(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2014-504362
(P2014-504362A)
(43)公表日　平成26年2月20日(2014.2.20)

| (51)Int.Cl. | | F I | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| ***G01N 33/68*** | ***(2006.01)*** | G01N | 33/68 | ZNA | 2G045 |
| ***C12Q 1/48*** | ***(2006.01)*** | C12Q | 1/48 | Z | 4B050 |
| ***G01N 33/50*** | ***(2006.01)*** | G01N | 33/50 | Z | 4B063 |
| ***G01N 33/15*** | ***(2006.01)*** | G01N | 33/15 | Z | 4C084 |
| *C07K 14/47* | *(2006.01)* | C07K | 14/47 | | 4C086 |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 117 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2013-542113 (P2013-542113)
(86)(22)出願日　平成23年11月29日 (2011.11.29)
(85)翻訳文提出日　平成25年7月29日 (2013.7.29)
(86)国際出願番号　PCT/US2011/062468
(87)国際公開番号　WO2012/075046
(87)国際公開日　平成24年6月7日 (2012.6.7)
(31)優先権主張番号　61/418,208
(32)優先日　平成22年11月30日 (2010.11.30)
(33)優先権主張国　米国 (US)

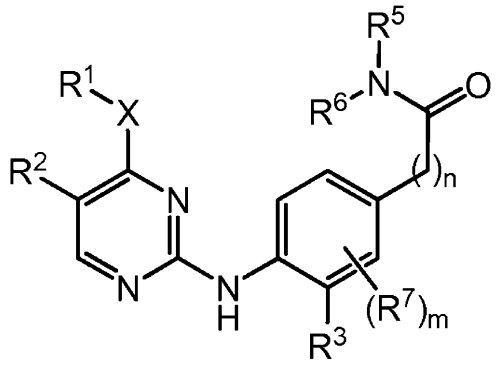
(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(74)代理人　100109726
弁理士　園田　吉隆
(74)代理人　100101199
弁理士　小林　義教
(72)発明者　ブストス，　デイジー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１，　シー／オー　ジェネンテック，　インコーポレイテッド

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＬＲＲＫ２のためのアッセイ及びバイオマーカー

(57)【要約】
パーキンソン病の被験体をスクリーニングし、ＬＲＲＫ２モジュレーターを使用した治療のためのコンパニオン診断ツールを提供するためのバイオマーカー、及びＬＲＲＫ２活性の調節のための化合物及び組成物のスクリーニングのためのアッセイ。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
パーキンソン病を罹患しているか又はパーキンソン病を発症する危険性がある患者又は被験体を同定する方法であって、前記被験体におけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルを決定することを含んでなり、上昇レベルがパーキンソン病の罹患又はパーキンソン病を発症する危険性に相関する方法。
【請求項２】
被験体からＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含んでなる請求項１に記載の方法。
【請求項３】
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含んでなる請求項２に記載の方法。
【請求項４】
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、一又は複数のコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較することを更に含んでなる請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ＬＲＲＫ２モジュレーターに対する被験体の感受性、又はパーキンソン病の治療についてＬＲＲＫ２モジュレーターの効果を予測する方法であって、前記被験体におけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルを決定することを含んでなり、上昇レベルのＳ１２９２自己リン酸化が前記疾患の治療について前記阻害剤の効果と相関する方法。
【請求項６】
被験体から第一ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含んでなる請求項５に記載の方法。
【請求項７】
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与することを更に含んでなる請求項６に記載の方法。
【請求項８】
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与した後、被験体から第二ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含んでなる請求項７に記載の方法。
【請求項９】
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含んでなる請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含んでなる請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較することを更に含んでなる請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記ＬＲＲＫ２モジュレーターが式Ｉ：



I

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である請求項５に記載の方法
(上式中、
mは０～３であり；
Xは：-ＮＲ$^{a}$-；-Ｏ-；又は-Ｓ(Ｏ)$_{r}$-であり(ｒは０～２であり、Ｒ$^{a}$は水素又はＣ$_{1-6}$アルキル)；
Ｒ$^{1}$は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；アミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルスルホニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
又はＲ$^{1}$及びＲ$^{a}$はそれらが結合している原子と共に、Ｏ、Ｎ及びＳから選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよく、オキソ，ハロ又はＣ$_{1-6}$アルキルで置換される３～６員の環を形成し得；
Ｒ$^{2}$は：ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；シアノ；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；アセチル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ$^{3}$は：-ＯＲ$^{4}$；ハロ；シアノ；Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ$^{4}$は：水素；Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；
Ｒ$^{5}$は：水素；又はＣ$_{1-6}$アルキルであり；
ｎは０又は１であり；
Ｒ$^{6}$は：水素；Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；アミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ヘテロシクリル；又はヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキルであり；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル，Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル，ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキル各々は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；Ｃ$_{1-6}$アルキル-カルボニル；Ｃ$_{1-6}$アルキル-スルホニル；Ｃ$_{3}$

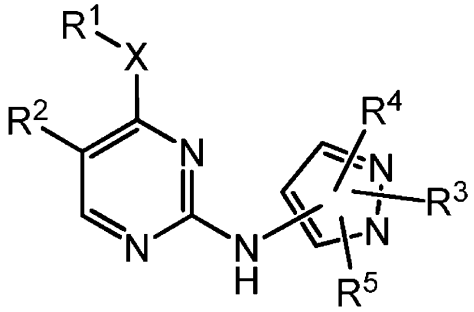
$_{-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２、３又は４つの基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成し得；

又は$R^5$及び$R^6$はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｏ、Ｎ及び$S(O)_n$から選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよい３-～７-員の環を形成し、それは：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ，ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２、３又は４つの基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成し得；そして

$R^7$は：ハロ；$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；又はハロ-$C_{1-6}$アルコキシである)。

【請求項１３】

前記ＬＲＲＫ２モジュレーターが式ＩＩ



I

の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である請求項５に記載の方法

(上式中、

Ｘは：-$NR^a$-；又は-Ｏ-($R^a$は水素又は$C_{1-6}$アルキル)であり；

$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで一又は複数回置換されていてもよい)；$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；又は$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルであり；

又はＸ及び$R^1$は共に$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)を形成し；

又は$R^1$及び$R^a$はそれらが結合している原子と共に、$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい３～６員の複素環を形成し得；

$R^2$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；シアノ；$C_{2-6}$アルキニル；$C_{2-6}$アルケニル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；-$OR^b$($R^b$は$C_{1-6}$アルキル、$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル、又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい))；又は-C(O)-$R^c$($R^c$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又は$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリ

ル)であり；
$R^3$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；$C_{3-6}$シクロアルキル-スルホニル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；ヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい)；$R^8$で一又は複数回置換されていてもよいアリール；アリール-$C_{1-6}$アルキル(アリール部分は$R^8$で一又は複数回置換されていてもよい)；$R^8$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロアリール；ヘテロアリール-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロアリール部分は$R^8$で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-Y-C(O)-$R^d$であり；
Yは$C_{2-6}$アルキレン又は結合であり；
$R^d$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ジ-$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ハロ-$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ジ-ハロ-$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ハロ-$C_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ、$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル、シアノ-$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルキルスルホニル$C_{1-6}$アルキル、アミノ-$C_{1-6}$アルキル、$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル、$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)、$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい)であり；
$R^4$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ；シアノ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-Y-C(O)-$R^d$であり；
$R^5$は：水素；又は$C_{1-6}$アルキルであり；
各$R^6$は独立して：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；オキソ；シアノ；ハロ；又はY-C(O)-$R^d$であり；
各$R^7$は独立して：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；オキソ；$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルキルスルホニル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；-Y-C(O)-$R^d$；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキルスルホニルであり；そして
各$R^8$は独立して：オキソ；$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；ｈｅｔｏｅｒｙｃｌｙｌ；ヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル；-Y-C(O)-$R^d$；$C_{3-6}$シクロアルキル、$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル、又は$C_{3-6}$シクロアルキル-スルホニルである)。

【請求項１４】
パーキンソン病を罹患している被験者又はパーキンソン病を発症する危険性がある被験者を同定する方法であって、
被験体からＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；　及び
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、一又は複数のコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較すること

を含んでなる方法。
【請求項１５】
ＬＲＲＫ２モジュレーターを伴う治療に応答性の被験体を決定する方法であって、
被験体から第一ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与すること；
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与した後、被験体から第二ＬＲＲＫ２含有サンプルを得るか又は取得すること；
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；
第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；及び
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較すること
を含んでなる方法。
【請求項１６】
ＬＲＲＫ２活性の阻害のための化合物及び組成物をスクリーニングするためのアッセイであって、
潜在阻害化合物へのＬＲＲＫ２又はその断片の暴露；及び
ＬＲＲＫ２上のＳ１２９２と関連するリン酸化のレベル又は量の検出
を含んでなる方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
(関連出願)
この出願は２０１０年１１月３０日に出願された米国仮出願第６１／４１８，２０８号の優先権を主張するものであり、出典明記によりその全体を援用する。
【０００２】
(発明の分野)
この発明は、ＬＲＲＫ２の機能を調節する化合物を発見するためのアッセイ及びＬＲＲＫ２活性のインビボ評価のためのバイオマーカーに関する。
【背景技術】
【０００３】
神経変性疾患、例えばパーキンソン病、レビー小体型認知症及びハンチントン病は、何百万もの個体に影響する。パーキンソン病はおよそ１０００人に一人を苦しめる慢性の進行性運動器障害であり、遺伝性パーキンソン病は全患者の５－１０％を占める。パーキンソン病は中脳ドパミンニューロンの進行性の消失によって引き起こされ、患者に彼らの動きを指示しコントロールする能力を損なわせる。一次パーキンソン病症状は、震え、硬直、動作緩慢、及びバランス障害である。多くのパーキンソン病患者はまた、情動変化、記憶喪失、言語障害、及び睡眠障害などの他の症状を経験する。
【０００４】
ロイシンリッチリピートキナーゼ２タンパク質(ＬＲＲＫ２)をコードする遺伝子が、遺伝性パーキンソン病と関連して同定された(Paisan-Ruiz等, Neuron, Vol. 44(4), 2004, pp 595-600; Zimprich等, Neuron, Vol. 44(4), 2004, 601-607)。インビトロ研究は、パーキンソン病-関連変異を有するＬＲＲＫ２タンパク質が一般的に、野生型タンパク質と比較して増加ＬＲＲＫ２キナーゼ活性、及び低下された割合のＧＴＰ加水分解を有することを示す(Guo等, Experimental Cell Research, Vol. 313(16), 2007, pp. 3658-3670。抗ＬＲＲＫ２抗体がパーキンソン病に関連する脳幹レビー小体及びレビー小体認知症と関連する皮質抗体を標識するために使用されており、ＬＲＲＫ２がレビー小体形成及びこれらの疾患に関連する病変形成において重要な役割を果たしうることを示唆する(Zhou等, Molecular Degeneration, 2006, 1:17 doi:10.1186/1750-1326-1-17)。ＬＲＲＫ２はまた

、クローン病への増加感受性及びハンセン病への感受性と潜在的に関連する遺伝子として同定されている(Zhang等, New England J. Med. Vol. 361 (2009) pp.2609-2618。

【０００５】

このように、ＬＲＲＫ２活性の調節に効果的な化合物及び組成物は、パーキンソン病及びレビー小体型認知症などの神経変性疾患のための、及びハンセン病及びクローン病などの疾患のための治療を提供しうる。特に、細胞においてＬＲＲＫ２キナーゼ活性の阻害が可能な化合物の同定及び評価が可能なアッセイに対するニーズがある。また、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性の阻害の効果を、パーキンソン病のヒト患者及び動物モデルにおいて評価可能にするバイオマーカーへの重大な要求がある。最後に、ＬＲＲＫ２阻害剤での治療に応答しうる、パーキンソン病（ＰＤ）の危険性があるか又はパーキンソン病である被験体の同定を可能にしうる技術及びバイオマーカーへの継続した需要がある。ＬＲＲＫ２活性のエフェクターは未知であり、これは、細胞又はインビボにおいてＬＲＲＫ２キナーゼ活性を阻害する化合物の能力を評価する研究者の能力を障害した。(N. Dzamko, 2010, Biochemical J.)。自己リン酸化が多くのキナーゼの生物学的活性において重要な役割を果たすことが知られており、ＬＲＲＫ２がインビトロで多くの部位で自己リン酸化できることが過去に確立されている。(Gloekner, 2010, J. Proteosome Res.; Kamakikawaji, 2009, Biochemistry)。これらの研究は、ＬＲＲＫ２がセリン／スレオニンキナーゼとして主に機能することを見出したが、スレオニン部位でのリン酸化が好まれることが示唆されている。しかしながら、重要なことには、数十の自己リン酸化部位がインビトロ研究後に報告されているが、大部分のこれらの部位は細胞においてリン酸化されないようである(Reference)。更に、動物において同定できる自己リン酸化の部位を記載する報告はない。細胞及び動物において容易にモニタできる確証的自己リン酸化部位、並びに様々な条件下で自己リン酸化の程度がモニタされるのを可能にするアッセイが、ＬＲＲＫ２を標的にする治療の開発において重要なツールとなるだろう。

【発明の概要】

【０００６】

ロイシンリッチリピートキナーゼ２(ＬＲＲＫ２)遺伝子における変異は、家族性パーキンソン病(ＰＤ)の最も一般的な原因である。パーキンソン病に伴うＬＲＲＫ２遺伝子における変異はＬＲＲＫ２の自己リン酸化を調節する。従ってＬＲＲＫ２の自己リン酸化における変化のモニタリングは、インビトロでＬＲＲＫ２の阻害剤を同定又は評価するためのツールを提供し、インビボでＬＲＲＫ２活性をモニタリングするための潜在的バイオマーカーを提供する。

【０００７】

発明は脳におけるＬＲＲＫ２活性を評価できるアッセイ／バイオマーカーを提供する。発明者による定量研究は、Ｓｅｒ１２９２上のＬＲＲＫ２自己リン酸化がインビトロで最も豊富な自己リン酸化イベントであり、トランスフェクト細胞において検出可能であることを示す。ｐＳｅｒ１２９２に対するリン酸化部位特異的抗体を生成し、Ｒ１４４１Ｇ、Ｙ１６９９Ｃ、Ｇ２０１９Ｓ及びＩ２０２０Ｔを含むＬＲＲＫ２家族性変異が全て増加ｐＳｅｒ１２９２を示すことを示すために使用した。Ｓｅｒ１２９２の自己リン酸化は、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性及びＧＴＰ結合に依存し、シスにおいて最も生じやすい。アラニン(Ｓ１２９２Ａ)へのＳｅｒ１２９２の変異は、細胞ベースモデルにおけるＬＲＲＫ２　ＰＤ変異によって引き起こされる神経毒性を無効にする。加えて、ニューロンにおけるＬＲＲＫ２　ＰＤミュータントタンパク質の発現は、基礎オートファジー活性を変更させる。Ｓ１２９２Ａ変異はまた、この表現型を一部で回復させる。ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤の使用は、ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害が培養細胞及びＬＲＲＫ２　ＢＡＣトランスジェニック動物においてＳ１２９２自己リン酸化を効果的に阻害することを示す。このように、Ｓ１２９２自己リン酸化はインビボでのＬＲＲＫ２キナーゼ活性のバイオマーカーを代表し、ＬＲＲＫ２がパーキンソン病を引き起こすメカニズムに寄与しうる。「リン酸化」及び「自己リン酸化」なる用語は、ここでは互換的に使用される。

【０００８】

発明の一態様では、パーキンソン病を罹患しているか又はパーキンソン病を発症する危険性がある患者又は被験体を同定する方法であって、前記患者におけるＳ１２９２リン酸化又は自己リン酸化のレベルを決定することを含んでなり、上昇レベルがパーキンソン病の罹患又はパーキンソン病を発症する危険性と相関する方法が提供される。

【０００９】

方法は、被験体からＬＲＲＫ２含有サンプルを得ることを更に含みうる；

【００１０】

方法は、被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含みうる。

【００１１】

方法は、被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、一又は複数のコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較することを更に含みうる。

【００１２】

発明の一態様では、ＬＲＲＫ２モジュレーターに対する被験体の感受性、又はパーキンソン病の治療についてＬＲＲＫ２モジュレーターの効果を予測する方法であって、前記患者におけるＳ１２９２リン酸化又は自己リン酸化のレベルを決定することを含んでなり、Ｓ１２９２リン酸化又は自己リン酸化の上昇レベルが前記疾患の治療について前記阻害剤の効果と相関する方法が提供される。

【００１３】

方法は、被験体から第一ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含みうる。

【００１４】

方法は、被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与することを更に含みうる。

【００１５】

方法は、被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与した後、被験体から第二ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得することを更に含みうる。

【００１６】

方法は、第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出することを更に含みうる。

【００１７】

方法は、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出するを更に含みうる。

【００１８】

方法は、第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較することを更に含みうる。

【００１９】

発明はまた、ＬＲＲＫ２阻害剤を受ける患者を選択する方法であって、患者のＳ１２９２リン酸化又は自己リン酸化プロファイルを測定することを含んでなり、上昇Ｓ１２９２自己リン酸化プロファイルを有する患者が選択される方法が提供される。「Ｓ１２９２プロファイル」なる用語は、コントロールサンプルにおける量と比較した、患者サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量を指す。Ｓ１２９２プロファイルは、比(例えば、患者サンプル又は細胞におけるＳ１２９２自己リン酸化の量／コントロールサンプル又は細胞におけるＳ１２９２自己リン酸化)又は差分(例えば、患者サンプル又は細胞におけるＳ１２９２の量－コントロールサンプル又は細胞におけるＳ１２９２自己リン酸化の量)によって表されうる。「増加Ｓ１２９２プロファイル」は、コントロールサンプルにおいてより実質的に高いＳ１２９２自己リン酸化レベルを有すると決定されたＳ１２９２自己リン酸化プロファイルを指す。一例では、Ｓ１２９２自己リン酸化プロファイルは、コントロールサンプルにおいてより約５％～１００％高い。

【００２０】
主題方法では、ＬＲＲＫ２モジュレーターは式Ｉ又は式ＩＩの化合物、又はここに開示されるＬＲＲＫ２モジュレーターの一つでありうる。
【００２１】
発明の一態様では、パーキンソン病を罹患しているか又はパーキンソン病を発症する危険性がある被験体を同定する方法であって、
被験体からＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；及び
被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、一又は複数のコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較すること
を含んでなる方法が提供される。
【００２２】
方法は、被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルが、コントロールサンプルのそれと比較して上昇しているか、又はあるいはそれより大きいかを決定することを更に含みうる。被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルがコントロールサンプルのそれと比較して上昇しているか又はそれより大きい場合、被験体は、パーキンソン病を罹患しているとして、又はパーキンソン病を発症する危険性があるとして同定されうる。
【００２３】
限定するものではないが例として、ＬＲＲＫ２含有被験体サンプルは、被験体からの組織又は血清から得られる細胞、細胞溶解物、又はその溶液又は懸濁液を含みうる。一実施態様では、被験体サンプルは、単球(白血球)又はその溶解物を含みうる。サンプルは、シリンジ又は組織抽出装置によって被験体から得られうる。このように得られたサンプルは、そこに含まれるＬＲＲＫ２タンパク質を曝露するか又はアクセス可能にするために、細胞分離、緩衝、溶媒抽出及び／又は溶解酵素への曝露を受けうる。
【００２４】
ある実施態様では、被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルの測定は、Ｓ１２９２と関連する抗体(即ち、抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体)を使用し、抗体を検出することによって実施されうる。このように、測定は、
被験体サンプルからの細胞又は細胞溶解物のアッセイプレート上への移動、取付け又は固定；
アッセイプレートへの抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の適用；
過剰な抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の除去又は洗浄；及び
アッセイプレートに結合した抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の検出
を更に含みうる。
【００２５】
ある実施態様では、抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体は、配列ＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ、又はＣＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ、又はその断片を含んでなる抗原ペプチド又はタンパク質に結合するモノクローナル又はポリクローナル抗体でありうる。上記配列では、セリン残基「Ｓ」はリン酸化されているか又はリン酸化可能である。従って、抗原ペプチド又はタンパク質は、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ又はＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬと表され得、「ｐＳ」はリン酸化セリンである。
【００２６】
別の実施態様では、抗原ペプチド又はタンパク質は、１２及び２０残基間の長さ又は１４及び１８残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬと９０％相同性を有する。更に別の実施態様では、抗原ペプチド又はタンパク質は、１２及び２０残基間の長さ又は１４及び１８残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ内から少なくとも１０の連続残基を有する。抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体は溶液としてアッセイプレートに適用されうる。

【００２７】
ある実施態様では、抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の検出は、ＥＬＩＳＡ検出、ＤＥＬＦＩＡ検出、蛍光検出、電気化学発光検出、又はアッセイプレート上の抗体の定量的測定又は検出が可能な他の電気、光学又は放射性同位体技術を利用しうる。
【００２８】
ある実施態様では、被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと、一又は複数のコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルとの比較は、コンピューター読取り可能媒体に格納されたコンピューターソフトウェアの論理要素に組み込まれうる。比較は、例えば：コンピューターユーザーインターフェースによる被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを表すデータの入力；コンピューターユーザーインターフェースによるコントロールサンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを表すデータの入力；比較データを作成するためのコンピューターメモリーに格納されたプログラミングの実行；及び及びコンピューター視覚インターフェースによる英数字及び／又はグラフフォーマットにおける比較データの表示を含み得、比較データは、被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルが、コントロールサンプルのそれと比較して上昇したか又はそれより大きいかを示すか決定する様に表示される。
【００２９】
ＬＲＲＫ２ Ｓ１２９２の自己リン酸化レベルはまた、患者被験体が特定のＬＲＲＫ２モジュレーター治療の投与に好ましく応答するか、及び／又はどの投与レベルのＬＲＲＫ２モジュレーター又は阻害剤が被験体に最適又は望まれ得るかを決定するために、臨床薬力学マーカー又はコンパニオン診断ツールとして使用されうる。これに関して、発明は、ＬＲＲＫ２モジュレーターを含む治療に応答性である被験体を決定する方法であって：
被験体から第一ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与すること；
被験体にＬＲＲＫ２モジュレーターを投与した後に、被験体から第二ＬＲＲＫ２含有サンプルを得ること又は取得すること；
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；
第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを測定、モニタ又は他に検出すること；及び
第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと比較すること
を含んでなる方法を提供する。
【００３０】
発明は、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルが、第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベル未満であるかを決定することを更に含みうる。第一被験体サンプルと比較した、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の低下は、ＬＲＲＫ２モジュレーターが効果的であることを示す。Ｓ１２９２自己リン酸化の低下の量又はレベルは更に、どのくらいＬＲＲＫ２モジュレーターが被験体に効果的か、従ってどの投与レベルが被験体に適切でありうるかの使用である。
【００３１】
限定するものではないが例として、第一及び第二ＬＲＲＫ２含有被験体サンプルは、被験体からの組織又は血清から得られる細胞、細胞溶解物、又はその溶液又は懸濁液を含みうる。一実施態様では、被験体サンプルは、単球(白血球)又はその溶解物を含みうる。サンプルは、シリンジ又は組織抽出装置によって被験体から得られうる。このように得られたサンプルは、そこに含まれるＬＲＲＫ２タンパク質を露出するか又はアクセス可能にするために、細胞分離、緩衝、溶媒抽出及び／又は溶解酵素への曝露を受けうる。
【００３２】

ある実施態様では、第一及び第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルの測定は、Ｓ１２９２と関連する抗体(即ち、抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体)を使用し、抗体を検出することによって実施されうる。このように、測定は、
第一及び第二サンプルからの細胞又は細胞溶解物のアッセイプレート又はプレート上への移動、取付け又は固定；
アッセイプレート又はプレートへの抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の適用；
過剰な抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の除去又は洗浄；及び
アッセイプレート又はプレートに結合した抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の検出
を更に含みうる。

【００３３】

ある実施態様では、抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体は、配列ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ(ＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ)、ＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ(ＣＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ)、又はその断片を含んでなる抗原ペプチド又はタンパク質に結合するモノクローナル又はポリクローナル抗体であり得、「ｐＳ」は上記のリン酸化セリンである。別の実施態様では、抗原ペプチド又はタンパク質は、１２及び２０残基間の長さ又は１４及び１８残基残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬと９０％相同性を有する。また別の実施態様では、抗原ペプチド又はタンパク質は、１２及び２０残基間の長さ又は１４及び１８残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ内から少なくとも１０の連続残基を含む。抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体は溶液としてアッセイプレートに適用されうる。

【００３４】

ある実施態様では、第一及び第二被験体サンプルからの抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の検出は、ＥＬＩＳＡ検出、ＤＥＬＦＩＡ検出、蛍光検出、電気化学発光検出、又はアッセイプレート又はプレート上の抗体の定量的測定又は検出が可能な他の電気、光学又は放射性同位体技術を利用しうる。

【００３５】

ある実施態様では、第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルと、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルとの比較は、コンピューター読取り媒体に格納されたコンピューターソフトウェアの論理素子に具体化されうる。従って、比較は、例えば：コンピューターユーザーインターフェースによる第一被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを表すデータの入力；コンピューターユーザーインターフェースによる第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化の量又はレベルを表すデータの入力；比較データを作成するためのコンピューターメモリーに格納されたプログラミングの実行；及びコンピューター視覚インターフェースによる英数字及び／又はグラフフォーマットにおける比較データの表示を含み得、比較データは、第二被験体サンプルにおけるＳ１２９２自己リン酸化のレベルが第一被験体サンプルにおけるそれ未満であるか又はあるいは低減されたかどうかを示すか決定する様に表示される。

【００３６】

主題発明は、
被験体から組織サンプル又はサンプルを取得するための一又は複数のシリンジ又はツール；
アッセイプレート；及び
抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の溶液
を含むキットに具現化されうる。

【００３７】

キットは、被験体からのサンプルを安定化するためのバッファー溶液を更に含みうる。

【００３８】

キットは、細胞溶解試薬の溶液を更に含みうる。

【００３９】
キットは、被験体サンプルからの細胞又は細胞溶解物のアッセイプレートへの移動、取付け又は固定が可能な溶液又は試薬を更に含みうる。
【００４０】
キットは、アッセイプレートからの過剰な抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体のすすぎ又は除去のための溶液を更に含みうる。
【００４１】
キットは、ＬＲＲＫ２モジュレーター溶液、及びＬＲＲＫ２モジュレーター溶液の投与のためのシリンジ又は他の装置を更に含みうる。
【００４２】
発明はまた、配列ＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ(ＣＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ)、又はその断片を含んでなる抗原ペプチド又はタンパク質に結合可能であることを特徴とする抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体を提供し、「ｐＳ」はリン酸化セリンである。別の実施態様では、抗-リン酸-Ｓ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体は、配列ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ(ＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ)、又はその断片を含んでなる抗原ペプチド又はタンパク質に結合可能であることを特徴とし、「ｐＳ」はリン酸化セリンである。別の実施態様では、抗原ペプチド又はタンパク質は、１２及び２０残基間の長さ又は１４及び１８残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬと９０％相同性を有する。また別の実施態様では、抗原ペプチド又はタンパク質は、１２及び２０残基間の長さ又は１４及び１８残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ内から少なくとも１０の連続残基を含む。
【００４３】
発明の一態様は、ＬＲＲＫ２活性の阻害のための化合物及び組成物のスクリーニングのためのアッセイであり、方法は、潜在阻害化合物へのＬＲＲＫ２又はその断片の曝露、及びＬＲＲＫ２タンパク質上のリン酸化部位に関連するリン酸化のレベル又は量の検出を含んでなる。
【００４４】
ある実施態様では、ＬＲＲＫ２リン酸化部位はセリン１２９２(Ｓｅｒ１２９２又はＳ１２９２)でありうる。
【００４５】
ある実施態様では、ＬＲＲＫ２リン酸化部位でのリン酸化のモニタリングは、ＬＲＲＫ２自己リン酸化部位に関連する抗体(抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体)を使用して実施されうる。抗-リン酸抗体の検出は、ＥＬＩＳＡ、ＤＥＬＦＩＡ、蛍光、電気化学発光、又は他の電気、光学又は放射性同位体技術を利用しうる。一実施態様では、使用される抗体は抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体である。
【００４６】
ある実施態様では、使用されるＬＲＲＫ２は、野生型又はパーキンソン病に関連する変異形態、例えばＲ１４４１Ｇ、Ｒ１４４１Ｃ、Ｙ１６９９Ｃ、Ｇ２０１９Ｓ、Ｉ２０２０Ｔ変異でありうる。他の実施態様では、アッセイにおいて使用されるＬＲＲＫ２タンパク質は、パーキンソン病関連変異の組合せ(即ち、Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ又はＲ１４４１Ｇ／Ｙ１６９９Ｃ／Ｇ２０１９Ｓ)を特徴とする。更なる実施態様では、アッセイは、ＬＲＲＫ２のキナーゼ又はＧＴＰａｓｅ活性に影響することが知られている変異を特徴とする(即ちＤ１９９４Ａ)。ＬＲＲＫ２はヒト、ウサギ、マウス又は他の哺乳類起源のものでありうる。アッセイにおいて使用されるＬＲＲＫ２タンパク質は、ＬＲＲＫ２の全部又は一部をコードしたｃＤＮＡでトランスフェクト又はウィルス性に遺伝子導入されたＨＥＫ２９３、ＣＨＯ又は他の適切な細胞株を使用して組換え技術によって調製されうる。ＬＲＲＫ２は、親和性精製、抗体検出、又は免疫沈降を容易にするためにエピトープタグを含みうる。
【００４７】

一実施態様では、主題方法は、細胞におけるＬＲＲＫ２の組換え生産；一又は複数の潜在ＬＲＲＫ２阻害剤化合物への細胞の曝露；細胞の溶解；抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体への細胞溶解物の曝露；及び細胞溶解物におけるＬＲＲＫ２に結合した抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体の検出を含む。

【００４８】

別の実施態様では、方法は、細胞におけるＬＲＲＫ２の組換え生産；一又は複数の潜在ＬＲＲＫ２阻害剤化合物への細胞の曝露；細胞の溶解；溶解細胞からのＬＲＲＫ２の固定；抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体への細胞溶解物の曝露；及び細胞溶解物におけるＬＲＲＫ２に結合した抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体の検出を含む。

【００４９】

別の実施態様では、方法は、細胞におけるＬＲＲＫ２の組換え生産；第一プレートの複数のウェルにおける細胞の固定；潜在ＬＲＲＫ２阻害剤化合物への各ウェルにおける細胞の曝露；各ウェルにおける細胞の溶解；第二プレートの対応ウェルにおける；第一プレートの各ウェルからの溶解細胞からのＬＲＲＫ２の固定；抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体への固定化ＬＲＲＫ２の曝露；及びＬＲＲＫ２に結合した抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体の検出を含む。溶解細胞からのＬＲＲＫ２の固定は、例えば、第二プレートのウェルにおけるＬＲＲＫ２又はその上のエピトーグタグに対する抗体の播種又は固定、及び第二プレートの対応するウェルへの第一プレートのウェルからの細胞溶解物の移動を含みうる。

【００５０】

発明の別の態様は、ＬＲＲＫ２におけるパーキンソン病変異のインビボ検出のための、及びＬＲＲＫ２阻害剤のインビボ効果の評価のためのバイオマーカー方法として、ＬＲＲＫ２のリン酸化部位の利用を含む。方法は：被験体へのＬＲＲＫ２阻害剤の投与；被験体からの組織又は血清サンプルの取得；及びサンプルからのＬＲＲＫ２上のリン酸化部位と関連したリン酸化のレベル又は量の検出を含みうる。

【００５１】

一実施態様では、バイオマーカーリン酸化部位は、ＬＲＲＫ２タンパク質のセリン１２９２(Ｓｅｒ１２９２又はＳ１２９２)でありうる。

【００５２】

ＬＲＲＫ２リン酸化部位でのリン酸化のモニタリングは、ＬＲＲＫ２自己リン酸化部位に関連した抗体(抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体)、例えば抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体によって実施されうる。抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２は、抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体との組合せにおいてＥＬＩＳＡ、ＤＥＬＦＩＡ、蛍光、電気化学発光、又は他の電気、光学又は放射性同位体技術等の標準的な手順を使用して検出されうる。

【００５３】

発明の別の態様は、配列ＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ、又はその断片を含んでなる抗原に対する抗体であり、「ｐＳ」はリン酸化セリンである。別の実施態様では、抗原は１４及び１８残基間の長さであり、リン酸化セリンを含み、ＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬと９０％相同性を有する。

【００５４】

発明の別の態様は、ＬＲＲＫ２阻害剤のインビトロ評価のためのキットである。このようなキットは、例えばＬＲＲＫ２タンパク質を有する溶液；及び抗-リン酸-ＬＲＲＫ２抗体、例えば抗-リン酸-Ｓｅｒ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体を有する溶液を含みうる。溶液は適切な管又は容器に保管されうる。そしてキットは、ここに記載される発明のアッセイ及びバイオマーカー方法を実施するために構成された容器、マルチウェルプレート、バッファー溶液及びツールを更に含みうる。

【００５５】

発明は、説明目的のための以下の図面の参照により更に十分に理解されるだろう。

【図面の簡単な説明】

【００５６】

【図１】インビボＬＲＲＫ２自己リン酸化部位の同定。(Ａ)ＬＲＲＫ２のドメイン構造を示す模式図。(Ｂ，Ｃ)ｐＳｅｒ１２９２及びｐＴｈｒ１３４３を明瞭に同定する収集された自動ＭＳ／ＭＳスペクトル。合成内部標準から得られるＭＳ／ＭＳに対するこれらのスペクトルの比較は、更なる確認をもたらす。(Ｄ，Ｅ)０～６０分の範囲の時間でのＧ２０１９Ｓ-ＬＲＲＫ２の反応からのｐＳｅｒ１２９２ ＳＦＰＮＥＭＧＫＬＳ＃Ｋ及びｐＴｈｒ１３４３ ＬＭＩＶＧＮＴ＃ＧＳＧＫペプチドの抽出イオンクロマトグラム。ｐＳｅｒ１２９２($^{13}C_6$ $^{15}N_1$Ｌｅｕ；＋７．０１７Ｄａ)及びｐＴｈｒ１３４３($^{13}C_5$ $^{15}N_1$Ｖａｌ；＋６．０１４Ｄａ)の同位体標識内部標準を各３Ｄの後方に示し、前方のシグナルは消化サンプルから得られた軽分析物ペプチドを表す。(Ｆ，Ｇ)トランスフェクト２９３細胞から免疫沈降されたＦＬＡＧ-ＬＲＲＫ２からの軽及び重ｐＳｅｒ１２９２ペプチドの抽出イオンクロマトグラム。軽ｐＳｅｒ１２９２はＧ２０１９Ｓ-ＬＲＲＫ２から検出できるが、ｋｉｎａｓｅ ｄｅａｄＤ１９９４Ａ ＬＲＲＫ２では異なる。

【図２】ＬＲＲＫ２のキナーゼ活性は、Ｓ１２９２リン酸化に必要である。(Ａ)ＦＬＡＧタグＬＲＲＫ２ ＷＴ、Ｓ１２９２Ａ及びＤ１９９４Ａを一過性に発現するＨＥＫ２９３細胞の溶解物におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化を検出するウェスタンブロット。(Ｂ)ＬＲＲＫ２ ＷＴ又はｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄミュータントを過剰発現するＢＡＣトランスジェニックマウスの脳溶解物におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化を検出するウェスタンブロット。

【図３】家族性パーキンソン病変異はＳ１２９２自己リン酸化を増加させる。(Ａ)ＷＴ、Ｒ１４４１Ｇ、Ｙ１６９９Ｃ、Ｇ２０１９Ｓ、Ｉ２０２０Ｔ、Ｇ２３８５Ｒ及びＲ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ(ＲＧ／ＧＳ)ＬＲＲＫ２で一過性にトランスフェクトされたＨＥＫ２９３細胞の溶解物からｐＳ１２９２及び全ＬＲＲＫ２シグナルを検出する代表的ウェスタンブロット画像。(Ｂ)野生型と比較したミュータントにおけるＬＲＲＫ２ ｐＳ１２９２シグナルの平均倍の定量化であり、シグナルは４独立実験の平均だった。(Ｃ)Ｆｌａｇ-タグ野生型(ＷＴ)及びＧ２０１９Ｓ ＬＲＲＫ２を発現するＢＡＣトランスジェニックマウスの異なる脳領域からの組織溶解物からｐＳ１２９２及び全ＬＲＲＫ２を検出する代表的ウェスタンブロット画像。(Ｄ)Ｆｌａｇ-タグ野生型(ＷＴ)及びＧ２０１９Ｓ ＬＲＲＫ２を発現するＢＡＣトランスジェニックマウスからの全脳溶解物における倍のｐＳ１２９２変化の定量化。各遺伝子型においてＮ＝５動物。

【図４】Ｓ１２９２上のＬＲＲＫ２自己リン酸化の生化学メカニズム(Ａ)ＧＴＰ結合がＳ１２９２自己リン酸化に必要である。Ｆｌａｇ-タグ野生型、Ｔ１３４８Ｎ、Ｇ２０１９Ｓ及びＴ１３４８Ｎ／Ｇ２０１９Ｓ ＬＲＲＫ２を一過性に発現する溶解物からｐＳ１２９２及び全ＬＲＲＫ２を検出する代表的ウェスタンブロット画像。(Ｂ)ＬＲＲＫ２ Ｓ１２９２Ａタンパク質はＬＲＲＫ２キナーゼ-ｄｅａｄミュータント(Ｄ１９９４Ａ)上のＳ１２９２残基をリン酸化できない。ＨＥＫ２９３細胞において共トランスフェクトされた２コンストラクトの模式図(左)。Ｆｌａｇ-タグＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｙ１６９９Ｃ／Ｇ２０１９Ｓ(３Ｍ)、３Ｍ／Ｓ１２９２Ａ、Ｄ１９９４Ａ、及びＤ１９９４Ａ＋３Ｍ／Ｓ１２９２Ａ(右)を一過性に発現するＨＥＫ２９３細胞の溶解物からｐＳ１２９２を検出する代表的ウェスタンブロット画像。(Ｃ)完全長ＬＲＲＫ２は切断ｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄＬＲＲＫ２(Ｄ１９９４Ａ)上のＳ１２９２残基をリン酸化できない。２共トランスフェクトコンストラクトの模式図(左)。Ｄ１９９４Ａ変異を保有する完全長及び切断ＬＲＲＫ２を発現するＨＥＫ２９３細胞からｐＳ１２９２及び全ＬＲＲＫ２を検出する代表的ウェスタンブロット画像。

【図５】Ｓ１２９２はＬＲＲＫ２ ＰＤ変異誘発による神経突起伸長不全に必要である。（Ａ）代表的ＧＦＰトランスフェクト海馬ニューロンのＮｅｕｒｏｌｕｃｉｄａ追跡。ＧＦＰシグナルをＮｅｕｒｏｌｕｃｉｄａソフトウェアによる神経突起追跡に使用した。細胞体を中心とした２０μｍ間隔の同心円のオーバーレイをＳｈｏｌｌ分析に使用した。（Ｂ）ＧＦＰ及びＬＲＲＫ２共トランスフェクトの海馬ニューロンの代表的Ｎｅｕｒｏｌｕｃｉｄａ追跡。ＧＦＰを、インビトロで６日目（ＤＩＶ６）に、海馬培養物に、空ベクター、ＬＲＲＫ２野生型、Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ、Ｓ１２９２Ａ Ｒ１４４１ＧＧ２０

１９Ｓ及びＲ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ Ｄ１９９４Ａ対立遺伝子で共トランスフェクトした。ＤＩＶ１７に、ニューロンを固定化し、ＧＦＰ及びＭＡＰ２で染色した。トランスフェクトニューロンの画像を共焦点顕微鏡でとり、樹状突起を対立遺伝子のアイデンティティーについて盲検的である観察者によってＮｅｕｒｏｌｕｃｉｄａソフトウェアによって追跡した。スケールバー：１００μｍ。（Ｃ）Ｓｈｏｌｌ分析。ＬＲＲＫ２トランスフェクト細胞における各円との交差の平均（±ＳＥＭ）数をカウントした。Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ及び野生型、Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ Ｄ１９９４Ａ、Ｓ１２９２Ａ Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ間のスチューデントのｔ検定ｐ値は０．０５未満だった（*で示す）。各コンストラクトについてＮ＝２２－３０細胞。（Ｄ）（Ｂ）における全樹状突起長の定量化。３実験においてｎ＝４０－８５。平均ダイアモンドを各グループについて示した。Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ（赤円）及び野生型、Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ Ｄ１９９４Ａ、Ｓ１２９２Ａ Ｒ１４４１Ｇ Ｇ２０１９Ｓ間のスチューデントのｔ検定ｐ値は０．００１未満だった。

【図６】図６Ａ－Ｄ。Ｓ１２９２Ａ変異はＬＲＲＫ２ ＰＤ変異に誘発されるオートファジー障害を一部で寛解させる。

【図７】ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤は細胞ベースアッセイにおいてｐＳ１２９２自己リン酸化を阻止する。(Ａ)ｐＬＲＲＫ２電気化学発光９６ウェルプレートベースアッセイを利用し、増加ｐＬＲＲＫ(Ｓｅｒ１２９２)シグナルを、非誘発ＬＲＲＫ細胞溶解物と比較した１ｕｇ／ｍＬドキシクリン(doxycline)で１６時間誘発されたＬＲＲＫ２細胞溶解物において検出した。(Ｂ)ドキシクリン誘発ＬＲＲＫ２細胞におけるｐＳ１２９２シグナルの用量依存的低減をスーテント(ＩＣ$_{50}$０．１０ｕＭ)及びＧ１０２３(ＩＣ$_{50}$０．００１６ｕＭ)で１６時間インキュベートした。阻害を１００％阻害として非誘発細胞溶解物に正規化した。(Ｃ)細胞ｐＬＲＲＫ(Ｓｅｒ１２９２)阻害剤ＩＣ５０値及び生化学ＬＲＲＫ２Ｋｉ値の頑強な相関を示す６００化合物データ。傾き＝０．９５、Ｒ$^{2}$＝０．７７。中空シンボルは範囲ＩＣ５０値外であり、回帰フィットから除外した。

【図８】ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤Ｇ１０２３はインビボでｐＳ１２９２自己リン酸化を低減する。Ｆｌａｇ-タグＧ２０１９Ｓ ＬＲＲＫ２ＢＡＣトランスジェニック動物からの脾臓(Ａ)及び脳(Ｂ)の組織溶解物からのｐＳ１２９２及び全ＬＲＲＫ２を検出するウェスタンブロットの画像。動物にビヒクル単独(２動物)、１０、３０又は１００ｍｇ／ｋｇのＧ０１５８１０２３(化合物投与グループについて各々３動物)を投与した。(Ｃ)(Ａ)及び(Ｂ)におけるｐＳ１２９２／全ＬＲＲＫ２シグナルの定量化。(Ｄ)、(Ｅ)。

【図９】図９Ａ、９Ｂ。ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤Ｇ１０２３は、ＬＲＲＫ２ ＢＡＣトランスジェニックマウスからのＧ２０１９Ｓ神経培養物の神経突起伸長不全を寛解させる。

【発明を実施するための形態】

【００５７】

(発明の詳細な説明)

定義

別段の定めがある場合を除き、明細書及び請求の範囲を含むこの出願において使用される以下の用語は、以下の定義を有する。明細書及び添付の請求の範囲において使用される場合、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明瞭に示す場合を除き、複数形を含む。

【００５８】

この明細書において使用される特定の用語の定義を下に提供する。他の用語の定義は、U.S. Department of Energy, Office of Science, Human Genome Project (http: www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/glossary/)に提供される用語集に見つけられうる。本発明の実施において、分子生物学、微生物学及び組換えＤＮＡにおける多くの一般的技術使用される。これらの技術は良く知られており、例えばCurrent Protocols in Molecular Biology, Vols. I-III, Ausubel, ed. (1997); Sambrook等, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, Second Edition (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold

Spring Harbor, N.Y., 1989); DNA Cloning: A Practical Approach, Vols. I and II, Glover D, ed. (1985); Oligonucleotide Synthesis, Gait, ed. (1984); Nucleic Acid Hybridization, Hames & Higgins, eds. (1985); Transcription and Translation, Hames & Higgins, eds. (1984); Animal Cell Culture, Freshney, ed. (1986); Immobilized Cells and Enzymes (IRL Press, 1986); Perbal, A Practical Guide to Molecular Cloning; the series, Methods in Enzymol. (Academic Press, Inc., 1984); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells, Miller & Calos, eds. (Cold Spring Harbor Laboratory, N.Y., 1987); and Methods in Enzymology, Vols. 154 and 155, Wu & Grossman, and Wu, eds., respectivelyに説明されている。

【００５９】

ここで使用される場合、「対立遺伝子」なる用語は、特定の染色体位置(座位)での遺伝子又はＤＮＡ配列の特定の形態を意味する。

【００６０】

ここで使用される場合、「抗体」なる用語は、限定するものではないが、ポリクローナル抗体、モノクローナル抗体、ヒト化又はキメラ抗体及び、タンパク質への抗体断片の結合に十分な生物学的に機能的な抗体断片を含む。抗体は変異体タンパク質及びペプチドの存在を決定するためにアッセイにおいて使用可能され得、発明の遺伝子多型は遺伝子のコード領域にある。

【００６１】

ここで使用される場合、「臨床反応」なる用語は、次：反応、非反応、及び有害反応(すなわち副作用)の定量的測定の何れか又は全てを意味する。

【００６２】

ここで使用される場合、「臨床治験」なる用語は、特定の治療への反応に関する臨床データを収集するために設計された何れかの調査研究を意味し、限定するものではないがフェーズＩ、フェーズＩＩ及びフェーズＩＩＩ臨床治験を含む。標準的な方法が、患者集団の定義及び被験体の登録に使用される。

【００６３】

ここで使用される場合、化合物の「有効量」なる用語は、所望の治療及び／又は予防効果を達成するのに十分な量であり、例えば治療されている疾患、例えば、ここに記載されるＬＲＲＫ２ミュータントポリヌクレオチド及びミュータントポリペプチドに関連する疾患(特にアルツハイマー病及びパーキンソン病)と関連する症状の予防又は低下をもたらす量である。被験体に投与される化合物の量は、疾患のタイプ及び重症度、及び個体の特性、例えば一般的な健康状態、歳、性別、体重及び薬物に対する耐性に依存するだろう。それはまた、疾患の程度、重症度及びタイプに依存するだろう。当業者はこれら及び他の要因に応じて適切な投与量を決定できるだろう。典型的には、治療又は予防効果を達成するために十分な本発明の化合物の有効量は、約０．０００００１ｍｇ／キログラム体重／日～約１０，０００ｍｇ／キログラム体重／日の範囲である。好ましくは、投与範囲は、約０．０００１ｍｇ／キログラム体重／日～約１００ｍｇ／キログラム体重／日である。本発明の化合物はまた、互いとの、又は一又は複数の更なる治療化合物との組合せにおいて投与されうる。

【００６４】

ここで使用される場合、「発現」は、限定するものではないが次の一又は複数を含む：前駆体ｍＲＮＡへの遺伝子の転写；成熟ｍＲＮＡを生産するための前駆体ｍＲＮＡのスプライシング及び他のプロセシング；ｍＲＮＡ安定化；タンパク質への成熟ｍＲＮＡの翻訳(コドン使用及びｔＲＮＡ有効性を含む)；及び適切な発現及び機能に必要であれば翻訳産物のグリコシル化及び／又は他の修飾。

【００６５】

ここで使用される場合、「遺伝子」なる用語は、プロモーター、エクソン、イントロン、及び発現をコントロールする他の非翻訳領域を含む、ＲＮＡ産物の制御された生合成のための全ての情報を含むＤＮＡのセグメントを意味する。

【００６６】
ここで使用される場合、「遺伝子型」なる用語は、個体における対の相同染色体上の遺伝子座における一又は複数の多型部位に見られるヌクレオチド対のｕｎｐｈａｓｅｄ５’～３’配列を意味する。ここで使用される場合、遺伝子型はフル遺伝子型及び／又はサブ遺伝子型を含む。
【００６７】
ここで使用される場合、「遺伝子座」なる用語は、特定のＬＲＲＫ２遺伝子における遺伝子又は身体的又は表現型特性に対応する染色体又はＤＮＡ分子上の位置を意味する。
【００６８】
ここで使用される場合、「ＬＲＲＫ２調節剤」なる用語は、ＬＲＲＫ２調節剤の非存在におけるＬＲＲＫ２ポリペプチドの発現レベル又は生物学的活性レベルと比較して、ＬＲＲＫ２ポリペプチドの発現レベル又は生物学的活性レベルを変更(例えば増加又は低下)する何れかの化合物である。ＬＲＲＫ２調節剤は小分子、ポリペプチド、糖質、脂質、ヌクレオチド、又はその組合せでありうる。ＬＲＲＫ２調節剤は有機化合物又は無機化合物でありうる。
【００６９】
ここで使用される場合、「ミュータント」なる用語は、一塩基多型など、変異の結果である野生型からの何れかの遺伝的変異を意味する。「ミュータント」なる用語は、明細書を通して「マーカー」、「バイオマーカー」、及び「標的」なる用語と互換的に使用される。
【００７０】
ここで使用される場合、「医学的状態」なる用語は、限定するものではないが、治療が望まれる一又は複数の身体的及び／又は心理学的症状として現れる何れかの状態又は疾患を含み、過去及び新たに同定された疾患及び他の障害を含む。
【００７１】
ここで使用される場合、「ヌクレオチド対」なる用語は、個体からの染色体の２コピー上の多型部位に見られるヌクレオチドを意味する。
【００７２】
ここで使用される場合、「多型部位」なる用語は、集団において少なくとも２つの代替配列が見られる遺伝子座内の位置を意味し、その最多頻度は９９％以下の頻度を有する。
【００７３】
ここで使用される場合、「ｐｈａｓｅｄ」なる用語は、遺伝子座における２以上の多型部位のヌクレオチド対の配列に適用する場合、遺伝子座の単一コピーにおけるそれらの多型部位に存在するヌクレオチドの組合せが知られていることを意味する。
【００７４】
ここで使用される場合、「多型」なる用語は、集団において＞１％の頻度で存在する何れかの配列変異体を意味する。配列変異体は１％より著しく大きい頻度、例えば５％又は１０％異常で存在しうる。また、用語は、多型部位で個体において観察される配列変異体を指すために使用されうる。多型は、ヌクレオチド置換、挿入、欠失及びマイクロサテライトを含み、必ずしもではないが、遺伝子発現又はタンパク質機能において検出可能な差異を生じうる。
【００７５】
ここで使用される場合、「ポリヌクレオチド」なる用語は、非修飾又は修飾ＲＮＡ又はＤＮＡでありうる何れかのＲＮＡ又はＤＮＡを意味する。ポリヌクレオチドは、限定するものではないが、一及び二本鎖ＤＮＡ、一及び二本鎖領域の混合であるＤＮＡ、一及び二本鎖ＲＮＡ、一及び二本鎖領域の混合であるＲＮＡ、及び一本鎖又は、より典型的には、二本鎖又は一及び二本鎖領域の混合でありうるＤＮＡ及びＲＮＡを含んでなるハイブリッド分子を含む。加えて、ポリヌクレオチドは、ＲＮＡ又はＤＮＡ又はＲＮＡ及びＤＮＡ双方を含んでなる三本鎖領域を指す。ポリヌクレオチドなる用語はまた、一又は複数の修飾塩基を有するＤＮＡ又はＲＮＡ、及び安定性又は他の理由のために修飾された主鎖を有す

るＤＮＡ又はＲＮＡを含む。

【００７６】

ここで使用される場合、「ポリペプチド」なる用語は、ペプチド結合又は修飾ペプチド結合、すなわちペプチドアイソスターによって互いに連結された二以上のアミノ酸を含んでなる何れかのポリペプチドを意味する。ポリペプチドは、一般的にペプチド、グリコペプチド又はオリゴマーと呼ばれる短鎖、及び一般的にタンパク質と呼ばれる長鎖双方を指す。ポリペプチドは、２０の遺伝子コード化アミノ酸以外のアミノ酸を含みうる。ポリペプチドは、天然プロセス、例えば翻訳後プロセシングによって、又は当分野で良く知られている化学的修飾技術によって修飾されたアミノ酸を含む。このような修飾は基本的なテキストに、及びより詳細なモノグラフ、並びに膨大な研究文献に良く記載されている。

【００７７】

ここで使用される場合、「リン酸化」及び「自己リン酸化」なる用語は、ここでは互換的に使用され、ＬＲＲＫ２へのそのリン酸化部位、例えばセリン１２９２(Ｓｅｒ１２９２又はＳ１２９２)でのリン酸基の添加を一般的に指す。

【００７８】

ここで使用される場合、「ＳＮＰ核酸」なる用語は核酸配列を意味し、個体又は個体群間で他は同一なヌクレオチド配列内で可変であるヌクレオチドを含み、従って対立遺伝子として存在する。このようなＳＮＰ核酸は、好ましくは約１５～約５００ヌクレオチドの長さである。ＳＮＰ核酸は染色体の一部であり得、又はそれらは例えばＰＣＲ又はクローニングを通したこのような染色体の一部の増幅による染色体の一部の正確なコピーでありうる。ＳＮＰ核酸は以下単純に「ＳＮＰ」と呼ばれる。ＳＮＰは、ゲノムにおける単一位置でのヌクレオチド多様性の発生であり、２つの代替塩基がヒト集団において適切な頻度(すなわち＞１％)で生じる。ＳＮＰは遺伝子内、又はゲノムの遺伝子間領域内で生じうる。発明によるＳＮＰプローブはＳＮＰ核酸に相補的なオリゴヌクレオチドである。

【００７９】

ここで使用される場合、被験体又は患者への物質又は薬物の投与は、自己投与及び他人による投与を含む。記載の医学的状態の治療又は防止の様々なモードはまた、「実質的」を意味することを意図することが理解され、完全だけでなく完全治療又は防止未満を含み、幾らかの生物学的又は医学的関連結果が得られる。

【００８０】

ここで使用される場合、「パーキンソン病」(「ＰＤ」)は、運動能力、発話、及び／又は認知機能を害する中枢神経系の変性疾患を意味する。パーキンソン病の症状は、例えば筋硬直、震え、身体の動きの緩慢(運動緩慢)及び身体の動きの損失(無動症)を含みうる。

【００８１】

ここで使用される場合、「レビー小体認知症」、「びまん性レビー小体病」、「皮質レビー小体病」とも呼ばれる「レビー小体病」は、解剖学的に脳におけるレビー小体の存在によって特徴付けられる神経変性障害を意味する。

【００８２】

ここで使用される場合、「被験体」とは哺乳類及び非哺乳類を意味する。哺乳類は、哺乳類クラスの何れかのメンバーを意味し、限定するものではないが、ヒト；非ヒト霊長類、例えばチンパンジー及び他の類人猿及びサル種；家畜動物、例えばウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、及びブタ；飼育動物、例えばウサギ、イヌ、及びネコ；実験動物、ネコ、マウス、及びモルモット等の齧歯類を含む；等を含む。非ヒト哺乳類の例は、限定するものではないがトリ等を含む。「被験体」なる用語は、特定の年齢又は性別を示さない。

【００８３】

ここで使用される場合、「治療的に有効な量」とは、疾患状態を治療するために被験体に投与される場合、疾患状態に対しこのような治療が作用するのに十分な化合物の量を意味する。「治療的に有効な量」は化合物、治療されている疾患状態、治療される重症度又は疾患、被験体の年齢及び相対的健康、投与の経路及び形態、主治医又は獣医、及び他の要因に依存して様々だろう。

【００８４】
「上に定義されるもの」及び「ここに定義されるもの」なる用語は、可変のものを指す場合、可変のものの広義の定義、並びにもしあれば特定の定義を出典明記によって援用する。
【００８５】
「治療」又は疾患状態の「治療」は、とりわけ、疾患状態の阻害、すなわち、疾患状態又はその臨床症状の発症の抑止、及び／又は疾患状態の軽減、すなわち疾患状態又はその臨床症状の一時的又は永久的退縮を含む。
【００８６】
ここに示される全ての特許及び刊行物は、出典明記によってその全体がここに援用される。
【００８７】
ＬＲＲＫ２
図１では、ＬＲＲＫ２タンパク質の略図が示され、Ｎ末端が左でありＣ末端が右である。ＬＲＲＫ２タンパク質は２５２７アミノ酸の長さであり、ＲＯＣＯ-タンパク質スーパーファミリーに属する。ＬＲＲＫ２はＡＮＫ(アンキリンリピート)ドメイン、ＬＲＲ(ロイシンリッチリピート)ドメイン、ＲＯＣ(複合体タンパク質におけるＲａｓ)ドメイン、ＣＯＲ(ＲｏｃのＣ末端)リンカードメイン、キナーゼドメイン、及びＷＤ４０ドメインを含む。Ｓ１２９２自己リン酸化部位は、図１に示すようにＬＲＲ及びＲＯＣドメイン間に一般的に位置する。Ｒ１４４１Ｇ変異はＲＯＣドメインに生じ、Ｙ１６９９Ｃ変異はＣＯＲドメインに生じ、Ｇ２０１９Ｓ及びＩ２０２０Ｔはキナーゼドメインに見られる。ヒトＬＲＲＫ２タンパク質及び対応する核酸配列は良く知られており、例えば公開出願ＵＳ２０１０／００３５２５１においてそれぞれ配列番号：２及び配列番号：１として開示されている。
【００８８】
インビボ自己リン酸化部位としてのＳ１２９２の同定
インビトロキナーゼアッセイを精製Ｇ２０１９Ｓ及びｋｉｎａｓｅ ｄｅａｄ(Ｄ１９９４Ａ)ＬＲＲＫ２を使用して実施した。反応をＡＴＰ(１ｍＭ)及びＧＴＰｇＳ(１０ｍＭ)の存在又は非存在において実施し、次いでＳＤＳ-ＰＡＧＥによって分離した。クーマシー染色ＬＲＲＫ２バンドをゲル内トリプシン消化、その後液体クロマトグラフィータンデム質量分析(ＬＣ-ＭＳ／ＭＳ，Aqua peptides (Sigma-Aldrich))に課した。データベース検索は、ＬＲＲＫのホスホペプチドに確信的に一致する一連のスペクトルを示した。同定された部位の中で、何れもｋｉｎａｓｅ ｄｅａｄＤ１９９４Ａ ＬＲＲＫ２との反応から観察されなかった。注目すべきは、ＬＲＲドメインのＣ末端部分のｐＳｅｒ１２９２で始まりＲＯＣドメインに延在するホスホペプチドのクラスタである(図１Ｂ，１Ｃ)。リン酸化をまたキナーゼ活性化ループ内の少なくとも一つの残基上に観察した(ｐＳｅｒ２０３１；データ非表示)。これらの結果は、少なくとも自己リン酸化活性の状況内では、ＬＲＲＫ２が、Ｓｅｒに対してＴｈｒ残基を優先的に修飾するという前述を裏付ける。
【００８９】
同定されたＬＲＲＫ２自己リン酸化部位間で、異常な頻度のＭｅｔ残基がＬＲＲＫ２リン酸化部位の近傍に示され、９／１４ペプチドは修飾残基の１及び５位置上流間にＭｅｔを提示した。ＡＴＰ及びＧＴＰｇＳを欠く反応においてホスホペプチドは観察されなかったが、唯一の例外はｐＳｅｒ１２９２に対応する配列ＳＦＰＮＥＭＧＫＬＳ＃Ｋへのスペクトルマッチングだった（図１Ｂ）。
【００９０】
インビトロでのリン酸化の相対存在量を評価するため、及びインビボでのこれらの修飾の検証を支援するために、一連の内部標準ペプチドを合成した。これらのペプチドは、同定されたＬＲＲＫ２ホスホペプチドと同じ配列を含むが、安定性同位体において濃縮された単一アミノ酸を含んだ。これらの含まれるのは、ｐＳｅｒ１２９２に向けられた同位体標識ペプチドであり、ＳＦＰＮＥＭＧＫＬＳ＃Ｋ（$^{13}C_6$ $^{15}N_1$Ｌｅｕ；＋７．０１

７Ｄａ）、ｐＴｈｒ１３４３ＬＭＩＶＧＮＴ＃ＧＳＧＫ（$^{13}C_5{}^{15}N_1$Ｖａｌ；＋６．０１４Ｄａ）、ｐＴｈｒ１３５７ＴＴＬＬＱＱＬＭＫＴ＃Ｋ（$^{13}C_6{}^{15}N_1$Ｌｅｕ＋７．０１７Ｄａ）、及びｐＴｈｒ１３６８ＳＤＬＧＭＱＳＡＴ＃ＶＧＩＤＶＫ（$^{13}C_5{}^{15}N_1$Ｖａｌ＋６．０１４Ｄａ）だった。ｐＳｅｒ１３５７及びｐＳｅｒ１３６８のリン酸化状態を包括的に評価するために、更なるペプチドがこれらの配列をフランキングするｒａｇｇｅｄ-ｅｎｄ末端のために必要だった。

【００９１】

次いでインビトロキナーゼ反応を精製ＷＴ、Ｇ２０１９Ｓ、及びＲ１４４１Ｃ ＬＲＲＫ２タンパク質を使用して実施した。時点を０、５、１０、３０及び６０分で収集し、ＳＤＳ-ＰＡＧＥで分離し、クーマシィーで染色した。Ｇ２０１９Ｓ反応からのｐＳｅｒ１２９２及びｐＴｈｒ１３４３ペプチドの抽出イオンクロマトグラムを、それらの対応する内部標準と比較して示す（図１Ｄ，１Ｅ）。ホスホマッピング研究に記載のように、わずかのＳｅｒ１２９２が、キナーゼ反応の開始時に精製Ｇ２０１９Ｓ ＬＲＲＫ２においてリン酸化された。生ＭＳデータは、各ホスホペプチドが大量に増加することを示し、プラトーに急速に達する前に０～１０分増加するｐＴｈｒ１３４３と比較して、ｐＳｅｒ１２９２は５～６０分の安定した増加を示した。モニタした各位置で、Ｇ２０１９ＳはＷＴ又はＲ１４４１Ｃ ＬＲＲＫ２より急速な自己リン酸化を受けたようである（図１Ｅ，１Ｆ，１Ｇ，１Ｈ）。興味深いことには、個々の部位は独特のキネティクスを示し、ｐＴｈｒ１３４３及びｐＴｈｒ１３５７の自己リン酸化は急速にプラトーに達し、Ｓｅｒ１２９２及びＴｈｒ１３６８のリン酸化は６０分時点に達するほど頑強に継続する（図１Ｅ，１Ｆ，１Ｇ，１Ｈ）。少量であるが一定した差異がまた、ＷＴ及びＲ１４４１Ｃ ＬＲＲＫ２の活性間に観察される(図１Ｅ，１Ｆ，１Ｇ，１Ｈ)。

【００９２】

生細胞におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化活性を検証するために、ＨＥＫ２９３細胞において過剰発現されるＦＬＡＧ-ＬＲＲＫ２に関する実験を我々の定量ＬＣ-ＭＳ／ＭＳアッセイを使用して実施した。インビトロキナーゼアッセイから同定された大部分の自己リン酸化イベントは、セントリーとしてＬＲＲＫ２同位体標準を使用しても免疫沈降ＬＲＲＫ２において検出不能だった。一つの例外はｐＳｅｒ１２９２だった。重ｐＳｅｒ１２９２シグナルの抽出イオンクロマトグラムはＦＬＡＧ-$^{G2019S}$ＬＲＲＫ２において低レベルのｐＳｅｒ１２９２を呈したが(図１Ｆ)、ＦＬＡＧ-$^{D1994A}$ＬＲＲＫ２では異なった。内部標準において得られたＭＳ／ＭＳは重ペプチドのアイデンティティーを確認し、２９３細胞からのｐＳｅｒ１２９２の存在の確認に不可欠である天然ペプチドの完全なcoresolutionを伴った。適切に、類似なＭＳ／ＭＳスペクトルがこのペプチドの軽形態から収集されたが、別のイオンと共単離され、自動同定の試みを交絡させた。これらの２スペクトルのマニュアル検査及び比較は、このサンプル内のｐＳｅｒ１２９２のデコンボリューション及び更なる検証を可能にした。

【００９３】

ｐＳｅｒ１２９２がインビトロ及び培養細胞において最も頑強な自己リン酸化部位であったことから、このリン酸-エピトープを特異的に認識するウサギポリクローナル抗体を生成した(抗ｐＬＲＲＫ２抗体)。２９３細胞を野生型、Ｓ１２９２Ａ(ｐｈｏｓｐｈｏ-ｓｉｔｅ ｄｅａｄ)及びＤ１９９４Ａ(ｋｉｎａｓｅ ｄｅａｄ)ＬＲＲＫ２コンストラクトでトランスフェクトした。抗ｐＬＲＲＫ２抗体が、野生型ＬＲＲＫ２でトランスフェクトされた細胞の溶解物から特異的シグナルを検出するが、Ｓ１２９２Ａ又はＤ１９９４Ａ変異よるものでは検出されないことが分かり(図２Ａ)、抗ｐＬＲＲＫ２抗体がリン酸化Ｓ１２９２エピトープに特異的であることを示す。更に、抗ｐＬＲＲＫ２抗体は、野生型ＬＲＲＫ２を発現するＢＡＣトランスジェニックマウスの脳溶解物から特異的シグナルを検出したが、ｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄＬＲＲＫ２を発現するものでは検出されなかった(図２Ｂ)。これらの結果は、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性がインビボにおけるＳ１２９２残基のリン酸化に必要であることを示す。

【００９４】

パーキンソン変異はＳｅｒ１２９２上のＬＲＲＫ２自己リン酸化を増加させる
ＬＲＲＫ２ Ｇ２０１９Ｓの最も一般的な家族性変異は、ＭＢＰ及びＬＲＲＫｔｉｄｅのリン酸化、自己リン酸化を含め、様々なインビトロキナーゼアッセイにおいてそのキナーゼ活性を増加させることが示されている。Ｇ２０１９Ｓ以外では、最も公開された結果は、Ｒ１４４１Ｇ／Ｃ、Ｙ１６９９Ｃ及びＩ２０２０Ｔを含む他のＰＤ変異は、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性インビトロキナーゼを増加しないことを示す。どのようにＰＤ変異がインビボでＬＲＲＫ２キナーゼ活性に作用するかは、インビボ基質の欠如により未知のままである。

【００９５】
Ｓｅｒ１２９２上のＬＲＲＫ２自己リン酸化はそのキナーゼ活性に依存するため、ＬＲＲＫ２自己リン酸化レベルに関する異なるＬＲＲＫ２ ＰＤ変異の影響を、異なるパーキンソン変異を有するＦｌａｇ-タグＬＲＲＫ２コンストラクトで２９３細胞をトランスフェクトすることによって試験した。全体細胞溶解物における全ＬＲＲＫ２及びｐＳ１２９２のレベルをウエスタンブロッティングによって評価した。我々は、Ｒ１４４１Ｇ、Ｙ１６９９Ｃ、Ｇ２０１９Ｓ及びＩ２０２０Ｔを含む、全ての４つの確認されたＬＲＲＫ２家族性パーキンソン変異が、野生型ＬＲＲＫ２と比較して、Ｓ１２９２部位で増加ＬＲＲＫ２自己リン酸化を示すことを発見した。更に、同じコンストラクトにおける２ＰＤ変異Ｒ１４４１Ｇ及びＧ２０１９Ｓの組合せは、ＬＲＲＫ２自己リン酸化レベルを更に高く増加させた(図３Ａ，Ｂ)。注目すべきは、アジア人口に見られるＰＤ危険因子変異であるＧ２３８５Ｒは、Ｓｅｒ１２９２における自己リン酸化を増加しなかった。

【００９６】
我々はまた、ＰＤ変異がトランスジェニック動物においてＬＲＲＫ２自己リン酸化を増加するかを試験した。我々は、野生型又はＧ２０１９Ｓ ＬＲＲＫ２タンパク質を発現するトランスジェニック動物からの脳組織におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化レベルを比較した。我々は、全ＬＲＲＫ２タンパク質レベルは２ラインのトランスジェニックマウスにおいて同等であり、リン酸-ＬＲＲＫ２レベルは試験した全ての脳領域においてＬＲＲＫ２Ｇ２０１９Ｓ ＢＡＣトランスジェニックマウスからの組織においてかなり高いことを発見した(図３Ｃ)。定量的には、Ｓ１２９２におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化は、野生型ＬＲＲＫ２を発現するものより、Ｇ２０１９ＳミュータントＬＲＲＫ２を発現するトランスジェニック動物の全脳溶解物において１０倍超高い(図３Ｄ)。まとめると、これらのデータは、ＬＲＲＫ２のパーキンソン変異は培養細胞及び動物双方においてＳ１２９２におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化を増加させることを示す。

【００９７】
ＬＲＲＫ２Ｓｅｒ１２９２自己リン酸化の生化学的メカニズム
ＧＴＰ結合がインビトロでのＬＲＲＫ２キナーゼ活性化に必要であることが分かっている。ＬＲＲＫ２ Ｔ１３４８Ｎ変異がインビトロでのＧＴＰ結合を廃止させることが示されている。しかしながら、どのようにＧＴＰ結合がインビボでＬＲＲＫ２キナーゼ活性に作用するかは不明である。ＧＴＰ結合がインビボでのＬＲＲＫ２自己リン酸化に必要かを試験するために、ＬＲＲＫ２ Ｔ１３４８Ｎ及びＬＲＲＫ２ Ｇ２０１９Ｓ／Ｔ１３４８Ｎミュータントコンストラクトでトランスフェクトされた２９３細胞におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化レベルを調査した。ＬＲＲＫ２ Ｓ１２９２自己リン酸化は、Ｔ１３４８Ｎ変異を発現する細胞からの溶解物において検出不能だった。Ｓ１２９２リン酸化はまた、ＬＲＲＫ２ Ｇ２０１９Ｓを発現するものと比較して、ＬＲＲＫ２ Ｇ２０１９Ｓ／Ｔ１３４８Ｎトランスフェクト細胞において大きく低減される(図４Ａ)。これらの結果は、Ｓ１２９２におけるインビボＬＲＲＫ２自己リン酸化がＧＴＰ結合を必要とすることを示す。

【００９８】
ＬＲＲＫ２自己リン酸化のメカニズムは、２つの可能な経路によって生じうる。１つの可能性は、一ＬＲＲＫ２分子が別のＬＲＲＫ２分子上のＳ１２９２をリン酸化し得うる(すなわち、分子間リン酸化)。他の可能性は、ＬＲＲＫ２分子のキナーゼドメインがそれ自身のＳ１２９２をリン酸化しうる(すなわち、分子内リン酸化)。これらの２つの可能性

を区別するために、ＬＲＲＫ２ Ｓ１２９２Ａミュータントミュータントを ＬＲＲＫ２ Ｄ１９９４Ａミュータントでトランスフェクトした。Ｓ１２９２Ａ変異は自己リン酸化部位を無効にし、Ｄ１９９４Ａ変異はＬＲＲＫ２キナーゼ活性を無効にする。ＬＲＲＫ２自己リン酸化が分子間の場合、ＬＲＲＫ２ Ｓ１２９２Ａは ＬＲＲＫ２ Ｄ１９９４Ａを、これらの２コンストラクトが共トランスフェクトされた場合、リン酸化でき、リン酸-ＬＲＲＫ２シグナルが観察されただろう。しかしながら、ＬＲＲＫ２自己リン酸化はＳ１２９２Ａ及びＤ１９９４Ａ変異で共トランスフェクトされた２９３細胞の溶解物において観察されなかった(図４Ｂ)。このデータは、ＬＲＲＫ２自己リン酸化が分子内であろうことを示唆する。

【００９９】

分子内自己リン酸化を更に検証するために、完全長野生型ＬＲＲＫ２によるＮ末端切断ＬＲＲＫ２のリン酸化を試験した。野生型ＬＲＲＫ２及びＮ末端切断ＬＲＲＫ２(９０７-２５２７)をＤ１９９４Ａ変異で共トランスフェクトした。わずかなＳ１２９２リン酸化がウェスタンブロットによって切断ＬＲＲＫ２ Ｄ１９９４Ａに検出された(図４Ｃ)。従って、完全長野生型ＬＲＲＫ２は切断ＬＲＲＫ２をリン酸化できなかった。まとめると、これらのデータはＬＲＲＫ２自己リン酸化が分子内であろうことを示す。

【０１００】

ＬＲＲＫ２パーキンソン変異に誘発される神経毒性にＳｅｒ１２９２が必要である。

Ｓｅｒ１２９２残基はＬＲＲＫ２のＬＲＲドメイン及びＧＴＰａｓｅドメインの接合部に位置する。タンパク質相同性分析は、Ｓ１２９２が虫からヒトで保存され、全体のアミノ酸同一性は限定されることを示した。従って、生物学的機能のＳｅｒ１２９２自己リン酸化の重要性を評価した。

【０１０１】

ＰＤ変異を保有するＬＲＲＫ２タンパク質の発現は、培養一次ニューロンにおいて神経毒性を引き起こす。更に、観察された神経毒性はＬＲＲＫ２のキナーゼ活性を必要とする。調査された神経突起形態及び異なるＰＤ変異及びを保有するＬＲＲＫ２ｃＤＮＡによるＥ１８のラット胚からの培養一次海馬ニューロンのトランスフェクションを、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ二重変異を発現する海馬ニューロンが、野生型ＬＲＲＫ２又はＧＦＰのみを発現するものと比較して頑強な神経突起伸長不全を呈することを示すために実施した(図５Ａ)。公開された報告と一致して、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ二重変異へのｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄ変異Ｄ１９９４Ａの導入は、この表現型を無効にした。更に、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ二重変異におけるアラニンへのＳｅｒ １２９２の変異はまた神経突起伸長不全を無効にし、Ｓｅｒ１２９２リン酸化が、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ誘発による神経突起伸長表現型(図５Ｂ，Ｄ)に重要であることを示唆する。

【０１０２】

全神経突起長さの短縮を導くことに加え、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ二重ミュータントタンパク質の発現はまた、Ｓｈｏｌｌ分析に示されるように、培養一次海馬ニューロンにおける樹状ツリーの複雑性を低減した。更に、ＬＲＲＫ２ Ｇ２０１９Ｓ／Ｒ１４４１Ｇ／Ｄ１９９４Ａミュータントタンパク質は、ニューロンの樹状複雑性を回復し、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性が必要であることを示唆する。重要なことには、アラニンへのＬＲＲＫ２自己リン酸化部位セリン１２９２の変異はまた、この表現型を寛解させた(図５Ｃ)。まとめると、これらのデータは、ＬＲＲＫ２上のＳｅｒ１２９２の自己リン酸化が、ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異誘発による神経毒性の媒介において重要な役割を果たすことを強く示唆する。

【０１０３】

Ｓｅｒ１２９２自己リン酸化はＬＲＲＫ２ ＰＤ変異誘発オートファジー障害に重要である

ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異によって誘発される神経毒性へのＳｅｒ１２９２自己リン酸化の作用を調査した。我々はまず、Ｓｅｒ１２９２自己リン酸化がＬＲＲＫ２キナーゼ活性に

作用するかを考えた。Ｆｌａｇ-タグｗｔ及びＳ１２９２Ａ ＬＲＲＫ２タンパク質を、一過性にトランスフェクトされた２９３細胞から精製した。キナーゼ活性をインビトロキナーゼアッセイにおいて、基質としてＬＲＲＫｔｉｄｅと比較した。ＬＲＲＫ２ ＷＴ及びＳ１２９２Ａタンパク質間に有意な差異は観察されなかった。

【０１０４】

ＬＲＲＫ２ ＰＤミュータントタンパク質の細胞質内局在を次に調査した。Ｆｌａｇ-タグＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ二重ミュータントコンストラクトを、培養一次皮質ニューロンにトランスフェクトした。免疫蛍光細胞化学を使用し、トランスフェクトニューロンにおけるＦｌａｇ-タグＬＲＲＫ２タンパク質を検出した。ＷＴ ＬＲＲＫ２タンパク質はニューロンにおいて拡散分散を示すことが分かった。しかしながら、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ二重ミュータントでトランスフェクトされた８０％超のニューロンにおいて、ＬＲＲＫ２タンパク質は微小管マーカーと共局在するＬＲＲＫのフィラメント状分散を示した(図６Ａ)。更に、ＬＲＲＫ２ミュータントタンパク質はまた、幾つかのニューロンにおいて大きな点を形成した(図６Ｂ)。フィラメント及び点の性質を同定するために、これらのニューロンを異なる細胞マーカーで共染色した。ＬＲＲＫ２フィラメントは、チューブリンとの共染色に示されるように、微小管と共局在することがわかった。更に、ＬＲＲＫ２フィラメント及び点の双方は、オートファジーアダプタータンパク質ｐ６２と共局在した(図６Ａ，６Ｂ)。オートファジーの更なる細胞マーカーを調査した。ＬＲＲＫ２点はまた、オートファゴソームのマーカーであるＬＣ３及びＫ６３ポリ-ユビキチンについて陽性だった。これらのデータは、ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異がニューロンにおいて基礎オートファジー活性を障害することを示唆する。

【０１０５】

ＬＲＲＫ２キナーゼ活性及び／又はＬＲＲＫ２ Ｓ１２９２自己リン酸化が、オートファジーへのＬＲＲＫ２ ＰＤ変異の作用を調節するかを試験するために、ＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ／Ｄ１９９４Ａ及びＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ／Ｓ１２９２Ａミュータントタンパク質を、培養皮質ニューロンにおいて発現させた。キナーゼ活性の欠如(Ｄ１９９４Ａによる)は、微小管及びオートファゴソームへのＬＲＲＫ２局在を無効にし(図６Ｃ，６Ｄ)、キナーゼ活性が、ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異によって引き起こされるオートファジー活性障害に重要であることを示す。興味深いことに、Ｓ１２９２Ａ変異は微少管へのＬＲＲＫ２局在を有意に低減させたが、ＬＲＲＫ２陽性オートファゴソームの形成への効果は少なかった(図６Ｄ)。これらのデータは、Ｓ１２９２におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化が、ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異によって誘発されるオートファジー活性障害に寄与することを示唆する。

【０１０６】

ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤は細胞においてＳ１２９２自己リン酸化を阻止する

ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤が細胞においてＬＲＲＫ２自己リン酸化を阻止するかを試験するために、ＦＬＡＧエピトープ-タグＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｙ１６９９Ｃ／Ｇ２０１９Ｓ三重ミュータントタンパク質を発現する誘発ＨＥＫ２９３細胞株(ここではＬＲＲＫ２細胞と呼ぶ)を生成した。次いで、この細胞株を使用し９６-ウェルプレートベースアッセイを展開し細胞溶解物におけるリン酸-Ｓ１２９２を定量化した。アッセイは電気化学発光検出技術(Meso-Scale Discovery, MSD)を使用し、ＬＲＲＫ２を固相-固定化抗ＦＬＡＧモノクローナル抗体で捕獲し、その後抗ｐＳｅｒ１２９２抗体及びルテニウム-コンジュゲート抗ウサギ二次抗体によって検出した。こうして我々は、ドキシサイクリン誘発された細胞の溶解物におけるｐＳ１２９２シグナルの有意な増加を検出できた(図７Ａ)。更に、ドキシサイクリン-誘発ＬＲＲＫ２細胞を既知のＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤(Ki ref)であるスーテントでインキュベートしたとき、我々はｐＳ１２９２シグナルの用量依存性低下を観察し、最大阻害は非誘発細胞からの溶解物において検出されたシグナルと等価だった(図７Ｂ)。その後、我々はこれらの細胞に対し、ＬＲＲＫ２キナーゼアッセイにおける様々な効力を有する６００超の化合物を試験した。ｐＳ１２９２シグナルの低下のＩＣ５０は、化合物のＬＲＲＫ２の生化学Ｋｉと頑強に相関した(図７Ｃ)。これらのデータ

は、ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤が細胞においてＳ１２９２自己リン酸化を阻止することを示し、ｐＳ１２９２が従ってインビボでのＬＲＲＫ２キナーゼ阻害のマーカーとして使用できることを示す。

【０１０７】

強力であり選択的であり脳透過可能であるＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤はＬＲＲＫ２　Ｇ２０１９Ｓ　ＢＡＣトランスジェニックマウス脳においてリン酸-Ｓ１２９２を阻止する

ハイスループット化学スクリーニング及びリードオプチマイゼーションを通して、我々は極めて強力で選択的なＬＲＲＫ２小分子阻害剤、[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン(G1023)を同定した。Ｇ１０２３の生化学Ｋｉは約４ｎｍである。ＬＲＲＫ２細胞ベースアッセイにおいて、Ｇ１０２３は用量依存的にｐＬＲＲＫ２レベルを効果的に低下させ、観察された細胞ＩＣ５０は１０ｎＭだった(図７Ｂ)。

【０１０８】

Ｇ１０２３がインビボでＬＲＲＫ２キナーゼ活性を阻害できるかを試験するために、ＬＲＲＫ２　Ｇ２０１９Ｓタンパク質を発現するＢＡＣトランスジェニックマウスに、単一用量のこの化合物を１０、３０及び１００ｍｇ／ｋｇで注射した。化合物濃度並びにリン酸-ＬＲＲＫ２レベルを測定するために、末梢及び脳組織を注射の６時間後に収集した。

【０１０９】

Ｇ１０２３注射動物におけるＬＲＲＫ２キナーゼ阻害を調査するために、脾臓、リンパ節及び脳組織を化合物注射の６時間後に収集し、リン酸-ＬＲＲＫ２レベルを決定した。抹消組織では、脾臓及びリンパ節を含め、Ｇ１０２３は用量依存的にリン酸-Ｓ１２９２を低減した(図８Ａ，８Ｃ)。脳組織において、Ｇ１０２３はまたリン酸-Ｓ１２９２レベルを効果的に低減したが、低減に必要な投与量はより高い(図８Ｂ，８Ｃ)。リン酸-Ｓ１２９２低下に必要な脳におけるＧ１０２３の算出非結合濃度は、この化合物の細胞ＩＣ５０と一致した。これらのデータは、Ｇ１０２３が高脳暴露を有し、インビボでＬＲＲＫ２キナーゼ活性を阻止することを示す。更に、これらのデータはまた、Ｓｅｒ１２９２におけるＬＲＲＫ２自己リン酸化が、インビボでのＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤の効果を測定する薬力学マーカーとして使用できることを示す。

【０１１０】

ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤はパーキンソン変異誘発による神経突起伸長不全を軽減させる

ＬＲＲＫ２キナーゼ活性の阻害が、ＰＤ変異誘発による神経毒性を寛解させるかを試験するために、我々はＬＲＲＫ２　ＢＡＣトランスジェニックマウス由来の培養胚性海馬ニューロンを使用した。これらのニューロンは、非トランスジェニック同腹子由来の海馬ニューロンと比較した場合、短い全神経突起長によって示される神経突起伸長不全を示した(図９)。我々は、神経培養物をＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤Ｇ１０２３で処理した。我々は、Ｇ１０２３が用量依存性にＬＲＲＫ２　ＢＡＣトランスジェニックマウス由来のニューロンの神経突起伸長不全を逆転させることを発見した。これらのデータは、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性の化学阻害がＬＲＲＫ２　ＰＤ変異誘発による神経毒性を機能的に遮断できることを示す。

【０１１１】

Ｓ１２９２はインビボＬＲＲＫ２自己リン酸化部位である

ここに開示される結果から、Ｓ１２９２がインビボＬＲＲＫ２自己リン酸化部位であることがわかる。幾つかのラインのエビデンスは、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性がＳ１２９２のリン酸化に必要であることを裏付ける。第一に、ｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄ変異はインビトロ自己リン酸化アッセイ(図１)、トランスフェクト異種細胞(図２Ａ)、及びＬＲＲＫ２を過剰発現するＢＡＣトランスジェニックマウスからの組織(図２Ｂ)においてＳ１２９２リン酸化を無効にした。第二に、高度に特異的なＬＲＲＫ２阻害剤は、ＬＲＲＫ２細胞株(図７Ｂ)及びＬＲＲＫ２トランスジェニックマウス(図８)双方においてＳ１２９２リン酸化を阻止する。最後に、多くの構造的に多様な小分子ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤は細胞ベースアッセイにおいてＳ１２９２リン酸化を阻止し、ＬＲＲＫ２キナーゼ活性が細胞にお

けるＳ１２９２リン酸化に必要である化学的検証を提供する。重要なことには、ｐＬＲＲＫ２低下に必要な濃度は、化合物のＬＲＲＫ２生化学Ｋｉに密接にかかわる。まとめると、全てのエビデンスは、Ｓ１２９２がインビボＬＲＲＫ２自己リン酸化部位であることを示唆する。

【０１１２】

多くの他のＬＲＲＫ２自己リン酸化部位が過去に報告されきたが、何れも細胞又は動物モデルにおいて、過剰発現状況においてさえ検出できなかった。Ｓ１２９２自己リン酸化はトランスフェクト細胞及びトランスジェニック動物からの溶解物において容易に検出可能である。Ｓ１２９２は、インビボにおいて有意な量で存在するこれまでに同定された唯一のＬＲＲＫ２自己リン酸化部位である。Ｓ１２９２自己リン酸化部位の同定は、哺乳類被験体におけるＬＲＲＫ２キナーゼ活性をモニタするための強力なバイオマーカーツールを提供する。

【０１１３】

家族性パーキンソン変異はＳ１２９２上のＬＲＲＫ２自己リン酸化を増加させる

Ｒ１４４１Ｇ、Ｙ１６９９Ｃ、Ｇ２０１９Ｓ及びＩ２０２０Ｔを含むＬＲＲＫ２の全ての確認された家族性パーキンソン病変異は、２９３Ｔ細胞において発現された場合、Ｓ１２９２自己リン酸化を増加させる。これらの家族性変異の内、Ｇ２０１９Ｓのみがインビトロでの ＬＲＲＫ２キナーゼ活性を増加させることを具体的に示されている。Ｇ２０１９Ｓはキナーゼ活性化ループに位置する。Ｇ２０１９Ｓ変異がキナーゼ活性化ループのコンホメーションを変化させ、それによってＬＲＲＫ２キナーゼを活性化しうることが示唆されている。しかしながら、同様にキナーゼ活性化ループの近くにあるＩ２０２０Ｔは、インビトロでＬＲＲＫ２キナーゼ活性を増加させることを一貫して見出されなかった。一つの可能な説明は、生化学アッセイにおいて使用された基質が内因性基質ではなかったことである。従って、これらのタンパク質のリン酸化は、インビボＬＲＲＫ２キナーゼ活性を正確には代表しないかもしれない。ここでは、双方の変異が細胞ベース系においてＳ１２９２リン酸化を増加できることを示し、ＬＲＲＫ２キナーゼドメインにおける双方のＰＤ変異がそのキナーゼ活性を増加させることを示唆する。Ｒ１４４１Ｇ及びＹ１６９９Ｃ変異はＲＯＣ-ＣＯＲドメインに位置する。双方の変異はＬＲＲＫ２ ＧＴＰａｓｅ活性を低下させることが示されている。ＧＴＰ結合がインビトロでのＬＲＲＫ２キナーゼ活性に必要であることが示されている。この開示は、ＧＴＰ結合が細胞ベース系におけるＳ１２９２自己リン酸化に必要であることを示す(図５Ａ)。従って、Ｒ１４４１Ｇ及びＹ１６９９Ｃ変異に引き起こされるＧＴＰａｓｅ活性の低下は、ＧＴＰ-結合状態においてより多くのＬＲＲＫ２タンパク質を生じ、Ｓ１２９２自己リン酸化を増加させるだろう。

【０１１４】

注目すべきは、ＷＤ４０ドメインに位置する確認されたＰＤ危険因子変異Ｇ２３８５Ｒは、Ｓ１２９２自己リン酸化を増加させることを見出されなかった。一つの単純な説明は、Ｇ２３８５Ｒ変異がＬＲＲＫ２キナーゼ活性又は自己リン酸化に作用しないかもしれないことである。あるいは、２９３細胞におけるＬＲＲＫ２の異種発現は、ＬＲＲＫ２自己リン酸化に適切な細胞環境を提供しないかもしれない。インビトロ、２９３細胞及び動物モデルにおいて、Ｇ２０１９Ｓ変異のＳ１２９２自己リン酸化レベルを比較した場合、増加のレベルはそれぞれ３、５及び１０だった。これは、インビボＳ１２９２自己リン酸化がインビトロより高いことを示唆する。

【０１１５】

ＬＲＲＫ２ＰＤ変異誘発による神経毒性におけるＳ１２９２自己リン酸化の役割

増加Ｓ１２９２自己リン酸化が全家族性パーキンソン変異の統一テーマだとすると、Ｓ１２９２自己リン酸化が、ＬＲＲＫ２機能及びＰＤ病変形成におけるその役割にとって重要でありうると仮説することが合理的である。細胞ベースＬＲＲＫ２モデルでは、パーキンソン変異は、細胞株及び一次ニューロン双方において細胞毒性を引き起こすことが示されている。重要なことには、キナーゼ活性は毒性に必要であることが示されている。胚性海馬ニューロンにおけるＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｇ２０１９Ｓ変異の発現が神経突起

の長さ及び複雑性を低下させるという事実は、公表結果を確証させる。また、公表データと一致して、ｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄ変異は、神経突起伸長表現型を寛解させることが見出された。重要なことには、Ｓ１２９２Ａ変異も神経突起伸長表現型を低下させた。Ｓ１２９２自己リン酸化は、細胞毒性を誘発するＬＲＲＫ２キナーゼ活性の下流のメカニズムの一部でありうる。注目すべきは、Ｓ１２９２はＬＲＲドメイン及びＲＯＣドメインの接合部に位置する。この部位のリン酸化は、タンパク質コンホメーション変化を誘発し、タンパク質-タンパク質相互作用の変化を生じうる。

【０１１６】

ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異が神経毒性を誘発させるメカニズムは未知のままである。ＰＤ変異を保有するＬＲＲＫ２タンパク質は、ニューロンにおいて発現される場合、微小管に蓄積することが見出された。これは、細胞株及び一次ニューロンにおける結果と一致する。これらの凝集は、選択的オートファジー基質ｐ６２(ＳＱＳＴＭ１)について陽性である。ｐ６２陽性凝集の蓄積は、オートファジー機能障害の特徴である。ニューロンにおけるオートファジーカーゴはリソソームへ向かう微少管ネットワークに沿って輸送されると考えられるため、微小管上のｐ６２の蓄積は、ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異を発現するニューロンにおけるオートファジー輸送障害を示唆しうる。ＬＲＲＫ２はｐ６２、ＬＣ３及びＬｙｓ-６３ポリ-ユビキチンに染色が陽性である大きな点に蓄積することが観察されているため、オートリソソーム分解経路は障害されうる。オートファジーは分化ニューロンにおける重要な「ハウスキーピング」機能であり、オートファジーの損失は神経変性を導き、神経学的異常をもたらす。これは、ＬＲＲＫ２ ＰＤ変異がオートファジー障害を通して細胞毒性を導きうることを示唆する。興味深いことには、Ｓ１２９２Ａ変異は、ＬＲＲＫ２-陽性オートリソーム(autolysome)の出現を寛解しないため、Ｓｅｒ１２９２リン酸化はオートリソーム分解の上流で機能しうる。重要なことには、ｋｉｎａｓｅ-ｄｅａｄ変異(Ｄ１９９４Ａ)はＬＲＲＫ２の微小管及びオートリソソーム蓄積双方を無効にし、キナーゼ活性が双方に必要であることを示唆する。ＬＲＲＫ２の基質がいまだ同定されていないままである。

【０１１７】

インビボＬＲＲＫ２キナーゼ活性のマーカーとしてのＬＲＲＫ２自己リン酸化

Ｓ１２９２自己リン酸化は、インビボＬＲＲＫ２キナーゼ活性について頑強なマーカーとして作用する。更に、Ｓ１２９２自己リン酸化は、ＬＲＲＫ２トランスジェニック動物からの組織溶解物において容易に検出できる。これは、インビボにおけるＬＲＲＫ２キナーゼ活性をモニタするための薬力学アッセイを提供する。まとめると、Ｓ１２９２自己リン酸化は、ＬＲＲＫ２キナーゼ阻害剤の化合物スクリーニングツールを作成するために使用されうる。

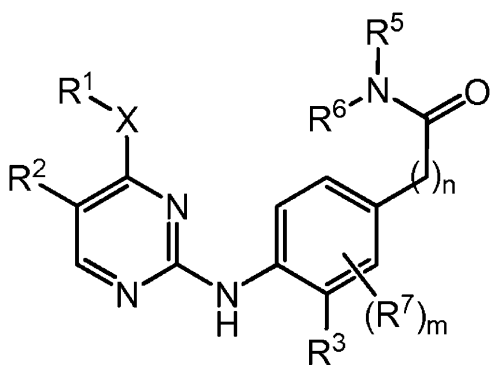
【０１１８】

ＬＲＲＫ２モジュレーター

発明と使用可能であるＬＲＲＫ２モジュレーター又は阻害剤は、式Ｉの化合物又は式ＩＩの化合物を含みうる。

【０１１９】

一実施態様では、ＬＲＲＫ２モジュレーターは式Ｉ：




Ｉ

又はその薬学的に許容可能な塩である
(上式中、
mは０～３であり；
Xは：-NR$^{a}$-；-O-；又は-S(O)$_{r}$-であり(rは０～２であり、R$^{a}$は水素又はC$_{1-6}$アルキル)；
R$^{1}$は：C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{2-6}$アルケニル；C$_{2-6}$アルキニル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；アミノ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルスルホニル-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロピラニル；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-C$_{1-6}$アルキルであり；
又はR$^{1}$及びR$^{a}$はそれらが結合している原子と共に、O、N及びSから選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよく、オキソ，ハロ又はC$_{1-6}$アルキルで置換される３～６員の環を形成し得；
R$^{2}$は：ハロ；C$_{1-6}$アルコキシ；シアノ；C$_{2-6}$アルキニル；C$_{2-6}$アルケニル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルコキシ；C$_{3-6}$シクロアルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C$_{1-6}$アルキル；アセチル；オキセタニル；又はオキセタン-C$_{1-6}$アルキルであり；
R$^{3}$は：-OR$^{4}$；ハロ；シアノ；C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-C$_{1-6}$アルキルであり；
R$^{4}$は：水素；C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキル又はハロで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-C$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-C$_{1-6}$アルキルであり；
R$^{5}$は：水素；又はC$_{1-6}$アルキルであり；
nは０又は１であり；
R$^{6}$は：水素；C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；アミノ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル；ヘテロシクリル；又はヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキルであり；C$_{3-6}$シクロアルキル，C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル，ヘテロシクリル及びヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル各々は：C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-C$_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；C$_{1-6}$アルキル-カルボニル；C$_{1-6}$アルキル-スルホニル；C$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２、３又は４つの基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成し得；
又はR$^{5}$及びR$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に、O、N及びS(O)$_{n}$から選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよい３-～７-員の環を形成し、それは：C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-C$_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；ハロ，ニトリル；C$_{1-6}$アルキル-カルボニル；C$_{1-6}$アルキル-スルホニル；C$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニ

ル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２、３又は４つの基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成し得；そして

$R^7$は：ハロ；$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；又はハロ-$C_{1-6}$アルコキシである)。

【０１２０】

式Ｉのある実施態様では、ｎは０である。

【０１２１】

式Ｉのある実施態様では、ｎは１である。

【０１２２】

式Ｉのある実施態様では、ｍは０～２である。

【０１２３】

式Ｉのある実施態様では、ｍは０又は１である。

【０１２４】

式Ｉのある実施態様では、ｍは０である。

【０１２５】

式Ｉのある実施態様では、ｍは１である。

【０１２６】

式Ｉのある実施態様では、ｒは０である。

【０１２７】

式Ｉのある実施態様では、ｒは２である。

【０１２８】

式Ｉのある実施態様では、Ｘは-$NR^a$-又は-Ｏ-である。

【０１２９】

式Ｉのある実施態様では、Ｘは-$NR^a$である。

【０１３０】

式Ｉのある実施態様では、Ｘは-Ｏ-である。

【０１３１】

式Ｉのある実施態様では、Ｘは-$S(O)_n$-である。

【０１３２】

式Ｉのある実施態様では、Ｘは-ＮＨ-又は-Ｏ-である。

【０１３３】

式Ｉのある実施態様では、$R^a$は水素である。

【０１３４】

式Ｉのある実施態様では、$R^a$は$C_{1-6}$アルキルである。

【０１３５】

式Ｉのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルである。

【０１３６】

式Ｉのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)である。

【０１３７】

式Ｉのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-$C_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-$C_{1-6}$アルキルである。

【０１３８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；アミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；又はＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０１３９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はＣ$_{1-6}$アルキルである。

【０１４０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０１４１】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はＣ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０１４２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はアミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０１４３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０１４４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。

【０１４５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)である。

【０１４６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はテトラヒドロピラニルである。

【０１４７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はテトラヒドロフラニルである。

【０１４８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はテトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニルである。

【０１４９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０１５０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；イソブチル；３,３-ジメチルプロピル；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；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；シクロペンチルメチル；シクロプロピルエチル；メトキシエチル；オキセタニル；又はテトラヒドロフラニルメチルである。

【０１５１】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；イソブチル；３,３-ジメチルプロピル；シクロペンチル；シクロヘキシル；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；シクロペンチルメチル；シクロプロピルエチル；メトキシエチル；オキセタニル；又はテトラヒドロフラニルメチルである。

【０１５２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；イソブチル；３,３-ジメチルプロピル；シクロペンチル；シクロヘキシル；シクロペンチルメチル；メトキシエチル；オキセタニル；又はテトラヒドロフラニルメチルである。

【０１５３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；又はイソブチルである。

【０１５４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はメチル又はエチルである。

【０１５５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はメチルである。
【０１５６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$はエチルである。
【０１５７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$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；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；シクロペンチルメチル；又はシクロプロピルエチルである。
【０１５８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{1}$は：シクロペンチル；シクロヘキシル；又はシクロペンチルメチルである。
【０１５９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１６０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；シアノ；Ｃ$_{2-6}$アルキニル；Ｃ$_{2-6}$アルケニル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１６１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；シアノ；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１６２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１６３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；又はシアノである。
【０１６４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；又はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１６５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はハロである。
【０１６６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{1-6}$アルコキシである。
【０１６７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシである。
【０１６８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１６９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。
【０１７０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１７１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はテトラヒドロフラニルである。
【０１７２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はテトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０１７３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はオキセタニルである。

【０１７４】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はオキセタン-$C_{1-6}$アルキルである。
【０１７５】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はハロ、トリフルオロメチル又はシアノである。
【０１７６】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はクロロ、トリフルオロメチル又はシアノである。
【０１７７】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はフルオロ、クロロ又はブロモである。
【０１７８】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はクロロである。
【０１７９】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はフルオロである。
【０１８０】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はブロモである。
【０１８１】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はトリフルオロメチルである。
【０１８２】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はメトキシである。
【０１８３】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$はシアノである。
【０１８４】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$は$C_{2-6}$アルキニルである。
【０１８５】
式Ｉのある実施態様では、$R^2$は$C_{2-6}$アルケニルである。
【０１８６】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は-$OR^4$である。
【０１８７】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：$C_{1-6}$アルキル；又はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０１８８】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：ハロ；又は-$OR^4$である。
【０１８９】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{3-6}$シクロアルキルオキシ；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルオキシである。
【０１９０】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{3-6}$シクロアルキルオキシ；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルオキシである。
【０１９１】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；シアノ；又はハロ-$C_{1-6}$アルコキシである。
【０１９２】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；又はハロ-$C_{1-6}$アルコキシである。
【０１９３】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：メトキシ；ハロ；トリフルオロメトキシ；ジフルオロメトキシ；２-ハロ-エトキシ又は２，２，２-トリハロエトキシである。
【０１９４】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：メトキシ；又はハロである。

【０１９５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：メトキシ；クロロ；又はフルオロである。
【０１９６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はメトキシである。
【０１９７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はクロロである。
【０１９８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はフルオロである。
【０１９９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；シアノ；又はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシである。
【０２００】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；又はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシである。
【０２０１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{1-6}$アルコキシである。
【０２０２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はメトキシである。
【０２０３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はシアノである。
【０２０４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。
【０２０５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０２０６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はテトラヒドロフラニルである。式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はテトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０２０７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はオキセタニルである。
【０２０８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０２０９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルである；
【０２１０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル；又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０２１１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は：Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；又はＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。
【０２１２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＣ$_{1-6}$アルキルである。
【０２１３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０２１４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＣ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０２１５】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$は$C_{3-6}$シクロアルキルである。
【０２１６】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０２１７】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$はテトラヒドロフラニルである。
【０２１８】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$はテトラヒドロフラニル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０２１９】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$はオキセタニルである。
【０２２０】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$は又はオキセタン-$C_{1-6}$アルキルである。
【０２２１】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$は：メチル；エチル；イソプロピル；シクロプロピル；シクロブチル；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；２-ハロエチル；又は２，２，２-トリハロエチルである。
【０２２２】
式Ｉのある実施態様では、$R^4$はメチルである。
【０２２３】
式Ｉのある実施態様では、$R^5$は水素である。
【０２２４】
式Ｉのある実施態様では、$R^5$は$C_{1-6}$アルキルである。
【０２２５】
式Ｉのある実施態様では、$R^5$はメチルである。
【０２２６】
式Ｉのある実施態様では、$R^5$はエチルである。
【０２２７】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$は水素である。
【０２２８】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$は$C_{1-6}$アルキルである。
【０２２９】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$は$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０２３０】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$はヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０２３１】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$はアミノ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０２３２】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$は、$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキルであり；又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。
【０２３３】
式Ｉのある実施態様では、$R^6$は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルであって、その$C_{3-6}$シクロアルキル部分は、$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボ

ニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。

【０２３４】

$R^6$がヘテロシクリルである式Ｉの実施態様では、このようなヘテロ環は：アゼチジニル；ピロリジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；モルホリニル；チオモルホリニル；３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イル；２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル；又は８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イルであり得；各々はここに定義されるように置換されていてもよい。

【０２３５】

$R^6$がヘテロシクリルである式Ｉの実施態様では、このようなヘテロ環は：アゼチジニル；ピロリジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；又はモルホリニルであり得；各々はここに定義されるように置換されていてもよく、すなわち、このようなｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌは：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。

【０２３６】

式Ｉのある実施態様では、$R^6$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよいヘテロシクリルであり；又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。

【０２３７】

$R^6$がヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式Ｉの実施態様では、そのヘテロシクリル部分は：アゼチジニル；ピロリジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；モルホリニル；チオモルホリニル；３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イル；２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル；又は８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イルであり得；各々はここに定義されるように置換されていてもよく、すなわち、このようなｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌ部分は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。

【０２３８】

$R^6$がヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式Ｉの実施態様では、そのヘテロシクリル部分は：アゼチジニル；ピロリジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；又はモルホリニルであり得；各々はここに定義されるように置換されていてもよい。

【０２３９】

式Ｉのある実施態様では、$R^6$はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルであり、そのヘテロシクリル部分は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；ヒドロキシ；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ニトリル；$C_{1-6}$アルキル-カルボニル；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル；アミノ；又は

ヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよく；又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。

【０２４０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は：水素；メチル；エチル；イソプロピル；又はシクロプロピルである。

【０２４１】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は：水素；メチル；エチル；イソプロピル；２-アミノ-プロピル；オキセタン-３-イル；２-メトキシ-エチル；２-ヒドロキシ-エチル；シクロプロピル；ピペリジン-４-イル；１-メチル-ピペリジン-４-イル；ｔｅｒｔ-ｂｕｔｌ；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル；シクロブチル；１-メチル-シクロブチル；２-ヒドロキシ-プロピル；１-シアノ-シクロプロピル；３,３-ジフルオロ-シクロブチル；シクロプロピルメチル；３-フルオロ-シクロブチル；又は２,２-ジフルオロエチルである；

【０２４２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は水素である。

【０２４３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はメチルである。

【０２４４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はエチルである。

【０２４５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はイソプロピルである。

【０２４６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は２-アミノ-プロピルである。

【０２４７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はオキセタン-３-イルである。

【０２４８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は２-メトキシ-エチルである。

【０２４９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は２-ヒドロキシ-エチルである。

【０２５０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はシクロプロピルである。

【０２５１】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はピペリジン-４-イルである。

【０２５２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は１-メチル-ピペリジン-４-イルである。

【０２５３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はｔｅｒｔ-ｂｕｔｌである。

【０２５４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピルである。

【０２５５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はシクロブチルである。

【０２５６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は１-メチル-シクロブチルである。

【０２５７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は２-ヒドロキシ-プロピルである。

【０２５８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は１-シアノ-シクロプロピルである。

【０２５９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は３,３-ジフルオロ-シクロブチルである。

【０２６０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$はシクロプロピルメチルである。

【０２６１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は３-フルオロ-シクロブチルである。
【０２６２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{6}$は２，２-ジフルオロエチルである。
【０２６３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｏ、Ｎ及びＳ(Ｏ)$_{n}$から選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよい３-～７-員の環を形成し、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ、ニトリル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-カルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-スルホニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル、又はヘテロシクリルから独立して選択される１、２又は３の基で置換されていてもよく、又は２つの基はそれらが結合する原子と共に５又は６員の環を形成しうる。
【０２６４】
Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$がそれらが結合している窒素原子と共に、Ｏ、Ｎ及びＳ(Ｏ)$_{n}$から選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよい３-～７-員の環を形成する式Ｉの実施態様では、このような環は：アゼチジニル；ピロリジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；モルホリニル；チオモルホリニル；アゼピニル；３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イル；２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル；又は８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イルであり得；各々はここに定義されるように置換されていてもよい。
【０２６５】
Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$がそれらが結合している窒素原子と共に、Ｏ、Ｎ及びＳ(Ｏ)$_{n}$から選択される更なるヘテロ原子を含んでいてもよい３-～７-員の環を形成する式Ｉの実施態様では、このような環は：アゼチジニル；ピロリジニル；ピペリジニル；ピペラジニル；又はモルホリニルであり得；各々はここに定義されるように置換されていてもよい。
【０２６６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ、ニトリル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-カルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-スルホニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル、アミノ、又はヘテロシクリルから独立して選択される基で一又は二回置換されていてもよいモルホリニルを形成し、又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成しうる。
【０２６７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ、ニトリル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-カルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-スルホニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル、アミノ、又はヘテロシクリルから独立して選択される基で一又は二回置換されていてもよいピペリジニル基を形成し、又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成しうる。
【０２６８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ、ニトリル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-カルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-スルホニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル、アミノ、又はヘテロシクリルから独立して選択される基で一又は二回置換されていてもよいピペラジニル基を形成し、又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成しうる。

【０２６９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル、ハロ、ニトリル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-カルボニル、Ｃ$_{1-6}$アルキル-スルホニル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-カルボニル、アミノ、又はヘテロシクリルから独立して選択される基で一又は二回置換されていてもよいピロリジニル基を形成し、又は２つの基はそれらが結合している原子と共に５又は６員の環を形成しうる。
【０２７０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に：モルホリン-４-イル；４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル；オクタヒドロ-ピリド[１，２-ａ]ピラジン-２-イル；２-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル；４，４-ジメチル-ピペリジン-１-イル；３，５-ジメチル-ピペリジン-１-イル；１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル；３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル；４-メチル-ピペリジン-１-イル；ピペリジン-１-イル；アゼチジン-１-イル；４，４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル；３-メチル-ピペリジン-１-イル；４-メトキシ-ピペリジン-１-イル；３，３-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル；４-シアノ-ピペリジン-１-イル；４-フルオロ-ピペリジン-１-イル；３-メトキシ-ピペリジン-１-イル；４-エチル-ピペラジン-１-イル；４-アセチル-ピペラジン-１-イル；３-トリフルオロメチル-ピペリジン-１-イル；４-ｔｅｒｔ-ブチル-ピペリジン-１-イル；２-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-１-イル；２-メチル-ピロリジン-１-イル；４-ヒドロキシメチル-ピペリジン-１-イル；２-メチル-ピペリジン-１-イル；ピロリジン-１-イル；４-メタンスルホニル-ピペラジン-１-イル；３-トリフルオロメチル-ピロリジン-１-イル；４-(２，２，２-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-１-イル；２-メチル-モルホリン-４-イル；(２，６-ジメチル-モルホリン-４-イル；２，２-ジエチル-モルホリン-４-イル；３-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル；２-イソブチル-モルホリン-４-イル；２-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル；３，３-ジメチル-モルホリン-４-イル；４-メチル-ピペラジン-１-イル；４-イソプロピル-ピペラジン-１-イル；ピペラジン-１-イル；３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イル；(Ｓ)-３-メチル-モルホリン-４-イル；２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル；８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イル；(Ｒ)-３-メチル-モルホリン-４-イル；４-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-１-イル；４-(１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル；４-シクロブチル-ピペラジン-１-イル；(Ｒ)-３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル；４-オキセタン-３-イル-ピペラジン-１-イル；３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イル；４-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ピペラジン-１-イル；３，３-ジフルオロ-アゼチジン-１-イル；４-ジメチルアミノ-ピペリジン-１-イル；４-ピペリジン-４-イル-ピペラジン-１-イル；(４，４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル；(３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イル；２-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イル；２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル)；４-メトキシ-ピペリジン-１-イル)；[１，４]オキサゼパン-４-イル；２Ｒ，６Ｓ)-２，６-ジメチル-モルホリン-４-イル；３-ヒドロキシ-アゼチジン-１-イル；３-シアノ-ピロリジン-１-イル；３，５-ジメチル-ピペラジン-１-イル；(３Ｒ，５Ｓ)-ジメチル-ピペラジン-１-イル；３-フルオロ-ピロリジン-１-イル；(Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-イル；ピペラジン-１-イル；３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル；３，３-ジフルオロ-アゼチジン-１-イル；２，２，６，６-テトラフルオロ-モルホリン-４-イル；２-メトキシメチル-ピロリジン-１-イル；(Ｓ)-２-メトキシメチル-ピロリジン-１-イル；(１Ｓ，４Ｓ)-２-オキサ-５-アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン-５-イル；(３Ｓ，４Ｓ)-３，４-ジフルオロピロリジン-１-イル；３，４-ジフルオロピロリジン-１-イル；及び３-メトキシピロリジン-１-イルから選択される基を形成する。
【０２７１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に：モル

ホリン-４-イル；４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル；オクタヒドロ-ピリド[１，２-ａ]ピラジン-２-イル；２-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル；４，４-ジメチル-ピペリジン-１-イル；３，５-ジメチル-ピペリジン-１-イル；１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル；３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル；４-メチル-ピペリジン-１-イル；ピペリジン-１-イル；アゼチジン-１-イル；４，４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル；３-メチル-ピペリジン-１-イル；４-メトキシ-ピペリジン-１-イル；３，３-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル；４-シアノ-ピペリジン-１-イル；４-フルオロ-ピペリジン-１-イル；３-メトキシ-ピペリジン-１-イル；４-エチル-ピペラジン-１-イル；４-アセチル-ピペラジン-１-イル；３-トリフルオロメチル-ピペリジン-１-イル；４-ｔｅｒｔ-ブチル-ピペリジン-１-イル；２-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-１-イル；２-メチル-ピロリジン-１-イル；４-ヒドロキシメチル-ピペリジン-１-イル；２-メチル-ピペリジン-１-イル；ピロリジン-１-イル；４-メタンスルホニル-ピペラジン-１-イル；３-トリフルオロメチル-ピロリジン-１-イル；４-(２，２，２-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-１-イル；２-メチル-モルホリン-４-イル；(２，６-ジメチル-モルホリン-４-イル；２，２-ジエチル-モルホリン-４-イル；３-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル；２-イソブチル-モルホリン-４-イル；２-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル；３，３-ジメチル-モルホリン-４-イル；４-メチル-ピペラジン-１-イル；４-イソプロピル-ピペラジン-１-イル；ピペラジン-１-イル；３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イル；(Ｓ)-３-メチル-モルホリン-４-イル；２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル；８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イル；(Ｒ)-３-メチル-モルホリン-４-イル；４-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-１-イル；４-(１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル；４-シクロブチル-ピペラジン-１-イル；(Ｒ)-３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル；４-オキセタン-３-イル-ピペラジン-１-イル；３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イル；４-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ピペラジン-１-イル；３，３-ジフルオロ-アゼチジン-１-イル；４-ジメチルアミノ-ピペリジン-１-イル；及び４-ピペリジン-４-イル-ピペラジン-１-イルから選択される基を形成する。

【０２７２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にモルホリン-４-イルを形成する。

【０２７３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０２７４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にオクタヒドロ-ピリド[１，２-ａ]ピラジン-２-イルを形成する。

【０２７５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０２７６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４，４-ジメチル-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０２７７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３，５-ジメチル-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０２７８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０２７９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イルを形成する。

【０２８０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-メチル-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にアゼチジン-１-イルを形成する。
【０２８３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４,４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-メチル-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-メトキシ-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３,３-ジフルオロ-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-シアノ-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-フルオロ-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２８９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-メトキシ-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２９０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-エチル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０２９１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-アセチル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０２９２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-トリフルオロメチル-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２９３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-ｔｅｒｔ-ブチル-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２９４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にを形成する。
【０２９５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０２９６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-メ

チル-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０２９７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-ヒドロキシメチル-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２９８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-メチル-ピペリジン-１-イルを形成する。
【０２９９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にピロリジン-１-イルを形成する。
【０３００】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-メタンスルホニル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０３０１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-トリフルオロメチル-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０３０２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-(２,２,２-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０３０３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-メチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３０４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(２,６-ジメチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３０５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２,２-ジエチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３０６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３０７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-イソブチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３０８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３０９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３,３-ジメチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３１０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-メチル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０３１１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-イソプロピル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０３１２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にピペラジン-１-イルを形成する。
【０３１３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イルを形成する。

【０３１４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(Ｓ)-３-メチル-モルホリン-４-イルを形成する。

【０３１５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イルを形成する。

【０３１６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イルを形成する。

【０３１７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(Ｒ)-３-メチル-モルホリン-４-イルを形成する。

【０３１８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-１-イルを形成する。

【０３１９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-(１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０３２０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-シクロブチル-ピペラジン-１-イルを形成する。

【０３２１】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(Ｒ)-３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イルを形成する。

【０３２２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-オキセタン-３-イル-ピペラジン-１-イルを形成する。

【０３２３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イルを形成する。

【０３２４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ピペラジン-１-イルを形成する。

【０３２５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３，３-ジフルオロ-アゼチジン-１-イルを形成する。

【０３２６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-ジメチルアミノ-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０３２７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-ピペリジン-４-イル-ピペラジン-１-イルを形成する。

【０３２８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(４，４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イルを形成する。

【０３２９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イルを形成する。

【０３３０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イルを形成する。
【０３３１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル)を形成する。式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に４-メトキシ-ピペリジン-１-イル)を形成する。
【０３３２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に[１，４]オキサゼパン-４-イルを形成する。
【０３３３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２Ｒ，６Ｓ)-２，６-ジメチル-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３３４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-ヒドロキシ-アゼチジン-１-イルを形成する。
【０３３５】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-シアノ-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０３３６】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３，５-ジメチル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０３３７】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(３Ｒ，５Ｓ)-ジメチル-ピペラジン-１-イルを形成する。
【０３３８】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３-フルオロ-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０３３９】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０３４０】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共にピペラジン-１-イルを形成する。
【０３４１】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０３４２】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に３，３-ジフルオロ-アゼチジン-１-イルを形成する。
【０３４３】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２，２，６，６-テトラフルオロ-モルホリン-４-イルを形成する。
【０３４４】
式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に２-メトキシメチル-ピロリジン-１-イルを形成する。式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(Ｓ)-２-メトキシメチル-ピロリジン-１-イルを形成する。
【０３４５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(１Ｓ,４Ｓ)-２-オキサ-５-アザビシクロ[２．２．１]ヘプタン-５-イルを形成する。

【０３４６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{5}$及びＲ$^{6}$はそれらが結合している窒素原子と共に(３Ｓ,４Ｓ)-３,４-ジフルオロピロリジン-１-イル；３,４-ジフルオロピロリジン-１-イル；及び３-メトキシピロリジン-１-イルを形成する。

【０３４７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はハロである。

【０３４８】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルキルである。

【０３４９】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルコキシである。

【０３５０】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０３５１】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシである。

【０３５２】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はハロ又はメトキシである。

【０３５３】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はフルオロ、クロロ又はメトキシである。

【０３５４】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はフルオロ又はクロロである。

【０３５５】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はメトキシである。

【０３５６】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はクロロである。

【０３５７】

式Ｉのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はフルオロである。

【０３５８】

式Ｉのある実施態様では、ＬＲＲＫ２モジュレーター化合物は：

[４-(５-フルオロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン

[４-(５-フルオロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン

４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ,Ｎ-ジメチル-ベンズアミド

４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-シクロプロピル-３-メトキシ-ベンズアミド

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-ジフルオロメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(オクタヒドロ-ピリド[１,２-ａ]ピラジン-２-イル)-メタノン

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４,４-ジメチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン

[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３,５-ジメチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[４-(１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル]-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-メチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-ピペリジン-１-イル-メタノン
アゼチジン-１-イル-[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４,４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-メチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-メトキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３,３-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
１-[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンゾイル]-ピペリジン-４-カルボニトリル
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-フルオロ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-メトキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-エチル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
１-{４-[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンゾイル]-ピペラジン-１-イル}-エタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-トリフルオロメチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
(４-ｔｅｒｔ-ブチル-ピペリジン-１-イル)-[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[４-(２-ヒドロキシ-エチル)-ピペラジン-１-イル]-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-メチル-ピロリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-ヒドロキシメチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-メチル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-メタンスルホニル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-トリフルオロメチル-ピロリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[４-(２,２,２-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-１-イル]-メタノン

[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-メチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２,６-ジメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２,２-ジエチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-イソブチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３,３-ジメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-メチル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-イソプロピル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-ピペラジン-１-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-ジフルオロメトキシ-フェニル]-(４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-エトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンズアミド
４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-エチル-３-メトキシ-ベンズアミド
４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-イソプロピル-３-メトキシ-ベンズアミド
４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
[４-(５-クロロ-４-プロポキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-エチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-オキサ-８-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-８-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-エトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-イソプロポキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-((Ｓ)-３-メチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モル

ホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-((Ｒ)-３-メチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
Ｎ-(３-アミノ-プロピル)-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンズアミド
[４-(５-シクロプロピル-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-イソブチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-プロピルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-イソプロピルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-シクロプロパンカルボニル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[４-(１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル]-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-トリフルオロメチル-ピロリジン-１-イル)-メタノン
１-[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンゾイル]-ピペリジン-４-カルボニトリル
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-シクロブチル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[４-(２,２,２-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-１-イル]-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-メトキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-((Ｒ)-３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-オキセタン-３-イル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-イソプロポキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(シクロプロピルメチル-アミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-シクロブチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-ヒドロキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-エチル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロブトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロブトキシ-フェ

ニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-エチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-シクロペンチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(１-メチル-シクロブチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-シクロヘキシルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(４-｛５-クロロ-４-[(テトラヒドロ-フラン-３-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-２-イルアミノ｝-３-メトキシ-フェニル)-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ヨード-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-イソプロポキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-エトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４,４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
(４-｛５-クロロ-４-[(テトラヒドロ-フラン-２-イルメチル)-アミノ]-ピリミジン-２-イルアミノ｝-３-メトキシ-フェニル)-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(シクロブチルメチル-アミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ヨード-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-シクロブチル-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-シクロプロピル-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(２-シクロプロピル-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(シクロペンチルメチル-アミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-((Ｒ)-２,２-ジ-ジュウテロ-３-メチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(２,２,２-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-[５-クロロ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-(２,２,２-トリフルオロ-エトキシ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-((Ｓ)-２,２-ジ-ジュウテロ-３-メチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[

４-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ピペラジン-１-イル]-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-トリフルオロメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-シクロブチル-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-エトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(３,３-ジフルオロ-アゼチジン-１-イル)-メタノン
{４-[５-ブロモ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-エトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-ジメチルアミノ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ-オキセタン-３-イル-ベンズアミド
４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ-(テトラヒドロ-ピラン-３-イル)-ベンズアミド
{４-[５-クロロ-４-(テトラヒドロ-ピラン-３-イルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
{４-[５-クロロ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-シクロブトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
{４-[５-ブロモ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-シクロブトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(４-ピペリジン-４-イル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
{４-[５-クロロ-４-(２,２,２-トリフルオロ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
{４-[５-クロロ-４-(２,２-ジフルオロ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-イソプロポキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-ブロモ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-[４-(１-ヒドロキシ-１-メチル-エチル)-ピペリジン-１-イル]-メタノン
(４-(５-ブロモ-４-メトキシピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシフェニル)(３-(トリフルオロメチル)ピロリジン-１-イル)メタノン
１-(４-(５-ブロモ-４-メトキシピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシベンゾイル)ピペリジン-４-カルボニトリル
(３-メトキシ-４-(５-メトキシ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
Ｎ-(３-アミノプロピル)-４-(５-クロロ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシベンズアミド
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-プロパ-１-ｙｎｙｌ-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-メトキシ-５-プロパ-１-ｙｎｙｌ-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-

フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-ブロモ-４-(２-メトキシ-エトキシ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N,N-ジメチル-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-N-(２-ヒドロキシ-エチル)-２-メトキシ-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N-(２-メトキシ-エチル)-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-N-シクロプロピル-２-メトキシ-ベンズアミド
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(４,４-ジフルオロ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
５-クロロ-N-シクロプロピル-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-ベンズアミド
５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N-(２-メトキシ-エチル)-ベンズアミド
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-ピペラジン-１-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(４-ジメチルアミノ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(３-ヒドロキシ-ピロリジン-１-イル)-メタノン
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N-オキセタン-３-イル-ベンズアミド
５-クロロ-N-シクロプロピル-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ベンズアミド
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
N-ｔｅｒｔ-ブチル-５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-ベンズアミド
５-クロロ-２-メトキシ-N,N-ジメチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-N-(２-メトキシ-エチル)-N-メチル-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-N-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-ベンズアミド
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(４-ヒドロキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(２-ヒドロキシメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-N-(２-ヒドロ

キシ-エチル)-２-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-Ｎ-(１-メチル-シクロブチル)-ベンズアミド
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-[１,４]オキサゼパン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-((２Ｒ,６Ｓ)-２,６-ジメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
１-[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-ベンゾイル]-ピペリジン-４-カルボニトリル
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(２-ヒドロキシ-プロピル)-２-メトキシ-ベンズアミド
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(３-ヒドロキシ-アゼチジン-１-イル)-メタノン
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(１-シアノ-シクロプロピル)-２-メトキシ-ベンズアミド
１-[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-ベンゾイル]-ピロリジン-３-カルボニトリル
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-((３Ｒ,５Ｓ)-ジメチル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ベンズアミド
５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-オキセタン-３-イル-ベンズアミド
５-クロロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピペラジン-１-イル-メタノン
１-[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンゾイル]-ピロリジン-３-カルボニトリル
１-[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンゾイル]-ピロリジン-３-カルボニトリル
[５-クロロ-２-エトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
５-クロロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
(４-(５-シクロプロピル-４-メトキシピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
１-｛２-[２-メトキシ-４-(モルホリン-４-カルボニル)-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-イル｝-エタノン
｛４-[５-クロロ-４-(２-メトキシ-エトキシ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-ブロモ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-ブロモ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-イソプロポキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(２-メトキシ-エトキシ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-シクロブトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロペンチルオキシ

-フェニル]-(２-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロペンチルオキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-(２-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イル)-メタノン
２-(２-メトキシ-４-(２，２，６，６-テトラフルオロモルホリン-４-カルボニル)フェニルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(４-(４，４-ジフルオロピペリジン-１-カルボニル)-２-メトキシフェニルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロプロピル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(３，３-ジフルオロ-シクロブチル)-３-メトキシ-ベンズアミド
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-シクロプロピルメチル-３-メトキシ-ベンズアミド
２-[４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ，Ｎ-ジメチル-ベンズアミド
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ，Ｎ-ジエチル-３-メトキシ-ベンズアミド
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-イソプロピル-３-メトキシ-ベンズアミド
２-[２-メトキシ-４-(ピロリジン-１-カルボニル)-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-[４-(３-フルオロ-アゼチジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-エチル-３-メトキシ-ベンズアミド
２-[２-メトキシ-４-(ピペリジン-１-カルボニル)-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(２，２-ジフルオロ-エチル)-３-メトキシ-ベンズアミド
Ｎ-ｔｅｒｔ-ブチル-４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンズアミド
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-エチル-Ｎ-イソプロピル-３-メトキシ-ベンズアミド
２-[４-(３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-[４-(３，３-ジフルオロ-アゼチジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-[４-((Ｒ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-エチル-３-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
２-[４-(アゼチジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-イソプロピル-３-メト

キシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
｛４-[５-クロロ-４-(テトラヒドロ-フラン-３-イルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-イソプロポキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-エトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロプロポキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロプロポキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(２-メタンスルホニル-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
２-[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２,５-ジメトキシ-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２,５-ジメトキシ-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２,５-ジメトキシ-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
２-[２,５-ジメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-１-モルホリン-４-イル-エタノン
Ｎ-(３-アミノ-プロピル)-５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-ベンズアミド
｛４-[５-ブロモ-４-(２-メトキシ-エチルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[５-クロロ-４-(２-メトキシ-プロピルアミノ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(５-クロロ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ,Ｎ,３-ｔｒｉメチルベンズアミド
(４-(５-クロロ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチルフェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(５-クロロ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチルフェニル)(４-ヒドロキシピペリジン-１-イル)メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(ペルジュウテロモルホリノ)メタノン
(５-フルオロ-２-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フル

オロ-２-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(５-シアノ-４-エチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ,Ｎ-ジメチル-ベンズアミド
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-３-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
(１Ｓ,４Ｓ)-２-オキサ-５-アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン-５-イル(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-３-メトキシフェニル)メタノン
(１Ｓ,４Ｓ)-２-オキサ-５-アザビシクロ[２.２.１]ヘプタン-５-イル(２-フルオロ-３-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)メタノン
５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メトキシピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-Ｎ-メチルベンズアミド
２-(４-((３Ｓ,４Ｓ)-３,４-ジフルオロピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシフェニルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
(５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(３-メトキシピロリジン-１-イル)メタノン
(２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(３-メトキシピロリジン-１-イル)メタノン
２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチルプロピル)-５-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)ベンズアミド
((２Ｓ,６Ｒ)-２,６-ジメチルモルホリノ)(２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)メタノン
(２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-(２-メトキシエトキシ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(２-エトキシ-５-フルオロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-イソプロポキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-３-イソプロポキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(５-クロロ-４-(ピペリジン-１-イル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(５-クロロ-４-(ピロリジン-１-イル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-エチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-クロロ-４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-クロロ-５-メトキシ-４-(４-メトキシ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イル

アミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-メトキシ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
{４-[５-クロロ-４-(テトラヒドロ-ピラン-４-イルオキシ)-ピリミジン-２-イルアミノ]-３-メトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
５-クロロ-Ｎ-(１-シアノ-シクロプロピル)-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
５-クロロ-Ｎ-(１-シアノ-シクロプロピル)-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(２,６-ジメチル-モルホリン-４-イル)-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-ピロリジン-１-イル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-シクロブトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
Ｎ-(３,３-ジフルオロ-シクロブチル)-３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-オキセタン-３-イル-ベンズアミド
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３．２．１]オクタ-３-イル)-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル)-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
Ｎ,Ｎ-ジエチル-３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
(４-ジメチルアミノ-ピペリジン-１-イル)-[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-メタノン
(２,６-ジメチル-モルホリン-４-イル)-[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-メタノン
１-[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンゾイル]-ピペリジン-４-カルボニトリル
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-[４-(２,２,２-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-１-イル]-メタノン
[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(４-メトキシ-ピペリジン-１-イル)-メタノン
３-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ベンズアミド
Ｎ-(４,４-ジフルオロ-シクロヘキシル)-３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(オキセタン-３-イルオキシ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-シクロプロピルメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-シクロブチルメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
Ｎ-エチル-３-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミ

ジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
[４-(５-ブロモ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-クロロ-２-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-シクロプロピル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-ブロモ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-クロロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-クロロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-クロロ-４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-ブロモ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-クロロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(５-クロロ-４-(５-クロロ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-(２-フルオロ-エトキシ)-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(４-(５-クロロ-４-メトキシピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシフェニル)(ピロリジン-１-イル)メタノン
[５-エトキシ-２-フルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
３-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-Ｎ-メチル-ベンズアミド
２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-Ｎ-メチル-ベンズアミド
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-((Ｓ)-２-メトキシメチル-ピロリジン-１-イル)-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-((Ｓ)-２-メトキシメチル-ピロリジン-１-イル)-メタノン
Ｎ-エチル-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-ベンズアミド
Ｎ-エチル-２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-(２-メトキシ-エチル)-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
[５-エトキシ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イル-アミノ)-３-イソプロポキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
(２-フルオロ-３-イソプロポキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(トリ

フルオロメトキシ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
(２-フルオロ-３-イソプロポキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
２-(２-メトキシ-４-(モルホリン-４-カルボニル)フェニルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
４-メトキシ-２-[２-メトキシ-４-(モルホリン-４-カルボニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-エチルアミノ-２-[５-フルオロ-２-メトキシ-４-(モルホリン-４-カルボニル)-フェニルアミノ]-ｐｙｒｉｍｄｉｎｅ-５-カルボニトリル
２-[５-フルオロ-２-メトキシ-４-(モルホリン-４-カルボニル)-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-[４-((２Ｒ,６Ｓ)-２,６-ジメチル-モルホリン-４-カルボニル)-５-フルオロ-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-[４-((２Ｒ,６Ｓ)-２,６-ジメチル-モルホリン-４-カルボニル)-５-フルオロ-２-メトキシ-フェニルアミノ]-４-エチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-(５-シアノ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ,Ｎ-ジメチル-ベンズアミド
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-[４-(２-メトキシ-エチル)-ピペラジン-１-イル]-メタノン
[５-クロロ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-メトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(ヘキサヒドロ-ピロロ[１,２-ａ]ピラジン-２-イル)-メタノン
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(１Ｓ,５Ｒ)-８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３.２.１]オクタ-３-イル-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-(１Ｓ,５Ｒ)-８-オキサ-３-アザ-ビシクロ[３.２.１]オクタ-３-イル-メタノン
２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(１-メチル-ピペリジン-４-イル)-ベンズアミド
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(４-モルホリン-４-イル-ピペリジン-１-イル)-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-ヒドロキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-２-ヒドロキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(１Ｓ,４Ｓ)-２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２.２.１]ヘプタ-５-イル-メタノン
[２,３-ジフルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２,３-ジフルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-(１Ｓ,４Ｓ)-２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２.２.１]ヘプタ-５-イル-メタノン
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-

イルアミノ)-フェニル]-(１Ｓ，４Ｓ)-２-オキサ-５-アザ-ビシクロ[２．２．１]ヘプタ-５-イル-メタノン
[２，５-ジフルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，５-ジフルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-５-メトキシ-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-５-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(３-モルホリン-４-イル-アゼチジン-１-イル)-メタノン
Ｎ-ｔｅｒｔ-ブチル-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンズアミド
[３-フルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(４-オキセタン-３-イル-ピペラジン-１-イル)-メタノン
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル)-メタノン
[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-アゼチジン-１-イル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
５-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-ベンズアミド
５-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-２-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，５-ジフルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-４-(４-イソプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-メトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-(１-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イル)-メタノン
２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
((３Ｓ，４Ｓ)-３，４-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル)-[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-メタノン
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-Ｎ-メチル-ベンズアミド
２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
(３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル)-[５-(２-フルオロ-エトキシ)-２-メトキシ-４-

(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-メタノン
[５-クロロ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-(１-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イル)-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，３-ジフルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-(２-オキサ-６-アザ-スピロ[３．３]ヘプタ-６-イル)-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-５-メトキシ-ベンズアミド
Ｎ-ｔｅｒｔ-ブチル-４-(５-シアノ-４-エチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メトキシ-ベンズアミド
[３-ジフルオロメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-５-(２-フルオロ-エトキシ)-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-(２-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メトキシ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，３-ジフルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，５-ジフルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-クロロ-５-フルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-エチルアミノ-２-[４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
５-クロロ-２-メトキシ-Ｎ-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-ベンズアミド
(３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル)-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，５-ジメトキシ-フェニル]-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(２-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-メトキシ-５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[３-クロロ-２-フルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(３，３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル)-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-(２-フルオロ-エトキシ)-２-メトキシ-フェニル]-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２，６-ジフルオロ-３-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２，６-ジフルオロ-３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジ

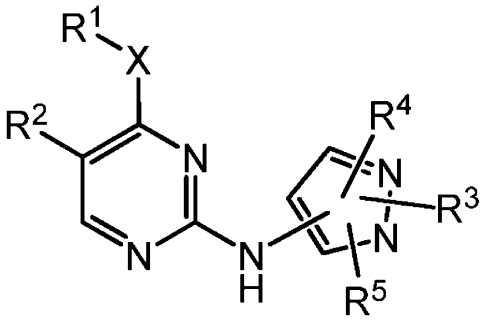
ン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-エトキシ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２,５-ジメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(３,３-ジフルオロ-ピロリジン-１-イル)-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロメトキシ-２-メトキシ-フェニル]-メタノン
[５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-トリフルオロメチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メチルアミノ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-２-トリフルオロメチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-２-フルオロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-(２-フルオロ-エトキシ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-フルオロ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
{２-フルオロ-４-[４-((１Ｒ,２Ｓ)-２-フルオロ-シクロプロピルアミノ)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ]-５-メトキシ-フェニル}-モルホリン-４-イル-メタノン
(２,２-ジメチル-モルホリン-４-イル)-[２-フルオロ-５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-メタノン
[３-シクロプロポキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-２-ジフルオロメトキシ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-クロロ-２-ジフルオロメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-エチルアミノ-２-[５-フルオロ-４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-エチルアミノ-２-[２-フルオロ-４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-５-メトキシ-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
[３-クロロ-２,６-ジメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(２,２-ジメチル-モルホリン-４-イル)-[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-メタノン
[５-(２-フルオロ-エトキシ)-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-(２-フルオロ-エトキシ)-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
(５-クロロ-４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシフェニル)(ペルジュウテロモルホリノ)メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-２,５-ジメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン

[５-フルオロメトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
｛４-[エチル-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イル)-アミノ]-５-フルオロメトキシ-２-メチル-フェニル｝-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-フルオロメトキシ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
[４-(４-シクロブチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-エトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-フルオロ-５-フルオロメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
４-シクロプロピルアミノ-２-[４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-エチルアミノ-２-[４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-２-メトキシ-５-メチル-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
４-エチルアミノ-２-[２-フルオロ-４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-フェニルアミノ]-ピリミジン-５-カルボニトリル
[５-イソプロポキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-エトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-フルオロメトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロ-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(５-メトキシ-２-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(ペルジュウテロモルホリノ)メタノン
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-Ｎ-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-５-メトキシ-２-メチル-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-Ｎ-(２-ヒドロキシ-１,１-ジメチル-エチル)-５-メトキシ-ベンズアミド
２-[２-クロロ-４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-５-メチル-フェニルアミノ]-４-エチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-[２-クロロ-４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-フェニルアミノ]-４-エチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
[５-シクロプロピルメトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[５-フルオロメトキシ-２-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-ピペリジン-１-イル-メタノン
[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロメトキシ-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
[４-(４-シクロブチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロ-２-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン

[５-クロロ-４-(４-シクロブチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-メトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-N-(１-ヒドロキシメチル-シクロプロピル)-５-メトキシ-ベンズアミド
４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-N-(１-ヒドロキシ-シクロプロピルメチル)-５-メトキシ-ベンズアミド
N-(２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル)-５-メトキシ-２-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
２-[２-クロロ-４-((Ｓ)-３-フルオロ-ピロリジン-１-カルボニル)-５-メトキシ-フェニルアミノ]-４-エチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロメトキシ-２-メチル-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
５-フルオロメトキシ-２-メトキシ-N,N-ジメチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ベンズアミド
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-フルオロ-２-フルオロメトキシ-フェニル]-ピロリジン-１-イル-メタノン
[３-フルオロ-２,６-ジメトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(４-(４-(２,３-テトラジュウテロ-シクロプロピルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシフェニル)(モルホリノ)メタノン
[５-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２-トリフルオロメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-２,５-ジメトキシ-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
[２-クロロ-５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン
(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-２-フルオロ-５-メトキシフェニル)(ペルジュウテロモルホリノ)メタノン
(５-ブロモ-２-メトキシ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)フェニル)(モルホリノ)メタノン
[４-(４-シクロブチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メトキシ-２-メチル-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノン又は
[２,５-ジメチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノンである。

【０３５９】

別の実施態様では、ＬＲＲＫ２モジュレーターは式ＩＩ



I

又はその薬学的に許容可能な塩である
(上式中、
Ｘは：-ＮＲ$^{a}$-；又は-Ｏ-(Ｒ$^{a}$は水素又はＣ$_{1-6}$アルキル)であり；

$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで一又は複数回置換されていてもよい)；$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；又は$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルであり；

又はX及び$R^1$は共に$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)を形成し；

又は$R^1$及び$R^a$はそれらが結合している原子と共に、$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい３～６員の複素環を形成し得；

$R^2$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；シアノ；$C_{2-6}$アルキニル；$C_{2-6}$アルケニル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；-O$R^b$($R^b$は$C_{1-6}$アルキル、$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル、又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい))；又は-C(O)-$R^c$($R^c$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又は$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル)であり；

$R^3$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；$C_{3-6}$シクロアルキル-スルホニル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；ヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい)；$R^8$で一又は複数回置換されていてもよいアリール；アリール-$C_{1-6}$アルキル(アリール部分は$R^8$で一又は複数回置換されていてもよい)；$R^8$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロアリール；ヘテロアリール-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロアリール部分は$R^8$で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-Y-C(O)-$R^d$であり；

Yは$C_{2-6}$アルキレン又は結合であり；

$R^d$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ジ-$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ハロ-$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ジ-ハロ-$C_{1-6}$アルキル-アミノ、ハロ-$C_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル、ヒドロキシ、$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル、シアノ-$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルキルスルホニル$C_{1-6}$アルキル、アミノ-$C_{1-6}$アルキル、$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル、$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)、$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル、又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい)であり；

$R^4$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ；シアノ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-Y-C(O)-$R^d$であり；

$R^5$は：水素；又は$C_{1-6}$アルキルであり；
各$R^6$は独立して：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；オキソ；シアノ；ハロ；又はY-C(O)-$R^d$であり；
各$R^7$は独立して：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；オキソ；$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルキルスルホニル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；-Y-C(O)-$R^d$；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキルスルホニルであり；そして
各$R^8$は独立して：オキソ；$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルキル-スルホニル；$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；ｈｅｔｏｅｒｙｃｌｙｌ；ヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル；-Y-C(O)-$R^d$；$C_{3-6}$シクロアルキル、$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル、又は$C_{3-6}$シクロアルキル-スルホニルである)。

【０３６０】
式ＩＩのある実施態様では、Ｘは-ＮＲ$^a$-又は-Ｏ-である。

【０３６１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｘは-ＮＲ$^a$である。

【０３６２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｘは-Ｏ-である。

【０３６３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｘは-ＮＨ-又は-Ｏ-である。

【０３６４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｘは-ＮＨ-である。

【０３６５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｘは-Ｏ-である。

【０３６６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^a$は水素である。

【０３６７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^a$は$C_{1-6}$アルキルである。

【０３６８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{2-6}$アルキニル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；ヘテロシクリル；又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである。

【０３６９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルである。

【０３７０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)である。

【０３７１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキル；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-$C_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-$C_{1-6}$アルキルである。

【０３７２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；アミノ-$C_{1-6}$アルキル；又は$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は$C_{1-6}$アルキル又はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はアミノ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{1-6}$アルキルスルホニル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３７９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキルである。
【０３８０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)である。
【０３８１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３８２】
$R^1$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルは、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルであり得、各々はここで定義されるように置換されていてもよい。
【０３８３】
$R^1$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルは、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルであり得、各々はここで定義されるように置換されていてもよい。
【０３８４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はテトラヒドロフラニルである。
【０３８５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はテトラヒドロピラニルである。
【０３８６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はテトラヒドロフラニル-$C_{1-6}$アルキル又はオキセタニルである。
【０３８７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はテトラヒドロフラニル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０３８８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$はオキセタニルである。
【０３８９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^1$は又はオキセタン-$C_{1-6}$アルキルである。

【０３９０】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；イソブチル；３,３-ジメチルプロピル；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；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；シクロペンチルメチル；シクロプロピルエチル；メトキシエチル；オキセタニル；テトラヒドロピラニル；２,２-ジフルオロエチル；又はテトラヒドロフラニルメチルである。
【０３９１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；イソブチル；３,３-ジメチルプロピル；シクロペンチル；シクロヘキシル；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；シクロペンチルメチル；シクロプロピルエチル；メトキシエチル；オキセタニル；テトラヒドロピラニル；２,２-ジフルオロエチル；又はテトラヒドロフラニルメチルである。
【０３９２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；イソブチル；３,３-ジメチルプロピル；シクロペンチル；シクロヘキシル；シクロペンチルメチル；メトキシエチル；オキセタニル；テトラヒドロピラニル；又はテトラヒドロフラニルメチルである。
【０３９３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は２,２-ジフルオロエチルである。
【０３９４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；又はイソブチルである。
【０３９５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]はメチル又はエチルである。
【０３９６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]はメチルである。
【０３９７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]はエチルである。
【０３９８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]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；シクロプロピルメチル；シクロブチルメチル；シクロペンチルメチル；又はシクロプロピルエチルである。
【０３９９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は：シクロペンチル；シクロヘキシル；又はシクロペンチルメチルである。
【０４００】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]は：シクロプロピルである。
【０４０１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]及びＲ[a]はそれらが結合している原子と共に３-～６-員の複素環を形成しうる。
【０４０２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]及びＲ[a]はそれらが結合している原子と共に３-員の複素環を形成しうる。
【０４０３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]及びＲ[a]はそれらが結合している原子と共に４-員の複素環を形成しうる。
【０４０４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ[1]及びＲ[a]はそれらが結合している原子と共に５-員の複素環を形成しうる。
【０４０５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^1$及び$R^a$はそれらが結合している原子と共に６-員の複素環を形成しうる。

【０４０６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｘ及び$R^1$は共に$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)を形成する。

【０４０７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｘ及び$R^1$は共に$C_{1-6}$アルキルを形成する。

【０４０８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｘ及び$R^1$は共に$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキルを形成する。

【０４０９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｘ及び$R^1$は共に$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)を形成する。

【０４１０】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；シアノ；$C_{2-6}$アルキニル；$C_{2-6}$アルケニル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；-$OR^b$($R^b$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル、又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい))；又は-C(O)-$R^c$である。

【０４１１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルコキシ；$C_{3-6}$シクロアルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；テトラヒドロフラニル；テトラヒドロフラニル-$C_{1-6}$アルキル；オキセタニル；又はオキセタン-$C_{1-6}$アルキルである。

【０４１２】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；$C_{2-6}$アルキニル；$C_{2-6}$アルケニル；$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルである。

【０４１３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルである。

【０４１４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：ハロ；$C_{1-6}$アルコキシ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル；又は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキルである。

【０４１５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：ハロ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル又はシアノである。

【０４１６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：フルオロ；ブロモ；クロロ；ヨード；トリフルオロメチル；又はシアノである。

【０４１７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^2$は：クロロ；トリフルオロメチル；又はシアノである

。

【０４１８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は：ハロ；又はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４１９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{1-6}$アルキルである。

【０４２０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はハロである。

【０４２１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{1-6}$アルコキシである。

【０４２２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルコキシである。

【０４２３】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４２４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。

【０４２５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４２６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はテトラヒドロフラニルである。

【０４２７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はテトラヒドロフラニル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４２８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はオキセタニルである。

【０４２９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はオキセタン-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４３０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はフルオロ、クロロ又はブロモである。

【０４３１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はクロロである。

【０４３２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はフルオロである。

【０４３３】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はブロモである。

【０４３４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はブロモである。

【０４３５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はヨードである。

【０４３６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はトリフルオロメチルである。

【０４３７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はメトキシである。

【０４３８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はシアノである。

【０４３９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{2-6}$アルキニルである。

【０４４０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$はＣ$_{2-6}$アルケニルである。

【０４４１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{2}$は-ＯＲ$^{b}$（Ｒ$^{b}$はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル、又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$ア

ルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい))である。

【０４４２】

式Ｉのある実施態様では、R$^{2}$は-C(O)-R$^{c}$(R$^{c}$はC$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。

【０４４３】

式ＩＩのある実施態様では、R$^{3}$は：C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{2-6}$アルケニル；C$_{2-6}$アルキニル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；シアノ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルスルホニル；C$_{1-6}$アルキルスルホニルC$_{1-6}$アルキル；アミノ-C$_{1-6}$アルキル；R$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はR$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)；R$^{7}$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分R$^{7}$で一又は複数回置換されていてもよい)；R$^{8}$で一又は複数回置換されていてもよいアリール；R$^{8}$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロアリール；又は-Y-C(O)-R$^{d}$である。

【０４４４】

式ＩＩのある実施態様では、R$^{3}$は：水素；C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{2-6}$アルケニル；C$_{2-6}$アルキニル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；シアノ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルスルホニル；C$_{1-6}$アルキルスルホニルアルキル；アミノ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル；アリール；ヘテロアリール；又は-C(O)-R$^{c}$である。

【０４４５】

式ＩＩのある実施態様では、R$^{3}$は：C$_{1-6}$アルキル；ハロ-C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル；又は-C(O)-R$^{b}$(R$^{b}$はC$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。

【０４４６】

式ＩＩのある実施態様では、R$^{3}$は：C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はC$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル；又は-C(O)-R$^{c}$(R$^{c}$はC$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。

【０４４７】

式ＩＩのある実施態様では、R$^{3}$は：C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；R$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよいC$_{3-6}$シクロアルキル；C$_{3-6}$シクロアルキル-C$_{1-6}$アルキル(C$_{3-6}$シクロアルキル部分はR$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)；R$^{7}$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分R$^{7}$で一又は複数回置換されていてもよい)；又は-C(O)-R$^{d}$である。

【０４４８】

式ＩＩのある実施態様では、R$^{3}$は：C$_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-C$_{1-6}$アルキル；C$_{1-6}$アルコキシ-C$_{1-6}$アルキル；ヘテロシクリル；ヘテロシクリル-C$_{1-6}$アルキル；又は-C(O)-R$^{c}$(R$^{c}$はC$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。

【０４４９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は：$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヘテロシクリル；又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０４５０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は：$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；又は$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０４５１】
$R^3$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルでありうる。
【０４５２】
$R^3$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルであり得、各々はここに定義される$R^7$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよい。
【０４５３】
$R^3$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピペリジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルでありうる。
【０４５４】
$R^3$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピペリジニル、ピロリジニル、アゼチジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルであり得、各々はここに定義される$R^7$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよい。
【０４５５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；２-メトキシ-エチル；オキセタン-３-イル；２-(モルホリン-４-イル)-エチル；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イル；テトラヒドロピラン-４-イル；又はモルホリン-４-イル-カルボニルである。
【０４５６】
式Ｉのある実施態様では、$R^3$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；２-メトキシ-エチル；オキセタン-３-イル；２-(モルホリン-４-イル)-エチル；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イル；又はテトラヒドロピラン-４-イルである。
【０４５７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は水素である。
【０４５８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は$C_{1-6}$アルキルである。
【０４５９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０４６０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は$C_{2-6}$アルケニルである。
【０４６１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は$C_{2-6}$アルキニルである。
【０４６２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０４６３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０４６４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＲ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。

【０４６５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。

【０４６６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)である。

【０４６７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)である。

【０４６８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＲ$^{7}$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリルである。

【０４６９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はヘテロシクリルである。

【０４７０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分Ｒ$^{7}$で一又は複数回置換されていてもよい)である。

【０４７１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４７２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は-Ｃ(Ｏ)-Ｒ$^{c}$(Ｒ$^{c}$はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。

【０４７３】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はシアノ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４７４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{1-6}$アルキルスルホニルである。

【０４７５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{1-6}$アルキルスルホニル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４７６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はアミノ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。

【０４７７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＲ$^{8}$で一又は複数回置換されていてもよいアリールである。

【０４７８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はアリールである。

【０４７９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＲ$^{8}$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよいフェニルである。

【０４８０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＲ$^{8}$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよいヘテロアリールである。

【０４８１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はヘテロアリールである。

【０４８２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-スルホニル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)である。

【０４８３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は：水素；メチル；エチル；プロピル；イソプロピル；ブチル；シクロプロピル；シクロプロピルメチル；シクロブチル；メタンスルホニル；エチルスルホニル；シクロプロピルスルホニル；ｓｅｃ-ブチルスルホニル；モルホリン-４-イル-エチル；オキセタン-３-イル；２-メトキシエチル；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル；３-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-２-イル；２-メトキシ-プロピル；テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル；テトラヒドロフラン-３-イル；２,６-ジメチルテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル；テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-３-イル)；フェニル；４-(メチルスルホニル)フェニル)；４-シアノ-フェニル；４-フルオロ-フェニル；４-クロロ-フェニル；３,５-ジフルオロフェニル；４-(ジメチルアミノ-カルボニル)-フェニル)；４-(シクロプロピルスルホニル)フェニル；２,２,２-トリフルオロエチル；２-フルオロエチル；ジフルオロメチル；２-ジメチル-１,３-ジオキサン-５-イル；１-メチル-シクロプロピル-カルボニル；３-メチルピリジン-４-イル；２-メチルピリジン-４-イル；ピリジン-２-イル；ピリミジン-２-イル；ピリミジン-５-イル；ピリジン-２-イルメチル；１-(ピリジン-２-イル)エチル；シクロプロピルスルホニル；１-シアノ-１-メチル-エチル(２-シアノ-プロパン-２-イルとも呼ばれる)；２-シアノ-エチル；１-シアノ-エチル；２-シアノ-２-メチル-プロピル；１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル；１-(メチルスルホニル)アゼチジン-３-イル；(３-メチルオキセタン-３-イル)メチル；(１Ｓ,５Ｓ)-８-オキサビシクロ[３.２.１]オクタン-３-イル；１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル；１-アセチル-ピペリジン-４-イル；１-(シクロプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イル；１-メチル-ピペリジン-４-イル；１-メチル-２-オキソ-ピペリジン-５-イル；２-オキソ-ピペリジン-５-イル；１-(イソプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イル；１-(オキセタン-３-イル)アゼチジン-３-イル；１-(シクロプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イル；２-メトキシシクロペンチル；３-メトキシシクロペンチル；１-メトキシ-２-メチルプロパン-２-イル；テトラヒドロ-２Ｈ-１,１-ジオキソ-チオピラン-４-イル；３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル；１-メトキシプロパン-２-イル；１-(２,２,２-トリフルオロエチル)アゼチジン-３-イル)；１-(オキセタン-３-イル)ピロリジン-３-イル；１-イソプロピルアゼチジン-３-イル；３-フルオロ-１-メチルピペリジン-４-イル；１-エチル-３-フルオロピペリジン-４-イル；１-メチルピロリジン-３-イル；２-メトキシエチル)ピペリジン-４-イル)；１-メチル-１-(メチルアミノ-カルボニル)-エチル；２-メチル-２-モルホリノ-プロピル；４,４-ジフルオロシクロヘキシル；モルホリン-４-イル-カルボニル；ジメチルアミノ-カルボニル-メチル；メチルアミノ-カルボニル-メチル；１-メチル-１-(ジメチルアミノ-カルボニル)-エチル；ピロリジン-｀-イル-カルボニル；１-シアモ-シクロプロピル；１-(ピロリジン-｀-イル-カルボニル)-エチル；１-(ジメチルアミノ-カルボニル)-エチル；１-(メトキシ-カルボニル)-エチル；１-(ｔｅｒｔ-ブチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(２,２,２-トリフルオロエチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(エチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(シクロプロピルメチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(エチルアミノ-カルボニル)-シクロブチル；１-(イソプロピルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-シアノ-シクロブチル；２-メトキシ-１-メチル-エチル；１-メチル-１-(メトキシ-カルボニル)-エチル；２-メトキシ-２-メチル-プロパン-１-イル；１-(オキセタン-３-イル)-ピロリジン-３-イル；イソプロピルスルホニル；ブタン-２-スルホニル；１-(２-フルオロエチル)-ピペリジン-４-イル；３-フルオロ-１-メチル-ピペリジン-４-イル；１-エチル-３-フルオロ-ピペリジン-４-イル；ピリジン-３-イルメチル；６-メチル-ピリジン-２-イルメチル；２-(モルホリン-１-イル)-１,１,ジメチル-エチル；ｐｙｒｉｍｄｉｎ-２-イル-メチル；３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)-ピペリジン-４-イル；１-(オキセタン-３-イル)-ピペリジン-３-イル；１-([１,３]ジオキソラン-２-イルメチル)-ピペリジン-４-イル；ピリダジン-３-イルメチル；ピペリジン-３-イル；ピラジン-２-イルメチル；２-ヒドロキシ-３-メチル-ブタン-１-イル；１-([１,３]ジオキソラン-２-イルメチル)-ピロリジン-３-イル；ピリミジン-４-イルメチル；１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イルメチル；１-メチル-１-(４Ｈ-[１,２,４]トリアゾール-３-イル)-エ

チル；１-メチル-１-(５-メチル-４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチル；３-フルオロ-ピペリジン-４-イル；２-ヒドロキシ-シクロペンチル；ジメチル-[１，３]ジオキサン-５-イル、２-(５-メチル-１，３，４-オキサジアゾール-２-イル)プロパン-２-イル；２-(４-メチル-４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イル；２-(４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル；又は１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルである。

【０４８４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は：メチル；エチル；プロピル；イソプロピル；ブチル；シクロプロピル；シクロプロピルメチル；シクロブチル；メタンスルホニル；エチルスルホニル；シクロプロピルスルホニル；ｓｅｃ-ブチルスルホニル；モルホリン-４-イル-エチル；オキセタン-３-イル；２-メトキシエチル；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピル；３-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-２-イル；２-メトキシ-プロピル；テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル；テトラヒドロフラン-３-イル；２，６-ジメチルテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル；テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-３-イル)；フェニル；４-(メチルスルホニル)フェニル)；４-シアノ-フェニル；４-フルオロ-フェニル；４-クロロ-フェニル；３，５-ジフルオロフェニル；４-(ジメチルアミノ-カルボニル)-フェニル)；４-(シクロプロピルスルホニル)フェニル；２，２，２-トリフルオロエチル；２-フルオロエチル；ジフルオロメチル；２-ジメチル-１，３-ジオキサン-５-イル；１-メチル-シクロプロピル-カルボニル；３-メチルピリジン-４-イル；２-メチルピリジン-４-イル；ピリジン-２-イル；ピリミジン-２-イル；ピリミジン-５-イル；ピリジン-２-イルメチル；１-(ピリジン-２-イル)エチル；シクロプロピルスルホニル；１-シアノ-１-メチル-エチル(２-シアノ-プロパン-２-イルとも呼ばれる)；２-シアノ-エチル；１-シアノ-エチル；２-シアノ-２-メチル-プロピル；１-(２，２，２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル；１-(メチルスルホニル)アゼチジン-３-イル；(３-メチルオキセタン-３-イル)メチル；(１Ｓ，５Ｓ)-８-オキサビシクロ[３．２．１]オクタン-３-イル；１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル；１-アセチル-ピペリジン-４-イル；１-(シクロプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イル；１-メチル-ピペリジン-４-イル；１-メチル-２-オキソ-ピペリジン-５-イル；２-オキソ-ピペリジン-５-イル；１-(イソプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イル；１-(オキセタン-３-イル)アゼチジン-３-イル；１-(シクロプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イル；２-メトキシシクロペンチル；３-メトキシシクロペンチル；１-メトキシ-２-メチルプロパン-２-イル；テトラヒドロ-２Ｈ-１，１-ジオキソ-チオピラン-４-イル；３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル；１-メトキシプロパン-２-イル；１-(２，２，２-トリフルオロエチル)アゼチジン-３-イル)；１-(オキセタン-３-イル)ピロリジン-３-イル；１-イソプロピルアゼチジン-３-イル；３-フルオロ-１-メチルピペリジン-４-イル；１-エチル-３-フルオロピペリジン-４-イル；１-メチルピロリジン-３-イル；２-メトキシエチル)ピペリジン-４-イル)；１-メチル-１-(メチルアミノ-カルボニル)-エチル；２-メチル-２-モルホリノ-プロピル；４，４-ジフルオロシクロヘキシル；モルホリン-４-イル-カルボニル；ジメチルアミノ-カルボニル-メチル；メチルアミノ-カルボニル-メチル；１-メチル-１-(ジメチルアミノ-カルボニル)-エチル；ピロリジン-`-イル-カルボニル；１-シアモ-シクロプロピル；１-(ピロリジン-`-イル-カルボニル)-エチル；１-(ジメチルアミノ-カルボニル)-エチル；１-(メトキシ-カルボニル)-エチル；１-(ｔｅｒｔ-ブチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(２，２，２-トリフルオロエチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(エチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(シクロプロピルメチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-(エチルアミノ-カルボニル)-シクロブチル；１-(イソプロピルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチル；１-シアノ-シクロブチル；２-メトキシ-１-メチル-エチル；１-メチル-１-(メトキシ-カルボニル)-エチル；２-メトキシ-２-メチル-プロパン-１-イル；１-(オキセタン-３-イル)-ピロリジン-３-イル；イソプロピルスルホニル；ブタン-２-スルホニル；１-(２-

フルオロエチル)-ピペリジン-４-イル；３-フルオロ-１-メチル-ピペリジン-４-イル；１-エチル-３-フルオロ-ピペリジン-４-イル；ピリジン-３-イルメチル；６-メチル-ピリジン-２-イルメチル；２-(モルホリン-１-イル)-１，１,ジメチル-エチル；ｐｙｒｉｍｄｉｎ-２-イル-メチル；３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)-ピペリジン-４-イル；１-(オキセタン-３-イル)-ピペリジン-３-イル；１-([１，３]ジオキソラン-２-イルメチル)-ピペリジン-４-イル；ピリダジン-３-イルメチル；ピペリジン-３-イル；ピラジン-２-イルメチル；２-ヒドロキシ-３-メチル-ブタン-１-イル；１-([１，３]ジオキソラン-２-イルメチル)-ピロリジン-３-イル；ピリミジン-４-イルメチル；１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イルメチル；１-メチル-１-(４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチル；１-メチル-１-(５-メチル-４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチル；３-フルオロ-ピペリジン-４-イル；２-ヒドロキシ-シクロペンチル；ジメチル-[１，３]ジオキサン-５-イル；２-(５-メチル-１，３，４-オキサジアゾール-２-イル)プロパン-２-イル；２-(４-メチル-４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イル；２-(４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル；又は１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルである。

【０４８５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：水素；メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；２-メトキシ-エチル；オキセタン-３-イル；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イル；テトラヒドロピラン-４-イル；又はモルホリン-４-イル-カルボニルである。

【０４８６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：メチル；エチル；ｎ-プロピル；イソプロピル；２-メトキシ-エチル；オキセタン-３-イル；２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イル；又はテトラヒドロピラン-４-イルである。

【０４８７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：メチル；エチル；イソプロピル；２-メトキシ-エチル；オキセタン-３-イル；又は２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イルである。

【０４８８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：メチル；エチル；イソプロピル；２-メトキシ-エチル；オキセタン-３-イル；又は２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イルである。

【０４８９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は：メチル；エチル；又はイソプロピルである。

【０４９０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は水素である。

【０４９１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はメチルである。

【０４９２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はエチルである。

【０４９３】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はｎ-プロピルである。

【０４９４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はイソプロピルである。

【０４９５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-メトキシ-エチルである。

【０４９６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はオキセタン-３-イルである。

【０４９７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-１-イルである。

【０４９８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はテトラヒドロピラン-４-イルである。
【０４９９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はモルホリン-４-イル-カルボニルである。
【０５００】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はブチルである。
【０５０１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はシクロプロピルである。
【０５０２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はシクロプロピルメチルである。
【０５０３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はシクロブチルである。
【０５０４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はメタンスルホニルである。
【０５０５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はエチルスルホニルである。
【０５０６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はシクロプロピルスルホニルである。
【０５０７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はｓｅｃ-ブチルスルホニルである。
【０５０８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はモルホリン-４-イル-エチルである。
【０５０９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-ヒドロキシ-２-メチル-プロピルである。
【０５１０】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は３-ヒドロキシ-２-メチル-プロパン-２-イルである。
【０５１１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-メトキシ-プロピルである。
【０５１２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イルである。
【０５１３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はテトラヒドロフラン-３-イルである。
【０５１４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２,６-ジメチルテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イルである。
【０５１５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-３-イル)である。
【０５１６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はフェニルである。
【０５１７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は４-(メチルスルホニル)フェニル)である。
【０５１８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は４-シアノ-フェニルである。
【０５１９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は４-フルオロ-フェニルである。
【０５２０】
式Ｉｖのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は４-クロロ-フェニルである。
【０５２１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は３,５-ジフルオロフェニルである。

【０５２２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は４-(ジメチルアミノ-カルボニル)-フェニル)である。
【０５２３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は４-(シクロプロピルスルホニル)フェニルである。
【０５２４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２,２,２-トリフルオロエチルである。
【０５２５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-フルオロエチルである。
【０５２６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はジフルオロメチルである。
【０５２７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-ジメチル-１,３-ジオキサン-５-イルである。
【０５２８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-シクロプロピル-カルボニルである。
【０５２９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は３-メチルピリジン-４-イルである。
【０５３０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-メチルピリジン-４-イルである。
【０５３１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はピリジン-２-イルである。
【０５３２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はピリミジン-２-イルである。
【０５３３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はピリミジン-５-イルである。
【０５３４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はピリジン-２-イルメチルである。
【０５３５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(ピリジン-２-イル)エチルである。
【０５３６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はシクロプロピルスルホニルである。
【０５３７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-シアノ-１-メチル-エチル(２-シアノ-プロパン-２-イルとも呼ばれる)である。
【０５３８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-シアノ-エチルである。
【０５３９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-シアノ-エチルである。
【０５４０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-シアノ-２-メチル-プロピルである。
【０５４１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イルである。
【０５４２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(メチルスルホニル)アゼチジン-３-イルである。
【０５４３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は(３-メチルオキセタン-３-イル)メチルである。
【０５４４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は(１Ｓ,５Ｓ)-８-オキサビシクロ[３．２．１]オク

タン-３-イルである。
【０５４５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イルである。
【０５４６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-アセチル-ピペリジン-４-イルである。
【０５４７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(シクロプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イルである。
【０５４８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-ピペリジン-４-イルである。
【０５４９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-２-オキソ-ピペリジン-５-イルである。
【０５５０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-オキソ-ピペリジン-５-イルである。
【０５５１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(イソプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イルである。
【０５５２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(オキセタン-３-イル)アゼチジン-３-イルである。
【０５５３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(シクロプロピル-カルボニル)-ピペリジン-４-イルである。
【０５５４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-メトキシシクロペンチルである。
【０５５５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は３-メトキシシクロペンチルである。
【０５５６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メトキシ-２-メチルプロパン-２-イルである。
【０５５７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はテトラヒドロ-２Ｈ-１,１-ジオキソ-チオピラン-４-イルである。
【０５５８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イルである。
【０５５９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メトキシプロパン-２-イルである。
【０５６０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(２,２,２-トリフルオロエチル)アゼチジン-３-イル)である。
【０５６１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(オキセタン-３-イル)ピロリジン-３-イルである。
【０５６２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-イソプロピルアゼチジン-３-イルである。
【０５６３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は３-フルオロ-１-メチルピペリジン-４-イルである。
【０５６４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-エチル-３-フルオロピペリジン-４-イルである。

【０５６５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチルピロリジン-３-イルである。

【０５６６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-メトキシエチル)ピペリジン-４-イル)である。

【０５６７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-１-(メチルアミノ-カルボニル)-エチルである。

【０５６８】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-メチル-２-モルホリノ-プロピルである。

【０５６９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は４,４-ジフルオロシクロヘキシルである。

【０５７０】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はジメチルアミノ-カルボニル-メチルである。

【０５７１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はメチルアミノ-カルボニル-メチルである。

【０５７２】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-１-(ジメチルアミノ-カルボニル)-エチルである。

【０５７３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はピロリジン-`-イル-カルボニルである。

【０５７４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-シアノ-シクロプロピルである。

【０５７５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(ピロリジン-`-イル-カルボニル)-エチルである。

【０５７６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(ジメチルアミノ-カルボニル)-エチルである。

【０５７７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(メトキシ-カルボニル)-エチルである。

【０５７８】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(ｔｅｒｔ-ブチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチルである。

【０５７９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(２,２,２-トリフルオロエチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチルである。

【０５８０】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(エチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチルである。

【０５８１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(シクロプロピルメチルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチルである。

【０５８２】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(エチルアミノ-カルボニル)-シクロブチルである。

【０５８３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-(イソプロピルアミノ-カルボニル)-１-メチル-エチルである。

【０５８４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-シアノ-シクロブチルである。
【０５８５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はジメチル-[１，３]ジオキサン-５-イルである。
【０５８６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-メトキシ-２-メチル-プロパン-１-イルである。
【０５８７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-メトキシ-１-メチル-エチルである。
【０５８８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-メチル-１-(メトキシ-カルボニル)-エチルである。
【０５８９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-オキセタン-３-イル-ピロリジン-３-イルである。
【０５９０】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はイソプロピルスルホニルである。
【０５９１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はブタン-２-スルホニルである。
【０５９２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-(２-フルオロエチル)-ピペリジン-４-イルである。
【０５９３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は３-フルオロ-１-メチル-ピペリジン-４-イルである。
【０５９４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-エチル-３-フルオロ-ピペリジン-４-イルである。式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はピリジン-３-イルメチルである。
【０５９５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は６-メチル-ピリジン-２-イルメチルである。
【０５９６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-(モルホリン-１-イル)-１，１,ジメチル-エチルである。
【０５９７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はｐｙｒｉｍｄｉｎ-２-イル-メチルである。
【０５９８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)-ピペリジン-４-イルである。
【０５９９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-(オキセタン-３-イル)-ピペリジン-３-イルである。
【０６００】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は１-([１，３]ジオキソラン-２-イルメチル)-ピペリジン-４-イルである。
【０６０１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はピリダジン-３-イルメチルである。
【０６０２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はピペリジン-３-イルである。
【０６０３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$はピラジン-２-イルメチルである。
【０６０４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{3}$は２-ヒドロキシ-３-メチル-ブタン-１-イルである。

【０６０５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-([１，３]ジオキソラン-２-イルメチル)-ピロリジン-３-イルである。
【０６０６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$はピリミジン-４-イルメチルである。
【０６０７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イルメチルである。
【０６０８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-１-(５-メチル-４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチルである。
【０６０９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-１-(４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチルである。
【０６１０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は３-フルオロ-ピペリジン-４-イル；２-ヒドロキシ-シクロペンチルである。
【０６１１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-(５-メチル-１，３，４-オキサジアゾール-２-イル)プロパン-２-イルである。
【０６１２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-(４-メチル-４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イルである。
【０６１３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-(１-メチル-１Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イルである。
【０６１４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)プロパン-２-イル；２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)プロパン-２-イルである。
【０６１５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イルである。
【０６１６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は２-(４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イルである。
【０６１７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルである。
【０６１８】
$R^3$がアリールである式ＩＩの実施態様では、このようなアリールは非置換フェニルであるか、又は$R^8$で一又は複数回、ある実施態様では、$C_{1-6}$アルキル、ハロ、ハロ-$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、ヒドロキシ又はシアノから独立して選択される基(一又は複数)で１、２又は３回置換されたフェニルでありうる。
【０６１９】
$R^3$がヘテロアリール又はヘテロアリール-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロアリール部分はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ｏｘａｄｉａｏｌｙｌ、チアジアゾリル又はテトラゾリルであり得、各々は非置換であるか、又は$R^8$で一又は二回置換されているか、又はある実施態様では、$C_{1-6}$アルキルで一又は二回置換されている。
【０６２０】
$R^3$がヘテロアリール又はヘテロアリール－$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様

では、このようなヘテロアリール部分はピラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアゾリル又はｏｘａｄｉａｏｌｙｌであり得、各々は非置換であるか、又は$R^8$で一又は二回置換されているか、又はある実施態様では、$C_{1-6}$アルキルで一又は二回置換されている。

【０６２１】

$R^3$がヘテロアリール又はヘテロアリール-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロアリール部分はピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル又はピリダジニルであり得、各々は非置換であるか又は$R^8$で一又は複数回置換されている。

【０６２２】

$R^3$がヘテロシクリルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリル部分はピペリジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１，３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルであり得、各々は非置換であるか又は$R^7$で一又は複数回置換されている。

【０６２３】

$R^3$がヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリル部分はピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１，３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルであり得、各々は非置換であるか又は$R^7$で一又は複数回置換されている。

【０６２４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^3$は-Ｙ-Ｃ(Ｏ)-$R^d$である。

【０６２５】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは結合である。

【０６２６】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは$C_{2-6}$アルキレンである。

【０６２７】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙはイソプロピリジンである。

【０６２８】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙはメチレンである。

【０６２９】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙはエチレンである。

【０６３０】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは-Ｃ(ＣＨ$_3$)$_2$-である。

【０６３１】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは-ＣＨ$_2$-である。

【０６３２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは-ＣＨ(ＣＨ$_3$)-である。

【０６３３】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは-ＣＨ$_2$-Ｃ(ＣＨ$_3$)$_2$-である。

【０６３４】

式ＩＩのある実施態様では、Ｙは-Ｃ(ＣＨ$_3$)$_2$-ＣＨ$_2$-である。

【０６３５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリルである。

【０６３６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$C_{1-6}$アルキルである。

【０６３７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$C_{1-6}$アルコキシである。

【０６３８】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はアミノである。

【０６３９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。

【０６４０】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキルである。

【０６４１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキルである。

【０６４２】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はシアノ-$C_{1-6}$アルキルである。

【０６４３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$C_{1-6}$アルキルスルホニル$C_{1-6}$アルキルである。

【０６４４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はアミノ-$C_{1-6}$アルキルである。

【０６４５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキルである。

【０６４６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)である。

【０６４７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は$R^7$で一又は複数回置換されていてもよいヘテロシクリルである。

【０６４８】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキル(ヘテロシクリル部分$R^7$で一又は複数回置換されていてもよい)である。

【０６４９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は１-メチル-シクロプロピル；メチルアミノ；ジメチルアミノ；ピロリジン-１-イル；メトキシ；シクロプロピル-メチル；エチル；２，２，２-トリフルオロ-エチル；ｔｅｒｔ-ブチル；又はイソプロピルである。

【０６５０】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は１-メチル-シクロプロピルである。

【０６５１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はメチルアミノである。

【０６５２】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はジメチルアミノである。

【０６５３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はピロリジン-１-イルである。

【０６５４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はメトキシである。

【０６５５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はシクロプロピル-メチルである。

【０６５６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はエチルである。

【０６５７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$は２，２，２-トリフルオロ-エチルである。

【０６５８】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はｔｅｒｔ-ブチルである。

【０６５９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^d$はイソプロピルである。

【０６６０】
$R^d$がヘテロシクリル又はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル又はオキセタニルであり得、各々はここに定義される$R^7$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよい。
【０６６１】
$R^d$がヘテロシクリルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリル部分はピペリジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１，３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルであり得、各々は非置換であるか又は$R^7$で一又は複数回置換されている。
【０６６２】
$R^d$がヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリル部分はピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１，３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルであり得、各々は非置換であるか又は$R^7$で一又は複数回置換されている。
【０６６３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；又は-C(O)-$R^c$($R^c$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。
【０６６４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は：$C_{1-6}$アルキル；ハロ；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；ヒドロキシ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；又は-C(O)-$R^c$($R^c$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。
【０６６５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキル；$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)；又は-C(O)-$R^c$($R^c$は$C_{1-6}$アルキル、$C_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。
【０６６６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は：水素；$C_{1-6}$アルキル；ハロ；又は$C_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキルである。
【０６６７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は水素又は$C_{1-6}$アルキルである。
【０６６８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は水素である。
【０６６９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は$C_{1-6}$アルキルである。
【０６７０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$はハロである。
【０６７１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^4$はシアノである。

【０６７２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０６７３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＣ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０６７４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はヒドロキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０６７５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。
【０６７６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は水素又はメチルである。
【０６７７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＣ$_{1-6}$アルキルで置換されていてもよい)である。
【０６７８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は-Ｃ(Ｏ)-Ｒ$^{c}$(Ｒ$^{c}$はＣ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、アミノ、又はヘテロシクリル)である。
【０６７９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は-Ｃ(Ｏ)-Ｒ$^{c}$(Ｒ$^{c}$はヘテロシクリル)である。
【０６８０】
Ｒ$^{c}$がヘテロシクリルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルでありうる。
【０６８１】
Ｒ$^{c}$がヘテロシクリルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリルはピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルでありうる。
【０６８２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は：水素；メチル；イソプロピル；シクロプロピル；クロロ；又はモルホリン-４-イル-カルボニルである。
【０６８３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は：水素；メチル；イソプロピル；シクロプロピル；又はクロロである。
【０６８４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は水素である。
【０６８５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はメチルである。
【０６８６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はイソプロピルである。
【０６８７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はシクロプロピルである。
【０６８８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はクロロである。
【０６８９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はモルホリン-４-イル-カルボニルである。
【０６９０】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$は２-フルオロ-エチルである。
【０６９１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＲ$^{6}$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。
【０６９２】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{4}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$

シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回、又は一又は二回置換されていてもよい)である。

【０６９３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^4$は-Y-C(O)-$R^d$である。

【０６９４】

式ＩＩのある実施態様では、又は$R^3$及び$R^4$はそれらが結合している原子と共に、Ｏ、Ｎ及びＳから選択されるヘテロ原子を含んでいてもよい５-又は６-員の環を形成しうる。

【０６９５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^5$は水素である。

【０６９６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^5$は$C_{1-6}$アルキルである。

【０６９７】

式ＩＩのある実施態様では、$R^5$はメチルである。

【０６９８】

式ＩＩのある実施態様では、各$R^6$は独立して$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；シアノ；又はハロである。

【０６９９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$は$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；$C_{1-6}$アルコキシ；又はハロである。

【０７００】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$は$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；又はハロである。

【０７０１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$は$C_{1-6}$アルキルである。

【０７０２】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。式ＩＩのある実施態様では、$R^6$は$C_{1-6}$アルコキシである。

【０７０３】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$はシアノである。

【０７０４】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$はハロである。

【０７０５】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$はY-C(O)-$R^d$である。

【０７０６】

式ＩＩのある実施態様では、$R^6$はオキソである。

【０７０７】

式ＩＩのある実施態様では、各$R^7$は独立して$C_{1-6}$アルキル；ハロ-$C_{1-6}$アルキル；ハロ；$C_{1-6}$アルキルスルホニル；$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキル；シアノ；ヘテロシクリル；又は$C_{3-6}$シクロアルキルスルホニル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)である。

【０７０８】

式ＩＩのある実施態様では、$R^7$は$C_{1-6}$アルキルである。

【０７０９】

式ＩＩのある実施態様では、$R^7$はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。

【０７１０】

式ＩＩのある実施態様では、$R^7$はハロである。

【０７１１】

式ＩＩのある実施態様では、$R^7$は$C_{1-6}$アルキルスルホニルである。

【０７１２】

式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０７１３】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はシアノである。
【０７１４】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$は-Ｙ-Ｃ(Ｏ)-Ｒ$^{d}$である。
【０７１５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はヘテロシクリルである。
【０７１６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキルスルホニル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)である。
【０７１７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はオキソである。
【０７１８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルコキシである。
【０７１９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０７２０】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキルである。
【０７２１】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０７２２】
Ｒ$^{7}$がヘテロシクリルである式ＩＩのある実施態様では、このようなヘテロシクリル部分は、ピペリジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１,３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルでありうる。
【０７２３】
Ｒ$^{7}$がヘテロシクリル-Ｃ$_{1-6}$アルキルである式ＩＩのある実施態様では、このようなヘテロシクリル部分は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１,３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルでありうる。
【０７２４】
式ＩＩのある実施態様では、各Ｒ$^{8}$は独立してオキソ；Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；ハロ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ；Ｃ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキル；シアノ；Ｒ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル-Ｃ$_{1-6}$アルキル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)、又はＣ$_{3-6}$シクロアルキル-スルホニル(Ｃ$_{3-6}$シクロアルキル部分はＲ$^{6}$で一又は複数回置換されていてもよい)である。
【０７２５】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{8}$はオキソである。式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルキルである。
【０７２６】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はハロ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はハロである。式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルコキシである。
【０７２７】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はＣ$_{1-6}$アルコキシ-Ｃ$_{1-6}$アルキルである。
【０７２８】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はシアノである。
【０７２９】
式ＩＩのある実施態様では、Ｒ$^{7}$はｈｅｔｏｅｒｙｃｌｙｌである。

【０７３０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^7$は-Y-C(O)-$R^d$である。
【０７３１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^7$は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい$C_{3-6}$シクロアルキルである。
【０７３２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^7$は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)である。
【０７３３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^7$は$C_{3-6}$シクロアルキル-スルホニル($C_{3-6}$シクロアルキル部分は$R^6$で一又は複数回置換されていてもよい)である。
【０７３４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$はオキソである。
【０７３５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は$C_{1-6}$アルキルである。
【０７３６】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$はハロ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０７３７】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$はハロである。
【０７３８】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は$C_{1-6}$アルキル-スルホニルである。
【０７３９】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は$C_{1-6}$アルコキシである。
【０７４０】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は$C_{1-6}$アルコキシ-$C_{1-6}$アルキルである。
【０７４１】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$はシアノ；ｈｅｔｏｅｒｙｃｌｙｌである。
【０７４２】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$はヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである。
【０７４３】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は-Y-C(O)-$R^d$である。
【０７４４】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は$C_{3-6}$シクロアルキルである。
【０７４５】
式ＩＩのある実施態様では、$R^8$は$C_{3-6}$シクロアルキル-$C_{1-6}$アルキル$C_{3-6}$シクロアルキル-スルホニルである。
【０７４６】
$R^8$がヘテロシクリルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリル部分は、ピペリジニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１，３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルでありうる。
【０７４７】
$R^8$がヘテロシクリル-$C_{1-6}$アルキルである式ＩＩの実施態様では、このようなヘテロシクリル部分は、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキセタニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、アゼチジニル、[１，３]ジオキソラニル又はテトラヒドロチオピラニルでありうる。
【０７４８】
式ＩＩのある実施態様では、化合物は、
$N^2$-(１，５-ジメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-$N^4$-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン

$N^4$-メチル-$N^2$-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-$N^2$-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチルピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-アミン
$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)-$N^2$-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルオキシ)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(ピロリジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン
$N^2$-(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-N-(5-クロロ-1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
2-メチル-1-(3-メチル-4-(4-(メチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール
2-メチル-1-(3-メチル-4-(4-(メチルアミノ)-5-クロロ-ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)プロパン-2-オール
$N^2$-(1-(2-メトキシエチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(1-(2-メトキシエチル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
5-クロロ-$N^4$-メチル-$N^2$-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミン

$N^2$-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
5-クロロ-$N^2$-(1,3-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチルピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-$N^2$-(1-イソプロピル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチルピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(2-エチル-2H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-$N^4$-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン
5-フルオロ-$N^4$-メチル-$N^2$-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン
5-フルオロ-$N^4$-メチル-$N^4$-(2-プロピル-2H-ピラゾール-3-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(2,5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-5-フルオロ-$N^4$-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
$N^2$-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
5-クロロ-$N^2$-(5-イソプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-$N^4$-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-$N^4$-メチル-$N^2$-(1,3,5-トリメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-$N^2$-(5-シクロプロピル-2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-$N^4$-メチル-ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(5-メチル-1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
5-クロロ-$N^2$-(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチルピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-$N^2$-(1-エチル-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-$N^4$-メチルピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-$N^2$-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-$N^4$-メチルピリミジン-2,4-ジアミン

5-クロロ-N-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(3-メチル-1-(メチルスルホニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
$N^2$-(1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-$N^4$-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(5-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
$N^2$-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^4$-メチル-$N^2$-(5-メチル-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
$N^2$-(1-(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサン-5-イル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-N4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(5-メチル-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
$N^4$-エチル-$N^2$-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン
5-クロロ-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(オキセタン-3-イルオキシ)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-4-(2,2-ジフルオロエトキシ)-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-N-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-4-メトキシ-N-(3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
(4-(4-(5-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロプロピル)メタノン
(4-(4-(5-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピペリジン-1-イル)(1-メチルシクロプロピル)メタノン
4-(4-(5-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ベンゾニトリル
5-クロロ-4-メトキシ-N-(3-メチル-1-(3-メチルピリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
5-クロロ-N-(1-(シクロプロピルスルホニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
5-クロロ-N-(1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-4-メトキシピリミジン-2-アミン
2-(4-(5-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-5-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンニトリル
2-(4-(5-クロロ-4-メトキシピリミジン-2-イルアミノ)-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)-2-メチルプロパンニトリル
5-クロロ-4-エトキシ-N-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン
(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-[1-(4-メタンスルホニル-フェニル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
(5-クロロ-4-メトキシ-ピリミジン-2-イル)-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミン
(4-メトキシ-5-トリフルオロメチル-ピリミジン-2-イル)-(3-メチル-1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミン

(４-メトキシ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イル)-(５-メチル-１-フェニル-１H-ピラゾール-４-イル)-アミン
(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イル)-(１-メタンスルホニル-３-メチル-１H-ピラゾール-４-イル)-アミン
(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イル)-[５-メチル-１-(テトラヒドロ-ピラン-４-イル)-１H-ピラゾール-４-イル]-アミン
４-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド
４-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-N,N-ジメチル-ベンズアミド
４-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-ベンゾニトリル
$N^2$-(５-メトキシ-１-メチル-１H-ピラゾール-４-イル)-$N^4$-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イル)-[５-クロロ-１-(テトラヒドロ-ピラン-４-イル)-１H-ピラゾール-４-イル]-アミン
(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イル)-{１-[１-(２-フルオロ-エチル)-ピペリジン-４-イル]-３-メチル-１H-ピラゾール-４-イル}-アミン
$N^2$-[１-(１-[１,３]ジオキソラン-２-イルメチル-ピペリジン-４-イル)-５-メチル-１H-ピラゾール-４-イル]-$N^4$-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
$N^2$-[１-(１-[１,３]ジオキソラン-２-イルメチル-ピペリジン-４-イル)-３-メチル-１H-ピラゾール-４-イル]-$N^4$-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
$N^2$-(１,３-ジメチル-１H-ピラゾール-４-イル)-５-ヨード-$N^4$-メチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル)-１H-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル)-１H-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル)-１H-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル)-１H-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２,２,２-トリフルオロエチル)-１H-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(２,２,２-トリフルオロエチル)-１H-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(オキセタン-３-イル)-１H-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-クロロ-Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(オキセタン-３-イル)-１H-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(１-メチル-１H-ピラゾール-５-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
２-メチル-１-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１H-ピラゾール-１-イル)プロパン-２-オール
５-クロロ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(メチルスルホニル)-１H-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(メチルスルホニル)-１H-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン

Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(オキセタン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(ジフルオロメチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(ジフルオロメチル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-エチル-Ｎ２-(１-エチル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-(４-フルオロフェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチルピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-フェニル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-フェニル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(メチルスルホニル)アゼチジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-プロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-クロロ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-((３-メチルオキセタン-３-イル)メチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-(３,５-ジフルオロフェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチルピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-(３,５-ジフルオロフェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチルピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(ピリジン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-((３-メチルオキセタン-３-イル)メチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-プロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-プロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-イソプロピル-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチルピリミジン-２,４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-(４-クロロフェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチルピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(４-クロロフェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(４-(メチルスルホニル)フェニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(４-(メチルスルホニル)フェニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-((１Ｓ,５Ｓ)-８-オキサビシクロ[３．２．１]オクタン-３-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-ブチル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロ

メチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(ピリミジン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(４-クロロフェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(２-フルオロエチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(２-フルオロエチル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
１-(４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)エタノン
シクロプロピル(４-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)メタノン
シクロプロピル(４-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)メタノン
１-(４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)エタノン
Ｎ２-(５-クロロ-１-イソプロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-エチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(ピリミジン-５-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(４-メチル-１-(１-メチルピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(２-メチルピリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-メチルピリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-((３-メチルオキセタン-３-イル)メチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-シクロプロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-(シクロプロピルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
４-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ベンゾニトリル
４-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ベンゾニトリル
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(テトラヒドロフラン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(テトラヒドロフラン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-メチルピペリジン-２-オン
５-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メ

チル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-メチルピペリジン-２-オン
５-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-２-オン
５-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-２-オン
Ｎ２-(１-イソプロピル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ,Ｎ-ジメチル-４-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ベンズアミド
４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-Ｎ,Ｎ-ジメチルベンズアミド
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(メチルスルホニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(４-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ベンゾニトリル
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(４-(メチルスルホニル)フェニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ,Ｎ-ジメチル-４-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ベンズアミド
Ｎ２-(１-(シクロプロピルメチル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(シクロプロピルメチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(４-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-(オキセタン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(５-メチル-１-((３-メチルオキセタン-３-イル)メチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(シクロプロピルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(シクロプロピルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-エチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-クロロ-Ｎ４-(２,２-ジフルオロエチル)-Ｎ２-(１,５-ジメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２,４-ジアミン
５-クロロ-４-メチル-Ｎ-(３-メチル-１-(４-(メチルスルホニル)フェニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)ピリミジン-２-アミン
Ｎ２-(１-(４-(シクロプロピルスルホニル)フェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-エチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
２-メチル-１-(４-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)プロパン-１-オン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(３-シクロプロピル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリ

フルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-シクロプロピル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-((３-メチルオキセタン-３-イル)メチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-((３-メチルオキセタン-３-イル)メチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
１-(４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)-２-メチルプロパン-１-オン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(オキセタン-３-イル)アゼチジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
シクロプロピル(４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)メタノン
シクロプロピル(４-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)ピペリジン-１-イル)メタノン
１-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-２-オール
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(１-エチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｓ)-Ｎ２-(１-(２-メトキシプロピル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(２-メトキシシクロペンチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｓ)-Ｎ２-(１-(２-メトキシプロピル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(１-メトキシ-２-メチルプロパン-２-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(２,６-ジメチルテトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ２-(１-(２-メトキシプロピル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(３-メトキシシクロペンチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(１-メチル-５-(メチルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(メチルスルホニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-１,１-ジオキソ-チオピラン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
２-メチル-１-(４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパン-２-オール
２-メチル-１-(４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-(トリフルオロメチル)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパン-２-オール
Ｎ２-(１-(３-フルオロ-１-(オキセタン-３-イル)ピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ２-(１-(１-メトキシプロパン-２-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
１-(３-ｔｅｒｔ-ブチル-４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-２-オール
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)アゼチジン-３-イ

ル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(１-メトキシ-２-メチルプロパン-２-イル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(オキセタン-３-イル)ピロリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ２-(１-(１-メトキシプロパン-２-イル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(４-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-メチルピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-メチルピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-メチルピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-メチルピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-(オキセタン-３-イル)ピロリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(ピリジン-２-イルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(ピリジン-２-イルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(１-イソプロピルアゼチジン-３-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
１-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-５-カルボニトリル
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(１-(イソプロピルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(イソプロピルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(イソプロピルスルホニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(ｓｅｃ-ブチルスルホニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(ｓｅｃ-ブチルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
１-(４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-イソプロピル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-２-オール
Ｎ２-(１-(３-フルオロ-１-メチルピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-イソプロピル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-(ピリジン-２-イル)エチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-(ピリジン-２-イル)エチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(３-イソプロピル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフ

ルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(３-シクロブチル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-シクロブチル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１,５-ジメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-((テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)メチル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(１-メチルピロリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
１-(５-クロロ-４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-２-オール
１-(３-シクロプロピル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-２-オール
１-(３-シクロプロピル-４-(４-(エチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-２-オール
２-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-Ｎ,２-ジメチルプロパンアミド
Ｎ２-(１-(１-(２-メトキシエチル)ピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(１-(２-メトキシエチル)ピペリジン-４-イル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
(Ｒ)-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(１-メチルピロリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-(３-フルオロ-１-メチルピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-クロロ-１-(１-エチル-３-フルオロピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(１-(エチルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(１-(エチルスルホニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-メチル-２-モルホリノプロピル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(１-エチル-３-フルオロピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-(ジメチルアミノ)-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
２-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパン-１-オール
$N^2$-(１-(エチルスルホニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
２-メチル-１-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-プロパン-２-オール
Ｎ２-[１-(２-メトキシ-エチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-[１-(２-メトキシ-エチル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-

トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-エチル-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[３-メチル-１-(２，２，２-トリフルオロ-エチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-ジフルオロメチル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１-ジフルオロメチル-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-(１，５-ジメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-エチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-[１-(４-フルオロ-フェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-プロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-ブロモ-Ｎ２-[１-(４-クロロ-フェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-(１，５-ジメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
５-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-ピペリジン-２-オン
４-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-Ｎ，Ｎ-ジメチル-ベンズアミド
Ｎ２-[１-(４-シクロプロパンスルホニル-フェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
４-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-ベンゾニトリル
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[１-(４-メタンスルホニル-フェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
１-｛４-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-ピペリジン-１-イル｝-２-メチル-プロパン-１-オン
１-｛４-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-ピペリジン-１-イル｝-２-メチル-プロパン-１-オン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[３-メチル-１-(３-メチル-ピリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-[１-((Ｒ)-２-メトキシ-プロピル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-[１-(２，６-ジメチル-テトラヒドロ-ピラン-４-イル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-[１-(１，１-ジオキソ-ヘキサヒドロ-１$１%６&-チオピラン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-[１-((Ｒ)-２-メトキシ-１-メチル-エチル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-[１-((Ｓ)-２-メトキシ-１-メチル-エチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[３-メチル-１-((Ｓ)-１-オキセタン-３-イル-ピロリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[５-メチル-１-((Ｓ)-１-オキセタン-３-イル-ピロリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン

Ｎ２-[１-(１-イソプロピル-アゼチジン-３-イル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[５-メチル-１-(プロパン-２-スルホニル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(５-シクロブチル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(３-シクロブチル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-｛１-[１-(２-メトキシ-エチル)-ピペリジン-４-イル]-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-｛１-[１-(２-メトキシ-エチル)-ピペリジン-４-イル]-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-｛１-[１-(２-フルオロ-エチル)-ピペリジン-４-イル]-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-｛１-[１-(２-フルオロ-エチル)-ピペリジン-４-イル]-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-[５-クロロ-１-(３-フルオロ-１-メチル-ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-エタンスルホニル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[５-メチル-１-(２-メチル-２-モルホリン-４-イル-プロピル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-ピリジン-３-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-シクロプロパンスルホニル-３-シクロプロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-ピリジン-３-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イル)-｛１-[１-(２-フルオロ-エチル)-ピペリジン-４-イル]-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-アミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[３-メチル-１-(６-メチル-ピリジン-２-イルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[１-(２-メトキシ-エチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[１-(２-メトキシ-エチル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
１-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロパン-２-オール
１-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロパン-２-オール
Ｎ２-[１-(１,１-ジメチル-２-モルホリン-４-イル-エチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-[１-(１,１-ジメチル-２-モルホリン-４-イル-エチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-[１-(３-フルオロ-１-メチル-ピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-シクロプロピル-Ｎ２-(１-メタンスルホニル-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-シクロプロピル-Ｎ２-(１-メタンスルホニル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン

１-[３-クロロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロパン-２-オール
２-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-Ｎ-メチル-イソ酪酸アミド
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-ピリミジン-２-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-[５-クロロ-１-(３-フルオロ-１-オキセタン-３-イル-ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-[５-クロロ-１-(３-フルオロ-１-オキセタン-３-イル-ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[５-メチル-１-((Ｓ)-１-オキセタン-３-イル-ピペリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[３-メチル-１-((Ｓ)-１-オキセタン-３-イル-ピペリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-ピリダジン-３-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-ピリダジン-３-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[５-メチル-１-((Ｓ)-１-メチル-ピペリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[３-メチル-１-((Ｓ)-１-メチル-ピペリジン-３-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
３-[５-クロロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-２,２-ジメチル-プロピオニトリル
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[５-メチル-１-(６-メチル-ピリジン-２-イルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-ピリミジン-２-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-ピラジン-２-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-ピラジン-２-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
３-[５-クロロ-４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-２,２-ジメチル-プロピオニトリル
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[１-(３-フルオロ-１-オキセタン-３-イル-ピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
３-メチル-１-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-ブタン-２-オール
３-メチル-１-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-ブタン-２-オール
Ｎ２-[１-(１-[１,３]ジオキソラン-２-イルメチル-ピロリジン-３-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-ピリミジン-４-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[５-メチル-１-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-[３-メチル-１-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イルメチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２,４-ジアミン
３-[３-クロロ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ

)-ピラゾール-１-イル]-２，２-ジメチル-プロピオニトリル
Ｎ４-エチル-Ｎ２-｛３-メチル-１-[１-メチル-１-(４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチル]-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-[１-(１-[１，３]ジオキソラン-２-イルメチル-ピロリジン-３-イル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-Ｎ４-エチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-ピリミジン-４-イルメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ２-(５-フルオロメチル-１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-｛３-メチル-１-[１-メチル-１-(５-メチル-４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチル]-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-｛３-メチル-１-[１-メチル-１-(４Ｈ-[１，２，４]トリアゾール-３-イル)-エチル]-１Ｈ-ピラゾール-４-イル｝-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-[１-(３-フルオロ-ピペリジン-４-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル]-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２，４-ジアミン
２-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-シクロペンタノール
２-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-シクロペンタノール
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(５-メチル-１，３，４-オキサジアゾール-２-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(４-メチル-４Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-１，２，４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(５-メチル-１，３，４-オキサジアゾール-２-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(５-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-エチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン
Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-５-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２，４-ジアミン

Ｎ４-メチル-Ｎ２-(３-メチル-１-(２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-３-イル)プロパン-２-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１',５-ジメチル-１'Ｈ-１,４'-ビピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１',３-ジメチル-１'Ｈ-１,４'-ビピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
Ｎ２-(１-(２-(４Ｈ-１,２,４-トリアゾール-３-イル)プロパン-２-イル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イル)-Ｎ４-メチル-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２,４-ジアミン
２-(１,３-ジメチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-メチルアミノ-ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-エチル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-イソプロピル-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-エチル-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(３-メチル-１-フェニル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(３-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(５-メチル-１-(１-(２,２,２-トリフルオロエチル)ピペリジン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(５-メチル-１-(２,２,２-トリフルオロエチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(３-メチル-１-(２,２,２-トリフルオロエチル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(５-メチル-１-フェニル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(５-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(３-メチル-１-(テトラヒドロ-２Ｈ-ピラン-４-イル)-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-エチル-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(エチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-(４-フルオロフェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-(ジフルオロメチル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(５-メチル-１-プロピル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-(３,５-ジフルオロフェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-(４-クロロフェニル)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル
２-(１-(４-クロロフェニル)-５-メチル-１Ｈ-ピラゾール-４-イルアミノ)-４-(メチルアミノ)ピリミジン-５-カルボニトリル

2-(3-メチル-1-(ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
4-(エチルアミノ)-2-(5-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
4-(エチルアミノ)-2-(3-メチル-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
4-(エチルアミノ)-2-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1-イソプロピル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1-エチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-メトキシピリミジン-5-カルボニトリル
4-(2,2-ジフルオロエチルアミノ)-2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1-(シクロプロピルメチル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(3-メチル-1-(オキセタン-3-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(5-クロロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-(メチルアミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1-ジフルオロメチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-メチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル
2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-4-エチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル
2-[1-(4-フルオロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ]-4-メチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル
4-メチルアミノ-2-(3-メチル-1-プロピル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
4-メチルアミノ-2-(5-メチル-1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
4-メチルアミノ-2-(3-メチル-1-オキセタン-3-イル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
2-[1-(3,5-ジフルオロ-フェニル)-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ]-4-メチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル
4-(2,2-ジフルオロ-エトキシ)-2-(1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピリミジン-5-カルボニトリル
2-[1-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル)-3-メチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ]-4-メチルアミノ-ピリミジン-5-カルボニトリル
N,N-ジメチル-2-(5-メチル-4-(4-(メチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド
N,N-ジメチル-2-(3-メチル-4-(4-(メチルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イルアミノ)-1H-ピラゾール-1-イル)アセトアミド

N-メチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)アセトアミド
N-メチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)アセトアミド
Ｎ,Ｎ,２-トリメチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
２-メチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-(ピロリジン-１-イル)プロパン-１-オン
２-メチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル
１-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)シクロプロパンカルボニトリル
(Ｒ)-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-(ピロリジン-１-イル)プロパン-１-オン
(Ｒ)-Ｎ,Ｎ-ジメチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
(Ｓ)-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-(ピロリジン-１-イル)プロパン-１-オン
３-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル
３-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル
メチル２-メチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパノエイト
メチル２-メチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパノエイト
２-(３-エチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパンニトリル
(Ｒ)-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-(ピロリジン-１-イル)プロパン-１-オン
(Ｒ)-Ｎ,Ｎ-ジメチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
(Ｓ)-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-１-(ピロリジン-１-イル)プロパン-１-オン
(Ｓ)-Ｎ,Ｎ-ジメチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
(Ｓ)-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル
(Ｓ)-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル
２-(４-(５-クロロ-４-(メチルアミノ)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパンニトリル
２-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパンニトリル
２-(３-シクロプロピル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパンニトリル
２,２-ジメチル-３-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル
２,２-ジメチル-３-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンニトリル

１-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)シクロプロパンカルボニトリル
Ｎ-ｔｅｒｔ-ブチル-２-メチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
２-メチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-Ｎ-(２,２,２-トリフルオロエチル)プロパンアミド
２-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-Ｎ-エチル-２-メチルプロパンアミド
Ｎ-(シクロプロピルメチル)-２-メチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
Ｎ-(シクロプロピルメチル)-２-メチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
Ｎ-エチル-１-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)シクロブタンカルボキサミド
Ｎ-イソプロピル-２-メチル-２-(５-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
１-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)シクロブタンカルボニトリル
２-(４-(４-(シクロプロピルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパンニトリル
Ｎ,２-ジメチル-２-(３-メチル-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)プロパンアミド
１-(５-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)シクロプロパンカルボニトリル
２-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロピオン酸メチルエステル
２-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロピオン酸メチルエステル
(Ｓ)-Ｎ,Ｎ-ジメチル-２-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-プロピオンアミド
Ｒ)-２-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-プロピオニトリル
２-[４-(５-クロロ-４-メトキシ-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-シクロプロピル-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロピオニトリル
(Ｒ)-２-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-プロピオニトリル
Ｎ-エチル-２-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-イソ酪酸アミド
Ｎ-エチル-２-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-イソ酪酸アミド
１-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-シクロブタンカルボン酸エチルアミド
２-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-Ｎ-(２,２,２-トリフルオロ-エチル)-イソ酪酸アミド
Ｎ-イソプロピル-２-[３-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-イソ酪酸アミド
Ｎ-メチル-２-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-イソ酪酸アミド
１-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ

)-ピラゾール-１-イル]-シクロブタンカルボニトリル
Ｎ-ｔｅｒｔ-ブチル-２-[５-メチル-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-ピラゾール-１-イル]-イソ酪酸アミド
２-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-Ｎ-メチル-イソ酪酸アミド
２-[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-Ｎ-メチル-イソ酪酸アミド
２-[４-(４-シクロプロピルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-５-メチル-ピラゾール-１-イル]-Ｎ-メチル-イソ酪酸アミド
２-[４-(４-エチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-３-メチル-ピラゾール-１-イル]-２-メチル-プロピオニトリル又は
２-(３-クロロ-４-(４-(メチルアミノ)-５-(トリフルオロメチル)ピリミジン-２-イルアミノ)-１Ｈ-ピラゾール-１-イル)-２-メチルプロパンニトリル
でありうる。

【０７４９】

実験実施例

質量分析

切除ゲル小片を還元し、アルキル化し、そして一晩トリプシン消化に課した。ホスホマッピング分析では、消化ペプチドを抽出し、乾燥させ、１０％アセトニトリル／５％ギ酸に再懸濁させた。定量分析では、同位体標識内部標準ペプチドの混合物(Cell Signaling Technologies, Danvers, MA)をペプチドを抽出するより前に消化ゲル小片に導入し、次いで抽出後、メチオニンを有するペプチドの完全な酸化のために、分析の少なくとも３０分より前に乾燥ペプチドを３％アセトニトリル／５％ギ酸／１０％$H_2O_2$に再懸濁させた。ペプチドをnanoAcquity UPLC(Waters, Milford MA)によって送達される$H_2O$／アセトニトリル／ギ酸から成る標準勾配を使用して分離し、前述の条件を使用してLTQ-Orbitrap XL(Thermo, San Jose, CA)質量分析計において分析した(Phu and Kirkpatrick, Mol cell Proteomics 2011)。本研究では、質量分析計を、Orbitrapにおいて収集される６０，０００分解能フルＭＳスキャン及びイオントラップにおいて収集される８の最高強度イオンのためのＭＳ／ＭＳと共にデータ依存モードにおいて実施した。スペクトルデータをｍｚｘｍｌに変換し、ヒトＵｎｉｐｒｏｔデータベースに対し標的-デコイ方策を使用して検索し、線形判別分析を使用して５％ＦＤＲにおよそフィルタリングした(Huttlin and Gygi, Cell 2011)。推測リン酸化部位の局在を最適化し、信頼スコアをＡＳｃｏｒｅアルゴリズム(Beausoliel and Gygi, Nat Biotech 2006)を使用して割当て、１３及び１９のスコアはそれぞれ９５％及び９９％の信頼レベルを表す。不確かな局在を伴う確信的一致ホスホペプチド（Ａｓｃｏｒｅ＜１３）は報告されなかった。残るペプチド-スペクトルマッチでは、各ユニークホスホペプチド配列について少なくとも一つの代表スペクトルのマニュアル検証をここでの包含に必要とした。定量分析では、フルＭＳスキャンをＱｕａｌｂｒｏｗｓｅｒソフトウェア(Thermo, San Jose, CA)を使用して統合し、各ＬＲＲＫ２ホスホペプチドの最も豊富な荷電状態の重及び軽ｍ／ｚイオンについてピーク面積を決定した。

【０７５０】

ウエスタンブロッティング

培養細胞及びマウス脳を、Complete protease and phosphotase inhibitor cocktail(Roche)を有するＲＩＰＡバッファー(25mM Tris-HCl(pH 7.6), 150mM NaCl, 1% NP-40, 1% デオキシコール酸ナトリウム, 0.1% SDS)においてホモジナイズした。細胞／組織溶解物を４℃で３０分間２０，０００ｇでの遠心分離によってクリアにした。上澄みのタンパク質濃度をＢＣＡアッセイ(Pierce)を使用して測定した。２０ｕｇの溶解物を３～８％Ｔｒｉｓ-Ａｃｅｔａｔｅゲル又は４～１２％Ｂｉｓ-Ｔｒｉｓゲル(Invitrogen)にロードし、以下の抗体：リン酸-ＬＲＲＫ２ (Custom generated)、ＬＲＲＫ２(Epitomics)、ＦＬＡＧ、Ｔｕｂｕｌｉｎ(Sigma)によってイムノブロットした。Ｌｉ-ＣｏｒＯｄｙｓｓｅｙシ

ステムをウェスタンブロット検出に使用した。

【０７５１】

安定ＬＲＲＫ２細胞株の生成

ＦＬＡＧ-タグ完全長ヒトＬＲＲＫ２をｐＴｒｅ２Ｈｙｇｒｏベクター(Clontech)に挿入した。QuickChange部位特異的変異誘発キットを、３つのパーキンソン変異、Ｒ１４４１Ｇ、Ｙ１６９９Ｃ及びＧ２０１９Ｓ(Stratagene)を導入するために使用した。テトラサイクリン制御Ｔｅｔ-Ｏｎシステムを、ＬＲＲＫ２安定細胞株を生成するために使用した(Gossen等)。ＨＥＫ２９３Ｔｅｔ-Ｏｎ細胞(Clontech)を、ＧＦＰと共に上記のＬＲＲＫ２プラスミドによってトランスフェクトした。ハイグロマイシンを安定細胞選択に使用し、４８の単一クローンをクローン-ディスクを使用して選択した。最も発現される(highest expresser)株を同定するためにウェスタンブロットを使用してＬＲＲＫ２発現レベルを比較した。選択に使用されるハイグロマイシンの濃度を死滅曲線アッセイによって決定した。Gossen, M., el al. (1995) Science 268: 1766-1769。

【０７５２】

ＬＲＲＫ２細胞の阻害剤処理

ＨＥＫ２９３ Ｔｅｔ-Ｏｎ ＬＲＲＫ２ Ｇ２０１９Ｓ／Ｒ１４４Ｇ／Ｙ１６９９Ｃ誘発安定細胞株をcomplete media(High Glucose DMEM, 10% Tet System FBS, 1% Glutamax , 1%NEAA, 100ug/mL G418, 30ug/mLハイグロマイシンB)において増殖させた。細胞を３７℃で１６時間、１ｕｇ／ｍＬのドキシサイクリンによって誘導した。細胞を１時間阻害剤で処理し、次いで冷却ＭＳＤ Ｔｒｉｓ Ｌｙｓｉｓ Ｂｕｆｆｅｒで溶解させた。

【０７５３】

アムのアッセイ

抗ＦＬＡＧ Ｍ２抗体(Sigma, Saint Louis, MO, USA)を標準Binding 96 Well Small Spot Plate(MSD, Gaithersburg, MD, USA)上に固定化した。抗体を低塩ＴＢＳバッファー(16.6mM Tris, 50mM NaCl, 16.6mM HEPES, 0.015% Triton X-100)において３３３ｕｇ／ｍＬに希釈し、５ｕｌをスポットし、一晩乾燥させた。プレートをSea Block(Thermo Scientific, Rockford, IL, USA)で１時間ブロックし、MSD Tris Wash Bufferで洗浄した。

【０７５４】

細胞溶解物をアッセイプレートに移し、室温で２時間インキュベートした。MSD Wash Bufferで洗浄後、抗-リン酸-Ｓｅｒ １２９２ ｐＬＲＲＫ抗体をComplete Assay Buffer(20mM Tris, 150mM NaCl, 0.05% Tween 20,10% Sea Block, 1%正常マウス血清)において０．３７０ｕｇ／ｍＬに希釈し、加え、室温で１時間インキュベートした。洗浄後、ＳＵＬＦＯＴＡＧヤギ抗ウサギ抗体をComplete Assay Bufferにおいて１ｕｇ／ｍＬに希釈し、加え、室温で１時間インキュベートした。MSD Wash Bufferでプレートを洗浄後、1x MSD Read Buffer Tを加え、プレートを製造者の指示に従いMSD Sector Imager 6000において測定した。

【０７５５】

海馬培養及びトランスフェクション

解離海馬ニューロン培養物を記載のように調製した(Brewer等)。簡潔には、２００海馬ニューロン$mm^{-2}$を３０μｇ／ｍｌポリ-D-リジン及び２μｇ／ｍｌラミニンを用い8-ウェル培養チャンバー(ＢＤ)又はコートされた２４-ウェルクリアプレートにプレーティングした。ＩＨＣでは、細胞を室温で１０分間、ＰＢＳにおいて４％ホルムアルデヒド、４％スクロースにおいて固定した。抗体をＧＤＢバッファー(0.1%ゼラチン, 0.3% TX-100, 450 mM NaCl, 32% 0.1Mリン酸バッファー[pH 7.4])に適用した。画像をＬＳＭ７１０共焦点システム又はＧＥ ＩｎＣｅｌｌ自動撮像装置を使用して取得した。画像分析をＩｎＣｅｌｌ Ｄｅｖｅｌｏｐｅｒを使用して実施した。G.J. Brewer等, “Optimizing survival of hippocampal neurons in B27-supplemented Neurobasal, a new serum-free medium combination”. J. Neuro. Meth. 170:181-187。ニューロンをLipofectamine 2000を使用してインビトロにおいて６日でＧＦＰ及びＬＲＲＫ２(１：２０比)で共トランスフェクトした。

【０７５６】
免疫蛍光
細胞をリン酸緩衝食塩水(PBS, pH 7.4)において４％パラホルムアルデヒド／４％スクロースで固定化した。透過処理(0.1% Triton-XのPBS)、ブロッキング(5% NGS, 0.1% Triton X-100のPBS)及び一次抗体インキュベーション後、抗体をＡｌｅｘａ４０５、Ａｌｅｘａ４８８又はＡｌｅｘａ５６８(Invitrogen)にコンジュゲートされた二次抗体を使用して可視化した。次の抗体を一次免疫染色に使用した：マウス抗ＦＬＡＧ(Sigma)、ウサギ抗Ｆｌａｇ(Cell signaling)、ニワトリ抗ＧＦＰ(Invitrogen)、ウサギ抗ＭＡＰ２(Millipore)、ウサギβチューブリン(Abcam)、ウサギ抗Ｐ６２(Santa Cruz)、ウサギ抗ＬＣ３(Cell signaling)、ウサギＬｙｓ６３特異性抗ユビキチン(Millipore)。

【０７５７】
画像取得及び定量分析
神経突起伸長定量化では、ニューロンをトランスフェクションの１１日後、固定した。細胞を樹状突起観察のためにＧＦＰ及びＭＡＰ２で染色した。トランスフェクトニューロンの共焦点画像をＺｅｉｓｓ ＬＳＭ ７１０ ２０Ｘ(ＮＡ？)対物を使用して得た。ニューロンからの樹状突起をＮｅｕｒｏｌｕｃｉｄａソフトウェア(MicroBrightField)を使用してトレースした。Ｓｈｏｌｌ分析及び全樹状突起長をＮｅｕｒｏｌｕｃｉｄａ Ｅｘｐｌｏｒｅｒ(MicroBrightField)で分析した。統計分析をＪＭＰ９ソフトウェアを使用して実施した。Ｐ値を(non-paired Student's t test, one way ANOVA test ?)を使用して得た。全画像取得及び分析を盲検法で実施した。

【０７５８】
ＬＲＲＫ２細胞局在化では、ニューロンをトランスフェクションの３－４日後固定化した。トランスフェクトニューロンの共焦点画像をＺｅｉｓｓ ＬＳＭ ７１０ １００Ｘ(ＮＡ？)又はＬｅｉｃａ ＳＰ５共焦点顕微鏡６３Ｘ(ＮＡ)(Z-section size of ?)を使用して得た。様々なＬＲＲＫ２コンストラクトの細胞内局在の定量分析を実験条件に対して盲検で実施した。

【０７５９】
動物試験
Ｇ１０２３を水中において１％ＲＣ５９１に溶解した。処理グループにおけるマウス(ｎ＝３／グループ)は１０、３０、又は１００ｍｇ／ｋｇの腹腔内注射を受けた。ビヒクルグループ(ｎ＝２)は１％ＲＣ５９１を受けた。投与体積を動物の体重に基づいて計算し、５００ｕｌを超えなかった。動物を投与の６時間後、解体した。脳、脾臓、及びリンパ節を迅速に収集し、解剖した。全動物をＩＡＣＵＣガイドラインに従って取り扱った。

【０７６０】
ＭＳＤプレットフォームを使用した細胞ベースアッセイ
前述に基づき、細胞ベースアッセイを、ＭｅｓｏＳｃａｌｅＤｉｓｃｏｖｅｒｙ(MSD, Gaithersburg MD)プレートにおいて抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体及びＬＲＲＫ２の抗ＦＬＡＧ抗体捕獲を使用して実施し、下の実施例における手順に従い、ＭＳＤセクターリーダーを使用してＭＳＤｓｕｌｆｏｔａｇヤギ抗ウサギ抗体により捕獲抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体を検出した。図５Ａは、１ｕｇ／ｍＬのドキシサイクリンでの処理によりＬＲＲＫ２を発現するテトラサイクリン-Ｏｎ誘発によるＬＲＲＫ２ Ｒ１４４１Ｇ／Ｙ１６９９Ｃ／Ｇ２０１９Ｓ三重ミュータント細胞株のためのウェスタンブロットを示し、抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体を第一(上)列、抗-ＦＬＡＧエピトープ(コントロール)を第二(下)列に示す。図５Ｂは図５Ａのウェスタンブロット図のグラフ表示であり、相対ルミネセンスを縦軸に示す。

【０７６１】
ＬＲＲＫ２阻害剤スーテント(ＳＵ-１１２４８又はスニチニブ, American Custom Chemicals Inc.)によるアッセイを使用して、ＬＲＲＫ２活性を抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体の検出によって測定した。

【０７６２】

インビボでのＬＲＲＫ２自己リン酸化の阻害
　Ｓ１２９２自己リン酸化へのＬＲＲＫ２阻害剤のインビボ効果、従ってＬＲＲＫ２阻害は、発明によって可能である。ＬＲＲＫ２　Ｇ２０１９Ｓを過剰発現する３才のＢＡＣトランスジェニックマウスに、ＬＲＲＫ２阻害剤[３-メトキシ-４-(４-メチルアミノ-５-トリフルオロメチル-ピリミジン-２-イルアミノ)-フェニル]-モルホリン-４-イル-メタノンを経口で１０ｍｇ／ｋｇ、３０ｍｇ／ｋｇ及び１００ｍｇ／ｋｇで投与した。６時間後、海馬、リンパ節及び脾臓組織を収集し、Ｓ１２９２の自己リン酸化のレベルを記載のように抗-リン酸-セリン１２９２-ＬＲＲＫ２抗体を検出することによって決定した。
【０７６３】
ＨＥＫ２９３　Ｒ１４４１Ｇ／Ｙ１６９９Ｃ／Ｇ２０１９Ｓ　ＬＲＲＫ２　ＨＥＫ　２９３　Ｔｅｔ-Ｏｎ細胞株
　標準変異誘発技術を使用して、Ｒ１４４１Ｇ、Ｙ１６９９Ｃ、Ｇ２０１９Ｓ変異及びＮ末端ＦＬＡＧタグを完全長ヒトＬＲＲＫ２配列に導入した(以下「ＬＲＲＫ２-３Ｍ」)。ＬＲＲＫ２-３ＭをＮｏｔＩ及びＥｃｏＲＶ制限部位を使用してｐＴｒｅ２Ｈｙｇベクター(Clontech, Cat. No. 631014)にクローン化した。次いで、ｐＣａｇｇｓ_ＧＦＰとの組合せにおけるｐＴｒｅ２Ｈｙｇ-ＬＲＲＫ２-３Ｍを、ＣｌｏｎｔｅｃｈのＴｅｔ-ＯｎＨＥＫ２９３細胞にそれらの標準プロトコルに従って導入した(http://www.clontech.com/images/pt/PT3898-1.pdf)。
【０７６４】
ＬＲＲＫ２-３Ｍ細胞株の取扱い及び誘発手順
材料:
高グルコースのＤＭＥＭ(Site Service)*
Ｇｌｕｔａｍａｘ　１００Ｘ(Invitrogen 35050)*
ＮＥＡＡ　１００Ｘ(Invitrogen 11140)*
Ｔｅｔ　ｓｙｓｔｅｍ　ＦＢＳ(Clontech 631105)*
Ｈ２Ｏ溶存Ｇ４１８　１００ｍｇ／ｍｌストック(Clontech 631308)*
Ｐｅｎ／Ｓｔｒｅｐ(Invitrogen)*
Ｈ２Ｏ溶存ドキシサイクリン１ｍｇ／ｍｌ(Clontech)*
ハイグロマイシンＢ　１００ｍｇ／ｍｌストック(Invivogen)
*オンライン入手可能
ＨＥＫ２９３　Ｔｅｔ_ＯｎＬＲＲＫ２　ＴｒｉｐｌｅＭｕｔａｎｔＧＦＰ細胞のためのＤＭＥＭ培地：
　グルタミン含有ＤＭＥＭ(１０００ｍｌ)
　１００ｍｌのＴｅｔ　ｓｙｓｔｅｍ　ＦＢＳ，ｆ.ｃ.１０％の添加
　１０ｍｌの１００×ｐｅｎ／ｓｔｒｅｐ溶液の添加
　１０ｍｌの１００×Ｇｌｕｔａｍａｘの添加
　１０ｍｌの１００×ＮＥＡＡの添加
　１ｍｌの１００ｍｇ／ｍｌＧ４１８，ｆ.ｃ.１００ｕｇ／ｍｌの添加
　３００ｕｌの１００ｍｇ／ｍｌハイグロマイシンＢ，ｆ.ｃ.３０ｕｇ／ｍｌの添加
１日目：
２０％コンフルエンスで細胞をプレーティング(異なるプレートの表面積の差異に依存して異なる)
２日目：
プレーティングの１６～２０時間後、１ｕｇ／ｍｌｆ．ｃ．のＤｏｘをもたらす培養ウェルにドキシサイクリン（１ｍｇ／ｍｌストック）を直接加えた。（取扱い体積が少な過ぎる場合、最初に培養培地においてストックＤｏｘを１０Ｘ又は１００Ｘに希釈する）
３日目：
Ｄｏｘ誘発の２４時間後、細胞は化合物処理が可能である。
【０７６５】
ｐＬＲＲＫ２抗体

ウサギを標準手順に従いペプチドＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ-アミドで免疫化した(Yenzyme)。免疫化されたウサギからの血清をまず、ペプチドＣＰＮＥＭＧＫＬ-ｐＳ-ＫＩＷＤＬＰＬ-アミドでコンジュゲートされたアガロースカラムを通過させることによって精製した。カラムに結合した抗体を溶出した。次いで、非リン酸化ペプチド交差反応する抗体を吸収するために、精製物質をペプチドＣＰＮＥＭＧＫＬＳＫＩＷＤＬＰＬ-アミドでコンジュゲートされたアガロースカラムを通過させた。

【０７６６】

ＢＡＣマウス

Ｇ２０１９Ｓ及び／又は他のパーキンソン病変異を過剰発現するＢＡＣマウスは、Marshall et al. in "Generation of BAC transgenic mouse”, Methods in Mol. Biol. Vol. 256 (2004) pp. 159-182の手順によって一般的に調製される。

【０７６７】

Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙプラットフォームを使用したアッセイ

ＨＥＫ２９３細胞を、ＣＭＶプロモーターのコントロール下でＦＬＡＧエピトープ-タグ完全長ＬＲＲＫ２ｃＤＮＡを有するプラスミドで一過性にトランスフェクトした。トランスフェクションを製造者の指示に従いＦｕｇｅｎｅ６試薬(Roche Applied Science, Mannheim, Germany)を使用して１０-ｃｍディッシュにおいて実施した。トランスフェクションの２４時間後、細胞を収集し、カウントし、９６-ウェルプレートに播種し、化合物の添加より前に１時間付着させた。

【０７６８】

細胞を１時間化合物で処理し、次いで培地を除去し、細胞を、プロテアーゼ及びリン酸化阻害剤で補充されたＭＳＤ(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)溶解バッファー(Meso Scale Discovery, Gaithersburg, MD)において溶解した。

【０７６９】

アッセイ検出プレートを、９６-ウェルＭＳＤプレートの各ウェルに２ｕｇの抗ＦＬＡＧモノクローナル抗体(Sigma Aldrich, St Louis, MO)をスポットし、Ｓｅａ-Ｂｌｏｃｋ(Thermo Fisher, Rockford, IL)でブロッキングすることによって調製した。細胞溶解物をＭＳＤプレートに移し、２時間インキュベートし、次いで洗浄した。捕獲リン酸-ＬＲＲＫ２を、抗-リン酸-Ｓｅｒ１２９２-ＬＲＲＫ２の添加、２時間のインキュベーション、その後の洗浄によって検出した。ＭＳＤ Ｓｅｃｔｏｒリーダーを使用したＭＳＤ Ｓｕｌｆｏｔａｇヤギ抗ウサギ抗体による捕獲抗体の検出を、製造者の指示に従って実施した。

【０７７０】

他のアッセイフォーマット

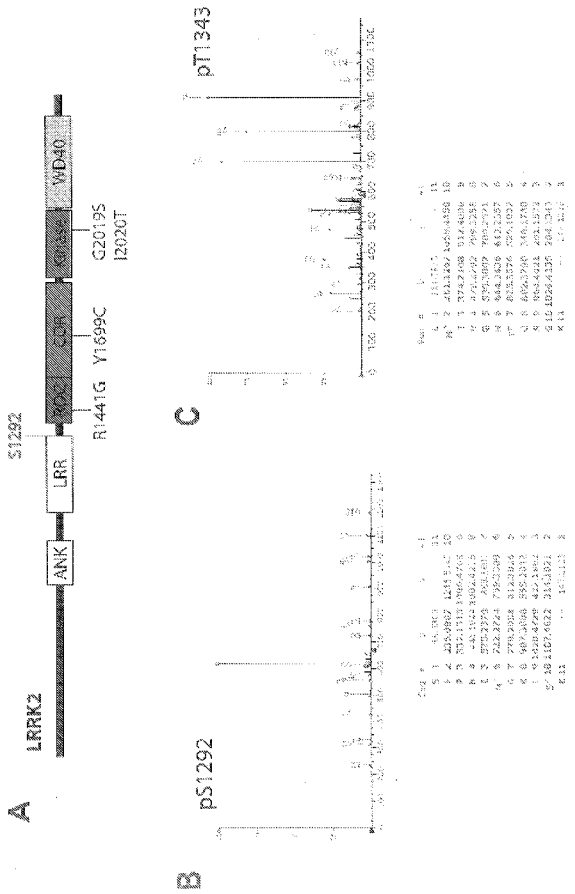
上記アッセイフォーマットのバリエーションでは、細胞溶解物におけるリン酸-Ｓｅｒ(１２９２)の決定は、全て又は一部のＬＲＲＫ２タンパク質(エピトープタグタンパク質への融合の有無)をコードするｃＤＮＡでトランスフェクト(安定性又は一過性)又はウィルス性に形質導入された細胞を使用して得られる。細胞溶解物からの過剰発現ＬＲＲＫ２又はＬＲＲＫ２の断片(融合エピトープタグ又は融合タンパク質パートナーの有無)の捕獲は、ＬＲＲＫ２配列、他のエピトープタグ又は融合タンパク質に対する固定化タンパク質を用いて実施される。捕獲の固相マトリックスは、ＥＬＩＳＡプレート、ＭｅｓｏＳｃａｌｅＤｉｓｃｏｖｅｒｙプレート(Meso Scale Discovery, Gaithersberg, MD)、膜(例えば、ニトロセルロース、ＰＶＤＦ)を含む。方法によるリン酸-Ｓｅｒ１２９２に対する抗体を用いた捕獲リン酸-Ｓｅｒ１２９２-ＬＲＲＫ２の検出は、ＥＬＩＳＡ、ＤＥＬＦＩＡ、電気化学発光、蛍光を含む。

【０７７１】

上記アッセイフォーマットの別のバリエーションは、固定化抗-リン酸-Ｓｅｒ１２９２-ＬＲＲＫ２抗体を用いた細胞溶解物からのリン酸-Ｓｅｒ１２９２-ＬＲＲＫ２の捕獲、その後のＬＲＲＫ２配列、エピトープタグ又は融合タンパク質パートナーに対する抗体を用いた捕獲ＬＲＲＫ２の検出を利用する。

【０７７２】
上記のフォーマットの何れかにおける細胞溶解物からの内因性リン酸-Ｓｅｒ(１２９２)のプレートベース検出は、抗ＬＲＲＫ２及び抗リン酸-Ｓｅｒ(１２９２)抗体を使用しうる。
【０７７３】
インタクトな細胞におけるリン酸-Ｓｅｒ(１２９２)のプレートベース検出は、蛍光強度の顕微鏡的検出及び定量化による固定化及び透過処理細胞におけるリン酸-Ｓｅｒ(１２９２)の免疫蛍光検出によって、又はバルク蛍光(例えばLiCor「In-Cell Western」)によって実施されうる。
【０７７４】
インタクトな細胞におけるリン酸-Ｓｅｒ(１２９２)のプレートベース検出は、固定化及び透過処理細胞に結合する抗リン酸-Ｓｅｒ(１２９２)の比色／免疫組織化学検出及び定量化；抗リン酸-Ｓｅｒ(１２９２)による免疫沈降内因性又はトランスフェクトＬＲＲＫ２又は全細胞溶解物のウエスタンブロッティング；又は抗リン酸Ｓｅｒ(１２９２)抗体により免疫沈降されたタンパク質のウエスタンブロッティングとその後の融合タンパク質／エピトープタグに対する抗体又は抗ＬＲＲＫによる検出を利用しうる。
【０７７５】
本発明をその特定の実施態様を参照して記載したが、様々な変化が為され得、均等なものが発明の真の精神及び範囲から逸脱することなく置換されうることが当業者によって理解されるだろう。加えて、多くの修飾が、本発明の目的の精神及び範囲に対して特定の状況、物質、物質の組成物、プロセス、プロセス工程又は工程を適応するために為されうる。全てのこのような修飾は、ここに添付される請求の範囲内であることが意図される。

【図１－１】




【図１－２】

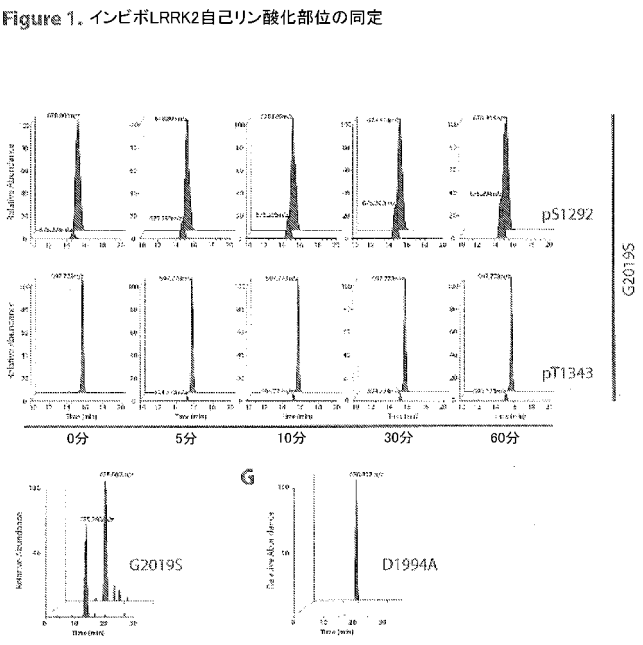



Figure 1. インビボLRRK2自己リン酸部位の同定

【図２】

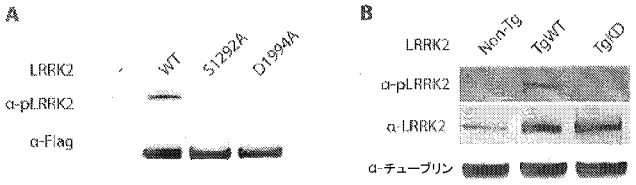


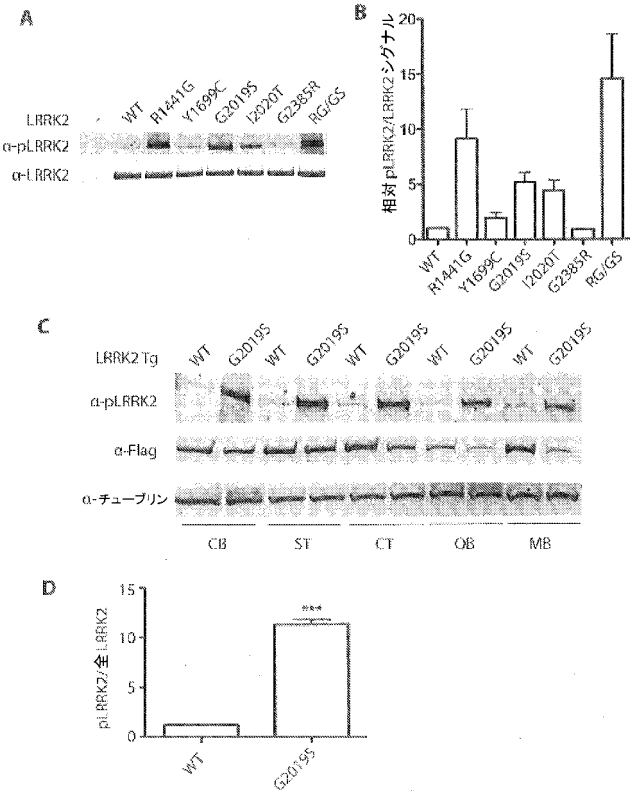

**Figure 2.** LRRK2のキナーゼ活性がS1292リン酸化に必要である。

(A)FLAGタグLRRK2WT、S1292A、D1994Aを一過性に発現するHEK293細胞におけるLRRK2自己リン酸化を検出するウエスタンブロット。

(B)LRRK2WT又はkinase-deadミュータントを過剰発現するBACトランスジェニックマウスの脳溶解物におけるLRRK2自己リン酸化を検出するウェスタンブロット。

【図３】

**Figure 3.** 家族性パーキンソン変異はS1292でのLRRK2自己リン酸化を増加させる




【図４】

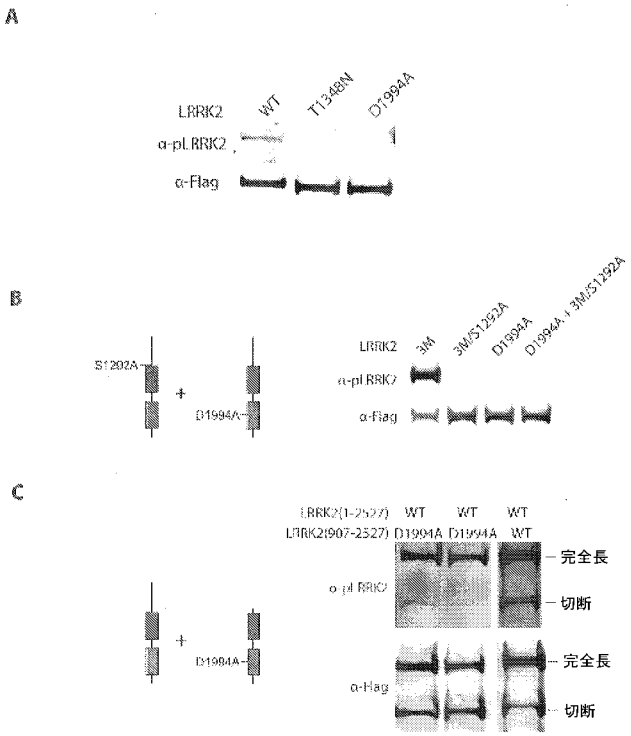
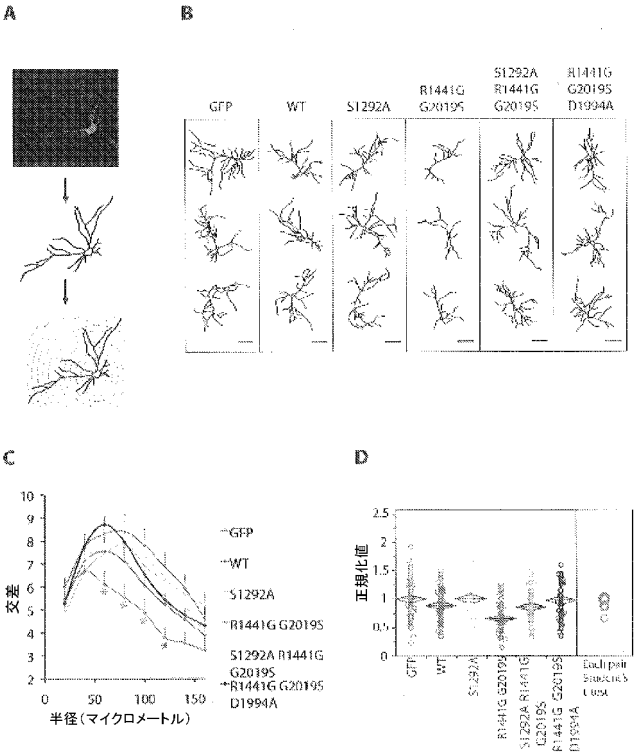



**Figure 4.** S1292でのLRRK2自己リン酸化のメカニズム

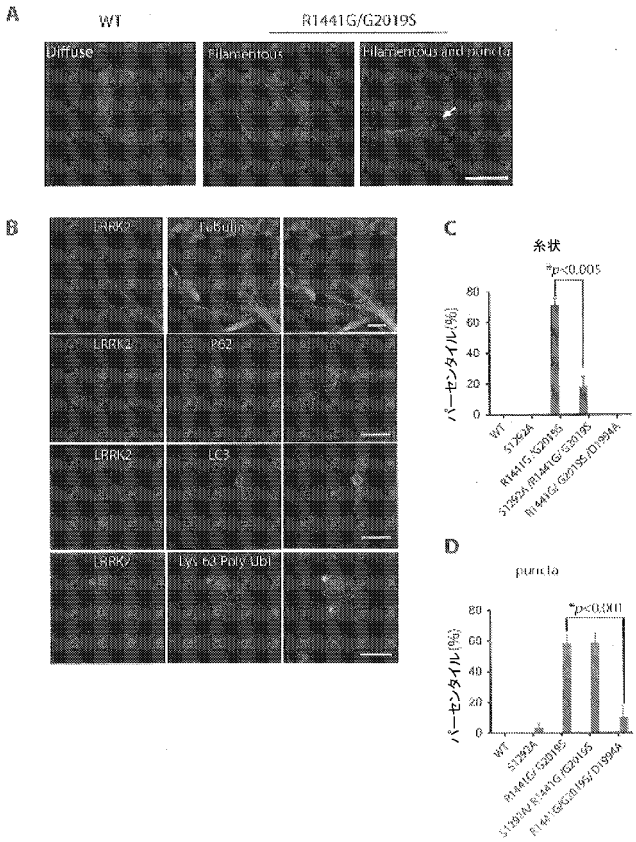
【図５】

**Figure 5.** S1292はLRRK2誘発神経突起伸長欠陥に必要である



【図６】

Figure 6. S1292自己リン酸化はLRRK2 PD変異誘発オートファジー障害に重要である




【図７】

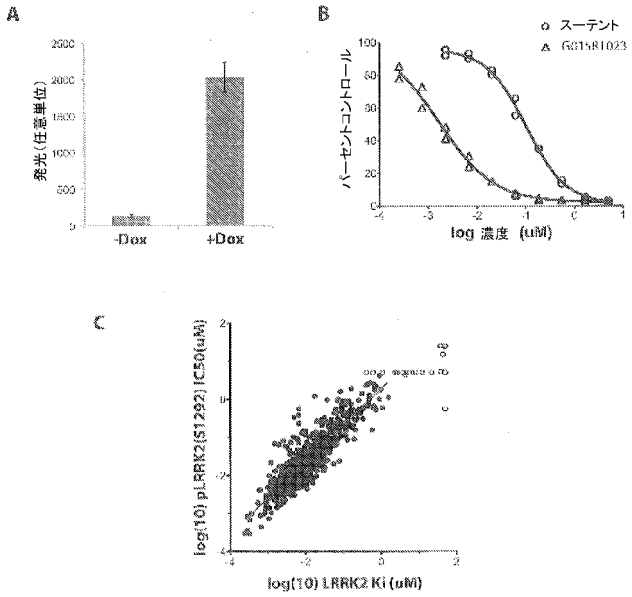



Figure 7. LRRK2キナーゼ阻害剤は細胞ベースアッセイにおいてS1292自己リン酸化を阻害する

【図８】

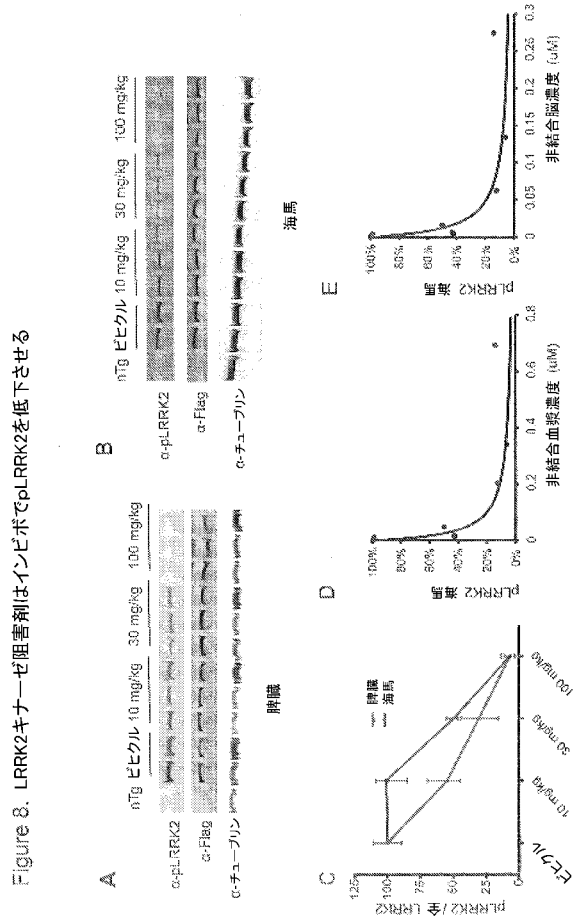
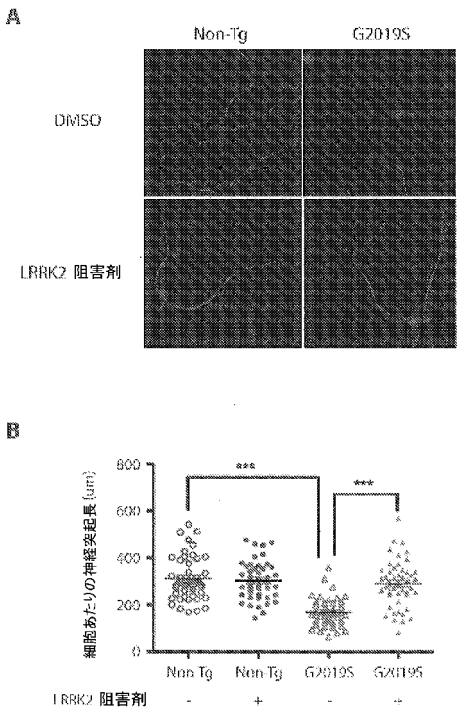



Figure 8. LRRK2キナーゼ阻害剤はインビボでpLRRK2を低下させる

【図９】

Figure 9. LRRK2キナーゼ阻害剤はG2019Sニューロンの神経突起伸長欠陥を寛解させる



【配列表】
2014504362000001.app

【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/062468

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G01N33/50 C12Q1/48
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
G01N C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | POOJA P. PUNGALIYA ET AL: "Identification and Characterization of a Leucine-Rich Repeat Kinase 2 (LRRK2) Consensus Phosphorylation Motif", PLOS ONE, vol. 5, no. 10, 1 January 2010 (2010-01-01), page E13672, XP55022655, ISSN: 1932-6203, DOI: 10.1371/journal.pone.0013672 | 1-3 |
| Y | ----- -/-- | 4-16 |

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 27 March 2012 | 04/04/2012 |

| Name and mailing address of the ISA/ | Authorized officer |
|---|---|
| European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Pinheiro Vieira, E |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2011/062468

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | CHRISTIAN JOHANNES GLOECKNER ET AL: "Phosphopeptide Analysis Reveals Two Discrete Clusters of Phosphorylation in the N-Terminus and the Roc Domain of the Parkinson-Disease Associated Protein Kinase LRRK2", JOURNAL OF PROTEOME RESEARCH, vol. 9, no. 4, 28 January 2010 (2010-01-28), pages 1738-1745, XP55003533, ISSN: 1535-3893, DOI: 10.1021/pr9008578 | 1-3 |
| Y | ----- | 4-16 |
| Y | WO 2010/129053 A2 (DANA FARBER CANCER INST INC [US]; GRAY NATHANAEL S [US]; JANNE PASI [U) 11 November 2010 (2010-11-11) pages 40-66 | 5-16 |
| | ----- | |
| Y | WO 2008/091799 A2 (UNIV COLUMBIA [US]; DAUER WILLIAM T [US]) 31 July 2008 (2008-07-31) the whole document | 4-16 |
| | ----- | |
| Y,P | WO 2011/131980 A1 (MEDICAL RES COUNCIL [GB]; ALESSI DARIO [GB]; NICHOLS R JEREMY [US]; DZ) 27 October 2011 (2011-10-27) | 5-16 |
| | ----- | |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2011/062468

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| WO 2010129053 A2 | 11-11-2010 | CA 2760794 A1 | 11-11-2010 |
| | | EP 2440559 A2 | 18-04-2012 |
| | | WO 2010129053 A2 | 11-11-2010 |
| WO 2008091799 A2 | 31-07-2008 | NONE | |
| WO 2011131980 A1 | 27-10-2011 | US 2011256062 A1 | 20-10-2011 |
| | | WO 2011131980 A1 | 27-10-2011 |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ｃ１２Ｎ* | *9/12* | *(2006.01)* | Ｃ１２Ｎ | 9/12 | ４Ｈ０４５ |
| *Ａ６１Ｐ* | *25/16* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 25/16 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/5377* | *(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/5377 | |

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN

(72)発明者 カークパトリック, ドナルド
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 クラインハインツ, トレイシー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 モファット, ジョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 ション, ツォーチュアン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 チャン, シュオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド
(72)発明者 チュー, ハイタオ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウェイ １, シー／オー ジェネンテック, インコーポレイテッド

Ｆターム(参考) 2G045 AA25 DA36
4B050 CC07 DD11 LL03
4B063 QA01 QA05 QA18 QA19 QQ03 QQ08 QR07 QS02 QX01
4C084 AA17 NA10 ZA022
4C086 AA10 BC73 GA07 GA12 MA01 MA04 NA10 ZA02
4H045 BA10 CA40 DA89 EA50