

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7414827号
(P7414827)

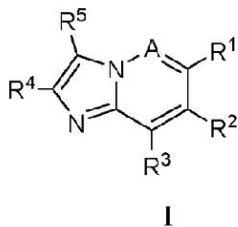
(45)発行日 令和6年1月16日(2024.1.16)

(24)登録日 令和6年1月5日(2024.1.5)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 1 4 4
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	C 0 7 D	487/04 C S P
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/06
請求項の数 22 (全237頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-535854(P2021-535854)	(73)特許権者	505193450
(86)(22)出願日	令和1年12月19日(2019.12.19)		インサイト・コーポレーション
(65)公表番号	特表2022-514650(P2022-514650 A)		INCYTE CORPORATION
(43)公表日	令和4年2月14日(2022.2.14)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(86)国際出願番号	PCT/US2019/067403		ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801番
(87)国際公開番号	WO2020/132197	(74)代理人	100106518
(87)国際公開日	令和2年6月25日(2020.6.25)		弁理士 松谷 道子
審査請求日	令和4年11月30日(2022.11.30)	(74)代理人	100156144
(31)優先権主張番号	62/782,994		弁理士 落合 康
(32)優先日	平成30年12月20日(2018.12.20)	(72)発明者	パン, ジュン
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19803デラウェア州
(31)優先権主張番号	62/935,891		ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801
(32)優先日	令和1年11月15日(2019.11.15)	(72)発明者	ローチ, ジェレミー
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 アクチビン受容体様キナーゼ-2の阻害剤としてのイミダゾピリダジン及びイミダゾピリジン化合物

(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
(式中：

R¹は、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、CN、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、及びC(=NR^e)NR^cR^d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、R¹⁰から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；
R²は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5~10員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択

される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；前記5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記C₆～10アリール及び5～10員ヘテロアリールは、R²⁰から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいはR²上の2つの隣接するR²⁰置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合したC₃～7シクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合したC₃～7シクロアルキル環は、R²¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R³は、H、D、ハロ、CN、C₁～6アルキル、OR^{a7}、及びNR^{c7}R^{d7}から選択され；前記C₁～6アルキルは、R⁸から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R⁴は、H、D、ハロ、CN、C₁～6アルキル、OR^{a8}、及びNR^{c8}R^{d8}から選択され；前記C₁～6アルキルは、R⁸から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R⁵は、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5～10員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；前記5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記C₆～10アリール及び5～10員ヘテロアリールは、R⁵⁰から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいはR⁵上の2つの隣接するR⁵⁰置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合したC₃～7シクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合したC₃～7シクロアルキル環は、R⁵¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AはNまたはCR^Aであり；

R^A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^{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}、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)₂NR^{c12}R^{d12}、S(O)₂R^{b12}、及びS(O)₂NR^{c12}R^{d12}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、R⁸から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R¹⁰は、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

10

20

30

40

50

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}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立に選択され；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、R¹¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは2つのR¹⁰置換基は、それらが結合している炭素原子と共に、スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環またはスピロC₃～6シクロアルキル環を形成しており；各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環及びスピロC₃～6シクロアルキル環は、R¹¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R¹¹は、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^{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}から独立に選択され；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、R¹²から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R¹²は、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、C₆～10アリール、5～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～7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^{a5}、SR^{a5}、C(O)R^{b5}、C(O)NR^{c5}R^{d5}、C(O)OR^{a5}、NR^{c5}R^{d5}、NR^{c5}C(O)R^{b5}、NR^{c5}C(O)OR^{a5}、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}、及びS(O)₂NR^{c5}R^{d5}から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～7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、R^gから独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されて

10

20

30

40

50

いてもよく；

各 R^{20} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され； $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

各 R^{51} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

30

各 R^{52} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

40

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、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、 $5 \sim 10$ 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

50

— $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール— $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール— $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^e は、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独立に選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、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、 $5 \sim 10$ 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— $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c1} と R^{d1} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール— $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ

10

20

30

40

50

れ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e1} は、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独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e2} は、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独立に選択され；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c3} と R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロ

10

20

30

40

50

あるいは同じN原子に結合している任意のR^{c6}とR^{d6}が、それらが結合しているN原子と共に、R^gから独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b6} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、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、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- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} は、 $C_{1\sim6}$ 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、及び 5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e9} は、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独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、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、 $C_{3\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び 5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、

あるいは同じN原子に結合している任意のR^{c10}とR^{d10}が、それらが結合しているN原子と共に、R⁵²から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

10

20

30

40

50

1～3 アルキレンは、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^g は、OH、NO₂、CN、ハロ、C₁～6 アルキル、C₂～6 アルケニル、C₂～6 アルキニル、C₁～6 ハロアルキル、C₃～6 シクロアルキル、C₃～6 シクロアルキル-C₁-2 アルキレン、C₁～6 アルコキシ、C₁～6 ハロアルコキシ、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルキル、C₁～3 アルコキシ-C₁～3 アルコキシ、HO-C₁～3 アルコキシ、HO-C₁～3 アルキル、シアノ-C₁～3 アルキル、H₂N-C₁～3 アルキル、アミノ、C₁～6 アルキルアミノ、ジ(C₁～6 アルキル)アミノ、チオ、C₁～6 アルキルチオ、C₁～6 アルキルスルフィニル、C₁～6 アルキルスルホニル、カルバミル、C₁～6 アルキルカルバミル、ジ(C₁～6 アルキル)カルバミル、カルボキシ、C₁～6 アルキルカルボニル、C₁～6 アルコキシカルボニル、C₁～6 アルキルカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、C₁～6 アルキルアミノスルホニル、ジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ(C₁～6 アルキル)アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、C₁～6 アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ(C₁～6 アルキル)アミノカルボニルアミノから独立に選択される)。

【請求項 2】

(a) R^1 が、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、CN、C(O) R^b 、C(O)NR^c R^d 、及び C(O)OR^a 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 アルキニルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

(b) R^1 が、C₁～6 アルキル、CN、C(O)NR^c R^d 、C(O) R^b 、及び C(O)OR^a から選択され；前記 C₁～6 アルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、または

(c) R^1 が、メチル、メトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、N-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)カルバモイル、及び 4-エトキシカルボニル-ピペラジン-1-イルカルボニルから選択される、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

(a) 各 R^{10} が、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、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1} R^{d1} 、及び S(O)₂NR^{c1} R^{d1} 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 員ヘテロアリールが、 R^{11} から独立に選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

(b) 各 R^{10} が、C₁～6 アルキル、C₁～6 ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O) R^{b1} 、C(O)NR^{c1} R^{d1} 、C(O)OR^{a1}、NR^{c1} R^{d1} 、及び S(O)₂NR^{c1} R^{d1} から選択され；前記 C₁～6 アルキルが、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

(c) 各 R^{10} が、C₁～6 アルキル、OR^{a1}、及び C(O)OR^{a1} から選択され；前記 C₁～6 アルキルが、 R^{11} から独立に選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、または

(d) 各 R^{10} が、メチル、OH、メトキシ、及びエトキシカルボニルから選択される、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

(a) R^2 が、5～6 員ヘテロアリールであり；前記 5～6 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていても

10

20

30

40

50

よく；前記5～6員ヘテロアリールの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記5～6員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

(b) R^2 が、フェニル及びピラゾリルから選択され；前記フェニル及びピラゾリルが、 R^{20} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

(c) R^2 が、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいフェニルであるか、

(d) R^2 が、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいピラゾールであるか、または

(e) R^2 が、4-(ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル、4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル、4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル、4-(モルホリノメチル)フェニル、4-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((2-メチルモルホリノ)メチル)フェニル、4-((2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル)フェニル、4-((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、及び4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニルから選択される、

請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

(a) 各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；前記4～6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

(b) 各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され、前記4～6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していても

10

20

30

40

50

よく；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 $R^{2.1}$ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、または (c) $R^{2.0}$ が、フルオロ、ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、ピペリジン-4-イルメチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル、(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル、(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、アゼチジン-1-イルメチル、(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジメチルカルバモイル、モルホリノメチル、(2-メチルモルホリノ)メチル、(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル、ピロリジン-1-イルメチル、(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル、及び(ジメチルアミノ)メチルから選択される、

10

請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

(a) 各 $R^{2.1}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 $OR^{a.4}$ 、 $C(O)NR^{c.4}R^{d.4}$ 、及び $NR^{c.4}R^{d.4}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルが、 $R^{2.2}$ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

20

(b) 各 $R^{2.1}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 $OR^{a.4}$ 、及び $NR^{c.4}R^{d.4}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルが、 $R^{2.2}$ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、または

(c) $R^{2.1}$ が、メチル、F、OH、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチル、ピペラジニル、ピペリジニル、メチルピロリジニル、アゼチジニル、モルホリノ(morpholino)、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル、2-メチルモルホリノ、2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル、及びピロリジン-1-イルから選択される、

30

請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

(a) 各 $R^{2.2}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 $OR^{a.6}$ 、及び $NR^{c.6}R^{d.6}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、

40

(b) 各 $R^{2.2}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、及び $OR^{a.6}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいが、または

(c) $R^{2.2}$ が OH、F、またはメチルである、

請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R^3 が H である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R^4 が H である、請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

50

(a) R^5 が、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリールであるか、

(b) R^5 が 5～10 員ヘテロアリールであり；前記 5～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいか、

(c) R^5 が、キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルから選択され、前記キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルが、 R^{50} から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいか、

(d) R^5 が、1, 8-ナフチリジン-4-イル、キノリン-4-イル、7-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル、7-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-イル、7-(2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-4-イル)キノリン-4-イル、7-モルホリノキノリン-4-イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-イル、7-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル)キノリン-4-イル、7-(メチルカルバモイル)キノリン-4-イル、7-(ピリジン-3-イルアミノ)キノリン-4-イル、7-(3, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシ)メチルキノリン-4-イル、7-(4-アセチルピペラジン-1-イル)キノリン-4-イル、7-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)キノリン-4-イル、7-(モルホリノメチル)キノリン-4-イル、7-(2-ヒドロキシエチル)カルバモイルキノリン-4-イル、7-シアノキノリン-4-イル、7-(6-オキソヘキサヒドロピロロ[1, 2-a]ピラジン-2(1H)-イル)キノリン-4-イル、7-(5-アセチル-2, 5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)キノリン-4-イル、8-シアノキノリン-5-イル、2, 3-ジヒドロ-[1, 4]ジオキシノ[2, 3-b]ピリジン-8-イル、1-イソニコチノイル-2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-4-イル、4-カルバモイル-3-フルオロフェニル、7-(ピリジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、及び 7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イルから選択されるか、

(e) R^5 が少なくとも 2 つの隣接する R^{50} 置換基で置換されており、前記 2 つの隣接する R^{50} 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；前記縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいか、または

(f) R^5 が少なくとも 2 つの隣接する R^{50} 置換基で置換されており、前記 2 つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、

10

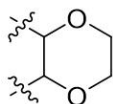
20

30

40

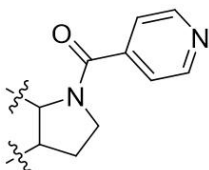
50

【化 2】



; 及び

【化 3】



10

から選択される縮合したヘテロシクロアルキル環を形成している、
請求項 1～9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 11】

(a) 各 R^{50} が、 $C_1\sim 6$ 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、
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、ハロ
、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_1\sim 6$ 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 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、
または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；前記 4～10 員ヘテ
ロシクロアルキルの環形成炭素原子が任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成してい
てもよいが、

20

(b) 各 R^{50} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘ
テロアリール、ハロ、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$
から独立に選択され；前記 $C_1\sim 6$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～
10 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそ
れぞれ任意選択的に置換されていてもよく；前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形
成炭素原子が任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成していてもよいが、

30

(c) 各 R^{50} が、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバ
モイル、ピリジニル、モルホリノ、モルホリノメチル、ピラゾリル、6-オキサスピロ [3. 4] オクタニル、ピリジニルアミノ、ベンジル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びピラジニルから独立に選択され、前記メチルカルバモイル、ピリジニル、モルホリノ、モルホリノメチル、ピラゾリル、6-オキサスピロ [3. 4] オクタニル、ピリジニルアミノ、ベンジル、ピペラジニル、ピペラジン-1-イルカルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジニル、2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びピラジニルが、 R^{51} から独立に
選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよ
いか；または

40

2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；前記縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 5 員もしくは 6 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した 5 員もしくは 6

50

員のヘテロシクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；または

(d) R^{50} が、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ピリジン-4-イル、3-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル、4-モルホリノ、4-モルホリノメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-オキサスピロ[3.4]オクタン-2-イル、ピリジン-3-イルアミノ、(3,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシル)メチル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル、及び4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イルから独立に選択される、

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項12】

(a) 各 R^{51} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、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、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；

(b) 各 R^{51} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 OR^{a10} 、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_{6\sim10}$ アリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；または

(c) 各 R^{51} が、メチル、OH、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アセチル、4-モルホリノ、4-メチルピペラジン-1-イル、ピリジン-3-イル、3,5-ジフルオロフェニル、及びピリジン-4-イルカルボニルから選択される、

請求項1～11のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項13】

(a) 各 R^{52} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択されるか、または

(b) 各 R^{52} が、ハロ及び OR^{a11} から独立に選択される、

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項14】

(a) AがNであるか、

(b) Aが CR^A であり、 R^A が、H、D、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択されるか、または

(c) AがCHである、

請求項1～13のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項15】

(a) 前記化合物が式IIの化合物：

10

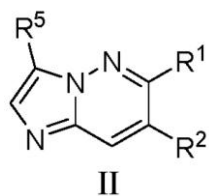
20

30

40

50

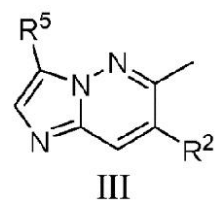
【化 4】



またはその薬学的に許容される塩であるか、

(b) 前記化合物が式 I I I の化合物：

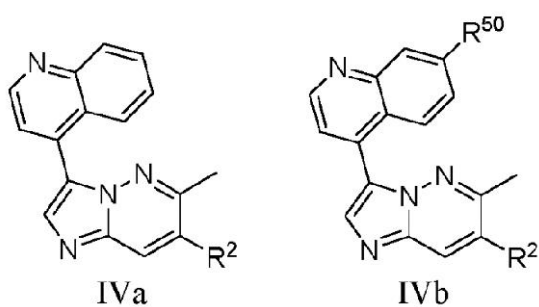
【化 5】



またはその薬学的に許容される塩であるか、

(c) 前記化合物が式 I V a または式 I V b の化合物：

【化 6】



またはその薬学的に許容される塩であるか、

(d) 前記化合物が式 V a、式 V b、または式 V c の化合物：

10

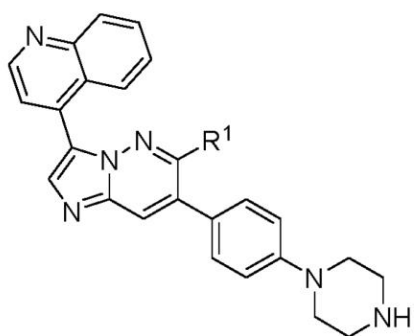
20

30

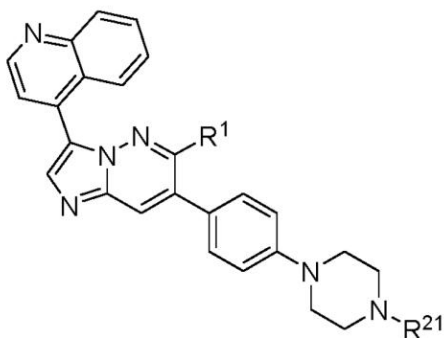
40

50

【化 7】

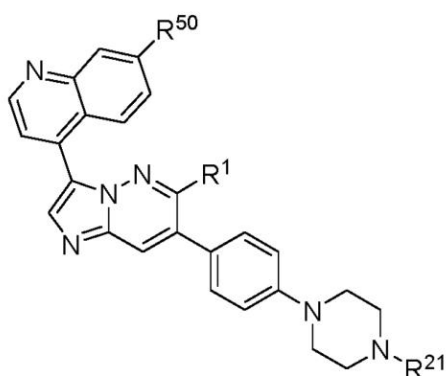


Va



Vb

10



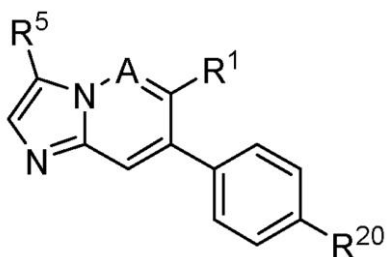
Vc

20

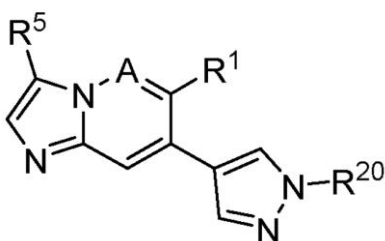
またはその薬学的に許容される塩であるか、

(e) 前記化合物が式 V I a または式 V I b の化合物：

【化 8】



VIa



VIb

30

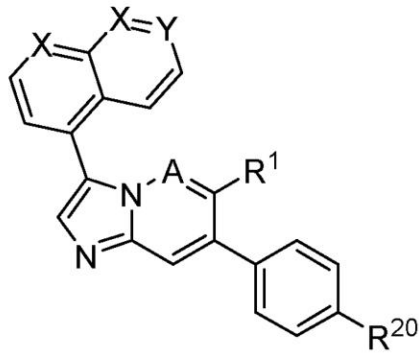
またはその薬学的に許容される塩であるか、または

(f) 前記化合物が、式 V I I a、式 V I I b、式 V I I c、または式 V I I d の化合物：

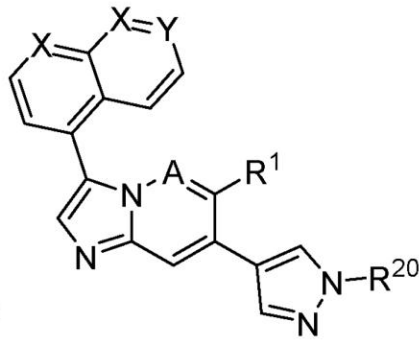
40

50

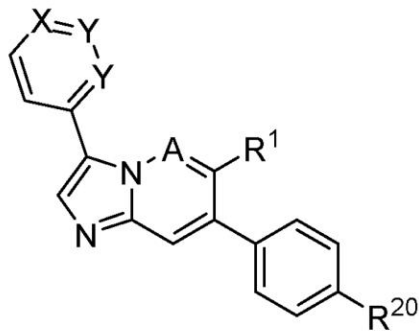
【化 9】



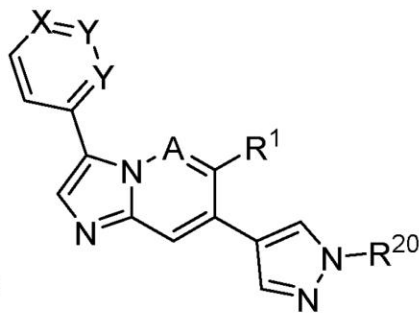
VIIa



VIIb



VIIc



VIId

またはその薬学的に許容される塩であり、これらの式中、
 各 X が、C H、N、及び C R⁵⁰ から独立に選択され；
 各 Y が、C H 及び C R⁵⁰ から独立に選択される；
 請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 16】

(a) R¹ が、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、C N、C (O) R^b、C (O) N R^c R^d、及び C (O) O R^a から選択され；前記 C₁~6 アルキルが、R¹⁰ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R² が、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 5~10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5~10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；C₆~10 アリール及び 5~10 員ヘテロアリールが、R²⁰ から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R³ が、H、D、ハロ、C N、及び C₁~6 アルキルから選択され；

R⁴ が、H、D、ハロ、C N、及び C₁~6 アルキルから選択され；

R⁵ が、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 5~10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5~10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 C₆~10 アリール及び 5~10 員ヘテロアリールが、R⁵⁰ から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R⁵ 上の 2 つの隣接する R⁵⁰ 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮

合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合したC₃~7シクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合したC₃~7シクロアルキル環が、R^{5 1}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；
AがNまたはCR^Aであり；

R^Aが、H、D、及びC₁~6アルキルであり；

各R^{1 0}が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a 1}、C(O)R^{b 1}、C(O)NR^{c 1}R^{d 1}、C(O)OR^{a 1}、NR^{c 1}R^{d 1}、及びS(O)₂NR^{c 1}R^{d 1}から独立に選択され；前記C₁~6アルキルが、R^{1 1}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{2 0}が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、C₃~6シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、フェニル-C₁~3アルキレン、5~6員ヘテロアリール-C₁~3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a 2}、C(O)R^{b 2}、C(O)NR^{c 2}R^{d 2}、C(O)OR^{a 2}、NR^{c 2}R^{d 2}、S(O)₂R^{b 2}、及びS(O)₂NR^{c 2}R^{d 2}から独立に選択され；前記4~6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5~6員ヘテロアリール、C₃~6シクロアルキル-C₁~3アルキレン、4~6員ヘテロシクロアルキル-C₁~3アルキレン、フェニル-C₁~3アルキレン、及び5~6員ヘテロアリール-C₁~3アルキレンが、R^{2 1}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{2 1}が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、C₃~6シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a 4}、C(O)NR^{c 4}R^{d 4}、及びNR^{c 4}R^{d 4}から独立に選択され；前記C₁~6アルキル、C₃~6シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルが、R^{2 2}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{2 2}が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a 6}、及びNR^{c 6}R^{d 6}から独立に選択され；前記C₁~6アルキルが、R^gから独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{5 0}が、C₁~6アルキル、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、ハロ、D、CN、OR^{a 9}、C(O)R^{b 9}、C(O)NR^{c 9}R^{d 9}、C(O)OR^{a 9}、NR^{c 9}R^{d 9}、S(O)₂R^{b 9}、及びS(O)₂NR^{c 9}R^{d 9}から独立に選択され；前記C₁~6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員ヘテロアリールが、R^{5 1}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{5 1}が、C₁~6アルキル、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、ハロ、D、CN、OR^{a 10}、C(O)R^{b 10}、C(O)NR^{c 10}R^{d 10}、C(O)OR^{a 10}、NR^{c 10}R^{d 10}、S(O)₂R^{b 10}、及びS(O)₂NR^{c 10}R^{d 10}から独立に選択され；前記C₁~6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員ヘテロアリールが、R^{5 2}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{5 2}が、C₁~6アルキル、C₁~6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a 11}、及びNR^{c 11}R^{d 11}から独立に選択され；

10

20

30

40

50

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_1 \sim 6$ 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、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され； $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b1} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b4} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール、及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール及び $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^g が、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、 $C_1 \sim 6$ アルキルアミノ、及びジ ($C_1 \sim 6$ アルキル) アミノから独立に選択されるか；または

(b) R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が、フェニル及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリールから選択され；前記 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記 N 及び S は任意選択的に酸化されていてもよく；前記 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリールの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記フェニル及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^3 がHであり；

R^4 がHであり；

R^5 が、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；前記5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；前記5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたはCHであり；

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；前記4～6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、及びOHから独立に選択され；

各 R^{50} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} が、 $C_1 \sim 6$ 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、OH、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_6 \sim 10$ アリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、ハロ及びOHから独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換

10

20

30

40

50

されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{c9} 及び R^{d9} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び5～10員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；請求項1に記載の化合物。

【請求項17】

(a) 前記化合物が、

4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノロン；

メチル7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート；

N-((1R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

エチル4-(7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボニル)ピペラジン-1-カルボキシレート；

7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボニトリル；

(7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル)メタノール；

4-(6-(メトキシメチル)-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノロン；

4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル)キノロン；

(trans)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1

10

20

30

40

50

－イル) シクロヘキサン－１－オール；

２－（４－（４－（６－メチル－３－（７－（ピリジン－４－イル) キノリン－４－イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－７－イル) フェニル) ピペラジン－１－イル) エタン－１－オール；

４－メチル－１－（４－（６－メチル－３－（７－（ピリジン－４－イル) キノリン－４－イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－７－イル) フェニル) ピペラジン－２－オン；

４－（６－メチル－７－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) －７－（ピリジン－４－イル) キノロン；

（４－（６－メチル－３－（７－（ピリジン－４－イル) キノリン－４－イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－７－イル) フェニル) （４－メチルピペラジン－１－イル) メタノン；

（R）－４－（７－（３－フルオロ－４－（（２－メチルピロリジン－１－イル) メチル) フェニル) －６－メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) －７－（ピリジン－４－イル) キノロン；

N－メチル－４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－カルボキサミド；

（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) （４－メチルピペラジン－１－イル) メタノン；

７－（１－メチル－１H－ピラゾール－３－イル) －４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノロン；

（４－（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) ピリジン－２－イル) メタノール；

４－（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) モルホリン；

２－（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) －６－オキサ－２－アザスピロ [3. 4] オクタン；

４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) －N－（ピリジン－３－イル) キノリン－７－アミン；

１－（４－（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) ピペラジン－１－イル) エタン－１－オン；

４－（（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) メチル) モルホリン；

（３，５－ジフルオロフェニル) （４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) メタノール；

（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－７－イル) メタノール；

４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) －１，８－ナフチリジン；

５－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) キノリン－８－カルボニトリル；

８－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン－３－イル) －２，３－ジヒドロ－ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン；

10

20

30

40

50

4 - (6 - メチル - 7 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - カルボニトリル ;

N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - (6 - メチル - 7 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 8 - カルボキサミド ;

(4 - (6 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 1 - イル) (ピリジン - 4 - イル) メタノン ;

1 - ((1 S, 4 S) - 5 - (4 - (7 - (1 - ((1 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - イル) - 2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン - 2 - イル) エタン - 1 - オン ;

2 - (4 - (7 - (1 - ((1 R, 4 R) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) キノリン - 7 - イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2 - a] ピラジン - 6 (2 H) - オン ;

4 - (6 - メチル - 7 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) キノロン ; または
2 - フルオロ - 4 - (6 - メチル - 7 - (1 - (ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) ベンズアミド ;
またはその薬学的に許容される塩であるか、

(b) 前記化合物が、

(1 R, 4 R) - 4 - (4 - (6 - メチル - 3 - (7 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール ;

5 - (7 - (4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

5 - (7 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

5 - (7 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (ピリミジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

(1 R, 4 R) - 4 - (4 - (6 - メチル - 3 - (7 - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 7 - イル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール ;

5 - (7 - (4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

5 - (7 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

5 - (6 - メチル - 7 - (1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (ピラジン - 2 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

5 - (7 - (1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1, 8 - ナフチリジン ;

5 - (7 - (4 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) フェニル) - 6 - メチルイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 3 - イル) - 2 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル

10

20

30

40

50

)-1, 8-ナフチリジン;

N, N-ジメチル-4-(6-メチル-3-(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンズアミド;

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

4-(4-(6-メチル-3-(7-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン;

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン;

1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)-N, N-ジメチルメタンアミン;

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン;

(S)-4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-メチルモルホリン;

(S)-(4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン-2-イル)メタノール;

2-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(ピリダジン-1-イルメチル)フェニル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン;

2-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

N, N-ジメチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2

10

20

30

40

50

、3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) メタンアミン；

4-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾール [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) モルホリン；

N, N-ジメチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) メタンアミン；

(S)-3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) ピロリジン-3-オール；または

1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) ピペリジン-4-オール；

またはその薬学的に許容される塩であるか、または

(c) 前記化合物が、

4-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) ピペリジン-4-オール；

3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) アゼチジン-3-オール；

2-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン；

1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) ピペリジン-4-オール；または

1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-オール；

またはその薬学的に許容される塩である、

請求項1に記載の化合物。

【請求項18】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する、医薬組成物。

【請求項19】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、ALK2活性の阻害のための組成物。

【請求項20】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、ALK2相互作用の阻害に関連する疾患または障害の治療のための組成物であって、前記疾患または障害ががんまたは骨髄増殖性疾患である、組成物。

【請求項21】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、患者のがんの治療のための組成物。

【請求項22】

請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩とを含む、患者の骨髄増殖性疾患の治療のための組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本開示は、化合物ならびにそれらの組成物及び使用方法を提供する。これらの化合物は、アクチビン受容体様キナーゼ-2 (ALK2) 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】

骨形成タンパク質 (BMP) シグナル伝達は、トランスフォーミング増殖因子ベータ (TGF- β) スーパーファミリーに属しており、TGF- β シグナル伝達リガンドには、25種を超える異なるリガンド：TGF- β 増殖及び分化因子、BMP、ならびにアクチビンが含まれる。BMPリガンドの結合は、2つの構成的に活性なI型受容体セリン／トレオニンキナーゼ (BMPRII、ACTRIIA、またはACTRIIB) から構成される四量体受容体複合体のアセンブリをもたらし、2つのI型受容体セリン／トレオニンキナーゼ (ALK1、ALK2、ALK3、またはALK6) を活性化させる。さらに、活性化されたI型受容体はBMP受容体応答性SMADタンパク質1／5／8をリン酸化し、co-SMAD4に関連する活性化されたSMAD1／5／8は核に移行して遺伝子転写を調節する。(Ross, S. L., et al. *Cell Metabolism* 2012, 15, 905-917; Globe, G. C., et al. *New England Journal of Medicine* 2000, 342, 1350-1358)。

【0003】

BMPRキナーゼアクチビンA受容体、I型 (ACVR1) は、アクチビン受容体様キナーゼ-2 (ALK2) とも呼ばれる。これは、リガンド結合細胞外ドメインとセリン／トレオニン特異性を有する細胞質ドメインとから構成されている。ALK2は、複数のヒトの疾患に介在することが報告されている (Massague, J., et al. *Cell* 2000, 103, 295-309; Taylor, K. R., et al. *Cancer Research* 2014, 74, 4565-4570)。ALK2及びALK3は、ヘプシジンレベルを調節し、慢性疾患の貧血に影響を与える上で重要な役割を果たすことが示されている (Andriopoulos, B., et al. *Nature Genetics* 2009, 41, 482-487; Steinbicker, A. U., et al. *Blood* 2011, 118, 4224-4230; Steinbicker, A. U., et al. *Blood* 2011, 117, 4915-4923)。ヘプシジンは主に肝細胞で合成される小さいペプチドホルモンであり、鉄エクスポーターフェロポーチン (FPN1) に結合してその内在化及び分解を誘導することにより、十二指腸の鉄吸収と単球／マクロファージからの鉄輸送の両方を低下させる (Theurl, I., et al. *Haematologica* 2011, 96, 1761-1769; Zhao, N., et al. *Journal of Clinical Investigation* 2013, 123, 2337-2343)。血清ヘプシジンレベルの上昇は、細網内皮系内の鉄の貯蔵を高め、鉄の利用可能性の低下及び鉄分制限赤血球生成をもたらす。不適切に増加したヘプシジン発現は、ヒトに深刻な機能性鉄欠乏性貧血を引き起こし、慢性疾患の貧血 (ACD) の病態生理学の中心である (Weiss, G., et al. *New England Journal of Medicine* 2005, 352, 1011-1023)。したがって、ALK2活性を調節する新規な化合物が求められている。

【発明の概要】

【0004】

本開示は、特に、式Iの化合物：

10

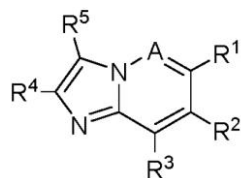
20

30

40

50

【化 1】



I

またはその薬学的に許容される塩を提供し、可変構成要素は本明細書で定義される。

【0005】

本開示は、さらに、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する医薬組成物を提供する。

【0006】

本開示は、さらに、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、ALK2活性の阻害方法を提供する。

【0007】

本開示は、さらに、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、患者の疾患または障害の治療方法を提供する。

【0008】

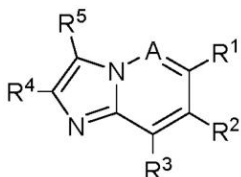
本開示は、さらに、本明細書に記載の方法のいずれかにおいて使用するための薬剤を調製するための、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本開示は、式Iの化合物：

【化 2】



I

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中；

R^1 は、 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^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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ 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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

Cy^1 は、 $C_{3\sim14}$ シクロアルキル、4～14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；4～14員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールは、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリール及び4～14員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{3\sim14}$ シクロアルキル、4～14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、 R^{10} から独立に選

10

20

30

40

50

択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 は $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；5～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N 及び S は任意選択的に酸化されていてもよく；5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールは、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^2 上の 2 つの隣接する R^{20} 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、もしくは 7 員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環は、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 OR^{a7} 、及び $NR^{c7}R^{d7}$ から選択され； $C_{1\sim 6}$ アルキルは、 R^8 から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 OR^{a8} 、及び $NR^{c8}R^{d8}$ から選択され； $C_{1\sim 6}$ アルキルは、 R^8 から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^5 は、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；5～10 員ヘテロアリールは、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N 及び S は任意選択的に酸化されていてもよく；5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim 10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールは、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の 2 つの隣接する R^{50} 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、もしくは 7 員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環は、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

A は N または CR^A であり；

R^A 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^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、及び $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 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、 R^8 から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{10} は、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{2\sim 6}$ 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^a ¹、 SR^a ¹、 $C(O)R^b$ ¹、 $C(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 $C(O)OR^a$ ¹、 $OC(O)R^b$ ¹、 $OC(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ $C(O)R^b$ ¹、 NR^c ¹ $C(O)OR^a$ ¹、 NR^c ¹ $C(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 $C(=NR^e$ ¹) R^b ¹、 $C(=NOR^a$ ¹) R^b ¹、 $C(=NR^e$ ¹) NR^c ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ $C(=NR^e$ ¹) NR^c ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ $S(O)R^b$ ¹、 NR^c ¹ $S(O)_2R^b$ ¹、 NR^c ¹ $S(O)_2NR^c$ ¹ R^d ¹、 $S(O)R^b$ ¹、 $S(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 $S(O)_2R^b$ ¹、及び $S(O)_2NR^c$ ¹ R^d ¹から独立に選択され；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、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは2つの R^{10} 置換基は、それらが結合している炭素原子と共に、スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環またはスピロ $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環を形成しており；各スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環及びスピロ $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環は、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

各 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^a ³、 SR^a ³、 $C(O)R^b$ ³、 $C(O)NR^c$ ³ R^d ³、 $C(O)OR^a$ ³、 NR^c ³ R^d ³、 NR^c ³ $C(O)R^b$ ³、 NR^c ³ $C(O)OR^a$ ³、 NR^c ³ $S(O)R^b$ ³、 NR^c ³ $S(O)_2R^b$ ³、 NR^c ³ $S(O)_2NR^c$ ³ R^d ³、 $S(O)R^b$ ³、 $S(O)NR^c$ ³ R^d ³、 $S(O)_2R^b$ ³、及び $S(O)_2NR^c$ ³ R^d ³から独立に選択され；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、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 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^a ⁵、 SR^a ⁵、 $C(O)R^b$ ⁵、 $C(O)NR^c$ ⁵ R^d ⁵、 $C(O)OR^a$ ⁵、 NR^c ⁵ R^d ⁵、 NR^c ⁵ $C(O)R^b$ ⁵、 NR^c ⁵ $C(O)OR^a$ ⁵、 NR^c ⁵ $S(O)R^b$ ⁵、 NR^c ⁵ $S(O)_2R^b$ ⁵、 NR^c ⁵ $S(O)_2NR^c$ ⁵ R^d ⁵、 $S(O)R^b$ ⁵、 $S(O)NR^c$ ⁵ R^d ⁵、 $S(O)_2R^b$ ⁵、及び $S(O)_2NR^c$ ⁵ R^d ⁵から独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- C_1

40

50

～₃アルキレン、4～7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、 R^g か
ら独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されて
いてもよく；

各 R^{20} は、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ 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^a
 ^{2} 、 SR^a ^{2} 、 $C(O)R^b$ ^{2} 、 $C(O)NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、 $C(O)OR^a$ ^{2} 、 $OC(O)R^b$
 ^{2} 、 $OC(O)NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、 NR^c $^2R^d$ ^{2} 、 NR^c $^2C(O)R^b$ ^{2} 、 NR^c $^2C(O)$
 OR^a ^{2} 、 NR^c $^2C(O)NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、 $C(=NR^e$ $^2)R^b$ ^{2} 、 $C(=NOR^a$
 $^2)R^b$ ^{2} 、 $C(=NR^e$ $^2)NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、 NR^c $^2C(=NR^e$ $^2)NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、
 NR^c $^2S(O)R^b$ ^{2} 、 NR^c $^2S(O)_2R^b$ ^{2} 、 NR^c $^2S(O)_2NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、
 $S(O)R^b$ ^{2} 、 $S(O)NR^c$ $^2R^d$ ^{2} 、 $S(O)_2R^b$ ^{2} 、及び $S(O)_2NR^c$ $^2R^d$
 ^{2} から独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソに
よって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選
択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} は、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ 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^a ^{4} 、 SR^a
 ^{4} 、 $C(O)R^b$ ^{4} 、 $C(O)NR^c$ $^4R^d$ ^{4} 、 $C(O)OR^a$ ^{4} 、 NR^c $^4R^d$ ^{4} 、 NR^c
 $^4C(O)R^b$ ^{4} 、 NR^c $^4C(O)OR^a$ ^{4} 、 NR^c $^4S(O)R^b$ ^{4} 、 NR^c $^4S(O)$
 $_2R^b$ ^{4} 、 NR^c $^4S(O)_2NR^c$ $^4R^d$ ^{4} 、 $S(O)R^b$ ^{4} 、 $S(O)NR^c$ $^4R^d$ ^{4}
、 $S(O)_2R^b$ ^{4} 、及び $S(O)_2NR^c$ $^4R^d$ ^{4} から独立に選択され；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、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任
意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} は、 $C_1\sim_6$ アルキル、 $C_2\sim_6$ 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、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル- $C_1\sim_3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロア
ルキル- $C_1\sim_3$ アルキレン、フェニル- $C_1\sim_3$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール-
 $C_1\sim_3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a ^{6} 、 SR^a ^{6} 、 $C(O)R^b$ ^{6} 、 $C(O)NR^c$
 $^6R^d$ ^{6} 、 $C(O)OR^a$ ^{6} 、 NR^c $^6R^d$ ^{6} 、 NR^c $^6C(O)R^b$ ^{6} 、 NR^c $^6C(O)$
 OR^a ^{6} 、 NR^c $^6S(O)R^b$ ^{6} 、 NR^c $^6S(O)_2R^b$ ^{6} 、 NR^c $^6S(O)_2NR^c$
 $^6R^d$ ^{6} 、 $S(O)R^b$ ^{6} 、 $S(O)NR^c$ $^6R^d$ ^{6} 、 $S(O)_2R^b$ ^{6} 、及び $S(O)_2$
 NR^c $^6R^d$ ^{6} から独立に選択され；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、4～7員ヘテ
ロシクロアルキル、 $C_3\sim_6$ シクロアルキル- $C_1\sim_3$ アルキレン、4～7員ヘテロシク
ロアルキル- $C_1\sim_3$ アルキレン、フェニル- $C_1\sim_3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ールー $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^{e9})R^{b9}$ 、 $C(=NOR^{a9})R^{b9}$ 、 $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{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 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；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、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6員ヘテロアリールー $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニルー $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び 5～6員ヘテロアリールー $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、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、 $5 \sim 10$ 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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

各 R^e は、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独立に選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、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、 $5 \sim 10$ 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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

40

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c1} と R^{d1} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 $C_3 \sim 1$

50

0 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、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e1} は、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独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e2} は、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独立に選択され；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c3} と R^{d3} が、それらが結合しているN原

10

20

30

40

50

子と共に、 R^{12} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b3} は、 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、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、 $C_{3\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{22} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b4} は、 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c5} と R^{d5} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b5} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c6} と R^{d6} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b6} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は、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 $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、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 $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、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、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- $C_1\sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

各 R^{e9} は、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独立に選択され；

40

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、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、 $C_3\sim 6$ 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、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンから独立に選択され；前記 $C_1\sim$

50

6 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、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c10} と R^{d10} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{52} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} は、 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6 員ヘテロアリール、4～7 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c11} と R^{d11} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^8 から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b11} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} は、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、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- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c12} と R^{d12} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b12} は、 $C_{1\sim6}$ 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、及び5～10 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、 $C_6\sim 10$ 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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^g は、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独立に選択される。

ただし、

- 1) Cy^1 が $C_6\sim 10$ アリールの場合には、 R^{10} は置換シクロブチル以外であり；
- 2) 式Iの化合物は、3-(2-ベンゾフラニル)-6-クロロ-7-フェニル-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン及び3-(2-ベンゾフラニル)-6-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]-7-フェニル-イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン以外である。

【0010】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式中、

R^1 が、 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^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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ 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、及び $C_2\sim 6$ アルキニルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

Cy^1 が、 $C_3\sim 14$ シクロアルキル、4～14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、；4～14員ヘテロシクロアルキル及び5～10員ヘテロアリールが、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリール及び4～14員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_3\sim 14$ シクロアルキル、4～14員ヘテロシクロアルキル、 $C_6\sim 10$ アリール、及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が $C_6\sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_6\sim 10$ アリール及び5～

10員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^2 上の2つの隣接する R^{20} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環が、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 が、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^a7 、及び NR^c7R^d7 から選択され； $C_1\sim 6$ アルキルが、 R^8 から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^4 が、H、D、ハロ、CN、 $C_1\sim 6$ アルキル、 OR^a8 、及び NR^c8R^d8 から選択され； $C_1\sim 6$ アルキルが、 R^8 から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^5 が、 $C_6\sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_6\sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3\sim 7$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたは CR^A であり；

R^A が、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^a12 、 SR^a12 、 $C(O)R^b12$ 、 $C(O)NR^c12R^d12$ 、 $C(O)OR^a12$ 、 $OC(O)R^b12$ 、 $OC(O)NR^c12R^d12$ 、 NR^c12R^d12 、 $NR^c12C(O)R^b12$ 、 $NR^c12C(O)OR^a12$ 、 $NR^c12C(O)NR^c12R^d12$ 、 $NR^c12S(O)R^b12$ 、 $NR^c12S(O)_2R^b12$ 、 $NR^c12S(O)_2NR^c12R^d12$ 、 $S(O)R^b12$ 、 $S(O)NR^c12R^d12$ 、 $S(O)_2R^b12$ 、及び $S(O)_2NR^c12R^d12$ 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 $C_2\sim 6$ アルキニルが、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{10} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 $C_5\sim 10$ 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^a1 、 SR^a1 、 $C(O)R^b1$ 、 $C(O)NR^c1R^d1$ 、 $C(O)OR^a1$ 、 $OC(O)R^b1$ 、 $OC(O)NR^c1R^d1$ 、 NR^c1R^d1 、 $NR^c1C(O)R^b1$ 、 $NR^c1C(O)$

O) OR^{a1} 、 $NR^{c1}C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(=NR^{e1})R^{b1}$ 、 $C(=NOR^{a1})R^{b1}$ 、 $C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}C(=NR^{e1})NR^{c1}R^{d1}$ 、 $NR^{c1}S(O)R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2R^{b1}$ 、 $NR^{c1}S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 、 $S(O)R^{b1}$ 、 $S(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択され；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- $C_1\sim 3$ アルキレンが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは2つの R^{10} 置換基が、それらが結合している炭素原子と共に、スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環またはスピロ $C_3\sim 6$ シクロアルキル環を形成しており；各スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；スピロ4~7員ヘテロシクロアルキル環及びスピロ $C_3\sim 6$ シクロアルキル環が、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{11} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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^{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 $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立に選択され；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- $C_1\sim 3$ アルキレンが、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

30

各 R^{12} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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、 $C_6\sim 10$ アリール、 $5\sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 7$ 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^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立に選択され；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、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 7$ 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- $C_1\sim 3$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

40

各 R^{20} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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

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、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^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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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

10

20

30

40

50

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^{a9}、SR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、OC(O)R^{b9}、OC(O)NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(O)R^{b9}、NR^{c9}C(O)OR^{a9}、NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(=NR^{e9})R^{b9}、C(=NOR^{a9})R^{b9}、C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}、NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}、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}、及びS(O)₂NR^{c9}R^{d9}から独立に選択され；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アルキレンが、R⁵¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R⁵¹が、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^{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}から独立に選択され；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アルキレンが、R⁵²から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R⁵²が、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、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、フェニル-C₁～3アルキレン、5～6員ヘテロアリール-C₁～3アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a11}、SR^{a11}、C(O)R^{b11}、C(O)NR^{c11}R^{d11}、C(O)OR^{a11}、NR^{c11}R^{d11}、NR^{c11}C(O)R^{b11}、NR^{c11}C(O)OR^{a11}、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}、及びS(O)₂NR^{c11}R^{d11}から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、C₃～6シクロアルキル-C₁～3アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル-C₁～3アルキレン、フェニル-C₁～3アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール-C₁～3アルキレンが、R⁸から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^a、R^c、及びR^dが、H、C₁～6アルキル、C₂～6アルケニル、C₂～6アルキニル、C₁～6ハロアルキル、C₃～10シクロアルキル、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アルキレンから独立に選択され；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

10

20

30

40

50

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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^e が、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独立に選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が、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、 $5 \sim 10$ 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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c1} と R^{d1} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b1} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e1} が、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

10

20

30

40

50

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独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e2} が、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独立に選択され；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c3} と R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリー

10

20

30

40

50

50

50

50

各 R^{b6} が、C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、C₂~₆アルキニル、及びC₁~₆ハロアルキルから独立に選択され；前記C₁~₆アルキル、C₂~₆アルケニル、及びC₂~₆アルキニルが、R^gから独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ

任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} が、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} が、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が、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、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- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} が、 $C_{1\sim6}$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e9} が、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独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、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、 $C_{3\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c10} と R^{d10} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{52} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c11} と R^{d11} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b11} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、及び $C_{2\sim6}$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} が、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、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- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c12} と R^{d12} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b12} が、 $C_{1\sim6}$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^g が、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、 $C_1 \sim 6$ 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独立に選択される；

化合物である。

【0011】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式中、

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 CN 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、及び $C(=NR^e)NR^cR^d$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が $C_6 \sim 10$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；5～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_6 \sim 10$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^2 上の 2 つの隣接する R^{20} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、もしくは 7 員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環が、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 が、H、D、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^a7 、及び NR^c7R^d7 から選択され； $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^8 から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^4 が、H、D、ハロ、 CN 、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^a8 、及び NR^c8R^d8 から選択され； $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^8 から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^5 が、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；5～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_6 \sim 10$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたは CR^A であり；

R^A が、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^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、及び $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 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 $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $C_5 \sim 10$ 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^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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、 $C(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cC(=NR^e)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは2つの R^{10} 置換基が、それらが結合している炭素原子と共に、スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環またはスピロ $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環を形成しており；各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環が、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環及びスピロ $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環が、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{11} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^a 、 SR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、 NR

$c^3 C(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}C(O)OR^{a3}$ 、 $NR^{c3}S(O)R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2R^{b3}$ 、 $NR^{c3}S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)R^{b3}$ 、 $S(O)NR^{c3}R^{d3}$ 、 $S(O)_2R^{b3}$ 、及び $S(O)_2NR^{c3}R^{d3}$ から独立に選択され；

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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{12} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_6 \sim 10$ アリール、 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 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^{a5} 、 SR^{a5} 、 $C(O)R^{b5}$ 、 $C(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}R^{d5}$ 、 $NR^{c5}C(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}C(O)OR^{a5}$ 、 $NR^{c5}S(O)R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2R^{b5}$ 、 $NR^{c5}S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)R^{b5}$ 、 $S(O)NR^{c5}R^{d5}$ 、 $S(O)_2R^{b5}$ 、及び $S(O)_2NR^{c5}R^{d5}$ から独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{a2} 、 SR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され； $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)$

10

20

30

40

50

) $2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)2R^{b4}$ 、及び $S(O)2NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；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- $C_1\sim 3$ アルキレンが、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)2R^{b6}$ 、及び $S(O)2NR^{c6}R^{d6}$ から独立に選択され；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、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3\sim 6$ シクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、 $4\sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1\sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1\sim 3$ アルキレン、及び $5\sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1\sim 3$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^{e9})R^{b9}$ 、 $C(=NOR^{a9})R^{b9}$ 、 $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)2R^{b9}$ 、及び $S(O)2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；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- $C_1\sim 3$ アルキレンが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} が、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ 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^{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 $S(O)2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；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、

10

20

30

40

50

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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^e が、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独立に選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c1} と R^{d1} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b1} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

各 R^{e1} が、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独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

40

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 $C_3 \sim 10$

50

0 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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e2} が、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独立に選択され；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} が、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c3} と R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b3} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{22} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b4} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル

10

20

30

40

50

、 $C_2 \sim 6$ 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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} が、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c5} と R^{d5} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b5} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c6} と R^{d6} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b6} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} が、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} が、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロ

10

20

30

40

50

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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

各 R^{e9} が、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独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c10} と R^{d10} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{52} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

40

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c11} と R^{d11} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^8 から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b11} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、及び $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^8 から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

50

各 R^{a12} 、 R^{c12} 、及び R^{d12} が、 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、 $5\sim10$ 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- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c12} と R^{d12} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b12} が、 $C_{1\sim6}$ 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、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

各 R^g が、 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独立に選択される；

30

化合物である。

40

【0012】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 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、 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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ 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、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0013】

50

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 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、 CN 、 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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0014】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 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、 CN 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $OC(O)R^b$ 、 NR^cR^d 、及び $NR^cC(O)R^b$ 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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0015】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 CN 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 $C(=NR^e)R^b$ 、 $C(=NOR^a)R^b$ 、及び $C(=NR^e)NR^cR^d$ 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、及び $C_2\sim 6$ アルキニルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0016】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 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、 CN 、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、及び $C(O)OR^a$ 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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0017】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_2\sim 6$ アルケニル、 $C_2\sim 6$ アルキニル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、 CN 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、及び $C(O)OR^a$ 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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

30

【0018】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 CN 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0019】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 CN 、 $C(O)NR^cR^d$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0020】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $C_1\sim 6$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^1 はメチルである。

【0021】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $C(O)OR^a$ である。

【0022】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $C(O)R^b$ である。

【0023】

いくつかの実施形態では、 R^1 は $C(O)NR^cR^d$ である。

50

【0024】

いくつかの実施形態では、 R^{10} は、メチル、メトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、 $N-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)$ カルバモイル（例えば $N-(1R, 4R)-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)$ カルバモイル）、及び4-エトキシカルボニル-ピペラジン-1-イルカルボニルである。

【0025】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 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} アリール、5~10員ヘテロアリール、ハロ、D、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 、 $NR^cC(O)R^b$ 、 $NR^cC(O)OR^a$ 、 $NR^cC(O)NR^cR^d$ 、 $NR^cS(O)R^b$ 、 $NR^cS(O)_2R^b$ 、 $NR^cS(O)_2NR^cR^d$ 、 $S(O)R^b$ 、 $S(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^b$ 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され；前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0026】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 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} アリール、5~10員ヘテロアリール、ハロ、D、CN、 OR^a 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され；前記 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 C_{6-10} アリール、及び5~10員ヘテロアリールは、 R^{11} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0027】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^a 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)OR^a$ 、 NR^cR^d 、及び $S(O)_2NR^cR^d$ から選択され；前記 C_{1-6} アルキルは、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0028】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 C_{1-6} アルキル、 OR^a 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 C_{1-6} アルキルは、 R^{11} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0029】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は C_{1-6} アルキルから選択され；前記 C_{1-6} アルキルは、 R^{11} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0030】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、 $C(O)R^b$ 及び $C(O)OR^a$ から選択される。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は OR^a である。いくつかの実施形態では、各 R^{10} は $C(O)OR^a$ である。

【0031】

いくつかの実施形態では、各 R^{10} は、メチル、OH、メトキシ、及びエトキシカルボニルから選択される。

【0032】

いくつかの実施形態では、 R^{10} 置換基のうちの2つは、それらが結合している炭素原子と共にスピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環を形成しており；スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子とを有しており、各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環は、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0033】

いくつかの実施形態では、 R^{10} 置換基のうちの2つは、それらが結合している炭素原子と共にスピロC₃～6シクロアルキル環を形成しており；スピロC₃～6シクロアルキル環は、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0034】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、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、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}、及びNR^{c3}C(O)R^{b3}から独立に選択され；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、 R^{12} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0035】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} は、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a3}、及びNR^{c3}R^{d3}から独立に選択され；前記C₁～6アルキルは、 R^{12} から独立に選択される1個または2個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0036】

いくつかの実施形態では、各 R^{11} はC₁～6アルキルから独立に選択される。

【0037】

いくつかの実施形態では、 R^{1} はCy¹である。

【0038】

いくつかの実施形態では、Cy¹は、 R^{15} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいC₃～14シクロアルキルである。

【0039】

いくつかの実施形態では、Cy¹は、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有する4～14員ヘテロシクロアルキルであり；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；4～14員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；4～14員ヘテロシクロアルキルは、 R^{15} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0040】

いくつかの実施形態では、Cy¹は、 R^{15} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいC₆～10アリールである。

【0041】

いくつかの実施形態では、Cy¹は、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有する5～10員ヘテロアリールであり；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；5～10員ヘテロアリールは、 R^{10} から独立に選択される1

10

20

30

40

50

、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0042】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいC₆~10アリールである。

【0043】

いくつかの実施形態では、 R^2 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つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；5~10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；5~10員ヘテロアリールは、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0044】

いくつかの実施形態では、 R^2 はフェニル及び5~6員ヘテロアリールから選択され；5~6員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；5~6員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；フェニル及び5~6員ヘテロアリールは、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0045】

いくつかの実施形態では、 R^2 は5~6員ヘテロアリールであり；5~6員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；5~6員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；5~6員ヘテロアリールは、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい。

【0046】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいフェニルである。

30

【0047】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} から独立に選択される1個または2個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいフェニルである。

【0048】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、パラ位が R^{20} で置換されているフェニルである。

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、メタ位が R^{20} で置換されているフェニルである。

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、オルト位が R^{20} で置換されているフェニルである。

40

【0051】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいピラゾールである。

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、 R^{20} から独立に選択される1個または2個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいピラゾールである。

【0053】

いくつかの実施形態では、 R^2 はフェニル及びピラゾールから選択され、フェニル及びピラゾールは、 R^{20} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

50

【0054】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ 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、ハロ、D、CN、 OR^a2 、 SR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 $OC(O)R^b2$ 、 $OC(O)NR^c2R^d2$ 、 NR^c2R^d2 、 $NR^c2C(O)R^b2$ 、 $NR^c2C(O)OR^a2$ 、 $NR^c2C(O)NR^c2R^d2$ 、 $NR^c2S(O)R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2R^b2$ 、 $NR^c2S(O)_2NR^c2R^d2$ 、 $S(O)R^b2$ 、 $S(O)NR^c2R^d2$ 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されているもよい。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、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、ハロ、D、CN、 OR^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 NR^c2R^d2 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ 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員ヘテロアリールは、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されているもよい。

20

【0056】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ 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、ハロ、 NR^c2R^d2 、及び $C(O)NR^c2R^d2$ から独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルは、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されているもよい。

30

【0057】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、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^a2 、 $C(O)R^b2$ 、 $C(O)NR^c2R^d2$ 、 $C(O)OR^a2$ 、 NR^c2R^d2 、 $S(O)_2R^b2$ 、及び $S(O)_2NR^c2R^d2$ から独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されているもよい。

40

【0058】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ 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、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、 NR^c2R^d2 、及び $C(O)NR^c2R^d2$ から独立に選択され、4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4～1

50

0員ヘテロシクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0059】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；4～6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され、4～6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0062】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_{3\sim10}$ シクロアルキルである。

30

【0063】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_{3\sim6}$ シクロアルキルである。

【0064】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルであり、4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよい。

40

【0065】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキルであり、4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよい。

【0066】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、4～10員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよい。

50

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンであり、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよい。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^{20} はハロである。

【0069】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は NR^cR^d である。

【0070】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は $C(O)NR^cR^d$ である。

【0071】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フルオロ、ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル(例えば(2-(R)-メチルピロリジン-1-イル)メチル)、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、及びピペリジン-4-イルメチルから選択される。

【0072】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フルオロ、ピペラジニル、(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル、メチルオキソピペラジニル、メチルピペラジニル、ピペラジンカルボニル、メチルピペラジンカルボニル、(メチルピロリジニル)メチル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシシクロヘキシル、ピペリジニルメチル、ヒドロキシピペリジニルメチル、アゼチジニルメチル、ジフルオロアゼチジニルメチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジメチルカルバモイル、モルホリノメチル、メチルモルホリノメチル、ヒドロキシメチルモルホリノメチル、ピロリジニルメチル、ヒドロキシメチルピロリジニルメチル、及び(ジメチルアミノ)メチルから選択される。

【0073】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フルオロ、ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル(例えば(2-(R)-メチルピロリジン-1-イル)メチル)、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、ピペリジン-4-イルメチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル、アゼチジン-1-イルメチル、(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジメチルカルバモイル、モルホリノメチル、(2-メチルモルホリノ)メチル(例えば(S)-(2-メチルモルホリノ)メチル)、(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル、ピロリジン-1-イルメチル、(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル(例えば(S)-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)、及び(ジメチルアミノ)メチルから選択される。

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フルオロ、ピペラジニル、(2-ヒドロキシエチル)ピペラジニル、メチルオキソピペラジニル、メチルピペラジニル、ピペラジンカルボニル、メチルピペラジンカルボニル、(メチルピロリジニル)メチル、ピペリジニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシシクロヘキシル、ピペリジニルメチル、ヒドロキシピペリジニルメチル、ヒドロキシメチルピペリジニルメチル、ヒドロキシメチルアゼチジニルメチル、メチルピペラジニルメチル、アゼチジニルメチル、ジフルオロアゼチジニルメチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジメチルカルバモイル、モルホリノメチル、メチルモルホリノメチル、ヒドロキシメチルモルホリノメチル、ピロリジニルメチル、ヒドロキ

10

20

30

40

50

シメチルピロリジニルメチル、及び（ジメチルアミノ）メチルから選択される。

【0075】

いくつかの実施形態では、 R^{20} は、フルオロ、ピペラジン-1-イル、4-（2-ヒドロキシエチル）ピペラジン-1-イル、4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、（2-メチルピロリジン-1-イル）メチル（例えば（2-（R）-メチルピロリジン-1-イル）メチル）、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、ピペリジン-4-イルメチル、（4-ヒドロキシピペリジン-1-イル）メチル、（4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル）メチル、（3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル）メチル、（4-メチルピペラジン-1-イル）メチル、アゼチジン-1-イルメチル、（3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル）メチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジメチルカルバモイル、モルホリノメチル、（2-メチルモルホリノ）メチル（例えば（S）-（2-メチルモルホリノ）メチル）、（2-（ヒドロキシメチル）モルホリノ）メチル、ピロリジン-1-イルメチル、（3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル）メチル（例えば（S）-（3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル）メチル））、及び（ジメチルアミノ）メチルから選択される。

10

【0076】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキルは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0077】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

30

【0078】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ 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、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び4~10員ヘテロシクロアルキルは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0079】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4~6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び4~6員ヘテロシクロアルキルは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0080】

いくつかの実施形態では、各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、及び OR^{a4} から独立に選択され；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、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0081】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0082】

50

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_3 \sim 6$ シクロアルキルである。

【0083】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよいシクロヘキシルである。

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキルである。

【0085】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～6員ヘテロシクロアルキルである。

10

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は OR^a4 である。

【0087】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は NR^c4R^d4 である。

【0088】

いくつかの実施形態では、 R^{21} はハロである。

【0089】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、メチル、OH、2-ヒドロキシエチル、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、及び2-メチルピロリジン-1-イル（例えば2-(R)-メチルピロリジン-1-イル）から選択される。

20

【0090】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、メチル、F、OH、ジメチルアミノ、ヒドロキシ-エチル、ピペラジニル、ピペリジニル、メチルピロリジニル、アゼチジニル、モルホリノ(morpholino)、ヒドロキシピペリジニル、ジフルオロアゼチジニル、メチルモルホリノ、ヒドロキシメチルモルホリノ、ヒドロキシメチルピロリジニル、及びピロリジニルから選択される。

【0091】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、メチル、F、OH、ジメチルアミノ、2-ヒドロキシエチル、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、2-メチルピロリジン-1-イル（例えば2-(R)-メチルピロリジン-1-イル）、アゼチジニル、モルホリノ(morpholino)、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル、2-メチルモルホリノ、2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル、及びピロリジン-1-イルから選択される。

30

【0092】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、メチル、F、OH、ジメチルアミノ、ヒドロキシ-エチル、ピペラジニル、ピペリジニル、メチルピロリジニル、アゼチジニル、モルホリノ(morpholino)、ヒドロキシピペリジニル、ヒドロキシメチルピペリジニル、ヒドロキシメチルアゼチジニル、メチルピペラジニル、ジフルオロアゼチジニル、メチルモルホリノ、ヒドロキシメチルモルホリノ、ヒドロキシメチルピロリジニル、及びピロリジニルから選択される。

40

【0093】

いくつかの実施形態では、 R^{21} は、メチル、F、OH、ジメチルアミノ、2-ヒドロキシエチル、ピペラジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、2-メチルピロリジン-1-イル（例えば2-(R)-メチルピロリジン-1-イル）、アゼチジニル、モルホリノ(morpholino)、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル、2-メチルモルホリノ、2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジ

50

ン-1-イル、及びピロリジン-1-イルから選択される。

【0094】

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $NR^{c6}R^{d6}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0095】

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び OR^{a6} から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0096】

いくつかの実施形態では、各 R^{22} は、ハロ、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び OR^{a6} から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0097】

いくつかの実施形態では、 R^{22} は、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。いくつかの実施形態では、 R^{22} は OR^{a6} である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 R^{22} はOHまたはメチルである。

【0099】

いくつかの実施形態では、 R^{22} は、F、OH、またはメチルである。

【0100】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、4-(ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、3-フルオロ-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル(例えば3-フルオロ-4-(2- R -メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル、及び(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イルである。

【0101】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、4-(ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、3-フルオロ-4-(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル(例えば3-フルオロ-4-(2- R -メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル(例えば1-(1- R , 4- R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)、4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル、4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル、4-(モルホリノメチル)フェニル、4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル、4-(2-メチルモルホリノ)メチル)フェニル、4-(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル)フェニル、4-(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-(4-ヒ

10

20

30

40

50

ドロキシピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、及び4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニルである。

【0102】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、4-(ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル(例えば3-フルオロ-4-((2R-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イルメチル)-1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル、1-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル(例えば1-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)、4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル、4-(ジメチルカルバモイル)フェニル、4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル、4-(モルホリノメチル)フェニル、4-((3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((2-メチルモルホリノ)メチル)フェニル、4-((2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル)フェニル、4-((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル、4-((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル)フェニル、及び4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニルである。

【0103】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^a 、及び NR^cR^d から選択される。

【0104】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、H、D、ハロ、CN、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

【0105】

いくつかの実施形態では、 R^3 はH及びDから選択される。

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^3 はHである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、D、ハロ、CN、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^a 、及び NR^cR^d から選択される。

【0108】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H、D、ハロ、CN、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択される。

【0109】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、H及びDから選択される。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^4 はHである。

【0111】

いくつかの実施形態では、 R^3 と R^4 は共にHである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい $C_{6\sim10}$ アリールである。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^5 は5～10員ヘテロアリアルであり；5～10員ヘテロアリアルは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリアルの環形成炭素原子はオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；5～10員ヘテロアリアルは、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0114】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルから選択され、キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルは、 R^{50} から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0115】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1，8-ナフチリジン-4-イル、キノリン-4-イル、7-（ヒドロキシメチル）キノリン-4-イル、7-（ピリジン-4-イル）キノリン-4-イル、7-（2-（ヒドロキシメチル）ピリジン-4-イル）キノリン-4-イル、7-モルホリノキノリン-4-イル、7-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）キノリン-4-イル、7-（6-オキサ-2-アザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）キノリン-4-イル、7-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル、7-（ピリジン-3-イルアミノ）キノリン-4-イル、7-（（3，5-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）キノリン-4-イル、7-（4-アセチルピペラジン-1-イル）キノリン-4-イル、7-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル）キノリン-4-イル、7-（モルホリノメチル）キノリン-4-イル、7-（（2-ヒドロキシエチル）カルバモイル）キノリン-4-イル、7-シアノキノリン-4-イル、7-（6-オキソヘキサヒドロピロロ〔1，2-a〕ピラジン-2（1H）-イル）キノリン-4-イル、7-（5-アセチル-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）キノリン-4-イル（例えば7-（（1S，4S）-5-アセチル-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）キノリン-4-イル）、8-シアノキノリン-5-イル、2，3-ジヒドロ-〔1，4〕ジオキシノ〔2，3-b〕ピリジン-8-イル、1-イソニコチノイル-2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-4-イル、及び4-カルバモイル-3-フルオロフェニルから選択される。

【0116】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、1，8-ナフチリジン-4-イル、キノリン-4-イル、7-（ヒドロキシメチル）キノリン-4-イル、7-（ピリジン-4-イル）キノリン-4-イル、7-（2-（ヒドロキシメチル）ピリジン-4-イル）キノリン-4-イル、7-モルホリノキノリン-4-イル、7-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）キノリン-4-イル、7-（6-オキサ-2-アザスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル）キノリン-4-イル、7-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル、7-（ピリジン-3-イルアミノ）キノリン-4-イル、7-（（3，5-ジフルオロフェニル）（ヒドロキシ）メチル）キノリン-4-イル、7-（4-アセチルピペラジン-1-イル）キノリン-4-イル、7-（4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル）キノリン-4-イル、7-（モルホリノメチル）キノリン-4-イル、7-（（2-ヒドロキシエチル）カルバモイル）キノリン-4-イル、7-シアノキノリン-4-イル、7-（6-オキソヘキサヒドロピロロ〔1，2-a〕ピラジン-2（1H）-イル）キノリン-4-イル、7-（5-アセチル-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）キノリン-4-イル（例えば7-（（1S，4S）-5-アセチル-2，5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル）キノリン-4-イル）、8-シアノキノリン-5-イル、2，3-ジヒドロ-〔1，4〕ジオキシノ〔2，3-b〕ピリジン-8-イル、1-イソニコチノイル-2，3-ジヒドロ-1H-ピロロ〔2，3-b〕ピリジン-

4-イル、4-カルバモイル-3-フルオロフェニル、7-(ピリジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル、及び7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イルから選択される。

【0117】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリアル、及び5~10員ヘテロアリアルは、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0118】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリアル、5~10員ヘテロアリアル、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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、 $C_{6\sim10}$ アリアル、及び5~10員ヘテロアリアルは、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；前記4~10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成していてもよい。

【0119】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、ハロ、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、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、 R^{51} から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0120】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリアル、ハロ、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、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、 R^{51} から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；前記4~10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成していてもよい。

【0121】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい $C_{1\sim6}$ アルキルである。

【0122】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい4~10員ヘテロシクロアルキルである。

【0123】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキルであり、前記 4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成していてもよい。

【0124】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい 5～10 員ヘテロアリアルである。

【0125】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、ハロ、 CN 、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から選択される。

【0126】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} はハロである。

【0127】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は CN である。

【0128】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は $C(O)R^{b9}$ である。

【0129】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ である。

【0130】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は $NR^{c9}R^{d9}$ である。

【0131】

いくつかの実施形態では、各 R^{50} は、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ピリジニル、モルホリノ、モルホリノメチル、ピラゾリル、6-オキサスピロ [3.4] オクタニル、ピリジニルアミノ、ベンジル、ピペラジニル、ピペラジニン-1-イルカルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヘキサヒドロピロロ [1,2-a] ピラジニル、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びピラジニルから独立に選択され、メチルカルバモイル、ピリジニル、モルホリノ、モルホリノメチル、ピラゾリル、6-オキサスピロ [3.4] オクタニル、ピリジニルアミノ、ベンジル、ピペラジニル、ピペラジニン-1-イルカルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヘキサヒドロピロロ [1,2-a] ピラジニル、2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びピラジニルは、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0132】

いくつかの実施形態では、 R^{50} は、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ピリジン-4-イル、3-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル、4-モルホリノ、4-モルホリノメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-オキサスピロ [3.4] オクタン-2-イル、ピリジン-3-イルアミノ、(3,5-ジフルオロフェニル) (ヒドロキシル) メチル、4-アセチルピペラジニン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、6-オキソヘキサヒドロピロロ [1,2-a] ピラジン-2 (1H)-イル、及び 5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル (例えば (1S,4S)-5-アセチル-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。

【0133】

いくつかの実施形態では、 R^{50} は、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ピリジン-4-イル、3-ヒドロキシメチルピリジン-4-

10

20

30

40

50

イル、4-モルホリノ、4-モルホリノメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-オキサスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル、ピリジン-3-イルアミノ、(3, 5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシル)メチル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、6-オキソヘキサヒドロピロロ〔1, 2-a〕ピラジン-2(1H)-イル、5-アセチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル(例えば(1S, 4S)-5-アセチル-2, 5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル)、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル、及び4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イルから独立に選択される。

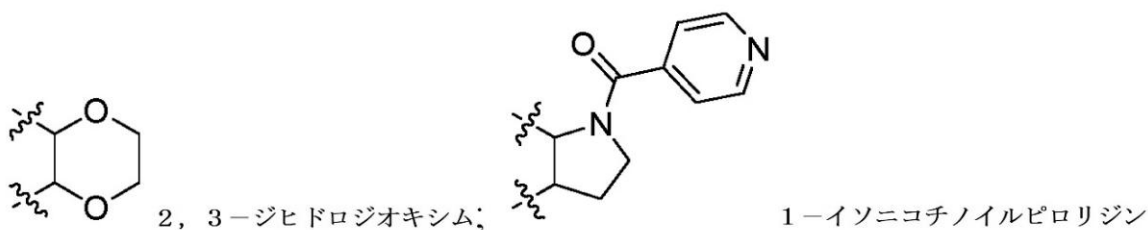
【0134】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、少なくとも2個の隣接する R^{50} 置換基で置換されており、それらは結合している原子と共に、縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環は、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0135】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、少なくとも2個の隣接する R^{50} 置換基で置換されており、それらが結合している原子と共に、2, 3-ジヒドロジオキシン；及び1-イソニコチノイルピロリジン：

【化3】



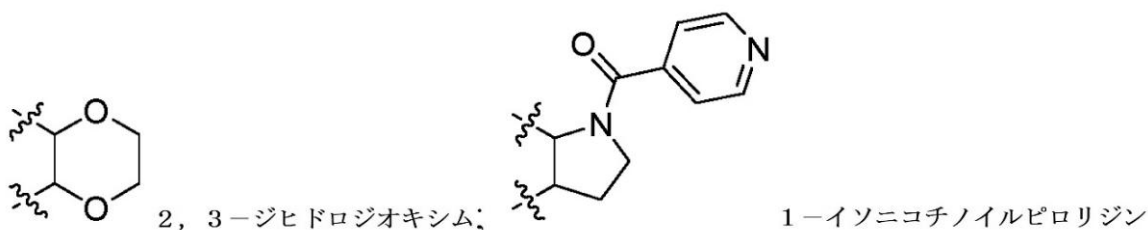
から選択される縮合したヘテロシクロアルキル環を形成している。

【0136】

いくつかの実施形態では、 R^5 は、ピリジニル及びフェニルから選択され、ピリジニル及びフェニルは、 R^{50} から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

少なくとも2つの隣接する R^{50} 置換基は、それらが結合している原子と共に、2, 3-ジヒドロジオキシン；及び1-イソニコチノイルピロリジン：

【化4】



から選択される縮合したヘテロシクロアルキル環を形成する。

【0137】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、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、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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員ヘテロアリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0138】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、 OR^{a10} 、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_{6\sim10}$ アリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0139】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は $C_{1\sim6}$ アルキルであり；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

20

【0140】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は4～10員ヘテロシクロアルキルであり；前記4～10員ヘテロシクロアルキルは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0141】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は $C_{6\sim10}$ アリールであり；前記 $C_{6\sim10}$ アリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、各 R^{51} は OR^{a10} である。

【0142】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は $C(O)R^{b10}$ である。

30

【0143】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、OH、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_{6\sim10}$ アリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0144】

いくつかの実施形態では、各 R^{51} は、メチル、OH、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アセチル、4-モルホリノ、4-メチルピペラジン-1-イル、ピリジン-3-イル、3,5-ジフルオロフェニル、及びピリジン-4-イル-カルボニルから選択される。

40

【0145】

いくつかの実施形態では、各 R^{52} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択される。

【0146】

いくつかの実施形態では、各 R^{52} は、ハロ及び OR^{a11} から独立に選択される。

【0147】

いくつかの実施形態では、各 R^{52} は、ハロ及びOHから独立に選択される。

【0148】

いくつかの実施形態では、各 R^{52} は、フルオロ及びOHから選択される。

50

【0149】

いくつかの実施形態では、AはNである。

【0150】

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

【0151】

いくつかの実施形態では、AはCHである。

【0152】

いくつかの実施形態では、各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、H、 $C_1\sim 6$ 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、及び4～10員ヘテロアルキルから独立に選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_3\sim 10$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロアルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

10

【0153】

いくつかの実施形態では、各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、H、 $C_1\sim 6$ アルキル、及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルから独立に選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_3\sim 10$ シクロアルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0154】

いくつかの実施形態では、各 R^a は、H及びメチルから独立に選択される。

20

【0155】

いくつかの実施形態では、 R^a はメチルである。

【0156】

いくつかの実施形態では、 R^c 及び R^d はHまたは $C_5\sim 6$ シクロアルキルである。

【0157】

いくつかの実施形態では、 R^c はHである。

【0158】

いくつかの実施形態では、 R^d はHまたはシクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成している。いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、5～6員ヘテロシクロアルキルを形成している。

30

【0159】

いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している R^c と R^d は、それらが結合しているN原子と共にペラジニルを形成している。

【0160】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、 $C_1\sim 6$ アルキル及び $C_1\sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

【0161】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、 $C_1\sim 6$ アルキル、 $C_1\sim 6$ ハロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立に選択される。

40

【0162】

いくつかの実施形態では、各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、H、及び $C_1\sim 6$ アルキルから独立に選択され、前記 $C_1\sim 6$ アルキルは、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0163】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} はHまたは $C_1\sim 6$ アルキルである。

【0164】

いくつかの実施形態では、 R^{a1} はHまたはメチルである。

50

【0165】

いくつかの実施形態では、各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

【0166】

いくつかの実施形態では、各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

【0167】

いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} は、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成している。

10

【0168】

いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している R^{c2} と R^{d2} は、それらが結合しているN原子と共に5～6員ヘテロシクロアルキル基を形成している。

【0169】

いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している R^{c2} と R^{d2} は、それらが結合しているN原子と共にピペラジニルを形成している。

【0170】

いくつかの実施形態では、各 R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

20

【0171】

いくつかの実施形態では、各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択される。

【0172】

いくつかの実施形態では、各 R^{b4} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

【0173】

いくつかの実施形態では、各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択される。

【0174】

いくつかの実施形態では、各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} はHである。

30

【0175】

いくつかの実施形態では、各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、H、 $C_1 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリアルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、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、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0176】

いくつかの実施形態では、各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び5～10員ヘテロアリアルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び5～10員ヘテロアリアルは、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

40

【0177】

いくつかの実施形態では、同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} は、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成している。

【0178】

いくつかの実施形態では、各 R^{b9} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択される。

50

【0179】

いくつかの実施形態では、各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択される。

【0180】

いくつかの実施形態では、各 R^{b10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、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から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、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、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0181】

いくつかの実施形態では、各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} は、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択される。

【0182】

いくつかの実施形態では、各 R^g は、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、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノから独立して選択される。

【0183】

いくつかの実施形態では、化合物は、式IIの化合物：

【化5】

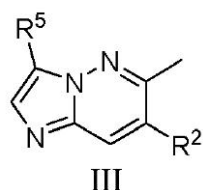


またはその薬学的に許容される塩である。

【0184】

いくつかの実施形態では、化合物は、式IIIの化合物：

【化6】

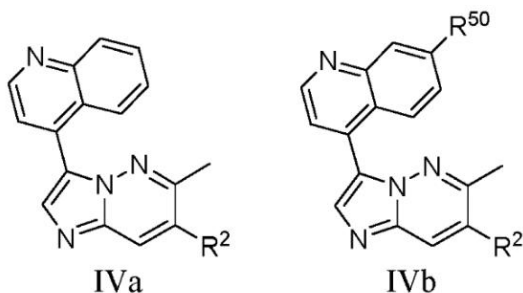


またはその薬学的に許容される塩である。

【0185】

いくつかの実施形態では、化合物は、式IVa、式IVbの化合物：

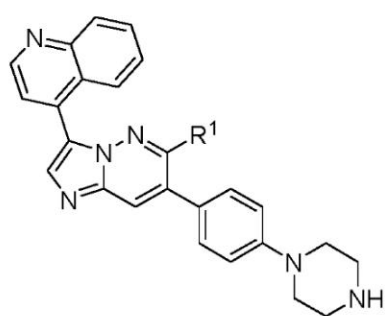
【化7】



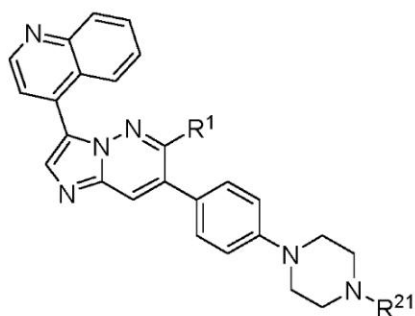
またはその薬学的に許容される塩である。

【0186】

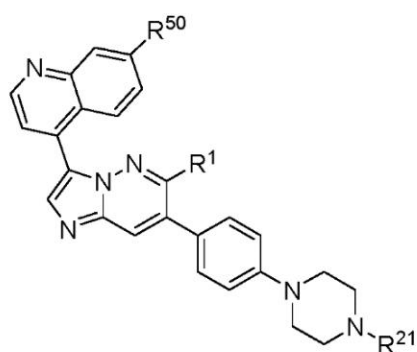
いくつかの実施形態では、化合物は、式 V a、式 V b または式 V c の化合物：
【化 8】



Va



Vb



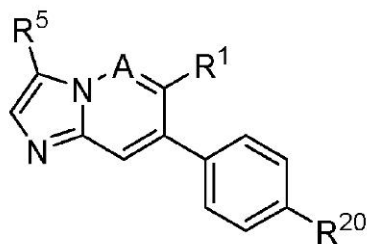
Vc

またはその薬学的に許容される塩である。

【0187】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 V I a または式 V I b の化合物：

【化 9】



VIa



VIb

またはその薬学的に許容される塩である。

【0188】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 V I I a、式 V I I b、式 V I I c、または式 V I I d の化合物：

10

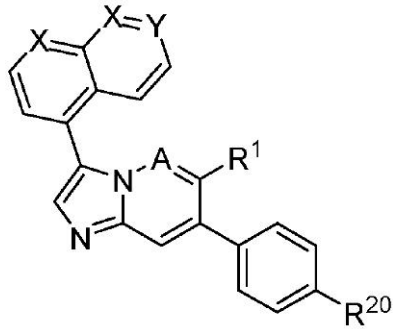
20

30

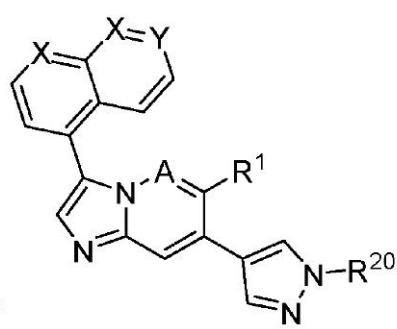
40

50

【化 10】

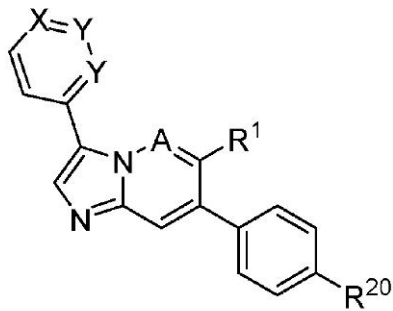


VIIa

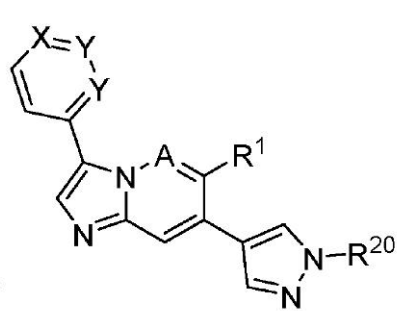


VIIb

10



VIIc



VIId

20

またはその薬学的に許容される塩であり、これらの式中、

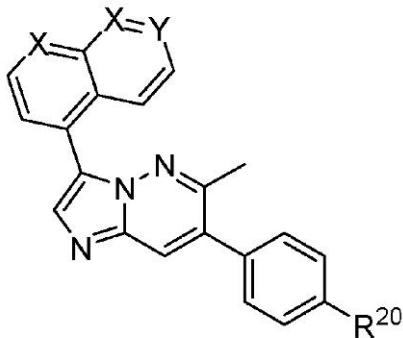
各 X は CH、N、及び CR⁵⁰ から独立に選択され；

各 Y は、CH 及び CR⁵⁰ から独立に選択される。

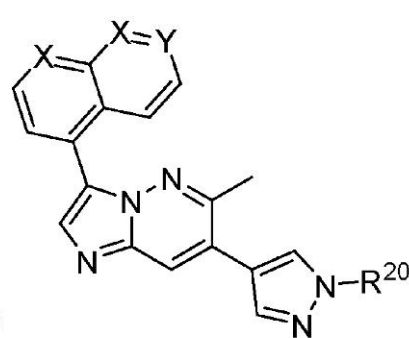
【0189】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 VIIa または式 VIIb の化合物：

【化 11】



VIIIa



VIIIb

30

またはその薬学的に許容される塩であり、これらの式中、

各 X は CH、N、及び CR⁵⁰ から独立に選択され；

各 Y は、CH 及び CR⁵⁰ から独立に選択される。

【0190】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式中、

R¹ が、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、CN、OR^a、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、NR^cR^d、S(O)₂R^b、及び S(O)₂NR^cR^d から選択され；前記 C₁~6 アルキルが、R¹⁰ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R² が、C₆~10 アリール及び 5~10 員ヘテロアリールから選択され；5~10 員ヘ

50

テロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；C₆～10アリール及び5～10員ヘテロアリールが、R²⁰から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R³が、H、D、ハロ、CN、及びC₁～6アルキルから選択され；

R⁴が、H、D、ハロ、CN、及びC₁～6アルキルから選択され；

R⁵が、C₆～10アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；C₆～10アリール及び5～10員ヘテロアリールが、R⁵⁰から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいはR⁵上の2つの隣接するR⁵⁰置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合したC₃～7シクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合したC₃～7シクロアルキル環が、R⁵¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたはCR^Aであり；

R^Aが、H、D、及びC₁～6アルキルであり；

各R¹⁰が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a1}、C(O)R^{b1}、C(O)NR^{c1}R^{d1}、C(O)OR^{a1}、NR^{c1}R^{d1}、及びS(O)₂NR^{c1}R^{d1}から独立に選択され；前記C₁～6アルキルが、R¹¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R²⁰が、C₁～6アルキル、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、ハロ、D、CN、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、及びS(O)₂NR^{c2}R^{d2}から独立に選択され；前記C₁～6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員ヘテロアリールが、R²¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R²¹が、C₁～6アルキル、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、ハロ、D、CN、OR^{a4}、C(O)NR^{c4}R^{d4}、及びNR^{c4}R^{d4}から独立に選択され；前記C₁～6アルキル、C₃～10シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルが、R²²から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R²²が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a6}、及びNR^{c6}R^{d6}から独立に選択され；前記C₁～6アルキルが、R⁸から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R⁵⁰が、C₁～6アルキル、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、ハロ、D、CN、OR^{a9}、C(O)R^{b9}、C(O)NR^{c9}R^{d9}、C(O)OR^{a9}、NR^{c9}R^{d9}、S(O)₂R^{b9}、及びS(O)₂NR^{c9}R^{d9}から独立に選択され；前記C₁～6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

10

20

30

40

50

リール、及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、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、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b1} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b4} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が、H、 $C_{1\sim6}$ 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、及び5～10員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、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から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル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が、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^g が、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、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノから独立に選択される；

式Iの化合物である。

【0191】

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式中、

R^1 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 CN 、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^c$ 、 R^d 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が、 $C_{6\sim10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；5～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、 N 、 O 、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており； N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 が、 H 、 D 、ハロ、 CN 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

R^4 が、 H 、 D 、ハロ、 CN 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから選択され；

R^5 が、 $C_{6\sim10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；5～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、 N 、 O 、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており； N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の 2 つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、もしくは 7 員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_{3\sim7}$ シクロアルキル環を形成しており；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、 N 、 O 、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_{3\sim7}$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

A が N または CR^A であり；

R^A が、 H 、 D 、及び $C_{1\sim6}$ アルキルであり；

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；4～6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 D 、 CN 、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、及び NR

$c^4 R^d^4$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び $4 \sim 6$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $NR^{c6} R^{d6}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^8 から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} が、 $C_1 \sim 6$ 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、 $4 \sim 10$ 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、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9} R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9} R^{d9}$ 、 $S(O)_2 R^{b9}$ 、及び $S(O)_2 NR^{c9} R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ 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 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} が、 $C_1 \sim 6$ 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、 $4 \sim 10$ 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、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10} R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10} R^{d10}$ 、 $S(O)_2 R^{b10}$ 、及び $S(O)_2 NR^{c10} R^{d10}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ 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 $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、及び $NR^{c11} R^{d11}$ から独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_1 \sim 6$ 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、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 10$ シクロアルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、及び $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され； $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b1} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b4} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合している N 原

子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、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から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル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が、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が、H、及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^g が、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、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ($C_{1\sim6}$ アルキル)アミノから独立に選択される；

式Iの化合物である。

【0192】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式中、

R^1 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が、 $C_{6\sim10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 がHであり；

R^4 がHであり；

R^5 が、 $C_{6\sim10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_{3\sim7}$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたはCHであり；

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ 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、ハロ、及び $C(O)NR^cR^d$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルが、 R^{21} から独立に選

10

20

30

40

50

択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び OH から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び OH から独立に選択され；

各 R^{50} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

各 R^{51} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、OH、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び $C_{6\sim10}$ アリールが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、ハロ及び OH から独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{a1} が、H 及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{c9} 及び R^{d9} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；

式 I の化合物である。

【0193】

40

いくつかの実施形態では、式 I の化合物は、式中、

R^1 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が、フェニル及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され；5～6 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；5～6 員ヘテロアリールの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；フェニル及び 5～6 員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に

50

に置換されていてもよく；

R^3 が H であり；

R^4 が H であり；

R^5 が、 $C_6 \sim 10$ アリール及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールから選択され；5 ～ 10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；5 ～ 10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_6 \sim 10$ アリール及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは R^5 上の 2 つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、もしくは 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

A が N または CH であり；

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4 ～ 6 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、及び OH から独立に選択され；

各 R^{50} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、5 ～ 10 員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5 ～ 10 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

40

各 R^{51} が、 $C_1 \sim 6$ 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、OH、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4 ～ 10 員ヘテロシクロアルキル、及び $C_6 \sim 10$ アリールが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、ハロ及び OH から独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合している N 原子

50

と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{c9} 及び R^{d9} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び5～10員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；
化合物である。

【0194】

いくつかの実施形態では、式Iの化合物は、式中、

R^1 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が、フェニル及びピラゾリルから選択され；フェニル及びピラゾリルが、 R^{20} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 がHであり；

R^4 がHであり；

R^5 が、キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルから選択され；キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルが、 R^{50} から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_{3\sim7}$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたはCHであり；

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で

10

20

30

40

50

それぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され、4～6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、及び OH から独立に選択され；

各 R^{50} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} が、 $C_1 \sim 6$ 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、OH、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び $C_6 \sim 10$ アリールが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} が、ハロ及び OH から独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、4～6 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；4～6 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} が、H 及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{c9} 及び R^{d9} が、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

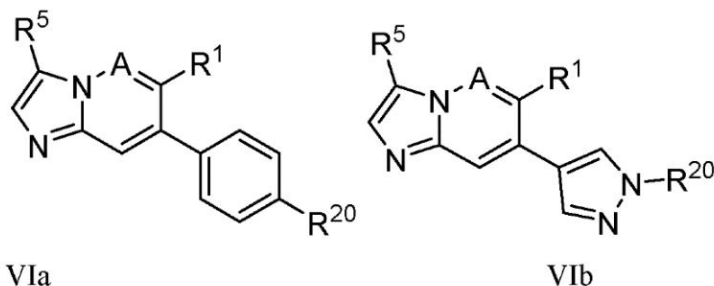
あるいは同じ N 原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合している N 原子と共に、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい 4～10 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリアルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び 5～6 員ヘテロアリアルが、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；化合物である。

【0195】

いくつかの実施形態では、化合物は、式 VI a または式 VI b の化合物：

【化12】



10

またはその薬学的に許容される塩であり、式中、

R^1 は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 CN 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

R^5 は、キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルから選択され；キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルは、 R^{50} から独立に選択される 1、2、または 3 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の 2 つの隣接する R^{50} 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環は、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、 N 、 O 、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環は、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

A は N または CH であり；

各 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基で任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；4～6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

40

各 R^{21} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルは、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、ハロ、及び OH から独立に選択され；

各 R^{50} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリアル、ハロ、 CN 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；

50

前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールは、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} は、 $C_1 \sim 6$ 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、OH、及び $C(O)R^{b10}$ から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_6 \sim 10$ アリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} は、ハロ及びOHから独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び $C_3 \sim 10$ シクロアルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d は、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b は、4～6員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され、4～6員ヘテロシクロアルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} は、H及び $C_1 \sim 6$ アルキルから独立に選択され；

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

20

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} は、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} は、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{c9} 及び R^{d9} は、H、 $C_1 \sim 6$ アルキル、及び5～10員ヘテロアリール基から独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び5～10員ヘテロアリールは、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} は、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

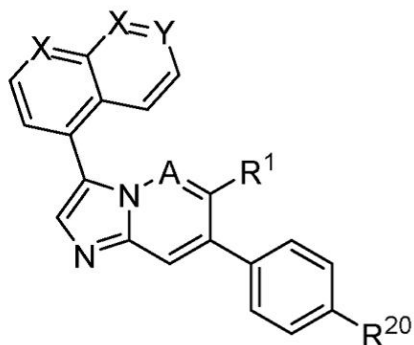
各 R^{b10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0196】

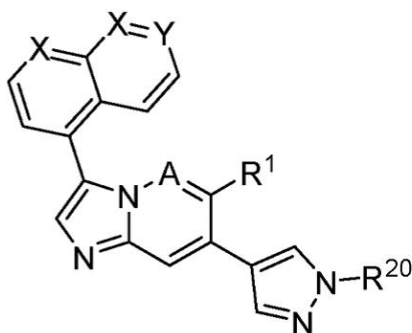
40

いくつかの実施形態では、本開示は、式VIIa、式VIIb、式VIIc、または式VII dの化合物：

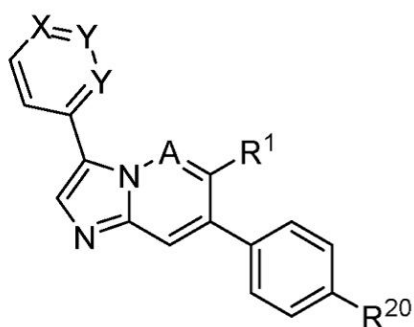
【化 13】



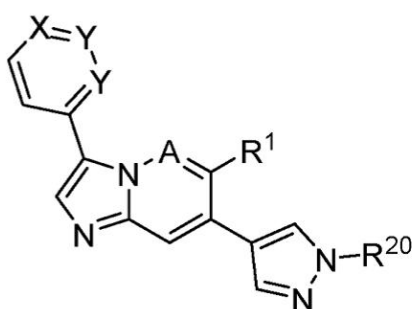
VIIa



VIIb



VIIc



VIId

またはその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

各 X は、CH、N、及び CR^{50} から独立に選択され；

各 Y は、CH 及び CR^{50} から独立に選択され；

R^1 は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

A は N または CH であり；

各 R^{10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルは、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} は、 $C_{1\sim6}$ 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、4～10 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；4～10 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ 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、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンは、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び 4～10 員ヘテロシクロアルキルは、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、及び OH から独立に選択され；

各 R^{50} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、及び 5～10 員ヘテロアリールは、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

あるいは R^{50} 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_{3\sim7}$ シクロアルキル環は、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、OH、及びC(O) R^{b10} から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び $C_{6\sim10}$ アリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} は、ハロ及びOHから独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{3\sim10}$ シクロアルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b が、4～6員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；4～6員ヘテロシクロアルキルは、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} は、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

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

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{c9} 及び R^{d9} は、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び5～10員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～10員ヘテロアリールは、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b10} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル及び5～6員ヘテロアリールは、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい。

【0197】

いくつかの実施形態では、化合物は式VII aの化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は式VII bの化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は式VII cの化合物である。いくつかの実施形態では、化合物は式VII dの化合物である。

【0198】

本開示は、さらに、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、ならびに少な

10

20

30

40

50

くとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。

【0199】

本開示は、さらに、ALK2活性を阻害する方法を提供し、前記方法は、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。

【0200】

本開示は、さらに、ALK2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
を提供し、前記方法は、それを必要とする患者に、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投与することを含む。

【0201】

本開示は、さらに、患者のがんを治療する方法を提供し、前記方法は、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。

【0202】

本開示は、さらに、患者の骨髄増殖性疾患を治療する方法を提供し、前記方法は、治療
有効量の本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ルキソリチニブまたはその
薬学的に許容される塩とを患者に投与することを含む。

【0203】

明確にするために、別個の実施形態との関係で説明される本開示の特定の特徴は、単一
の実施形態で組み合わせて提供することもできる（その一方で複数の実施形態は複数の従
属形式で記載されているかのように組み合わせられることが意図されている）ことがさらに
理解される。逆に、簡潔にするために、単一の実施形態との関係で説明される本開示の様
々な特徴は、別個にまたは任意の適切な部分的な組み合わせで提供することもできる。し
たがって、式(I)の化合物の実施形態として記載される特徴は、任意の適切な組み合わ
せで組み合わせることができると考えられる。

【0204】

本明細書の様々な場所で、化合物の特定の特徴がグループまたは範囲で開示されている
。そのような開示がそのようなグループ及び範囲の要素のあらゆる個々の部分的な組み合
わせを含むことは明確に意図されている。例えば、「C₁~₆アルキル」という用語は、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（これらに限定されない）ことが明確に意図されている。

【0205】

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

【0206】

本明細書の様々な場所で、二価の連結基を定義する可変要素が説明される場合がある。
各連結置換基は、連結置換基の順方向及び逆方向の両方の形態を含むことが明確に意図さ
れている。例えば-NR(CR'R'')_n-には、-NR(CR'R'')_n-と-(CR'R'')_nNR-の両方が含まれ、個々の各形態を開示することが意図されている。構造が連結基
を必要とする場合、その基のために列挙されているマーカッシュ可変要素は連結基である
と理解される。例えば、構造が連結基を必要とし、かつ可変要素についてのマーカッシュ
グループの定義に「アルキル」または「アリール」が列挙されている場合、「アルキル」
または「アリール」は、それぞれ連結基である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。

【0207】

「置換された」という用語は、原子または原子の群が、別の基に結合した「置換基」と
して水素を形式的に置き換えていることを意味する「置換された」という用語は、別段の
指示がない限り、そのような置換が許可される場合には、任意のレベルの置換、例えば一
置換、二置換、三置換、四置換、または五置換を指す。置換基は独立して選択され、置換

10

20

30

40

50

は任意の化学的に理解される可能な位置であってよい。所定の原子における置換は原子価によって制限されることは理解されるべきである。所定の原子における置換により化学的に安定な分子が得られることが理解されるべきである。「任意選択的に置換されていてもよい」という語句は、無置換であるか置換されていることを意味する。「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられていることを意味する。単一の二価置換基、例えばオキソは、2つの水素原子を置き換えることができる。

【0208】

「 $C_{n\sim m}$ 」という用語は、端点を含む範囲を指し、この中の n 及び m は整数であり、炭素の数を示す。例としては、 $C_{1\sim 4}$ 、 $C_{1\sim 6}$ などが挙げられる。

【0209】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルキル」という用語は、直鎖であっても分岐であってもよい飽和炭化水素基を指す。「 $C_{n\sim m}$ アルキル」という用語は、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は、形式的には、1つのC-H結合が化合物の残りの部位へのアルキル基の結合点で置き換えられた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個の炭素原子、または1～2個の炭素原子を含む。アルキル部位の例としては、限定するものではないが、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 -ブチルなどの化学基；2-メチル-1-ブチル、 n -ペンチル、3-ペンチル、 n -ヘキシル、1, 2, 2-トリメチルプロピルなどのより高次の同族体が挙げられる。

【0210】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルケニル」という用語は、1つ以上の炭素-炭素二重結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐の炭化水素基を指す。アルケニル基は、形式的には、1つのC-H結合が化合物の残りの部位へのアルケニル基の連結点で置き換えられたアルケンに対応する。「 $C_{n\sim m}$ アルケニル」という用語は、 $n\sim m$ 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、アルケニル部位は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含む。例示的なアルケニル基としては、限定するものではないが、エテニル、 n -プロペニル、イソプロペニル、 n -ブテニル、 sec -ブテニルなどが挙げられる。

【0211】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルキニル」という用語は、1つ以上の炭素-炭素三重結合を有するアルキル基に対応する直鎖または分岐炭化水素基を指す。アルキニル基は、形式的には、1つのC-H結合が化合物の残りの部位へのアルキル基の連結点で置き換えられたアルキンに対応する。「 $C_{n\sim m}$ アルキニル」という用語は、 $n\sim m$ 個の炭素を有するアルキニル基を指す。アルキニル基の例としては、限定するものではないが、エチニル、プロピン-1-イル、プロピン-2-イルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキニル部位は、2～6個、2～4個、または2～3個の炭素原子を含む。

【0212】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「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、形式的には、化合物の残りの部位へのアルキレン基の連結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。「 $C_{n\sim m}$ アルキレン」という用語は、 $n\sim m$ 個の炭素原子を有するアルキレン基を指す。アルキレン基の例としては、限定するものではないが、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-ジイルなどが挙げられる。

【0213】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アルコキシ」という用語は、式-O-アルキルの基を指し、このアルキル基は上で定義した通りである。「 $C_{n\sim m}$ アルコキシ

」という用語は、そのアルキル基が $n \sim m$ 個の炭素を有するアルコキシ基を指す。例示的なアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば n -プロポキシ及びイソプロポキシ）、 t -ブトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0214】

「アルコキシレン」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、二価のアルコキシ結合基を指す。アルコキシレン基は、形式的には式 $-O-$ アルキルの基に対応し、 $C-H$ 結合は、化合物の残りの部位へのアルコキシレン基の連結点によって置き換えられる。「 $C_{n \sim m}$ アルコキシレン」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子を有するアルコキシレン基を指す。

10

【0215】

「アミノ」という用語は、式 $-NH_2$ の基を指す。

【0216】

「カルボニル」という用語は、単独で、または他の用語と組み合わせて使用され、 $-C(=O)-$ 基を指し、これは、 $C(O)$ と書くこともできる。

【0217】

本明細書で使用される「カルバモイル」及び「カルバミル」という用語は、互いに交換可能であり、式 $-C(O)NH_2$ の基を指す。

【0218】

本明細書で使用される「カルボキシ」という用語は、式 $-C(O)OH$ の基を指す。

20

【0219】

「シアノ」または「ニトリル」という用語は、式 $-C \equiv N$ の基を指し、これは $-CN$ と書くこともできる。

【0220】

本明細書で使用される「 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ- $C_{1 \sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})-(C_{1 \sim 3} \text{アルコキシ})$ の基を指す。

【0221】

本明細書で使用される「 $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ- $C_{1 \sim 3}$ アルコキシ」という用語は、式 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルコキシレン})-(C_{1 \sim 3} \text{アルコキシ})$ の基を指す。

【0222】

本明細書で使用される「 $HO-C_{1 \sim 3}$ アルコキシ」という用語は、式 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルコキシレン})-OH$ の基を指す。

30

【0223】

本明細書で使用される「 $HO-C_{1 \sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})-OH$ の基を指す。

【0224】

本明細書で使用される「シアノ- $C_{1 \sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})-CN$ の基を指す。

【0225】

本明細書で使用される「 $H_2N-C_{1 \sim 3}$ アルキル」という用語は、式 $-(C_{1 \sim 3} \text{アルキレン})-NH_2$ の基を指す。単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ハロ」または「ハロゲン」という用語は、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。

40

【0226】

本明細書で使用される「ハロアルキル」という用語は、1つ以上の水素原子がハロゲン原子で置き換えられたアルキル基を指す。

【0227】

「 $C_{n \sim m}$ ハロアルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の炭素原子と少なくとも1個から最大 $\{2(n \sim m) + 1\}$ 個のハロゲン原子とを有する $C_{n \sim m}$ アルキル基を指し、これらは同

50

じであっても異なってもよい。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 、 Cl_3 、 CHCl_2 、 C_2Cl_5 などが挙げられる。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。

【0228】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ハロアルコキシ」という用語は、式 $-\text{O}-$ ハロアルキルの基を指し、このハロアルキル基は上で定義した通りである。「 $\text{C}_{n\sim m}$ ハロアルコキシ」という用語は、ハロアルコキシ基を指し、こ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としては、トリフルオロメトキシなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

10

【0229】

「オキシ」という用語は、二価の置換基としての酸素原子を指し、炭素に結合した場合にはカルボニル基を形成し、あるいはヘテロ原子に結合してスルホキシドまたはスルホン基、またはN-オキシド基を形成する。いくつかの実施形態では、ヘテロ環基は、1つまたは2つのオキシ(=O)置換基によって任意選択的に置換されていてもよい。

【0230】

「スルフィド」という用語は、二価の置換基としての硫黄原子を指し、炭素に結合した場合にチオカルボニル基($\text{C}=\text{S}$)を形成する。

20

【0231】

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

【0232】

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

【0233】

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

30

【0234】

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

【0235】

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

40

【0236】

本明細書で使用される「アミノスルホニル」という用語は、式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}_2$ の基を指す。

【0237】

本明細書で使用される「 $\text{C}_{n\sim m}$ アルキルアミノスルホニル」という用語は、式 $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$ (アルキル) の基を指し、このアルキル基は $n\sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

50

【0238】

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

【0239】

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

【0240】

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

10

【0241】

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

【0242】

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

20

【0243】

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

【0244】

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

30

【0245】

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

【0246】

本明細書で使用される「ジ(C_{n~m}-アルキル)カルバミル」という用語は、式-C(O)N(アルキル)₂の基を指し、2つのアルキル基はそれぞれ独立してn~m個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、各アルキル基は、独立して、1~6個、1~4個、または1~3個の炭素原子を有する。

40

【0247】

本明細書で使用される「チオ」という用語は、式-SHの基を指す。

【0248】

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

【0249】

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

50

【0250】

本明細書で使用される「 $C_n \sim m$ アルキルスルホニル」という用語は、式 $-S(O)_2-$ アルキルの基を指し、このアルキル基は $n \sim m$ 個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキル基は、1～6個、1～4個、または1～3個の炭素原子を有する。

【0251】

「芳香族」という用語は、芳香族特性を有する（すなわち、 $(4n+2)$ 非局在化 π (パイ) 電子を有する (n は整数である)) 1つ以上のポリ不飽和環を有する炭素環またはヘテロ環を指す。

【0252】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、単環式であつても多環式（例えば2つの縮合環を有する）であつてもよい芳香族炭化水素基を指す。「 $C_n \sim m$ アリール」という用語は、 $n \sim m$ 個の環炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基としては、例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる。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。

【0253】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ヘテロアリール」または「ヘテロ芳香族」という用語は、硫黄、酸素、窒素、及びリンから選択される少なくとも1つのヘテロ原子環構成要素を有する単環式または多環式の芳香族ヘテロ環を指す。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個のヘテロ原子環構成要素を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部位における任意の環形成 N は、 N -オキシドであつてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、炭素原子と、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個のヘテロ原子環構成要素とを含む5～10個の環原子を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、5～6個の環原子と、窒素、硫黄、及び酸素から独立して選択される及び1個または2個のヘテロ原子環構成要素とを有する。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。別の実施形態では、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。例示的なヘテロアリール基としては、限定するものではないが、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、イソキサゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、フラニル、チオフェニル、キノリニル、イソキノリニル、ナフチリジニル（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、ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンズイソキサゾリル、イミダゾ [1, 2-b] チアゾリル、プリニル、ピラゾロピリミジニル（ピラゾロ [1, 5-a] ピリミジン及びピラゾロ [4, 3-d] ピリミジニルを含む）、イミダゾピリジニル (pyrindinyl)（すなわちイミダゾ [1, 2-a] ピリジニル）などが挙げられる。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。例示的な5員環ヘテロアリールとしては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、テトラゾリル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-トリアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、及び1, 3, 4-オキサジアゾリルが挙げられる。例示的な6員環ヘテロアリールは、ピリジニル、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。

【0254】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「シクロアルキル」という用語は、環

10

20

30

40

50

化した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。「 $C_{n \sim m}$ シクロアルキル」という用語は、 $n \sim m$ 個の環構成炭素原子を有するシクロアルキルを指す。シクロアルキル基には、単環式または多環式（例えば2、3、または4個の縮合環を有する）基及びスピロ環が含まれ得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、または7個の環形成炭素（ $C_{3 \sim 7}$ ）を有し得る。シクロアルキル基は、3、4、5、6、7、8、9、または10個の環形成炭素（ $C_{3 \sim 10}$ ）を有し得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、3～6個の環構成原子、3～5個の環構成原子、または3～4個の環構成原子を有する。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、 $C_{3 \sim 6}$ 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、任意選択的に酸化されて、オキソまたはスルフィド基を形成していてもよい。シクロアルキル基には、シクロアルキリデンも含まれる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。シクロアルキルの定義には、例えばシクロペンタンやシクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体のような、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位も含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、ビシクロ[1.1.1]ペンタニル、ビシクロ[2.1.1]ヘキサニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロプロピル基は、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。

【0255】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「ヘテロシクロアルキル」という用語は、非芳香族環または環系を指し、これは、窒素、硫黄、酸素、及びリンから独立に選択される少なくとも1つのヘテロ原子環構成要素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的に含んでいてもよく、また4～10個の環構成原子、4～7個の環構成原子、または4～6個の環構成原子を有する。「ヘテロシクロアルキル」という用語には、単環式の4、5、6、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つの縮合環または架橋環を有する）またはスピロ環系を含み得る。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、任意選択的に酸化されて、オキソまたはスルフィド基または他の酸化された結合（例えば $C(O)$ 、 $S(O)$ 、 $C(S)$ 、または $S(O)_2$ 、 N -オキシドなど）を形成していてもよく、あるいは窒素原子が四級化されていてもよい。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子または環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0～3個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は0～2個の二重結合を含む。ヘテロシクロアルキルの定義には、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のような、ヘテロシクロアルキル環に縮合した（すなわちヘテロ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位も含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。ヘテロシクロアルキル基の例としては、アゼチジニル、アゼパニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロフラニル、ジヒドロピラニル、モルホリノ、3-オキサー9-アザスピロ[5.5]ウンデカニル、1-オキサー8-アザスピロ[4.5]デカニル、2,5 λ^2 -ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル、6-オキソヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル、6-オキサー2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキソピペラジニル、ピラニル、ピロリジニル、キ

ヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル、イソインドリニル、トロパニル、及びチオモルホリノが挙げられる。

【0256】

特定の位置では、複数の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。別段の指示がない限り、これらの環は、原子の原子価を超えない限り、任意の環構成原子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で結合することができる一方で、アゼチジン-3-イル環は3位で結合する。

【0257】

本明細書に記載の化合物は、非対称であってもよい（例えば1つ以上の立体中心を有する）。別段の指示がない限り、エナンチオマーやジアステレオマーなどの全ての立体異性体が意図されている。非対称に置換された炭素原子を含む本発明の化合物は、光学活性な形態またはラセミ形態で単離することができる。ラセミ混合物の分割または立体選択的合成など、光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する仕方に関する方法は当該技術分野において公知である。オレフィンやC=N二重結合などの多くの幾何異性体も、本明細書に記載の化合物に存在していてもよく、全てのそのような安定な異性体が本発明で想定されている。本発明の化合物の*c i s*及び*t r a n s*幾何異性体が記述されており、これらは異性体の混合物として、または分離された異性体形態として単離することができる。

【0258】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で公知の多くの任意の方法によって行うことができる。1つの方法には、光学活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用する分別晶析が含まれる。分別晶析法に適した分割剤は、例えば、D及びL型の酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸などの光学活性酸、またはβ-カンファースルホン酸などの様々な光学活性なカンファースルホン酸である。分別晶析法に適した他の分割剤としては、立体異性的に純粋な形態のα-メチルーベンジルアミン（例えば*S*及び*R*形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、2-フェニルグリシノール、ノルエフェドリン、エフェドリン、N-メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン等が挙げられる。

【0259】

ラセミ混合物の分割は、光学活性な分割剤（例えばジニトロベンゾイルフェニルグリシン）が充填されたカラムでの溶離によっても行うことができる。適切な溶離溶媒組成は、当業者が決定することができる。

【0260】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、(R)-配置を有する。別の実施形態では、化合物は(S)-配置を有する。2つ以上のキラル中心を有する化合物では、別段の指示がない限り、化合物の各キラル中心は独立に(R)であっても(S)であってもよい。2つのキラル中心を有する化合物は、例えば、(R, R)、(R, S)、(S, R)、または(S, S)配置を有することができる。

【0261】

本開示の化合物は、互変異性型も含む。互変異性型は、プロトンの同時移動と共に、隣接する二重結合との単結合の交換により得られる。互変異性型には、同じ実験式と総電荷とを有する異性体のプロトン化状態であるプロトトロピック互変異性体が含まれる。例示的なプロトトロピック互変異性体としては、ケトン-エノール対、アミド-イミド酸対、ラクタム-ラクチム対、エナミン-イミン対、及びプロトンがヘテロ環系の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-ピラゾールが挙げられる。互変異性型は、平衡状態にあってもよく、あるいは適切な置換によって1つの型に立体的に固定されていてもよい。

【0262】

本開示の化合物は、中間体または最終化合物に存在する原子の全ての同位体も含み得る。同位体には、原子番号は同じあるが質量数が異なる原子が含まれる。例えば、水素の同位体にはトリチウム及び重水素が含まれる。本開示の化合物の1つ以上の構成原子は、天然または非天然の存在比の原子の同位体で置き換えるまたは置換することができる。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、本開示の化合物中の1つ以上の水素原子は、重水素によって置き換えるまたは置換することができる。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。有機化合物に同位体を取り込ませる合成方法は、当該技術分野で公知である（Deuterium Labeling in Organic Chemistry by Alan F. Thomas (New York, N. Y., Appleton-Century-Crofts, 1971; The Renaissance of H/D Exchange by Jens Atzrodt, Volker Derdau, Thorsten Fey and Jochen Zimmermann, Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 7744-7765)。同位体標識化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究において使用することができる。

10

【0263】

重水素などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば生体内半減期の増加または投与必要量の低減により得られる一定の治療上の利点を与えることができ、そのため状況によっては好ましい場合がある。（A. Kerekes et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312）。

20

【0264】

本明細書で使用される「化合物」という用語は、描写されている構造の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことが意図されている。この用語は、これらの調製方法にかかわらず、例えば合成によるものか、生物学的プロセス（例えば代謝または酵素変換）によるものか、これらの組み合わせによるものかにかかわらず、本開示の化合物を指すことも意図されている。

30

【0265】

全ての化合物、及びその薬学的に許容される塩は、水及び溶媒などの他の物質と共に存在することができる（例えば水和物及び溶媒和物）、あるいは単離することができる。固体状態の場合、本明細書に記載の化合物及びその塩は、様々な形態で存在することができる、また例えば水和物などの溶媒和物の形態をとることができる。化合物は、多形または溶媒和物などの任意の固体形態であってよいことから、別段の明確な指示がない限り、本明細書における化合物及びその塩への言及は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

【0266】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物またはその塩は、実質的に単離されたものである。「実質的に単離された」とは、化合物が、それが形成または検出された環境から少なくとも部分的にまたは実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本開示の化合物が豊富な組成物を含み得る。実質的な分離には、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約95%、少なくとも約97%、または少なくとも約99重量%の本開示の化合物またはその塩を含む組成物が含まれ得る。

40

【0267】

「薬学的に許容される」という語句は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、またはその他の問題もしくは合併症なくヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した、合理的なベネフィット／リスク比に見合った化合物、材料、組

50

成物、及び／または用量を指すために本明細書で使用される。

【0268】

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ており、通常、反応が行われる部屋の温度、例えば約20℃～約30℃の温度とほぼ同じ温度、例えば反応温度を指す。

【0269】

本発明は、本明細書に記載の化合物の薬学的に許容される塩も含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物が既存の酸または塩基部位をその塩形態に変換することによって修飾された、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としては、限定するものではないが、アミンなどの塩基性残基の無機酸または有機酸の塩；カルボン酸などの酸性残基のアルカリまたは有機塩；などが挙げられる。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば非毒性の無機酸または有機酸から形成された親化合物の非毒性の塩が含まれる。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、塩基性または酸性の部位を含む親化合物から合成することができる。通常、そのような塩は、水中または有機溶媒中で、あるいは2種の混合物中で、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。一般的には、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えばメタノール、エタノール、イソプロパノール、またはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性媒体が好ましい。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19及びStahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)に記載されている。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物はN-オキシド形態を含む。

【0270】

合成

その塩を含む本開示の化合物は、公知の有機合成技術を使用して調製することができ、以下のスキームなどの任意の多くの可能な合成経路に従って合成することができる。

【0271】

本明細書で提供される化合物を調製する反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒の中で行うことができる。適切な溶媒は、反応が行われる温度で、例えば溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲の温度であってよい温度で、出発物質（反応物）、中間体、または生成物と実質的に非反応性とすることができる。所定の反応は、1種の溶媒または2種以上の溶媒の混合物中で行うことができる。具体的な反応ステップに応じて、当業者は具体的な反応ステップに適した溶媒を選択することができる。

【0272】

本明細書で提供される化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含み得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者が容易に決定することができる。保護基の化学的性質は、例えばT. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd. Ed., Wiley & Sons, Inc., New York (1999)に記載されており、これはその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0273】

反応は、当該技術分野で公知の任意の適切な方法に従って追跡することができる。例えば、生成物の形成は、核磁気共鳴分光法（例えば ^1H または ^{13}C ）、赤外分光法、分光光度法（例えばUV-可視）、または質量分析などの分光学的手段によって、あるいは高速液体クロマトグラフィー（HPLC）または薄層クロマトグラフィー（TLC）などのクロマトグラフィーによって追跡することができる。

【0274】

本明細書で使用される「周囲温度」、「室温」、及び「r. t.」という表現は、当該技術分野で理解されており、通常、反応が行われる部屋の温度、例えば約20℃～約30℃の温度とほぼ同じ温度、例えば反応温度を指す。

【0275】

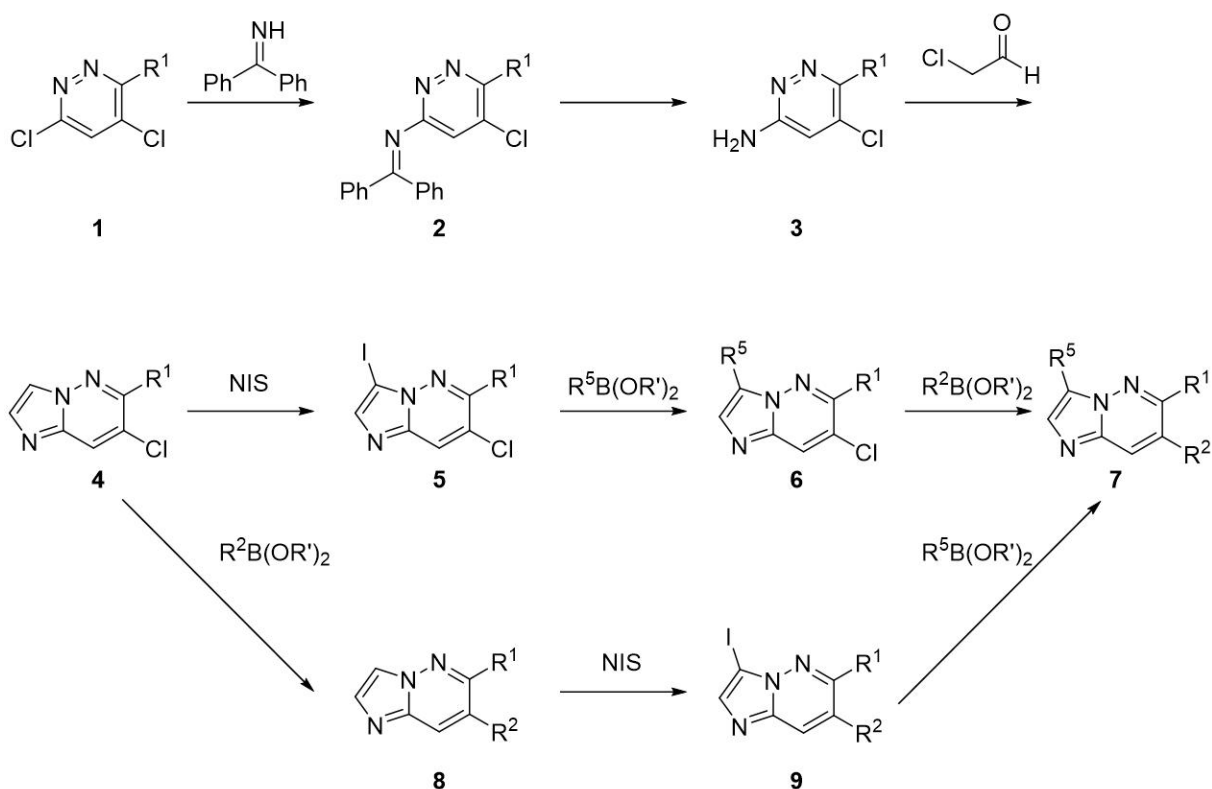
本明細書に開示の化合物は、文献公知の調製経路及び様々な可能な合成経路に従って当業者によって調製され得る。本出願の化合物を調製するための例示的な合成方法は、以降のスキームで示される。

【0276】

一連のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体7は、スキーム1に概略的に記載されている手順に従って調製することができる。アミノピリダジン3は、ジフェニルメタニミンを用いたジクロロピリダジン1のパラジウム触媒によるアミノ化（Tetrahedron Lett. 1997, 38, 6367-6370）及びそれに続く酸性条件下での加水分解によって得ることができる。アミノピリダジン3と2-クロロアセトアルデヒドとの環化付加によりイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン4が得られ、これはNISで処理することにより対応するイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンヨージド5に変換することができる。ボロン酸またはエステル $R^5B(OR')_2$ を用いた鈴木カップリング（J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 14073-14075）により化合物6が得られ、これは適切なボロン酸またはエステル $R^2B(OR')_2$ を用いてさらに鈴木カップリングを行うことにより、目的のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体7に変換することができる。あるいはボロン酸またはエステル $R^2B(OR')_2$ を用いたイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン4の鈴木カップリングにより化合物8が得られ、これはNISで処理することにより化合物9に変換することができる。イミダゾ[1, 2-b]ピリダジンヨージド9は、その後、適切なボロン酸またはエステル $R^5B(OR')_2$ を用いて鈴木カップリングを行うことにより、目的のイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン誘導体7に変換することができる。

スキーム1

【化14】

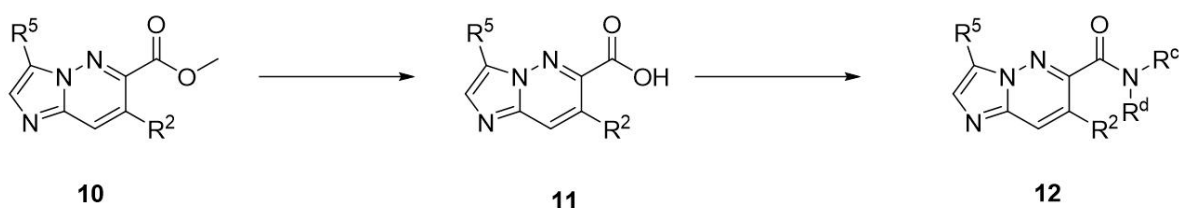


【0277】

一連のイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボキサミド誘導体１２は、スキーム２に概略的に記載されている手順に従って調製することができる。スキーム１に概略的に記載されている手順に従って調製されたメチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボキシレート１０は、加水分解によって対応する酸１１に変換することができる。酸１１は、その後、限定するものではないが、（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（ＢＯＰ）、（ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ）トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート（ＰｙＢＯＰ）、１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ〔４，５－ｂ〕ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（ＨＡＴＵ）、またはＮ，Ｎ，Ｎ′，Ｎ′－テトラメチル－Ｏ－（１Ｈ－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（ＨＢＴＵ）などのアミド化カップリング試薬を使用して適切なアミンとカップリングすることにより、目的のイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボキサミド誘導体１２に変換することができる。

スキーム２

【化１５】



【０２７８】

一連のイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボニトリル誘導体１８は、スキーム３に概略的に記載されている手順に従って調製することができる。スキーム１に概略的に記載されている手順に従って調製されたメチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボキシレート１３は、加水分解によって対応する酸１４に変換することができる。酸１４は、その後、ＨＡＴＵなどのアミド化カップリング試薬を使用して塩化アンモニウムとカップリングすることにより、イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボキサミド１５に変換することができる。トリエチルアミンとトリフェニルホスフィンオキシドの存在下で化合物１５を塩化オキサリルで処理すると、化合物１６を得ることができ、これはその後ＮＩＳで処理することにより対応するヨウ化物１７に変換することができる。適切なボロン酸またはエステルＲ^５Ｂ（ＯＲ′）_２を用いて鈴木カップリングを行うことにより、目的のイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－６－カルボニトリル誘導体１８が得られる。

スキーム３

10

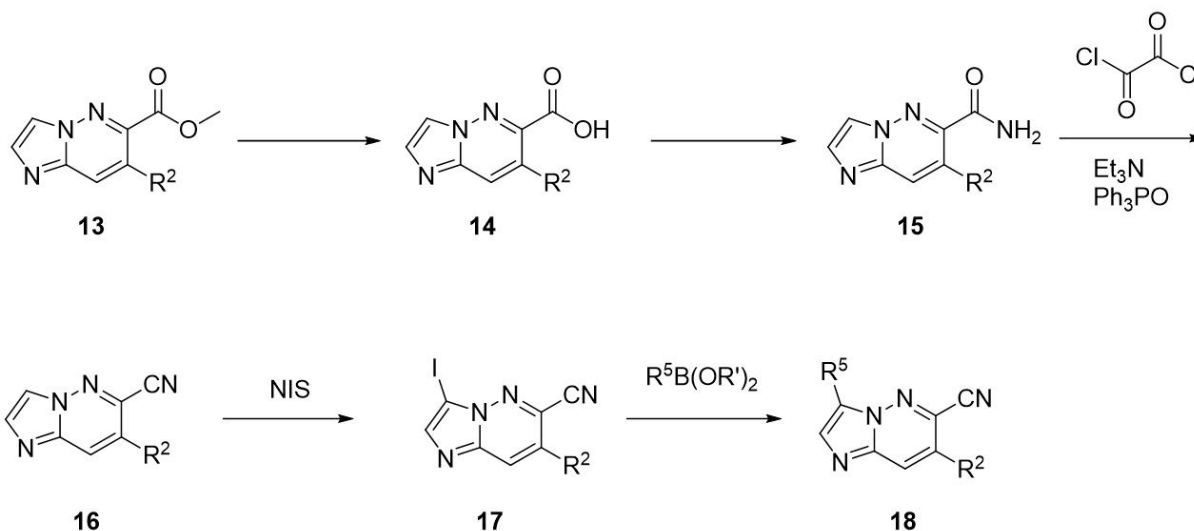
20

30

40

50

【化 1 6】

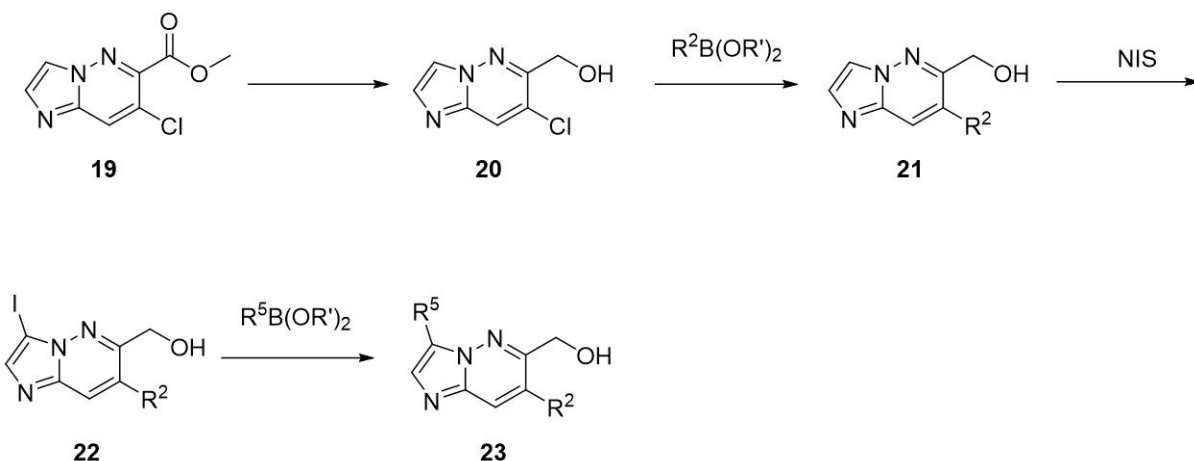


【 0 2 7 9】

一連のイミダゾ〔1，2－b〕ピリダジン誘導体 2 3 は、スキーム 4 に概略的に記載されている手順に従って調製することができる。スキーム 1 に概略的に記載されている手順に従って調製されたメチル 7－クロロイミダゾ〔1，2－b〕ピリダジン－6－カルボキシレート 1 9 は、還元によって対応するアルコール 2 0 に変換することができる。アルコール 2 0 は、その後、ボロン酸またはエステル $R^2B(OR')_2$ を用いた鈴木カップリングにより化合物 2 1 に変換することができる。化合物 2 1 を NIS で処理すると対応するヨウ化物 2 2 が得られ、これは適切なボロン酸またはエステル $R^5B(OR')_2$ を用いて鈴木カップリングを行うことにより、目的のイミダゾ〔1，2－b〕ピリダジン誘導体 2 3 に変換することができる。

スキーム 4

【化 1 7】

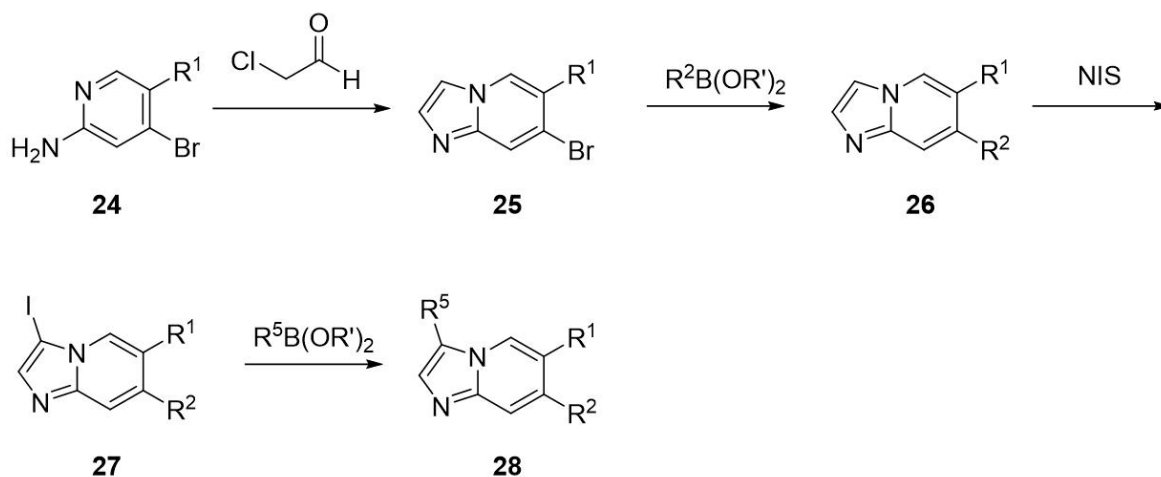


【 0 2 8 0】

一連のイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン誘導体 2 8 は、スキーム 5 に概略的に記載されている手順に従って調製することができる。アミノピリジン 2 4 と 2－クロロアセトアルデヒドとの環化付加によって化合物 2 5 が得られ、これは、ボロン酸またはエステル $R^2B(OR')_2$ を用いた鈴木カップリングにより化合物 2 6 に変換することができる。化合物 2 6 を NIS で処理すると対応するヨウ化物 2 7 が得られ、これは適切なボロン酸またはエステル $R^5B(OR')_2$ を用いて鈴木カップリングを行うことにより、目的のイミダゾ〔1，2－a〕ピリジン誘導体 2 8 に変換することができる。

スキーム 5

【化 18】



【0281】

本発明を、具体的な例として詳細に説明する。以降の実施例は、例示の目的で提供されており、いかなる形でも本発明を限定することを意図するものではない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正することができる様々な重要ではないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物は以下に記載した。

【0282】

調製したいくつかの化合物の分取 LC-MS 精製は、Waters の質量分離分取システム上で行った。これらのシステムを操作するための基本的な装置の構成、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献に詳しく説明されている。例えば、”Two-Pump Att Column Dilution Configuration for Preparative LC-MS”, K. Blom, J. Comb. Chem., 4, 295 (2002); “Optimizing Preparative LC-MS Configurations and Methods for Parallel Synthesis Purification”, K. Blom, R. Sparks, J. Dougherty, G. Everlof, T. Haque, A. Combs, J. Comb. Chem., 5, 670 (2003); 及び ”Preparative LC-MS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照のこと。純度確認のために、分離された化合物に対して、典型的には以下の条件で分析液体クロマトグラフィー質量分析 (LCMS) を行った：装置；Agilent 1100 シリーズ、LC/MSD、カラム：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 粒径 5 µm、2.1 × 5.0 mm、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；流量 2.0 mL/分で 3 分間に B の 2% から 80% までのグラジエント。

【0283】

調製された化合物のいくつかは、実施例に示されるように、MS 検出器を備えた逆相高速液体クロマトグラフィー (RP-HPLC) またはフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル) によって分取スケールで分離も行った。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 での精製：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 粒径 5 µm、30 × 100 mm 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離；流量は 60 mL/分であった。分離グラジエントは、文献に記載されている化合物に固有の方法最適化プロトコルを使用して各化合物に対して最適化した [”Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K.

Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照のこと]。

pH=10での精製: Waters XBridge C₁₈ 粒径5 μm、30×100mmカラム、移動相A: 水中の0.15%のNH₄OH及び移動相B: アセトニトリルで溶離; 流量は60mL/分であった。溶離グラジエントは、文献に記載されている化合物に固有の方法最適化プロトコルを使用して各化合物に対して最適化した["Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization", K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874-883 (2004) を参照のこと]。

【0284】

使用方法

本開示は、ALK2活性を調節する(例えば阻害する)方法を提供し、前記方法は、本明細書で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を含む。本開示の化合物は、単独で、他の薬剤または療法と組み合わせて、またはがんを含む疾患または障害の治療のためのアジュバントまたはネオアジュバントとして使用することができる。本明細書に記載の使用のためには、その任意の実施形態含む本開示の任意の化合物を使用することができる。

【0285】

骨髄線維症(MF)では、かなりの割合の患者が貧血を発症し、頻繁な赤血球(RBC)輸血に依存するようになる(Tefferi, A. et al. Mayo Clinic Proceedings 2012 87, 25-33)。MF患者の血清ヘプシジンレベルの上昇は、ヘモグロビン(Hb)レベル、RBC輸血の必要性の増加、及び生存率の低下と関連していることが示されている(Pardanani, A. et al. American Journal of Hematology 2013, 88, 312-316)。BMPシグナル伝達は、SMADシグナル伝達を活性化することによってヘプシジン転写誘導の促進において中心的な役割を果たす。貧血マウスモデルでは、ALK2またはALK3の肝臓特異的欠損により、ヘプシジン産生及び鉄過剰症の誘発が阻止される場合がある(Steinbicker, A. U., et al. Blood 2011, 118, 4224-4230)。したがって、ヘプシジンを介したFPN1の内在化及び分解は、JAK2の作用を必要としない可能性があるため、ALK2阻害は、MF患者の治療においてルキシソリチニブとの組み合わせで有用な可能性がある(Ross, S. L., et al. Cell Metabolism 2012, 15, 905-917)。ALK2の阻害は、鉄代謝に対するヘプシジンの悪影響を阻止し、MF患者の貧血を改善する可能性がある(As

shoff, M. et al. Blood 2017, 129, 1823-1830)。

【0286】

進行性骨化性線維異形成症(FOP)は、ヒトの希少遺伝性骨疾患であり、患者は軟骨内骨化による骨格外骨形成を特徴としていた(Yu, P. B., et al. Nature Medicine 2008, 14, 1363-1369; Fukuda, T. et al. Journal of Biological Chemistry 2009 284, 7149-7156)。FOP患者の95%がACVR1/ALK2に点突然変異を抱えており、典型的なFOPの応答性突然変異は、ALK2の細胞内グリシン及びセリンを多く含む(GS)ドメインで617G>A(R206H)である(Shen, Q. et al. Journal of Clinical Investigation 2009, 119, 3462-3472)。非定型FOP患者のALK2変異は、GSドメインまたはプロテインキナーゼドメインの他のアミノ酸でも見られる(Fukuda, T. et al. Biochemical and Biophysical Research Communications 2008, 377, 905-909)。様々なALK2変異体は、外因性BMPリガンドなしでBMPシグナル伝達を構成的に活性化することが示さ

10

20

30

40

50

れており、これらのAL K 2変異体は、リガンド刺激時にはるかに強力なBMPシグナル伝達を行うことができる (Van Dinter, M. et al. Journal of Bone and Mineral Research 2010, 25, 1208-1215)。

【0287】

AL K 2の活性化変異は、小児科集団の橋腹部の非常に進行性のグリア新生物であるびまん性橋膠腫 (DIPG) でも確認されている。AL K 2は、DIPGで最も頻繁に変異する遺伝子の1つとして報告された。AL K 2は、195例中46例 (24%) で、5個の特定の残基に非同義のヘテロ接合型体細胞変異を有していることが判明した。AL K 2変異を有する患者は、主に女性 (約2:1) であり、野生型IDPGと比較して発症年齢が若く (約5歳)、全体の生存期間が長かった (約15か月)。これらのAL K 2変異体はDIPGに非常に特異的であり、AL K 2阻害剤LDN-19318917は、これらのAL K 2変異体DIPG細胞の生存率を有意に阻害することになる (Taylor, K. R. et al. Nature Genetics 2014, 46, 457-461; Buczkowicz, P. et al. Nature Genetics 2014, 46, 451-456)。

【0288】

AL K 2活性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で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み得る。いくつかの実施形態では、疾患または障害はがんである。本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例としては、限定するものではないが、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮体癌、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、軟部肉腫、尿道癌、陰茎癌、慢性または急性の白血病 (急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ芽球性白血病など)、小児固形腫瘍、慢性リンパ性白血病、膀胱癌、腎臓または尿道の癌、腎盂癌、中枢神経系 (CNS) 新生物、CNS原発リンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸腫瘍、脳幹膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、T細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものなどの環境により誘発されるがん、ならびに前記癌の組み合わせが挙げられる。

【0289】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を用いて治療可能ながんには、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 (例えばホルモン抵抗性前立腺癌)、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) が含まれる。加えて、本開示は、本開示の化合物を使用して増殖が阻害され得る難治性または再発性の悪性腫瘍を含む。

【0290】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、限定するものではないが、固形腫瘍 (例えば前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、子宮体癌、卵巣癌、子宮癌、腎癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽細胞腫、肉腫、膀胱癌など)、血液癌 (例えばリンパ腫、急性リンパ性白血病 (ALL) や急性骨髄性白血病 (AML) や慢性リンパ性白血病 (CLL) や慢性骨髄性白血病 (CML) などの白血病、DLBCL、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫 (再発のまたは難治性のNHL及び再発濾胞など)、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫)、及び前記癌の組み合わせが含まれる。

【0291】

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症状には、限定するものではないが、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、尿生殖器管癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が含まれる。

【0292】

例示的な血液癌には、リンパ腫、及び白血病（急性リンパ性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、急性前骨髄球性白血病（APL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、慢性骨髄性白血病（CML）など）、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（再発のまたは難治性のNHL及び再発濾胞など）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば原発性骨髄線維症（PMF）、真性多血症（PV）、本態性血小板血症（ET））、骨髄異形成症候群（MDS）、T細胞急性リンパ性白血病（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グロブリン血症、有毛細胞性リンパ腫、慢性骨髄性リンパ腫、及びバーキットリンパ腫が含まれる。

【0293】

例示的な肉腫には、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、横紋筋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が含まれる。例示的な肉腫には、リンパ肉腫及び平滑筋肉腫も含まれる。

【0294】

例示的な肺癌には、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞肺癌、気管支原性癌（扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌）、肺泡（細気管支）癌、気管支腺腫、軟骨腫様過誤腫、及び中皮腫が含まれる。例示的な肺癌には、小細胞癌及び非小細胞癌、気管支腺腫、及び胸膜肺芽腫も含まれる。

【0295】

例示的な胃腸癌には、食道癌（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋腫、リンパ腫）、胃癌（癌腫、リンパ腫、平滑筋腫）、膵臓癌（膵臓外分泌部癌、管状腺癌、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、VIP産生腫瘍）、小腸癌（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、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、絨毛性腺腫、過誤腫、平滑筋腫）、及び大腸癌が含まれる。例示的な胃腸癌には、胆嚢癌及び肛門癌も含まれる。

【0296】

例示的な尿生殖路癌には、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽細胞腫〕）、膀胱及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、及び精巣癌（セミノーマ、テラトーマ、胎児性癌、テラトカルシノーマ、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、繊維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が含まれる。例示的な泌尿生殖路癌には、腎細胞癌及び尿路上皮癌も含まれる。

【0297】

例示的な肝癌には、肝細胞癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が含まれる。

【0298】

例示的な骨癌には、例えば、骨形成肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（網状細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨性外骨腫）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨筋線維腫、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が含まれる。

【0299】

例示的な神経系癌には頭蓋の癌（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜の癌（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳の癌（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形膠芽細胞腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄の癌（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、ならびに神経芽腫及びレリミット・ダクロス病が含まれる。例示的な神経系の癌には、神経外胚葉性腫瘍及び松果体腫瘍も含まれる。

【0300】

例示的な婦人科癌には、子宮の癌（子宮内膜癌）、子宮頸部の癌（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣の癌（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌）、顆粒膜-卵胞膜細胞腫瘍、セルトリ-ライデッグ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫

10

20

30

40

50

）、外陰部の癌（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣の癌（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及びファロピウス管の癌（癌腫）が含まれる。例示的な神経系の癌には、神経外胚葉性腫瘍及び松果体腫瘍も含まれる。

【0301】

例示的な皮膚癌には、悪性黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、メルケル細胞皮膚癌、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び症状には、限定するものではないが、鎌状赤血球症（例えば鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、骨髓異形成症候群、精巣癌、胆管癌、食道癌、及び尿路上皮癌が含まれる。

【0302】

例示的な頭頸部癌には、膠芽腫、悪性黒色腫、横紋肉腫、リンパ肉腫、骨肉腫、扁平上皮癌、腺癌、口腔癌、喉頭癌、鼻咽頭癌、鼻及び副鼻腔癌、甲状腺及び副甲状腺癌が含まれる。例示的な頭頸部癌には、眼の腫瘍、唇及び口の腫瘍、ならびに扁平上皮の頭頸部癌も含まれる。

【0303】

本開示の化合物は、腫瘍転移の阻害においても有用な場合がある。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、PGE₂（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）を産生する腫瘍を治療するために使用することができる。Cox-2の過剰発現は、結腸直腸癌、乳癌、膵臓癌、及び肺癌などの多くの腫瘍で検出されており、予後不良と相関している。Cox-2の過剰発現は、RAJI（バーキットリンパ腫）やU937（急性前単球性白血病）などの血液癌モデル、及び患者の芽球で報告されている。CD73は、結腸、肺、膵臓、及び卵巣などの様々なヒトのがんでアップレギュレーションされる。重要なことには、CD73のより高い発現レベルは、腫瘍の血管新生、浸潤性、及び転移と関連しており、乳癌における患者の生存期間はより短い。

【0304】

「個体」または「患者」という用語は、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。

【0305】

「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって見出される、組織、システム、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的または医学的応答を生じさせる活性化化合物または薬剤の量を指す。

【0306】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」という用語は、（1）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病状または症状を経験しているか示している個体の疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち病状及び／または症状のさらなる進行を阻止すること）；及び（2）疾患の重症度を下げるなど疾患を改善すること、例えば、疾患、状態、または障害の病状または症状を経験しているか示している個体の疾患、状態、または障害を改善すること（すなわち病状及び／または症状を回復に向かわせること）；のうちの1つ以上を指す。

【0307】

本明細書で使用される「接触させる」という用語は、それらが相互作用するのに十分に物理的に近接するように、生体外の系または生体内の系において示された化合物を一緒にすることを指す。

【0308】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかを発症するリスクを予防または低減するのに有用である。例えば、疾患、状態、または障害になりやすい素因がある可能性があるが、疾患の病状または症状をまだ経験していないまたは示していない個体において、疾患、状態または障害を発症するリスクを予防または低

10

20

30

40

50

減するのに有用である。

【0309】

併用療法

A L K 2 関連の疾患、障害、もしくは状態、または本明細書に記載の疾患もしくは状態の治療のために、例えば、抗ウイルス剤、化学療法剤または他の抗がん剤、免疫増強剤、免疫抑制剤、放射線、抗腫瘍及び抗ウイルスワクチン、サイトカイン療法（例えば I L 2、G M - C S F など）、及び／またはチロシンキナーゼ阻害剤などの1種以上の追加の医薬品または治療法を、本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用することができる。薬剤は、単一の投与形態で本化合物と組み合わせることができ、あるいは薬剤は、別々の投与形態として同時にまたは逐次的に投与することができる。

10

【0310】

I. 免疫チェックポイント療法

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、本明細書に記載のがん治療のための1種以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。本開示の化合物は、1種以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、C D 2 0、C D 2 8、C D 3 9、C D 4 0、C D 1 2 2、C D 9 6、C D 7 3、C D 4 7、G I T R、C S F 1 R、J A K、P I 3 K デルタ、P I 3 K ガンマ、T A M、アルギナーゼ、C D 1 3 7（別名4-1 B B）、I C O S、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、C T L A - 4、L A G 3、T I M 3、V I S T A、T I G I T、P D - 1、P D - L 1、及びP D - L 2などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、C D 2 7、C D 2 8、C D 4 0、I C O S、O X 4 0、G I T R、及びC D 1 3 7から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A 2 A R、B 7 - H 3、B 7 - H 4、B T L A、C T L A - 4、I D O、K I R、L A G 3、P D - 1、T I M 3、T I G I T、及びV I S T Aから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供される本開示の化合物は、K I R 阻害剤、T I G I T 阻害剤、L A I R 1 阻害剤、C D 1 6 0 阻害剤、2 B 4 阻害剤、及びT G F R ベータ阻害剤から選択される1種以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。

20

【0311】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物は、免疫チェックポイント分子の1種以上のアゴニスト、例えば、O X 4 0、C D 2 7、G I T R、及びC D 1 3 7（4-1 B Bとしても知られる）と組み合わせて使用することができる。

30

【0312】

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P D 1 抗体、抗P D - L 1 抗体、または抗C T L A - 4 抗体である。

【0313】

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、P D - 1 の阻害剤、例えば抗P D - 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P D - 1 モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ（別名M K - 3 4 7 5）、デュルバルマブ（I m f i n z i（登録商標））、ピジリズマブ、S H R - 1 2 1 0、P D R 0 0 1、M G A 0 1 2、P D R 0 0 1、A B 1 2 2、またはA M P - 2 2 4である。いくつかの実施形態では、抗P D - 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P D 1 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P D - 1 モノクローナル抗体はM G A 0 1 2である。いくつかの実施形態では、抗P D 1 抗体はS H R - 1 2 1 0である。他の抗がん剤には、4-1 B B（例えばウレルマブ、ウトミルマブ）などの抗体治療薬が含まれる。いくつかの実施形態では、抗P D - 1 モノクローナル抗体はイピルミマブである。

40

【0314】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物はI N C B 0 8 6 5 5 0 と組み合わせて使用

50

することができる。

【0315】

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、抗小分子PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体阻害剤である。いくつかの実施形態では、小分子PD-L1阻害剤は、米国特許出願公開US20170107216、US20170145025、US20170174671、US20170174679、US20170320875、US20170342060、US20170362253、US20180016260、US20180057486、US20180177784、US20180177870、US20180179179、US20180179197、US20180179201、及びUS20180179202（これらのそれぞれはあらゆる目的のためにその全体が参照により組み込まれる）に記載されているPD-L1アッセイにおいて、1 μ M未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満のIC₅₀を有する。

10

【0316】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体は、BMS-935559、MED14736、MPDL3280A（別名RG7446）、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体はMPDL3280AまたはMED14736である。

20

【0317】

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。

【0318】

いくつかの実施形態では、阻害剤はMCLA-145である。

【0319】

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、イピリマブ、トレメリマブ、AGEN1884、またはCP-675,206である。

30

【0320】

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。

【0321】

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。

40

【0322】

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。

【0323】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体は、TRX518、MK-4166、INCAGN1876、MK-1248、AMG228、BMS-986156、GWN323、またはMED1873である。

【0324】

50

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40のアゴニスト、例えば、OX40アゴニスト抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MED10562、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MED16383である。

【0325】

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。

【0326】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインの1つは、PD-1、PD-L1、CTLA-4、GITR、OX40、TIM3、LAG3、CD137、ICOS、CD3またはTGFβ受容体を標的とする。

【0327】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、IDO1、IDO、またはアルギナーゼの阻害剤である。IDO1阻害剤の例としては、エパカドスタット、NLG919、BMS-986205、PF-06840003、IOM2983、RG-70099、及びLY338196が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の例はCB-1158である。

【0328】

全体を通して示されている追加の化合物、阻害剤、薬剤などは、単一のまたは連続した投与形態で本化合物と組み合わせることができ、あるいはこれらは別々の投与形態として同時にまたは逐次的に投与することができる。

【0329】

II. がん治療

がん細胞の成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路によって影響を受ける可能性がある。したがって、そのような状態を治療するためには、それらが活性を調節する標的において異なる選択性を示す、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせることが有用である。

【0330】

本開示の化合物と組み合わせることができる薬剤の例としては、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が挙げられる。複数のシグナル伝達経路（または所定のシグナル伝達経路に参与する2種以上の生体分子）を標的とすることで、細胞集団において生じる薬剤耐性の可能性を低減することができる、及び／または治療の毒性を減らすことができる。

【0331】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の治療のために、1種以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤と組み合わせて使用することができる。がんの例には、血液癌などの固形腫瘍及び液体腫瘍が含まれる。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ることができる：Akt1、Akt2、Akt3、TGFβR、Pim、PKA、PKG、PKC、CaM-キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、MEKK、ERK、MAPK、mTOR、EGFR、HER2、HER3、HER4、INS-R、IGF-1R、IR-R、PDGFαR、PDGFβR、CSF1R、KIT、FLK-II、KDR／FLK-1、FLK-4、flt-1、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、HPK、c-Met、RON、Sea、TR

10

20

30

40

50

KA、TRKB、TRKC、FLT3、VEGFR／Flt2、Flt4、EphA1、EphA2、EphA3、EphB2、EphB4、Tie2、Src、Fyn、Lck、Fgr、Btk、Fak、SYK、FRK、JAK、ABL、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ることができる。がんの治療のために本開示の化合物と組み合わせることができる阻害剤の非限定的な例としては、FGFR阻害剤（FGFR1、FGFR2、FGFR3、またはFGFR4、例えばAZD4547、BAY1187982、ARQ087、BGJ398、BIBF1120、TKI258、ルキソリチニブ、ドビチニブ、TAS-120、JNJ-42756493、Debio1347、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などの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、プロモ及びエクストラ末端ファミリーメンバー阻害剤（例えばプロモドメイン阻害剤、またはOTX015、CPI-0610、INCB54329、及びINCB57643などのBET阻害剤）、ならびにアデノシン受容体拮抗薬、またはこれらの組み合わせが挙げられる。パノビノスタット及びボリノスタットなどのHDACの阻害剤。オナルツズマブ（onartumzumab）、チバンチニブ（tivantinib）、及びINC-280などのc-Metの阻害剤。イブルチニブなどのBTKの阻害剤。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどのmTORの阻害剤。ベムラフェニブ及びダブラフェニブなどのRafの阻害剤。トラメチニブ、セルメチニブ、及びGDC-0973などの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）の阻害剤も、本開示の化合物と組み合わせることができる。

【0332】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、1種以上の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）と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、骨髄増殖性疾患などのがんの治療のために、1種以上の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）と組み合わせることができる。例えば骨髄増殖性疾患は骨髄線維症である。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、ルキソリチニブ、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせることができる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、骨髄線維症などの骨髄増殖性疾患の治療のために、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と組み合わせることができる。

【0333】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の治療のための1種以上の薬剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、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、または免疫調節薬である。アルキル化剤の例としては、ベンダムスチン、ナイトロジェンマスタード、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（CytoxanTM）、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレン-メラミン、トリエチレンチオホスホルアミン、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、及びテモゾロミドが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いく

つかの実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン（DEX）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はレナリドミド（LEN）またはボマリドミド（POM）である。

【0334】

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、がんを治療する方法と組み合わせてさらに使用することができる。免疫療法の例には、サイトカイン治療（例えばインターフェロン、GM-CSF、G-CSF、IL-2）、CRS-207免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子T細胞転移、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細胞療法、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはJAK1/2阻害剤などの免疫調節小分子が挙げられる。化合物は、化学療法剤などの1種以上の抗がん剤と組み合わせて投与することができる。例示的な化学療法剤には、以下のいずれかが含まれる：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、アフィジコロン、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、ビカルタミド、ブレオマイシン、ボルテゾミブ（bortezomib）、ボルテゾミブ、ブリバニブ、ブパルリシブ、ブスルファン静注、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、デガレリクス、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、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、ドキシソルピシン、ドロロキサフィン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エンサルタミド、エビドフィロトキシン、エピルピシン、エポチロン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、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マイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イデラリシブ、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、ニトシル酸ラパチニブ、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸ロイプロリド、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、マイトマイシンC、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ナベルペン、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、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピララリシブ、ピボプロマン、プリカマイシン、ポナチニブ、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、レブリミド、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、マレイン酸スニチニブ、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、バルビシン、バンデタニブ、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネート。

【0335】

他の抗がん剤としては、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、CTLA-4（例えばイピリムマブまたはトレメリムマブ）などの共刺激分子に対する抗体、4-1BB、PD-1及びPD-L1に対する抗体、またはサイトカインに対する抗体（IL-10、TGF-βなど）が挙げられる。がんまたは感染症（ウイルス、細菌、真菌、及

10

20

30

40

50

び寄生虫の感染症など)の治療のために本開示の化合物と組み合わせることができるPD-1及び/またはPD-L1に対する抗体の例としては、限定するものではないが、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、MPDL3280A、MED-4736、及びSHR-1210が挙げられる。

【0336】

他の抗がん剤としては、細胞増殖障害に関連するキナーゼの阻害剤が挙げられる。これらのキナーゼには、限定するものではないが、オーロラーA、CDK1、CDK2、CDK3、CDK5、CDK7、CDK8、CDK9、エフリン受容体キナーゼ、CHK1、CHK2、SRC、Yes、Fyn、Lck、Fes、Syk、Itk、Bmx、GSK3、JNK、PAK1、PAK2、PAK3、PAK4、PDK1、PKA、PKC、Rsk、SGKが含まれる。

10

【0337】

他の抗がん剤には、CCR2及びCCR4などのケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどの免疫細胞遊走を遮断するものも含まれる。

【0338】

本開示の化合物は、さらに、1種以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療用抗体と組み合わせて使用することができる。ステロイドには、限定するものではないが、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progesterone、アミノグルテチミド、及びメドロキシprogesterone酢酸エステルが含まれる。

20

【0339】

本開示の化合物は、ロナファルニブ(SCH6636)、ティピファルニブ(R115777)、L778123、BMS214662、テザシタビン(MDL101731)、Sml1、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組み合わせて使用することもできる。

【0340】

本明細書に記載の化合物は、がん細胞、精製された腫瘍抗原(組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子など)、細胞、及び免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞などの別の免疫原と組み合わせることができる。使用可能な腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、gp100、MAGE抗原、Trp-2、MART-1、及び/またはチロシナーゼのペプチドなどの悪性黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

30

【0341】

本明細書に記載の化合物は、がんの治療のためのワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞には、GM-CSFを発現するように形質導入することができる。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)、及びカポジ肉腫ウイルス(KHSV)などのヒトのがんに関連するウイルス由来のタンパク質が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異抗原と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、強力な抗腫瘍応答を活性化するために、樹状細胞免疫化と組み合わせることができる。

40

【0342】

本開示の化合物は、FcアルファまたはFcガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開示の化合物は、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせることもできる。

【0343】

50

本開示の化合物は、造血系起源の様々な腫瘍の治療のために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0344】

本開示の化合物と組み合わせての使用が想定される適切な抗ウイルス薬には、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、及び他の抗ウイルス薬が含まれ得る。

【0345】

例示的なNRTIとしては、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；エミリシタビン [（-）-FTC]；ベター-L-FD4（ベター-L-D4Cとも呼ばれ、ベター-L-2'，3'-ジクロキシ-5-フルオロシチデンともいう）；DAPD、（（-）-ベター-D-2，6，-ジアミノプリンジオキソラン）；及びロデノシン（FddA）が挙げられる。典型的な適切なNNRTIとしては、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）；及び（+）-カラノリドA（NSC-675451）及びBが挙げられる。典型的な適切なプロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル（Ro31-8959）；リトナビル（ABT-538）；インジナビル（MK-639）；ネルフナビル（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が挙げられる。他の抗ウイルス薬としては、ヒドロキシ尿素、リバリピン、IL-2、IL-12、ペンタフシド、及びYissum Project No. 11607が挙げられる。

【0346】

本明細書に記載の化合物は、特に標的療法に対して一次耐性または獲得耐性を発現した患者のために、膜受容体キナーゼに対する他の薬剤と組み合わせることができ、またはそれらと順番に組み合わせることができる。これらの治療薬には、EGFR、Her2、VEGFR、c-Met、Ret、IGFR1、もしくはFlt-3に対する阻害剤または抗体、ならびにBcr-Abl及びEML4-Ablなどのがん関連融合プロテインキナーゼに対する阻害剤抗体が含まれる。EGFRに対する阻害剤には、ゲフィチニブ及びエルロチニブが含まれ、EGFR/Her2に対する阻害剤には、限定するものではないが、ダコミチニブ、アフアチニブ、ラピチニブ、及びネラチニブが含まれる。EGFRに対する抗体には、限定するものではないが、セツキシマブ、パニツムマブ、及びネシツムマブが含まれる。c-Metの阻害剤は、本明細書に開示の化合物と組み合わせて使用することができる。これらには、オナルツズマブ（onartumzumab）、チバンチニブ（tivantinib）、及びINC-280が含まれる。Abl（またはBcr-Abl）に対する薬剤には、イマチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、及びボナチニブが含まれ、Abl（またはEML4-Abl）に対する薬剤にはクリゾチニブが含まれる。

【0347】

血管新生阻害剤は、一部の腫瘍において本明細書に開示の化合物との併用で有効でない場合がある。これらには、VEGFもしくはVEGFRに対する抗体またはVEGFRのキナーゼ阻害剤が含まれる。VEGFに対する抗体または他の治療用タンパク質には、ベバシズマブ及びアフリベルセプトが含まれる。VEGFRキナーゼの阻害剤及び他の抗血管新生阻害剤には、限定するものではないが、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、セディラニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ブリバニブ、及びバンデタニブが含まれる。

【0348】

細胞内シグナル伝達経路の活性化はがんにおいて頻繁に起こり、これらの経路の構成要

10

20

30

40

50

素を標的とする薬剤は、有効性を高め、耐性を低下させるために受容体標的薬と組み合わせられている。本明細書に記載の化合物と併用可能な薬剤の例には、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、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が含まれる。

【0349】

PI3キナーゼに対する薬剤としては、限定するものではないが、トピララリシブ、イデラリシブ、ブパルリシブが挙げられる。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどのmTORの阻害剤が、本発明の化合物と併用されてもよい。その他の適切な例としては、限定するものではないが、ベムラフェニブ及びダブラフェニブ（Raf阻害剤）、ならびにトラメチニブ、セルメチニブ、及びGDC-0973（MEK阻害剤）が挙げられる。1種以上のJAK（例えばルキソリチニブ、バリシチニブ、トファシチニブ）、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）、HDAC（例えばパノビノスタット）、PARP（例えばオラパリブ）、及びプロテアソーム（例えばボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）の阻害剤も、本明細書に記載の化合物と併用することができる。いくつかの実施形態では、JAK阻害剤は、JAK2及びJAK3よりもJAK1に対して選択的である。

10

【0350】

本明細書に記載の化合物と併用するための他の適切な薬剤としては、肺癌及び他の固形腫瘍で使用されるプラチナベースのダブルット（シスプラチンまたはカルボプラチン+ジェムシタビン；シスプラチンまたはカルボプラチン+ドセタキセル；シスプラチンまたはカルボプラチン+パクリタキセル；シスプラチンもしくはカルボプラチン+ペメトレキセド）、またはジェムシタビン+パクリタキセル結合粒子（Abraxane（登録商標））などの化学療法剤の組み合わせが挙げられる。

20

【0351】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤としては、例えば、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Cytosan（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンーメラミン、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、及びテモゾロミドなどのアルキル化剤（限定するものではないが、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、スルホン酸アルキル、ニトロソ尿素、及びトリアゼンなどが挙げられる。

30

【0352】

本明細書に記載の化合物と組み合わせて使用するための他の適切な薬剤には、17 α -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酢酸エステルを含むステロイドが含まれる。

【0353】

本発明の化合物と併用するためのその他の適切な薬剤としては、カルムスチン（BCNU）やシスプラチンなどの別の化学療法薬と任意選択的に併用されてもよいダカルバジン（DTIC）；DTIC、BCNU、シスプラチン、及びタモキシフェンからなる「Dartmouthレジメン」；シスプラチンとビンブラスチンとDTICとの組み合わせ；またはテモゾロミド；が挙げられる。本発明による化合物は、インターフェロンアルファ、インターロイキン2、及び腫瘍壊死因子（TNF）阻害剤などのサイトカインを含む免疫療法薬と併用することもできる。

40

【0354】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤としては、例えば、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニン、リン酸フルダラビン、ペントスタチン、及びジェムシタビンなどの代謝拮抗薬（限定するものではないが、葉酸アンタゴニスト、ピリミジン類似体、プリン類似体、及びアデノ

50

シンデアミナーゼ阻害剤など）が挙げられる。

【0355】

適切な化学療法剤または他の抗がん剤としては、例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、*ara-C*、パクリタキセル（*TAXOL*（商標））、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンC、*L-Asparaginase*、インターフェロン（特にIFN- α ）、エトポシド、及びテニポシドなどの特定の天然物及びそれらの誘導体（例えばビンカアルカロイド、抗腫瘍性抗生物質、酵素、リンホカイン、及びエピドフィロトキシン）がさらに挙げられる。

【0356】

その他の細胞毒性剤としては、ナベルベン、*CPT-11*、アナストロゾール、レトラゾール、カペシタビン、レロキサフィン、シクロホスファミド、イホスファミド（*ifosamide*）、及びドロロキサフィン（*droloxafine*）が挙げられる。

【0357】

エピドフィロトキシンなどの細胞毒性薬；抗腫瘍酵素；トポイソメラーゼ阻害剤；プロカルバジン；ミトキサントロン；シスプラチン及びカルボプラチンなどの白金配位錯体；生体応答調節剤；成長阻害剤；抗ホルモン治療薬；ロイコボリン；テガフル；及び造血成長因子も適切である。

【0358】

その他抗がん剤には、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、*CTLA-4*、*4-1BB*、*PD-L1*、及び*PD-1*などの共刺激分子に対する抗体、またはサイトカインに対する抗体（*IL-10*、*TGF- β* など）が含まれる。

【0359】

その他の抗がん剤には、*CCR2*及び*CCR4*などの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阻害するものも含まれる。

【0360】

その他の抗がん剤には、アジュバントや養子T細胞移植などの免疫系を増強するものも含まれる。

【0361】

抗がんワクチンには、樹状細胞、合成ペプチド、DNAワクチン、及び組換えウイルスが含まれる。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）、及びカポジ肉腫ウイルス（KHSV）などのヒトのがんに関与するウイルス由来のタンパク質が含まれる。使用可能な腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、*gp100*、*MAGE*抗原、*Trp-2*、*MART-1*、及び／またはチロシナーゼのペプチドなどの悪性黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカインGM-CSFを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【0362】

本開示の化合物は、造血系起源の様々な腫瘍の治療のために骨髄移植と組み合わせて使用することができる。

【0363】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に公知である。さらに、これらの投与は標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、"*Physicians' Desk Reference*"（PDR, e.g., 1996 edition, Medical Economics Company, Montvale, NJ）に記載されており、この開示は、その全体が記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。

【0364】

複数の薬剤が患者に投与される場合、それらは、同時に、別々に、連続して、または組み合わせて（例えば3種以上の薬剤について）投与することができる。

【0365】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、I N C B 0 8 6 5 5 0 と組み合わせて使用することができる。

【0366】

製剤、用量、及び投与

医薬品として使用される場合、本開示の化合物は、医薬組成物の形態で投与することができる。したがって、本開示は、式（I）の化合物または本明細書に記載のいずれかの式の化合物、請求項及び本明細書に記載のいずれかの化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩、またはその実施形態のいずれかと、少なくとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する組成物を提供する。医薬組成物は、本明細書に記載の化合物と、本明細書に記載の1種以上の第2の治療薬とを含むことができる。例えば、第2の治療薬は、ルキシリチニブなどのJAK阻害剤である。組成物は、製薬分野で周知の方法で調製することができ、局所的治療または全身的治療に適応されるか否かに応じて、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、眼、ならびに鼻腔内や膣や直腸への送達を含む粘膜など）、肺（例えばネブライザーによるものを含む粉末またはエアロゾルの吸入または吹入による；気管内または鼻腔内）、経口、または非経口であってよい。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内の筋肉内、または注射もしくは注入；または頭蓋内、例えば髄腔内または脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボラス投与の形で行うことができ、あるいは例えば連続注入ポンプによることもできる。局所投与用の医薬組成物及び製剤には、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体、及び粉末が含まれ得る。従来の医薬担体、水性、粉末、または油性の基剤、増粘剤などが必要な場合または望ましい場合がある。

【0367】

本発明は、1種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られた、有効成分としての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医薬組成物も含む。いくつかの実施形態では、組成物は局所投与に適している。本開示の組成物の製造においては、有効成分は、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、例えばカプセル、小袋、紙、または他の容器の形態のそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、有効成分のためのビヒクル、担体、または媒体として機能する固体、半固体、または液体の材料であってよい。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、トローチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液剤、シロップ剤、煙霧剤（固体としてまたは液体媒質中）、例えば最大10重量%の活性化合物を含有する軟膏剤、軟質及び硬質ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射液、ならびに滅菌包装粉末剤の形態であってよい。

【0368】

製剤の調製において、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉砕して適切な粒子サイズを得ることができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは200メッシュ未満の粒子サイズに粉砕することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒子サイズは、配合物中で実質的に均一な分布、例えば約40メッシュになるように粉砕することによって調整することができる。

【0369】

本開示の化合物は、湿式粉砕などの公知の粉砕手順を使用して粉砕して、錠剤形成及び他の製剤タイプに適切な粒子サイズを得ることができる。本開示の化合物の微粉化された（ナノ粒子）製剤は、当該技術分野で公知のプロセス（例えばWO2002/000196を参照のこと）によって調製することができる。

【0370】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギン酸塩、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが挙げられる。製剤は、以下のも

のを追加的に含み得る：タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱油などの潤滑剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存料；甘味料；ならびに香料。本開示の組成物は、当該技術分野で公知の手順を採用することにより、患者への投与後に有効成分を迅速に、持続的に、または遅延して放出するように製剤することができる。

【0371】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ケイ化微結晶性セルロース（SMCC）と、本明細書に記載の少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩とを含有する。いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶性セルロースは、約98重量%の微結晶性セルロースと約2重量%の二酸化ケイ素とを含有する。

【0372】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1種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種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する徐放性組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶性セルロース、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ッドから選択される少なくとも1種の成分とを含有する。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶性セルロース、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有する。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1種の化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶性セルロース、ラクトース一水和物、及びポリエチレンオキッドとを含有する。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有する。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースは、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 K4 M（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、ポリエチレンオキッドは、ポリエチレンオキッドWSR1105（例えばPolyox WSR1105（商標））である。

【0373】

いくつかの実施形態では、組成物を製造するために湿式造粒プロセスが使用される。いくつかの実施形態では、組成物を製造するために乾式造粒プロセスが使用される。

【0374】

組成物は、単位用量形態で製剤することができ、各用量は、約5～約1,000mg（1g）、より一般的には約100mg～約500mgの有効成分を含む。いくつかの実施形態では、各用量は約10mgの有効成分を含む。いくつかの実施形態では、各用量は約50mgの有効成分を含む。いくつかの実施形態では、各用量は約25mgの有効成分を含む。「単位用量」という用語は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位用量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位は、適切な医薬賦形剤と関連して、望まれる治療効果を生み出すように計算された所定量の活性物質を含む。

【0375】

医薬組成物を製剤するために使用される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グレード、一般に少なくとも分析グレード、より典型的には少なくとも医薬グレード）。特にヒトが摂取する場合、組成物は、好ましくは、米国食品医薬品局の該当する規制で規定されている適正製造規範に基づいて製造または製剤される。例えば、適切な製剤は、無菌及び／または実質的に等張性であり、及び／または米国食品医薬品局の全ての適正製造規範の規則に完全に準拠することができる。

【0376】

10

20

30

40

50

活性化合物は、広い用量範囲にわたって有効であってよく、通常、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、治療される状態、選択された投与経路、実際に投与される化合物、個々の患者の年齢、体重、反応、患者の症状の重症度などの関連する状況に応じて、医師によって通常決定されることが理解されるであろう。

【0377】

本発明の化合物の治療用量は、例えば治療が行われる具体的な用途、化合物の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に応じて様々な場合がある。医薬組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、用量、化学的特性（例えば疎水性）、及び投与経路を含む多くの要因に応じて様々な場合がある。例えば、本開示の化合物は、非経口投与のためには、約0.1%～約10% w/vの化合物を含有する生理学的緩衝水溶液として提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり約1 µg/kg体重～約1 g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日あたり約0.01 mg/kg体重～約100 mg/kg体重である。用量は、疾患または障害の進行の種類及び程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の処方、及びその投与経路などの可変因子に依存しやすい。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験システムから得られる用量反応曲線から外挿することができる。

【0378】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主要な有効成分が医薬賦形剤と混合されて、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体の予備処方組成物が形成される。これらの予備処方組成物が均質であるとされる場合、有効成分は、典型的には組成物全体に均一に分散され、その結果、組成物は、錠剤、丸剤、及びカプセルなどの等しく有効な単位用量に容易にさらに分割することができる。この固体の予備処方物は、その後、例えば0.1 mg～約1000 mgの本発明の有効成分を含有する上述したタイプの単位の単位用量にさらに分割される。

【0379】

本発明の錠剤または丸剤は、長期作用の利点を与える剤形を得るために、コーティングされてもよく、あるいは他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投与成分と外側投与成分とを含むことができ、後者は前者を覆うエンベロープの形態である。2つの成分は、胃での崩壊に抵抗し、内側成分が完全なまま十二指腸まで通過するか、放出を遅らせるのに役立つ腸溶層によって分離することができる。そのような腸溶層またはコーティングのために様々な材料を使用することができ、そのような材料は、多数のポリマー酸、及びポリマー酸と、シェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースなどの材料との混合物を含む。

【0380】

本発明の化合物及び組成物を経口または注射により投与するために組み込むことができる液体形態としては、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油性の懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油を含む風味付けされた乳剤、ならびにエリキシル及び同様の賦形薬などが挙げられる。

【0381】

吸入または吹入用の組成物としては、薬学的に許容される水もしくは有機溶媒中の溶液及び懸濁液、またはそれらの混合物、ならびに粉末が挙げられる。液体または固体の組成物は、上述した適切な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所的または全身的な効果のために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスを使用することによって噴霧することができる。噴霧された溶液は、噴霧器から直接呼吸することができ、または噴霧器をフェイスマスク、テント、または間欠的陽圧人工呼吸器に取り付けることができる。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な形式で製剤を送達する装置から経口または経鼻で投与することができる。

【0382】

局所製剤は、1種以上の従来の担体を含むことができる。いくつかの実施形態では、軟

10

20

30

40

50

膏は、水と、例えば液体パラフィン、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種以上の疎水性担体とを含むことができる。クリームは、グリセロールと、1種以上の他の成分、例えばグリセリンモノステアレート、PEG-グリセリンモノステアレート、及びセチルステアリルアルコールとが組み合わされた水系とすることができる。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、例えばグリセロールやヒドロキシエチルセルロースなどの他の成分と適切に組み合わせて製剤することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は少なくとも約0.1重量%、少なくとも約0.25重量%、少なくとも約0.5重量%、少なくとも約1重量%、少なくとも約2重量%、または少なくとも約5重量%の本開示の化合物を含有する。局所製剤は、例えば乾癬や他の皮膚状態などの選択された症状の治療のための指示と任意選択的に関連付けられる、例えば100gのチューブの中に適切に包装することができる。

10

【0383】

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、予防や治療などの投与目的、患者の状態、投与形式などに応じて変化する。治療用途では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治療するか、または少なくとも部分的に進行を止めるのに十分な量で、すでに疾患に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される病状、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び全身状態などの要因に応じた主治医の判断に依存するであろう。

【0384】

20

患者に投与される組成物は、上述した医薬組成物の形態とすることができる。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌することができ、あるいは滅菌濾過することができ、水溶液は、そのまま使用するために包装することができ、あるいは凍結乾燥することができ、この凍結乾燥された製剤は、投与前に滅菌水性担体とあわせることができる。化合物製剤のpHは、典型的には3~11であり、より好ましくは5~9であり、最も好ましくは7~8である。前述した賦形剤、担体、または安定剤の特定の使用により、医薬品の塩が形成されることが理解される。

【0385】

本発明の化合物の治療用量は、例えば治療が行われる具体的な用途、化合物の投与方法、患者の健康及び状態、ならびに処方する医師の判断に応じて様々な場合がある。医薬組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、用量、化学的特性（例えば疎水性）、及び投与経路を含む多くの要因に応じて様々な場合がある。例えば、本開示の化合物は、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系生理学的緩衝液で提供することができる。いくつかの典型的な用量範囲は、1日あたり約1µg/kg体重~約1g/kg体重である。いくつかの実施形態では、用量範囲は、1日あたり約0.01mg/kg体重~約100mg/kg体重である。用量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、具体的な患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の処方、及びその投与経路などの可変因子に依存しやすい。有効用量は、生体外でのまたは動物モデルの試験システムから得られる用量反応曲線から外挿することができる。

30

40

【0386】

標識化合物及びアッセイ方法

本開示の化合物は、正常組織及び異常組織における生物学的プロセスの調査においてさらに有用な場合がある。したがって、本発明の別の態様は、本明細書で提供される蛍光色素、スピン標識、重金属、または放射性標識化合物に関し、これらは、ヒトなどの組織サンプル中のALK2タンパク質を局在化及び定量化するために、ならびに標識化合物の結合を阻止することによりALK2リガンドを同定するために、生体外と生体内の両方における画像化技術だけでなくアッセイにおいても有用であろう。したがって、本発明は、そのような標識された化合物を含むALK2結合アッセイを含む。

【0387】

50

本発明は、本開示の同位体置換化合物をさらに含む。「同位体置換」化合物は、1つ以上の原子が、同じ原子番号であるが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ているまたは置換されている本開示の化合物である。本開示の化合物は、自然界で見られる天然存在比で同位体を含み得る。本開示の化合物は、自然界で見られる量よりも多い量の同位体を有していてもよく、例えば天然存在比の低い同位体が本開示の化合物に合成的に組み込まれることで、それらが特に有用な同位体（例えば ^2H 及び ^{13}C ）を多く含んでいてもよい。「放射性標識」化合物は、例えば ^3H 及び ^{14}C などの放射性である（例えば放射性核種）、少なくとも1つの同位体が組み込まれた化合物であることが理解されるべきである。本発明の化合物に組み込むことができる適切な放射性核種としては、限定するものではないが、 ^3H （トリチウムのTとしても表される）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{18}F 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、 ^{82}Br 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、 ^{77}Br 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{125}I 、及び ^{131}I が挙げられる。即時放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の具体的な用途に依存する。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。生体外ALK2標識化及び競合アッセイでは、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{82}Br 、 ^{125}I 、 ^{131}I 、または ^{35}S が組み込まれた化合物が通常最も有用である。放射線画像化用途では、 ^{11}C 、 ^{18}F 、 ^{125}I 、 ^{123}I 、 ^{124}I 、 ^{131}I 、 ^{75}Br 、 ^{76}Br 、または ^{77}Br が通常最も有用である。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。放射性同位元素を有機化合物に組み込むための合成方法は当該技術分野で周知であり、当業者であれば本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。

【0388】

本明細書に提示される化合物の1つ以上の構成原子は、天然存在比または非天然存在比の原子の同位体で置き換えるまたは置換することができる。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個、1～3個、1～4個、1～5個、または1～6個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中の全ての水素原子が重水素原子によって置き換えまたは置換されていてもよい。

【0389】

有機化合物に同位体を取り込ませるための合成方法は当該技術分野で公知である（Alan F. Thomasによる有機化学における重水素標識化（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)）。同位体により標識化された化合物は、NMR分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究において使用することができる。

【0390】

重水素などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性、例えば生体内半減期の増加または必要な投与量の低減によりもたらされる一定の治療上の有利な点が得られる可能性があり、そのため状況によっては好ましい場合がある。（例えばA. Kerek et. al. J. Med. Chem. 2011, 54, 201-210; R. Xu et. al. J. Label Compd. Radiopharm. 2015, 58, 308-312を参照）。特に、1つ以上の代謝部位における置換は、1つ以上の治療上の利点を与える可能性がある。具体的には、本開示の標識化された化合物は、化合物を同定及び／または評価するためのスクリーニングアッセイにおいて使用することができる。例えば、標識化された新たに合成または同定された化合物（すなわち試験化合物）は、標識の追跡を通じて、ALK2と接触する際の濃度変動を監視することにより、ALK2タン

パク質に結合する能力について評価することができる。例えば、試験化合物（標識化された）は、ALK2タンパク質に結合することが知られている別の化合物（すなわち標準化合物）の結合を低減するその能力について評価することができる。したがって、ALK2タンパク質への結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関している。逆に、他のいくつかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識化されており、試験化合物は標識化されていない。したがって、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価するために、標識化された標準化合物の濃度が追跡され、それにより試験化合物の相対的な結合親和性が確認される。

【0391】

キット

本開示は、例えばがんまたは感染症などのALK2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医薬キットも含み、これは、治療有効量の式Iの化合物またはその実施形態のいずれかを含有する医薬組成物が入っている1つ以上の容器を含む。そのようなキットは、当業者が容易に理解するように、例えば1種以上の薬学的に許容される担体が入っている容器、追加の容器などのような、様々な従来の医薬キット構成要素のうちの1つ以上をさらに含むことができる。添付文書またはラベルとして、投与される成分の量、投与のガイドライン、及び／または成分を混合するためのガイドラインを示す説明書もキットに含めることができる。

【0392】

本発明を、具体的な実施例により詳細に説明する。以降の実施例は、例示の目的で提供されており、いかなる形でも本発明を限定することを意図するものではない。当業者は、本質的に同じ結果が得られるように変更または修正することができる様々な重要では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、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイにより、ALK2の活性を阻害することが判明した。

【実施例】

【0393】

本開示の化合物の実験手順を以下に示す。調製したいいくつかの化合物の分取LC-MSによる精製は、Watersの質量分離分取システム上で行った。これらのシステムを操作するための基本的な装置の構成、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献に詳しく説明されている。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) を参照のこと。純度確認のために、分離された化合物に対して、典型的には以下の条件で分析液体クロマトグラフィー質量分析(LCMS)を行った：装置；Agilent 1100シリーズ、LC/MSD、カラム：Waters Sunfire (商標) C₁₈ 粒径5 µm、2.1×5.0mm、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；流量2.0mL/分で3分間にBの2%から80%までのグラジエント。

【0394】

調製された化合物のいくつかは、実施例に示されるように、MS検出器を備えた逆相高速液体クロマトグラフィー(RP-HPLC)またはフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル)によって分取スケールで分離も行った。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：

10

20

30

40

50

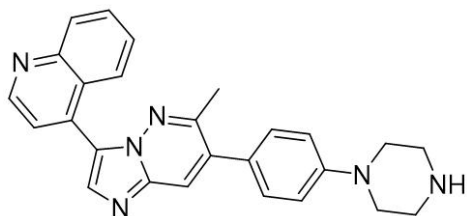
pH=2での精製：Waters Sunfire（商標）C₁₈ 粒径5 μm、30×100mmカラム、移動相A：水中の0.1% TFA（トリフルオロ酢酸）及び移動相B：アセトニトリルで溶離；流量は60 mL／分であった。分離グラジエントは、文献に記載されている化合物に固有の方法最適化プロトコルを使用して各化合物に対して最適化した[”Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874–883（2004）を参照のこと]。

pH=10での精製：Waters XBridge C₁₈ 粒径5 μm 30×100 mmカラム、移動相A：水中の0.15%のNH₄OH及び移動相B：アセトニトリルで溶離；流量は60 mL／分であった。分離グラジエントは、文献に記載されている化合物に固有の方法最適化プロトコルを使用して各化合物に対して最適化した[”Preparative LCMS Purification: Improved Compound Specific Method Optimization”, K. Blom, B. Glass, R. Sparks, A. Combs, J. Comb. Chem., 6, 874–883（2004）を参照のこと]。

【0395】

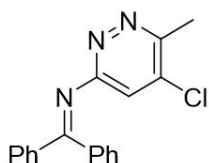
実施例1. 4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン

【化19】



ステップ1：N-（5-クロロ-6-メチルピリダジン-3-イル）-1,1-ジフェニルメタンイミン

【化20】

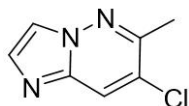


磁気攪拌子を備えたスクリュキャップバイアルに、4,6-ジクロロ-3-メチルピリダジン（AURUM Pharmatech、1.121 g、6.88 mmol）、Cs₂CO₃（4.34 g、13.32 mmol）、キサントホス（454.8 mg、0.786 mmol）、及びPd₂（dba）₃（318.7 mg、0.348 mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1,4-ジオキサン（20.0 mL）中のジフェニルメタンイミン（1.290 g、7.12 mmol）の溶液をシリンジから添加した。混合物を90℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物をCH₂Cl₂（100 mL）で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル（40 g、CH₂Cl₂中0～100%のEtOAc）で精製することで、目的生成物をオレンジ色の泡状固体として得た（1.263 g、60%）。C₁₈H₁₅ClN₃（M+H）⁺m/zに対するLCMS計算値=308.1；実測値308.1。

【0396】

ステップ2：7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 2 1】

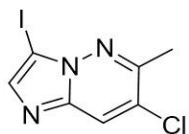


THF (20.0 mL) 中の N-(5-クロロ-6-メチルピリダジン-3-イル)-1,1-ジフェニルメタンイミン (1.263 g、4.10 mmol) の溶液を、HCl (水中 4.0 N) (10.0 mL、40.0 mmol) で処理した。混合物を室温で 90 分間攪拌した。次いで、混合物を NaOH (水中 4 N) で pH=7 に調整した。得られた混合物を減圧下で約 20 mL の体積まで濃縮した。イソプロパノール (24 mL) を添加し、続いてクロロアセトアルデヒド (水中 50 重量%) (7.694 g、49.0 mmol) を添加した。混合物を 85 °C で 24 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、K₂CO₃ 水溶液 (2 M) で洗浄した。分離した有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物をベージュ色の固体として得た (536.8 mg、78%)。C₇H₇ClN₃ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=168.0; 実測値 168.0。

【0397】

ステップ 3: 7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

【化 2 2】

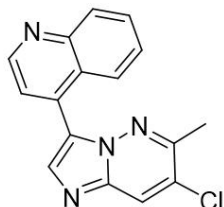


DMF (3.0 mL) 中の 7-クロロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (102.2 mg、0.610 mmol) の溶液を NIS (208.3 mg、0.926 mmol) で処理した。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を真空で濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を白色固体 (156.6 mg、87%) として得た。C₇H₆ClIN₃ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=293.9; 実測値 293.9。

【0398】

ステップ 4: 4-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン

【化 2 3】



磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (156.6 mg、0.534 mmol)、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) キノリン (138.4 mg、0.542 mmol)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ 付加物 (43.6 mg、0.053 mmol)、及び炭酸セシウム (522 mg、1.601 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1,4-ジオキサン (6.0 mL) を

シリンジにより添加し、続いて水（600.0 μ l、33.3 mmol）を添加した。混合物を90℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル（20 g、CH₂Cl₂中0～100%のEtOAc）で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た（108.8 mg、69%）。C₁₆H₁₂ClN₄（M+H）⁺m/zに対するLCMS計算値=295.1；実測値295.0。

【0399】

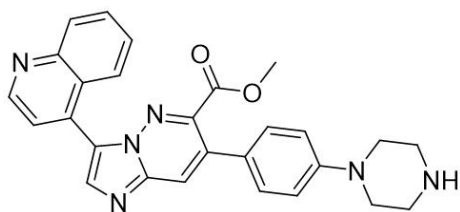
ステップ5：4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、4-（7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン（17.9 mg、0.061 mmol）、tert-ブチル 4-（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）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（35.4 mg、0.091 mmol）、クロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル 1,1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）（XPhos Pd G2、5.0 mg、6.35 μ mol）、及び炭酸セシウム（60.2 mg、0.185 mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1,4-ジオキサン（2.0 mL）をシリンジにより添加し、続いて水（200.0 μ l、11.10 mmol）を添加した。混合物を80℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濃縮した。残留物をCH₂Cl₂（2.0 mL）、続いてTFA（2.0 mL）で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60 mL/分）を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。C₂₆H₂₅N₆（M+H）⁺:m/zに対するLCMS計算値=421.2；実測値421.2。¹H NMR（TFA塩、500 MHz, DMSO） δ 9.12（d, J=4.7 Hz, 1H），8.80（br, 2H），8.26（s, 1H），8.19（d, J=8.4 Hz, 1H），8.09（s, 1H），8.06（d, J=8.5 Hz, 1H），8.00（d, J=4.7 Hz, 1H），7.91（m, 1H），7.70（m, 1H），7.49（d, J=8.7 Hz, 2H），7.14（d, J=8.7 Hz, 2H），3.46（m, 4H），3.28（m, 4H），2.43（s, 3H）。

【0400】

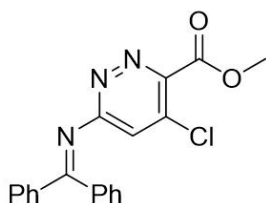
実施例2．メチル 7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）-3-（キノリン-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

【化24】



ステップ1：メチル 4-クロロ-6-（（ジフェニルメチレン）アミノ）ピリダジン-3-カルボキシレート

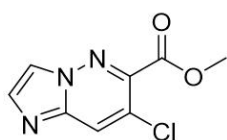
【化25】



磁気攪拌子を備えたスクリーキャップバイアルに、メチル 4, 6-ジクロロピリダジン-3-カルボキシレート (Comb i-Blocks, 1.204 g、5.82 mmol)、炭酸セシウム (3.835 g、11.77 mmol)、キサントホス (380.6 mg、0.658 mmol)、及び $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (268.9 mg、0.294 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (20.0 mL) 中のジフェニルメチンイミン (1.089 g、6.01 mmol) の溶液をシリンジにより添加した。混合物を 90 °C で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を CH_2Cl_2 (100 mL) で希釈し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、 CH_2Cl_2 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色の泡状固体として得た (631.3 mg、31%)。 $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 352.1; 実測値 352.1。

【0401】

ステップ 2: メチル 7-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート [化 26]

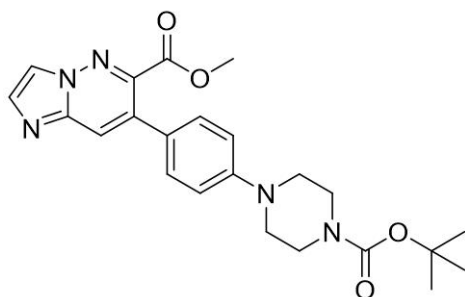


メチル 4-クロロ-6-((ジフェニルメチレン)アミノ)ピリダジン-3-カルボキシレート (631.3 mg、1.795 mmol) の THF (15.0 mL) 溶液を、HCl (水中 4.0 N) (5.0 mL、20.00 mmol) で処理した。混合物を室温で 90 分間攪拌した。次いで、混合物を NaOH (水中 4 N) を用いて pH = 7 に調整した。得られた混合物を減圧下で約 10 mL の体積まで濃縮した。イソプロパノール (15 mL) を添加し、続いてクロロアセトアルデヒド (水中 50 重量%) (3.473 g、22.12 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、 K_2CO_3 水溶液 (2 M) で洗浄した。分離した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、 CH_2Cl_2 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た (178.7 mg、47%)。 $\text{C}_8\text{H}_7\text{ClN}_3\text{O}_2$ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 212.0; 実測値 212.0。

【0402】

ステップ 3: メチル 7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート

【化 27】



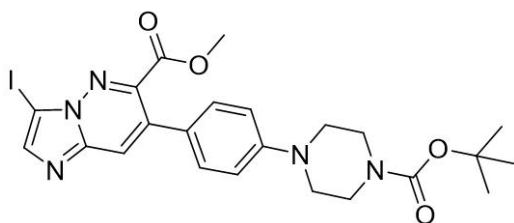
磁気攪拌子を備えたスクリーキャップバイアルに、メチル 7-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート (178.7 mg、0.844 mmol)、tert-ブチル 4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (492 mg、1.267 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィ

ン) ジクロロパラジウム (II) (90.9 mg、0.128 mmol)、及び CsF (513.0 mg、3.38 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計3回繰り返した)。ブタン-1-オール (6.0 mL) をシリンジにより添加し、続いて水 (2.0 mL) を添加した。反応物を 60°C で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色の半固体として得た (341.0 mg、92%)。C₂₃H₂₈N₅O₄ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 438.2; 実測値 438.2。

【0403】

ステップ4: メチル 7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-ヨードイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート

【化28】

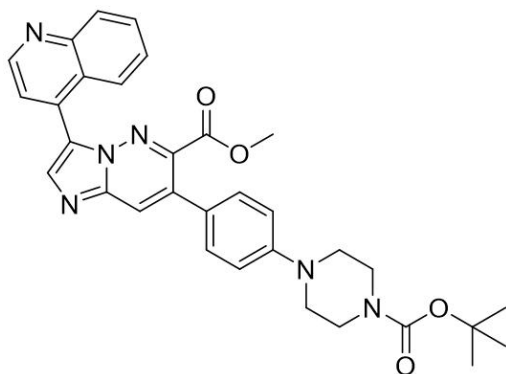


メチル 7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート (341.0 mg、0.779 mmol) の DMF (5.0 mL) 溶液を NIS (267.6 mg、1.189 mmol) で処理した。混合物を 50°C で1時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を真空で濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色の泡状固体として得た (186.1 mg、42%)。C₂₃H₂₇IN₅O₄ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 564.1; 実測値 564.1。

【0404】

ステップ5: メチル 7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート

【化29】



磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、メチル 7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-ヨードイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート (186.1 mg、0.330 mmol)、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)キノリン (126 mg、0.495 mmol)、ビス(ジーtert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (35.1 mg、0.05

0 mmol)、及びCsF(201mg、1.321mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。ブタン-1-オール(6.0mL)をシリンジにより添加し、続いて水(2.0mL)を添加した。反応物を60℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(40g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc)で精製することで、目的生成物を黄色の泡状固体として得た(165.5mg、89%)。C₃₂H₃₃N₆O₄(M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=565.3;実測値565.2。

【0405】

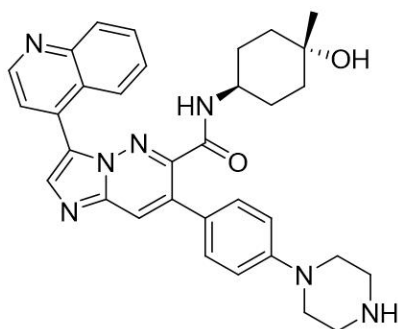
ステップ6:メチル7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート

CH₂Cl₂(2.0mL)中のメチル7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート(15.0mg、0.027mmol)の溶液を、TFA(2.0mL)で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60mL/分)を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。C₂₇H₂₅N₆O₂(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=465.2;実測値465.2。¹H NMR(TFA塩, 600 MHz, DMSO) δ 9.10(d, J=4.5 Hz, 1H), 8.77(br, 2H), 8.44(s, 1H), 8.38(s, 1H), 8.18(d, J=8.5, 1H), 7.97(d, J=8.4, 1H), 7.90(d, J=4.5 Hz, 1H), 7.88(m, 1H), 7.67(m, 1H), 7.41(d, J=8.7 Hz, 2H), 7.13(d, J=8.7 Hz, 2H), 3.69(s, 3H), 3.46(m, 4H), 3.27(m, 4H)。

【0406】

実施例3.N-((1R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド

【化30】



ステップ1:7-(4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸

10

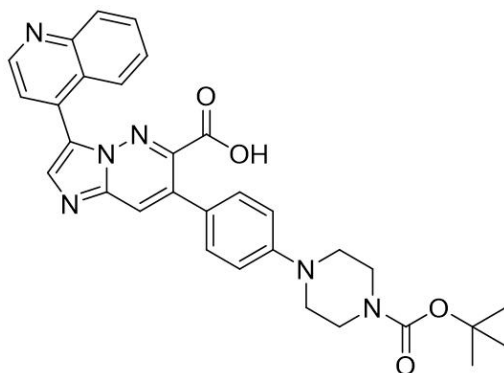
20

30

40

50

【化 3 1】



10

メチル 7- (4- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキシレート (122.3 mg、0.217 mmol、実施例 2 のステップ 5 を参照) が入っているバイアルを、水酸化リチウム-水和物 (44.7 mg、1.065 mmol) で処理し、続いて MeOH (3.0 mL)、THF (2.0 mL)、及び水 (3.00 mL) で処理した。溶液を 60℃ で 3 時間攪拌し、次いで室温まで放冷した。CH₂Cl₂ (10 mL) を添加し、続いて水 (10 mL) を添加した。混合物を 1 N の HCl (水溶液) で pH = 5 に調整した。分離した水相を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。あわせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することで、粗生成物を赤色の半オイル状で得た (123.1 mg)。これは、それ以上精製せずに次のステップで直接使用した。C₃₁H₃₁N₆O₄ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 551.2; 実測値 551.2。

20

【0407】

ステップ 2: N- ((1R, 4R) -4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル) -7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド

DMF (1.0 mL) 中の 7- (4- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボン酸 (20.0 mg、0.036 mmol) の溶液を HATU (55.2 mg、0.145 mmol) で処理した。混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いで cis-4-アミノ-1-メチルシクロヘキサノール (48.9 mg、0.378 mmol) を添加し、続いて DIPEA (100.0 μL、0.573 mmol) を添加した。反応混合物を 50℃ で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応物を濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (2.0 mL) で処理し、続いて TFA (2.0 mL) で処理した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物をその TFA 塩として得た。C₃₃H₃₆N₇O₂ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 562.3; 実測値 562.3。

30

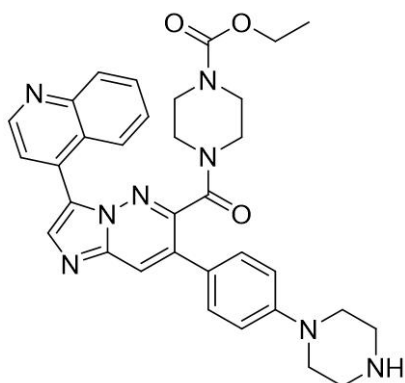
40

【0408】

実施例 4. エチル 4- (7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

50

【化 3 2】



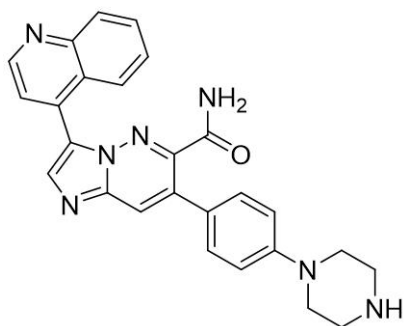
10

この化合物は、出発物質として *c i s* - 4 - アミノ - 1 - メチルシクロヘキサノールの代わりにエチル 1 - ピペラジincarボキシレートを使用して、実施例 3（ステップ 2）に記載の手順に従って調製した。 $C_{33}H_{35}N_8O_3$ ($M+H$)⁺: m/z に対する $LCMS$ 計算値 = 591.3; 実測値 591.3。

【0409】

実施例 5. 7 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - (キノリン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキサミド

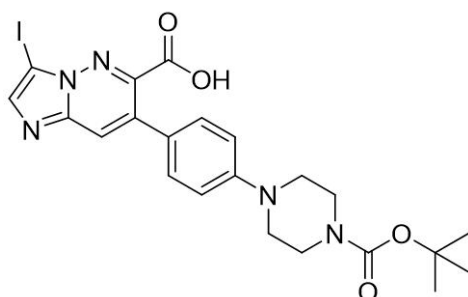
【化 3 3】



20

ステップ 1: 7 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - ヨードイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボン酸

【化 3 4】



30

40

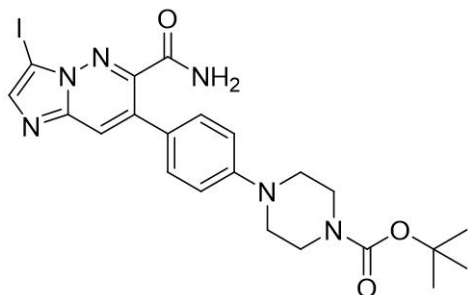
メチル 7 - (4 - (4 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 3 - ヨードイミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン - 6 - カルボキシレート (147.2 mg、0.261 mmol、実施例 2 のステップ 4 を参照) が入っているバイアルを、水酸化リチウム水和物 (44.7 mg、1.065 mmol) で処理し、続いて MeOH (3.0 mL)、THF (2.0 mL)、及び水 (3.00 mL) で処理した。溶液を 60 °C で 3 時間攪拌し、その後室温まで放冷した。CH₂Cl₂ (10 mL) を添加し、続いて水 (10 mL) を添加した。混合物を 1 N の HCl (水溶液) で pH = 5 に調整した。分離した水相を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。あわせた有機相を無水 Na₂S

50

O₄で乾燥し、濾過し、濃縮することで、粗生成物を黄色の半固体として得た（127.7 mg）。これは、それ以上精製せずに次のステップで直接使用した。C₂₂H₂₅IN₅O₄ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 550.1; 実測値 550.1。

【0410】

ステップ2: tert-ブチル 4- (4- (6-カルバモイル-3-ヨードイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート
【化35】



DMF (5.0 mL) 中の 7- (4- (4- (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル) フェニル) -3-ヨードイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボン酸 (127.7 mg、0.232 mmol) の溶液を、HATU (178.0 mg、0.468 mmol) で処理した。混合物を室温で 10 分間攪拌した。塩化アンモニウム (67.2 mg、1.256 mmol) を添加し、続いて DIPEA (387.9 mg、3.00 mmol) を添加した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た (113.5 mg、89%)。C₂₂H₂₆IN₆O₃ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 549.1; 実測値 549.1。

【0411】

ステップ3: 7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、tert-ブチル 4- (4- (6-カルバモイル-3-ヨードイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (14.7 mg、0.027 mmol)、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) キノリン (10.3 mg、0.040 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (XPhos Pd G2, 5.00 mg、6.35 μmol)、及び炭酸セシウム (34.9 mg、0.107 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (2.0 mL) をシリンジにより添加し、続いて水 (200.0 μL、11.10 mmol) を添加した。混合物を 80 °C で 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (2.0 mL) で処理し、続いて TFA (2.0 mL) で処理した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物をその TFA 塩として得た。C₂₆H₂₄N₇O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 450.2; 実測値 450.2。

【0412】

実施例 6. 7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボニトリル

10

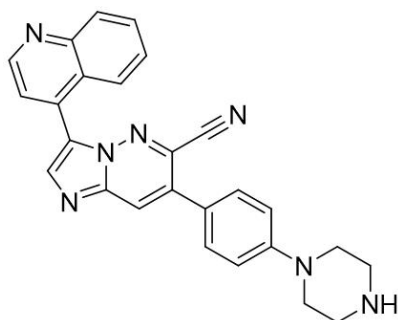
20

30

40

50

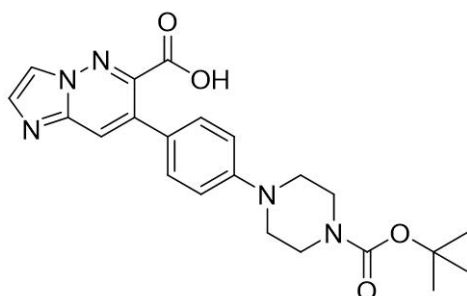
【化 3 6】



10

ステップ 1：7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl)フェニル)-3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸

【化 3 7】



20

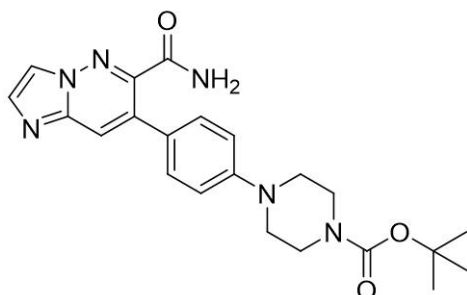
メチル 7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート (555.3 mg、1.269 mmol、実施例 2 のステップ 3 を参照) が入っているバイアルを水酸化リチウム-水和物 (269.1 mg、6.41 mmol) で処理し、続いて MeOH (5.0 mL)、THF (5.0 mL)、及び水 (5.0 mL) で処理した。溶液を 60℃ で 3 時間攪拌し、その後室温まで放冷した。CH₂Cl₂ (20 mL) を添加し、続いて水 (20 mL) を添加した。混合物を 1 N の HCl (水溶液) で pH = 5 に調整した。分離した水相を CH₂Cl₂ (3 ×) で抽出した。あわせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することで、粗生成物を黄色固体として得た (312.5 mg)。これは、それ以上精製せずに次のステップで直接使用した。C₂₂H₂₆N₅O₄ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 424.2; 実測値 424.2。

30

【0413】

ステップ 2：tert-ブチル 4-(4-(6-カルバモイリミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 3 8】



40

DMF (5.0 mL) 中の 7-(4-(4-(tert-butoxycarbonyl)piperidin-1-yl)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボン酸 (312.5 mg、0.738 mmol) の溶液を HATU (424.9 mg、1.117 mmol)

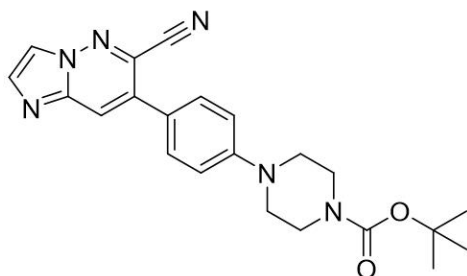
50

ol) で処理した。混合物を室温で10分間攪拌した。塩化アンモニウム (208.9 mg、3.91 mmol) を添加し、続いて DIPEA (1104 mg、8.54 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。分離した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g、 CH_2Cl_2 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た (274.3 mg、88%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{N}_6\text{O}_3$ (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 423.2 ; 実測値 423.2。

【0414】

ステップ3: tert-ブチル 4- (4- (6-シアノイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【化39】

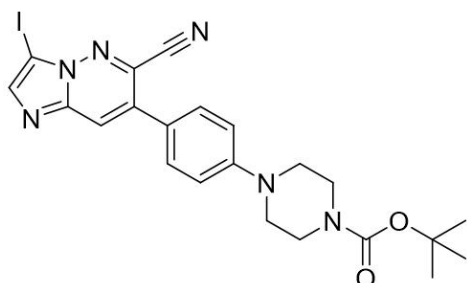


アセトニトリル (8.0 mL) 中の tert-ブチル 4- (4- (6-カルバモイリミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) -ピペラジン-1-カルボキシレート (274.3 mg、0.649 mmol) の溶液を、トリエチルアミン (316.6 mg、3.13 mmol) 及びトリフェニルホスフィンオキシド (18.6 mg、0.067 mmol) で処理した。次いで、アセトニトリル (2.0 mL) 中の塩化オキサリル (168.0 mg、1.324 mmol) の溶液を滴下した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を Et_2O で希釈し、水で洗浄した。分離した有機相を無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル (20 g、 CH_2Cl_2 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た (124.2 mg、47%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{N}_6\text{O}_2$ (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 405.2 ; 実測値 405.2。

【0415】

ステップ4: tert-ブチル 4- (4- (6-シアノ-3-ヨードイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【化40】



DMF (1.5 mL) 中の tert-ブチル 4- (4- (6-シアノイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (24.6 mg、0.061 mmol) の溶液を、NIS (22.3 mg、0.099 mmol) で処理した。室温で16時間攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物をシリカゲル (10 g、 CH_2Cl_2 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を白色固体として得た (6.5 mg、20%)。 $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{IN}_6\text{O}_2$ (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 531.1 ; 実測値 531.1。

【0416】

ステップ5：7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）-3-（キノリン-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボニトリル

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、tert-ブチル4-（4-（6-シアノ-3-ヨードイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（6.5mg、0.012mmol）、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）キノリン（4.8mg、0.019mmol）、ジシクロヘキシル（2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル）ホスフィン-（2'-アミノビフェニル-2-イル）（クロロ）パラジウム（1:1）（XPhos Pd G2、3.1mg、3.94μmol）、及び炭酸セシウム（15.5mg、0.048mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1,4-ジオキサン（1.0mL）をシリンジにより添加し、続いて水（100.0μL、5.55mmol）を添加した。混合物を80℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濃縮した。残留物をCH₂Cl₂（2.0mL）で処理し、続いてTFA（2.0mL）で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.15%NH₄OHを含むアセトニトリル／水のグラジエントで60mL／分の流量で溶離）を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。C₂₆H₂₂N₇（M+H）⁺：m/zに対するLCMS計算値=432.2；実測値432.2。

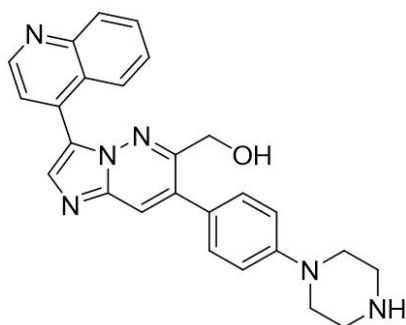
10

20

【0417】

実施例7．（7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）-3-（キノリン-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル）メタノール

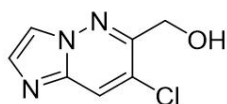
【化41】



30

ステップ1：（7-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-イル）メタノール

【化42】



THF（20.0mL）中のメチル7-クロロイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート（900.0mg、4.25mmol、実施例2のステップ2を参照）の溶液を、MeOH（10.00mL）で処理した。LiBH₄（93.5mg、4.29mmol）を添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで追加のLiBH₄（94.6mg、4.34mmol）を添加した。反応物を室温でさらに30分間攪拌した後、アセトン（60.0mL、817mmol）を添加した。混合物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。残留物をEt₂Oで希釈し、水で洗浄した。分離した有機相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル（40g、CH₂Cl₂中0～100%のEtOAc）で精製することで、目的生成物を白色固体として得た（179.2mg、23%）。C₇H₇ClN₃O（M+H）⁺：m/zに対するLCMS計算値=184.0；実測値184.0。

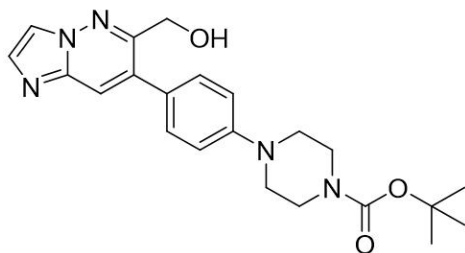
40

50

【0418】

ステップ2: *tert*-ブチル 4-(4-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化43】



10

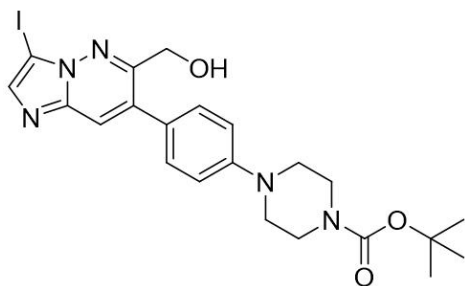
磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、(7-クロロイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-6-イル)メタノール(179.0mg、0.975mmol)、*tert*-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(568mg、1.462mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(XPhos Pd G2、84.0mg、0.107mmol)、及び炭酸セシウム(1088mg、3.34mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセブタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(10.0mL)をシリンジにより添加し、続いて水(1.0mL、55.5mmol)を添加した。混合物を80℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濃縮した。残留物をCH₂Cl₂(2.0mL)で処理し、続いてTFA(2.0mL)で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、その後濃縮した。残留物をシリカゲル(40g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の10%MeOH)で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た(348.0mg、87%)。C₂₂H₂₈N₅O₃(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=410.2;実測値410.2。

20

【0419】

ステップ3: *tert*-ブチル 4-(4-(6-(ヒドロキシメチル)-3-ヨードイミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化44】



40

DMF(7.0mL)中の*tert*-ブチル 4-(4-(6-(ヒドロキシメチル)イミダゾ[1,2-*b*]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(348.0mg、0.850mmol)の溶液を、NIS(233.6mg、1.038mmol)で処理した。50℃で1時間攪拌した後、反応物を濃縮した。残留物をシリカゲル(40g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc)で精製することで、目的生成物を黄色の泡状固体として得た(222.3mg、49%)。C₂₂H₂₇IN₅O₃(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=536.1;実測値536.1。

【0420】

50

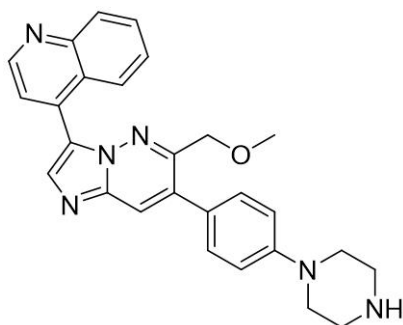
ステップ4：（7－（4－（ピペラジン－1－イル）フェニル）－3－（キノリン－4－イル）イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン－6－イル）メタノール

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、tert-ブチル4－（4－（6－（ヒドロキシメチル）－3－ヨードイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン－7－イル）フェニル）ピペラジン－1－カルボキシレート（74.4 mg、0.139 mmol）、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）キノリン（42.6 mg、0.167 mmol）、ジシクロヘキシル（2', 4', 6'－トリイソプロピルビフェニル－2－イル）ホスフィン－（2'－アミノビフェニル－2－イル）（クロロ）－パラジウム（1：1）（XPhos Pd G2、16.4 mg、0.021 mmol）、及び炭酸セシウム（152.9 mg、0.469 mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1, 4－ジオキサン（3.0 mL）をシリンジにより添加し、続いて水（300.0 µL、16.65 mmol）を添加した。混合物を80℃で2時間加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濃縮した。残留物をCH₂Cl₂（2.0 mL）で処理し、続いてTFA（2.0 mL）で処理した。混合物を室温で15分間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.15% NH₄ OHを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量60 mL／分）を使用して精製することで、目的生成物（9.3 mg、15%）を得た。C₂₆H₂₅N₆O（M+H）⁺：m/zに対するLCMS計算値＝437.2；実測値437.1。¹H NMR（600 MHz, DMSO）δ 9.06（d, J=4.4 Hz, 1H）, 8.22（s, 1H）, 8.15（d, J=8.4 Hz, 1H）, 8.09（s, 1H）, 8.03（d, J=8.4 Hz, 1H）, 7.97（d, J=4.4 Hz, 1H）, 7.85（m, 1H）, 7.65（m, 1H）, 7.55（d, J=8.3 Hz, 2H）, 7.04（d, J=8.3 Hz, 2H）, 5.41（t, J=5.6 Hz, 1H）, 4.49（d, J=5.6 Hz, 2H）, 3.17（m, 4H）, 2.88（m, 4H）。

【0421】

実施例8．4－（6－（メトキシメチル）－7－（4－（ピペラジン－1－イル）フェニル）イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン－3－イル）キノリン

【化45】



ステップ1：tert-ブチル4－（4－（6－（ヒドロキシメチル）－3－（キノリン－4－イル）イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン－7－イル）フェニル）ピペラジン－1－カルボキシレート

10

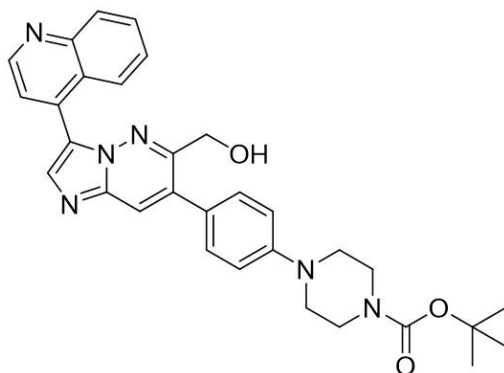
20

30

40

50

【化 4 6】



10

CH₂Cl₂ (2.0 mL) 中の (7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル) メタノール (9.3 mg、0.021 mmol、実施例 7 のステップ 4 を参照) の室温の溶液を、THF (0.5 mL) 中の Boc-無水物 (5.0 mg、0.023 mmol) の溶液で処理し、続いて DMAP (2.60 mg、0.021 mmol) で処理した。室温で 1 時間攪拌した後、反応混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.15% NH₄OH を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物を得た (5.0 mg、44%)。C₃₁H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 537.3; 実測値 537.3。

20

【0422】

ステップ 2: 4- (6- (メトキシメチル) -7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン

THF (3.0 mL) 中の tert-ブチル 4- (4- (6- (ヒドロキシメチル) -3- (キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (5.0 mg、9.32 μmol) の溶液を、N₂ 雰囲気下、-78℃で KHMDs (THF 中 1.0 M) (100.0 μL、0.100 mmol) の溶液で処理した。その後、混合物を室温まで昇温させ、20 分間攪拌した。混合物を冷却して -78℃に戻し、次いで MeI の溶液 (MTBE 中 1.0 M) (50.0 μL、0.050 mmol) を添加した。混合物を室温まで昇温させた。反応物を室温で 30 分間攪拌した後、MeOH (2.0 mL) を添加した。反応物を濃縮した。残留物を CH₂Cl₂ (2.0 mL) で処理し、続いて TFA (2.0 mL) で処理した。混合物を室温で 15 分間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物をその TFA 塩として得た。C₂₇H₂₇N₆O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 451.2; 実測値 451.2。¹H NMR (TFA 塩, 400 MHz, DMSO) δ 9.12 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.77 (br, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.22 - 8.15 (オーバーラップ, 2H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.46 (m, 4H), 3.27 (m, 4H), 3.19 (s, 3H)。

30

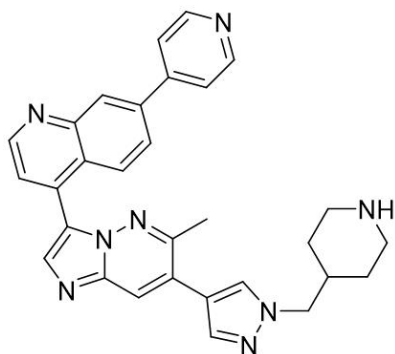
40

【0423】

実施例 9. 4- (6-メチル-7- (1- (ピペリジン-4-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -7- (ピリジン-4-イル) キノロン

50

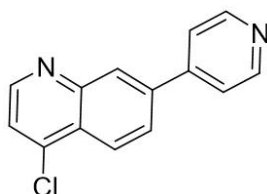
【化 4 7】



10

ステップ 1. 4-クロロ-7-(ピリジン-4-イル)キノリン

【化 4 8】



バイアルに、4-クロロ-7-ヨードキノリン (0.579 g、2.0 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサン-2-イル)ピリジン (0.410 g、2.000 mmol)、リン酸カリウム (0.849 g、4.00 mmol)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.117 g、0.160 mmol)、及び 1,4-ジオキサン (8.0 mL) / 水 (1.50 mL) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。反応物を 100°C で 3 時間攪拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、その後、生成物を $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (最大 MeOH 10%) で溶離するシリカゲル (24 g) で精製した。目的生成物をその TFA 塩として単離した。 $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClN}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 241.1; 実測値 241.1。

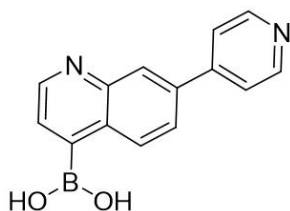
20

【0424】

30

ステップ 2. (7-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-イル) ボロン酸

【化 4 9】



バイアルに、1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 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] (0.380 g、1.496 mmol) と、酢酸カリウム (0.196 g、1.994 mmol) と、4-クロロ-7-(ピリジン-4-イル)キノリン (0.240 g、0.997 mmol) と、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.073 g、0.100 mmol) との混合物を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。混合物を 105°C で 6 時間攪拌した。混合物は、溶媒を濃縮せずに次のステップで直接使用した。 $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{BN}_2\text{O}_2$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 251.1; 実測値 251.1。

40

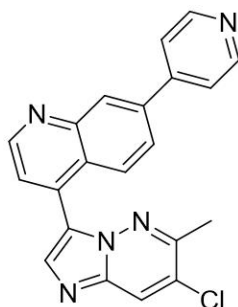
【0425】

ステップ 3. 4-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イ

50

ル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン

【化 5 0】



10

バイアルに、1, 4-ジオキサン (4.0 mL) / 水 (0.6 mL) 中の (7 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) ボロン酸 (0.128 g、0.511 mmol) と、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (0.15 g、0.511 mmol、実施例 1 のステップ 3 を参照) と、リン酸カリウム (0.217 g、1.022 mmol) と、PdCl₂(dppf) (0.037 g、0.051 mmol) との混合物を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。反応物を 100 °C で 3 時間撹拌した。混合物を酢酸エチルで抽出し、その後、生成物を CH₂Cl₂/MeOH (最大 MeOH 10%) で溶離するシリカゲル (12 g) で精製した。C₂₁H₁₅ClN₅ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 372.1; 実測値 372.1。

20

【0426】

ステップ 4. 4 - (6 - メチル - 7 - (1 - (ピペリジン - 4 - イルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン

バイアルに、ジオキサン (0.8 mL) / 水 (0.20 mL) 中の 4 - (7-クロロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 3 - イル) - 7 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン (12.0 mg、0.032 mmol) と、tert-ブチル 4 - ((4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル - 1, 3, 2-ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (18.94 mg、0.048 mmol) と、リン酸カリウム (13.70 mg、0.065 mmol) と、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6'-トリイソプロピル - 1, 1'-ビフェニル) (2'-アミノ - 1, 1'-ビフェニル - 2 - イル) パラジウム (II) (XPhos Pd G2、1.5 mg、3.23 μmol) との混合物を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。反応混合物を 70 °C で 1 時間撹拌した。溶媒を除去し、残留物を CH₂Cl₂/TFA (0.5/0.5 mL) で 30 分間処理した。溶媒を濃縮し、混合物をアセトニトリル/水で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的化合物をその TFA 塩として得た。C₃₀H₂₉N₈ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 501.3; 実測値 501.4。

30

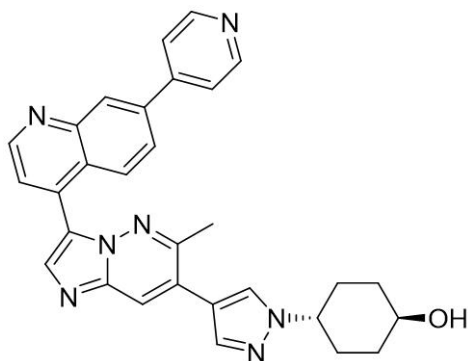
40

【0427】

実施例 10. (trans) - 4 - (4 - (6 - メチル - 3 - (7 - (ピリジン - 4 - イル) キノリン - 4 - イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン - 7 - イル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール

50

【化 5 1】



10

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、ジオキサン（0.800 mL）／水（0.20 mL）中の4-（7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）-7-（ピリジン-4-イル）キノリン（12.0 mg、0.032 mmol、実施例9のステップ3を参照）、1-（trans）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）-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（19.68 mg、0.048 mmol）、リン酸カリウム（13.70 mg、0.065 mmol）、及びクロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）（XPhos Pd G2、1.5 mg、3.23 μmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。その後、混合物を濃HCl（0.4 mL）で処理し、室温で2時間攪拌した。混合物をアセトニトリル／水で希釈し、分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含むアセトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量60 mL／分）を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{30}H_{28}N_7O_3$ （M+H）⁺：m/zに対するLC-MS計算値=502.3；実測値502.4。

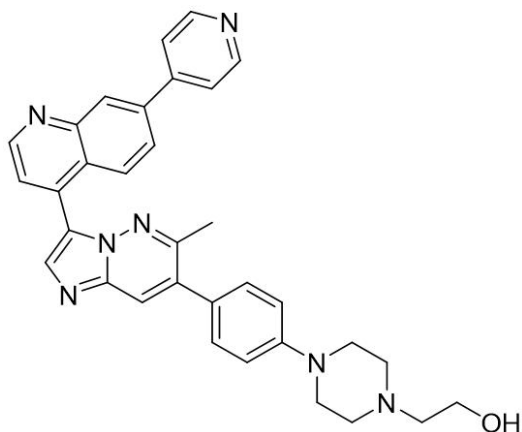
20

【0428】

実施例11. 2-（4-（4-（6-メチル-3-（7-（ピリジン-4-イル）キノリン-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）フェニル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オール

30

【化 5 2】



40

この化合物は、出発物質として、1-（trans）-4-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）シクロヘキシル）-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-（2-（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）エチル）-4-（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）フェニル）ピペラジンを使用して実

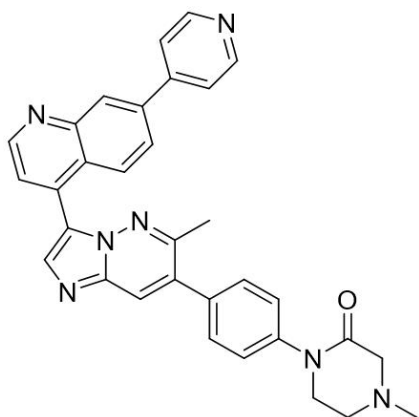
50

施例 10 に記載の手順に従って製造した。C₃₃H₃₂N₇O (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 542.3; 実測値 542.5。

【0429】

実施例 12. 4-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-2-オン

【化53】



10

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、ジオキサン (0.80 mL) / 水 (0.20 mL) 中の 4-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル)キノリン (12.0 mg、0.032 mmol)、4-メチル-1-(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)フェニル)ピペラジン-2-オン (15.31 mg、0.048 mmol)、リン酸カリウム (13.70 mg、0.065 mmol)、及びクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル 1,1'-ビフェニル) (2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル)パラジウム (II) (XPhos Pd G2、1.5 mg、3.23 μmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。反応混合物を 70°C で 1 時間攪拌した。溶媒を濃縮し、混合物をアセトニトリル/水で希釈し、分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物をその TFA 塩として得た。C₃₂H₂₈N₇O (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 526.3; 実測値 526.5。

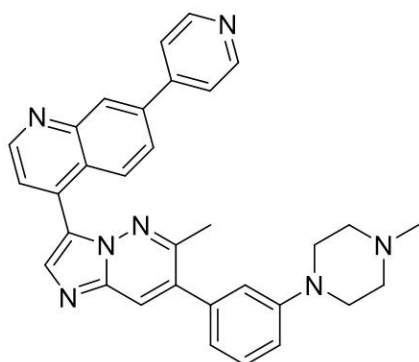
20

30

【0430】

実施例 13. 4-(6-メチル-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル)キノリン

【化54】



40

この化合物は、出発物質として 4-メチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメ

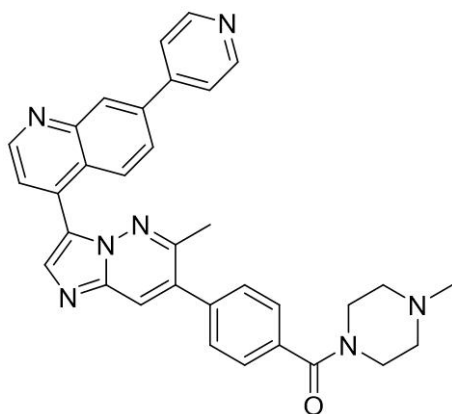
50

チル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ピペラジン-2-オンの代わりに (3-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) ボロン酸を使用して、実施例 12 に記載の手順に従って調製した。目的生成物をその TFA 塩として単離した。C₃₂H₃₀N₇ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 512.3; 実測値 512.3。

【0431】

実施例 14. (4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル) キノリン-4-イル) イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル) フェニル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン

【化55】

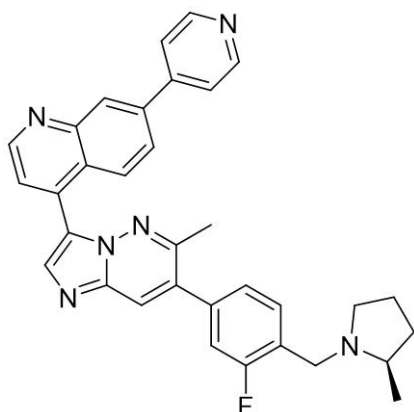


この化合物は、出発物質として 4-メチル-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) ピペラジン-2-オンの代わりに (4-メチルピペラジン-1-イル) (4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノンを使用して、実施例 12 に記載の手順に従って調製した。目的生成物をその TFA 塩として単離した。C₃₃H₃₀N₇O (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 540.2; 実測値 540.3。

【0432】

実施例 15. (R)-4-(7-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル) キノリン

【化56】



ステップ 1 (R)-1-(2-フルオロ-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) ベンジル)-2-メチルピロリジン

10

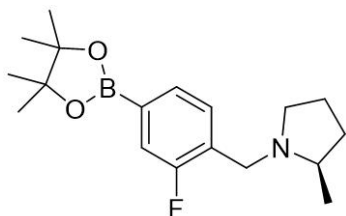
20

30

40

50

【化 5 7】



CH₂Cl₂ (3.0 ml) 中の 2-フルオロ-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)ベンズアルデヒド (0.125 g、0.500 mmol) と (R)-2-メチルピロリジン (0.047 g、0.550 mmol) との混合物を室温で 10 分間攪拌し、次いでトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.212 g、1.00 mmol) で処理した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NaHCO₃ で洗浄した。分離した有機層を無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮することで粗生成物を得た。これは次のステップで直接使用した。C₁₈H₂₈BFNO₂ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 320.2; 実測値 320.3。

【0433】

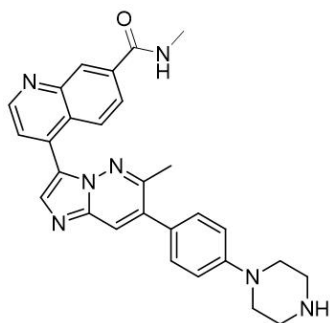
ステップ 2 (R)-4-(7-(3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル)キノリン

この化合物は、出発物質として 4-メチル-1-(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)フェニル)ピペラジン-2-オンの代わりに (R)-1-(2-フルオロ-4-(4,4,5,5,5-ペントメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)-2-メチルピロリジンを使用して、実施例 12 に記載の手順に従って調製した。目的生成物をその TFA 塩として単離した。C₃₃H₃₀FN₆ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 529.3; 実測値 529.3。

【0434】

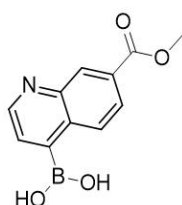
実施例 16. N-メチル-4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-カルボキサミド

【化 5 8】



ステップ 1. (7-(メトキシカルボニル)キノリン-4-イル)ボロン酸

【化 5 9】



バイアルに、メチル 4-クロロキノリン-7-カルボキシレート (0.3 g、1.35

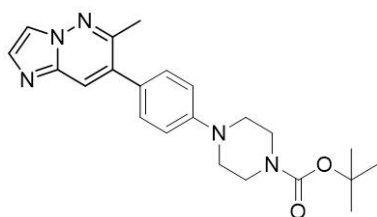
4 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(0.412 g、1.624 mmol)、酢酸カリウム(0.266 g、2.71 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(0.124 g、0.135 mmol)、及び2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(0.095 g、0.271 mmol)を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。混合物をTHF(2 mL)で処理した。混合物を80℃で4時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(0~100%のEtOAc/ヘキサン)で精製することで、(7-(メトキシカルボニル)キノリン-4-イル)ボロン酸(0.25 g、1.082 mmol、収率80%)を得た。 $C_{11}H_{11}BNO_4$ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値=232.2; 実測値232.2。

10

【0435】

ステップ2. tert-ブチル4-(4-(6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化60】



20

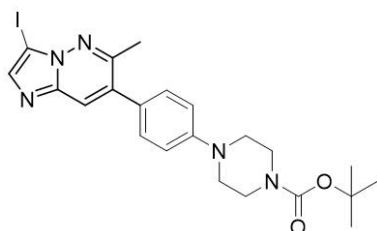
バイアルに、7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン(252 mg、1.504 mmol、実施例1のステップ2を参照)、tert-ブチル4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(670.1 mg、1.726 mmol)、炭酸セシウム(980 mg、3.01 mmol)、及びジシクロヘキシル(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(177 mg、0.226 mmol)を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン(10 mL)及び水(2 mL)を添加した。反応物を80℃で1時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム(ヘキサン中0~100%のEtOAc)で精製することで、tert-ブチル4-(4-(6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た(590 mg、1.499 mmol、収率100%)。 $C_{22}H_{28}N_5O_2$ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値=394.1; 実測値394.1。

30

【0436】

ステップ3. tert-ブチル4-(4-(3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【化61】



40

tert-ブチル4-(4-(6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(590 mg、1.499 mmol)とNIS(405 mg、1.799 mmol)との混合物をDMF(8.0 mL)で処理

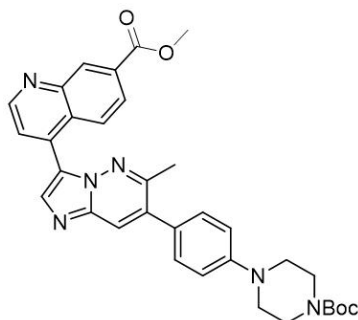
50

した。混合物を 50℃で 90 分間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラム（ヘキサン中 0～75% の EtOAc）で精製することで、tert-ブチル 4-（4-（3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートを得た（450 mg、0.866 mmol、収率 57.8%）。 $C_{22}H_{27}IN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 520.1; 実測値 520.1。

【0437】

ステップ 4. メチル 4-（7-（4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボキシレート

【化 62】

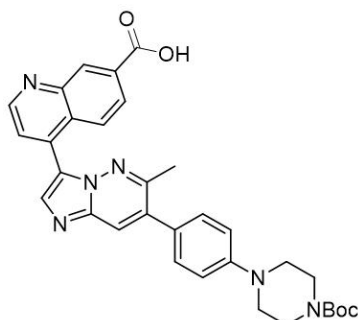


1,4-ジオキサン（1 ml）及び水（0.5 ml）中の、tert-ブチル 4-（4-（3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（0.105 g、0.202 mmol）と、（7-（メトキシカルボニル）キノリン-4-イル）ボロン酸（0.095 g、0.303 mmol）と、（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）-ジクロロパラジウム（II）（0.015 g、0.020 mmol）と、炭酸カリウム（0.056 g、0.404 mmol）との混合物を 90℃で 1 時間加熱した。冷却後、混合物をシリカゲルカラム（0～100% の EtOAc / ヘキサン）で精製することで、メチル 4-（7-（4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボキシレートを得た（0.052 g、0.090 mmol、収率 44.5%）。 $C_{33}H_{35}N_6O_4$ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 579.2; 実測値 579.2。

【0438】

ステップ 5. 4-（7-（4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボン酸

【化 63】



THF（1 ml）中のメチル 4-（7-（4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボキシレートの溶液（30 mg、0.052 mmol）を

、1 N水酸化ナトリウム水溶液（0.207 mL、0.207 mmol）で室温で処理した。室温で1時間攪拌した後、反応混合物を中和し、濃縮することで、4-（7-（4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボン酸を得た。 $C_{32}H_{33}N_6O_4$ (M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=565.2；実測値565.2。

【0439】

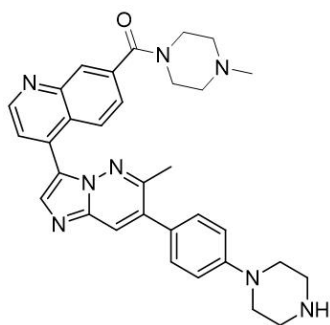
ステップ6. N-メチル-4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボキサミド

DMF（0.5 mL）中の、4-（7-（4-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）フェニル）-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボン酸（6 mg、10.63 μmol）、メタンアミン（0.396 mg、0.013 mmol）、HATU（6.06 mg、0.016 mmol）、及びDIPEA（3.71 μL、0.021 mmol）を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水で処理した。混合物を濃縮することで、tert-ブチル 4-（4-（6-メチル-3-（7-（メチルカルバモイル）キノリン-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル）フェニル）ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。中間体を、DCM（0.500 mL）中のトリフルオロ酢酸（0.5 mL、6.49 mmol）を用いて室温で30分間処理した。混合物を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量60 mL／分）で精製することで、N-メチル-4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-カルボキサミド（4.8 mg、10.05 μmol、収率95%）を得た。 $C_{28}H_{28}N_7O$ (M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=478.1；実測値478.2。

【0440】

実施例17. （4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-7-イル）（4-メチルピペラジン-1-イル）メタノン

【化64】



この化合物は、出発物質としてメタンアミンの代わりに1-メチルピペラジンを使用し、実施例16（ステップ6）に記載の手順に従って調製した。 $C_{32}H_{35}N_8O$ (M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=547.0；実測値547.0。

【0441】

実施例18. 7-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン

10

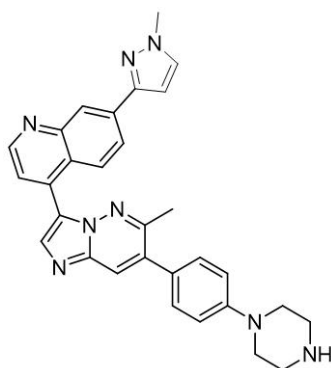
20

30

40

50

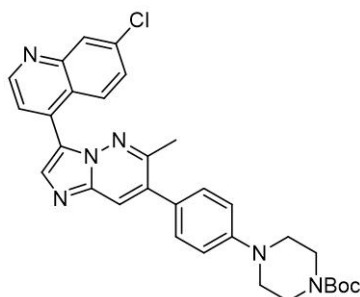
【化 6 5】



10

ステップ 1. tert-ブチル 4- (4- (3- (7-クロロキノリン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【化 6 6】



20

1, 4-ジオキササン (1ml) 及び水 (0.2ml) 中の、tert-ブチル 4- (4- (3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.28g, 0.539mmol) と、7-クロロ-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) キノリン (0.172g, 0.593mmol) と、(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) (0.394g, 0.539mmol) と、炭酸カリウム (0.149g, 1.078mmol) との混合物を、90℃で1時間加熱した。冷却後、混合物をシリカゲルカラム (0~100%の EtOAc / ヘキサン (Hexane)) で精製することで、tert-ブチル 4- (4- (3- (7-クロロキノリン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (0.22g, 0.396mmol, 収率 73.5%) を得た。C₃₁H₃₂ClN₆O₂ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 555.1; 実測値 555.1。

30

【0442】

ステップ 2. 7- (1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) -4- (6-メチル-7- (4- (ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン

40

1, 4-ジオキササン (1ml) / 水 (0.2ml) 中の、tert-ブチル 4- (4- (3- (7-クロロキノリン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (11mg, 0.020mmol) と、1-メチル-3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1H-ピラゾール (4.12mg, 0.020mmol) と、クロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル 1, 1'-ビフェニル) [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (15.59mg, 0.020mmol) と、炭酸カリウム (5.48mg, 0.040mmol)

50

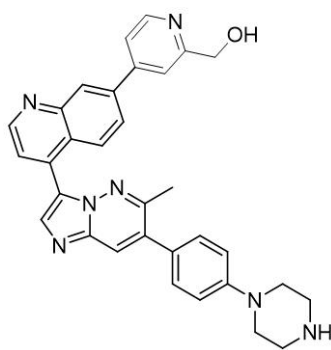
との混合物を100℃で1時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮することで、tert-ブチル4-(4-(6-メチル-3-(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。残留物を、DCM(1.0ml)中のTFA(1.0ml)で室温で15分間処理した。混合物を、分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60ml/分)で精製することで、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン(5.3mg、10.59μmol、収率53.4%)を得た。 $C_{30}H_{29}N_8$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=501.2; 実測値501.2。

10

【0443】

実施例19. (4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)ピリジン-2-イル)メタノール

【化67】



20

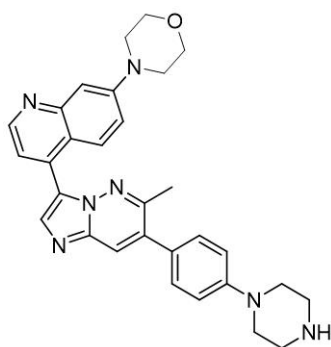
この化合物は、出発物質として1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-2-イル)メタノールを使用して、実施例18(ステップ2)に記載の手順に従って調製した。 $C_{32}H_{30}N_7O$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=528.2; 実測値528.2。

30

【0444】

実施例20. 4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)モルホリン

【化68】



40

1,4-ジオキサン(1ml)中の、tert-ブチル4-(4-(3-(7-クロロキノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(11mg、0.020mmol、実施例18のステップ1を参照)と、モルホリン(1.726mg、0.020mmol)と、クロ

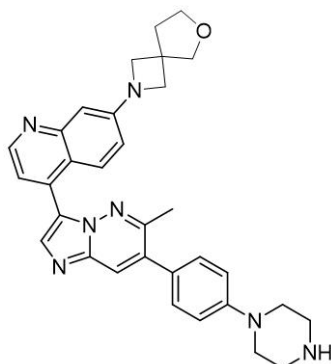
50

ロー（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジイソプロポキシ－１，１’－ビフェニル）〔２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）〕パラジウム（Ⅱ）（１５．３９ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）と、炭酸セシウム（６．４６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）との混合物を、１１０℃で２時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮した。残留物を、ＤＣＭ（１．０ｍｌ）中のＴＦＡ（１ｍｌ）で室温で１５分間処理した。混合物を分取ＬＣＭＳ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム、０．１％ＴＦＡを含むアセトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量６０ｍｌ／分）で精製することで、４－（４－（６－メチル－７－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－７－イル）モルホリン（５．５ｍｇ、１０．８８μｍｏｌ、収率５４．９％）を得た。 $C_{30}H_{32}N_7O$ （ $M+H$ ）⁺： m/z に対するＬＣＭＳ計算値＝５０６．３；実測値５０６．１。¹H NMR（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ ８．９７（ｄ， $J=5.6$ Ｈｚ，１Ｈ），８．８９（ｂｒ，２Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．１１（オーバーラップ，２Ｈ），７．９７（ｄ， $J=5.6$ Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｍ，１Ｈ），７．４９（ｄ， $J=8.6$ Ｈｚ，２Ｈ），７．３３（ｄ， $J=2.6$ Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ， $J=8.6$ Ｈｚ，２Ｈ），３．８２（ｍ，４Ｈ），３．４７（オーバーラップ，８Ｈ），３．２８（ｍ，４Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）。

【０４４５】

実施例２１．２－（４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－７－イル）－６－オキサー２－アザスピロ〔３．４〕オクタン

【化６９】



この化合物は、出発物質としてモルホリンの代わりに６－オキサー２－アザスピロ〔３．４〕オクタンを使用して、実施例２０に記載の手順に従って調製した。 $C_{32}H_{34}N_7O$ （ $M+H$ ）⁺： m/z に対するＬＣＭＳ計算値＝５３２．２；実測値５３２．２。

【０４４６】

実施例２２．４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）－Ｎ－（ピリジン－３－イル）キノリン－７－アミン

10

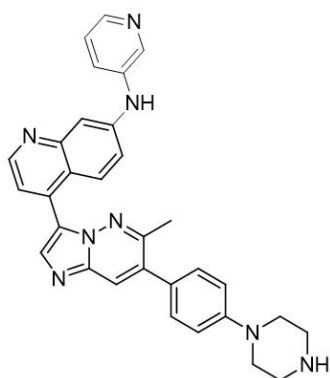
20

30

40

50

【化 7 0】



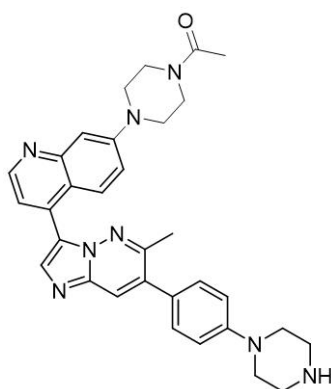
10

この化合物は、モルホリンの代わりにピリジン-3-アミンを出発物質として使用して、実施例 20 に記載の手順に従って調製した。 $C_{31}H_{29}N_8$ ($M+H$) $^+$: m/z に対する LCMS 計算値 = 513.2; 実測値 513.2。

【0447】

実施例 23. 1-(4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【化 7 1】



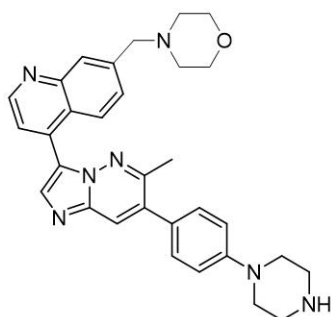
20

この化合物は、出発物質としてモルホリンの代わりに 1-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オンを使用して、実施例 20 に記載の手順に従って調製した。 $C_{32}H_{35}N_8O$ ($M+H$) $^+$: m/z に対する LCMS 計算値 = 547.2; 実測値 547.2。

【0448】

実施例 24. 4-(4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メチル)モルホリン

【化 7 2】



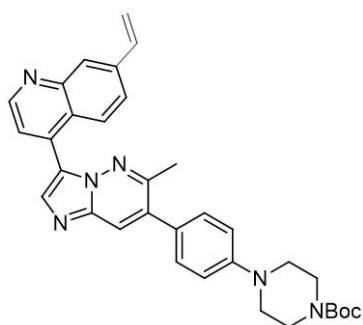
40

ステップ 1. tert-ブチル 4-(4-(4-(6-メチル-3-(7-ビニルキノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カ

50

ルボキシレート

【化 7 3】



10

1, 4-ジオキササン (1 ml) / 水 (0.2 ml) 中の、tert-ブチル 4- (4- (3- (7-クロロキノリン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (120 mg、0.216 mmol、実施例 18 のステップ 1 を参照) と、4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-ビニル-1, 3, 2-ジオキサボロラン (0.044 ml、0.259 mmol) と、クロロ (2-ジシクロヘキシル-ホスフィノ-2) 2', 4', 6'-トリイソプロピル 1, 1'-ビフェニル [2- (2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (17.01 mg、0.022 mmol) と、炭酸カリウム (59.8 mg、0.432 mmol) との混合物を 100℃ で 2 時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (0~100% の EtOAc / ヘキサン) で精製することで、tert-ブチル 4- (4- (6-メチル-3- (7-ビニルキノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.183 mmol、収率 85%) を得た。C₃₃H₃₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 547.2; 実測値 547.2。

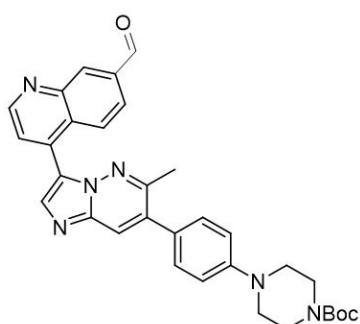
20

【0449】

ステップ 2. tert-ブチル 4- (4- (3- (7-ホルミルキノリン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【化 7 4】



40

氷浴で冷却された THF (5 ml) / 水 (1.250 ml) 中の、tert-ブチル 4- (4- (6-メチル-3- (7-ビニルキノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.183 mmol) の混合物を、四酸化オスミウムの 4% 水溶液 (0.224 ml、0.037 mmol) で処理した。反応物を 5 分間攪拌し、次いで過ヨウ素酸ナトリウム (117 mg、0.549 mmol) を添加した。室温で 2 時間攪拌した後、反応物を Na₂S₂O₃ で処理し、EtOAc で抽出し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (0~100% の EtOAc / ヘキサン、続いて 10% MeOH / DCM) で精製することで、tert-ブチル 4- (4- (3- (7-ホルミルキノリン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-カルボキシレ

50

ートを得た (90 mg、0.164 mmol、収率90%)。C₃₂H₃₃N₆O₃ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 549.2; 実測値 549.2。

【0450】

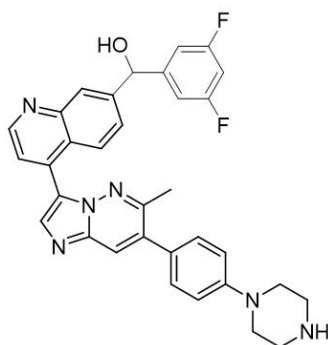
ステップ3. 4-((4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メチル)モルホリン

DCM (1 ml) 中の tert-ブチル 4-(4-(3-(7-ホルミルキノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボンキシレート (6 mg、10.94 μmol) とモルホリン (0.953 mg、10.94 μmol) との溶液を、室温で10分間攪拌した。次いで、反応混合物をトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (2.318 mg、10.94 μmol) で処理した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。混合物を濃縮乾固することで、tert-ブチル 4-(4-(6-メチル-3-(7-(モルホリノメチル)キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。この中間体を、DCM (1 ml) 中のトリフルオロ酢酸 (0.5 ml、6.49 mmol) で室温で30分間処理した。混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、4-((4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メチル)モルホリンを得た (3.3 mg、6.35 μmol、収率58.1%)。C₃₁H₃₄N₇O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 520.3; 実測値 520.3。

【0451】

実施例25. (3,5-ジフルオロフェニル)(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メタノール

【化75】

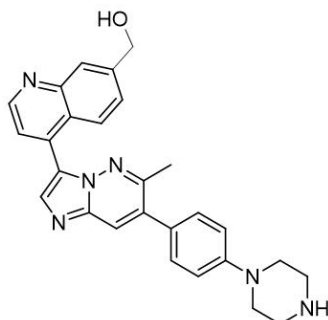


-78°CのTHF (0.5 ml) 中の tert-ブチル 4-(4-(3-(7-ホルミルキノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートの懸濁液 (6 mg、10.94 μmol、実施例24のステップ2を参照) を、(3,5-ジフルオロフェニル)-マグネシウムブロミド (0.028 ml、0.014 mmol) の0.5 MのTHF溶液で処理した。混合物を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮乾固した。残留物を、DCM (0.5 ml) 中のトリフルオロ酢酸 (0.1 ml、1.298 mmol) を用いて室温で1時間処理した。混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、(3,5-ジフルオロフェニル)(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メタノールを得た (4.3 mg、7.64 μmol、収率69.9%)。C₃₃H₂₉F₂N₆O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 563.2; 実測値 563.1。

【0452】

実施例26. (4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メタノール

【化76】



10

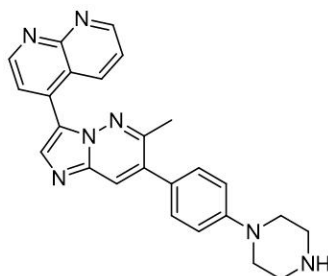
MeOH (1ml) 中のtert-ブチル4-(4-(3-(7-ホルミルキノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (6mg、10.94 μmol、実施例24のステップ2を参照) と水素化ホウ素ナトリウム (0.414mg、10.94 μmol) との溶液を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮乾固することで、tert-ブチル4-(4-(3-(7-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。この中間体を、DCM (1.00ml) 中のトリフルオロ酢酸 (0.5ml、6.49mmol) で室温で30分間処理した。混合物を分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60mL/分) で精製することで、(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メタノール (2.5mg、5.55 μmol、収率50.7%) を得た。C₂₇H₂₇N₆O (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=451.2; 実測値451.1。

20

【0453】

実施例27. 4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

【化77】



40

1,4-ジオキササン (1ml) / 水 (0.2ml) 中の、tert-ブチル4-(4-(3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (0.010g、0.019mmol) と、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)-1,8-ナフチリジン (5.42mg、0.021mmol) と、(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) (1.409mg、1.925 μmol) と、炭酸カリウム (5.32mg、0.039mmol) との混合物を100℃で1時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮した。残留物を、DCM (1.0ml) 中のトリフルオロ酢酸 (1.0ml) を用いて室温で30分間処理した。混合物を分取LCMS (XBridge C18カラム、0.1% TFAを含有するアセトニトリル/水のグラジエ

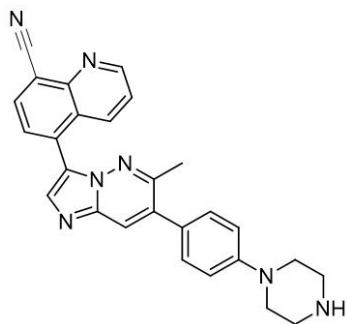
50

ントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジンを得た(4.0 mg、9.49 μ mol、収率 49.3%)。C₂₅H₂₄N₇(M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 422.2; 実測値 422.1。

【0454】

実施例 28. 5-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-8-カルボニトリル

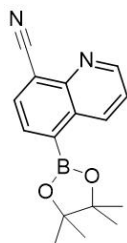
【化 78】



10

ステップ 1. 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)キノリン-8-カルボニトリル

【化 79】



20

バイアルに、5-ブromoキノリン-8-カルボニトリル(0.036 g、0.154 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.047 g、0.185 mmol)と、酢酸カリウム(0.030 g、0.309 mmol)と、(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)(0.011 g、0.015 mmol)との混合物を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。混合物をジオキサン(1 mL)で処理した。混合物を90℃で1時間加熱した。混合物を濾過することで、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)キノリン-8-カルボニトリル(0.035 g)を得た。これはそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。C₁₆H₁₈BN₂O₂(M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 281.1; 実測値 281.0。

30

【0455】

ステップ 2. 5-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-8-カルボニトリル

この化合物は、出発物質として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)-1,8-ナフチリジンの代わりに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)キノリン-8-カルボニトリルを使用して、実施例 27 に記載の手順に従って調製した。C₂₇H₂₄N₇(M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 446.2; 実測値 446.3。

40

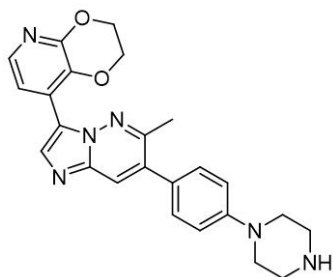
【0456】

実施例 29. 8-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダ

50

ゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) - 2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン

【化 80】



10

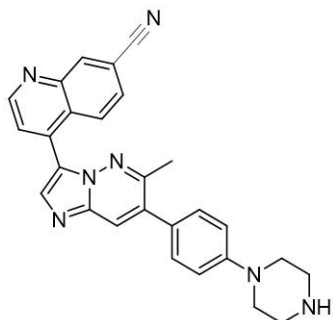
この化合物は、出発物質として 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1,8-ナフチリジンの代わりに 8-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ [1,4] ジオキシノ [2,3-b] ピリジンを使用して、実施例 27 に記載の手順に従って調製した。C₂₄H₂₅N₆O₂ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 429.2; 実測値 429.0。

【0457】

実施例 30. 4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル)キノリン-7-カルボニトリル

20

【化 81】



30

バイアルに、tert-ブチル 4-(4-(3-(7-クロロキノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-7-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (10 mg、0.018 mmol、実施例 18 のステップ 1 を参照) と、ジシアノ亜鉛 (2.115 mg、0.018 mmol) と、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.825 mg、0.901 μmol) と、4,5-ビス (ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (1.042 mg、1.802 μmol) との混合物を入れた。バイアルをテフロンスクリュウキャップで密封し、脱気してから窒素を再充填した (このプロセスを合計 3 回繰り返した)。DMF (1 mL) 中の TMEDA (0.540 μL、3.60 μmol) の溶液を添加した。反応混合物を 110°C で一晩加熱した。室温まで冷却した後、反応物を濾過して濃縮した。得られた中間体を、DCM (1.00 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (0.5 mL、6.49 mmol) を用いて室温で 30 分間処理した。混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ [1,2-b] ピリダジン-3-イル)キノリン-7-カルボニトリル (0.6 mg、1.347 μmol、収率 7.48%) を得た。C₂₇H₂₄N₇ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 446.2; 実測値 446.1。

40

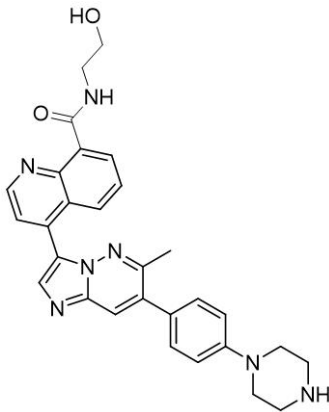
【0458】

実施例 31. N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジ

50

ン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-8-カルボキサミド

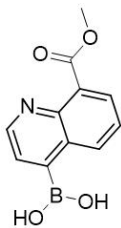
【化 8 2】



10

ステップ 1. (8-((メトキシカルボニル)キノリン-4-イル)ボロン酸

【化 8 3】



20

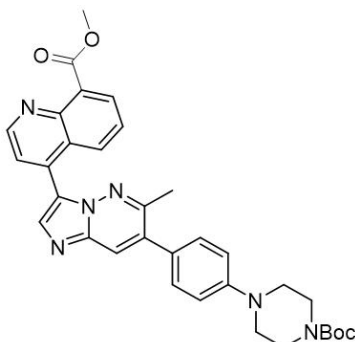
バイアルに、メチル 4-ブromoキノリン-8-カルボキシレート (0.19 g、0.714 mmol) と、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (0.218 g、0.857 mmol) と、酢酸カリウム (0.140 g、1.428 mmol) と、(1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) -ジクロロパラジウム (II) (0.052 g、0.071 mmol) との混合物を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスを合計 3 回繰り返した)。混合物をジオキサン (2 ml) で処理した。混合物を 90 °C で 1 時間加熱した。混合物を濾過することで、(8-((メトキシカルボニル)キノリン-4-イル)ボロン酸を得た。これはそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。C₁₁H₁₁BN₄ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 232.1; 実測値 232.2。

30

【0 4 5 9】

ステップ 2. メチル 4-((7-((4-((tert-butoxycarbonyl)ピペラジン-1-イル)フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)キノリン-8-カルボキシレート

【化 8 4】



40

1, 4-ジオキサン (1 ml) 及び水 (0.2 ml) 中の、tert-ブチル 4-((4

50

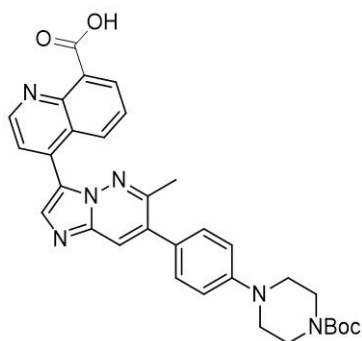
ー（３－ヨード－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－７－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（０．０６０ｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）と、（８－（メトキシカルボニル）キノリン－４－イル）ボロン酸（０．０４０ｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）と、（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）－ジクロロパラジウム（Ⅱ）（８．４５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）と、炭酸カリウム（０．０３２ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）との混合物を９０℃で１時間加熱した。冷却後、混合物をシリカゲルカラム（０～１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製することで、メチル４－（７－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－８－カルボキシレートを得た（０．０３２ｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、収率４７．９％）。 $C_{33}H_{35}N_6O_4$ （ $M+H$ ） $^+$ ： m/z に対するＬＣＭＳ計算値＝５７９．３；実測値５７９．２。

10

【０４６０】

ステップ３．４－（７－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－８－カルボン酸

【化８５】



20

ＴＨＦ（１ｍＬ）中のメチル４－（７－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－８－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）の溶液を室温で１Ｎの水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍＬ、０．５００ｍｍｏｌ）で処理した。室温で３時間撹拌した後、反応混合物を中和し、濃縮することで、４－（７－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－８－カルボン酸を得た。 $C_{32}H_{33}N_6O_4$ （ $M+H$ ） $^+$ ： m/z に対するＬＣＭＳ計算値＝５６５．３；実測値５６５．２。

30

【０４６１】

ステップ４．Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（６－メチル－７－（４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）イミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－８－カルボキサミド

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の４－（７－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－３－イル）キノリン－８－カルボン酸（３．３ｍｇ、５．８４μｍｏｌ）と、２－アミノエタン－１－オール（０．４２８ｍｇ、７．０１μｍｏｌ）と、ＨＡＴＵ（３．３３ｍｇ、８．７７μｍｏｌ）と、ＤＩＰＥＡ（２．０４２μＬ、０．０１２ｍｍｏｌ）との溶液を、室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で処理し、ＤＣＭで抽出し、濃縮することで、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－（３－（８－（（２－ヒドロキシエチル）カルバモイル）キノリン－４－イル）－６－メチルイミダゾ〔１，２－ｂ〕ピリダジン－７－イル）フェニル）ピペラジン－１－カルボキシレートを得た。得られた中間体を、ＤＣＭ（０．５００ｍＬ）中のトリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ、６．４９ｍｍｏｌ）で、室温で３０分間処理した。混合物を分取ＬＣＭＳ（ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８カラム、０．１％ＴＦＡを含むア

40

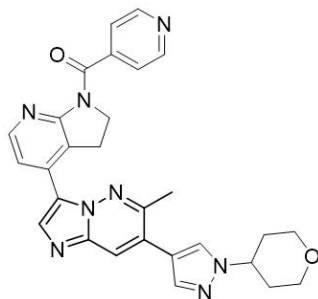
50

セトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量 60 mL／分）で精製することで、N-（2-ヒドロキシエチル）-4-（6-メチル-7-（4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）キノリン-8-カルボキサミドを得た（0.4 mg、0.788 μmol、収率 13.48%）。 $C_{29}H_{30}N_7O_2$ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 508.2；実測値 508.2。

【0462】

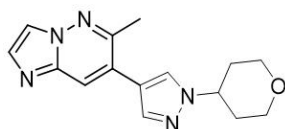
実施例 32.（4-（6-メチル-7-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル）（ピリジン-4-イル）メタノン

【化 86】



ステップ 1. 6-メチル-7-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

【化 87】

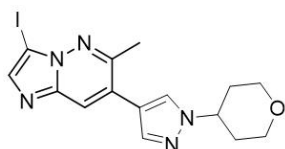


バイアルに、7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン（80 mg、0.477 mmol、実施例 1 のステップ 2 を参照）、1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾール（159 mg、0.573 mmol）、炭酸セシウム（311 mg、0.955 mmol）、及びジシクロヘキシル（2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル）ホスフィン（2'-アミノビフェニル-2-イル）（クロロ）パラジウム（1:1）（56.3 mg、0.072 mmol）を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスを合計 3 回繰り返した）。1,4-ジオキサン（1 mL）及び水（0.2 mL）を添加した。反応物を 80℃ で 1 時間加熱した。反応物をシリカゲルカラム（ヘキサン中 0~100% の EtOAc、続いて 10% の MeOH/DCM）で精製することで、6-メチル-7-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを得た（130 mg、0.459 mmol、収率 96%）。 $C_{15}H_{18}N_5O$ (M+H)⁺:m/z に対する LCMS 計算値 = 284.2；実測値 284.1。

【0463】

ステップ 2. 3-ヨード-6-メチル-7-（1-（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）-1H-ピラゾール-4-イル）イミダゾ[1,2-b]ピリダジン

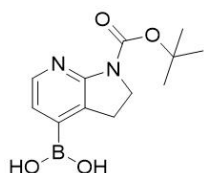
【化 88】



6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(134mg、0.473mmol)とNIS(112mg、0.497mmol)との混合物をDMF(8.0ml)で処理した。混合物を50℃で90分間攪拌した。混合物を濃縮し、シリカゲル(ヘキサン中0~75%のEtOAc)で精製することで、3-ヨード-6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジンを得た(180mg、0.440mmol、収率93%)。C₁₅H₁₇IN₅O(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=410.1;実測値410.1。
【0464】

ステップ3.(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ボロン酸

【化89】

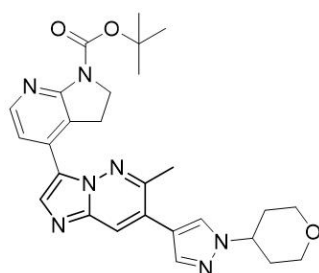


バイアルに、tert-ブチル4-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート(0.082g、0.274mmol)と、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(0.104g、0.411mmol)と、酢酸カリウム(0.054g、0.548mmol)と、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(0.020g、0.027mmol)との混合物を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。混合物をジオキサン(2ml)で処理した。混合物を100℃で2時間加熱した。混合物を濾過することで、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ボロン酸(0.060g)を得た。これは更に精製せずに次のステップで直接使用した。C₁₂H₁₈BN₂O₄(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=265.0;実測値265.1。

【0465】

ステップ4.tert-ブチル4-(6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-カルボキシレート

【化90】



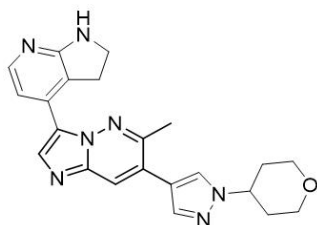
1,4-ジオキサン(1ml)/水(0.2ml)中の、3-ヨード-6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン(0.040g、0.098mmol)と、(1-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ボロン酸(0.052g、0.195mmol)と、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)-ジクロロパラジウム(II)(7.15mg、9

・ 77 μmol) と、炭酸カリウム (0.027 g、0.195 mmol) との混合物を 90℃で1時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (0～100%の EtOAc / ヘキサン、続いて 0～10%の MeOH / DCM) で精製することで、tert-ブチル 4- (6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボキシレートを得た (0.040 g、0.080 mmol、収率 82%)。C₂₇H₃₂N₇O₃ (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 502.3 ; 実測値 502.1。

【 0466 】

ステップ 5. 3- (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン

【 化 91 】



DCM (0.5 M) 中の tert-ブチル 4- (6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.080 mmol) の溶液を、ジオキサン (1 ml、4.00 mmol) 中の 4 N の HCl 溶液で処理した。室温で 2 時間攪拌した後、混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含む アセトニトリル / 水のグラジエントで溶離、流量 60 mL / 分) で精製することで、3- (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジンを得た (12 mg、0.030 mmol、収率 37.5%)。C₂₂H₂₄N₇O (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 402.2 ; 実測値 402.1。

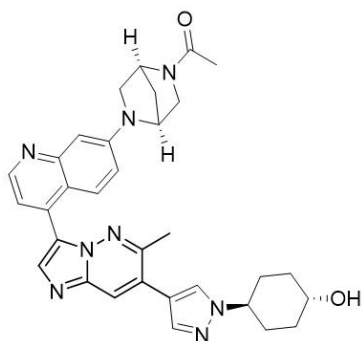
【 0467 】

ステップ 6. (4- (6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) (ピリジン-4-イル) メタノン

DCM (0.5 ml) 中の 3- (2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-4-イル) -6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (3 mg、7.47 μmol) とトリエチルアミン (3.12 μl 、0.022 mmol) との溶液を、isonicotinoyl chloride (1.587 mg、0.011 mmol) で処理した。混合物を室温で 1 時間攪拌した。混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含む アセトニトリル / 水のグラジエントで溶離、流量 60 mL / 分) で精製することで、(4- (6-メチル-7- (1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-ピロロ [2, 3-b] ピリジン-1-イル) (ピリジン-4-イル) メタノンを得た (1.5 mg、2.96 μmol 、収率 39.6%)。C₂₈H₂₇N₈O₂ (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 507.2 ; 実測値 507.2。

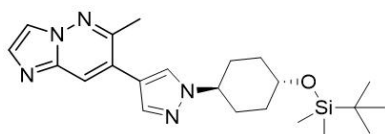
【 0468 】

実施例 33. 1-((1S, 4S)-5-(4-(7-(1-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)-2, 5-ジアザビシクロ[2.1]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン
【化 9 2】



10

ステップ 1. 7-(1-((1R, 4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン
【化 9 3】



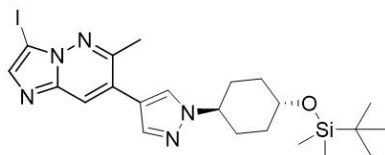
20

バイアルに、7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (35 mg、0.209 mmol、実施例 1 のステップ 2 を参照)、1-((1R, 4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-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 (102 mg、0.251 mmol)、炭酸セシウム (136 mg、0.418 mmol)、及びジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ)パラジウム (1:1) (24.65 mg、0.031 mmol) を入れた。バイアルを密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスを合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (10 ml) 及び水 (2 ml) を添加した。反応物を 80 °C で 1 時間加熱した。反応物をシリカゲルカラム (ヘキサン中 0 ~ 100 % の EtOAc、続いて 10 % MeOH / DCM) で精製することで、7-(1-((1R, 4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジンを得た (77 mg、0.187 mmol、収率 90%)。C₂₂H₃₄N₅O Si (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 412.3; 実測値 412.1。

30

【0469】

ステップ 2. 7-(1-((1R, 4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン
【化 9 4】



40

7-(1-((1R, 4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シ

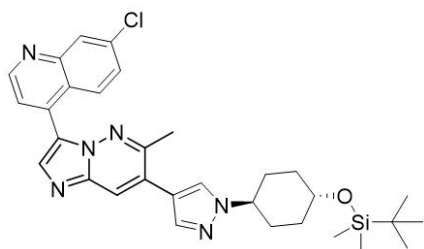
50

クロヘキシル) - 1H-ピラゾール-4-イル) - 6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (77mg、0.187mmol) と、NIS (44.2mg、0.196mmol) との混合物をDMF (8.0ml) で処理した。混合物を50℃で90分間撹拌した。混合物を濃縮し、シリカゲルカラム (ヘキサン中0~70%のEtOAc) で精製することで、7-(1-((1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジンを得た (44mg、0.082mmol、収率43.8%)。C₂₂H₃₃IN₅OSi (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=538.1; 実測値538.1。

【0470】

ステップ3. 4-(7-(1-((1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-クロロキノリン

【化95】



1, 4-ジオキササン (1ml) / 水 (0.2ml) 中の、7-(1-((1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (0.044g、0.082mmol) と、7-クロロ-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)キノリン (0.028g、0.098mmol) と、(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) (5.99mg、8.19μmol) と、炭酸カリウム (0.023g、0.164mmol) との混合物を、90℃で1時間加熱した。冷却後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲルカラム (0~100%のEtOAc / ヘキサン、続いて0~10%のMeOH / DCM) で精製することで、4-(7-(1-((1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-クロロキノリンを得た (0.040g、0.070mmol、収率85%)。C₃₁H₃₈ClN₆OSi (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=573.3; 実測値573.3。

【0471】

ステップ4. (1R, 4R)-4-(4-(3-(7-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル)キノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オール

10

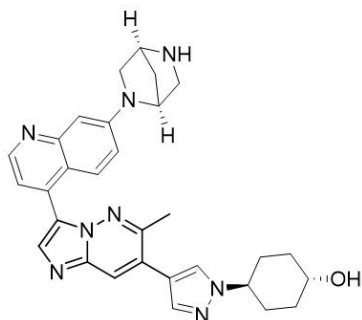
20

30

40

50

【化 96】



10

1, 4-ジオキサン (1 ml) 中の、4-(7-(1-((1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-クロロキノリン (8 mg、0.014 mmol) と、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 (5.53 mg、0.028 mmol) と、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]-パラジウム (II) (1.084 mg、1.396 μmol) と、炭酸セシウム (9.09 mg、0.028 mmol) との混合物を 110℃ で 1 時間加熱した。混合物を濃縮した。残留物を THF (1.0 ml) に溶解し、ジオキサン (0.5 ml、2.000 mmol) 中の 4M の HCl 溶液で処理した。室温で 2 時間撹拌した後、混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、(1R, 4R)-4-(4-(3-(7-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) キノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オールを得た。C₃₀H₃₃N₈O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 521.3; 実測値 521.3。

20

【0472】

ステップ 5. 1-((1S, 4S)-5-(4-(7-(1-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) エタン-1-オン

30

DCM (0.5 ml) 中の、(1R, 4R)-4-(4-(3-(7-(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) キノリン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オール (3.6 mg、6.91 μmol) とトリエチルアミン (2.89 μl、0.021 mmol) との溶液を、塩化アセチル (0.814 mg、10.37 μmol) で処理した。混合物を室温で 1 時間撹拌した。混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、1-((1S, 4S)-5-(4-(7-(1-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル)-2, 5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イル) エタン-1-オンを得た (1.7 mg、3.02 μmol、収率 43.7%)。C₃₂H₃₅N₈O₂ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 563.3; 実測値 563.0。

40

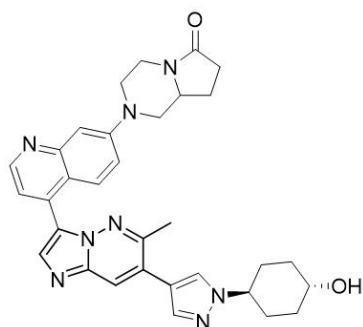
【0473】

実施例 34. 2-(4-(7-(1-((1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル) ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)

50

ーオン

【化 9 7】



10

1, 4-ジオキササン (1 mL) 中の 4-(7-(1-(1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-クロロキノリン (8 mg、0.014 mmol) と、ヘキサヒドロ-ピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)-オン (3.91 mg、0.028 mmol) と、クロロ-(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 6'-ジイソプロポキシ-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (1.084 mg、1.396 μmol) と、炭酸セシウム (9.09 mg、0.028 mmol) との混合物を 110℃ で 1 時間加熱した。混合物を濃縮した。残留物をジオキササン中の 4 M の HCl 溶液 (0.5 mL、2.000 mmol) で室温で 2 時間処理した。混合物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) で精製することで、2-(4-(7-(1-(1R, 4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)ヘキサヒドロピロロ [1, 2-a] ピラジン-6 (2H)-オンを得た (1.5 mg、2.67 μmol、収率 19.1%)。C₃₂H₃₅N₈O₂ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 563.3; 実測値 563.0。

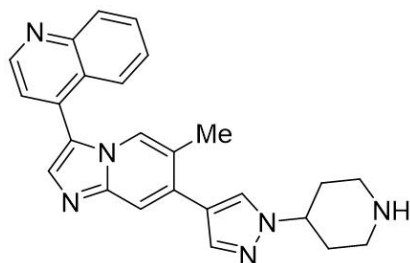
20

【0474】

30

実施例 35. 4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3-イル)キノリン

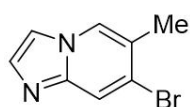
【化 9 8】



40

ステップ 1: 7-ブロモ-6-メチルイミダゾ [1, 2-a] ピリジン

【化 9 9】

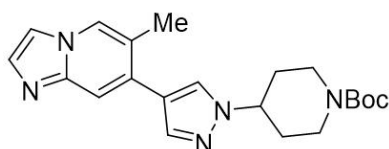


エタノール (9.5 mL) 中の 4-ブロモ-5-メチルピリジン-2-アミン (893 mg、4.77 mmol) の溶液を、50 重量%水溶液としての 2-クロロアセトアルデヒド (1.6 mL、14.32 mmol) で処理した。この混合物を 80℃ で 3 時間攪拌

50

した。反応混合物を冷却し、真空下で濃縮した。得られた残留物をジクロロメタンに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。水相を追加のジクロロメタンで2回抽出し、有機フラクションをあわせた。溶液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮し、0～100%の酢酸エチル／ジクロロメタンの溶離液中で100gのシリカでクロマトグラフィーにかけた。生成物を含むフラクションをあわせて濃縮することで、7-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジンをわずかに黄色みを帯びた固体として得た(841mg、3.98mmol、収率83%)。 $C_8H_8BrN_2$ ($M+H$)⁺: m/z に対するLCMS計算値=211.0、213.0；実測値211.0、213.0。
【0475】

ステップ2: tert-ブチル 4-(4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート
【化100】

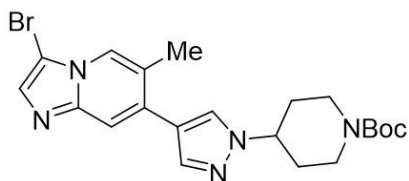


ジオキサン(2.3mL)中の7-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン(115mg、0.545mmol)の溶液を、水(0.5mL)、リン酸三カリウム(231mg、1.090mmol)、及びtert-ブチル 4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(267mg、0.708mmol)で処理した。窒素を吹き込みながらこの溶液を5分間脱気した。次いで、PdCl₂(dppf)-ジクロロメタン付加物(44.5mg、0.054mmol)を添加し、バイアルに蓋をし、混合物を50℃で90分間撹拌した。その後、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。相を分離し、水相を追加の酢酸エチルでさらに2回抽出した。有機相をあわせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、0～9%のメタノール／ジクロロメタンの溶離液を用いて20gのシリカでクロマトグラフィーにかけた。生成物を含むフラクションをあわせ、tert-ブチル 4-(4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを褐色固体として得た(193mg、0.506mmol、収率93%)。 $C_{21}H_{28}N_5O_2$ ($M+H$)⁺: m/z に対するLCMS計算値=382.2；実測値382.3。

【0476】

ステップ3: tert-ブチル 4-(4-(3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化101】



tert-ブチル 4-(4-(6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(190mg、0.498mmol)が入っているバイアルを、N,N-ジメチルホルムアミド(3mL)で処理した。この溶液を0℃に冷却した。別のフラスコで、DMF(2.5mL)中のN-ブロモスクシンイミド(133mg、0.747mmol)の溶液を調製した。NBS

溶液を、出発物質が入っているバイアルに滴下によって添加した。0℃で5分間攪拌した後、バイアルを氷浴から取り出し、そのまま22℃まで昇温させた。この混合物を22℃で1時間攪拌した。溶液を水及び酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液を二相混合物に添加した。相を分離し、水相を追加の酢酸エチルで2回抽出した。有機フラクションをあわせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残留物を、0～9%のメタノール／ジクロロメタンの溶離液を用いて20gのシリカでクロマトグラフィーにかけた。生成物を含むフラクションをあわせて濃縮することで、tert-ブチル4-(4-(3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート褐色固体として得た(77mg、0.167mmol、収率33.6%)。C₂₁H₂₇BrN₅O₂ (M+H)⁺:m/z に対するLCMS計算値=460.1、462.1;実測値460.2、462.2。

【0477】

ステップ4: 4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリン

DMF(317μL)中のtert-ブチル4-(4-(3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(35mg、0.076mmol)を、水(63.4μL)、炭酸セシウム(61.9mg、0.190mmol)、及びキノリン-4-イルボロン酸(28.9mg、0.167mmol)で処理した。窒素を吹き込みながら溶液を5分間脱気した。PdCl₂(dppf)-ジクロロメタン付加物(9.31mg、0.011mmol)を添加し、バイアルに蓋をし、混合物を90℃で30分間攪拌した。次いで、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。相を分離し、水相を追加の酢酸エチルでさらに2回抽出した。有機相をあわせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗生成tert-ブチル4-(4-(6-メチル-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート褐色固体として得た。C₃₀H₃₃N₆O₂ (M+H)⁺:m/z に対するLCMS計算値=509.3;実測値509.2。その後、粗生成tert-ブチル4-(4-(6-メチル-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートをジクロロメタン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL)で処理した。この混合物を22℃で1時間攪拌した。混合物をメタノール(3mL)で希釈し、濾過し、分取LC-MS(pH=2メソッド;XBridge(商標)PrepC18 5μm OBD(商標)カラム、30×100mm、60mL/分、0.1%TFAを含むMeCNと水とのグラジエントで溶離)で精製することで、目的生成物を得た。ただし純度が不十分であった。その後、この部分的に精製された混合物を分取LC-MS(pH=10メソッド;XBridge(商標)PrepC18 5μm OBD(商標)カラム、30×100mm、60mL/分、0.15%のNH₄OHを含むMeCNと水とのグラジエントで溶離)で再度精製することで、4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノリンを橙色固体として得た。C₂₅H₂₅N₆ (M+H)⁺:m/z に対するLCMS計算値=409.2;実測値409.2。

【0478】

実施例36. 2-フルオロ-4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド

10

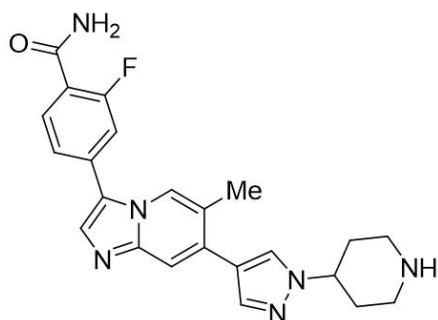
20

30

40

50

【化 102】



10

DMF (317 μ l) 中の *tert*-ブチル 4-(4-(3-ブロモ-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (35 mg、0.076 mmol) [実施例 35 のステップ 3 で調製] を、水 (63.4 μ l)、炭酸セシウム (61.9 mg、0.190 mmol)、及び (4-カルバモイル-3-フルオロフェニル) ボロン酸 (30.6 mg、0.167 mmol) で処理した。この溶液を窒素を吹き込みながら 5 分間脱気した。PdCl₂(dppf)-ジクロロメタン付加物 (9.31 mg、0.011 mmol) を添加し、バイアルに蓋をし、混合物を 90℃ で 30 分間撹拌した。次いで、反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で処理した。相を分離し、水相を追加の酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。有機相をあわせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下で濃縮することで、粗生成 *tert*-ブチル 4-(4-(3-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートを褐色固体として得た。C₂₈H₃₂FN₆O₃ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 519.3; 実測値 519.3。その後、粗生成 *tert*-ブチル 4-(4-(3-(4-カルバモイル-3-フルオロフェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-a]ピリジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートをジクロロメタン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL) で処理した。この混合物を 22℃ で 1 時間撹拌した。混合物をメタノール (3 mL) で希釈し、濾過し、分取 LC-MS (pH = 2 メソッド; XBridge (商標) Prep C18 5 μ m OBD (商標) カラム、30 × 100 mm、60 mL/分、0.1% TFA を含む MeCN と水とのグラジエントで溶離) で精製することで、目的生成物を得た。ただし純度が不十分であった。その後、この部分的に精製された混合物を分取 LC-MS (pH = 10 メソッド; XBridge (商標) Prep C18 5 μ m OBD (商標) カラム、30 × 100 mm、60 mL/分、0.15% の NH₄OH を含む MeCN と水とのグラジエントで溶離) で再度精製することで、2-フルオロ-4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミドをオフホワイトの固体として得た。C₂₃H₂₄FN₆O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 419.2; 実測値 419.2。

20

30

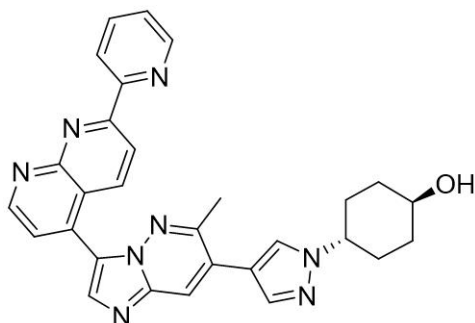
40

【0479】

実施例 37. (1R, 4R)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オール

50

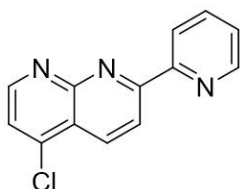
【化 1 0 3】



10

ステップ 1：5-クロロ-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化 1 0 4】



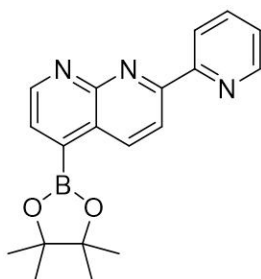
磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン (2571.1 mg、12.92 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (2239 mg、1.938 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(100.0 ml)中の2-(トリブチルスタニル)ピリジン(4786 mg、13.00 mmol)の溶液をシリンジにより添加した。混合物を100℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(120 g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc)で精製することで、目的生成物を白色固体として得た(2.030 g、65%)。C₁₃H₉ClN₃(M+H)⁺m/z に対するLC-MS計算値=242.0; 実測値242.0。

20

【0 4 8 0】

ステップ 2：2-(ピリジン-2-イル)-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)-1,8-ナフチリジン

【化 1 0 5】



30

40

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、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] (1115 mg、4.39 mmol)、酢酸カリウム (1158 mg、11.80 mmol)、5-クロロ-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン (833.2 mg、3.45 mmol)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (563 mg、0.690 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(14.0 ml)をシリンジから添加した。混合物を105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液は

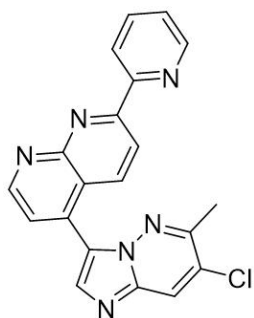
50

それ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

【0481】

ステップ3：5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化106】



10

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(1006.1mg、3.43mmol、実施例1のステップ3を参照)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(560mg、0.686mmol)、及び炭酸セシウム(4274mg、13.12mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(14.0ml)中の2-(ピリジン-2-イル)-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)-1,8-ナフチリジン(1149mg、3.45mmol、上のステップ2を参照)の溶液をシリンジから添加し、次いで水(4.0ml、222mmol)を添加した。混合物を80℃で3時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(40g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の5%MeOH)で精製することで、目的生成物を褐色固体として得た(604.7mg、47%)。C₂₀H₁₄ClN₆(M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=373.1;実測値373.1。

20

【0482】

ステップ4：(1R,4R)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オール

30

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン(21.8mg、0.058mmol)、1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシシクロヘキシル-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(39.0mg、0.096mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(XPhos Pd G2、4.60mg、5.85μmol)、及び炭酸セシウム(59.0mg、0.181mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(2.0ml)をシリンジにより添加し、続いて水(200.0μl、11.10mmol)を添加した。混合物を80℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、HCl(1,4-ジオキサン中4.0N)(1.0ml、4.00mmol)を添加し、続いてMeOH(1.0ml)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60mL/分)を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。C₂₉H₂₇N₈O(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=503.2;実測値503.2。¹H NMR(TFA塩、

40

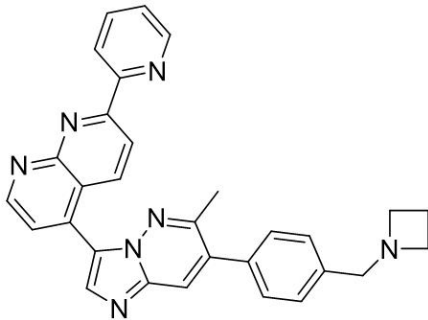
50

600 MHz, DMSO) δ 9.30 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.81 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.71 (オーバーラップ, 2H), 8.69 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.36 (オーバーラップ, 2H), 8.15 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.22 (m, 1H), 3.53 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.95 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 1.38 (m, 2H)。

【0483】

実施例38. 5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化107】

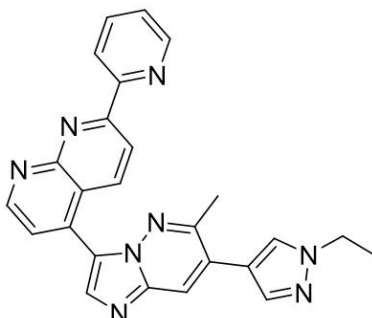


この化合物は、出発物質として1-((1R,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)アゼチジンを使用して、実施例37に記載の手順に従って調製した。 $C_{30}H_{26}N_7$ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値=484.2; 実測値484.2。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO) δ 9.27 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 8.80 (d, $J=4.1$ Hz, 1H), 8.68 (オーバーラップ, 2H), 8.61 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.04 (d, $J=4.5$ Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.49 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 3.60 (s, 2H), 3.17 (t, $J=6.9$ Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.00 (m, 2H)。

【0484】

実施例39. 5-(7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化108】



この化合物は、出発物質として1-((1R,4R)-4-((tert-ブチルジメ

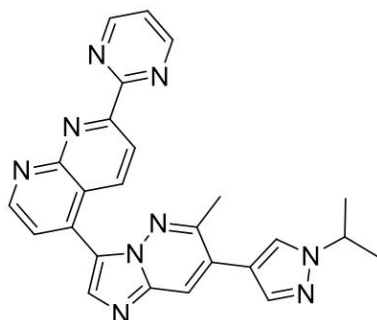
チルシリル) オキシ) シクロヘキシル) - 4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1H-ピラゾールの代わりに1-エチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) - 1H-ピラゾールを使用して、実施例37に記載の手順に従って調製した。 $C_{25}H_{21}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 433.2; 実測値 433.2。¹H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO) δ 9.31 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.82 (d, $J=4.2$ Hz, 1H), 8.72 (オーバーラップ, 2H), 8.69 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.39 (オーバーラップ, 3H), 8.16 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.11 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.62 (m, 1H), 4.23 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.45 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。

10

【0485】

実施例40. 5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン

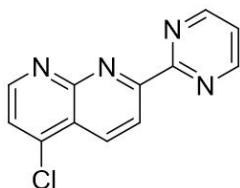
【化109】



20

ステップ1: 5-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン

【化110】



30

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、2, 5-ジクロロ-1, 8-ナフチリジン (5.270 g, 26.5 mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン (9.872 g, 26.7 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (8.312 g, 7.19 mmol) を添加した。バイアルをテフロンで覆われたセブタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (100.0 mL) 中の2-(トリブチルスタンニル)ピリミジン (9.872 g, 26.7 mmol) の溶液をシリンジにから添加した。混合物を100°Cで16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (120 g, CH_2Cl_2 中 0~100% の EtOAc) で精製することで、目的生成物を固体として得た (1.583 g, 25%)。 $C_{12}H_8ClN_4$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 243.0; 実測値 243.0。

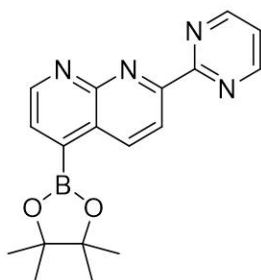
40

【0486】

ステップ2: 2-(ピリミジン-2-イル)-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)-1, 8-ナフチリジン

50

【化 1 1 1】

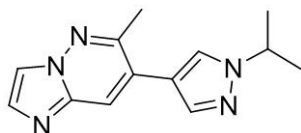


磁気攪拌子を備えたスクリーキャップバイアルに、4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']ビ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル] (427.7 mg、1.684 mmol)、酢酸カリウム (412.2 mg、4.20 mmol)、5-クロロ-2-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン (304.7 mg、1.256 mmol)、及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (205 mg、0.251 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (12.0 ml) をシリンジから添加した。混合物を105℃で4時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

【0487】

ステップ3: 7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン

【化 1 1 2】

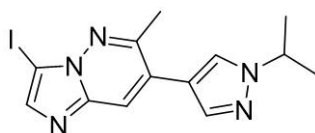


磁気攪拌子を備えたスクリーキャップバイアルに、7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (1711 mg、10.21 mmol)、1-イソプロピル4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (2527 mg、10.70 mmol)、ジシクロヘキシル(2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(XPhos Pd G2, 1788 mg、2.272 mmol)、及び炭酸セシウム (10.01 g、30.7 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (30.0 ml) をシリンジにより添加し、続いて水 (8.0 ml) を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、反応物を濃縮した。残留物をシリカゲル(DCM中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の5%MeOH)で精製することで、目的生成物を得た(1.938 g、79%)。C₁₃H₁₆N₅ (M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=242.1; 実測値242.0。

【0488】

ステップ4: 3-ヨード-7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン

【化 1 1 3】



10

20

30

40

50

7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン(1938mg、8.03mmol)とNIS(1808mg、8.04mmol)との混合物をDMF(40.0ml)に添加した。混合物を室温で16時間攪拌した。混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(120g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc)で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た(2.53g、86%)。C₁₃H₁₅IN₅(M+H)⁺m/zに対するLCMS計算値=368.0;実測値368.1。

【0489】

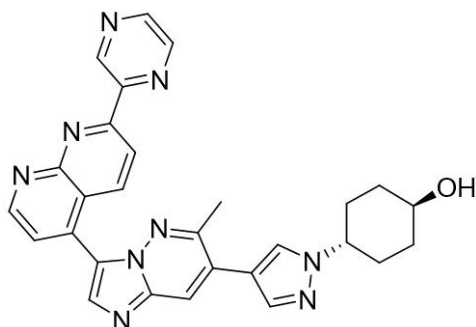
ステップ5: 5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、3-ヨード-7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン(349.8mg、0.953mmol)、ジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(156mg、0.191mmol)、及び炭酸セシウム(1287mg、3.95mmol)を添加した。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスを合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン(12.0ml)中の2-(ピリミジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン(420mg、1.257mmol、上のステップ2を参照)をシリンジから添加し、続いて水(2.0ml)を添加した。混合物を70℃で16時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物を分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60mL/分)を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。C₂₅H₂₂N₉(M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=448.2;実測値448.2。¹H NMR(TFA塩, 400MHz, DMSO) δ 9.34(d, J=4.7Hz, 1H), 9.11(d, J=4.8Hz, 2H), 8.73(d, J=8.8Hz, 1H), 8.63(d, J=8.8Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.33(s, 1H), 8.17(d, J=4.7Hz, 1H), 8.02(s, 1H), 7.70(t, J=4.8Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 2.65(s, 3H), 1.49(d, J=6.7Hz, 6H)。

【0490】

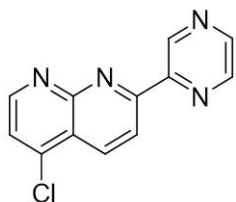
実施例41. (1R, 4R)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサノール

【化114】



ステップ1: 5-クロロ-2-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン

【化 1 1 5】

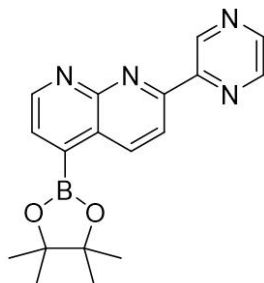


磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン (1078.0 mg、5.42 mmol)、2-(トリブチルスタンニル)ピラジン (1978 mg、5.36 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1929 mg、1.669 mmol) を添加した。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(20.0 mL)中の2-(トリブチルスタンニル)ピラジン(1978 mg、5.36 mmol)の溶液をシリンジにより添加した。混合物を100℃で4時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(120 g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の5% MeOH)で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た(524.7 mg、40%)。C₁₂H₈ClN₄ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=243.0; 実測値243.0。

【0491】

ステップ2: 2-(ピラジン-2-イル)-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)-1,8-ナフチリジン

【化 1 1 6】



磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、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] (293.5 mg、1.156 mmol)、酢酸カリウム (271.6 mg、2.77 mmol)、5-クロロ-2-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン (220.1 mg、0.907 mmol)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (156 mg、0.190 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(6.0 mL)をシリンジにより添加した。混合物を105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

【0492】

ステップ3: 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

10

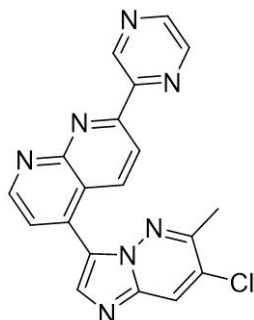
20

30

40

50

【化 1 1 7】



10

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (266.2 mg、0.907 mmol、実施例 1 のステップ 3 を参照)、PdCl₂ (dppf) - CH₂Cl₂ 付加物 (148 mg、0.181 mmol)、及び炭酸セシウム (1102 mg、3.38 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (6.0 ml) 中の 2- (ピラジン-2-イル) - 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) - 1, 8-ナフチリジン (303.0 mg、0.907 mmol、上のステップ 2 を参照) をシリンジにより添加し、続いて水 (3.0 ml) を添加した。混合物を 80 °C で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc、次いで CH₂Cl₂ 中の 5% MeOH) で精製することで、目的生成物を褐色固体として得た (85.0 mg、25%)。C₁₉H₁₃ClN₇ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 374.1; 実測値 374.1。

20

【0493】

ステップ 4: (1R, 4R) - 4- (4- (6-メチル-3- (7- (ピラジン-2-イル) - 1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) - 1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オール

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、5- (7-クロロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) - 2- (ピラジン-2-イル) - 1, 8-ナフチリジン (17.0 mg、0.045 mmol)、1- ((1R, 4R) - 4- ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) シクロヘキシル) - 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 (30.2 mg、0.074 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルピフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノピフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (XPhos Pd G2、7.16 mg、9.10 μmol)、及び炭酸セシウム (43.6 mg、0.134 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (2.0 ml) をシリンジにより添加し、続いて水 (200.0 μl) を添加した。混合物を 80 °C で 6 時間加熱した。室温まで冷却した後、HCl (1, 4-ジオキサン中 4.0 N) (1.0 ml、4.00 mmol) を添加し、続いて MeOH (1.0 ml) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含む アセトニトリル / 水のグラジエントで溶離、流量 60 mL / 分) を使用して精製することで、目的生成物をその TFA 塩として得た。C₂₈H₂₆N₉O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 504.2; 実測値 504.2。¹H NMR (TFA 塩, 500 MHz, DMSO) δ 9.80 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.32 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.86 (オーバーラップ, 2H), 8.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (オーバーラップ,

30

40

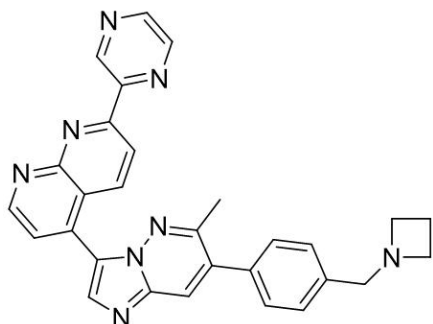
50

2 H), 8.34 (s, 1 H), 8.13 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H), 8.02 (s, 1 H), 4.22 (m, 1 H), 3.52 (m, 1 H), 2.63 (s, 3 H), 2.07 (m, 2 H), 1.96 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 1.38 (m, 2 H)。

【0494】

実施例 42. 5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化118】



10

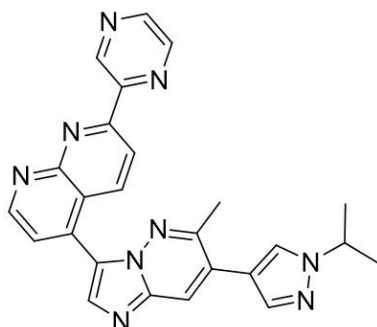
この化合物は、出発物質として1-((1R,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)アゼチジンを使用して、実施例 41 に記載の手順に従って調製した。 $C_{29}H_{25}N_8$ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値=485.2; 実測値485.2。

20

【0495】

実施例 43. 5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化119】



30

この化合物は、出発物質として1-((1R,4R)-4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-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-イソプロピル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-ピラゾールを使用して実施例 41 に記載の手順に従って調製した。 $C_{25}H_{22}N_9$ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値=448.2; 実測値448.2。

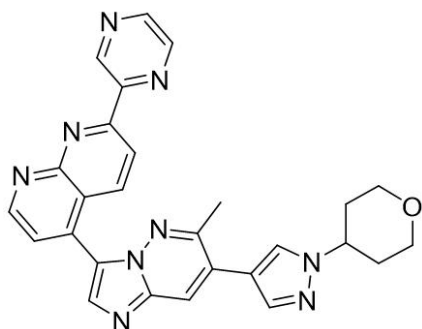
40

【0496】

実施例 44. 5-(6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン

50

【化 1 2 0】



10

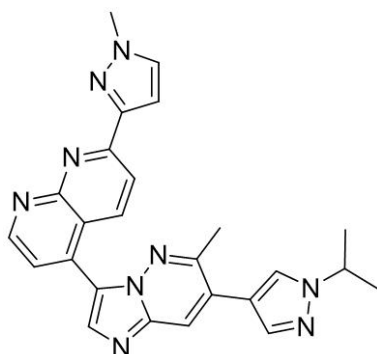
この化合物は、出発物質として1-((1R, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)シクロヘキシル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用して、実施例41に記載の手順に従って調製した。 $C_{27}H_{24}N_9O$ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 490.2; 実測値 490.2。

【0 4 9 7】

実施例45. 5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン

20

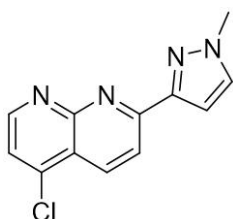
【化 1 2 1】



30

ステップ1: 5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン

【化 1 2 2】



40

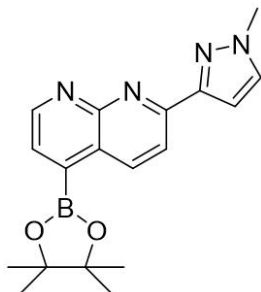
磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、2, 5-ジクロロ-1, 8-ナフチリジン (1004 mg、5.04 mmol)、1-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (1098 mg、5.28 mmol)、テラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (1166 mg、1.009 mmol)、及び炭酸セシウム (5390 mg、16.54 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (18.0 ml)

50

をシリンジにより添加し、続いて水（3.0 mL）を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル（120 g、 CH_2Cl_2 中0～100%のEtOAc）で精製することで、目的生成物を白色固体として得た（742.6 mg、60%）。 $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{ClN}_4$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+m/z$ に対するLCMS計算値=245.1；実測値245.0。

【0498】

ステップ2：2-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-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）-1,8-ナフチリジン
【化123】



10

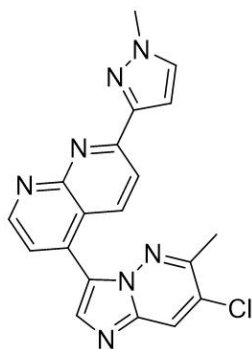
磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']ビ[[1,3,2]ジオキサボロラニル]（408.8 mg、1.610 mmol）、酢酸カリウム（447.2 mg、4.56 mmol）、5-クロロ-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1,8-ナフチリジン（300.6 mg、1.229 mmol）、及びジクロロ[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]パラジウム（II）ジクロロメタン付加物（201 mg、0.246 mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1,4-ジオキサン（8.0 mL）をシリンジにより添加した。混合物を105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。 $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{BN}_4\text{O}_2$ （ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+m/z$ に対するLCMS計算値=337.2；実測値337.2。

20

30

【0499】

ステップ3：5-（7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル）-2-（1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1,8-ナフチリジン
【化124】



40

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン（350.2 mg、1.193 mmol、実施例1のステップ3を参照）、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ 付加物（195 mg、0.239 mmol）、及び炭酸セシウム（1307 mg、4.01 mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1,4-ジオキサン（8.0 mL）中の2-（1-メチル

50

－1H－ピラゾール－3－イル）－5－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサン－2－イル）－1，8－ナフチリジンの溶液（413mg、1.228mmol、上のステップ2を参照）をシリンジにより添加し、続いて水（3.0ml）を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル（40g、CH₂Cl₂中0～100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の5%MeOH）で精製することで、目的生成物を固体として得た（239.1mg、53%）。C₁₉H₁₅ClN₇（M+H）⁺m/zに対するLCMS計算値＝376.1；実測値376.1。

【0500】

ステップ4：5－（7－（1－イソプロピル－1H－ピラゾール－4－イル）－6－メチルイミダゾ[1，2-b]ピリダジン－3－イル）－2－（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）－1，8－ナフチリジン

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、5－（7－クロロ－6－メチルイミダゾ[1，2-b]ピリダジン－3－イル）－2－（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）－1，8－ナフチリジン（15.1mg、0.040mmol）、1－イソプロピル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（21.4mg、0.091mmol）、ジシクロヘキシル（2'，4'，6'－トリイソプロピルビフェニル－2－イル）ホスフィン－（2'－アミノビフェニル－2－イル）（クロロ）パラジウム（1：1）（XPhos Pd G2、4.7mg、5.97μmol）、及び炭酸セシウム（43.7mg、0.134mmol）を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスは合計3回繰り返した）。1，4－ジオキサン（2.0ml）をシリンジにより添加し、続いて水（200.0μl）を添加した。混合物を80℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、HCl（1，4－ジオキサン中4.0N）（1.0ml、4.00mmol）を添加し、続いてMeOH（1.0ml）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量60mL／分）を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。C₂₅H₂₄N₉（M+H）⁺：m/zに対するLCMS計算値＝450.2；実測値450.2。¹H NMR（TFA塩，600MHz，DMSO）δ 9.22（d，J＝4.9Hz，1H），8.61（d，J＝8.8Hz，1H），8.39（s，1H），8.37（s，1H），8.35（s，1H），8.27（d，J＝8.8Hz，1H），8.14（d，J＝4.9Hz，1H），8.04（s，1H），7.93（d，J＝2.3Hz，1H），7.10（d，J＝2.3Hz，1H），4.59（m，1H），4.01（s，3H），2.66（s，3H），1.49（d，J＝6.7Hz，6H）。

【0501】

実施例46．5－（7－（4－（アゼチジン－1－イルメチル）フェニル）－6－メチルイミダゾ[1，2-b]ピリダジン－3－イル）－2－（1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）－1，8－ナフチリジン

10

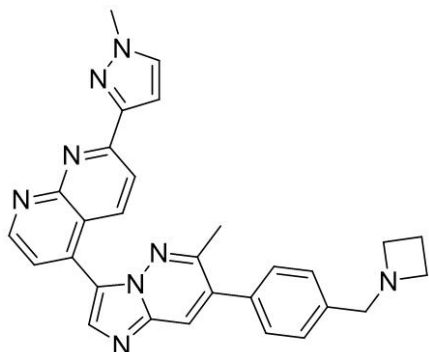
20

30

40

50

【化 1 2 5】



10

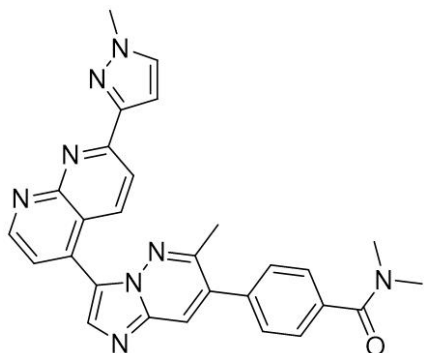
この化合物は、出発物質として1-イソプロピル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールの代わりに1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)アゼチジンを使用して、実施例45に記載の手順に従って調製した。 $C_{29}H_{27}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 487.2; 実測値 487.2。

【0502】

実施例47. N, N-ジメチル-4-(6-メチル-3-(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンズアミド

20

【化 1 2 6】



30

この化合物は、出発物質として1-イソプロピル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, N-ジメチル-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)ベンズアミドを使用して、実施例45に記載の手順に従って調製した。 $C_{28}H_{25}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 489.2; 実測値 489.2。¹H NMR (TFA塩, 500 MHz, DMSO) δ 9.23 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.56 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.09 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.10 (d, $J=2.3$ Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.43 (s, 3H)。

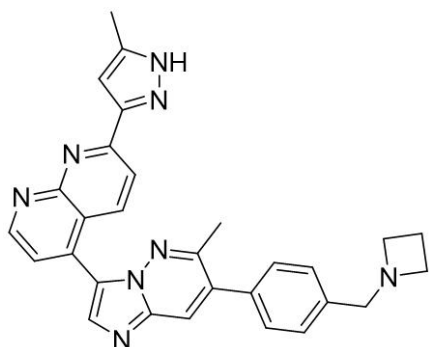
40

【0503】

実施例48. 5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン

50

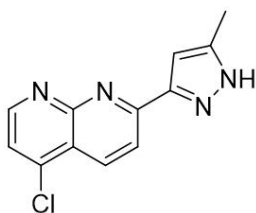
【化 1 2 7】



10

ステップ 1：5-クロロ-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン

【化 1 2 8】



20

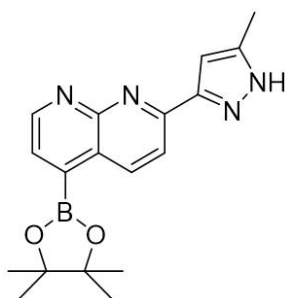
磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン (1549.8 mg、7.79 mmol)、(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) ボロン酸 (989.1 mg、7.85 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1800 mg、1.557 mmol)、及び炭酸セシウム (9077 mg、27.9 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1,4-ジオキサン (50.0 mL) をシリンジにより添加し、続いて水 (10.0 mL) を添加した。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (120 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc、次いで CH₂Cl₂ 中の 5% MeOH) で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た (499.0 mg、26%)。C₁₂H₁₀ClN₄ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 245.1; 実測値 245.1。

30

【0 5 0 4】

ステップ 2：2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-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)-1,8-ナフチリジン

【化 1 2 9】



40

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、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] (506.8 mg、1.996 mmol)、酢酸カリウム (530.3 mg、5.40 mmol)、5-クロロ-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン (

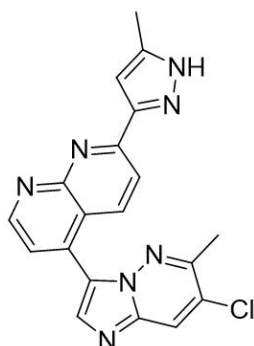
50

390.4 mg、1.596 mmol)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(275 mg、0.337 mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(8.0 ml)をシリンジにより添加した。混合物を105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。 $C_{18}H_{22}BN_4O_2$ (M+H)⁺m/z に対するLCMS計算値=337.2; 実測値337.2。

【0505】

ステップ3: 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン

【化130】



磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン(466.9 mg、1.591 mmol、実施例1のステップ3を参照)、PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂付加物(326 mg、0.399 mmol)、及び炭酸セシウム(1950 mg、5.98 mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(8.0 ml)中の2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサン-2-イル)-1,8-ナフチリジンの溶液(536 mg、1.594 mmol、上のステップ2を参照)をシリンジにより添加し、続いて水(3.0 ml)を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(40 g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の10% MeOH)で精製することで、目的生成物を固体として得た(181.5 mg、30%)。 $C_{19}H_{15}ClN_7$ (M+H)⁺m/z に対するLCMS計算値=376.1; 実測値=376.1。

【0506】

ステップ4: 5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン

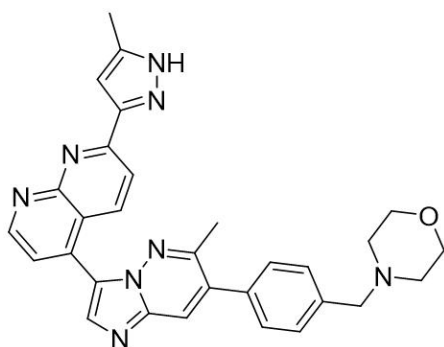
磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン(19.9 mg、0.053 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)アゼチジン(27.5 mg、0.101 mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン-(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(XPhos Pd G2、6.3 mg、8.01 μmol)、及び炭酸セシウム(57.8 mg、0.177 mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(2.0 ml)をシリンジにより添加し、続

いて水（200.0 μl）を添加した。混合物を80℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、HCl（1, 4-ジオキサン中4.0N）（1.0ml、4.00mmol）を添加し、続いてMeOH（1.0ml）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取LCMS（XBridge C18カラム、0.1% TFAを含むアセトニトリル／水のグラジエントで溶離、流量60mL／分）を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{29}H_{27}N_8$ （M+H）⁺：m/zに対するLCMS計算値=487.2；実測値=487.2。

【0507】

実施例49. 4-（4-（6-メチル-3-（7-（5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1, 8-ナフチリジン-4-イル）イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル）ベンジル）モルホリン

【化131】

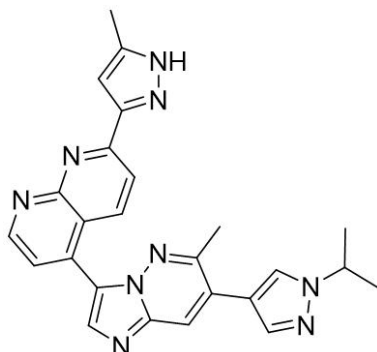


この化合物は、出発物質として1-（4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）アゼチジンの代わりに4-（4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）モルホリンを使用して、実施例48に記載の手順に従って調製した。 $C_{30}H_{29}N_8O$ （M+H）⁺：m/zに対するLC-MS計算値=517.2；実測値=517.1。

【0508】

実施例50. 5-（7-（1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル）-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル）-2-（5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル）-1, 8-ナフチリジン

【化132】



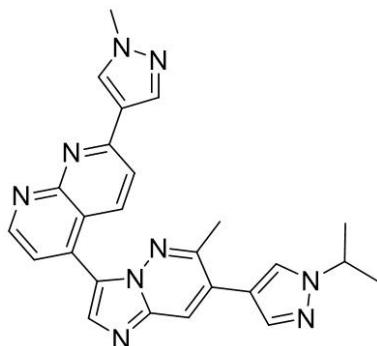
この化合物は、出発物質として1-（4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）アゼチジンの代わりに1-イソプロピル4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-1H-ピラゾールを使用して、実施例48に記載の手順に従って調製した。 $C_{25}H_{24}N_9$ （M+H）⁺：m/zに対するLC-MS計算値=450.2；実測値=450.2。¹H NMR（TFA塩，600 MHz，DMSO）δ 9.22（d，J=5.0 Hz，1H），8.61（d，J=8.7 Hz，1H），8.39（s，1H），8.38（s，1H），8.36（s，1H），8.29（d，J=8.7 Hz，1H）

), 8.15 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 2.66 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.49 (d, $J=6.7$ Hz, 6H)。

【0509】

実施例51. 5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

【化133】

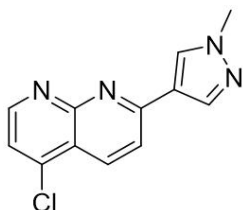


10

ステップ1: 5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

20

【化134】



磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン (506.3 mg、2.54 mmol)、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 (558.9 mg、2.69 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (611 mg、0.529 mmol)、及び炭酸セシウム (2799 mg、8.59 mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン (10.0 ml)をシリンジにより添加し、続いて水 (2.0 ml)を添加した。混合物を80℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の5% MeOH)で精製することで、目的生成物を白色固体として得た (486.5 mg、78%)。C₁₂H₁₀ClN₄ (M+H)⁺m/z に対するLCMS計算値=245.1;実測値=245.1。

30

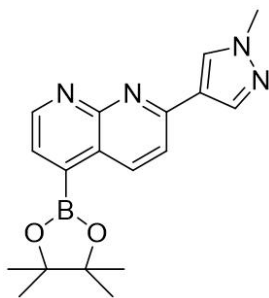
40

【0510】

ステップ2: 2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-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)-1,8-ナフチリジン

50

【化 1 3 5】

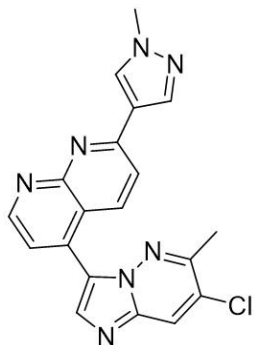


磁気攪拌子を備えたスクリーキャップバイアルに、4, 4, 5, 5, 4', 4', 5', 5'-オクタメチル-[2, 2']ビ[[1, 3, 2]ジオキサボロラニル] (407.2 mg、1.604 mmol)、酢酸カリウム (453.7 mg、4.62 mmol)、5-クロロ-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン (304.2 mg、1.243 mmol)、及びジクロロ[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (214 mg、0.262 mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン(8.0 ml)をシリンジにより添加した。混合物を105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。 $C_{18}H_{22}BN_4O_2 (M+H)^+ m/z$ に対するLCMS計算値=337.2; 実測値=337.2。

【0511】

ステップ3: 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン

【化 1 3 6】



磁気攪拌子を備えたスクリーキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1, 2-b]ピリダジン (322.1 mg、1.097 mmol、実施例1のステップ3を参照)、 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ 付加物 (179 mg、0.220 mmol)、及び炭酸セシウム (1324 mg、4.06 mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1, 4-ジオキサン中(8.0 ml)中の2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラニル)-1, 8-ナフチリジンの溶液 (418 mg、1.243 mmol、上のステップ2を参照)をシリンジにより添加し、続いて水(3.0 ml)を添加した。混合物を80℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル(40 g、 CH_2Cl_2 中0~100%のEtOAc、次いで CH_2Cl_2 中の5%MeOH)で精製することで、目的生成物を固体として得た(267.0 mg、65%)。 $C_{19}H_{15}ClN_7 (M+H)^+ m/z$ に対するLCMS計算値=376.1; 実測値=376.1。

【0512】

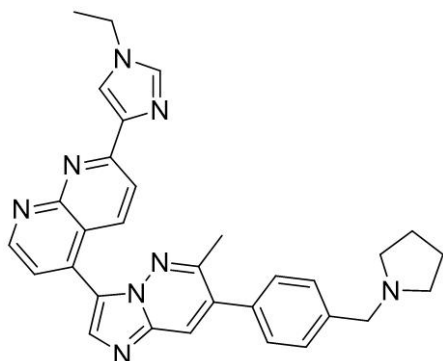
ステップ4：5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン(19.6mg、0.052mmol)、1-イソプロピル-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(26.3mg、0.111mmol)、ジシクロヘキシル(2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル)ホスフィン(2'-アミノビフェニル-2-イル)(クロロ)パラジウム(1:1)(XPhos Pd G2、6.2mg、7.88μmol)、及び炭酸セシウム(54.6mg、0.168mmol)を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した(このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン(2.0mL)をシリンジにより添加し、続いて水(200.0μL)を添加した。混合物を80℃で6時間加熱した。室温まで冷却した後、HCl(1,4-ジオキサン中4.0N)(1.0mL、4.00mmol)を添加し、続いてMeOH(1.0mL)を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取LCMS(XBridge C18カラム、0.1%TFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60mL/分)を使用して精製することで、目的生成物をそのTFA塩として得た。 $C_{25}H_{24}N_9$ (M+H)⁺:m/zに対するLCMS計算値=450.2;実測値=450.2。¹H NMR(TFA塩, 600 MHz, DMSO) δ 9.17(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.64(s, 1H), 8.57(d, J=8.7 Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.35(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.12(d, J=5.0 Hz, 1H), 8.04(オーバーラップ, 2H), 4.59(m, 1H), 3.97(s, 3H), 2.66(s, 3H), 1.49(d, J=6.7 Hz, 6H)。

【0513】

実施例52. 2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

【化137】



ステップ1：5-クロロ-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

10

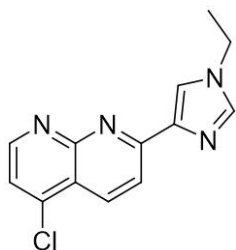
20

30

40

50

【化138】

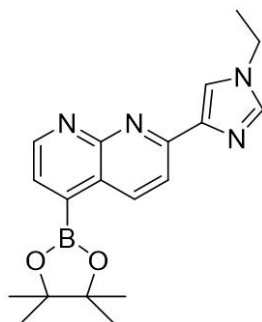


磁気攪拌子を備えたスクリュキャップバイアルに、2,5-ジクロロ-1,8-ナフチリジン (956.8 mg、4.81 mmol)、1-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-イミダゾール (1048 mg、4.72 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (1117 mg、0.966 mmol)、及び炭酸セシウム (4788 mg、14.70 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン (20.0 ml) をシリンジにより添加し、続いて水 (3.0 ml) を添加した。混合物を70℃で6時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の15% MeOH) で精製することで、目的生成物を黄色固体として得た (394.2 mg、32%)。C₁₃H₁₂ClN₄ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=259.1; 実測値=259.1。

【0514】

ステップ2: 2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-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)-1,8-ナフチリジン

【化139】



磁気攪拌子を備えたスクリュキャップバイアルに、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] (515.0 mg、2.028 mmol)、酢酸カリウム (496.8 mg、5.06 mmol)、5-クロロ-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン (394.2 mg、1.524 mmol)、及びジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィン)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物 (258 mg、0.315 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計3回繰り返した)。1,4-ジオキサン (12.0 ml) をシリンジにより添加した。混合物を105℃で16時間攪拌した。室温で冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。C₁₉H₂₄BN₄O₂ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値=351.2; 実測値=351.2。

【0515】

ステップ3: 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

10

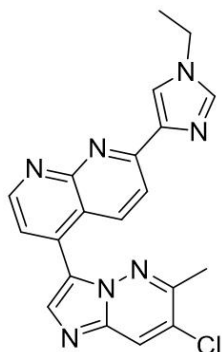
20

30

40

50

【化 1 4 0】



磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (497.4 mg、1.695 mmol、実施例 1 のステップ 3 を参照)、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (253 mg、0.310 mmol)、及び炭酸セシウム (1987 mg、6.10 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (12.0 mL) 中の 2- (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) -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) -1, 8-ナフチリジン (534 mg、1.525 mmol、上のステップ 2 を参照) の溶液をシリンジにより添加し、続いて水 (3.0 mL) を添加した。混合物を 80℃ で 16 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。残留物をシリカゲル (40 g、CH₂Cl₂ 中 0~100% の EtOAc、次いで CH₂Cl₂ 中の 0~15% の MeOH) で精製することで、目的生成物を固体として得た (341.3 mg、57%)。C₂₀H₁₇ClN₇ (M+H)⁺m/z に対する LCMS 計算値 = 390.1; 実測値 = 390.1。

【0516】

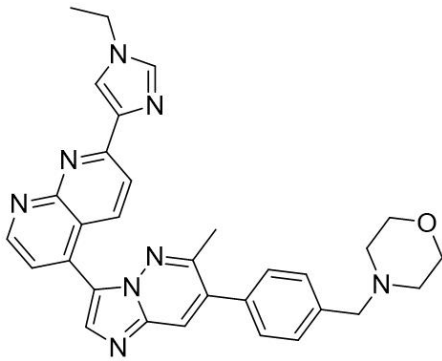
ステップ 4: 2- (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) -5- (6-メチル-7- (4- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -1, 8-ナフチリジン

磁気攪拌子を備えたスクリュウキャップバイアルに、5- (7-クロロ-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) -2- (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1, 8-ナフチリジン (20.0 mg、0.051 mmol)、1- (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) ベンジル) ピロリジン (26.4 mg、0.092 mmol)、ジシクロヘキシル (2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル-2-イル) ホスフィン- (2'-アミノビフェニル-2-イル) (クロロ) パラジウム (1:1) (XPhos Pd G2、9.6 mg、0.012 mmol)、及び炭酸セシウム (64.2 mg、0.197 mmol) を入れた。バイアルをテフロンで覆われたセプタムで密封し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスは合計 3 回繰り返した)。1, 4-ジオキサン (2.0 mL) をシリンジにより添加し、続いて水 (200.0 µL) を添加した。混合物を 80℃ で 6 時間加熱した。室温まで冷却した後、HCl (1, 4-ジオキサン中 4.0 N) (1.0 mL、4.00 mmol) を添加し、続いて MeOH (1.0 mL) を添加した。反応物を室温で 1 時間攪拌し、その後濃縮した。残留物を分取 LCMS (XBridge C18 カラム、0.1% TFA を含む アセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量 60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物をその TFA 塩として得た。C₃₁H₃₁N₈ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 515.3; 実測値 = 515.3。

【0517】

実施例 53. 4- (4- (3- (7- (1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル) -1, 8-ナフチリジン-4-イル) -6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7

ーイル) ベンジル) モルホリン
【化 1 4 1】



10

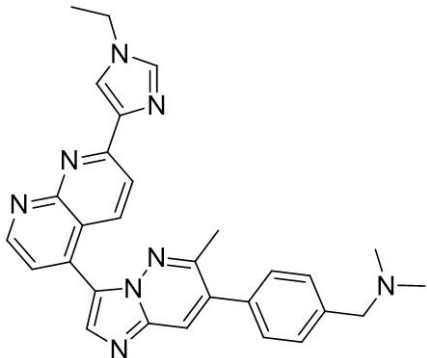
この化合物は、出発物質として1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジンの代わりに4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)モルホリンを使用して、実施例52に記載の手順に従って調製した。 $C_{31}H_{31}N_8O$ ($M+H$) $^+$: m/z に対する LC-MS 計算値 = 531.3; 実測値 = 531.3。

【0518】

実施例54. 1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)-N,N-ジメチルメタンアミン

20

【化 1 4 2】



30

この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりにN,N-ジメチル-1-(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)フェニル)メタンアミンを使用して、実施例52に記載の手順に従って調製した。 $C_{29}H_{29}N_8$ ($M+H$) $^+$: m/z に対する LC-MS 計算値 = 489.3; 実測値 = 489.3。

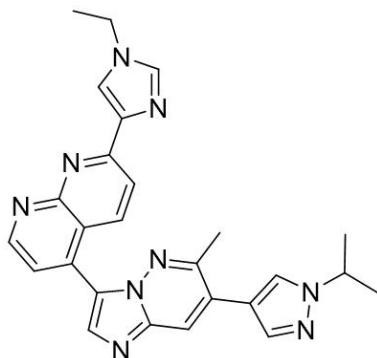
【0519】

実施例55. 2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

40

50

【化 1 4 3】



10

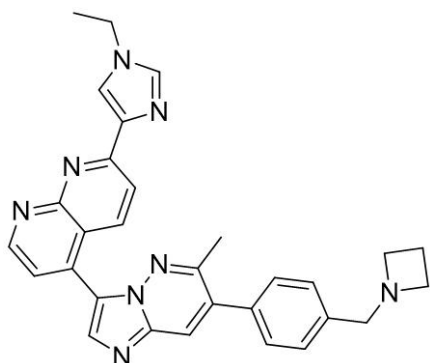
この化合物は、出発物質として1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジンの代わりに1-イソプロピル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾールを使用して、実施例52に記載の手順に従って調製した。 $C_{26}H_{26}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 464.2; 実測値 = 464.2。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO) δ 9.26 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.11 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.27 (q, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.52 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.49 (d, $J=6.8$ Hz, 6H)。

20

【0520】

実施例56. 5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

【化 1 4 4】



30

この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに1-(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)ベンジル)アゼチジンを使用して、実施例52に記載の手順に従って調製した。 $C_{30}H_{29}N_8$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 501.3; 実測値 = 501.2。

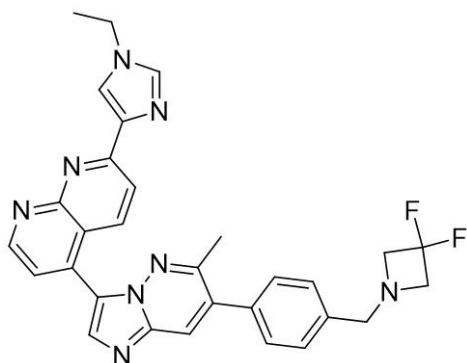
40

【0521】

実施例57. 5-(7-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

50

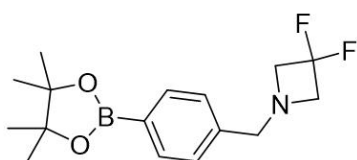
【化 1 4 5】



10

ステップ 1：3,3-ジフルオロ-1-(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)ベンジル)アゼチジン

【化 1 4 6】



2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(102.6 mg、0.345 mmol)と、Cs₂CO₃(453.1 mg、1.391 mmol)と、3,3-ジフルオロアゼチジン(HCl塩、54.2 mg、0.418 mmol)との混合物を、1,4-ジオキサン(2.50 ml)に添加した。混合物を80℃に4時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

20

【0 5 2 2】

ステップ 2：5-(7-(4-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン

この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに3,3-ジフルオロ-1-(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)ベンジル)アゼチジンを使用して、実施例 5 2 に記載の手順に従って調製した。C₃₀H₂₇F₂N₈ (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 537.2; 実測値 = 537.2。¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 4.13 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (t, J = 12.4 Hz, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

30

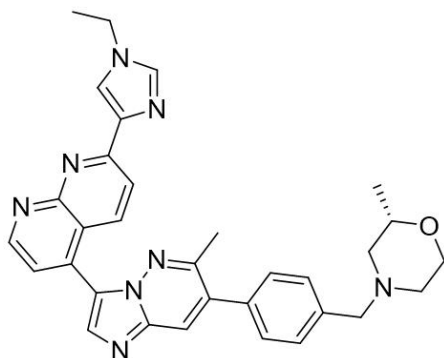
40

【0 5 2 3】

実施例 5 8. (S)-4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-メチルモルホリン

50

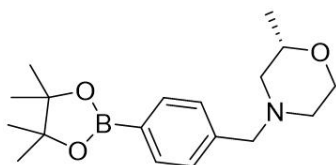
【化 1 4 7】



10

ステップ 1: 3, (S)-2-メチル-4-(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)ベンジル)モルホリン

【化 1 4 8】



2-(4-(ブロモメチル)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 (115.6 mg、0.389 mmol) と、Cs₂CO₃ (406.3 mg、1.247 mmol) と、(S)-2-メチルモルホリン (47.8 mg、0.473 mmol) との混合物に、1,4-ジオキサン (2.50 ml) を添加した。混合物を 80℃ に 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

20

【0 5 2 4】

ステップ 2: (S)-4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-メチルモルホリン

この化合物は、出発物質として 1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに (S)-2-メチル-4-(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)ベンジル)モルホリンを使用して、実施例 52 に記載の手順に従って調製した。C₃₂H₃₃N₈O (M+H)⁺: m/z に対する LC-MS 計算値 = 545.3; 実測値 = 545.2。¹H NMR (500 MHz, DMSO) δ 9.15 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 4.14 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.54 (オーバーラップ, 4H), 2.74 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.07 (m, 1H), 1.78 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.45 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.1 Hz, 3H)。

30

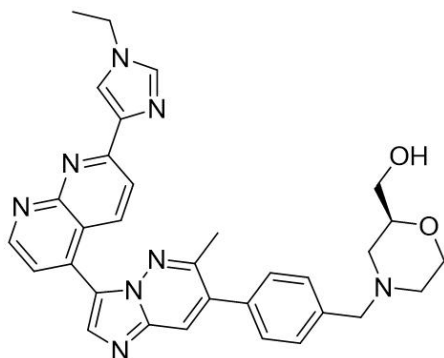
40

【0 5 2 5】

実施例 59. (S)-4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1,2-b] ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン-2-イル)メタノール

50

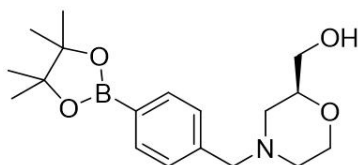
【化 1 4 9】



10

ステップ 1：3，（S）－（4－（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）ベンジル）モルホリン－2－イル）メタノール

【化 1 5 0】



2－（4－（プロモメチル）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（115.6 mg、0.389 mmol）と、Cs₂CO₃（402.5 mg、1.235 mmol）と、（S）－モルホリン－2－イルメタノール（54.8 mg、0.468 mmol）との混合物に、1，4－ジオキサン（2.50 ml）を添加した。混合物を80℃に2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

20

【0 5 2 6】

ステップ 2：（S）－（4－（4－（3－（7－（1－エチル－1H－イミダゾール－4－イル）－1，8－ナフチリジン－4－イル）－6－メチルイミダゾ [1，2－b] ピリダジン－7－イル）ベンジル）モルホリン－2－イル）メタノール

この化合物は、出発物質として1－（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）ベンジル）ピロリジンの代わりに（S）－（4－（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）ベンジル）モルホリン－2－イル）メタノールを使用して、実施例 5 2 に記載の手順に従って調製した。C₃₂H₃₃N₈O₂（M+H）⁺：m/z に対する LC-MS 計算値＝561.3；実測値＝561.3。¹H NMR（500 MHz，DMSO）δ 9.14（d，J＝4.5 Hz，1H），8.40（d，J＝8.8 Hz，1H），8.21（s，1H），8.20（d，J＝8.8 Hz，1H），8.13（d，J＝1.3 Hz，1H），8.11（s，1H），7.89（d，J＝4.5 Hz，1H），7.87（d，J＝1.3 Hz，1H），7.52（d，J＝8.1 Hz，2H），7.46（d，J＝8.2 Hz，2H），4.64（br，1H），4.13（q，J＝7.3 Hz，2H），3.78（m，1H），3.55（オーバーラップ，3H），3.43（オーバーラップ，2H），3.29（m，1H），2.82（d，J＝11.2 Hz，1H），2.67（m，1H），2.39（s，3H），2.11（m，1H），1.84（m，1H），1.45（t，J＝7.3 Hz，3H）。

30

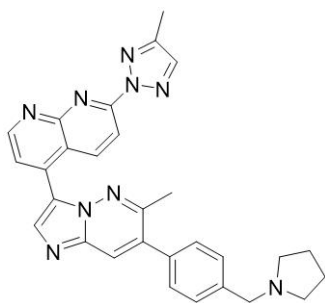
40

【0 5 2 7】

実施例 6 0．2－（4－メチル－2H－1，2，3－トリアゾール－2－イル）－5－（6－メチル－7－（4－（ピロリジン－1－イルメチル）フェニル）イミダゾ [1，2－b] ピリダジン－3－イル）－1，8－ナフチリジン

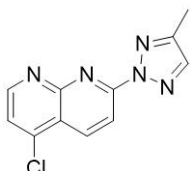
50

【化 1 5 1】



ステップ 1：5-クロロ-2-（4-メチル-2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-1，8-ナフチリジン

【化 1 5 2】

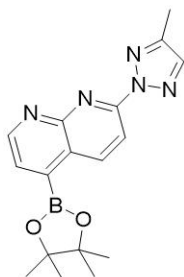


磁気攪拌子を備えた 100 ml の丸底フラスコに、4-メチル-2H-1，2，3-トリアゾール（ENAMEINE、1 g、12.03 mmol）、Cs₂CO₃（7.82 g、24.07 mmol）、及び 5-クロロ-2-（4-メチル-2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-1，8-ナフチリジン（1.61 g、6.55 mmol、収率 54.5%）を入れた。このフラスコに 60 ml のアセトニトリルを添加した。フラスコをゴム製セプタムで密封し、65 ml のアセトニトリルを添加した。混合物を室温で 16 時間攪拌した。得られた溶液を CH₂Cl₂（100 ml）で希釈し、セライトで濾過し、次いで濃縮した。残留物をシリカゲル（50 g、CH₂Cl₂ 中 0～100% の EtOAc）で精製することで、目的生成物を黄色の泡状固体として得た（1.61 g、収率 55%）。C₁₁H₉ClN₅（M+H）⁺m/z に対する LC-MS 計算値 = 246.1；実測値 = 246.1。

【0 5 2 8】

ステップ 2：2-（4-メチル-2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-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）-1，8-ナフチリジン

【化 1 5 3】



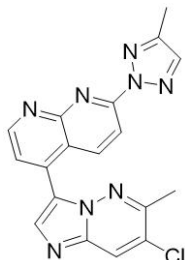
100 ml の丸底フラスコに、5-クロロ-2-（4-メチル-2H-1，2，3-トリアゾール-2-イル）-1，8-ナフチリジン（1.61 g、6.55 mmol）と、酢酸カリウム（1.286 g、13.11 mmol）と、ビス（ピナコラート）ジボロン（2.496 g、9.83 mmol）と、Pd（dppf）Cl₂・DCM（0.532 g、0.655 mmol）との混合物を入れた。フラスコを密閉し、脱気し、窒素を再充填した（このプロセスを合計 3 回繰り返した）。このフラスコに、60 ml の脱気した 1，4-ジオキサンを添加した。混合物を 100℃ に 16 時間加熱した。得られた混合物を

室温まで冷却し、100 mlのDCMで希釈し、次いでセライトを通して濾過した。その後、濾液を濃縮して粗生成物を得た。これは、それ以上精製せずに次のステップで直接使用した。 $C_{17}H_{21}BN_5O_2$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=338.2; 実測値=338.1。

【0529】

ステップ3: 5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン

【化154】



磁気攪拌子を備えた100 mlの丸底フラスコに、2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-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)-1,8-ナフチリジン (1.608 g、4.77 mmol) と、7-クロロ-3-ヨード-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン (実施例1、ステップ3、1 g、3.41 mmol) と、Pd(dppf)Cl₂DCM (0.692 g、0.852 mmol) と、Cs₂CO₃ (3.88 g、11.93 mmol) とを入れた。フラスコを密閉し、脱気し、窒素を再充填した (このプロセスを合計3回繰り返した)。このフラスコに、40 mlの脱気した1,4-ジオキサン及び10 mlの脱気した水を添加した。混合物を80℃に3時間加熱した。得られた混合物を室温まで冷却し、DCMで希釈し、次いでセライトを通して濾過し、その後濃縮した。残留物を、シリカゲル (50 g、CH₂Cl₂中0~100%のEtOAc、次いでCH₂Cl₂中の0~15%のMeOH) で精製することで、目的生成物を褐色固体として得た (0.68 g、53%)。 $C_{18}H_{14}ClN_8$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=377.1; 実測値=377.1。

【0530】

ステップ4: 2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(ピリダジン-1-イルメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

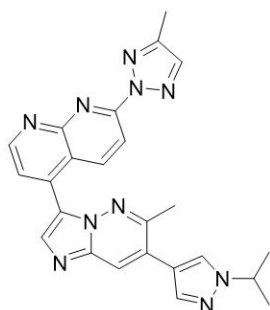
25 mlのフラスコに、5-(7-クロロ-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン (200 mg、0.531 mmol)、1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジン (COMBI-BLOCKS、152 mg、0.531 mmol)、Xphos Pd G2 (84 mg、0.106 mmol)、及びリン酸三カリウム (563 mg、2.65 mmol) を入れた。フラスコをN₂で3回フラッシュした。次いで、4 mlの脱気した1,4-ジオキサン及び1 mlの脱気した水を添加した。得られた混合物を80℃に1時間加熱し、次いで室温まで冷却し、20 mlのDCM及び5 mlのMeOHで希釈した。混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。残留物を分取LCMS (Waters Sunfire C18カラム、0.1%のTFAを含むアセトニトリル/水のグラジエントで溶離、流量60 mL/分) を使用して精製することで、目的生成物を得た。 $C_{29}H_{28}N_9$ (M+H)⁺: m/z に対するLCMS計算値=502.3; 実測値=502.4。¹H NMR (TFA塩, 500 MHz, DMSO-d₆) δ 9.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.41 - 8.26 (

m, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.69 (s, 4H), 4.47 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.55 – 3.32 (m, 2H), 3.17 (dt, J = 13.7, 6.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.08 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.02 – 1.80 (m, 2H)。

【0531】

実施例61. 5 – (7 – (1 – イソプロピル – 1H – ピラゾール – 4 – イル) – 6 – メチルイミダゾ [1, 2 – b] ピリダジン – 3 – イル) – 2 – (4 – メチル – 2H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 2 – イル) – 1, 8 – ナフチリジン

【化155】

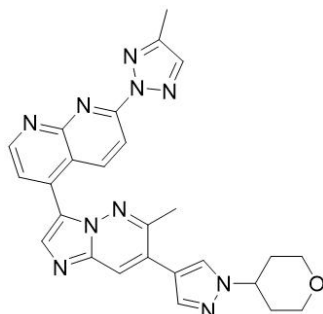


この化合物は、出発物質として1 – (4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) ベンジル) ピロリジンの代わりに1 – イソプロピル 4 – (4, 4, 5, 5 – テトラメチル – 1, 3, 2 – ジオキサボロラン – 2 – イル) – 1H – ピラゾールを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。C₂₄H₂₃N₁₀ (M + H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 451.2; 実測値 = 451.3。¹H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.25 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 8.29 – 8.23 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.06 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 4.58 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.48 (d, J = 6.7 Hz, 6H)。

【0532】

実施例62. 2 – (4 – メチル – 2H – 1, 2, 3 – トリアゾール – 2 – イル) – 5 – (6 – メチル – 7 – (1 – (テトラヒドロ – 2H – ピラン – 4 – イル) – 1H – ピラゾール – 4 – イル) イミダゾ [1, 2 – b] ピリダジン – 3 – イル) – 1, 8 – ナフチリジン

【化156】



この化合物は、出発物質として1 – (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) ベンジル) ピロリジンの代わりに1 – (テトラヒドロ – 2H – ピラン – 4 – イル) – 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 – ピラゾールを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。C₂₆H₂₅N₁₀O (M + H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 493.2; 実測値 = 493.3。¹H NMR (TFA 塩, 500 MHz, DMSO-d₆)

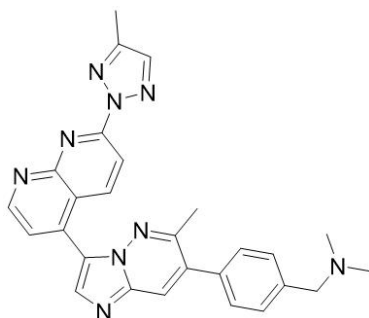
6) δ 9.27 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.72 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.29 (t, $J=4.5$ Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, $J=4.7$ Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.51 (tt, $J=10.5, 5.5$ Hz, 1H), 4.04 – 3.97 (m, 2H), 3.50 (dd, $J=11.0, 3.4$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.09 – 1.99 (m, 4H)。

【0533】

実施例63. N, N-ジメチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)メタンアミン

10

【化157】



20

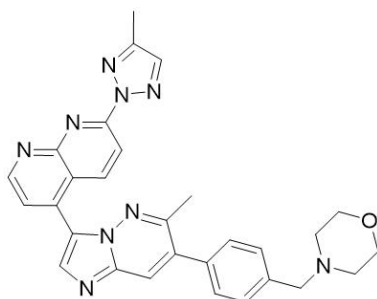
この化合物は、出発物質として1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジンの代わりにN, N-ジメチル-1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンアミンを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。 $C_{27}H_{26}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z に対するLCMS計算値=476.2; 実測値=476.4。

【0534】

実施例64. 4-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン

30

【化158】



40

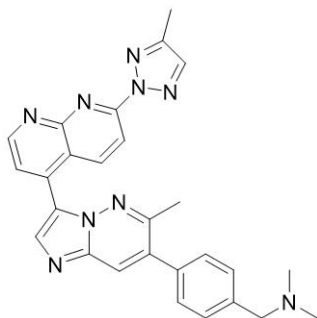
この化合物は、出発物質として1-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジンの代わりに4-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)モルホリンを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。 $C_{29}H_{28}N_9O$ ($M+H$)⁺: m/z に対するLCMS計算値=518.2; 実測値=518.2。

【0535】

実施例65. N, N-ジメチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1, 2, 3-トリアゾール-2-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1, 2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)メタンアミン

50

【化 1 5 9】



10

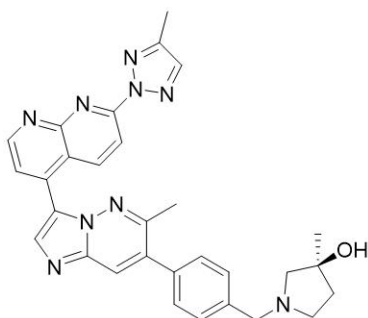
この化合物は、出発物質として1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジンの代わりにN,N-ジメチル-1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタンアミンを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。 $C_{27}H_{26}N_9$ ($M+H$)⁺: m/z に対するLCMS計算値=476.2; 実測値=476.2。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.39 (d, J=5.0 Hz, 2H), 2.81 (d, J=4.4 Hz, 6H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

20

【0536】

実施例66. (S)-3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール

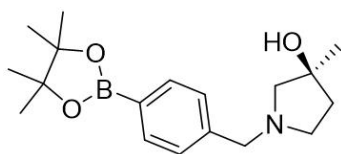
【化 1 6 0】



30

ステップ1: 3, (S)-3-メチル-1-(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)ベンジル)ピロリジン-3-オール

【化 1 6 1】



40

2-(4-(ブROMOMETHYL)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 (115.6 mg、0.389 mmol) と、Cs₂CO₃ (402.5 mg、1.235 mmol) と、(S)-3-メチルピロリジン-3-オール (39.4 mg、0.389 mmol) との混合物に、1,4-ジオキサン (2.50 ml) を添加した。混合物を80℃に2時間加熱した。室温まで冷却した後、混合物を濾過した。濾液はそれ以上精製せずに次のステップで直接使用した。

50

【0537】

ステップ2：(S)-3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール

この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに(S)-3-メチル-1-(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)ベンジル)ピロリジン-3-オールを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。 $C_{30}H_{30}N_9O$ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値=532.3; 実測値=532.4。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.29 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.34-8.28 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.74-7.63 (m, 4H), 4.55-4.47 (m, 2H), 4.39 (dd, J=12.8, 6.7 Hz, 1H), 3.69-3.55 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 2H), 3.22-3.07 (m, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.19-1.84 (m, 2H), 1.37 (s, 3H)。

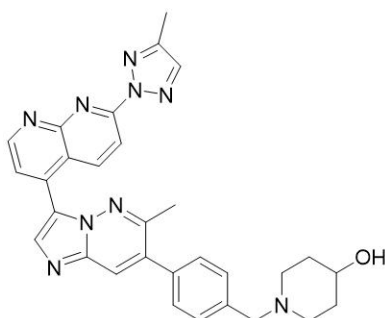
10

【0538】

実施例67. 1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール

20

【化162】



30

この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに1-(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)ベンジル)ピペリジン-4-オールを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。 $C_{30}H_{30}N_9O$ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値=532.3; 実測値=532.3。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.47 (s, 1H), 9.29 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.69 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.35-8.27 (m, 2H), 8.20 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.77-7.69 (m, 3H), 7.66 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.43 (d, J=5.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.97 (brs, 1H), 3.27-3.20 (m, 2H), 3.09-2.94 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.01 (d, J=12.6 Hz, 1H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.62-1.53 (m, 1H)。

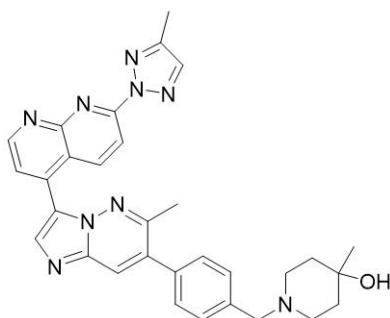
40

【0539】

実施例68. 4-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール

50

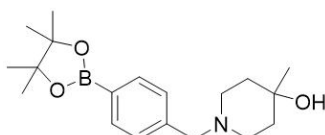
【化 1 6 3】



10

ステップ 1：4-メチル-1-(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)ベンジル)ピペリジン-4-オール

【化 1 6 4】



攪拌子が入っている 40 ml のバイアルに、2-(4-(プロモメチル)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 (500 mg、1.684 mmol)、4-メチルピペリジン-4-オール、HCl (AstaTech、281 mg、1.852 mmol)、及び炭酸セシウム (549 mg、1.684 mmol) を入れた。バイアルをスクリュキャップで密封し、N₂で3回フラッシュした。次いで、8 ml のアセトニトリルを添加した。得られた混合物を 45 °C に 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、20 ml の DCM 及び 5 ml のメタノールを添加した。希釈した溶液をセライトを通して濾過し、濃縮して粗生成物を得た。これを次のステップで直接使用した。C₁₉H₃₁BN₃O₃ (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 332.3; 実測値 = 332.3。

20

【0 5 4 0】

ステップ 2：4-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール

30

この化合物は、出発物質として 1-(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)ベンジル)ピペリジンの代わりに 4-メチル-1-(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)ベンジル)ピペリジン-4-オールを使用して、実施例 60 に記載の手順に従って調製した。C₃₁H₃₂N₉O (M+H)⁺: m/z に対する LCMS 計算値 = 546.3; 実測値 = 546.4。¹H NMR (TFA 塩, 400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.54 (s, 1H), 9.29 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.71 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.28 (m, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 4H), 4.43 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 3.39 - 3.13 (m, 4H), 2.46 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.81 - 1.64 (m, 4H), 1.20 (s, 3H)。

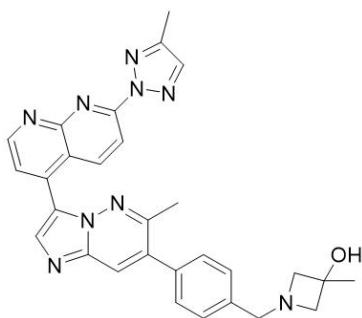
40

【0 5 4 1】

実施例 69：3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ [1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)アゼチジン-3-オール

50

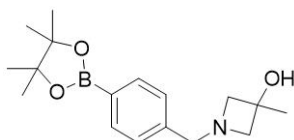
【化 1 6 5】



10

ステップ 1：3-メチル-1-(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)ベンジル)アゼチジン-3-オール

【化 1 6 6】



攪拌子が入っている 40 ml のバイアルに、2-(4-(プロモメチル)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 (500 mg、1.684 mmol)、3-メチルアゼチジン-3-オール・HCl (AstaTech、229 mg、1.852 mmol)、及び炭酸セシウム (549 mg、1.684 mmol) を入れた。バイアルをスクリュキャップで密封し、N₂で3回フラッシュした。その後、8 ml のアセトニトリルを添加した。得られた混合物を 45 °C に 2 時間加熱した。室温まで冷却した後、20 ml の DCM 及び 5 ml のメタノールを添加した。希釈した溶液をセライトを通して濾過し、濃縮することで粗生成物を得た。これを次のステップで直接使用した。C₁₇H₂₇BN₃O₃ (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 304.2 ; 実測値 = 304.3。

20

【0 5 4 2】

ステップ 2：3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)アゼチジン-3-オール

30

この化合物は、出発物質として 1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに 3-メチル-1-(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)ベンジル)アゼチジン-3-オールを使用して、実施例 60 に記載の手順に従って調製した。C₂₉H₂₈N₉O (M+H)⁺ : m/z に対する LCMS 計算値 = 518.2 ; 実測値 = 518.4。

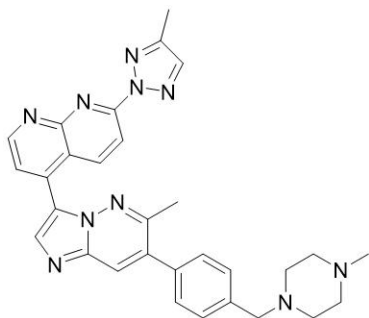
【0 5 4 3】

実施例 70. 2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン

40

50

【化 1 6 7】

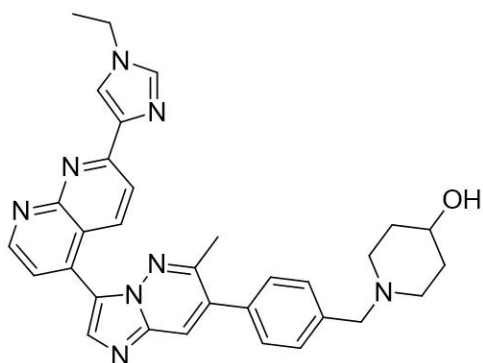


この化合物は、出発物質として1-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピロリジンの代わりに1-メチル-4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピペラジンを使用して、実施例60に記載の手順に従って調製した。 $C_{30}H_{31}N_{10}$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LCMS 計算値=531.3; 実測値=531.1。¹H NMR (TFA塩, 600 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.70 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 8.14 (d, J=5.9 Hz, 2H), 8.07 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 2H), 3.75-3.69 (m, 2H), 3.48-3.38 (m, 2H), 3.11-2.98 (m, 2H), 2.80 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)。

【0544】

実施例71. 1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール

【化 1 6 8】



この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに1-(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)ベンジル)ピペリジン-4-オールを使用して、実施例52に記載の手順に従って調製した。 $C_{32}H_{33}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z に対する LCMS 計算値=545.3; 実測値=545.3。

【0545】

実施例72. 1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-オール

10

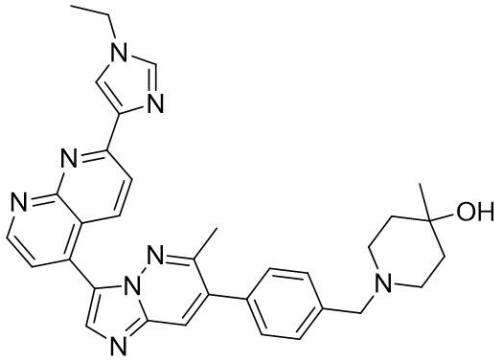
20

30

40

50

【化 1 6 9】



10

この化合物は、出発物質として1-(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)ベンジル)ピロリジンの代わりに4-メチル-1-(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)ベンジル)ピペリジン-4-オールを使用して、実施例52に記載の手順に従って調製した。 $C_{33}H_{35}N_8O$ ($M+H$)⁺: m/z に対するLC-MS計算値=559.3; 実測値=559.3。

【0546】

実施例A. ALK2 HTRFアッセイ

ALK2 (aa 147-end) はBPS biosciencesから入手した。酵素アッセイは、最終容積8 μ Lの白い384ウェルのポリスチレンプレートで行った。阻害剤をDMSOで段階希釈し、他の反応成分を添加する前にプレートウェルに添加した。アッセイは、50 nMのLANCER Ultra ULIGHT (商標) -DNAトポイソメラーゼ2- α ペプチド (Perkin Elmer TRF0130) と3 μ MのATPと含むアッセイ緩衝液 (50 mMのHEPES、pH 7.0、10%のグリセロール、0.01%のBrij 50、10 mMのMgCl₂、1 mMのEGTA、5 mMのDTT、及び0.01%のBSA) 中で25°Cで行った。アッセイにおけるDMSOの最終濃度は1%であり、ALK2についての酵素濃度は0.5 nMであった。ALK2についての反応を2時間進行させた後、1.5 nMのLANCER Ultra Europium-抗ホスホ-DNAトポイソメラーゼ2- α (Thr1342) 抗体 (Perkin Elmer TRF0218) と共に最終濃度20 mMのEDTAを添加して、反応を停止した。反応物を25°Cで1時間インキュベートし、PHERAstar FSプレートリーダー (BMG Labtech) で読み取った。IC₅₀の決定は、IDBS XL Fit及びGraphPad Prism 5.0ソフトウェアを使用して、阻害剤濃度の対数に対してパーセントコントロール活性をフィッティングすることによって行った。

20

30

【0547】

実施例で例示される本開示の化合物は、以下の範囲のIC₅₀値を示した: += IC₅₀ ≤ 1 nM; ++ = 1 nM < IC₅₀ ≤ 5 nM; +++ = 5 nM < IC₅₀ ≤ 100 nM、++++ = IC₅₀ > 100 nM。

40

【表 1 - 1】

表 1

実施例#	ALK2 IC ₅₀ (nM)
1	+
2	+
3	+++
4	+++
5	+++
6	+
7	+
8	++
9	+
10	++
11	+
12	+++
13	+++
14	++
15	++
16	++
17	++++
18	++
19	++
20	++
21	+++
22	+
23	+++
24	+++
25	++
26	+++
27	+
28	+++
29	+
30	+++
31	++++
32	+++

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

33	+++
34	+++
35	++
36	+
37	+
38	+
39	++
40	+
41	++
42	++
43	++
44	++
45	++
46	+++
47	++
48	+
49	+
50	+
51	++
52	+
53	++
54	+
55	++
56	++
57	++
58	+
59	++
60	++
61	++
62	+
63	++
64	++

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

65	++
66	+
67	+
68	+
69	++
70	++
71	++
72	+

10

【0548】

実施例 B. ALK2 細胞アッセイ

HeLa 細胞は 10% FBS を含む MEM 培地で培養する。組換えヒト BMP-7 は R & D Systems (cat # 354-BP) から入手し、ホスホ SMAD1 (S463/S465) HTRF キットは Cisbio (63ADK062PEH) から購入する。HeLa 細胞を 1 ウェルあたり 50,000 細胞で 96 ウェルの平底プレートにプレATINGし、一晚インキュベートする。翌日、培地を取り除き、50 μ l の新鮮な完全培地を加える。5 μ l の化合物を細胞に添加し（最高で 3 μ M の最終濃度）、37°C で 60 分間インキュベートする。200 ng/ml の BMP-7 を添加し、37°C で 30 分間インキュベートする。インキュベーション後、培地を除去し、2 $\times$ PBS で洗浄し、Phospho SMAD1 (S463/S465) を測定するための Cisbio HTRF キットの指示に従って HTRF キットで処理する。最後に、ドナーとアクセプターの両方を 384 ウェルプレートに加え、室温で一晩インキュベートし、翌日、HTRF シグナルを Pherastar により測定する。

20

【0549】

本明細書に記載の事項に加えての本開示の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかであろう。このような変更は、添付の特許請求の範囲内に含まれることも意図されている。本出願で引用された全ての特許、特許出願、及び刊行物を含むがこれらに限定されないそれぞれの参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

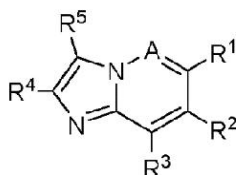
30

本願は下記の態様も包含する。

【態様 1】

式 I の化合物：

【化 170】



I

40

またはその薬学的に許容される塩

(式中：

R¹ は、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、CN、C(O)R^b、C(O)NR^cR^d、C(O)OR^a、C(=NR^e)R^b、C(=NOR^a)R^b、及び C(=NR^e)NR^cR^d 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、R¹⁰ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

50

R^2 は $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；前記5～10員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；前記5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールは、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^2 上の2つの隣接する R^{20} 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環は、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a7} 、及び $NR^{c7}R^{d7}$ から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^4 は、H、D、ハロ、CN、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a8} 、及び $NR^{c8}R^{d8}$ から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルは、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^5 は、 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；前記5～10員ヘテロアリールは、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記N及びSは任意選択的に酸化されていてもよく；前記5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_6 \sim 10$ アリール及び5～10員ヘテロアリールは、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環は、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_3 \sim 7$ シクロアルキル環は、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AはNまたは CR^A であり；

R^A 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^{a12} 、 SR^{a12} 、 $C(O)R^{b12}$ 、 $C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $C(O)OR^{a12}$ 、 $OC(O)R^{b12}$ 、 $OC(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}C(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}C(O)OR^{a12}$ 、 $NR^{c12}C(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $NR^{c12}S(O)R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2R^{b12}$ 、 $NR^{c12}S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)R^{b12}$ 、 $S(O)NR^{c12}R^{d12}$ 、 $S(O)_2R^{b12}$ 、及び $S(O)_2NR^{c12}R^{d12}$ 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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{10} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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

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、5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^a ¹、 SR^a ¹、 $C(O)R^b$ ¹、 $C(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 $C(O)OR^a$ ¹、 $OC(O)R^b$ ¹、 $OC(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ $C(O)R^b$ ¹、 NR^c ¹ $C(O)OR^a$ ¹、 NR^c ¹ $C(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 $C(=NR^e$ ¹) R^b ¹、 $C(=NOR^a$ ¹) R^b ¹、 $C(=NR^e$ ¹) NR^c ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ $C(=NR^e$ ¹) NR^c ¹ R^d ¹、 NR^c ¹ $S(O)R^b$ ¹、 NR^c ¹ $S(O)_2R^b$ ¹、 NR^c ¹ $S(O)_2NR^c$ ¹ R^d ¹、 $S(O)R^b$ ¹、 $S(O)NR^c$ ¹ R^d ¹、 $S(O)_2R^b$ ¹、及び $S(O)_2NR^c$ ¹ R^d ¹から独立に選択され；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、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは2つの R^{10} 置換基は、それらが結合している炭素原子と共に、スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環またはスピロ $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環を形成しており；各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環は、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、または3個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；スピロ4～7員ヘテロシクロアルキル環及びスピロ $C_3 \sim 6$ シクロアルキル環は、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

各 R^{11} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^a ³、 SR^a ³、 $C(O)R^b$ ³、 $C(O)NR^c$ ³ R^d ³、 $C(O)OR^a$ ³、 NR^c ³ R^d ³、 NR^c ³ $C(O)R^b$ ³、 NR^c ³ $C(O)OR^a$ ³、 NR^c ³ $S(O)R^b$ ³、 NR^c ³ $S(O)_2R^b$ ³、 NR^c ³ $S(O)_2NR^c$ ³ R^d ³、 $S(O)R^b$ ³、 $S(O)NR^c$ ³ R^d ³、 $S(O)_2R^b$ ³、及び $S(O)_2NR^c$ ³ R^d ³から独立に選択され；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、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

各 R^{12} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_6 \sim 10$ アリール、5～10員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7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^a ⁵、 SR^a ⁵、 $C(O)R^b$ ⁵、 $C(O)NR^c$ ⁵ R^d ⁵、 $C(O)OR^a$ ⁵、 NR^c ⁵ R^d ⁵、 NR^c ⁵ $C(O)R^b$ ⁵、 NR^c ⁵ $C(O)OR^a$ ⁵、 NR^c ⁵ $S(O)R^b$ ⁵、 NR^c ⁵ $S(O)_2R^b$ ⁵、 NR^c ⁵ $S(O)_2NR^c$ ⁵ R^d ⁵、 $S(O)R^b$ ⁵、 $S(O)NR^c$ ⁵ R^d ⁵、 $S(O)_2R^b$ ⁵、及び $S(O)_2NR^c$ ⁵ R^d ⁵から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7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

40

50

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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $OC(O)R^{b2}$ 、 $OC(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(=NR^{e2})R^{b2}$ 、 $C(=NOR^{a2})R^{b2}$ 、 $C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}C(=NR^{e2})NR^{c2}R^{d2}$ 、 $NR^{c2}S(O)R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2R^{b2}$ 、 $NR^{c2}S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)R^{b2}$ 、 $S(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子は、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{a4} 、 SR^{a4} 、 $C(O)R^{b4}$ 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}R^{d4}$ 、 $NR^{c4}C(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}C(O)OR^{a4}$ 、 $NR^{c4}S(O)R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2R^{b4}$ 、 $NR^{c4}S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)R^{b4}$ 、 $S(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、 $S(O)_2R^{b4}$ 、及び $S(O)_2NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；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、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、 SR^{a6} 、 $C(O)R^{b6}$ 、 $C(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}R^{d6}$ 、 $NR^{c6}C(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}C(O)OR^{a6}$ 、 $NR^{c6}S(O)R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2R^{b6}$ 、 $NR^{c6}S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)R^{b6}$ 、 $S(O)NR^{c6}R^{d6}$ 、 $S(O)_2R^{b6}$ 、及び $S(O)_2NR^{c6}R^{d6}$ から独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基

でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{a9} 、 SR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $OC(O)R^{b9}$ 、 $OC(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(=NR^{e9})R^{b9}$ 、 $C(=NOR^{a9})R^{b9}$ 、 $C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}C(=NR^{e9})NR^{c9}R^{d9}$ 、 $NR^{c9}S(O)R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2R^{b9}$ 、 $NR^{c9}S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)R^{b9}$ 、 $S(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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^{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 $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；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、 R^{52} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{52} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、 SR^{a11} 、 $C(O)R^{b11}$ 、 $C(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}R^{d11}$ 、 $NR^{c11}C(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}C(O)OR^{a11}$ 、 $NR^{c11}S(O)R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2R^{b11}$ 、 $NR^{c11}S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)R^{b11}$ 、 $S(O)NR^{c11}R^{d11}$ 、 $S(O)_2R^{b11}$ 、及び $S(O)_2NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択され；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、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、 $4 \sim 7$ 員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び $5 \sim 6$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^g から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d は、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

10

20

30

40

50

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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^b は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^e は、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独立に選択され；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} は、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、 $5 \sim 10$ 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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c1} と R^{d1} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4 \sim 10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b1} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び $5 \sim 10$ 員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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

10

20

30

40

50

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、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e1} は、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独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} は、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b2} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e2} は、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独立に選択され；

各 R^{a3} 、 R^{c3} 、及び R^{d3} は、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c3} と R^{d3} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{12} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換

10

20

30

40

50

されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b3} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{12} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} は、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、 $C_3 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

20

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c4} と R^{d4} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{22} から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b4} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

30

各 R^{a5} 、 R^{c5} 、及び R^{d5} は、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c5} と R^{d5} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

40

各 R^{b5} は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} は、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c6} と R^{d6} が、それらが結合しているN原

50

子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b6} は、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{2\sim6}$ アルケニル、 $C_{2\sim6}$ アルキニル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a7} 、 R^{c7} 、及び R^{d7} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a8} 、 R^{c8} 、及び R^{d8} は、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 $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} は、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、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- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} は、 $C_{1\sim6}$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{e9} は、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独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} は、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、 $C_{3\sim6}$ 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、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンから独立に選択され；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

10

20

30

40

50

、5～6員ヘテロアリール、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 $R^{5,2}$ から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の $R^{c,1,0}$ と $R^{d,1,0}$ が、それらが結合しているN原子と共に、 $R^{5,2}$ から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 $R^{b,1,0}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、4～7員ヘテロシクロアルキル、 $C_3 \sim 6$ シクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、4～7員ヘテロシクロアルキル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、フェニル- $C_1 \sim 3$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンは、 $R^{5,2}$ から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 $R^{a,1,1}$ 、 $R^{c,1,1}$ 、及び $R^{d,1,1}$ は、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 $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の $R^{c,1,1}$ と $R^{d,1,1}$ が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、または3個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 $R^{b,1,1}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、及び $C_1 \sim 6$ ハロアルキルから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 $R^{a,1,2}$ 、 $R^{c,1,2}$ 、及び $R^{d,1,2}$ は、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、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- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の $R^{c,1,2}$ と $R^{d,1,2}$ が、それらが結合しているN原子と共に、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 $R^{b,1,2}$ は、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、及び5～10員ヘテロアリール- $C_1 \sim 3$ アルキレンから独立に選択され；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

20

30

40

50

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、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^g は、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独立に選択される)。

[態様2]

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ アルケニル、 $C_2 \sim 6$ アルキニル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、CN、 $C(O)R^b$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、及び $C(O)OR^a$ 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 $C_2 \sim 6$ アルキニルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1に記載の化合物。

[態様3]

R^1 が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1に記載の化合物。

[態様4]

R^1 が、メチル、メトキシカルボニル、カルバモイル、シアノ、ヒドロキシメチル、メトキシメチル、 $N-(4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)$ カルバモイル、及び4-エトキシカルボニル-ピペラジン-1-イルカルボニルから選択される、態様1に記載の化合物。

[態様5]

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_2 \sim 6$ 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、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ 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、 $C_3 \sim 10$ 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員ヘテロアリールが、 R^{11} から独立に選択される1個または2個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～3のいずれか1つに記載の化合物。

[態様6]

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から選択され；前記 $C_1 \sim 6$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～3のいずれか1つに記載の化合物。

[態様7]

各 R^{10} が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から選択され；前記 C_1

10

20

30

40

50

～6 アルキルが、 R^{11} から独立に選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 8〕

各 R^{10} が、メチル、OH、メトキシ、及びエトキシカルボニルから選択される、態様 1～3 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 9〕

R^2 が、5～6 員ヘテロアリールであり；前記 5～6 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5～6 員ヘテロアリールの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 5～6 員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 10〕

R^2 が、フェニル及びピラゾリルから選択され；前記フェニル及びピラゾリルが、 R^{20} から独立に選択される 1 個または 2 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 11〕

R^2 が、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいフェニルである、態様 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 12〕

R^2 が、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよいピラゾールである、態様 1～8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 13〕

各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、OR^{a2}、C(O)R^{b2}、C(O)NR^{c2}R^{d2}、C(O)OR^{a2}、NR^{c2}R^{d2}、S(O)₂R^{b2}、及び S(O)₂NR^{c2}R^{d2} から独立に選択され；前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6 員ヘテロアリール、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、及び 5～6 員ヘテロアリール- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様 1～12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 14〕

各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、NR^{c2}R^{d2}、及び C(O)NR^{c2}R^{d2} から独立に選択され、前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様 1～12 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 15〕

各 R^{21} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6

10

20

30

40

50

員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a 4}、C(O)NR^{c 4}R^{d 4}、及びNR^{c 4}R^{d 4}から独立に選択され；前記C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルが、R^{2 2}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～14のいずれか1つに記載の化合物。

[態様16]

各R^{2 1}が、C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、OR^{a 4}、及びNR^{c 4}R^{d 4}から独立に選択され；前記C₁～6アルキル、C₃～6シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルが、R^{2 2}から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～14のいずれか1つに記載の化合物。

10

[態様17]

各R^{2 2}が、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、ハロ、D、CN、OR^{a 6}、及びNR^{c 6}R^{d 6}から独立に選択され；前記C₁～6アルキルが、R^gから独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～16のいずれか1つに記載の化合物。

[態様18]

各R^{2 2}が、C₁～6アルキル、ハロ、及びOR^{a 6}から独立に選択され；前記C₁～6アルキルが、R^gから独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～16のいずれか1つに記載の化合物。

20

[態様19]

R^{2 2}がOH、F、またはメチルである、態様1～16のいずれか1つに記載の化合物。

[態様20]

R^{2 1}が、メチル、F、OH、ジメチルアミノ、ヒドロキシエチル、ピペラジニル、ピペリジニル、メチルピロリジニル、アゼチジニル、モルホリノ(morpholino)、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル、4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル、3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル、2-メチルモルホリノ、2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ、3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル、及びピロリジン-1-イルから選択される、態様1～14のいずれか1つに記載の化合物。

30

[態様21]

R^{2 0}が、フルオロ、ピペラジン-1-イル、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イルカルボニル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-メチルピロリジン-1-イル)メチル、ピペリジン-4-イル、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル、4-ヒドロキシシクロヘキシル、ピペリジン-4-イルメチル、(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)メチル、(4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル)メチル、(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル、(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル、アゼチジン-1-イルメチル、(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル、メチル、エチル、イソプロピル、ジメチルカルバモイル、モルホリノメチル、(2-メチルモルホリノ)メチル、(2-(ヒドロキシメチル)モルホリノ)メチル、ピロリジン-1-イルメチル、(3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル)メチル、及び(ジメチルアミノ)メチルから選択される、態様1～12のいずれか1つに記載の化合物。

40

[態様22]

R²が、4-(ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチル-2-オキソピペラジン-1-イル)フェニル、3-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル、4-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、4-(ピペラジン-1-イルカルボニル)フェニル、3-フルオロ-4-((2-メチルピロリジン-1-イル)メチル)フェニル、

50

1- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イルメチル) -1H-ピラゾール-4-イル、(ピペリジン-4-イル) -1H-ピラゾール-4-イル、1- (4-ヒドロキシシクロヘキシル) -1H-ピラゾール-4-イル、4- (アゼチジン-1-イルメチル) フェニル、1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル、4- (ジメチルカルバモイル) フェニル、4- (ピロリジン-1-イルメチル) フェニル、4- (ホルホルノメチル) フェニル、4- ((3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル、4- ((2-メチルホルホルノ) メチル) フェニル、4- ((2- (ヒドロキシメチル) ホルホルノ) メチル) フェニル、4- ((3-ヒドロキシ-3-メチルピロリジン-1-イル) メチル) フェニル、4- ((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メチル) フェニル、4- ((4-ヒドロキシ-4-メチルピペリジン-1-イル) メチル) フェニル、4- ((3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル、4- ((4-メチルピペラジン-1-イル) メチル) フェニル、4- ((4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) メチル) フェニル、及び4- ((ジメチルアミノ) メチル) フェニルから選択される、態様1~8のいずれか1つに記載の化合物。

10

[態様23]

R^3 がHである、態様1~22のいずれか1つに記載の化合物。

[態様24]

R^4 がHである、態様1~22のいずれか1つに記載の化合物。

[態様25]

R^5 が、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $C_{6\sim 10}$ アリールである、態様1~24のいずれか1つに記載の化合物。

20

[態様26]

R^5 が5~10員ヘテロアリールであり；前記5~10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；前記N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；前記5~10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記5~10員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1~24のいずれか1つに記載の化合物。

30

[態様27]

R^5 が、キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルから選択され、前記キノリニル、ナフチリジニル、ピリジニル、及びフェニルが、 R^{50} から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1~24のいずれか1つに記載の化合物。

[態様28]

各 R^{50} が、 $C_{1\sim 6}$ 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、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、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 $NR^{c9}R^{d9}$ 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim 6}$ 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員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；前記4~10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成していてもよい、態様1~27のいずれか1つに記載の化合物。

40

[態様29]

各 R^{50} が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、5~10員ヘテロアリール、ハロ、CN、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、及び $NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、4~10員ヘテロシクロアルキル、及び5~10

50

員ヘテロアリールが、 $R^{5.1}$ から独立に選択される1、2、または3個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；前記4～10員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が任意選択的に酸化されてカルボニル基を形成していてもよい、態様1～27のいずれか1つに記載の化合物。

〔態様30〕

各 $R^{5.0}$ が、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ピリジニル、モルホリノ、モルホリノメチル、ピラゾリル、6-オキサスピロ〔3.4〕オクタニル、ピリジニルアミノ、ベンジル、ピペラジニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヘキサヒドロピロロ〔1,2-a〕ピラジニル、2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びピラジニルから独立に選択され、前記メチルカルバモイル、ピリジニル、モルホリノ、モルホリノメチル、ピラゾリル、6-オキサスピロ〔3.4〕オクタニル、ピリジニルアミノ、ベンジル、ピペラジニル、ピペラジーン-1-イルカルボニル、ピリミジニル、ピラジニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、ヘキサヒドロピロロ〔1,2-a〕ピラジニル、2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、トリアゾリル、イミダゾリル、及びピラジニルが、 $R^{5.1}$ から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；または

2つの隣接する $R^{5.0}$ 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；前記縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環が、 $R^{5.1}$ から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；

態様1～27のいずれか1つに記載の化合物。

〔態様31〕

R^5 が少なくとも2つの隣接する $R^{5.0}$ 置換基で置換されており、前記2つの隣接する $R^{5.0}$ 置換基は、それらが結合している原子と共に、縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；前記縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した5員もしくは6員のヘテロシクロアルキル環が、 $R^{5.1}$ から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；

態様1～27のいずれか1つに記載の化合物。

〔態様32〕

各 $R^{5.1}$ が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、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、ハロ、D、CN、OR^{a10}、C(O)R^{b10}、C(O)NR^{c10}R^{d10}、C(O)OR^{a10}、NR^{c10}R^{d10}、S(O)₂R^{b10}、及びS(O)₂NR^{c10}R^{d10}から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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員ヘテロアリールが、 $R^{5.2}$ から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様1～31のいずれか1つに記載の化合物。

〔態様33〕

各 $R^{5.1}$ が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、 $C_{6\sim10}$ アリール、OR^{a10}、及びC(O)R^{b10}から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10

10

20

30

40

50

員ヘテロシクロアルキル、及び $C_6 \sim 10$ アリールが、 $R^{5.2}$ から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい、態様 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 34〕

各 $R^{5.2}$ が、 $C_1 \sim 6$ アルキル、 $C_1 \sim 6$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 $OR^{a.1.1}$ 、及び $NR^{c.1.1}R^{d.1.1}$ から独立に選択される、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 35〕

各 $R^{5.2}$ が、ハロ及び $OR^{a.1.1}$ から独立に選択される、態様 1～33 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 36〕

各 $R^{5.1}$ が、メチル、OH、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、アセチル、4-モルホリノ、4-メチルピペラジン-1-イル、ピリジン-3-イル、3,5-ジフルオロフェニル、及びピリジン-4-イルカルボニルから選択される、態様 1～31 のいずれか 1 つに記載の化合物。

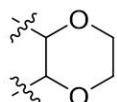
〔態様 37〕

$R^{5.0}$ が、フルオロ、ヒドロキシエチル、シアノ、カルバモイル、メチルカルバモイル、ピリジン-4-イル、3-ヒドロキシメチルピリジン-4-イル、4-モルホリノ、4-モルホリノメチル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、6-オキサスピロ〔3.4〕オクタン-2-イル、ピリジン-3-イルアミノ、(3,5-ジフルオロフェニル)(ヒドロキシル)メチル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル、(2-ヒドロキシエチル)カルバモイル、6-オキソヘキサヒドロピロロ〔1,2-a〕ピラジン-2(1H)-イル、5-アセチル-2,5-ジアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタン-2-イル、ピリジン-2-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル、1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル、1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル、1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル、及び 4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イルから独立に選択される、態様 1～27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 38〕

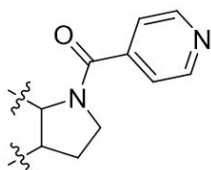
R^5 が少なくとも 2 つの隣接する $R^{5.0}$ 置換基で置換されており、前記 2 つの隣接する $R^{5.0}$ 置換基が、それらが結合している原子と共に、

〔化 171〕



；及び

〔化 172〕



から選択される縮合したヘテロシクロアルキル環を形成している、態様 1～27 のいずれか 1 つに記載の化合物。

〔態様 39〕

R^5 が、1,8-ナフチリジン-4-イル、キノリン-4-イル、7-(ヒドロキシメチル)キノリン-4-イル、7-(ピリジン-4-イル)キノリン-4-イル、7-(2

- (ヒドロキシメチル) ピリジン-4-イル) キノリン-4-イル、7-モルホリノキノ
 リン-4-イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) キノリン-4-イル、
 7-(6-オキサ-2-アザスピロ[3.4]オクタン-2-イル) キノリン-4-イル、
 7-(メチルカルバモイル) キノリン-4-イル、7-(ピリジン-3-イルアミノ)
 キノリン-4-イル、7-(3,5-ジフルオロフェニル) (ヒドロキシ) メチル)
 キノリン-4-イル、7-(4-アセチルピペラジン-1-イル) キノリン-4-イル、
 7-(4-メチルピペラジン-1-イルカルボニル) キノリン-4-イル、7-(モルホ
 リノメチル) キノリン-4-イル、7-(2-ヒドロキシエチル) カルバモイル) キノ
 リン-4-イル、7-シアノキノリン-4-イル、7-(6-オキソヘキサヒドロピロロ
 [1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル) キノリン-4-イル、7-(5-アセチル
 -2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル) キノリン-4-イル、8-
 シアノキノリン-5-イル、2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]
 ピリジン-8-イル、1-イソニコチノイル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-
 b]ピリジン-4-イル、4-カルバモイル-3-フルオロフェニル、7-(ピリジン
 -2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル、7-(ピリミジン-2-イル)-1,
 8-ナフチリジン-4-イル、7-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-
 イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン-4-
 イル、7-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1,8-ナフチリジン-4-
 イル、7-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-
 イル、7-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-
 4-イル、7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン
 -4-イル、及び7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,
 8-ナフチリジン-4-イルから選択される、態様1~24のいずれか1つに記載の化
 合物。

10

20

[態様40]

AがNである、態様1~39のいずれか1つに記載の化合物。

[態様41]

AがC^{R^A}であり、R^Aが、H、D、及びC₁~6アルキルから選択される、態様1~39のいずれか1つに記載の化合物。

[態様42]

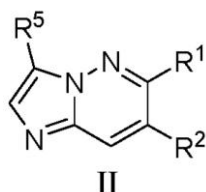
AがCHである、態様1~39のいずれか1つに記載の化合物。

30

[態様43]

前記化合物が式IIの化合物：

【化173】



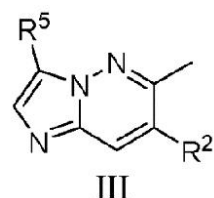
40

またはその薬学的に許容される塩である、態様1に記載の化合物。

[態様44]

前記化合物が式IIIの化合物：

【化174】



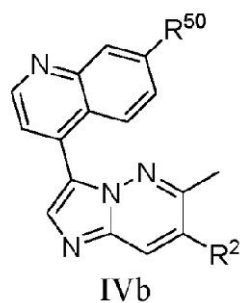
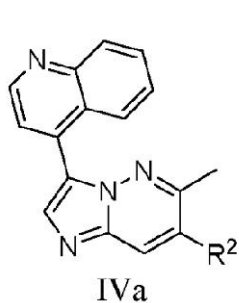
50

またはその薬学的に許容される塩である、態様 1 に記載の化合物。

〔態様 4 5〕

前記化合物が式 I V a または式 I V b の化合物：

〔化 1 7 5〕



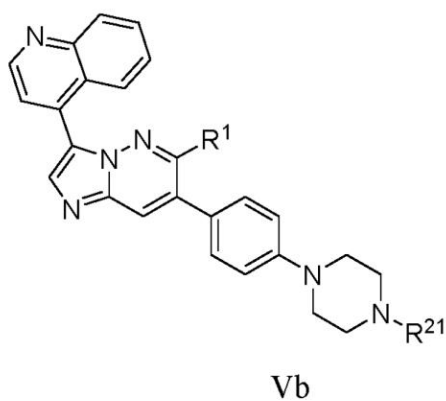
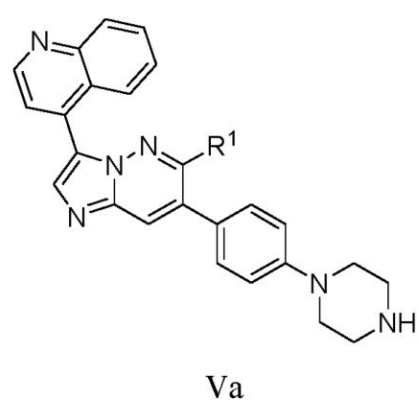
10

またはその薬学的に許容される塩である、態様 1 に記載の化合物。

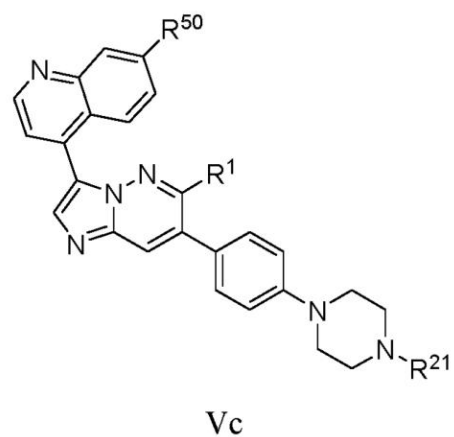
〔態様 4 6〕

前記化合物が式 V a、式 V b、または式 V c の化合物：

〔化 1 7 6〕



20



30

40

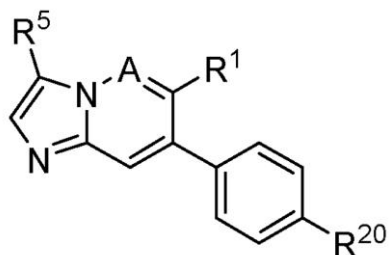
またはその薬学的に許容される塩である、態様 1 に記載の化合物。

〔態様 4 7〕

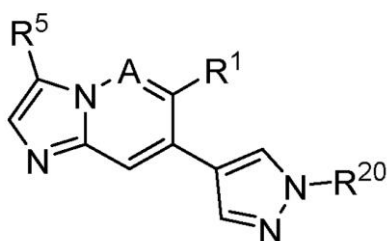
前記化合物が式 V I a または式 V I b の化合物：

50

【化 1 7 7】



VIa



VIb

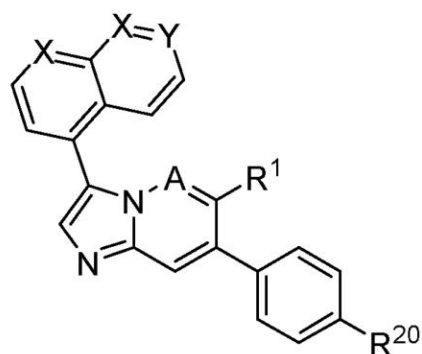
10

またはその薬学的に許容される塩である、態様 1 に記載の化合物。

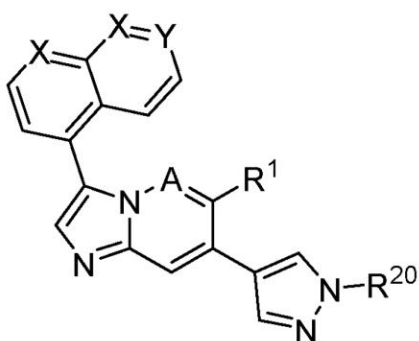
〔態様 4 8〕

前記化合物が、式 VII a、式 VII b、式 VII c、または式 VII d の化合物：

【化 1 7 8】

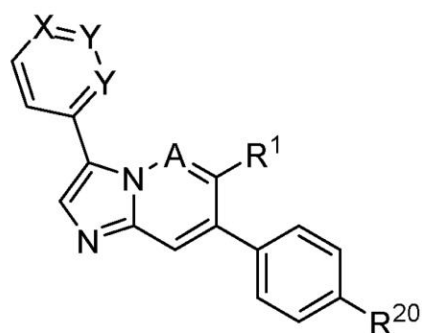


VIIa

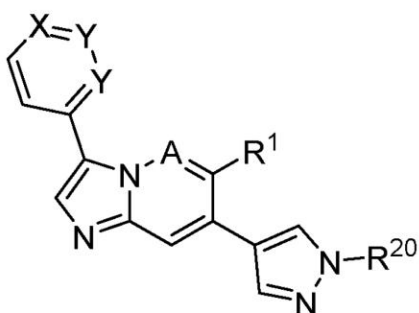


VIIb

20



VIIc



VIId

30

またはその薬学的に許容される塩であり、これらの式中、

各 X が、CH、N、及び CR^{5.0} から独立に選択され；

各 Y が、CH 及び CR^{5.0} から独立に選択される；

態様 1 に記載の化合物。

〔態様 4 9〕

R¹ が、C₁~6 アルキル、C₁~6 ハロアルキル、CN、C(O)R^b、C(O)NR^c、R^d、及び C(O)OR^a から選択され；前記 C₁~6 アルキルが、R^{1.0} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R² が、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 5~10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5~10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、

40

50

オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく； $C_{6\sim 10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 が、H、D、ハロ、CN、及び $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され；

R^4 が、H、D、ハロ、CN、及び $C_{1\sim 6}$ アルキルから選択され；

R^5 が、 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールから選択され；前記5～10員ヘテロアリールが、少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記N及びSが任意選択的に酸化されていてもよく；前記5～10員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{6\sim 10}$ アリール及び5～10員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される1、2、3、4、または5個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の2つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した4、5、6、もしくは7員のヘテロシクロアルキル環または縮合した $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル環を形成しており；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも1つの環形成炭素原子と、N、O、及びSから独立に選択される1、2、3、または4個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した4、5、6、または7員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_{3\sim 7}$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

AがNまたは CR^A であり；

R^A が、H、D、及び $C_{1\sim 6}$ アルキルであり；

各 R^{10} が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a1} 、 $C(O)R^{b1}$ 、 $C(O)NR^{c1}R^{d1}$ 、 $C(O)OR^{a1}$ 、 $NR^{c1}R^{d1}$ 、及び $S(O)_2NR^{c1}R^{d1}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、ハロ、D、CN、 OR^{a2} 、 $C(O)R^{b2}$ 、 $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ 、 $C(O)OR^{a2}$ 、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、 $S(O)_2R^{b2}$ 、及び $S(O)_2NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；前記4～6員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5～6員ヘテロアリール、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、4～6員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、フェニル- $C_{1\sim 3}$ アルキレン、及び5～6員ヘテロアリール- $C_{1\sim 3}$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、4～6員ヘテロシクロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a4} 、 $C(O)NR^{c4}R^{d4}$ 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{3\sim 6}$ シクロアルキル、及び4～6員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_{1\sim 6}$ アルキル、 $C_{1\sim 6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a6} 、及び $NR^{c6}R^{d6}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim 6}$ アルキルが、 R^g から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{50} が、 $C_{1\sim 6}$ 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、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、ハロ、D、CN、 OR^{a9} 、 $C(O)R^{b9}$ 、 $C(O)NR^{c9}R^{d9}$ 、 $C(O)OR^{a9}$ 、 NR^{c9}

10

20

30

40

50

R^{d9} 、 $S(O)_2R^{b9}$ 、及び $S(O)_2NR^{c9}R^{d9}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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 $5\sim10$ 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{51} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、 $4\sim10$ 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、ハロ、D、CN、 OR^{a10} 、 $C(O)R^{b10}$ 、 $C(O)NR^{c10}R^{d10}$ 、 $C(O)OR^{a10}$ 、 $NR^{c10}R^{d10}$ 、 $S(O)_2R^{b10}$ 、及び $S(O)_2NR^{c10}R^{d10}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ 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 $5\sim10$ 員ヘテロアリールが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

各 R^{52} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、ハロ、D、CN、 OR^{a11} 、及び $NR^{c11}R^{d11}$ から独立に選択され；

各 R^a 、 R^c 、及び R^d が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim10}$ シクロアルキル、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^c と R^d が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

20

各 R^b が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、及び $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され； $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{10} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a1} 、 R^{c1} 、及び R^{d1} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b1} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a2} 、 R^{c2} 、及び R^{d2} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c2} と R^{d2} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{21} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

30

各 R^{b2} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a4} 、 R^{c4} 、及び R^{d4} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b4} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a6} 、 R^{c6} 、及び R^{d6} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{a9} 、 R^{c9} 、及び R^{d9} が、H、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル、及び $5\sim10$ 員ヘテロアリールが、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

40

あるいは同じN原子に結合している任意の R^{c9} と R^{d9} が、それらが結合しているN原子と共に、 R^{51} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい $4\sim10$ 員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各 R^{b9} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル及び $C_{1\sim6}$ ハロアルキルから独立に選択され；

各 R^{a10} 、 R^{c10} 、及び R^{d10} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

各 R^{b10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{1\sim6}$ ハロアルキル、 $5\sim6$ 員ヘテロアリール、及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル $5\sim6$ 員ヘテロアリール及び $4\sim7$ 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{52} から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{a11} 、 R^{c11} 、及び R^{d11} が、H及び $C_{1\sim6}$ アルキルから独立に選択され；

50

各 R^g が、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、 $C_{1\sim6}$ アルキルアミノ、及びジ ($C_{1\sim6}$ アルキル) アミノから独立に選択される；

態様 1 に記載の化合物。

〔態様 50〕

R^1 が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、CN、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $C(O)R^b$ 、及び $C(O)OR^a$ から選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{10} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^2 が、フェニル及び 5～6 員ヘテロアリールから選択され；前記 5～6 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記 N 及び S は任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5～6 員ヘテロアリールの環形成炭素原子がオキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記フェニル及び 5～6 員ヘテロアリールが、 R^{20} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

R^3 が H であり；

R^4 が H であり；

R^5 が、 $C_{6\sim10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールから選択され；前記 5～10 員ヘテロアリールが、少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており、前記 N 及び S が任意選択的に酸化されていてもよく；前記 5～10 員ヘテロアリールの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{6\sim10}$ アリール及び 5～10 員ヘテロアリールが、 R^{50} から独立に選択される 1、2、3、4、または 5 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは R^5 上の 2 つの隣接する R^{50} 置換基が、それらが結合している原子と共に、縮合した 4、5、6、もしくは 7 員のヘテロシクロアルキル環を形成しており；前記縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環が、それぞれ少なくとも 1 つの環形成炭素原子と、N、O、及び S から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の環形成ヘテロ原子とを有しており；各縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環の環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記縮合した 4、5、6、または 7 員のヘテロシクロアルキル環及び縮合した $C_{3\sim7}$ シクロアルキル環が、 R^{51} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

A が N または CH であり；

各 R^{10} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 OR^{a1} 、及び $C(O)OR^{a1}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキルが、 R^{11} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{20} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレン、ハロ、 $NR^{c2}R^{d2}$ 、及び $C(O)NR^{c2}R^{d2}$ から独立に選択され；前記 4～6 員ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子が、オキソによって任意選択的に置換されてカルボニル基を形成していてもよく；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキル- $C_{1\sim3}$ アルキレンが、 R^{21} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{21} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、4～6 員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^{a4} 、及び $NR^{c4}R^{d4}$ から独立に選択され；前記 $C_{1\sim6}$ アルキル、 $C_{3\sim6}$ シクロアルキル、及び 4～6 員ヘテロシクロアルキルが、 R^{22} から独立に選択される 1、2、3、または 4 個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各 R^{22} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、ハロ、及び OH から独立に選択され；

各 R^{50} が、 $C_{1\sim6}$ アルキル、4～10 員ヘテロシクロアルキル、5～10 員ヘテロア

10

20

30

40

50

リール、ハロ、CN、C(O)NR^{c9}R^{d9}、及びNR^{c9}R^{d9}から独立に選択され；
前記C₁～6アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及び5～10員ヘテロアリールが、R⁵¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R⁵¹が、C₁～6アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、C₆～10アリール、OH、及びC(O)R^{b10}から独立に選択され；前記C₁～6アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル、及びC₆～10アリールが、R⁵²から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R⁵²が、ハロ及びOHから独立に選択され；

各R^a、R^c、及びR^dが、H、C₁～6アルキル、及びC₃～10シクロアルキルから独立に選択され；前記C₁～6アルキル及びC₃～10シクロアルキルが、R¹⁰から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

10

あるいは同じN原子に結合している任意のR^cとR^dが、それらが結合しているN原子と共に、R¹⁰から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各R^bが、C₁～6アルキル、C₁～6ハロアルキル、及び4～10員ヘテロシクロアルキルから独立に選択され；4～10員ヘテロシクロアルキルが、R¹⁰から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

各R^{a1}が、H及びC₁～6アルキルから独立に選択され；

20

各R^{a2}、R^{c2}、及びR^{d2}が、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意のR^{c2}とR^{d2}が、それらが結合しているN原子と共に、R²¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}が、H、C₁～6アルキル、及びC₁～6ハロアルキルから独立に選択され；

あるいは同じN原子に結合している任意のR^{c4}とR^{d4}が、それらが結合しているN原子と共に、R²¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

30

各R^{c9}及びR^{d9}が、H、C₁～6アルキル、及び5～10員ヘテロアリールから独立に選択され；前記C₁～6アルキル及び5～10員ヘテロアリールが、R⁵¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよく；

あるいは同じN原子に結合している任意のR^{c9}とR^{d9}が、それらが結合しているN原子と共に、R⁵¹から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基で任意選択的に置換されていてもよい4～10員ヘテロシクロアルキル基を形成しており；

各R^{b10}が、C₁～6アルキル及び5～6員ヘテロアリールから独立に選択され；前記C₁～6アルキル及び5～6員ヘテロアリールが、R⁵²から独立に選択される1、2、3、または4個の置換基でそれぞれ任意選択的に置換されていてもよい；

態様1に記載の化合物。

40

〔態様51〕

前記化合物が、

4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノロン；

メチル7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキシレート；

N-((1R,4R)-4-ヒドロキシ-4-メチルシクロヘキシル)-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-6-カルボキサミド；

エチル4-(7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-3-(キノリン-4-イ

50

ル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボニル) ピペラジン-1-カルボキシレート;

7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル)-3-(キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボキサミド;

7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル)-3-(キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-カルボニトリル;

(7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル)-3-(キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-6-イル) メタノール;

4-(6-(メトキシメチル)-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノロン;

4-(6-メチル-7-(1-(ピペラジン-4-イル) メチル)-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル) キノロン;

(trans)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル) キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オール;

2-(4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル) キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オール;

4-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル) キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) ピペラジン-2-オン;

4-(6-メチル-7-(3-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル) キノロン;

(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-4-イル) キノリン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン;

(R)-4-(7-(3-フルオロ-4-(2-メチルピロリジン-1-イル) メチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-7-(ピリジン-4-イル) キノロン;

N-メチル-4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-カルボキサミド;

(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル) (4-メチルピペラジン-1-イル) メタノン;

7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノロン;

(4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル) ピリジン-2-イル) メタノール;

4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル) モルホリン;

2-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル)-6-オキサー-2-アザスピロ [3.4] オクタン;

4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-N-(ピリジン-3-イル) キノリン-7-アミン;

1-(4-(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) キノリン-7-イル) ピペラジン-1-イル)

10

20

30

40

50

エタン-1-オン；

4-((4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メチル)モルホリン；

(3,5-ジフルオロフェニル)(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メタノール；

(4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)メタノール；

4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン；

5-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-8-カルボニトリル；

8-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン；

4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-カルボニトリル；

N-(2-ヒドロキシエチル)-4-(6-メチル-7-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-8-カルボキサミド；

(4-(6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-1-イル)(ピリジン-4-イル)メタノン；
1-((1S,4S)-5-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)エタン-1-オン；

2-(4-(7-(1-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)キノリン-7-イル)ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-6(2H)-オン；

4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)キノロン；または

2-フルオロ-4-(6-メチル-7-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)ベンズアミド；

またはその薬学的に許容される塩である、態様1に記載の化合物。

〔態様52〕

前記化合物が、

(1R,4R)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)シクロヘキサン-1-オール；

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)フェニル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン；

5-(7-(1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン；

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(ピリミジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン；

(1R,4R)-4-(4-(6-メチル-3-(7-(ピラジン-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)-1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾール-1-イル) シクロヘキサン-1-オール;

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(ピラジン-2-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

N, N-ジメチル-4-(6-メチル-3-(7-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンズアミド;

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

4-(4-(6-メチル-3-(7-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) モルホリン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(5-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン;

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) ベンジル) モルホリン;

1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-7-イル) フェニル)-N, N-ジメチルメタンアミン;

2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(4-(アゼチジン-1-イルメチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン;

5-(7-(4-(3, 3-ジフルオロアゼチジン-1-イル) メチル) フェニル)-6-メチルイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル)-2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1, 8-ナフチリジン;

(S)-4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,

10

20

30

40

50

8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-2-メチルモルホリン;

(S)-(4-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン-2-イル)メタノール;

2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(ピリダジン-1-イルメチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン;

5-(7-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン;

2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン;

N,N-ジメチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)メタンアミン;

4-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾール[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)モルホリン;

N,N-ジメチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)フェニル)メタンアミン;

(S)-3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール;または

1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール;

またはその薬学的に許容される塩である、態様1に記載の化合物。

[態様53]

前記化合物が、

4-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール;

3-メチル-1-(4-(6-メチル-3-(7-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)アゼチジン-3-オール;

2-(4-メチル-2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)-5-(6-メチル-7-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン;

1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)ピペリジン-4-オール;または

1-(4-(3-(7-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-1,8-ナフチリジン-4-イル)-6-メチルイミダゾ[1,2-b]ピリダジン-7-イル)ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-オール;

またはその薬学的に許容される塩である、態様1に記載の化合物。

[態様54]

態様1~53のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、少な

10

20

30

40

50

くとも1種の薬学的に許容される担体または賦形剤とを含有する、医薬組成物。

〔態様55〕

前記方法が、態様1～53のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、ALK2活性の阻害方法。

〔態様56〕

治療有効量の態様1～53のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、ALK2相互作用の阻害に関連する疾患または障害の治療方法。

〔態様57〕

治療有効量の態様1～53のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、患者のがんの治療方法。

10

〔態様58〕

治療有効量の態様1～53のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、ルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩とを患者に投与することを含む、患者の骨髄増殖性疾患の治療方法。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/5025(2006.01)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377(2006.01)
A 6 1 K 31/506(2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 K 31/5025
C 0 7 D 519/00 3 0 1
A 6 1 K 31/5377
C 0 7 D 519/00 3 1 1
A 6 1 K 31/506

(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

(72)発明者

メイ, ソン

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・カットーオフ1801

(72)発明者

ホァ, チュンホン

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・カットーオフ1801

(72)発明者

ウー, リアンシン

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カットーオフ1801

(72)発明者

ヤオ, ウェンチン

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・カットーオフ1801

審査官 吉森 晃

(56)参考文献

特表2011-500623(JP, A)
国際公開第2018/053126(WO, A1)
特表2015-531371(JP, A)
国際公開第2018/165569(WO, A1)
特表2016-515119(JP, A)
特表2013-532675(JP, A)
国際公開第2018/183964(WO, A1)
特開2005-343889(JP, A)
国際公開第2018/038988(WO, A2)
特表2012-533545(JP, A)
特表2008-519059(JP, A)
特表2015-536959(JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 487/04
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 31/5025
C 0 7 D 519/00
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/506
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)