (13mg、16μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性 (67mg、0.32mmol) の混合物を、1, 4-ジオキサン (1mL) 及び水 (0.1mL) と組み合わせた。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を、真空下で濃縮し、TFA (1mL) を添加した。反応混合物を、室温で10分間撹拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS (60mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₂₈H₃₂FN₈O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS: m/z = 547.3、実測値: 547.3。

【0397】

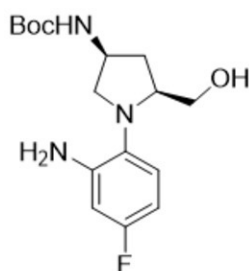
実施例66. N- (2- ((2S, 4S) -4-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -5-フルオロフェニル) -2- (2, 6-ジフルオロフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化120】



ステップ1. tert-ブチル ((3S, 5S) -1- (2-アミノ-4-フルオロフェニル) -5- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート

【化121】



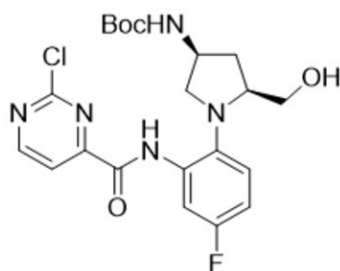
DMSO (5mL) 中の1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼン (250mg、1.57mmol) 及びtert-ブチル ((3S, 5S) -5- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート (340mg、1.57mmol) の溶液を、ヒューニッヒ塩基 (274μL、1.57mmol) で処理し、反応混合物を90℃に1時間加熱した。反応混合物を水で処理し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、

THF／水／MeOH（9 mL）の1：1：1混合物に溶解させ、鉄（351 mg、6.29 mmol）及び塩化アンモニウム（504 mg、9.43 mmol）で処理した。反応混合物を、60℃に1時間加熱し、次いで酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を、水及び飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、Biotage Isolera（商標）（ヘキサン中30～100%酢酸エチル）により精製して、黄色固体として所望の生成物を得た（226 mg、46%）。 $C_{16}H_{25}FN_3O_3$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=326.2$ 、実測値：326.2。

【0398】

ステップ2. tert-ブチル（（3S, 5S）-1-（2-（2-クロロピリミジン-4-カルボキサミド）-4-フルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート

【化122】



DMF（1834 μ l）中の2-クロロピリミジン-4-カルボン酸（87 mg、0.550 mmol）、HATU（230 mg、0.605 mmol）、及びtert-ブチル（（3S, 5S）-1-（2-アミノ-4-フルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート（179 mg、0.550 mmol）を、ヒューニツヒ塩基（192 μ l、1.100 mmol）で処理し、反応混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで水で処理し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をBiotage Isolera（商標）（ヘキサン中25～100%酢酸エチル）により精製して、所望の生成物を得た（107 mg、42%）。 $C_{21}H_{26}ClFN_5O_4$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=466.2$ 、実測値：466.2。

【0399】

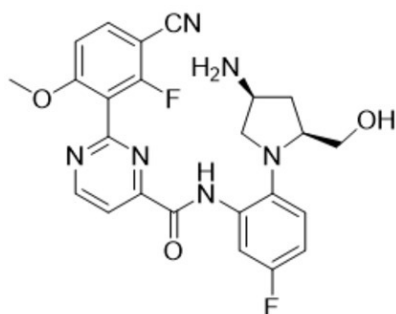
ステップ3. N-（2-（（2S, 4S）-4-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（2, 6-ジフルオロフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

（2, 6-ジフルオロフェニル）ボロン酸（15 mg、0.097 mmol）、XPhos Pd G2（5.07 mg、6.44 μ mol）、リン酸カリウム（27.5 mg、0.129 mmol）、及びtert-ブチル（（3S, 5S）-1-（2-（2-クロロピリミジン-4-カルボキサミド）-4-フルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート（30 mg、0.064 mmol）の混合物に、1, 4-ジオキサン（530 μ l）及び水（100 μ l）を添加し、フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで90℃で一晩攪拌した。反応をDCM／水で希釈し、相を分離した。有機相を濃縮し、残渣を、TFA（1 mL）に溶解させ、室温で30分間静置し、次いでMeOHで希釈し、分取LCMS（60 mL／分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $C_{22}H_{21}F_3N_5O_2$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=444.2$ 、実測値：444.2。

【0400】

実施例67. N-（2-（（2S, 4S）-4-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（3-シアノ-2-フルオロ-6

ーメトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド
【化123】



10

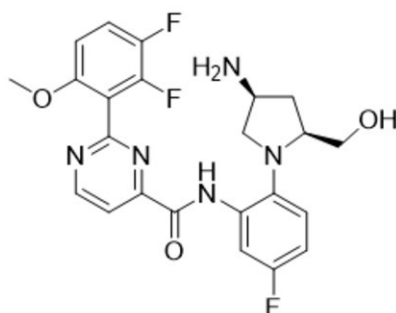
この化合物を、(2,6-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに2-フルオロ-4-メトキシ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンゾニトリルを使用して、実施例66、ステップ3に類似した様式で調製した。 $C_{24}H_{23}F_2N_6O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z=481$ 。2、実測値: 481.2。

【0401】

実施例68. N-(2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【化124】



30

この化合物を、(2,6-ジフルオロフェニル) ボロン酸の代わりに(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル) ボロン酸を使用して、実施例66、ステップ3に類似した様式で調製した。 $C_{23}H_{23}F_3N_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z=474$ 。2、実測値: 474.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.69 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.21 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J=3.0$ Hz, 1H), 7.81 (s, 2H), 7.60 (q, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J=8.9, 5.8$ Hz, 1H), 7.13-6.96 (m, 2H), 5.19 (s, 1H), 3.75 (s, 4H), 3.56 (dd, $J=8.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.26-3.17 (m, 4H), 2.46-2.35 (m, 1H), 1.77 (dt, $J=13.6-4.1$ Hz, 1H) ppm。

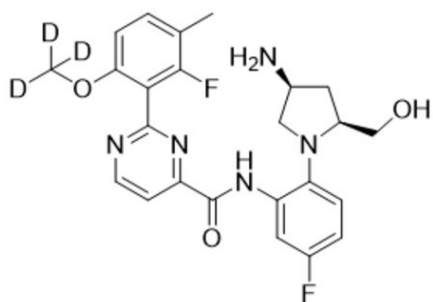
40

【0402】

実施例69. N-(2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)-3-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

50

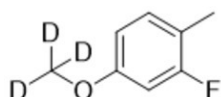
【化 1 2 5】



10

ステップ 1. 2-フルオロ-4-(メトキシ-d₃)-1-メチルベンゼン

【化 1 2 6】



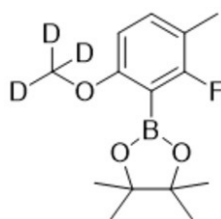
DMF (26.4 ml) 中の 3-フルオロ-4-メチルフェノール (1.0 g、7.93 mmol) の溶液を、炭酸カリウム (1.644 g、11.89 mmol) 及びヨードメタン-d₃ (0.592 ml、9.51 mmol) で処理し、反応混合物を、80℃に 1 時間加熱した。反応混合物を、水で処理し、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₈H₇D₃FO (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 144.2、実測値: 144.2。

20

【0 4 0 3】

ステップ 2. 2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)-3-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 1 2 7】



30

-78℃での THF (34.9 ml) 中の 2-フルオロ-4-(メトキシ-d₃)-1-メチルベンゼン (1.0 g、6.98 mmol) 及び HMPA (1.823 ml、10.48 mmol) の溶液を、n-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、3.35 ml、8.38 mmol) で滴下処理し、反応混合物を、この温度で 1 時間攪拌した。次いで、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (2.166 ml、10.48 mmol) を添加し、反応混合物を、-78℃で 10 分間攪拌し、次いで冷却浴を除去することによって室温に温めた。反応を、1 N HCl 水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。

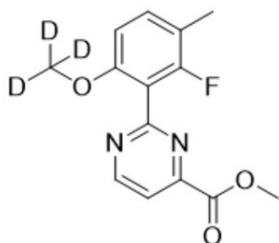
40

【0 4 0 4】

ステップ 3. メチル 2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)-3-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸

50

【化 1 2 8】

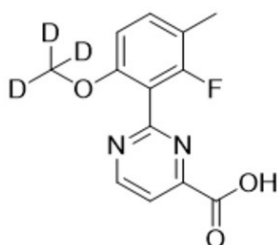


水（1333 μ l）及び1，4-ジオキサン（12 mL）中の2-（2-フルオロ-6-（メトキシ-d₃）-3-メチルフェニル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（1.56 g、5.79 mmol）及びヒューニツヒ塩基（1 mL、5.79 mmol）の溶液を、メチル2-クロロピリミジン-4-カルボキシレート（500 mg、2.90 mmol）及び（（t-Bu）₃P）₂Pd（74.0 mg、0.145 mmol）で処理した。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、80℃で一晩攪拌した。次いで、反応混合物を、DCMで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、Biotage Isolera（商標）（ヘキサン中0～100%酢酸エチル）によって精製して、所望の中間体を得た。C₁₄H₁₁D₃FN₂O₃（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 280.2、実測値：280.2。

【0405】

ステップ4. 2-（2-フルオロ-6-（メトキシ-d₃）-3-メチルフェニル）ピリミジン-4-カルボン酸

【化 1 2 9】



前のステップの生成物を、THF／水（4 mL）の1：1混合物に溶解した。水酸化リチウム（238 mg、5.79 mmol）を添加し、反応混合物を、60℃に1時間加熱し、次いで1N HClでpH1に酸性化させ、酢酸エチルで抽出した。有機相を、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₃H₉D₃FN₂O₃（M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 266.2、実測値266.2。

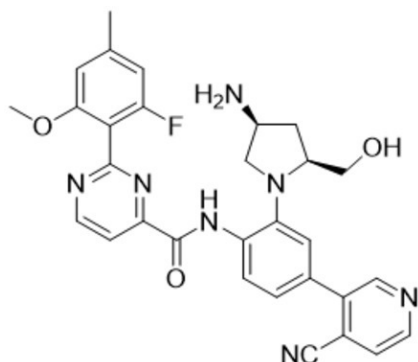
【0406】

ステップ5. N-（2-（（2S，4S）-4-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル）-5-フルオロフェニル）-2-（2-フルオロ-6-（メトキシ-d₃）-3-メチルフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

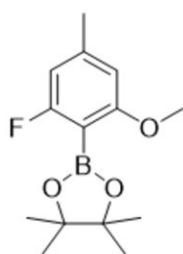
DMF（461 μ l）中の2-（2-フルオロ-6-（メトキシ-d₃）-3-メチルフェニル）ピリミジン-4-カルボン酸（12.27 mg、0.046 mmol）、HATU（21.03 mg、0.055 mmol）、及びtert-ブチル（（3S，5S）-1-（2-アミノ-4-フルオロフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート（実施例66、ステップ2、15 mg、0.046 mmol）の溶液を、ヒューニツヒ塩基（16.10 μ l、0.092 mmol）で処理し、反応混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を

、TFA（1 mL）中に溶解させ、室温で30分間保持し、次いでMeOHで希釈し、分取LCMS（60 mL／分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $C_{24}H_{23}D_3F_2N_5O_3$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z = 473.2、実測値：473.2。
【0407】

実施例70. N-（2-（（2S, 4S）-4-アミノ-2-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-イル）-4-（4-シアノピリジン-3-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド
【化130】

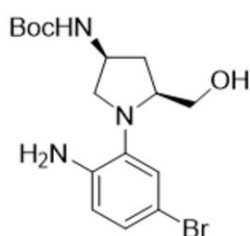


ステップ1. 2-（2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル）-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン
【化131】



この化合物を、3-フルオロ-4-メチルフェノールの代わりに3-フルオロ-5-メチルフェノールを使用して、実施例69、ステップ1～2に類似した様式で調製した。
【0408】

ステップ2. tert-ブチル（（3S, 5S）-1-（2-アミノ-5-ブロモフェニル）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート
【化132】



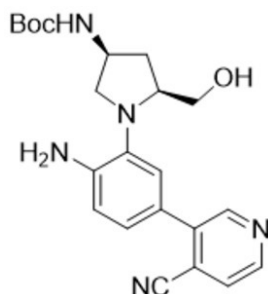
DMF（15.15 mL）中の4-ブロモ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン（1.0 g、4.55 mmol）及びtert-ブチル（（3S, 5S）-5-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-3-イル）カルバメート（0.983 g、4.55 mmol）の溶液を、ヒューニツヒ塩基（1.588 mL、9.09 mmol）で処理し、反応混合物を、80℃に1時間加熱した。反応混合物を水／酢酸エチル中に注ぎ、相を分離し、有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、THF／MeOH／水（15 mL）の1：1：1混合物に溶解させ、鉄（1.015 g、18.1

8 mmol) 及び塩化アンモニウム (1.46 g、27.3 mmol) で処理した。反応混合物を、60℃に一晩加熱し、次いで酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物 (1.61 g、92%) を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{16}H_{25}BrN_3O_3$ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 386.0 / 388.0、実測値: 386.0 / 388.0。

【0409】

ステップ3. tert-ブチル ((3S, 5S) - 1 - (2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート

【化133】

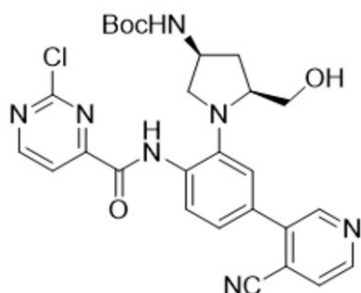


tert-ブチル ((3S, 5S) - 1 - (2-アミノ-5-ブロモフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート (200 mg、0.518 mmol)、XPhos Pd G2 (20.37 mg、0.026 mmol)、3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) イソニコチノニトリル (155 mg、0.673 mmol)、及びリン酸カリウム (220 mg、1.035 mmol) の混合物に、1,4-ジオキサン (1438 μl) 及び水 (288 μl) を添加し、反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで90℃で1時間撹拌した。混合物を、酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣を、Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中30~100%酢酸エチル、次いで酢酸エチル中5~20%メタノール) により精製して、褐色固体として所望の生成物を得た (175 mg、83%)。 $C_{22}H_{28}N_5O_3$ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 410.2、実測値: 410.2

【0410】

ステップ4. tert-ブチル ((3S, 5S) - 1 - (2-(2-クロロピリミジン-4-カルボキサミド) - 5 - (4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート

【化134】



DMF (3800 μl) 中の2-クロロピリミジン-4-カルボン酸 (119 mg、0.751 mmol)、HATU (314 mg、0.826 mmol)、及びtert-ブチル ((3S, 5S) - 1 - (2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル) フェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート (307 mg、

0.751 mmol) の溶液を、ヒューニツヒ塩基 (262 μ l、1.502 mmol) で処理し、室温で30分間撹拌した。反応混合物を、水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中40~100%酢酸エチル) により精製して、橙色固体として所望の生成物を得た (310 mg、75%)。C₂₇H₂₉ClN₇O₄ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 550.2、実測値: 550.2

【0411】

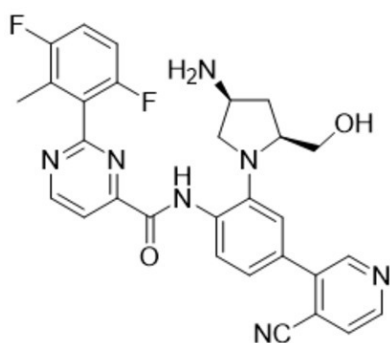
ステップ5. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

tert-ブチル((3S, 5S)-1-(2-(2-クロロピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (15 mg、0.027 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (10.89 mg、0.041 mmol)、XPhos Pd G2 (2.145 mg、2.73 μ mol)、及びリン酸カリウム (12 mg、0.055 mmol) の混合物に、水 (54.5 μ l) 及び1,4-ジオキサン (218 μ l) を添加し、反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで90℃で一晩撹拌した。混合物をDCM/水の間に分配し、有機相を濃縮した。残渣を、室温で30分間TFA (1 mL) 中に静置し、次いでMeOHで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。C₃₀H₂₉F₂N₇O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 573.2、実測値: 573.2。

【0412】

実施例71. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3,6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化135】



この化合物を、2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに(3,6-ジフルオロ-2-メチルフェニル)ボロン酸を使用して、実施例70、ステップ5に類似した様式で調製した。C₂₉H₂₆F₂N₇O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 542.2、実測値: 542.2。

【0413】

実施例72. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

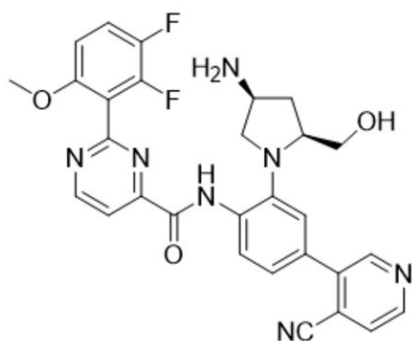
20

30

40

50

【化 1 3 6】



10

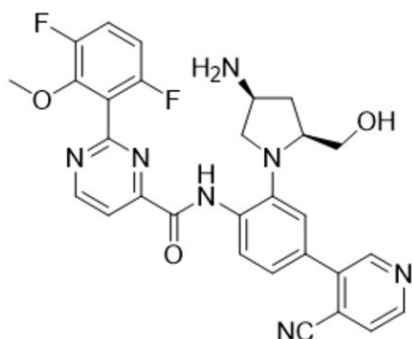
この化合物を、2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに(2,3-ジフルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸を使用して、実施例70、ステップ5に類似した様式で調製した。 $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: m/z = 558.2、実測値: 558.2。

【0414】

実施例73. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3,6-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 3 7】



30

この化合物を、2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに(3,6-ジフルオロ-2-メトキシフェニル)ボロン酸を使用して、実施例70、ステップ5に類似した様式で調製した。 $C_{29}H_{26}F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: m/z = 558.2、実測値: 558.2。

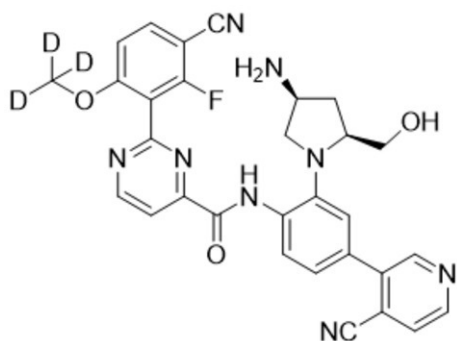
【0415】

実施例74. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(3-シアノ-2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

40

50

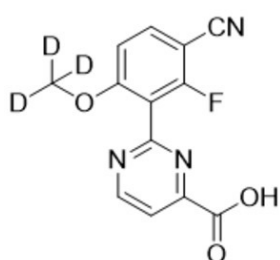
【化 1 3 8】



10

ステップ 1. 2-((3-シアノ-2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸

【化 1 3 9】



20

この化合物を、3-フルオロ-4-メチルフェノールの代わりに3-フルオロ-4-シアノフェノールで開始する、実施例 69、ステップ 1～4 に類似した様式で調製した。C₁₃H₆D₃FN₃O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 277.2、実測値: 277.2。

【0 4 1 6】

ステップ 2. N-((2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-((3-シアノ-2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

30

DMF (366 μl) 中の 2-((3-シアノ-2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (9.72 mg, 0.037 mmol)、HATU (16.71 mg, 0.044 mmol)、及び tert-ブチル((3S,5S)-1-((2-アミノ-5-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (実施例 70、ステップ 4、15 mg, 0.037 mmol) を、ヒューニツヒ塩基 (12.80 μl, 0.073 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で 30 分間攪拌した。反応混合物を、水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、TFA (1 mL) 中に溶解させ、室温で 30 分間静置し、次いで MeOH で希釈し、分取 LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。C₃₀H₂₃D₃FN₈O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 568.2、実測値: 568.2。

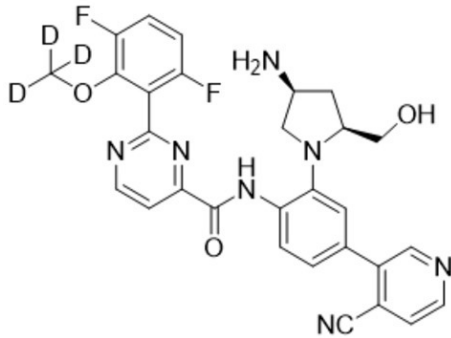
40

【0 4 1 7】

実施例 75. N-((2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-((3,6-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

50

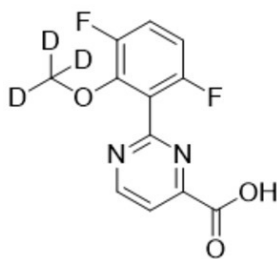
【化 1 4 0】



10

ステップ 1. 2-((3,6-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸

【化 1 4 1】



20

この化合物を、3-フルオロ-4-メチルフェノールの代わりに2,5-ジフルオロフェノールで開始する、実施例 69、ステップ 1～4 に類似した様式で調製した。C₁₂H₆D₃F₂N₂O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 270.2、実測値: 270.2。

【0 4 1 8】

ステップ 2. N-(2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-((3,6-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

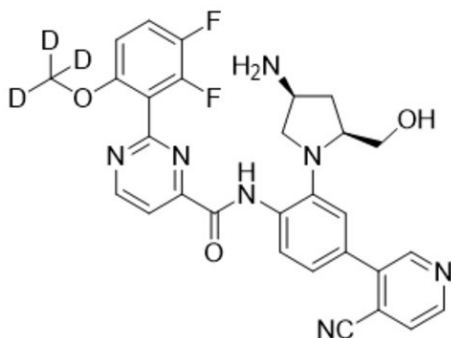
30

この化合物を、2-((3,6-ジフルオロ-2-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボン酸をカップリングパートナーとして使用して、実施例 74、ステップ 2 に類似した様式で調製した。C₂₉H₂₃D₃F₂N₇O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 561.2、実測値: 561.2。

【0 4 1 9】

実施例 76. N-(2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-((2,3-ジフルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 4 2】



40

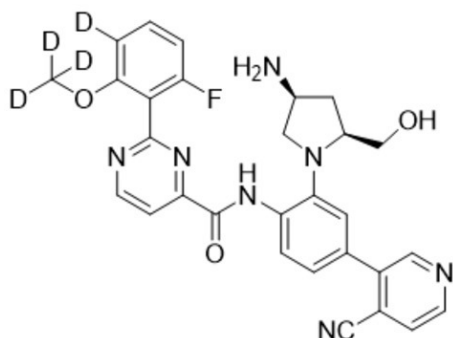
この化合物を、4,5-ジフルオロフェノールを出発材料として使用して、実施例 75

50

、ステップ１～２に類似した様式で調製した。 $C_{29}H_{23}D_3F_2N_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 561.2$ 、実測値：561.2。

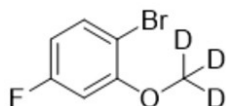
【0420】

実施例 77. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ- d_3)フェニル-5-d)ピリミジン-4-カルボキサミド
【化143】



10

ステップ１．１-ブromo-4-フルオロ-2-(メトキシ- d_3)ベンゼン
【化144】



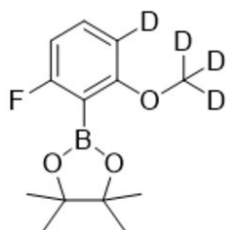
20

DMF (17.45 mL) 中の2-ブromo-5-フルオロフェノール (1.0 g、5.24 mmol) の溶液を、炭酸カリウム (1.085 g、7.85 mmol) 及びヨードメタン- d_3 (0.414 mL、6.28 mmol) で処理した。反応混合物を、60℃に一晩加熱し、次いで水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_7H_4D_3BrFO$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 208.0/210.0$ 、実測値：208.0/210.0。

30

【0421】

ステップ２．2-(2-フルオロ-6-(メトキシ- d_3)フェニル-5-d)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン
【化145】



40

THF (2 mL) 中のマグネシウム (92 mg、3.78 mmol) をヨウ素 (23.97 mg、0.094 mmol) で処理し、続いてTHF (8 mL) 中の1-ブromo-4-フルオロ-2-(メトキシ- d_3)ベンゼン (393 mg、1.889 mmol) の溶液を滴下した。混合物を60℃に1時間加熱し、次いで反応混合物を、室温に冷却し、メタノール- d_4 (382 μ L、9.45 mmol) の添加によって処理した。室温で15分間攪拌した後、混合物を1N HClでさらに処理して、残りのマグネシウムを破壊した。次いで、混合物を、ジエチルエーテルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗中間体にTHF (10 mL) を添加し、混合物を-78℃に冷却した。n-BuLi (ヘキサン中1.6 M、907 μ L、2.2

50

67 mmol) を滴下し、反応混合物を -78°C で 1 時間攪拌した。2-イソプロポキシ-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (586 μl 、2.83 mmol) を、添加した。混合物を、 -78°C で 10 分間攪拌し、次いで室温に温めた。1 時間後、反応を、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。

【0422】

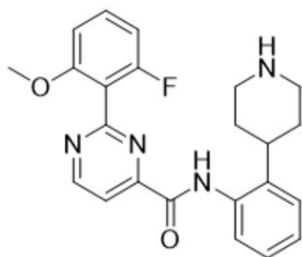
ステップ 3. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ- d_3)フェニル-5-d)ピリミジン-4-カルボキサミド

この化合物を、2-(2-フルオロ-6-メトキシ-4-メチルフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに、ステップ 2 で調製されたピナコールボロン酸塩を使用して、実施例 70、ステップ 5 に類似した様式で調製した。C₂₉H₂₃D₄FN₇O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 544.2、実測値: 544.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 10.65 (s, 1H), 9.29 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.83 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 1H), 7.48 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.73-3.68 (m, 1H), 3.41-3.29 (m, 3H), 3.26 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 2.39 (dt, J = 15.7, 8.0 Hz, 1H), 1.86 (dt, J = 11.2, 5.4 Hz, 1H) ppm。

【0423】

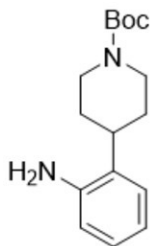
実施例 78. 2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-N-(2-(ピペリジン-4-イル)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 146】



ステップ 1. tert-ブチル 4-(2-アミノフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 147】



tert-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (230 mg、0.743 mmol)、1-ブromo-2-ニトロベンゼン (100 mg、0.495 mmol)、XPhos Pd G2 (38.9 mg、0.050 mmol)、及びリン酸

カリウム、三塩基性（210mg、0.990mmol）の混合物に、1,4-ジオキサン（1320μl）及び水（330μl）を添加し、反応混合物を、排気し、窒素で戻し充填し、次いで90℃に1時間加熱した。混合物を、DCMで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をBiotage Isolera（商標）（ヘキサン中0～70%酢酸エチル）によって精製した。精製生成物に、MeOH（4mL）、続いて水酸化パラジウム炭素（20%w/w、69.5mg、0.099mmol）を添加した。反応フラスコを、排気し、バルーンからの水素ガスで戻し充填し、次いで60℃に一晩加熱した。次いで、混合物をセライトのプラグを通じて濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物（130mg、95%）を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{16}H_{25}N_2O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 277.2$ 、実測値：277.2。

10

【0424】

ステップ2. 2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）-N-（2-（ピペリジン-4-イル）フェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

DMF（2352μl）中の2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボン酸（93mg、0.376mmol）、HATU（215mg、0.564mmol）、及びtert-ブチル4-（2-アミノフェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（130mg、0.470mmol）の溶液を、ヒューニッヒ塩基（164μl、0.941mmol）で処理し、反応混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣を、TFA（1mL）に溶解させ、30分間静置し、次いでメタノールで希釈し、分取LCMS（60mL/分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 407.2$ 、実測値：407.2。

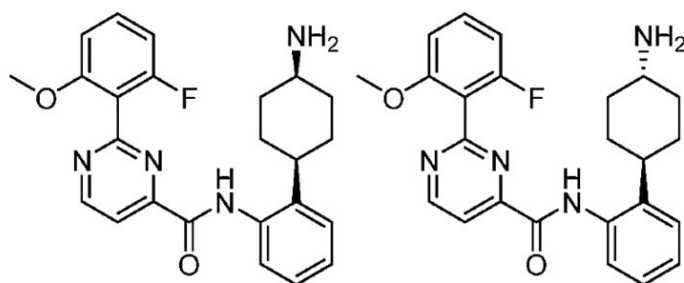
20

【0425】

実施例79. N-（2-（シス）4-アミノシクロヘキシル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド及びN-（2-（トランス）4-アミノシクロヘキシル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

30

【化148】



40

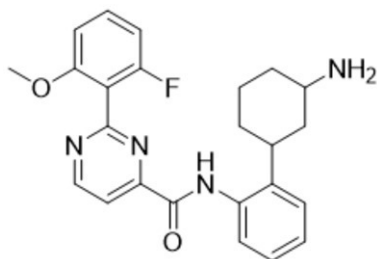
これらの化合物を、tert-ブチル（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）シクロヘキサ-3-エン-1-イル）カルバメートから開始する、実施例78、ステップ1～2に類似した様式で調製した。分取LCMSによる精製は、シス及びトランス異性体を提供した。 $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ (M+H)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 421.2$ 、実測値：421.2。

【0426】

実施例80. N-（2-（3-アミノシクロヘキシル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 4 9】

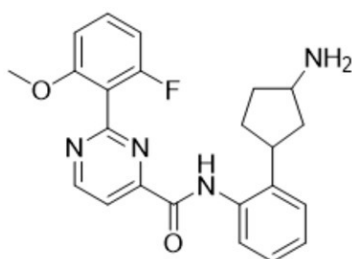


この化合物を、tert-ブチル（3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）シクロヘキサ-2-エン-1-イル）カルバメートから開始する、実施例 7 8、ステップ 1～2 に類似した様式で調製した。 $C_{24}H_{26}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺ について計算された LCMS： $m/z = 421.2$ 、実測値：421.2。

【0 4 2 7】

実施例 8 1. N-（2-（3-アミノシクロペンチル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 5 0】

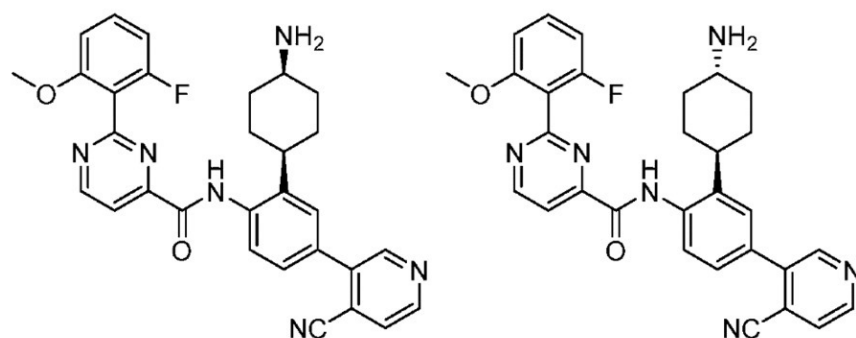


この化合物を、tert-ブチル（3-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）シクロペンタ-3-エン-1-イル）カルバメートから開始する、実施例 7 8、ステップ 1～2 に類似した様式で調製した。 $C_{23}H_{24}FN_4O_2$ ($M+H$)⁺ について計算された LCMS： $m/z = 407.2$ 、実測値：407.2。

【0 4 2 8】

実施例 8 2. N-（2-（（シス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（4-シアノピリジン-3-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド及び N-（2-（（トランス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（4-シアノピリジン-3-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 5 1】



ステップ 1. tert-ブチル（4-（2-アミノ-5-ヒドロキシフェニル）シクロヘキシル）カルバメート

10

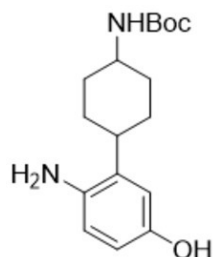
20

30

40

50

【化 1 5 2】

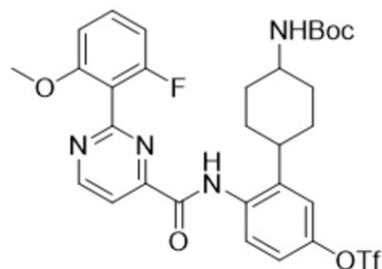


tert-ブチル (4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3-ジオキサラン-2-イル) シクロヘキサ-3-エン-1-イル) カルバメート (308 mg、0.947 mmol)、4-クロロ-2-ヨードアニリン (200 mg、0.789 mmol)、DPPE-PdCl₂ (64.4 mg、0.079 mmol)、及び炭酸カリウム (218 mg、1.578 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (3156 μl) 及び水 (789 μl) を添加した。反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで90℃で2時間攪拌した。混合物を、DCMで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を濃縮し、残渣をBiotage Isolera (商標) (ヘキサン中0~100%酢酸エチル) によって精製した。粗材料をEtOH (4 mL) に溶解させ、水酸化パラジウム炭素 (20% w/w、111 mg、0.158 mmol) を添加した。反応フラスコを、排気し、バルーンからの水素ガスで戻し充填し、次いで60℃で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を、酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を濃縮し、粗生成物をさらなる精製を伴わずに次のステップで使用了。C₁₇H₂₇N₂O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=307.2、実測値:307.2。

【0 4 2 9】

ステップ2. 3- (4- (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) -4- (2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド) フェニルトリフルオロメタンスルホネート

【化 1 5 3】



DMF (1289 μl) 中の2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボン酸 (64.0 mg、0.258 mmol)、HATU (118 mg、0.309 mmol)、及びtert-ブチル (4- (2-アミノ-5-ヒドロキシフェニル) シクロヘキシル) カルバメート (79 mg、0.258 mmol) の溶液を、ヒューニッヒ塩基 (90 μl、0.516 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で30分間攪拌した。反応混合物を、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中20~100%酢酸エチル) により精製した。中間体をDCM (3 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (71.9 μl、0.516 mmol) を添加した。反応混合物を0℃に冷却し、DCM (0.5 mL) 中のN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (92 mg、0.258 mmol) を滴下した。次いで、反応混合物を、室温に温め、2時間攪拌し、次いで、飽和炭酸水素ナトリウムで処理した。相を分離し、有機相を、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物を、Biotage Isolera (商標) (ヘキサン中20~100%酢酸エチル) により精製し

て、白色固体として所望の生成物を得た（68mg、40%）。 $C_{30}H_{33}F_4N_4O_7S$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=669.2$ 、実測値：669.2。
【0430】

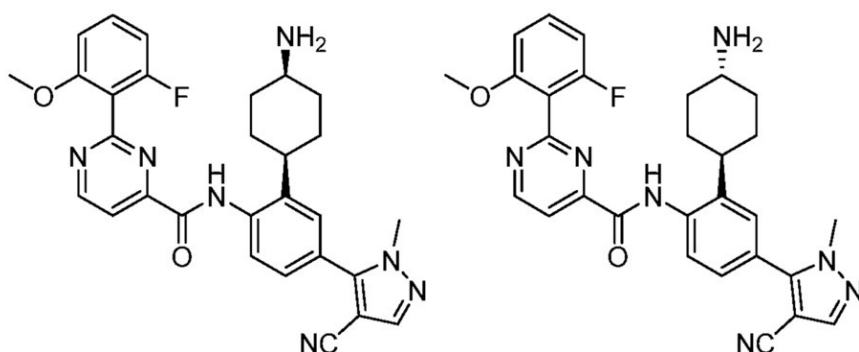
ステップ3．N-（2-（（シス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（4-シアノピリジン-3-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド及びN-（2-（（トランス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（4-シアノピリジン-3-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）イソニコチノニトリル（35.1mg、0.153mmol）、DPPF-PdCl₂（8.30mg、10.17μmol）、炭酸セシウム（66.3mg、0.203mmol）、及び3-（4-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）シクロヘキシル）-4-（2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド）フェニルトリフルオロメタンスルホネート（68mg、0.102mmol）の溶液に、1,4-ジオキサン（915μl）、及び水（102μl）を添加し、反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで90℃に一晩加熱した。次いで、混合物を水及びDCMで希釈し、相を分離した。有機相を、濃縮した。残渣を、室温で30分間TFA（1mL）中に静置し、次いでMeOHで希釈し、分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。2つの異性体を分取LCMSによって分離に成功した。 $C_{30}H_{28}FN_6O_2$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=523.2$ 、実測値：523.2。

【0431】

実施例83．N-（2-（（シス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド及びN-（2-（（トランス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化154】

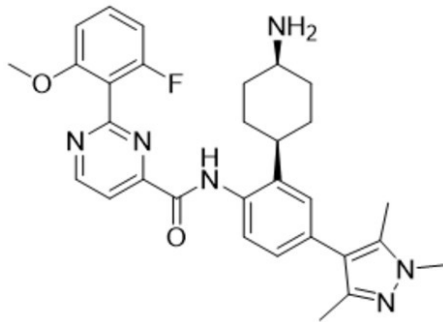


この化合物を、1-メチル-5-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール-4-カルボニトリルをカップリングパートナーとして使用して、実施例82、ステップ2に類似した様式で調製した。 $C_{29}H_{29}FN_7O_2$ （ $M+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=526.2$ 、実測値：526.2。

【0432】

実施例84．N-（2-（（シス）-4-アミノシクロヘキシル）-4-（1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル）フェニル）-2-（2-フルオロ-6-メトキシフェニル）ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 5 5】



10

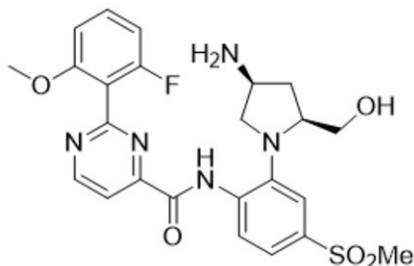
この化合物を、1, 3, 5-トリメチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールをカップリングパートナーとして使用して、実施例 8 2、ステップ 2 に類似した様式で調製した。 $C_{30}H_{34}FN_6O_2$ ($M+H$)⁺ について計算された LCMS: $m/z = 529.2$ 、実測値: 529.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*6) δ 10.42 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.54 (q, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.15 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 7.01 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.71 (s, 3H), 3.08 (s, 1H), 2.64 (t, $J = 11.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.56 (q, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.30 (q, $J = 12.0$, 11.4 Hz, 2H) ppm。

20

【0 4 3 3】

実施例 8 5. N-(2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

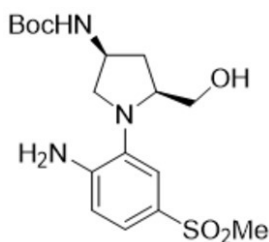
【化 1 5 6】



30

ステップ 1. tert-ブチル((3*S*, 5*S*)-1-(2-アミノ-5-(メチルスルホニル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化 1 5 7】



40

DMSO (1521 μ l) 中の 2-フルオロ-4-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン (100 mg、0.456 mmol) 及び tert-ブチル((3*S*, 5*S*)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (118 mg、0.54

50

7 mmol) の混合物を、ヒューニツヒ塩基 (159 μ l、0.912 mmol) で処理し、反応混合物を、90℃で1時間攪拌し、次いで水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。残渣をTHF／水／MeOH (3 mL) の1：1：1混合物に溶解させ、鉄 (102 mg、1.825 mmol)、及び塩化アンモニウム (146 mg、2.74 mmol) で処理した。反応混合物を、60℃で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、セライトのプラグを通じて濾過した。濾液を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗固体を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₇H₂₈N₃O₅S (M+H)⁺について計算されたLCMS：m/z = 386.2、実測値：386.2。
【0434】

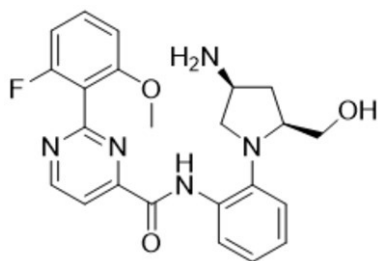
ステップ2. N- (2- ((2S, 4S) -4-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -4- (メチルスルホニル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

DMF (476 μ l) 中のtert-ブチル ((3S, 5S) -1- (2-アミノ-5- (メチルスルホニル) フェニル) -5- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-3-イル) カルバメート (55 mg、0.143 mmol) の溶液を、2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボン酸 (31.9 mg、0.128 mmol)、HATU (65.1 mg、0.171 mmol)、及びヒューニツヒ塩基 (49.8 μ l、0.285 mmol) で処理した。反応混合物を、室温で30分間攪拌し、次いで水で処理し、酢酸エチルで抽出した。有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濃縮した。粗残渣に、ジオキサン及びMeOH (2 mL、1：1) 中の4N HClを添加し、反応混合物を、60℃に1時間加熱し、次いでMeOHで希釈し、分取LCMS (60 mL／分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₂₄H₂₇FN₅O₅S (M+H)⁺について計算されたLCMS：m/z = 516.2、実測値：516.2。

【0435】

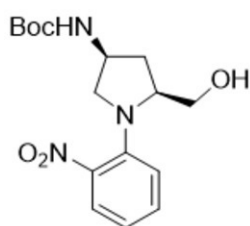
実施例86. N- (2- ((2S, 4S) -4-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化158】



ステップ1. tert-ブチル ((3S, 5S) -5- (ヒドロキシメチル) -1- (2-ニトロフェニル) ピロリジン-3-イル) カルバメート

【化159】



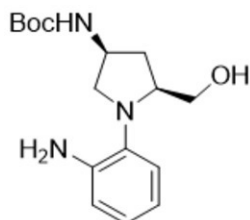
DMSO (1.5 mL) 中の1-フルオロ-2-ニトロベンゼン (30 μ l、0.283 mmol) 及びtert-ブチル ((3S, 5S) -5- (ヒドロキシメチル) ピロリ

ジン-3-イル) カルバメート (61.3 mg、0.283 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (59.3 μ l、0.425 mmol) で処理し、反応混合物を、80℃に3時間加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を、DCMで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₂H₁₆N₃O₅ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=282.1、実測値282.2。

【0436】

ステップ2. tert-ブチル ((3S, 5S)-1-(2-アミノフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル) カルバメート

【化160】



THF (2 mL)、水 (2 mL)、及びメタノール (2 mL) 中のtert-ブチル ((3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)-1-(2-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル) カルバメート (70 mg、0.207 mmol)、鉄 (57.9 mg、1.037 mmol)、及び塩化アンモニウム (67 mg、1.25 mmol) の混合物を、60℃で3時間攪拌した。室温に冷却した後、それを、セライトのプラグを通じて濾過し、DCMで希釈した。有機相を、分離し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₁₆H₂₆N₃O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=308.2、実測値:308.2。

【0437】

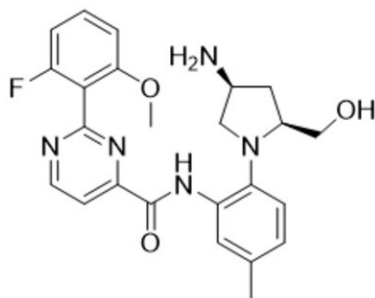
ステップ3. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

HATU (74.2 mg、0.195 mmol) を、DMF (1 mL) 中のtert-ブチル ((3S, 5S)-1-(2-アミノフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル) カルバメート (40 mg、0.130 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (実施例1、ステップ1の生成物、32.3 mg、0.130 mmol)、及びDIPEA (45.5 μ l、0.260 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を室温で30分間攪拌し、次いで水を添加し、沈殿生成物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体をTFAに溶解させ、得られた溶液を室温で10分間攪拌した。次いで、それを、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₂₃H₂₅FN₅O₃ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=438.2、実測値:438.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 10.61-10.48 (s, 1H), 9.34-9.19 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.95-7.80 (br, 2H), 7.60-7.49 (td, J=8.4, 6.8 Hz, 1H), 7.41-7.33 (dd, J=6.7, 2.5 Hz, 1H), 7.25-7.15 (m, 2H), 7.11-7.03 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.03-6.93 (t, J=8.8 Hz, 1H), 3.79-3.74 (s, 3H), 3.75-3.62 (m, 2H), 3.37-3.16 (m, 4H), 2.43-2.31 (m, 1H), 1.87-1.74 (dt, J=13.4, 5.1 Hz, 1H) ppm。

【0438】

実施例 87. N- (2- ((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -5-メチルフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 161】



10

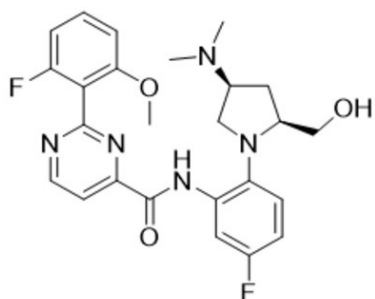
この化合物を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに1-フルオロ-4-メチル-2-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例 6 に記載される手順に従って調製した。C₂₄H₂₇FN₅O₃ (M+H)⁺について計算された LCMS: m/z = 452. 2、実測値: 452. 2。

【0439】

実施例 88. N- (2- ((2S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -5-フルオロフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【化 162】



30

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 mg、0. 044 mmol) を、DCM (1 ml) 中のホルムアルデヒド (1. 4 mg、0. 044 mmol)、酢酸 (2. 51 μl、0. 044 mmol)、及び N- (2- ((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -5-フルオロフェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド (実施例 6、10 mg、0. 022 mmol) の溶液に添加した。室温で 1 時間攪拌した後、溶媒を蒸発させ、反応混合物を、CH₃CN で希釈し、分取 LCMS (60 mL/分の流速で、0. 1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。C₂₅H₂₈F₂N₅O₃ (M+H)⁺について計算された LCMS: m/z = 484. 2、実測値: 484. 2。

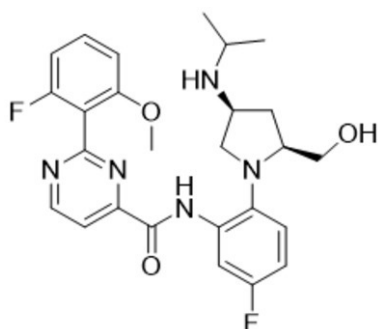
40

【0440】

実施例 89. N- (5-フルオロ-2- ((2S, 4S)-2-(ヒドロキシメチル) -4-(イソプロピルアミノ) ピロリジン-1-イル) フェニル) -2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

50

【化 1 6 3】



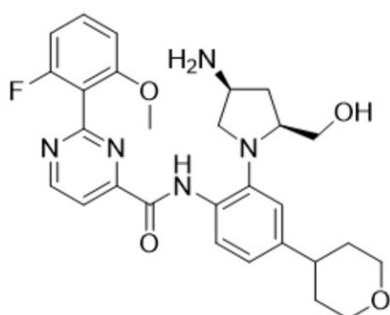
10

この化合物を、ホルムアルデヒドの代わりにアセトンを出発材料として使用して、実施例 88 に記載される手順に従って調製した。 $C_{26}H_{30}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 498.2$ 、実測値 : 498.1 。

【0 4 4 1】

実施例 90. N- (2- ((2S, 4S) -4-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) フェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 6 4】



20

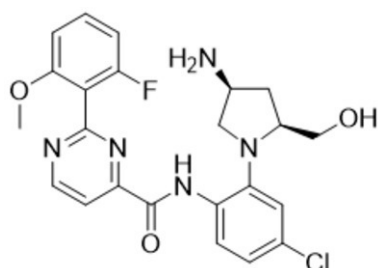
この化合物を、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2- (プロパー-1-エン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロランの代わりに2- (3, 6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを出発材料として使用して、実施例 49 に記載される手順に従って調製した。 $C_{28}H_{33}FN_5O_4$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 522.2$ 、実測値 : 522.2 。

30

【0 4 4 2】

実施例 91. N- (2- ((2S, 4S) -4-アミノ-2- (ヒドロキシメチル) ピロリジン-1-イル) -4-クロロフェニル) -2- (2-フルオロ-6-メトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 6 5】



40

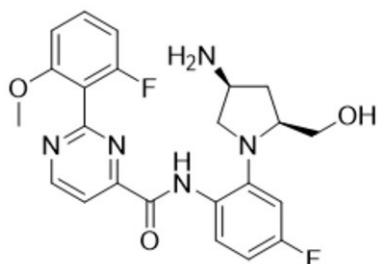
この化合物を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに4-クロロ-2-フルオロ-1-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例 6 に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{24}ClFN_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 472.2$ 、実測値 : 472.3 。

50

【0443】

実施例92. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化166】



10

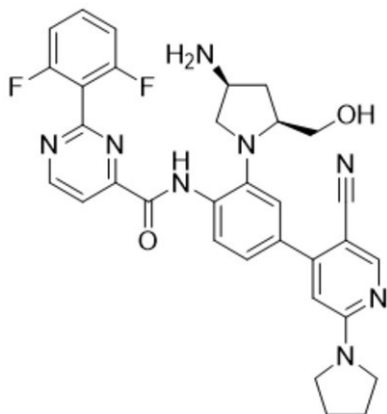
この化合物を、1, 4-ジフルオロ-2-ニトロベンゼンの代わりに2, 4-ジフルオロ-1-ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例6に記載される手順に従って調製した。 $C_{23}H_{24}F_2N_5O_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 456.2$ 、実測値: 456.3 。

【0444】

実施例93. N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

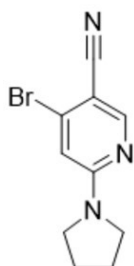
【化167】



30

ステップ1. 4-ブロモ-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル

【化168】



40

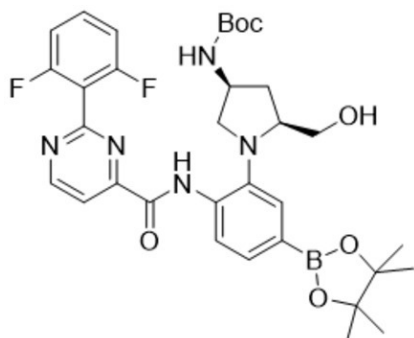
2-プロパノール (2 mL) 中の4-ブロモ-6-クロロニコチノニトリル (200 mg, 0.920 mmol) 及びピロリジン (327 mg, 4.60 mmol) の溶液を、100℃で12時間攪拌した。次いで、溶媒を、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{10}H_{11}BrN_3$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 252.0$ 、実測値: 252.0 。

50

【0445】

ステップ2. *tert*-ブチル((3*S*, 5*S*)-1-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメート

【化169】



10

この化合物を、(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸の代わりに(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸を出発材料として使用して、実施例46及び41に記載される手順に従って調製した。 $C_{33}H_{41}BF_2N_5O_6$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 652.3$ 、実測値: 652.2。

20

【0446】

ステップ3. N-(2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

この化合物を、2-ブロモニコチノニトリルの代わりに4-ブロモ-6-(ピロリジン-1-イル)ニコチノニトリル、及び*tert*-ブチル((3*S*, 5*S*)-1-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメートの代わりに*tert*-ブチル((3*S*, 5*S*)-1-(2-(2-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメートを出発材料として使用して、実施例46、ステップ2に記載される手順に従って調製した。 $C_{32}H_{31}F_2N_8O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS: $m/z = 597.3$ 、実測値: 597.2。

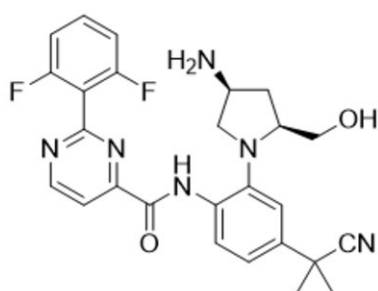
30

【0447】

実施例94. N-(2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

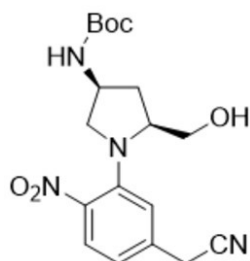
40

【化170】



50

ステップ１．*tert*-ブチル（（３*S*，５*S*）－１－（５－（シアノメチル）－２－ニトロフェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート
【化１７１】



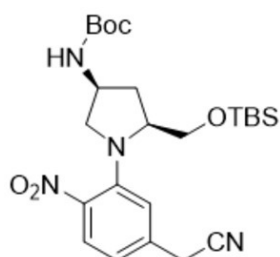
10

この化合物を、１，４－ジフルオロ－２－ニトロベンゼンの代わりに２－（３－フルオロ－４－ニトロフェニル）アセトニトリルを出発材料として使用して、実施例６に記載される手順に従って調製した。 $C_{14}H_{17}N_4O_5$ （ $M-C_4H_8+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=321.1$ 、実測値：321.1。

【０４４８】

ステップ２．*tert*-ブチル（（３*S*，５*S*）－５－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－１－（５－（シアノメチル）－２－ニトロフェニル）ピロリジン－３－イル）カルバメート

【化１７２】



20

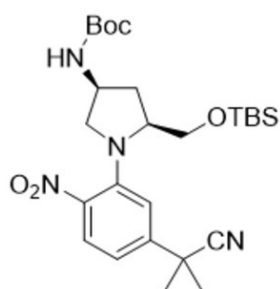
tert-ブチルクロロジメチルシラン（０．０５４ｇ、０．３５９mmol）を、１mLのDCM中の１*H*-イミダゾール（０．０２４ｇ、０．３５９mmol）及び*tert*-ブチル（（３*S*，５*S*）－１－（５－（シアノメチル）－２－ニトロフェニル）－５－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－イル）カルバメート（０．０９０ｇ、０．２３９mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した後、水を添加し、生成物をDCMで抽出した。混合有機相を、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{20}H_{31}N_4O_5Si$ （ $M-C_4H_8+H$ ）⁺について計算されたLCMS： $m/z=435.2$ 、実測値：435.2。

30

【０４４９】

ステップ３．*tert*-ブチル（（３*S*，５*S*）－５－（（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－１－（５－（１－シアノシクロプロピル）－２－ニトロフェニル）ピロリジン－３－イル）カルバメート

【化１７３】



40

50

1 mL の DMF 中の *tert*-ブチル ((3*S*, 5*S*)-5-(((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(5-(シアノメチル)-2-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル)カルバメート (0.120 g, 0.245 mmol) の溶液を、1, 2-ジブロモエタン (0.046 g, 0.245 mmol) で処理した。混合物を、室温で攪拌し、次いで水素化ナトリウム (0.120 g, 5.00 mmol) で処理した。混合物を、室温で一晩さらに攪拌した。次いで、水を添加し、沈殿生成物を、濾過により回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。それを、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。C₂₂H₃₃N₄O₅Si (M-C₄H₈+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 461.2、実測値: 461.2。

【0450】

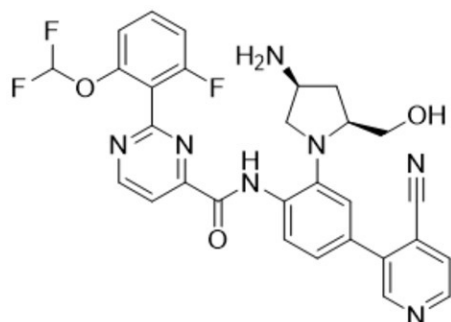
ステップ4. N-(2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(1-シアノシクロプロピル)フェニル)-2-(2, 6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

この化合物を、(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ボロン酸の代わりに(2, 6-ジフルオロフェニル)ボロン酸、及び(1*R*, 4*R*)-*tert*-ブチル5-(4-フルオロ-2-ニトロフェニル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレートの代わりに*tert*-ブチル((3*S*, 5*S*)-5-(((*tert*-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-1-(5-(1-シアノシクロプロピル)-2-ニトロフェニル)ピロリジン-3-イル)カルバメートを出発材料として使用して、実施例1に記載される手順に従って調製した。C₂₆H₂₅F₂N₆O₂ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 491.2、実測値: 491.1。

【0451】

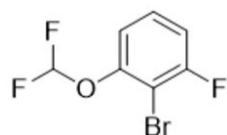
実施例95. N-(2-((2*S*, 4*S*)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化174】



ステップ1. 2-ブロモ-1-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロベンゼン

【化175】

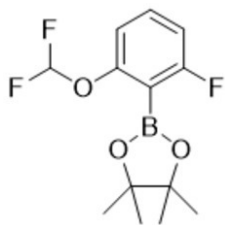


DMF (10 mL) 中の 2-ブロモ-3-フルオロフェノール (0.865 g, 4.53 mmol)、クロロジフルオロ酢酸ナトリウム (4.14 g, 27.2 mmol)、及び炭酸セシウム (4.43 g, 13.59 mmol) の混合物を、100℃で4時間攪拌した。室温に冷却した後、混合物を、真空中で濃縮した。得られた粗生成物を、Biotage Isolera (商標) で精製して、所望の生成物を得た。

【0452】

ステップ2. 2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン

【化 1 7 6】



THF (10 mL) 中の 2-ブロモ-1-(ジフルオロメトキシ)-3-フルオロベンゼン (400 mg、1.660 mmol) の溶液を、 -78°C で $n\text{BuLi}$ 1.6 M (1.72 mL、4.32 mmol) で処理した。1 時間攪拌した後、2-イソプロポキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (1.02 mL、4.98 mmol) を添加し、次いで混合物を 6 時間にわたって室温にゆっくりと温めた。混合物に、EtOAc (50 mL) 及び水 (30 mL) を添加した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用了。

【0 4 5 3】

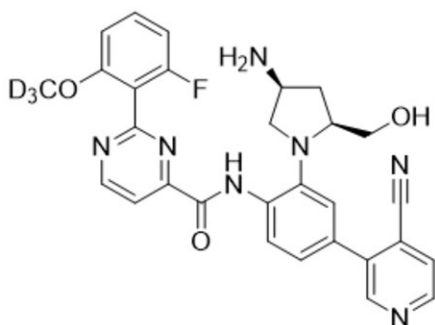
ステップ 3. N-(2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

この化合物を、(2,6-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに、2-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-フルオロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを出発材料として使用して、実施例 63 に記載される手順に従って調製した。 $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_7\text{O}_3$ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 576.2、実測値: 576.3。

【0 4 5 4】

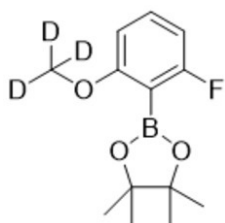
実施例 96. N-(2-((2S,4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ- d_3)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 7 7】



ステップ 1. 2-(2-フルオロ-6-(メトキシ- d_3)フェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン

【化 1 7 8】



この化合物を、3-フルオロ-4-メチルフェノールの代わりに 3-フルオロフェノー

ルで開始する、実施例 69 に類似した様式で調製した。 $C_{13}H_{16}D_3BF_3O_3$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 256.2$ 、実測値 : 256.2 。

【0455】

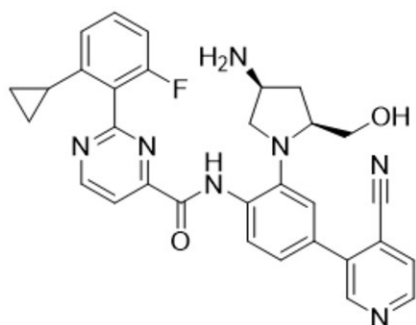
ステップ 2. N-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

この化合物を、(2, 6-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに、2-(2-フルオロ-6-(メトキシ-d₃)フェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを出発材料として使用して、実施例 63 に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{24}D_3FN_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 543.2$ 、実測値 : 543.3 。

【0456】

実施例 97. N-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-シクロプロピル-6-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化179】

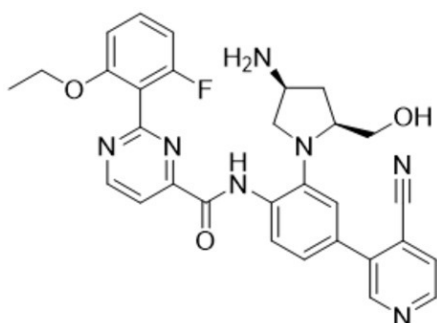


この化合物を、(2, 6-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに、2-(2-シクロプロピル-6-フルオロフェニル)-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロランを出発材料として使用して、実施例 63 に記載される手順に従って調製した。 $C_{31}H_{29}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 550.2$ 、実測値 : 550.3 。

【0457】

実施例 98. N-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

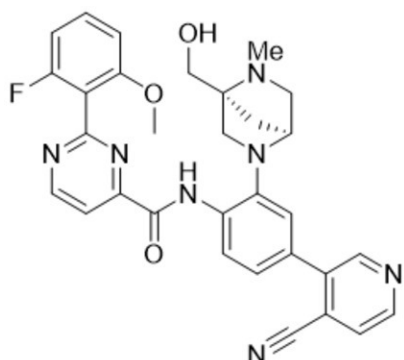
【化180】



この化合物を、(2, 6-ジフルオロフェニル)ボロン酸の代わりに(2-エトキシ-6-フルオロフェニル)ボロン酸を出発材料として使用して、実施例 63 に記載される手順に従って調製した。 $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ ($M+H$)⁺について計算された L C M S : $m/z = 554.2$ 、実測値 : 554.3 。

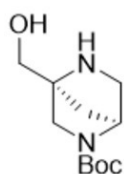
【0458】

実施例 99. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド
【化181】



10

ステップ1. tert-ブチル(1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート
【化182】



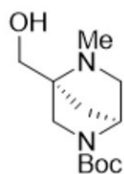
20

Parr反応容器に、tert-ブチル(1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-(4-メトキシベンジル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(Ivon, Y. et. al. Synthesis 2015, 47, 1123-1130に記載される手順の適応により調製される)(25mg、0.072mmol)、Pd/C(10%湿潤、Degussa型、7.7mg)、続いてMeOH(7.2mL)を充填し、反応混合物を、排気し、窒素ガスで3回戻し充填し、続いて別の排気サイクルを行い、次いで水素ガスで25psiに加圧した。容器を水素圧力下で6時間振盪させ、その後、溶液をセライト上で濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $C_{11}H_{21}N_2O_3$ (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=229.2、実測値229.2。

30

【0459】

ステップ2. tert-ブチル(1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート
【化183】



40

CH₃CN(200μL)及びH₂O(50μL)中のtert-ブチル(1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(16.5mg、0.072mmol)の溶液を、ホルムアルデヒド(H₂O中37重量%、16.1μL、0.217mmol)及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(31mg、0.145mmol)で処理し、反応混合物を、室温で2時間攪拌した。次いで、反応混合物を、CH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で希

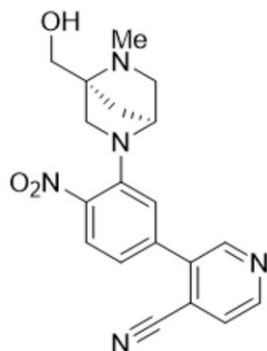
50

釈し、 MgSO_4 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $\text{C}_{12}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=243.2$ 、実測値243.2。

【0460】

ステップ3. 3-((1*S*, 4*S*)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル

【化184】



10

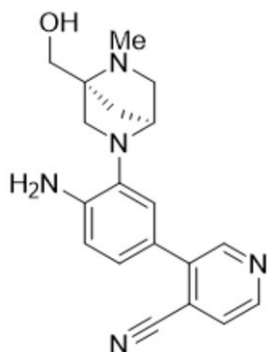
tert-ブチル(1*S*, 4*S*)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート(17mg、0.070mmol)及び4MのHCl/ジオキサン(1mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した後、溶媒を真空中で蒸発させた。次いで、残渣を、3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル(実施例49~50に記載される中間体1、17.1mg、0.070mmol)、DMSO(300μL)、トリエチルアミン(14.7μL、0.943mmol)で処理し、反応混合物を、100℃に一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応混合物を、DCMで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺について計算されたLCMS： $m/z=366.2$ 、実測値366.1。

20

【0461】

ステップ4. 3-(4-アミノ-3-((1*S*, 4*S*)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)イソニコチノニトリル

【化185】



40

THF(1mL)、H₂O(1mL)、及びメタノール(1mL)中の3-((1*S*, 4*S*)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリル(26mg、0.071mmol)、鉄(20.0mg、0.356mmol)、及び塩化アンモニウム(22.9mg、0.427mmol)の混合物を、60℃で1時間攪拌した。室温に冷却した後、それを、セライトのプラグを通じて濾過し、CH₂Cl₂で希釈した。有

50

機相を分離し、ブラインで洗浄し、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで使用した。 $C_{19}H_{22}N_5O(M+H)^+$ について計算されたLCMS： $m/z = 336.2$ 、実測値： 336.2 。

【0462】

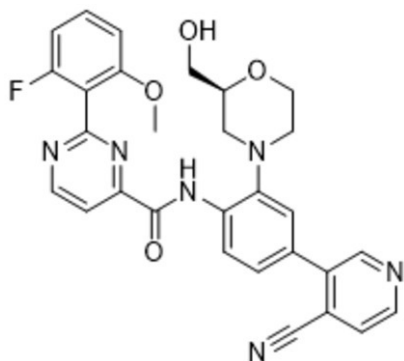
ステップ5. $N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド$

HATU (20.4 mg、0.054 mmol) を、DMF (300 μ L) 中の3-(4-アミノ-3-((1S, 4S)-4-(ヒドロキシメチル)-5-メチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)イソニコチノニトリル (13 mg、0.036 mmol)、2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボン酸 (8.9 mg、0.036 mmol)、及びDIPEA (12.5 μ L、0.072 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を60℃で30分間攪拌し、次いで水を添加し、沈殿生成物を、濾過によって回収し、水で洗浄し、空気乾燥させた。固体をTFAに溶解させ、得られた溶液を60℃で10分間攪拌した後、溶媒を真空中で蒸発させた。次いで、粗残渣を、THF (1 mL)、MeOH (1 mL)、及び NH_4OH 水溶液 (1 mL) に溶解させ、密封し、溶液を60℃で30分間攪拌した後、溶媒を真空中で蒸発させた。次いで、得られた粗生成物を、 CH_3CN で希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。 $C_{31}H_{29}FN_7O_3(M+H)^+$ について計算されたLCMS： $m/z = 566.2$ 、実測値： 566.2 。

【0463】

実施例100. $(S)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド$

【化186】



この化合物を、(2R, 5S)-tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレートの代わりに(S)-モルホリン-2-イルメタノールを出発材料として使用して、実施例51に記載される手順に従って調製した。 $C_{29}H_{26}FN_6O_4(M+H)^+$ について計算されたLCMS： $m/z = 541.2$ 、実測値： 541.3 。

【0464】

実施例101. $(S)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド$

10

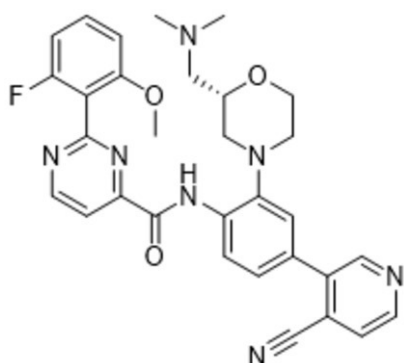
20

30

40

50

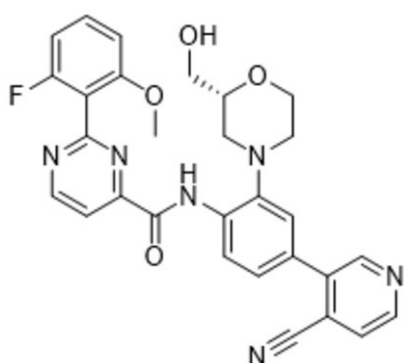
【化 1 8 7】



10

ステップ 1. (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 8 8】



20

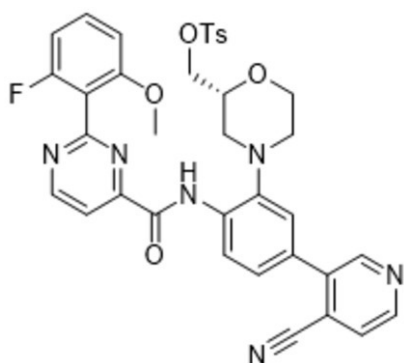
この化合物を、出発材料として (2R, 5S)-tert-butyl 5-(hydroxymethyl)-2-methylpiperazine-1-carboxylate の代わりに (R)-モルホリン-2-イルメタノールで開始する、実施例 51、ステップ 1~3 に類似した様式で調製した。C₂₉H₂₆FN₆O₄ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 541.2、実測値: 541.3。

30

【0 4 6 5】

ステップ 2. (R)-(4-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)モルホリン-2-イル)メチル 4-メチルベンゼンスルホネート

【化 1 8 9】



40

CH₂Cl₂ (740 μL) 中の (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド) (100 mg、0.185 mmol) の溶液を、DMAP (2.3 mg、0.018 mmol)、トリエチルアミン (77 μL、0.555 mmol)、及び TsCl (42.3 mg、0.222 mmol) で処

50

理し、反応混合物を、室温で一晩撹拌した。次いで、反応混合物を、EtOAcで希釈し、10%クエン酸水溶液、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄し、MgSO₄上で乾燥させ、濾過し、溶媒を真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で利用した。C₃₆H₃₂FN₆O₆S (M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z=695.2、実測値695.3。

【0466】

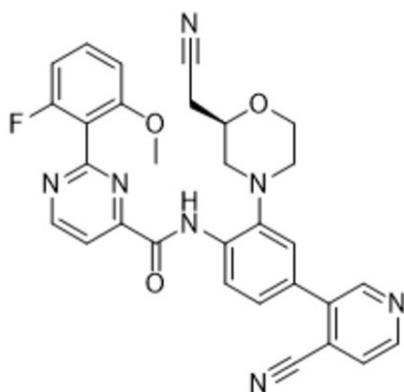
ステップ3. (S)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)フェニル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

EtOH (480 μL) 中の (R)-(4-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)モルホリン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート (20 mg、0.029 mmol) の溶液を、ジメチルアミン (461 μL、0.921 mmol) で処理した。反応混合物を、100℃で一晩撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、結果として生じた残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₃₁H₃₁FN₇O₃ (M+H)⁺:m/z=568.2、実測値568.3。

【0467】

実施例102. (R)-N-(2-(2-(シアノメチル)モルホリノ)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化190】



EtOH (480 μL) 中の (R)-(4-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)モルホリン-2-イル)メチル4-メチルベンゼンスルホネート (20 mg、0.029 mmol) の溶液を、シアン化カリウム (5.6 mg、0.086 mmol) で処理した。反応混合物を、100℃で6時間撹拌した。溶媒を真空中で蒸発させ、結果として生じた残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。C₃₀H₂₅FN₇O₃ (M+H)⁺:m/z=550.2、実測値550.2。

【0468】

実施例103. (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(3-オキソテトラヒドロ-3H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(1H)-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

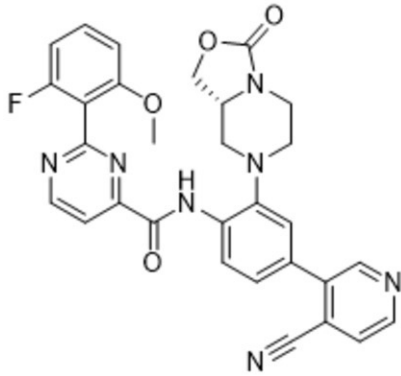
20

30

40

50

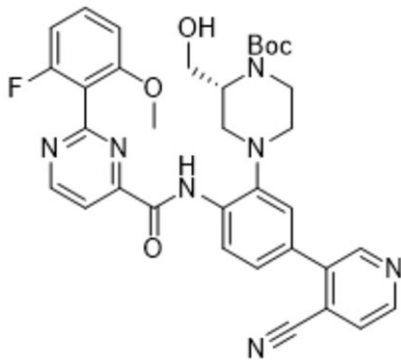
【化 1 9 1】



10

ステップ 1. *tert*-ブチル (R) - 4 - (5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 9 2】



20

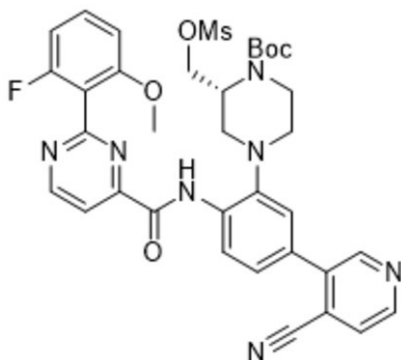
この化合物を、出発材料として (2R, 5S) - *tert*-ブチル 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレートの代わりに *tert*-ブチル (R) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートで開始する、実施例 5 1、ステップ 1 ~ 3 に類似した様式で調製した。C₃₄H₃₅FN₇O₅ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 640.3、実測値: 640.2。

30

【0 4 6 9】

ステップ 2. *tert*-ブチル (R) - 4 - (5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) - 2 - ((メチルスルホニル) オキシ) メチル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート

【化 1 9 3】



40

CH₂Cl₂ (470 μL) 中の *tert*-ブチル (R) - 4 - (5 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) - 2 - (2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド) フェニル) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - カルボキ

50

シレート (30 mg、0.047 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (13.1 μ L、0.094 mmol)、及び MsCl (5.5 μ L、0.070 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で1時間攪拌した。溶媒を、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{FN}_7\text{O}_7\text{S}$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された LCMS : $m/z = 718.2$ 、実測値 718.2。

【0470】

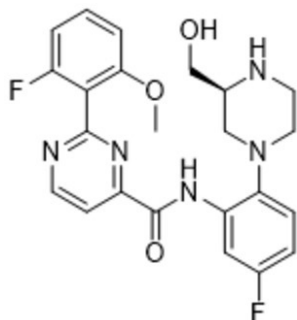
ステップ3. (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(3-オキソテトラヒドロ-3H-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7(1H)-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

シアン化カリウム (9.2 mg、0.142 mmol) を、 DMSO (475 μ L) 中の *tert*-ブチル (R)-4-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2-((メチルスルホニル)オキシ)メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート (34 mg、0.047 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を、80°Cで1時間攪拌した。室温に冷却した後、結果として生じた溶液を、アセトニトリルで希釈し、分取 LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、 XBridge C18 カラム) で精製した。 $\text{C}_{30}\text{H}_{25}\text{FN}_7\text{O}_4$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: $m/z = 566.2$ 、実測値 566.3。

【0471】

実施例104. (S)-N-(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化194】



この化合物を、出発材料として *tert*-ブチル ((3S, 5S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-3-イル)カルバメートの代わりに *tert*-ブチル (S)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレートで開始する、実施例6に類似した様式で調製した。 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺ について計算された LCMS : $m/z = 456.2$ 、実測値: 456.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.03-10.69 (s, 1H), 9.48-9.26 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 8.38-8.21 (dd, $J = 10.8, 3.0$ Hz, 1H), 8.20-8.09 (d, $J = 5.0$ Hz, 1H), 7.68-7.51 (td, $J = 8.4, 6.9$ Hz, 1H), 7.42-7.31 (dd, $J = 8.8, 5.6$ Hz, 1H), 7.13-6.96 (m, 3H), 3.83-3.71 (s, 3H), 3.59-3.18 (m, 6H), 3.15-2.79 (m, 4H), 2.81-2.69 (s, 1H)。

【0472】

実施例105. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(3-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

10

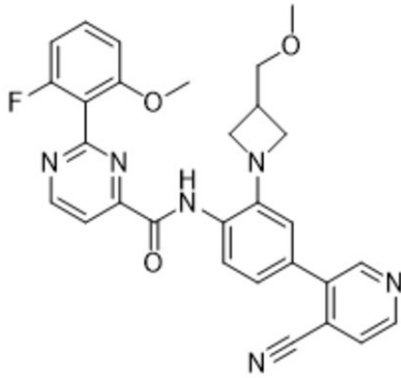
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

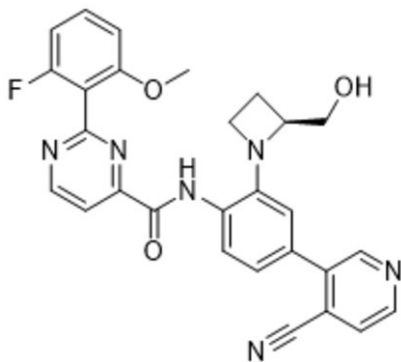
この化合物を、出発材料として (2R, 5S) -tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに 3-(メトキシメチル)アゼチジンで開始する、実施例 51 に類似した様式で調製した。C₂₉H₂₆FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 525.2、実測値: 525.2。

【0473】

実施例 106. (S) -N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

20

【化 1 9 6】



30

この化合物を、出発材料として (2R, 5S) -tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに (S) -アゼチジン-2-イルメタノールで開始する、実施例 51 に類似した様式で調製した。C₂₈H₂₄FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 511.2、実測値: 511.2。

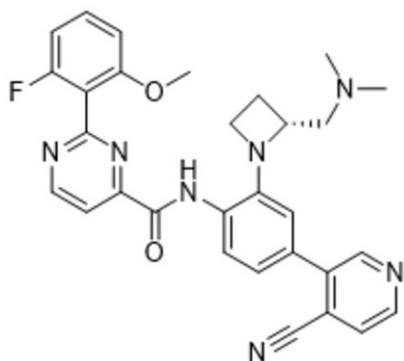
【0474】

実施例 107. (R) -N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

40

50

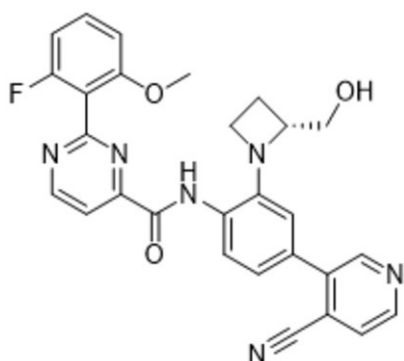
【化 1 9 7】



10

ステップ 1. (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化 1 9 8】



20

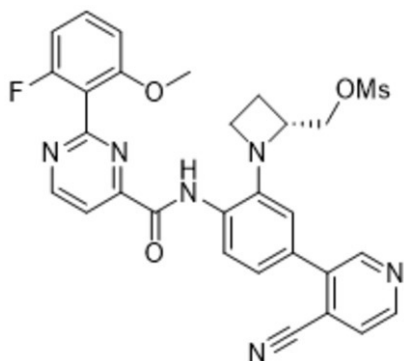
この化合物を、出発材料として (2R, 5S)-tert-ブチル 5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに (R)-アゼチジン-2-イルメタノール で開始する、実施例 51 に類似した様式で調製した。C₂₈H₂₄FN₆O₃ (M+H)⁺ について計算された LCMS: m/z = 511.2、実測値: 511.2。

30

【0 4 7 5】

ステップ 2. (R)-(1-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)アゼチジン-2-イル)メチルメタンスルホネート

【化 1 9 9】



40

CH₂Cl₂ (980 μL) 中の (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2-(2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド (50 mg、0.098 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (27 μL、0.196 mmol) 及び MsCl (11.4 μL、0.147 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で 2 時間攪拌し

50

た。溶媒を、真空中で蒸発させた。得られた粗生成物を、精製を伴わずに次の反応で使用した。 $C_{29}H_{26}FN_6O_5S$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 589.2$ 、実測値589.3。

【0476】

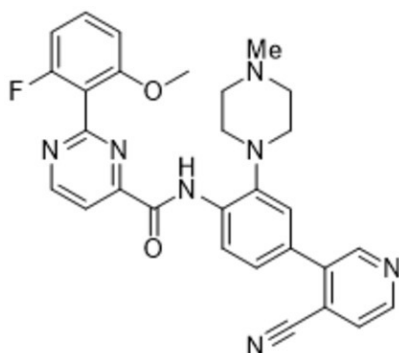
ステップ3. (R)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

EtOH (570 μ L) 中の (R)- (1-(5-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)アゼチジン-2-イル)メチルメタンスルホネート (20 mg、0.034 mmol) の溶液を、ジメチルアミン (544 μ L、1.09 mmol) で処理した。反応混合物を、100°Cで一晩撹拌した。室温まで冷却した後、溶媒を真空中で蒸発させ、結果として生じた残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム) で精製した。 $C_{30}H_{29}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺： $m/z = 538.2$ 、実測値538.2。

【0477】

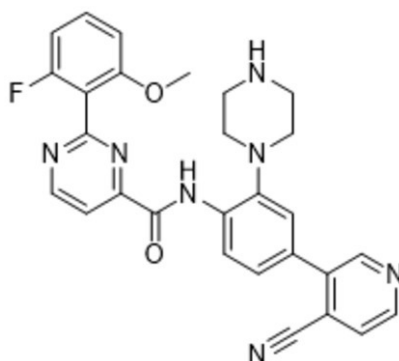
実施例108. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化200】



ステップ1. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化201】

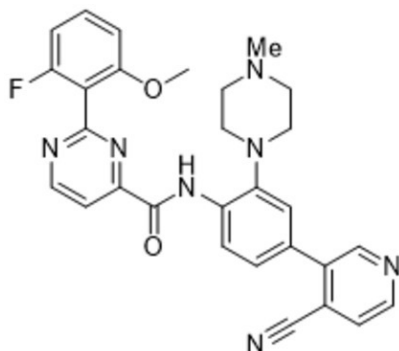


この化合物を、出発材料として (2R, 5S)-tert-ブチル5-(ヒドロキシメチル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート の代わりに tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート で開始する、実施例51に類似した様式で調製した。 $C_{28}H_{25}FN_7O_2$ ($M+H$)⁺について計算されたLCMS： $m/z = 510.2$ 、実測値：510.2。

【0478】

ステップ2. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化202】



10

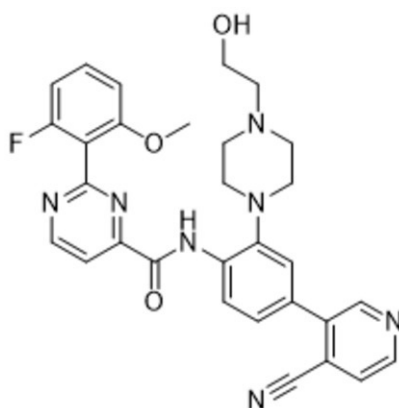
THF (980 μ L) 中の N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド (15 mg、0.029 mmol) の溶液を、ホルムアルデヒド (H₂O 中 37 重量%、110 μ L、1.47 mmol)、酢酸 (8.4 μ L、0.147 mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (12.5 mg、0.059 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で1時間攪拌した。次いで、溶媒を、真空中で蒸発させ、結果として生じた残渣を、アセトニトリルで希釈し、分取LCMS (60 mL/分の流速で、0.1% TFA を含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18 カラム) で精製した。C₂₉H₂₇FN₇O₂ (M+H)⁺: m/z = 524.2、実測値 524.2。

20

【0479】

実施例109. N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化203】



30

THF (980 μ L) 中の N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド (15 mg、0.029 mmol) の溶液を、2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)アセトアルデヒド (34 μ L、0.177 mmol)、酢酸 (5.0 μ L、0.088 mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (12.5 mg、0.059 mmol) で処理し、反応混合物を、室温で1時間攪拌した。完了時、4 M の HCl/ジオキサン (1 mL) を添加し、反応物を30分間攪拌した。次いで、溶媒を真空中で蒸発させ、結果として生じた残渣を、アセトニトリルで希釈し

40

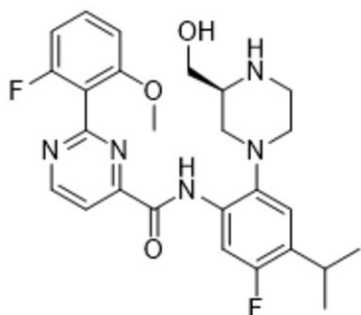
50

、分取LCMS（60mL／分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル／水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム）で精製した。 $C_{30}H_{29}FN_7O_3$ （M+H）⁺：m/z=554.2、実測値554.4。

【0480】

実施例110. (S)-N-(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)-4-イソプロピルフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

【化204】

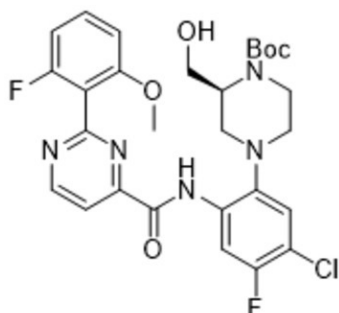


10

ステップ1. tert-ブチル (S)-4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【化205】



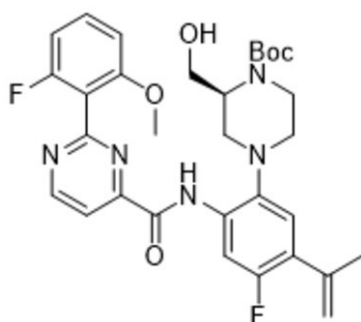
30

この化合物を、出発材料として3-(3-フルオロ-4-ニトロフェニル)イソニコチノニトリルの代わりに1-クロロ-2,5-ジフルオロ-4-ニトロベンゼンを使用して、実施例41に記載される手順に従って調製した。 $C_{28}H_{31}ClF_2N_5O_5$ （M+H）⁺について計算されたLCMS：m/z=590.2、実測値：590.2。

【0481】

ステップ2. tert-ブチル (S)-4-(4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(プロパー-1-エン-2-イル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化206】



40

tert-ブチル (S)-4-(5-クロロ-4-フルオロ-2-(2-(2-フルオ

50

ロー6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、0.034mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-(プロパー-1-エン-2-イル)-1,3,2-ジオキサボロラン(9.6μL、0.051mmol)、Xphos Pd G2(2.7mg、3.4μmol)、及びリン酸カリウム、三塩基性(14.4mg、0.068mmol)の混合物に、1,4-ジオキサン(500μL)及びH₂O(100μL)を添加し、反応フラスコを、排気し、窒素で戻し充填し、次いで80℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、溶媒を真空中で蒸発させ、粗生成物を、Biotage Isolera(商標)(ヘキサン中0~100%酢酸エチル)によって精製して、所望の生成物を得た。C₃₁H₃₆F₂N₅O₅(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z = 596.3、実測値:596.3。

10

【0482】

ステップ3.(S)-N-(5-フルオロ-2-(3-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル)-4-イソプロピルフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド

パラジウム炭素(10%湿潤、デグサ型、3.6mg)を、メタノール(1.1mL)中のtert-ブチル(S)-4-(4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)-5-(プロパー-1-エン-2-イル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(20mg、0.034mmol)の溶液に添加した。反応フラスコを水素でバルーンに接続し、反応混合物を室温で2時間撹拌した。次いで、触媒を濾去し、溶媒を真空中で蒸発させ、TFA(2mL)を添加した。反応混合物を、室温で15分間撹拌し、次いでCH₃CN及び水で希釈し、分取LCMS(60mL/分の流速で、0.1%TFAを含有するアセトニトリル/水の勾配で溶出させる、XBridge C18カラム)で精製した。C₂₆H₃₀F₂N₅O₃(M+H)⁺について計算されたLCMS:m/z = 498.2、実測値:498.3。

20

【0483】

実施例A.HPK1キナーゼ結合アッセイ

1mMの試験化合物のストック溶液を、DMSOにおいて調製した。化合物プレートを、3倍及び11点連続希釈によって調製した。DMSO中の0.1μLの化合物を、化合物プレートから白色384ウェルポリスチレンプレートに移した。アッセイ緩衝液は、50mMのHEPES、pH7.5、0.01%Tween-20、5mMのMgCl₂、0.01%BSA、及び5mMのDTTを含有した。緩衝液において調製された5μLの4nMの活性HPK1(SignalChem M23-11G)を、プレートに添加した。得られた酵素濃度は、ベンダーによって報告された所与のストック濃度に基づいた。5μLの18nMのトレーサー222(ThermoFisher PV6121)及び4nMのLanthaScreen Eu-Anti GST抗体(ThermoFisher PV5595)を、添加した。25℃で1時間のインキュベーション後、プレートを、PHERAstar FSプレートリーダー(BMG Labtech)上で読み取った。K_i値を決定した。

30

40

【0484】

本開示の化合物は、実施例に例示されるように、以下の範囲のK_i値を示した。+=K_i≤100nM、++=100nM<K_i≤500nM、+++ = 500nM<K_i≤5000nM。

50

【表 1 - 1】

表 1.

実施例	K i、n M
1	+
2	+
3	+
4	+
5	++
6	+
7	+
8	+++
9	+++
1 0	+
1 1	+
1 2	+
1 3	+
1 4	+
1 5	+
1 6	+
1 7	+
1 8	+
1 9	+
2 0	+
2 1	+
2 2	+
2 3	+
2 4	+
2 5	+
2 6	+
2 7	+
2 8	+
2 9	+
3 0	+
3 1	+
3 2	+
3 3	+
3 4	+
3 5	+
3 6	+
3 7	++
3 8	+
3 9	+
4 0	+
4 1	+
4 2	+

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

4 3	+
4 4	+
4 5	+
4 6	+
4 7	+
4 8	+
4 9	+
5 0	+
5 1	+
5 2	+
5 3	+
5 4	+
5 5	+
5 6	+
5 7	+
5 8	+
5 9	+
6 0	+
6 1	++
6 2	+
6 3	+
6 4	+
6 5	+
6 6	+
6 7	+
6 8	+
6 9	+
7 0	+
7 1	+
7 2	+
7 3	+
7 4	+
7 5	+
7 6	+
7 7	+
7 8	++
7 9、ピーク 1	+
7 9、ピーク 2	+
8 0	+
8 1	+
8 2、ピーク 1	+
8 2、ピーク 2	+
8 3、ピーク 1	+
8 3、ピーク 2	+

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

8 4	+
8 5	+
8 6	+
8 7	+
8 8	+
8 9	+
9 0	+
9 1	+
9 2	+
9 3	+
9 4	+
9 5	+
9 6	+
9 7	+
9 8	+
9 9	+
1 0 0	+
1 0 1	+
1 0 2	+
1 0 3	+
1 0 4	+
1 0 5	+
1 0 6	+
1 0 7	+
1 0 8	+
1 0 9	+
1 1 0	+

10

20

30

【 0 4 8 5 】

実施例 B . p - S L P 7 6 S 3 7 6 H T R F アッセイ

本発明の1つ以上の化合物は、以下に記載される p - S L P 7 6 S 3 7 6 H T R F アッセイを使用して試験され得る。J u r k a t 細胞（10% F B S と共に R P M I 1 6 4 0 培地で培養された）は、回収され、遠心分離され、続いて 3×10^6 細胞/mL で適切な培地に再懸濁される。J u r k a t 細胞（35 μ L）は、384 ウェルプレート中の各ウェル中に分注される。試験化合物は、細胞培養培地で40倍希釈のために希釈される（1 μ L の化合物中に39 μ L の細胞培養培地を添加する）。ウェルプレート中の J u r k a t 細胞は、様々な濃度での試験化合物で処理され（35 μ L の J u r k a t 細胞に5 μ L の希釈化合物を添加し、37℃、5% C O ₂ で1時間、1：3希釈で3 μ M で開始する）、続いて、抗 C D 3（5 μ g/mL、O K T 3 クローン）で30分間処理される。4倍溶解緩衝液（L B）を用いた100倍遮断試薬（p - S L P 7 6 s e r 3 7 6 H T R F キットから）の1：25希釈は、調製され、遮断試薬を用いた15 μ L の4倍L B緩衝液は、各ウェル中に添加され、穏やかな振盪を用いて室温で45分間インキュベートされる。細胞溶解物（16 μ L）は、G r e i n e r 白色プレート中に添加され、p - S L P 7 6 s e r 3 7 6 H T R F 試薬（2 μ L ドナー、2 μ L 受容体）で処理され、4℃で一晩インキュベートされる。均一時間分解蛍光（H T R F）は、次の日に P H E R A s t a r プレートリーダー上で測定される。I C ₅₀ 決定は、G r a p h P a d P r i s m 5 . 0 ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対する阻害パーセントの曲線を適合させ

40

50

ることによって実行される。

【0486】

実施例C. CD4+またはCD8+T細胞の単離及びサイトカイン測定

血液サンプルは、健康なドナーから回収される。CD4+またはCD8+T細胞は、CD4+またはCD8+濃縮キット (Life tech, USA) を使用して負の選択によって単離される。単離されたCD4+またはCD8+T細胞の純度は、フローサイトメトリーによって決定され、常に80%超である。細胞は、10% FCS、グルタミン、及び抗生物質を補充されたRPMI 1640 (Invitrogen Life Technologies, USA) において培養される。サイトカイン測定のために、Jurkat細胞または初代CD4+またはCD8+T細胞は、200k細胞/ウェルで播種され、様々な濃度での試験化合物の存在下または非存在下で抗CD3/抗CD28ビーズを用いて24時間刺激される。次いで、16μLの上清は、白色検出プレートに移され、ヒトIL2またはIFNγアッセイキット (Cisbio) を使用して分析される。

10

【0487】

実施例D. Tregアッセイ

1つ以上の化合物は、以下に記載される調節性T細胞増殖アッセイを使用して試験される。初代CD4+/CD25-T細胞及びCD4+/CD25+調節性T細胞は、Thermo Fisher Scientific (11363D) からの単離されたキットを使用して、ヒト献血の末梢血単核細胞から単離される。CD4+/CD25-T細胞は、ベンダーによって提供されるプロトコルに従って、CFSE (Thermo Fisher Scientific, C34554) で標識される。CFSE標識T細胞及びCD4+/CD25+調節性T細胞は、RPMI-1640培地に 1×10^6 細胞/mLの濃度で再懸濁される。100μLのCFSE標識T細胞は、50μLのCD4+/CD25+調節性T細胞と混合されるか、または混合されず、5μLの抗CD3/CD28ビーズ (Thermo Fisher Scientific, 11132D) 及び50μLのRPMI-1640培地中で希釈された様々な濃度の化合物で処理される。細胞の混合集団は、5日間培養され (37°C、5% CO₂)、CFSE標識T細胞の増殖は、5日目にFITCチャネルを使用してBD LSRT Fortessa X-20によって分析される。

20

【0488】

本明細書に記載されるものに加えて、本発明の様々な修正例は、前述の記載から当業者に明らかになるであろう。かかる修正例は、添付の特許請求の範囲内であるようにも意図される。本出願に引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含むがこれらに限定されない各参照は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

本願は、下記の態様も包含する。

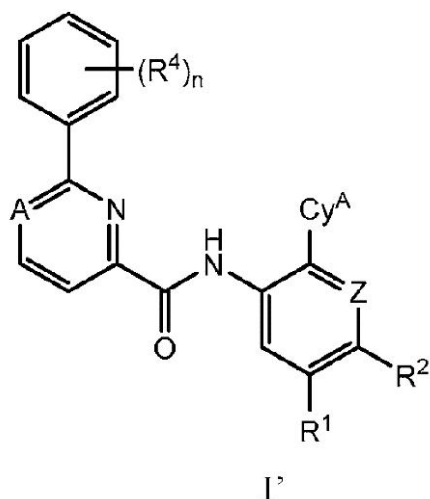
〔態様1〕

式(I')の化合物、

40

50

【化 2 0 7】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキルまたは4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、Nまたは CR^{16} であり、

R^{16} は、H、D、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a16} 、 SR^{a16} 、 $C(O)R^{b16}$ 、 $C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $C(O)OR^{a16}$ 、 $OC(O)R^{b16}$ 、 $OC(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}C(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}C(O)OR^{a16}$ 、 $NR^{c16}C(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $NR^{c16}S(O)R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2R^{b16}$ 、 $NR^{c16}S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)R^{b16}$ 、 $S(O)NR^{c16}R^{d16}$ 、 $S(O)_2R^{b16}$ 、 $S(O)_2NR^{c16}R^{d16}$ 、及び $BR^{h16}R^{i16}$ から選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、 R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 OR^{a15} 、及び $NR^{c15}R^{d15}$ から選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、及び BR^hR^i から選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員

10

20

30

40

50

ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Z は、 N または CR^3 であり、

R^3 は、 H 、 D 、 Cy^3 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、 CN 、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(=NR^{e4})R^{b4}$ 、 $C(=NOR^{a4})R^{b4}$ 、 $C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(=NR^{e4})NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、 $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $BR^{h4}R^{i4}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^3 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびに N 、 O 、及び S から独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 N 及び S は、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^4 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 D 、 CN 、 NO_2 、 OR^{a8} 、 SR^{a8} 、 $C(O)R^{b8}$ 、 $C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(O)OR^{a8}$ 、 $OC(O)R^{b8}$ 、 $OC(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}C(O)OR^{a8}$ 、 $NR^{c8}C(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $C(=NR^{e8})R^{b8}$ 、 $C(=NOR^{a8})R^{b8}$ 、 $C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}C(=NR^{e8})NR^{c8}R^{d8}$ 、 $NR^{c8}S(O)R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2R^{b8}$ 、 $NR^{c8}S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)R^{b8}$ 、 $S(O)NR^{c8}R^{d8}$ 、 $S(O)_2R^{b8}$ 、 $S(O)_2NR^{c8}R^{d8}$ 、及び $BR^{h8}R^{i8}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^5 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、 $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $BR^{h9}R^{i9}$ から選択され、

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^6 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 SR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $BR^{h11}R^{i11}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリ

10

20

30

40

50

ール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a13}、SR^{a13}、C(O)R^{b13}、C(O)NR^{c13}R^{d13}、C(O)OR^{a13}、NR^{c13}R^{d13}、NR^{c13}C(O)R^{b13}、NR^{c13}C(O)OR^{a13}、NR^{c13}S(O)R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂R^{b13}、NR^{c13}S(O)₂NR^{c13}R^{d13}、S(O)R^{b13}、S(O)NR^{c13}R^{d13}、S(O)₂R^{b13}、S(O)₂NR^{c13}R^{d13}、及びBR^{h13}Rⁱ¹³から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^9 は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a14}、SR^{a14}、C(O)R^{b14}、C(O)NR^{c14}R^{d14}、C(O)OR^{a14}、NR^{c14}R^{d14}、NR^{c14}C(O)R^{b14}、NR^{c14}C(O)OR^{a14}、NR^{c14}S(O)R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂R^{b14}、NR^{c14}S(O)₂NR^{c14}R^{d14}、S(O)R^{b14}、S(O)NR^{c14}R^{d14}、S(O)₂R^{b14}、及びS(O)₂NR^{c14}R^{d14}から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a1}、NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(=NR^{e1})R^{b1}、C(=NOR^{a1})R^{b1}、C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}、NR^{c1}S(O)R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂R^{b1}、NR^{c1}S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、S(O)R^{b1}、S(O)NR^{c1}R^{d1}、S(O)₂R^{b1}、S(O)₂NR^{c1}R^{d1}、及びBR^{h1}Rⁱ¹から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリール- C_1

10

20

30

40

50

~3アルキレン、5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、SR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、NR^{c2}C(O)R^{b2}、NR^{c2}C(O)OR^{a2}、NR^{c2}S(O)R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂R^{b2}、NR^{c2}S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、S(O)R^{b2}、S(O)NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、S(O)₂NR^{c2}R^{d2}、及びBR^{h2}Rⁱ²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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンは、各々任意選択で、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各R¹²は、独立して、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、C₃~6シクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、4~7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a3}、SR^{a3}、C(O)R^{b3}、C(O)NR^{c3}R^{d3}、C(O)OR^{a3}、NR^{c3}R^{d3}、NR^{c3}C(O)R^{b3}、NR^{c3}C(O)OR^{a3}、NR^{c3}S(O)R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂R^{b3}、NR^{c3}S(O)₂NR^{c3}R^{d3}、S(O)R^{b3}、S(O)NR^{c3}R^{d3}、S(O)₂R^{b3}、及びS(O)₂NR^{c3}R^{d3}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、C₃~6シクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、及び4~7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各R¹³は、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレン、ハロ、D、CN、NO₂、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^{a5}、NR^{c5}C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(=NR^{e5})R^{b5}、C(=NOR^{a5})R^{b5}、C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(=NR^{e5})NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}S(O)R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂R^{b5}、NR^{c5}S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、S(O)R^{b5}、S(O)NR^{c5}R^{d5}、S(O)₂R^{b5}、S(O)₂NR^{c5}R^{d5}、及びBR^{h5}Rⁱ⁵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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各R¹⁴は、独立して、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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a6}、SR^{a6}、C(O)R^{b6}、C(O)NR^{c6}R^{d6}、C(O)OR^{a6}、NR^{c6}R^{d6}、NR^{c6}C(O)R^{b6}、NR^{c6}C(O)OR^{a6}、NR^{c6}S(O)R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂R^{b6}、NR^{c6}S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、S(O)R^{b6}、S(O)NR^{c6}R^{d6}、S(O)₂R^{b6}、S(O)₂NR^{c6}R^{d6}、及びBR^{h6}Rⁱ⁶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、4~10員ヘテロシクロアルキル、C₆~10アリール、5~10員ヘテロアリール、C₃~10シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~10員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、C₆~10アリール-C₁~3アルキレン、及び5~10員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁴から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

40

50

1～3アルキレン、C_{6～10}アリーール-C_{1～3}アルキレン、及び5～10員ヘテロアリーール-C_{1～3}アルキレンは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R¹⁵は、独立して、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_{3～6}シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリーール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a7}、SR^{a7}、C(O)R^{b7}、C(O)NR^{c7}R^{d7}、C(O)OR^{a7}、NR^{c7}R^{d7}、NR^{c7}C(O)R^{b7}、NR^{c7}C(O)OR^{a7}、NR^{c7}S(O)R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂R^{b7}、NR^{c7}S(O)₂NR^{c7}R^{d7}、S(O)R^{b7}、S(O)NR^{c7}R^{d7}、S(O)₂R^{b7}、及びS(O)₂NR^{c7}R^{d7}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_{3～6}シクロアルキル、C_{6～10}アリーール、5～10員ヘテロアリーール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R⁸から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^a、R^c、及びR^dは、独立して、H、C_{1～6}アルキル、C_{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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6～10}アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールから選択され、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}アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^c及びR^dは、それらが結合する前記N原子と一緒に、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^bは、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6～10}アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールから選択され、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}アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールは、各々任意選択で、R¹⁰から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^eは、独立して、H、CN、C_{1～6}アルキル、C_{1～6}ハロアルキル、C_{1～6}アルキルチオ、C_{1～6}アルキルスルホニル、C_{1～6}アルキルカルボニル、C_{1～6}アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C_{1～6}アルキルアミノスルホニル、及びジ(C_{1～6}アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^h及びRⁱは、独立して、OH及びC_{1～6}アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^h及びRⁱは、C_{2～3}ジアルコキシであり、それらが結合するB原子と一緒に、C_{1～6}アルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a1}、R^{c1}、及びR^{d1}は、独立して、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、4～10員ヘテロシクロアルキル、C_{6～10}アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールから選択され、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}アリーール、及び5～10員ヘテロアリーールは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c1}及びR^{d1}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b1}は、独立して、C_{1～6}アルキル、C_{2～6}アルケニル、C_{2～6}アルキニル、C

10

20

30

40

50

1~6 ハロアルキル、C₃~10 シクロアルキル、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールから選択され、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e1}は、独立して、H、CN、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C₁~6 アルキルチオ、C₁~6 アルキルスルホニル、C₁~6 アルキルカルボニル、C₁~6 アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁~6 アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁~6 アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h1}及びRⁱ¹は、独立して、OH及びC₁~6 アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h1}及びRⁱ¹は、C₂~3 ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、C₁~6 アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a2}、R^{c2}、及びR^{d2}は、独立して、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールから選択され、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c2}及びR^{d2}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b2}は、独立して、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールから選択され、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹²から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{h2}及びRⁱ²は、独立して、OH及びC₁~6 アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h2}及びRⁱ²は、C₂~3 ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、C₁~6 アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a3}、R^{c3}及びR^{d3}は、独立して、H、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、及びC₁~6 ハロアルキルから選択され、前記C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、及びC₂~6 アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{b3}は、独立して、C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、C₂~6 アルキニル、及びC₁~6 ハロアルキルから選択され、前記C₁~6 アルキル、C₂~6 アルケニル、及びC₂~6 アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}は、独立して、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールから選択され、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、4~10 員ヘテロシクロアルキル、C₆~10 アリール、及び5~10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基

10

20

30

40

50

で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b4} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^{e4} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h4} 及び R^{i4} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h4} 及び R^{i4} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{b5} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e5} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

40

各 R^{h5} 及び R^{i5} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h5} 及び R^{i5} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキ

50

ル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b6} は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h6} 及び R^{i6} は、独立して、OH及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h6} 及び R^{i6} は、 $C_{2\sim 3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a7} 、 R^{c7} 及び R^{d7} は、独立して、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b7} は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim 6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c8} 及び R^{d8} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b8} は、独立して、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e8} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim 6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim 6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim 6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim 6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h8} 及び R^{i8} は、独立して、OH及び $C_{1\sim 6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h8} 及び R^{i8} は、 $C_{2\sim 3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim 6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアル

10

20

30

40

50

キル基を形成し、

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c9} 及び R^{d9} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

10

各 R^{b9} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h9} 及び R^{i9} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h9} 及び R^{i9} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

20

各 R^{a10} 、 R^{c10} 及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各 R^{b11} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e11} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$

50

アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h11} 及び R^{i11} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b12} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e12} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h12} 及び R^{i12} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h12} 及び R^{i12} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員もしくは 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a13} 、 R^{c13} 、及び R^{d13} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c13} 及び R^{d13} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b13} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{h13} 及び R^{i13} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h13} 及び R^{i13} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシで

あり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a14} 、 R^{c14} 及び R^{d14} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^{a15} 、 R^{c15} 及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a16} 、 R^{c16} 及び R^{d16} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b16} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{h16} 及び R^{i16} は、独立して、OH及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h16} 及び R^{i16} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 2$ アルキレン、 $C_1 \sim 6$ アルコキシ、 $C_1 \sim 6$ ハロアルコキシ、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $C_1 \sim 3$ アルコキシ- $C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルコキシ、 $HO-C_1 \sim 3$ アルキル、シアノ- $C_1 \sim 3$ アルキル、 $H_2N-C_1 \sim 3$ アルキル、アミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノ、チオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルフィニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)カルバミル、カルボキシ、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルコキシカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ($C_1 \sim 6$ アルキル)アミノカルボニルアミノから選択され、

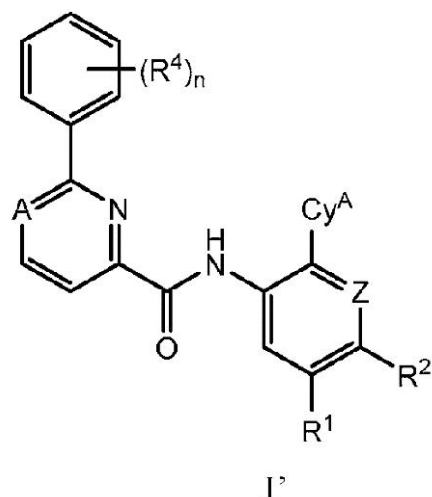
30

n は、0、1、2、3、または4である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。
[態様2]

式(I')の化合物、

40

【化 208】



10

またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキシによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

Aは、Nまたは CR^{16} であり、

R^{16} は、H、D、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、CN、及び OR^{a16} から選択され、

R^{15} は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CNから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

Cy^2 は、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1つの環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキシによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Zは、Nまたは CR^3 であり、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択され、

40

Cy^3 は、6～10員ヘテロアリールであり、前記6～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、

各 R^4 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ 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、前記

50

5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、各R⁷は、独立して、C₁～6アルキル、ハロ、D、CN、OR^{a12}、及びNR^{c12}R^{d12}から選択され、

各R¹⁰は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、及びNR^{c1}R^{d1}から選択され、前記C₁～6アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各R¹¹は、独立して、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、及びOR^{a2}から選択され、

各R^{a1}、R^{c1}、及びR^{d1}は、独立して、H、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、及びC₃～10シクロアルキルから選択され、前記C₁～6アルキル及びC₃～10シクロアルキルは、各々任意選択で、R¹¹から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a2}、R^{c2}、及びR^{d2}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、

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、

20

各R^{a11}、R^{c11}、及びR^{d11}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、前記C₁～6アルキルは、任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

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、

各R^{a15}、R^{c15}、及びR^{d15}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、前記C₁～6アルキルは、任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^{a16}は、独立して、H及びC₁～6アルキルから選択され、

30

各R^gは、独立して、OH、CN、ハロ、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アルキルチオ、C₁～6アルキルスルホニルから選択され、

nは、0、1、2、または3である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

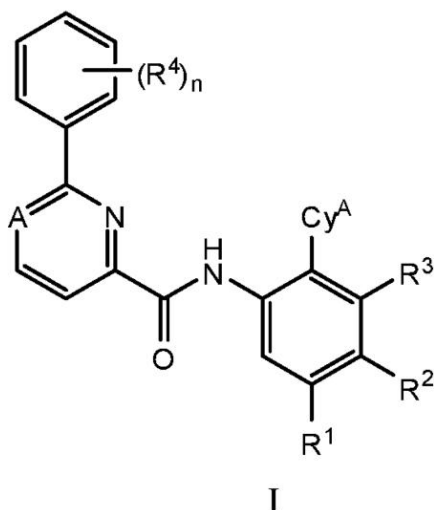
〔態様3〕

式Iの化合物、

40

50

【化 2 0 9】



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキルまたは4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、前記4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_{3\sim 12}$ シクロアルキル及び4～12員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^A から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Aは、NまたはCFであり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 OR^{a15} 、及び $NR^{c15}R^{d15}$ から選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、または3個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 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} 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^{cR^d}$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^{cR^d}$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^{cR^d}$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^{cR^d}$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^{cR^d}$ 、 $S(O)_2R^b$ 、 $S(O)_2NR^{cR^d}$ 、及び BR^hR^i から選択され、前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim 6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_{3\sim 10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim 10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^3 は、H、D、 Cy^3 、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ アルケニル、 $C_{2\sim 6}$ アルキニル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $OC(O)R^{b4}$ 、 $OC(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、

C^4R^d4 、 $C(=NR^e4)R^b4$ 、 $C(=NOR^a4)R^b4$ 、 $C(=NR^e4)NR^c4R^d4$ 、 $NR^c4C(=NR^e4)NR^c4R^d4$ 、 $NR^c4S(O)R^b4$ 、 $NR^c4S(O)_2R^b4$ 、 $NR^c4S(O)_2NR^c4R^d4$ 、 $S(O)R^b4$ 、 $S(O)NR^c4R^d4$ 、 $S(O)_2R^b4$ 、 $S(O)_2NR^c4R^d4$ 、及び BR^h4R^i4 から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^3 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^c8C(O)R^b8$ 、 $NR^c8C(O)OR^a8$ 、 $NR^c8C(O)NR^c8R^d8$ 、 $C(=NR^e8)R^b8$ 、 $C(=NOR^a8)R^b8$ 、 $C(=NR^e8)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8C(=NR^e8)NR^c8R^d8$ 、 $NR^c8S(O)R^b8$ 、 $NR^c8S(O)_2R^b8$ 、 $NR^c8S(O)_2NR^c8R^d8$ 、 $S(O)R^b8$ 、 $S(O)NR^c8R^d8$ 、 $S(O)_2R^b8$ 、 $S(O)_2NR^c8R^d8$ 、及び BR^h8R^i8 から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a9 、 SR^a9 、 $C(O)R^b9$ 、 $C(O)NR^c9R^d9$ 、 $C(O)OR^a9$ 、 NR^c9R^d9 、 $NR^c9C(O)R^b9$ 、 $NR^c9C(O)OR^a9$ 、 $NR^c9S(O)R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2R^b9$ 、 $NR^c9S(O)_2NR^c9R^d9$ 、 $S(O)R^b9$ 、 $S(O)NR^c9R^d9$ 、 $S(O)_2R^b9$ 、 $S(O)_2NR^c9R^d9$ 、及び BR^h9R^i9 から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^6 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a10 、 SR^a10 、 $C(O)R^b10$ 、

10

20

30

40

50

$C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $NR^{c10}C(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}S(O)R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2R^{b10}$ 、 $NR^{c10}S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)R^{b10}$ 、 $S(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、及び4～7員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、CN、 NO_2 、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $OC(O)R^{b11}$ 、 $OC(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(=NR^{e11})R^{b11}$ 、 $C(=NOR^{a11})R^{b11}$ 、 $C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(=NR^{e11})NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、 $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $BR^{h11}R^{i11}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記N及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^7 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(=NR^{e12})R^{b12}$ 、 $C(=NOR^{a12})R^{b12}$ 、 $C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(=NR^{e12})NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、 $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、及び $BR^{h12}R^{i12}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^8 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a1}

10

20

30

40

50

3、 SR^{a13} 、 $C(O)R^{b13}$ 、 $C(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}R^{d13}$ 、 $NR^{c13}C(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}C(O)OR^{a13}$ 、 $NR^{c13}S(O)R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2R^{b13}$ 、 $NR^{c13}S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)R^{b13}$ 、 $S(O)NR^{c13}R^{d13}$ 、 $S(O)_2R^{b13}$ 、 $S(O)_2NR^{c13}R^{d13}$ 、及び $BR^{h13}R^{i13}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

各 R^9 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、フェニル、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a14} 、 SR^{a14} 、 $C(O)R^{b14}$ 、 $C(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}R^{d14}$ 、 $NR^{c14}C(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}C(O)OR^{a14}$ 、 $NR^{c14}S(O)R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2R^{b14}$ 、 $NR^{c14}S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)R^{b14}$ 、 $S(O)NR^{c14}R^{d14}$ 、 $S(O)_2R^{b14}$ 、及び $S(O)_2NR^{c14}R^{d14}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^{10} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 OR^{a1} 、 SR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $OC(O)R^{b1}$ 、 $OC(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)_2R^{b1}$ 、 $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $BR^{h1}R^{i1}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^{11} は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、 $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $BR^{h2}R^{i2}$ から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $C_6\sim 10$ アリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 10$ 員ヘテロアリ

40

50

ールー $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a3 、 SR^a3 、 $C(O)R^b3$ 、 $C(O)NR^c3R^d3$ 、 $C(O)OR^a3$ 、 NR^c3R^d3 、 $NR^c3C(O)R^b3$ 、 $NR^c3C(O)OR^a3$ 、 $NR^c3S(O)R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2R^b3$ 、 $NR^c3S(O)_2NR^c3R^d3$ 、 $S(O)R^b3$ 、 $S(O)NR^c3R^d3$ 、 $S(O)_2R^b3$ 、及び $S(O)_2NR^c3R^d3$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、及び 4～7 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10 員ヘテロアリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 NO_2 、 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 、 $NR^c5C(O)R^b5$ 、 $NR^c5C(O)OR^a5$ 、 $NR^c5C(O)NR^c5R^d5$ 、 $C(=NR^e5)R^b5$ 、 $C(=NOR^a5)R^b5$ 、 $C(=NR^e5)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5C(=NR^e5)NR^c5R^d5$ 、 $NR^c5S(O)R^b5$ 、 $NR^c5S(O)_2R^b5$ 、 $NR^c5S(O)_2NR^c5R^d5$ 、 $S(O)R^b5$ 、 $S(O)NR^c5R^d5$ 、 $S(O)_2R^b5$ 、 $S(O)_2NR^c5R^d5$ 、及び BR^h5R^i5 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～10 員ヘテロアリールー $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～10 員ヘテロアリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a6 、 SR^a6 、 $C(O)R^b6$ 、 $C(O)NR^c6R^d6$ 、 $C(O)OR^a6$ 、 NR^c6R^d6 、 $NR^c6C(O)R^b6$ 、 $NR^c6C(O)OR^a6$ 、 $NR^c6S(O)R^b6$ 、 $NR^c6S(O)_2R^b6$ 、 $NR^c6S(O)_2NR^c6R^d6$ 、 $S(O)R^b6$ 、 $S(O)NR^c6R^d6$ 、 $S(O)_2R^b6$ 、 $S(O)_2NR^c6R^d6$ 、及び BR^h6R^i6 から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～10 員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $C_6 \sim 10$ アリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～10 員ヘテロアリールー $C_1 \sim 3$ アルキレンは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{15} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a7 、 SR^a7 、 $C(O)R^b7$ 、 $C(O)NR^c7R^d7$ 、 $C(O)OR^a7$ 、 NR^c7R^d7 、 $NR^c7C(O)R^b7$ 、 $NR^c7C(O)OR^a7$ 、 $NR^c7S(O)R^b7$ 、 $NR^c7S(O)_2R^b7$ 、 $NR^c7S(O)_2NR^c7R^d7$ 、 $S(O)R^b7$ 、 $S(O)NR^c7R^d7$ 、 $S(O)_2R^b7$ 、及び $S(O)_2NR^c7R^d7$ から選択され、

10

20

30

40

50

O) $2NR^c7R^d7$ から選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim6$ シクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、 $5\sim10$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、独立して、H、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

10

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^c 及び R^d は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^b は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

20

各 R^e は、独立して、H、CN、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_1\sim6$ アルキルチオ、 $C_1\sim6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1\sim6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1\sim6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^h 及び R^i は、独立して、OH 及び $C_1\sim6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^h 及び R^i は、 $C_2\sim3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1\sim6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、もしくは 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

30

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c1} 及び R^{d1} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

40

各 R^{b1} は、独立して、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_2\sim6$ アルケニル、 $C_2\sim6$ アルキニル、 $C_3\sim10$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim10$ アリール、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e1} は、独立して、H、CN、 $C_1\sim6$ アルキル、 $C_1\sim6$ ハロアルキル、 $C_1\sim6$ アルキルチオ、 $C_1\sim6$ アルキルスルホニル、 $C_1\sim6$ アルキルカルボニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1\sim6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1\sim6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1\sim6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1\sim6$ ア

50

ルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h1} 及び R^{i1} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h1} 及び R^{i1} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c2} 及び R^{d2} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b2} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{12} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{h2} 及び R^{i2} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h2} 及び R^{i2} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{b3} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、独立して H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{13} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c4} 及び R^{d4} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{13} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b4} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、

R^{13} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e4} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h4} 及び R^{i4} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h4} 及び R^{i4} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c5} 及び R^{d5} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b5} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{14} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e5} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h5} 及び R^{i5} は、独立して、OH 及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h5} 及び R^{i5} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{15} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c6} 及び R^{d6} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^{15} から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b6} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、C

10

20

30

40

50

2～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₃～10 シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R¹⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{h6}及びRⁱ⁶は、独立して、OH及びC₁～6 アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h6}及びRⁱ⁶は、C₂～3 ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、C₁～6 アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a7}、R^{c7}、及びR^{d7}は、独立して、H、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、及びC₁～6 ハロアルキルから選択され、前記C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、及びC₂～6 アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{b7}は、独立して、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、及びC₁～6 ハロアルキルから選択され、前記C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、及びC₂～6 アルキニルは、各々任意選択で、R^gから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{a8}、R^{c8}、及びR^{d8}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c8}及びR^{d8}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、R⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b8}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁵から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各R^{e8}は、独立して、H、CN、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルホニル、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、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、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、及びジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各R^{h8}及びRⁱ⁸は、独立して、OH及びC₁～6 アルコキシから選択され、

あるいは、同じB原子に結合した任意のR^{h8}及びRⁱ⁸は、C₂～3 ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、C₁～6 アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a9}、R^{c9}、及びR^{d9}は、独立して、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールから選択され、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、4～10 員ヘテロシクロアルキル、C₆～10 アリール、及び5～10 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁶から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意のR^{c9}及びR^{d9}は、それらが結合する前記N原

子と一緒に、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b9} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^6 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{h9} 及び R^{i9} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h9} 及び R^{i9} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{b10} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

あるいは、同じN原子に結合した任意の R^{c11} 及び R^{d11} は、それらが結合する前記N原子と一緒に、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された4員、5員、6員、もしくは7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{e11} は、独立して、H、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ($C_{1\sim6}$ アルキル)カルバミル、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h11} 及び R^{i11} は、独立して、OH及び $C_{1\sim6}$ アルコキシから選択され、あるいは、同じB原子に結合した任意の R^{h11} 及び R^{i11} は、 $C_{2\sim3}$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記B原子と一緒に、 $C_{1\sim6}$ アルキルから独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された5員または6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールから選択

10

20

30

40

50

され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c12} 及び R^{d12} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b12} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^8 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{e12} は、独立して、H、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim 6$ アルキルチオ、 $C_1 \sim 6$ アルキルスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、カルバミル、 $C_1 \sim 6$ アルキルカルバミル、ジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) カルバミル、アミノスルホニル、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノスルホニル、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノスルホニルから選択され、

各 R^{h12} 及び R^{i12} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h12} 及び R^{i12} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a13} 、 R^{c13} 、及び R^{d13} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

あるいは、同じ N 原子に結合した任意の R^{c13} 及び R^{d13} は、それらが結合する前記 N 原子と一緒に、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 4 員、5 員、6 員、もしくは 7 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{b13} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_6 \sim 10$ アリール、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{h13} 及び R^{i13} は、独立して、OH 及び $C_1 \sim 6$ アルコキシから選択され、

あるいは、同じ B 原子に結合した任意の R^{h13} 及び R^{i13} は、 $C_2 \sim 3$ ジアルコキシであり、それらが結合する前記 B 原子と一緒に、 $C_1 \sim 6$ アルキルから独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択で置換された 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各 R^{a14} 、 R^{c14} 、及び R^{d14} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^9 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{b14} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及

10

20

30

40

50

び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルは、各々任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

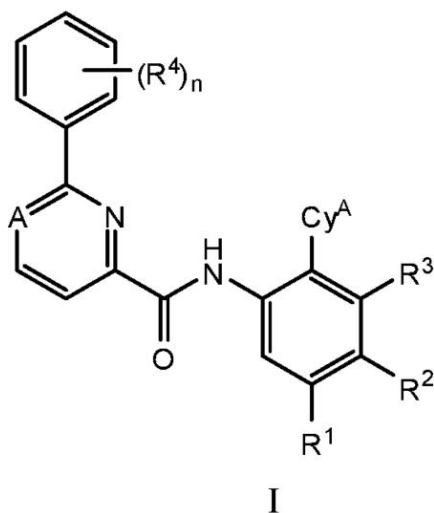
各 R^g は、独立して、OH、 NO_2 、CN、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim2}$ アルキレン、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $C_{1\sim3}$ アルコキシ- $C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルコキシ、 $HO-C_{1\sim3}$ アルキル、シアノ- $C_{1\sim3}$ アルキル、 $H_2N-C_{1\sim3}$ アルキル、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノ、チオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルフィニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニル、カルバミル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルバミル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) カルバミル、カルボキシ、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシカルボニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニル、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノカルボニルアミノから選択され、

n は、0、1、2、3、または 4 である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 4〕

式 I の化合物、

〔化 210〕



またはその薬学的に許容される塩であって、式中、

Cy^A は、4～12員ヘテロシクロアルキルであり、前記 4～12員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N、O、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 4～12員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 4～12員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

A は、N であり、

R^1 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び OR^{a15} から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換され、

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CNから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^2 は、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、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

10

R^3 は、H、D、 Cy^3 、ハロ、及びCNから選択され、

Cy^3 は、5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリールは、任意選択で、 R^{13} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^4 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

20

各 R^5 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から選択され、

R^A は、H、D、 Cy^1 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、CN、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

Cy^1 は、5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

30

各 R^7 は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a12} 、及び $NR^{c12}R^{d12}$ から選択され、

各 R^{10} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{11} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a2} から選択され、

40

各 R^{13} は、独立して、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換され、

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

50

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、 H 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換され、

各 R^g は、独立して、 OH 、 CN 、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{1\sim6}$ アルコキシ、 $C_{1\sim6}$ ハロアルコキシ、アミノ、 $C_{1\sim6}$ アルキルチオ、 $C_{1\sim6}$ アルキルスルホニルから選択され、

n は、0、1、2、または 3 である、前記化合物またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5〕

Cy^A は、4～12 員ヘテロシクロアルキルであり、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキルは、少なくとも 1 個の環形成炭素原子、ならびに N 、 O 、及び S から独立して選択される 1、2、3、もしくは 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記 4～12 員ヘテロシクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される 1、2、3、もしくは 4 個の置換基で置換される、態様 1 もしくは 3 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〕

Cy^A は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルであり、前記 $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、任意選択で、 R^A から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換されている、態様 1 もしくは 3 に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7〕

各 R^A は、独立して、 Cy^1 、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a11} 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から選択され、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、態様 1～6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 8〕

各 R^A は、独立して $C_{1\sim6}$ アルキルであり、前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、態様 1～6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 9〕

各 R^A は、独立して、メチル及びエチルから選択され、前記メチル及びエチルは、各々任意選択で、 R^7 から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換される、態様 1～6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 10〕

各 R^A は、独立して、 OH 、 NH_2 、アミノメチル、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、ピリジニル、エチル、ヒドロキシエチル、及びプロピルカルバモイルから選択される、態様 1～6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 11〕

各 R^A は、独立して Cy^1 である、態様 1～6 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 12〕

Cy^1 は、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル及び 5～10 員ヘテロアリアルから選択され、前記 5～10 員ヘテロアリアルは、各々少なくとも 1 個の環形成炭素原子ならびに N 、 O 、及び S から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子を有し、前記 N

10

20

30

40

50

及びSは、任意選択で、酸化され、5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記C₃～10シクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～7及び11のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様13〕

Cy¹は、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換されたC₃～10シクロアルキルから選択される、態様1～7及び11のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様14〕

Cy¹は、5～10員ヘテロアリールであり、前記5～10員ヘテロアリールは、少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、前記5～10員ヘテロアリールは、任意選択で、R⁷から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～7及び11のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様15〕

Cy¹は、ピリジニルである、態様1～7及び11のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様16〕

Cy¹は、シクロプロピルである、態様1～7及び11のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様17〕

各R⁷は、独立して、C₁～6アルキル、ハロ、D、CN、OR^{a12}、及びNR^{c12}R^{d12}から選択される、態様1～9及び11～14のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様18〕

各R⁷は、独立して、CN、OR^{a12}、NR^{c12}R^{d12}、及びDからから選択される、態様1～9及び11～14のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様19〕

各R⁷は、独立して、D、CN、OH、NH₂、及びメトキシから選択される、態様1～9及び11～14のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様20〕

R^{a12}は、Hである、態様1～9、11～14、17、及び18のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様21〕

R^{c12}及びR^{d12}は、各々Hである、態様1～9、11～14、17、及び18のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様22〕

Cy^Aは、2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、3-アミノピロリジン-1-イル、2-(アミノメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-2-メチルピロリジン-1-イル、2-(ピリジン-2-イル)ピロリジン-1-イル、ヘキサヒドロピロロ[3, 4-b]ピロール-1(2H)-イル、2-メチルピペラジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)ピペラジン-1-イル、3-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、5-(プロピルカルバモイル)-2, 5-ジアザビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン-2-イル、4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル、2-(ヒドロキシメチル)

10

20

30

40

50

ル) - 5 - メチルピペラジン - 1 - イル、6 - (ヒドロキシメチル) - 4, 7 - ジアザスピロ [2, 5] オクタン - 7 - イル、4 - アミノ - 2 - (1 - ヒドロキシシクロプロピル) ピロリジン - 1 - イル、4 - アミノ - 2 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル、4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル - d 2) ピロリジン - 1 - イル、3 - (ヒドロキシメチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イル、4 - アミノ - 2 - メチルピペリジン - 1 - イル、ピペリジン - 4 - イル、4 - (ジメチルアミノ) - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - (イソプロピルアミノ) ピロリジン - 1 - イル、4 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ、2 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) モルホリノ、2 - (シアノメチル) モルホリノ、3 - オキソテトラヒドロ - 3 H - オキサゾロ [3, 4 - a] ピラジン - 7 (1 H) - イル、3 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル、3 - (メトキシメチル) アゼチジン - 1 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) アゼチジン - 1 - イル、2 - ((ジメチルアミノ) メチル) アゼチジン - 1 - イル、4 - メチルピペラジン - 1 - イル、及び 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イルから選択される、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 23]

Cy^A は、2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イル、3 - アミノピロリジン - 1 - イル、2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル、2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル、ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 (2 H) - イル、2 - メチルピペラジン - 1 - イル、2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル、3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ、5 - エチル - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イル、(2 - ヒドロキシエチル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イル、及び 5 - (プロピルカルバモイル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン - 2 - イルから選択される、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 24]

Cy^A は、4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イルである、態様 1 ~ 4 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 25]

Cy^A は、シクロペンチル及びシクロヘキシルから選択され、前記シクロペンチル及びシクロヘキシルは、任意選択で、NH₂ で置換される、態様 1 または 3 に記載の化合物。

[態様 26]

R¹ は、H、D、ハロ、CN、C₁ ~ 6 アルキル、及び OR^{a15} から選択され、前記 C₁ ~ 6 アルキルは、任意選択で、R^g から独立して選択される 1、2、または 3 個の置換基で置換される、態様 1 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 27]

R¹ は、H、D、F、CN、メチル、ヒドロキシメチル、及びメトキシから選択される、態様 1 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 28]

R¹ は、H である、態様 1 ~ 25 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 29]

R¹ は、F である、態様 1 ~ 26 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様 30]

10

20

30

40

50

R^2 は、H、D、 Cy^2 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、及び $S(O)_2R^b$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～29のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様31〕

R^2 は、イソプロピル、F、Cl、Br、及び $S(O)_2CH_3$ から選択される、態様1～30のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様32〕

R^2 は、 Cy^2 である、態様1～30のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様33〕

Cy^2 は、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、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5～10員ヘテロアリール及び4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記4～10員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、各々任意選択で、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～30及び32のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様34〕

Cy^2 は、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択で置換された $C_6 \sim 10$ アリールである、態様1～30及び32のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様35〕

各 R^{10} は、独立して、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、CN、OH、 OR^{a1} 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $NR^{c1}R^{d1}$ から選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～30及び32～34のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様36〕

各 R^{10} は、独立して、OH、F、CN、メチル、ヒドロキシメチル、メチルカルバモイル、メトキシ、モルホリノ、及びシクロブチルアミノから選択される、態様1～30及び32～34のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様37〕

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、独立して、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、各々任意選択で、 R^{11} から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～30及び32～35のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様38〕

各 R^{11} は、 OR^{a2} である、態様1～30、32～35、及び37のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様39〕

各 R^{11} は、OHである、態様1～30、32～35、37、及び38のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様40〕

Cy^2 は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メト

10

20

30

40

50

キシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、アゼチジン-1-イル、2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル、3-シアノピリジン-4-イル、3-メトキシピリジン-4-イル、2-シアノ-6-フルオロフェニル、3-シアノピリジン-2-イル、4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、5-シアノ-2-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-4-イル、及び1-シアノシクロプロピルから選択される、態様1~29のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様41]

Cy²は、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル、6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル、1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル、2-メチルピリジン-3-イル、4-メトキシピリジン-3-イル、4-シアノピリジン-3-イル、1, 3, 5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル、モルホリノ、及びアゼチジン-1-イルから選択される、態様1~29のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様42]

Cy²は、3-シアノピリジン-4-イル、4-シアノピリジン-3-イル、及び3-シアノピリジン-2-イルから選択される、態様1~29のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様43]

Zは、CR³である、態様1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様44]

Zは、Nである、態様1もしくは2に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様45]

R³は、H、D、Cy³、ハロ、及びCNから選択される、態様1~43のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様46]

R³は、H、D、F、Br、及びCNから選択される、態様1~43のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様47]

R³は、Hである、態様1~43のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様48]

R³は、Cy³である、態様1~43のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様49]

Cy³は、5~10員ヘテロアリールであり、前記5~10員ヘテロアリールは、各々少なくとも1個の環形成炭素原子、ならびにN、O、及びSから独立して選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子を有し、5~10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、任意選択で、オキソによって置換されてカルボニル基を形成し、前記5~10員ヘテロアリールは、任意選択で、R¹³から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1~43、45、及び48のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様50]

各R¹³は、独立してC₁~6アルキルである、態様1~43、45、48、及び49のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

[態様51]

R¹³は、メチルである、態様1~43、45、及び49のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔態様 5 2〕

C_y^3 は、ピリジン-3-イル、及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルから選択される、態様1～43及び45のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 3〕

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^5 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 4〕

各 R^4 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、及び OR^{a8} から選択される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 5〕

各 R^4 は、独立して、ハロ、及び OR^{a8} から選択される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 6〕

各 R^4 は、独立して、ハロから選択される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 7〕

各 R^4 は、独立して、F、及びClから選択される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 8〕

各 R^4 は、独立して、F、及びメトキシから選択される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 5 9〕

各 R^4 は、独立して、F、及びメチルから選択される、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 0〕

各 R^4 は、Fである、態様1～52のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 1〕

各 R^5 は、独立して、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から選択される、態様1～55のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 2〕

各 R^5 は、独立して、D、及びFから選択される、態様1～55のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 3〕

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、独立してHである、態様1～30及び32～38のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 4〕

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、独立して、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから選択される、態様1～53のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 5〕

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、独立して、H、及び $C_1\sim 6$ アルキルから選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^7 から独立して選択される1、2、3、または4個の置換基で置換される、態様1～7のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

〔態様 6 6〕

各 R^{a15} 、 R^{c15} 、及び R^{d15} は、独立して、H、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択され、前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、任意選択で、 R^g から独立して選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で置換される、態様 1～26 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 7〕

各 R^g は、OH である、態様 1～66 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 8〕

n は、2 である、態様 1～67 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 6 9〕

A は、N である、態様 1～3 及び 5～68 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7 0〕

A は、 CR^{16} である、態様 1、2、及び 5～68 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7 1〕

R^{16} は、H、CN、または OR^{a16} である、態様 1、2、5～68、及び 70 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7 2〕

R^{a16} は、H、及び $C_1 \sim 6$ アルキルから選択される、態様 1、2、5～68、70、及び 71 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

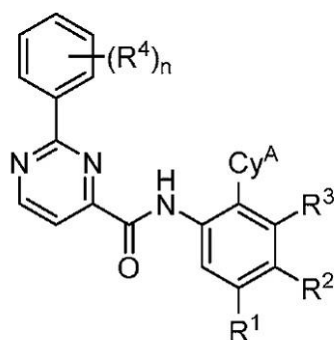
〔態様 7 3〕

R^{a16} は、メチルである、態様 1、2、5～68、及び 70～72 のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7 4〕

式 IA を有する態様 1～4 のいずれか一つに記載の化合物、

〔化 2 1 1〕



IA

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 7 5〕

式 IB を有する態様 1、2、及び 3 のいずれか一つに記載の化合物、

10

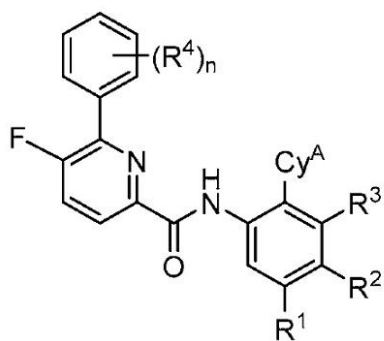
20

30

40

50

【化 2 1 2】



IB

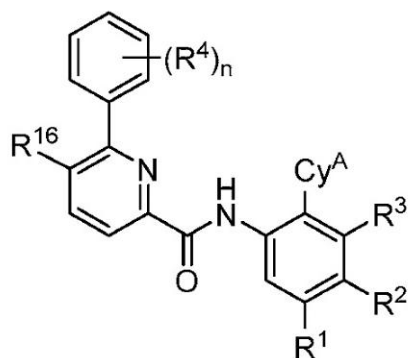
10

またはその薬学的に許容される塩。

【態様 7 6】

式 I C を有する態様 1 または 2 に記載の化合物、

【化 2 1 3】



IC

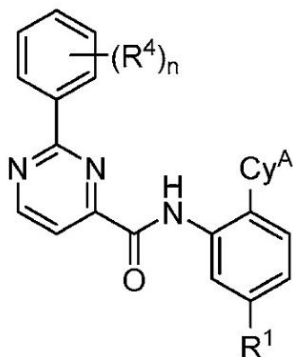
20

またはその薬学的に許容される塩。

【態様 7 7】

式 I I A を有する態様 1 ～ 4 のいずれか一つに記載の化合物、

【化 2 1 4】



IIA

40

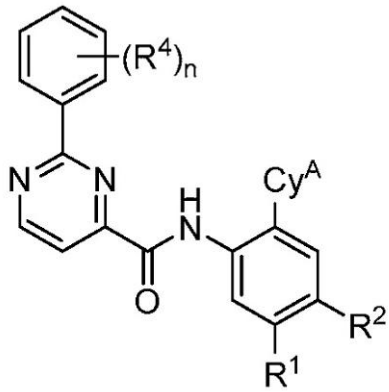
またはその薬学的に許容される塩。

【態様 7 8】

式 I I B を有する態様 1 ～ 4 のいずれか一つに記載の化合物、

50

【化 2 1 5】

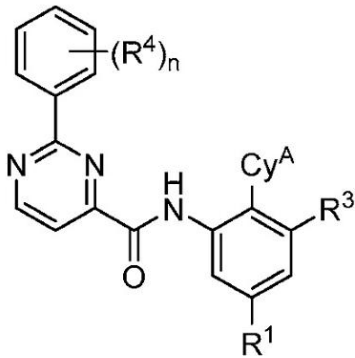


IIB

10

またはその薬学的に許容される塩。〔態様 7 9〕式 I I C を有する態様 1 ～ 4 のいずれか一つに記載の化合物、

【化 2 1 6】

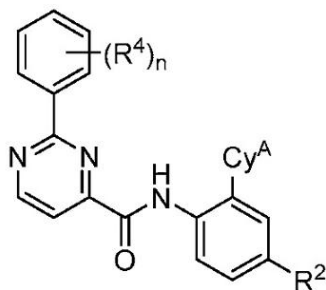


IIC

20

またはその薬学的に許容される塩。〔態様 8 0〕式 I I D を有する態様 1 ～ 4 のいずれか一つに記載の化合物、

【化 2 1 7】



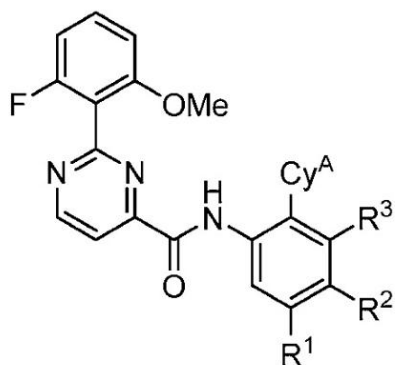
IID

40

またはその薬学的に許容される塩。〔態様 8 1〕式 I I I を有する態様 1 ～ 4 のいずれか一つに記載の化合物、

50

【化 2 1 8】



III

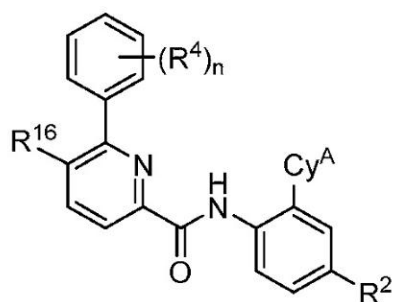
10

またはその薬学的に許容される塩。

【態様 8 2】

式 I V を有する態様 1 または 2 に記載の化合物、

【化 2 1 9】



IV

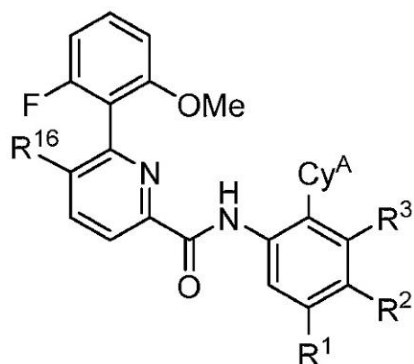
20

またはその薬学的に許容される塩。

【態様 8 3】

式 V を有する態様 1 または 2 に記載の化合物、

【化 2 2 0】



V

40

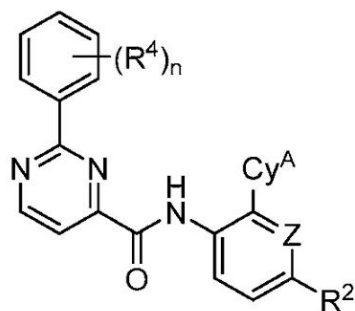
またはその薬学的に許容される塩。

【態様 8 4】

式 V I を有する態様 1 または 2 に記載の化合物、

50

【化 2 2 1】



VI

10

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様 8 5〕

N - (2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(S) - N - (2 - (3 - アミノピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (2 - (2 - (アミノメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

20

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (メトキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

N - (5 - フルオロ - 2 - ((2S, 4S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ピリジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - (ヘキサヒドロピロロ [3, 4 - b] ピロール - 1 (2H) - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

40

(R) - N - (5 - フルオロ - 2 - (2 - (ヒドロキシメチル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (5 - フルオロ - 2 - (3 - (ヒドロキシメチル) モルホリノ) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1R, 4R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 -

50

イル) - 3 - シアノフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - (ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 R, 4 R) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (ヒドロキシメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

10

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - プロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - (ヒドロキシメチル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

20

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (6 - (メチルカルバモイル) ピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 6 - オキソ - 1, 6 - ジヒドロピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

30

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (2 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (4 - シアノピリジン - 3 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 4 - (1, 3, 5 - トリメチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

40

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (4 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - (1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル) ピリミジン - 4 - カルボキサミド、

N - (2 - ((1 S, 4 S) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 4 - (モルホリノメチル) フェニル) - 2 - (2 - フルオロ - 6

50

ーメトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-((シクロブチルアミノ)メチル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((1R, 4R)-5-エチル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(5-フルオロ-2-((1R, 4R)-5-(2-ヒドロキシエチル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

(1R, 4R)-5-(4-フルオロ-2-(2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド)フェニル)-N-プロピル-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキサミド、

N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-メトキシフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-(ヒドロキシメチル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、及び

N-(2-((1R, 4R)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-シアノフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、から選択される、態様1に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様86〕

N-(4-(アゼチジン-1-イル)-2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-((S)-2-(メトキシメチル)アゼチジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-4-(3-シアノピリジン-4-イル)-3-フルオロフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-シアノピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(2-メチルピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-メトキシピリジン-4-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(3-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-2'-シアノ-6'-フルオロビフェニル-4-イル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(3-シアノピリジン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6

10

20

30

40

50

ーメトキシフェニル) ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-イソプロピルフェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(4-(3-シアノピリジン-4-イル)-2-((2S, 4S)-4-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((2S, 5R)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((2S, 5S)-2-(ヒドロキシメチル)-5-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

(S)-N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-(6-(ヒドロキシメチル)-4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン-7-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(1-ヒドロキシシクロプロピル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル-d2)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((1S, 3R, 4S)-3-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(4-(4-シアノピリジン-3-イル)-2-((1S, 4S)-1-(ヒドロキシメチル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-メチルピペリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピコリンアミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-5-シアノ-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)ピコリンアミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-6-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5-メトキシピコリンアミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-イル)-4-(4-シアノピリジン-3-イル)フェニル)-2-(2,6-ジフルオロフェニル)ピリミジン-4-カルボキサミド、

N-(2-((2S, 4S)-4-アミノ-2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-

10

20

30

40

50

－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メチルフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－クロロ－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、及び

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－6－(1, 3, 5－トリメチル－1H－ピラゾール－4－イル)ピリジン－3－イル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、から選択される、態様1に記載の化合物、

またはその薬学的に許容される塩。

〔態様87〕

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－5－フルオロフェニル)－2－(2, 6－ジフルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－5－フルオロフェニル)－2－(3－シアノ－2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－5－フルオロフェニル)－2－(2, 3－ジフルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－5－フルオロフェニル)－2－(2－フルオロ－6－(メトキシ－d₃)－3－メチルフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシ－4－メチルフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(3, 6－ジフルオロ－2－メチルフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2, 3－ジフルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(3, 6－ジフルオロ－2－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(3－シアノ－2－フルオロ－6－(メトキシ－d₃)フェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(3, 6－ジフルオロ－2－(メトキシ－d₃)フェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2, 3－ジフルオロ－6－(メトキシ－d₃)フェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S, 4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－(メトキシ－d₃)フェニル－5－d)ピリミジン－4－カルボキサミド、

2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)－N－(2－(ピペリジン－4－イル)フェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－(シス)4－アミノシクロヘキシル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6

10

20

30

40

50

ーメトキシフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー(トランス)4ーアミノシクロヘキシル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロ
ー6ーメトキシフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー(3ーアミノシクロヘキシル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメト
キシフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー(3ーアミノシクロペンチル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメト
キシフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((シス)ー4ーアミノシクロヘキシル)ー4ー(4ーシアノピリジンー3
ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニル) ピリミジンー4ーカル
ボキサミド、
Nー(2ー((トランス)ー4ーアミノシクロヘキシル)ー4ー(4ーシアノピリジン
ー3ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニル) ピリミジンー4
ーカルボキサミド、
Nー(2ー((シス)ー4ーアミノシクロヘキシル)ー4ー(4ーシアノー1ーメチル
ー1Hーピラゾールー5ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニ
ル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((トランス)ー4ーアミノシクロヘキシル)ー4ー(4ーシアノー1ーメ
チルー1Hーピラゾールー5ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフ
ェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((シス)ー4ーアミノシクロヘキシル)ー4ー(1,3,5ートリメチル
ー1Hーピラゾールー4ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニ
ル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)ー4ー(メチルスルホニル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフ
ェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニル) ピリミジンー4ーカル
ボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)ー5ーメチルフェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニル) ピリミ
ジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ー(ジメチルアミノ)ー2ー(ヒドロキシメチル)ピ
ロリジンー1ーイル)ー5ーフルオロフェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフ
ェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(5ーフルオロー2ー((2S,4S)ー2ー(ヒドロキシメチル)ー4ー(イソ
プロピルアミノ)ピロリジンー1ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキ
シフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)ー4ー(テトラヒドロー2Hーピランー4ーイル)フェニル)ー2ー(2ーフル
オロー6ーメトキシフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)ー4ークロロフェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニル) ピリミ
ジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)ー4ーフルオロフェニル)ー2ー(2ーフルオロー6ーメトキシフェニル) ピリ
ミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1
ーイル)ー4ー(5ーシアノー2ー(ピロリジンー1ーイル)ピリジンー4ーイル)フェ
ニル)ー2ー(2,6ージフルオロフェニル) ピリミジンー4ーカルボキサミド、
Nー(2ー((2S,4S)ー4ーアミノー2ー(ヒドロキシメチル)ピロリジンー1

10

20

30

40

50

－イル)－4－(1－シアノシクロプロピル)フェニル)－2－(2,6－ジフルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－(ジフルオロメトキシ)－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－(メトキシ－d₃)フェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－シクロプロピル－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(2－((2S,4S)－4－アミノ－2－(ヒドロキシメチル)ピロリジン－1－イル)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－エトキシ－6－フルオロフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－((1S,4S)－4－(ヒドロキシメチル)－5－メチル－2,5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－(ヒドロキシメチル)モルホリノ)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－(ジメチルアミノ)メチル)モルホリノ)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(R)－N－(2－(2－(シアノメチル)モルホリノ)－4－(4－シアノピリジン－3－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(R)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(3－オキソテトラヒドロ－3H－オキサゾロ[3,4-a]ピラジン－7(1H)－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(S)－N－(5－フルオロ－2－(3－(ヒドロキシメチル)ピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(3－(メトキシメチル)アゼチジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(S)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－(ヒドロキシメチル)アゼチジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

(R)－N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(2－(ジメチルアミノ)メチル)アゼチジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(4－メチルピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、

N－(4－(4－シアノピリジン－3－イル)－2－(4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－イル)フェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミジン－4－カルボキサミド、及び

(S)－N－(5－フルオロ－2－(3－(ヒドロキシメチル)ピペラジン－1－イル)－4－イソプロピルフェニル)－2－(2－フルオロ－6－メトキシフェニル)ピリミ

10

20

30

40

50

ジナー４ーカルボキサミド、から選択される、態様１に記載の化合物、
またはその薬学的に許容される塩。

〔態様８８〕

態様１～８７のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも１つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、薬学的組成物。

〔態様８９〕

ＨＰＫ１活性を阻害する方法であって、態様１～８７のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩をＨＰＫ１と接触させることを含む、前記方法。

〔態様９０〕

前記接触させることは、前記化合物を患者に投与することを含む、態様８９に記載の方法。

10

〔態様９１〕

ＨＰＫ１相互作用の阻害に関連する疾患または障害を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の態様１～８７のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

〔態様９２〕

患者のがんを治療するための方法であって、前記患者に、治療有効量の態様１～８７のいずれか一つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。

〔態様９３〕

前記がんは、乳癌、結腸直腸癌、肺癌、卵巣癌、及び膵臓癌から選択される、態様９２に記載の方法。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	1/18	(2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	15/00	(2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	C 0 7 D	401/12	
C 0 7 D	401/14	(2006.01)	C 0 7 D	401/14	
C 0 7 D	403/12	(2006.01)	C 0 7 D	403/12	
C 0 7 D	403/14	(2006.01)	C 0 7 D	403/14	
C 0 7 D	405/14	(2006.01)	C 0 7 D	405/14	
C 0 7 D	413/12	(2006.01)	C 0 7 D	413/12	
C 0 7 D	413/14	(2006.01)	C 0 7 D	413/14	
C 0 7 D	487/04	(2006.01)	C 0 7 D	487/04	1 3 7
C 0 7 D	487/08	(2006.01)	C 0 7 D	487/08	C S P

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/750,371

(32)優先日 平成30年10月25日(2018.10.25)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801番

(72)発明者 アレクサンダー・ソコルスキー

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・カットーオフ1801番

(72)発明者 エバン・スタイデューハー

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・カットーオフ1801番

(72)発明者 イェ・チンダ

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・カットーオフ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・カットーオフ1801番

審査官 ▲来▼田 優来

(56)参考文献 国際公開第2016/205942 (WO, A1)

特表2010-520228 (JP, A)

国際公開第2012/151567 (WO, A1)

国際公開第2018/049152 (WO, A1)

特表2010-533716 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)