(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7660556号
(P7660556)

(45)発行日　令和7年4月11日(2025.4.11)

(24)登録日　令和7年4月3日(2025.4.3)

(51)国際特許分類

C07D 401/14 (2006.01)	C07D	401/14	
C07D 403/04 (2006.01)	C07D	403/04	CSP
C07D 403/14 (2006.01)	C07D	403/14	
C07D 405/14 (2006.01)	C07D	405/14	
C07D 413/14 (2006.01)	C07D	413/14	

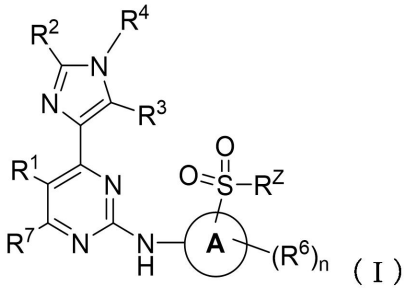
請求項の数　61　（全484頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-508879(P2022-508879)
(86)(22)出願日　令和2年8月13日(2020.8.13)
(65)公表番号　特表2023-509260(P2023-509260A)
(43)公表日　令和5年3月8日(2023.3.8)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/046078
(87)国際公開番号　WO2021/030537
(87)国際公開日　令和3年2月18日(2021.2.18)
審査請求日　令和5年8月9日(2023.8.9)
(31)優先権主張番号　62/886,735
(32)優先日　令和1年8月14日(2019.8.14)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者　505193450
インサイト・コーポレイション
ＩＮＣＹＴＥ　ＣＯＲＰＯＲＡＴＩＯＮ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州
ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１番
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　イェ，ミン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州
ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　チェン，インナン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＤＫ２阻害剤としてのイミダゾリルピリミジニルアミン化合物

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物、
【化１】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であって、
式中、ｎは、０、１、２、３、または４であり、
環部分Ａは、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、またはアゼパン環であり、
R^1は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル

、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、及びＲ^{4}は、群（ａ）、群（ｂ）、または群（ｃ）に示されるように定義され、

群（ａ）：

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、ＯＨ、Ｃ$_{1-4}$アルコキシ、Ｃ$_{1-4}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、シアノ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、シアノ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{4}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}（ＯＲ^{a4}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）Ｒ^{b4}、Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基によって任意に置換されており、

群（ｂ）：

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＯＲ^{a2}、ＳＲ^{a2}、ＮＨＯＲ^{a2}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b2}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c2}（ＯＲ^{a2}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a2}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b2}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b2}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b2}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＯＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{b2}、Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＳＦ$_{5}$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f2}Ｒ^{g2}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h2}）（ＯＲ^{i2}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h2}）（ＯＲ^{i2}）、及びＢＲ^{j2}Ｒ^{k2}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－

C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2A}置換基によって任意に置換されており、

R^3は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^4は、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

群（ｃ）：

R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^3及びR^4は、それらが結合する原子と一緒に、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている５～７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c2}及びR^{d2}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で任意に置換されている４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

各R^{e2}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f2}及びR^{g2}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－

C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h2}及びR^{i2}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j2}及びR^{k2}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j2}及びR^{k2}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{2A}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、及び$BR^{j21}R^{k21}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a21}、R^{c21}、及びR^{d21}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c21}及びR^{d21}は、それらが結合する前記Ｎ

原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるＲ^{２Ｂ}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Ｒ^{ｂ２１}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{２Ｂ}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{２－６}$アルキニル、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{１－４}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{１－４}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｅ２１}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$アルコキシ、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{２－６}$アルキニル、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{１－４}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{１－４}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｆ２１}及びＲ^{ｇ２１}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$アルコキシ、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{２－６}$アルキニル、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{１－４}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{１－４}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｈ２１}及びＲ^{ｉ２１}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{２－６}$アルキニル、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{３－１０}$シクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{１－４}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{１－４}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｊ２１}及びＲ^{ｋ２１}は、独立して、ＯＨ、Ｃ$_{１－６}$アルコキシ、及びＣ$_{１－６}$ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のＲ^{ｊ２１}及びＲ^{ｋ２１}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、Ｃ$_{１－６}$アルキル及びＣ$_{１－６}$ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Ｒ^{２Ｂ}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_{２}$、Ｃ$_{１－６}$アルキル、Ｃ$_{２－６}$アルケニル、Ｃ$_{２－６}$アルキニル、Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、Ｃ$_{３－７}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{３－７}$シクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{１－４}$アルキル、５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{１－４}$アルキル、ＯＲ^{ａ２２}、ＳＲ^{ａ２２}、ＮＨＯＲ^{ａ２２}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ２２}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２２}（ＯＲ^{ａ２２}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ２２}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｂ２２}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ２２}）Ｒ^{ｂ２２}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ２２}）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ２２}）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ２２}）Ｒ^{ｂ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｂ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ２２}）Ｒ^{ｂ２２}、ＮＲ^{ｃ２２}Ｓ（Ｏ）$_{２}$ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｂ２２}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、Ｓ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ２２}、Ｓ（Ｏ）$_{２}$ＮＲ^{ｃ２２}Ｒ^{ｄ２２}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ２２}）Ｒ^{ｂ２２}、ＯＳ（Ｏ）$_{２}$Ｒ^{ｂ２２}、Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ２２}）Ｒ^{ｂ２２}、ＳＦ$_{５}$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{ｆ２２}Ｒ^{ｇ２２}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{ｈ２２}）（ＯＲ^{ｉ２２}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{ｈ２２}）（ＯＲ^{ｉ２２}）、及びＢＲ^{ｊ２２}Ｒ^{ｋ２２}から選択され、前記Ｃ$_{１－６}$アルキル、前記Ｃ$_{２－６}$アルケニル、前記Ｃ$_{２－６}$アルキニル、前記Ｃ$_{１－６}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{３－７}$シクロアルキル、前記フェニ

ル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a22}、R^{c22}、及びR^{d22}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されており、

または、同じN原子に結合した任意のR^{c22}及びR^{d22}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b22}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e22}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f22}及びR^{g22}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h22}及びR^{i22}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j22}及びR^{k22}は、独立して、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じB原子に結合した任意のR^{j22}及びR^{k22}は、それらが結合する前記B原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{2C}は、独立して、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４

～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a23}、SR^{a23}、$NHOR^{a23}$、$C(O)R^{b23}$、$C(O)NR^{c23}R^{d23}$、$C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$、$C(O)OR^{a23}$、$OC(O)R^{b23}$、$OC(O)NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}C(O)R^{b23}$、$NR^{c23}C(O)OR^{a23}$、$NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$、$C(=NR^{e23})R^{b23}$、$C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}S(O)R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、$S(O)R^{b23}$、$S(O)NR^{c23}R^{d23}$、$S(O)_2R^{b23}$、$S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、$OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$、$OS(O)_2R^{b23}$、$S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$、$SF_5$、$P(O)R^{f23}R^{g23}$、$OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$、$P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$、及び$BR^{j23}R^{k23}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{a23}、R^{c23}、及びR^{d23}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c23}及びR^{d23}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b23}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e23}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f23}及びR^{g23}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員

ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h23}及びR^{i23}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j23}及びR^{k23}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j23}及びR^{k23}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c4}及びR^{d4}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で任意に置換されている４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

各R^{e4}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4A}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})N$

$R^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、及び$BR^{j41}R^{k41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c41}及びR^{d41}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e41}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f41}及びR^{g41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h41}及びR^{i41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロ

アルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j41}及びR^{k41}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j41}及びR^{k41}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{4B}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)R^{b42}$、$S(O)NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$OS(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$OS(O)_2R^{b42}$、$S(O)(=NR^{e42})R^{b42}$、$SF_5$、$P(O)R^{f42}R^{g42}$、$OP(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、$P(O)(OR^{h42})(OR^{i42})$、及び$BR^{j42}R^{k42}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c42}及びR^{d42}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b42}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘ

テロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e42}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{f42}及びR^{g42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{h42}及びR^{i42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{j42}及びR^{k42}は、独立して、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、
または、同じB原子に結合した任意のR^{j42}及びR^{k42}は、それらが結合する前記B原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意に置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{4C}は、独立して、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(=NR^{e43})R^{b43}$、$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)R^{b43}$、$S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$OS(O)_2R^{b43}$、$S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$SF_5$、$P(O)R^{f43}R^{g43}$、$OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、$P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、及び$BR^{j43}R^{k43}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記4～7員ヘテロシクロアルキル、前記5～6員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、
各R^{a43}、R^{c43}、及びR^{d43}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}

アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{G}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のＲ^{c43}及びＲ^{d43}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるＲ^{G}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Ｒ^{b43}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{G}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{e43}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{f43}及びＲ^{g43}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{h43}及びＲ^{i43}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{j43}及びＲ^{k43}は、独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のＲ^{j43}及びＲ^{k43}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、Ｃ$_{1-6}$アルキル及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

Ｒ^{Z}は、Ｒ^{5}及びＮＲ^{5}Ｒ^{5Z}から選択され、

Ｒ^{5}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または

４個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されており、
R^{5Z}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
または、代替的に、R^{5}及びR^{5Z}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各R^{5A}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(=NR^{e51})R^{b51}$、$C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$、$S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$、$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$OS(O)_2R^{b51}$、$S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$SF_5$、$P(O)R^{f51}R^{g51}$、$OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$、$P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$、及び$BR^{j51}R^{k51}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、
または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c51}及びR^{d51}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b51}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e51}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f51}及びR^{g51}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h51}及びR^{i51}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j51}及びR^{k51}は、独立して、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じB原子に結合した任意のR^{j51}及びR^{k51}は、それらが結合する前記B原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意に置換された5員もしくは10員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5B}は、独立して、H、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(=NR^{e52})R^{b52}$、$C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$、$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$OS(O)_2R^{b52}$、$S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$SF_5$、$P(O)R^{f52}R^{g52}$、$OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、$P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、及び$BR^{j52}R^{k52}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記4～7員ヘテロシクロアルキル、前記5～6員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a52}、R^{c52}、及びR^{d52}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c52}及びR^{d52}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記４～７員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b52}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e52}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f52}及びR^{g52}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h52}及びR^{i52}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j52}及びR^{k52}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j52}及びR^{k52}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5C}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a53}、SR^{a53}、$NHOR^{a53}$、$C(O)R^{b53}$、$C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$、$C(O)OR^{a53}$、$OC(O)R^{b53}$、$OC(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(O)R^{b53}$、$NR^{c53}C(O)OR^{a53}$、$NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(=NR^{e53})R^{b53}$、$C(=NR$

^{e53}）$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C$（＝NR^{e53}）$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C$（＝NR^{e53}）R^{b53}、$NR^{c53}S$（O）$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}S$（O）R^{b53}、$NR^{c53}S$（O）$_2R^{b53}$、$NR^{c53}S$（O）（＝NR^{e53}）R^{b53}、$NR^{c53}S$（O）$_2NR^{c53}R^{d53}$、S（O）R^{b53}、S（O）$NR^{c53}R^{d53}$、S（O）$_2R^{b53}$、S（O）$_2NR^{c53}R^{d53}$、OS（O）（＝NR^{e53}）R^{b53}、OS（O）$_2R^{b53}$、S（O）（＝NR^{e53}）R^{b53}、SF_5、P（O）$R^{f53}R^{g53}$、OP（O）（OR^{h53}）（OR^{i53}）、P（O）（OR^{h53}）（OR^{i53}）、及び$BR^{j53}R^{k53}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{a53}、R^{c53}、及びR^{d53}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

または、同じN原子に結合した任意のR^{c53}及びR^{d53}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記４～７員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{b53}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e53}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f53}及びR^{g53}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h53}及びR^{i53}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及

び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、
各Ｒ^{j53}及びＲ^{k53}は、独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから選択され、
または、同じＢ原子に結合した任意のＲ^{j53}及びＲ^{k53}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、Ｃ$_{1-6}$アルキル及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各Ｒ^{6}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、シアノ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され
Ｒ^{7}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、シアノ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、
各Ｒ^{G}は、独立して、ＯＨ、ＮＯ$_{2}$、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、Ｃ$_{2-3}$アルキニル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、シアノ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、チオ、Ｃ$_{1-3}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-3}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-3}$アルキルスルホニル、カルバミル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルバミル、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）カルバミル、カルボキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシカルボニル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノスルホニル、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される、前記式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２】
Ｒ^{1}が、ハロ、ＣＮ、またはＣ$_{1-3}$ハロアルキルである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３】
Ｒ^{7}は、Ｈである、請求項１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項４】
ｎが、０または１である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{5A}置換基で任意に置換されている、請求項１～

４のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
各R^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a51}、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、及び前記C_{3-4}シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
各R^{5B}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
各R^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、
各R^{c51}及びR^{d51}が、独立して、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから選択される、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
R^{2}、R^{3}、及びR^{4}が、群（ａ）のように定義される、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
R^{2}が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、またはC_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキルである、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
R^{4}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
R^{4}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１２】
R^{4}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、テトラヒドロピラニル、

ピリジル、ピラゾリル、イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、及びシクロプロピルメチルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記フェニル、前記テトラヒドロピラニル、前記ピリジル、前記ピラゾリル、前記イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、及び前記シクロプロピルメチルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基によって任意に置換されている、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

各Ｒ^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＯＲ^{a41}、ＳＲ^{a41}、ＮＨＯＲ^{a41}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b41}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a41}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b41}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、ＮＲ^{c41}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b41}、ＮＲ^{c41}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a41}、ＮＲ^{c41}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、ＮＲ^{c41}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}、ＮＲ^{c41}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b41}、及びＳ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c41}Ｒ^{d41}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{a41}、Ｒ^{c41}、及びＲ^{d41}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４－１０員ヘテロシクロアルキル、５－１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４－１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５－１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル、前記５－１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５－１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4B}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{4B}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＯＲ^{a42}、ＳＲ^{a42}、ＮＨＯＲ^{a42}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b42}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a42}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b42}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、ＮＲ^{c42}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b42}、ＮＲ^{c42}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a42}、ＮＲ^{c42}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、ＮＲ^{c42}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b42}、ＮＲ^{c42}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b42}、及びＳ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c42}Ｒ^{d42}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキ

ル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{b42}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{4C}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１４】
各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキルが、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、
各R^{4B}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、及び$NR^{c42}C(O)R^{b42}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{b42}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、
各R^{4C}が、独立して、Ｄ、ＣＮ、ＯＨ及びC_{1-3}アルキルから選択される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】
各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、Ｃ（Ｏ）R^{b41}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c41}R^{d41}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a41}、ＯＣ（Ｏ）R^{b41}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}Ｃ（Ｏ）R^{b41}、NR^{c41}Ｃ（Ｏ）OR^{a41}、NR^{c41}Ｃ（Ｏ）$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}Ｓ（Ｏ）$_2R^{b41}$、NR^{c41}Ｓ（Ｏ）$_2NR^{c41}R^{d41}$、Ｓ（Ｏ）$_2R^{b41}$、及びＳ（Ｏ）$_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{4B}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される、請求項１～１２のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
ｎが、０、１、または２であり、
R^1が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^2が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、またはC_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキルであり、
R^3が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^4が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で任意に置換されており、
各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、Ｃ

$_{3-4}$シクロアルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、及び前記$C_{3-4}$シクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、及び前記C_{1-6}ハロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、

R^Zが、R^5であり、

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

各R^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a51}、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、及び前記C_{3-4}シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、

各R^{5B}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、

各R^6が、独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され、

R^7が、Ｈである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

ｎが、０または１であり、

環部分Ａが、ピペリジン環であり、

R^1が、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、

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

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

R^4が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル

、前記４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、

各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４－１０員ヘテロシクロアルキル、５－１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル、前記５－１０員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、及び$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員

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

各R^{b42}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4C}が、独立して、H、D、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、

R^{Z}が、$NR^{5}R^{5Z}$またはR^{5}であり、

R^{5Z}が、Ｈまたはメチルであり、

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

各R^{5A}が、独立して、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、

各R^{c51}及びR^{d51}が、独立して、H及びC_{1-3}アルキルから選択され、

各R^{6}が、独立して、H、ハロ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され、

R^{7}が、Ｈである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１８】

ｎが、０または１であり、

環部分Ａが、ピペリジン環であり、

R^{1}が、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、

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

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

R^{4}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、

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

～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、H及びC_{1-6}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキルが、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、H、D、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、及び$NR^{c42}C(O)R^{b42}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、

各R^{4C}が、独立して、D、CN、OH及びC_{1-3}アルキルから選択され、

R^{Z}が、$NR^{5}R^{5Z}$またはR^{5}であり、

R^{5Z}が、Hまたはメチルであり、

R^{5}が、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されており、

各R^{5A}が、独立して、CH_3及びNH_2から選択され、

各R^{6}が、H、ハロ、またはC_{1-3}ハロアルキルから選択され、

R^{7}が、Hである、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

R^{Z}が、$NR^{5}R^{5Z}$である、請求項１～１５及び１７～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

R^{Z}が、$N(CH_3)_2$、$NH(CH_3)$、またはNH（シクロプロピル）である、請求項１～１５及び１７～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

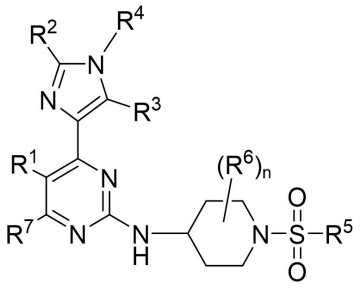
【請求項２１】

R^{Z}が、R^{5}である、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２２】

式（ＩＩ）

【化２】



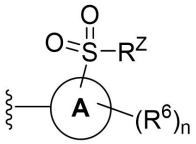
（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩を有する、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２３】

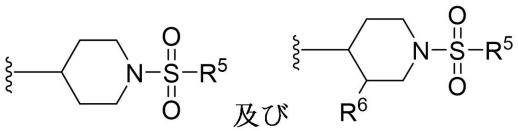
部分

【化３】



が、

【化４】



から選択される、請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物。

【請求項２４】

R^5が、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから選択され、前記C_{1-3}アルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されている、請求項１～１８及び２１～２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２５】

R^5が、メチル、エチル、シクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルであり、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている、請求項１～１８及び２１～２３のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２６】

各R^{5A}が、独立して、CH_3及びNH_2から選択される、請求項１～１８及び２１～２５のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２７】

R^1が、Ｃｌ、ＣＮ、またはCF_3である、請求項１～２６のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】
環部分Ａが、ピペリジン－４－イルである、請求項１～２７のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
R^3が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、またはCH_3である、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３０】
R^3が、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、またはCH_3である、請求項１～２８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３１】
R^2が、Ｈ、ハロ、C_{1-4}アルキル、または$HO-C_{1-4}$アルキルである、請求項１～３０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３２】
３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－２－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－メチル－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
Ｎ－（３－メチル－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド、
４－（１－（２－アミノ－３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（２，５－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチ

ルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボニトリル、
（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メタノール、
２－メチル－１－（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパン－２－オール、
４－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－１－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－シクロプロピル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパンニトリル、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－

イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、及び
３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルから選択される、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３３】
６－メチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
６－メトキシ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
６－エチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル、
２－メチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１

Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
５－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メトキシピコリノニトリル、
６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－フルオロ－６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－フルオロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソフタロニトリル、
４－（１－（２，３－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－クロロ－３－メチル－６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、

２－ブロモ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソニコチノニトリル、
２－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４－（１－（６－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－４－（（５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブタン－２－オール、
４－（１－（６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロパンニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－（２－（エチル（メチル）アミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－クロロ－３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、

４－（１－（２－クロロ－３－（（（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（シクロプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オール、
（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）プロパン－１－オール、
（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）（シクロプロピル）メタノール、
３－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（１－（（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
５－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－プロピルピコリノニトリル、
４－（１－（６－エチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－

イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（ピリジン－３－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリノニトリル、
６－（ジフルオロメチル）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－イソプロピルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－４－（１－（４－（３－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
（Ｒ）－４－（１－（４－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－４－（１－（４－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチル

スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（２－メトキシエチル）アミノ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）（メチル）アミノ）エタン－１－オール、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、

５－（ジフルオロメトキシ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
６－メチル－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ，６－ジメチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－イソプロピル－６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－エチル－６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
３－クロロ－２－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
２，３－ジクロロ－Ｎ－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－４－（１－（２－クロロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－４－（１－（２－クロロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－

イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（２－メトキシエチル）アミノ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－３－メチルイミダゾリジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ１，Ｎ２，Ｎ２－トリメチルエタン－１，２－ジアミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペラジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（（２－アミノピリミジン－５－イル）スルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－

イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェネチル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
４－（１－（４－（アゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（８－ブロモキノリン－７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（５－ブロモキノリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（８－クロロキノリン－７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（５－メチルキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル、
４－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－クロロ－４－（５－クロロ－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（５－クロロ－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、

Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－Ｎ－メチルアセトアミド、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アセトアミド、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（２，２－ジフルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アミノ）アセトニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）

－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチル（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－フルオロアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－２－メチルアゼチジン－２－イル）メタノール、
２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－オール、
２－（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－イル）プロパン－２－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メトキシピロリジン－１－イル）メチ

ル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－５－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アミノ）アセトニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、

４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
５－クロロ－４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（（４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ－シクロプロピルピペリジン－１－スルホンアミド、
（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
２－（ヒドロキシメチル）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、
（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
３－（ヒドロキシメチル）－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
６－（ヒドロキシメチル）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
（２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
４－（１－（４－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル

）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２Ｈ－テトラゾール－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－６－（（メチルアミノ）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オール、
５－（（メチルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（メチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、

４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチル（メチル）アミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジエチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－３－メチル－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
４－メチル－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－オール、
４－（１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－メチル－６－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）メチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミ

ダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－メチル－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（１－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ビス（メチル－ｄ$_3$）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－イル）プロパン－２－オール、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－メチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イ

ル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
２－メトキシ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
２－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
３－フルオロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メトキシニコチノニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－メチルピコリノニトリル、
３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－

イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－フルオロ－３－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－フルオロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロ－２－メチルピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－モルホリノニコチノニトリル、
４－（１－（３－クロロ－２－（４－エチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－モルホリノピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール

－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－（ジメチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
２－メチル－１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオ

ロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－１－（４－（２－（（１－（ピリジン－２－イルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
５－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（イソプロピルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（エチルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
（Ｒ）－５－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（ピペリジン－１－イルメチル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペ

リジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジエチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチル（メチル）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
４－（１－（３－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ

ール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（シクロプロピルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェネチル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
４－（１－（３－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェネチル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－（（メチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－メチル－１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（３－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－３－メチル－１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－メチル－６－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）－６－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン

－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニ

ル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－５－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３，５－ジフルオロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、

４－（１－（４－（４－（ジエチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチル－４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（１－エチルアゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－１－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－オール、
２－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オール、
（Ｒ）－１－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－オール、
１－（（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－オール、
４－（１－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、

５－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（１－エチルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾニトリル、
５－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－エトキシ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）オキサゾリジン－２－オン、
４－（１－（２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ

－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－４－メチルピペリジン－４－オール、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（（２，２－ジフルオロエチル）アミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－メチル－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（４－（（（２，２－ジフルオロエチル）アミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－４－メチルピペラジン－２－オン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－２－オン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルイミダゾリジン－２－オン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－２－オン、
１－（１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）ピロリジン－３－オール、
１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
５－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－

５－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（３－（アゼチジン－１－イル）プロピル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（３－（エチル（メチル）アミノ）プロピル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（２－ブロモ－１－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（メチル－ｄ３）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（イソプロピルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－（１－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル、
（Ｓ）－１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－カルボニトリル、及び
２－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルから選択される、
請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンである請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

【請求項３５】
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンである請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３６】
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンである請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３７】
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンである請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３８】
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンである請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
【請求項３９】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容可される担体を含む薬学的組成物。
【請求項４０】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ＣＤＫ２を阻害するための薬学的組成物。
【請求項４１】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、前記疾患または前記障害が、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の過剰発現に関連する、前記薬学的組成物。
【請求項４２】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物。
【請求項４３】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ヒト対象におけるサイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、前記ヒト対象が、
（ｉ）
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有し、及び／または
（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くサイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（ＣＤＫＮ２Ａ）遺伝子を有する、
（ｉｉ）
（ａ）サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅を有し、及び／または
（ｂ）前記ヒト対象から得られた生体試料においてＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有する
と、以前に決定されている、
前記薬学的組成物。
【請求項４４】

請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、ヒト対象におけるサイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害の治療に用いるための薬学的組成物であって、前記治療が、
（ｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または
（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換を欠くサイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（ＣＤＫＮ２Ａ）遺伝子を同定することと、
（ｉｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅、及び／または
（ｂ）ＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを同定することと、
（ｉｉｉ）請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記ヒト対象に投与することと、
を含む、
前記薬学的組成物。
【請求項４５】
前記治療が、
（ｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）前記配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または
（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子を同定することと、
（ｉｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅を同定することと、
（ｉｉｉ）前記化合物または前記塩を前記ヒト対象に投与することと、
を含む、
請求項４４に記載の薬学的組成物。
【請求項４６】
請求項１～３８のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象の応答を評価するのに用いるための薬学的組成物であって、前記評価をすることが、
（ａ）前記ヒト対象に、前記化合物または前記塩を投与することであって、前記ヒト対象が、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有すると以前に決定されている、前記投与すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記投与することの後に前記対象から得られた生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでの網膜芽細胞腫（Ｒｂ）タンパク質リン酸化のレベルを測定すること、
を含み、
前記配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較した前記配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルの低減が、前記ヒト対象が前記化合物または前記塩に応答することを示す、
前記薬学的組成物。
【請求項４７】
前記疾患または前記障害が、がんである、請求項４１～４６のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項４８】
がんが、黒色腫、皮膚悪性黒色腫、眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、卵管癌、子宮内膜癌（carcinoma of the endometrium）、子宮内膜癌（e

ndometrial cancer）、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、陰茎癌、慢性白血病、急性白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、幼児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸（spinal axis）腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、環境誘発癌、アスベストによって誘発される癌、頭頸部扁平上皮癌、胆管癌（cholangiocarcinoma）、胆管癌（bile duct cancer）、トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（eye cancer）、卵管癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（oral cancer）、口腔癌（mouth cancer）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ocular cancer）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状癌、尿道癌、尿管癌、及びマイクロサテライト不安定性の高い癌（ＭＳＩ^{high}）から選択される、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項４９】

がんが、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、及び肉腫から選択される、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５０】

がんが、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、及び胃腺癌から選択される、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５１】

がんが、子宮癌、卵巣癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、及び乳癌から選択される、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５２】

がんが、卵巣癌または乳癌である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５３】

がんが、卵巣癌である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５４】

がんが、乳癌である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５５】

乳癌が、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）である、請求項５４に記載の薬学的組成物。

【請求項５６】

がんが、ＣＣＮＥ１の増幅または過剰発現によって特徴付けられる卵巣癌及び乳癌から選択される、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５７】

がんが、卵管癌である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５８】

がんが、子宮内膜癌（endometrial cancer）である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項５９】

がんが、子宮癌である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項６０】

がんが、胃癌である、請求項４７に記載の薬学的組成物。

【請求項６１】

胃癌が、胃腺癌である、請求項６０に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、２０１９年８月１４日に出願された米国仮出願第６２／８８６，７３５号の優先権を主張し、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【０００２】
配列表
本出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出された配列表を含み、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。２０２０年８月１２日に作成された該ＡＳＣＩＩコピーは、２０４４３－０６２８ＷＯ１＿ＳＥＱ．ｔｘｔと名付けられ、１６キロバイトのサイズである。
【０００３】
技術分野
本出願は、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）を阻害し、がんを治療するのに有用である、イミダゾリルピリミジニルアミン化合物に関する。
【背景技術】
【０００４】
サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）は、セリン／トレオニンキナーゼのファミリーである。サイクリンとして知られる調節サブユニットとヘテロ二量体化されたＣＤＫは、完全に活性化され、細胞周期の進行及び細胞分裂を含む主要な細胞プロセスを調節する（Ｍｏｒｇａｎ，Ｄ．Ｏ．，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｃｅｌｌ Ｄｅｖ Ｂｉｏｌ，１９９７．１３：２６１－９１）。制御されていない増殖は、がん細胞の特徴である。ＣＤＫ活性の脱調節は、細胞周期の異常な調節に関連しており、ほぼすべての形態のヒトがんにおいて検出される（Ｓｈｅｒｒ，Ｃ．Ｊ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ，１９９６．２７４（５２９３）：１６７２－７）。
【０００５】
ＣＤＫ２活性の脱調節は、様々なヒトがんにおいて頻繁に生じるため、ＣＤＫ２は特に興味深いものである。ＣＤＫ２は、Ｇ１／Ｓ転移及びＳ相進行の促進において重要な役割を果たす。サイクリンＥ（ＣＣＮＥ）との複合体において、ＣＤＫ２は、網膜芽細胞腫ポケットタンパク質ファミリーメンバー（ｐ１０７、ｐ１３０、ｐＲｂ）をリン酸化し、Ｅ２Ｆ転写因子の脱抑制、Ｇ１／Ｓ移行関連遺伝子の発現、及びＧ１からＳ相への移行をもたらす（Ｈｅｎｌｅｙ，Ｓ．Ａ．ａｎｄ Ｆ．Ａ．Ｄｉｃｋ，Ｃｅｌｌ Ｄｉｖ，２０１２，７（１）：ｐ．１０）。その結果、ＤＮＡ合成、複製及び中心体複製を可能にする内因性基質をリン酸化するＣＤＫ２／サイクリンＡの活性化を可能にする（Ｅｋｈｏｌｍ，Ｓ．Ｖ．ａｎｄ Ｓ．Ｉ．Ｒｅｅｄ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌ，２０００．１２（６）：６７６－８４）。ＣＤＫ２経路は、主にＣＣＮＥ１の増幅及び／または過剰発現、ならびにＣＤＫ２内因性阻害剤を不活性化する変異（例えば、ｐ２７）それぞれを通じて腫瘍形成に影響を及ぼすことが報告されている（Ｘｕ，Ｘ．，ｅｔ ａｌ．，Ｂｉｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９９９．３８（２７）：８７１３－２２）。
【０００６】
ＣＣＮＥ１コピー数の増加及び過剰発現は、卵巣癌、胃癌、子宮内膜癌、乳癌、及び他のがんにおいて同定され、これらの腫瘍における不良転帰と関連付けられている（Ｋｅｙｏｍａｒｓｉ，Ｋ．，ｅｔ ａｌ．，Ｎ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ，２００２．３４７（２０）：１５６６－７５、Ｎａｋａｙａｍａ，Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２０１０．１１６（１１）：２６２１－３４、Ａｕ－Ｙｅｕｎｇ，Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１７．２３（７）：１８６２－１８７４、Ｒｏｓｅｎ，Ｄ．Ｇ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ，２００６．１０６（９）：１９２５－３２）。ＣＣＮＥ１の増幅及び／または過剰発現は、ＨＥＲ２＋乳癌におけるトラスツズマブ耐性、及びエストロゲン受容体陽性乳癌におけるＣＤＫ４／６阻害剤に対する耐性にも寄与すると報告されている（Ｓｃａｌｔｒｉｔｉ，Ｍ．，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａ

ｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ，２０１１．１０８（９）：３７６１－６、Ｈｅｒｒｅｒａ－Ａｂｒｅｕ，Ｍ．Ｔ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１６．７６（８）：２３０１－１３）。ＣＤＫ２を標的とする様々なアプローチは、細胞周期の停止及び腫瘍成長阻害を誘導することが示されている（Ｃｈｅｎ，Ｙ．Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ Ｎａｔｌ Ａｃａｄ Ｓｃｉ Ｕ Ｓ Ａ，１９９９．９６（８）：４３２５－９、Ｍｅｎｄｏｚａ，Ｎ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２００３．６３（５）：１０２０－４）。ＣＤＫ２の阻害はまた、前臨床モデルにおいて、耐性ＨＥＲ２＋乳房腫瘍におけるトラスツズマブ治療に対する感受性を回復すると報告されている（Ｓｃａｌｔｒｉｔｉ、上記）。

【０００７】

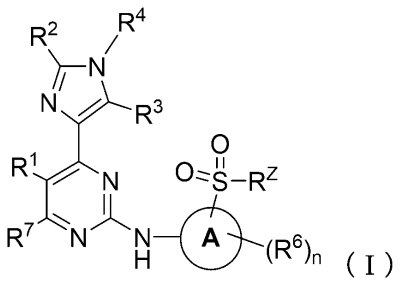
これらのデータは、脱調節されたＣＤＫ２活性に関連するがんにおける新薬開発の潜在的な標的としてＣＤＫ２を考慮するための根拠を提供する。過去１０年間で、ＣＤＫ選択的阻害剤の開発への関心が高まっている。多大な努力にもかかわらず、これまでにＣＤＫ２を標的とする承認された薬剤はない（Ｃｉｃｅｎａｓ，Ｊ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒｓ（Ｂａｓｅｌ），２０１４．６（４）：ｐ．２２２４－４２）。したがって、新規の活性プロファイル、特にＣＤＫ２を標的とするものを有するＣＤＫ阻害剤を発見する必要性が残る。本出願は、この必要性及び他の必要性に関する。

【発明の概要】

【０００８】

本発明は、とりわけ、式（Ｉ）の化合物、

【化１】



（Ｉ）

またはその医薬的に許容される塩に関し、ここで、構成メンバーは本明細書に定義される。

【０００９】

本発明はさらに、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組成物を提供する。

【００１０】

本発明はさらに、ＣＤＫ２を本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、ＣＤＫ２を阻害する方法を提供する。

【００１１】

本発明はさらに、患者に本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、患者においてＣＤＫ２を阻害する方法を提供する。

【００１２】

本発明はまた、患者に治療有効量の本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、患者においてＣＤＫ２に関連する疾患または障害を治療する方法を提供する。

【００１３】

本発明はさらに、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象を治療する方法を提供し、ヒト対象に、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、ヒト対象は、以下が以前に決定されている。（ｉ）（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌ

クレオチド配列を有し、及び／または（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くサイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（ＣＤＫＮ２Ａ）遺伝子を有する、（ｉｉ）（ａ）サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅を有し、及び／または（ｂ）ヒト対象から得られた生体試料においてＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有する。

【００１４】

本発明はさらに、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象を治療する方法を提供し、（ｉ）ヒト対象から得られた生体試料において、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換を欠くサイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（ＣＤＫＮ２Ａ）遺伝子を同定することと、（ｉｉ）ヒト対象から得られた生体試料において、（ａ）サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅、及び／または（ｂ）ＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを同定することと、（ｉｉｉ）本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩をヒト対象に投与することと、を含む。

【００１５】

本発明はまた、サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象の、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩への応答を評価する方法を提供し、（ａ）ヒト対象に、化合物または塩を投与することであって、ヒト対象が、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有すると以前に決定されている、投与すること、（ｂ）工程（ａ）の投与後に対象から得られた生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでの網膜芽細胞腫（Ｒｂ）タンパク質リン酸化のレベルを測定すること、を含み、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較した配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルの低減が、ヒト対象が化合物または塩に応答することを示す。

【００１６】

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

【００１７】

本発明はさらに、本明細書に記載の方法のうちのいずれかにおいて使用するための薬剤を調製するための、本明細書に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【図面の簡単な説明】

【００１８】

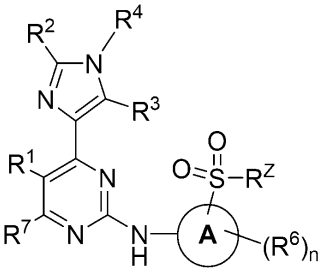
【図１】卵巣細胞株及び子宮内膜細胞株の特徴付け。Ａ：研究に使用された細胞株には、ＣＣＮＥ１増幅を有する４つの細胞株、及びＣＣＮＥ１増幅を有さない３つの細胞株が含まれた。ＣＣＮＥ１増幅コピー数を示す。Ｂ：ＣＣＮＥ１の発現は、示された細胞株におけるウェスタンブロットによって決定された。このブロットは、コピー数（ＣＮ＞２）による機能のＣＣＮＥ１増加を有する細胞株が、遺伝子の機能のコピーの中性または喪失（ＣＮ≦２）を有する細胞株と比較して、ＣＣＮＥ１タンパク質のレベルが高いことを示す。ＧＡＰＤＨを充填対照として検出した。非Ａｍｐ、非増幅；Ａｍｐ、増幅。

【図２Ａ】ｓｉＲＮＡ媒介性ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞株における増殖を阻害する。スクランブルｓｉＲＮＡ（「Ｃｔｌ」）またはＣＤＫ２　ｓｉＲＮＡのいずれかでのトランスフェクションの７２時間後に、ＣＣＮＥ１増幅Ｆｕ－ｏｖ１（上部）及びＫＬＥ（下部）細胞を採取し、細胞周期分析に供した。細胞周期相分布をＦＡＣＳにより評価した。３つの別々の実験の代表的な画像を示す。

【図２Ｂ】ｓｉＲＮＡ媒介性ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞株における増殖を阻害する。ＣＤＫ２　ｓｉＲＮＡでのトランスフェクション後、ウェスタンブロット分析によってＣＤＫ２ノックダウンを、確認した。ＧＡＰＤＨを充填対照として使用した。

【図３Ａ】ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１非Ａｍｐ株の増殖を阻害しない。Ｃｔｌ ｓｉＲＮＡ及びＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡでのトランスフェクションの７２時間後に、ＣＣＮＥ１非増幅ＣＯＶ５０４及びＩｇｒｏｖ１細胞を採取し、細胞周期分析に供した。細胞周期相分布をＦＡＣＳにより評価した。３つの別々の実験の代表的な画像を示す。
【図３Ｂ】ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１非Ａｍｐ株の増殖を阻害しない。ＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡでのトランスフェクション後、ウェスタンブロット分析によってＣＤＫ２ノックダウンを、確認した。ＧＡＰＤＨを充填対照として使用した。
【図４】ｓｉＲＮＡによるＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅ヒトがん細胞株の増殖を阻害するが、ＣＣＮＥ１非増幅ヒトがん細胞株においては阻害しない。Ｃｔｌ ｓｉＲＮＡに対するＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡのトランスフェクションの３日後のＳ相における細胞の割合。細胞周期相分布をＦＡＣＳにより評価した。平均は、４つのＣＣＮＥ１Ａｍｐ細胞株及び３つの非Ａｍｐ株における３つの独立した実験を表す。
【図５】パルボシクリブ処理は、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株の増殖を用量依存的な阻害を誘導するが、ＣＣＮＥ１増幅細胞株においては誘導しない。１６時間のパルボシクリブ処理後のＣＣＮＥ１非増幅細胞株ＣＯＶ５０４（上部）及びＣＣＮＥ１増幅ＯＶＣＡＲ３細胞（下部）の細胞周期分析。細胞周期相分布をＦＡＣＳにより評価した。
【図６】パルボシクリブ処理は、ＣＣＮＥ１非増幅がん細胞株の増殖を選択的に阻害する。ＤＭＳＯに対する指示された用量での１６時間のパルボシクリブ後のＳ相における細胞の割合。
【図７Ａ】ｓｉＲＮＡによるＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅卵巣細胞におけるＳ７８０でのＲＢリン酸化を遮断するが、非増幅卵巣細胞においては遮断しない。４つのＣＣＮＥ１Ａｍｐ細胞株、ＣＯＶ３１８、Ｆｕ－ＯＶ１、ＯＶＣＡＲ３及びＫＬＥ細胞を、ＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡで７２時間トランスフェクションした。
【図７Ｂ】ｓｉＲＮＡによるＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅卵巣細胞におけるＳ７８０でのＲＢリン酸化を遮断するが、非増幅卵巣細胞においては遮断しない。３つのＣＣＮＥ１非Ａｍｐ細胞株、ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６及びＩｇｒｏｖ１を、ＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡで７２時間トランスフェクションした。総タンパク質を、ＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡトランスフェクション細胞またはＣｔｌ ｓｉＲＮＡトランスフェクション細胞から抽出し、ウェスタンブロッティングに供した。ＧＡＰＤＨを充填対照として使用した。
【図８Ａ】パルボシクリブは、ＣＣＮＥ１非増幅卵巣細胞におけるＳ７８０でのＲＢリン酸化を遮断するが、増幅卵巣細胞においては遮断しない。ＣＣＮＥ１ＡｍｐＯＶＣＡＲ３及びＣＯＶ３１８細胞を、示される様々な濃度のパルボシクリブで１時間または１５時間処理した。
【図８Ｂ】パルボシクリブは、ＣＣＮＥ１非増幅卵巣細胞におけるＳ７８０でのＲＢリン酸化を遮断するが、増幅卵巣細胞においては遮断しない。ＣＣＮＥ１非ＡｍｐＣＯＶ５０４及びＯＶ５６を、示される様々な濃度のパルボシクリブで１時間または１５時間処理した。総タンパク質を、これらのパルボシクリブまたはＤＭＳＯ（対照）で処理された細胞から抽出し、ウェスタンブロッティングに供した。ｐ－ＲＢ、リン酸化網膜芽細胞腫タンパク質。ＧＡＰＤＨを充填対照として使用した。
【図９Ａ】ｄＴＡＧによるＣＤＫ２の分解は、Ｓ７８０でのＲＢリン酸化を減少させる。ｄＴＡＧの化学構造。
【図９Ｂ】ｄＴＡＧによるＣＤＫ２の分解は、Ｓ７８０でのＲＢリン酸化を減少させる。１４時間のＣＤＫ２－ｄＴＡＧ処理によるＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２（Ｆ３６Ｖ）の分解は、ＣＤＫ２ノックアウトＯＶＣＡＲ３（右、Ｃａｓ９＋、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２（Ｆ３６Ｖ）－ＨＡ＋、ＣＤＫ２－ｇＲＮＡ）細胞において、Ｓ７８０でのＲＢリン酸化を阻害したが、内因性ＣＤＫ２を有するＯＶＣＡＲ３細胞（左、Ｃａｓ９＋、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２（Ｆ３６Ｖ）－ＨＡ＋、Ｃｔｌ－ｇＲＮＡ）においては阻害しなかった。
【図１０】ＣＤＫ２阻害剤の同定のためのｐ－ＲＢ Ｓ７８０ ＨＴＲＦ細胞アッセイ。Ａ：ＣＤＫ２生化学キナーゼ活性アッセイにおけるＩＣ$_{50}$。Ｂ：ｐ－ＲＢ Ｓ７８０ ＨＴＲＦ細胞アッセイにおいて試験した参照化合物の濃度応答分析。ＨＴＲＦ、均質な時間分

解蛍光。ＨＴＲＦ細胞アッセイからのＩＣ５０は、ＣＤＫ２酵素アッセイにおけるＩＣ５０と相関する。
【図１１】ＣＣＬＥデータセットのバイオインフォマティクス分析は、ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるＣＤＫ２阻害に対する感度が機能的ｐ１６に依存することを明らかにする。ＣＤＫ２感受性節非感受性細胞株におけるｐ１６の状態を示す。ＣＣＬＥ：Ｂｒｏａｄ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ（以下、Ｂａｒｒｅｔｉｎａを参照されたい）。
【図１２】ｐ１６の機能障害を有するＣＣＮＥ１増幅細胞は、ＣＤＫ２阻害に応答しない。Ａ：ＣＣＮＥ１Ａｍｐを有する３つの胃細胞株におけるｐ１６のウェスタンブロット分析。Ｂ：Ｃｔｌ ｓｉＲＮＡに対するＣＤＫ２ ｓｉＲＮＡのトランスフェクションの３日後のＳ相における細胞の割合。細胞周期相分布をＦＡＣＳにより評価した。
【図１３】ｓｉＲＮＡによるｐ１６ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるＣＤＫ２阻害誘導性細胞周期抑制を廃止する。ｐ１６ノックダウン及びＣＤＫ２阻害剤処理後のＳ相細胞の割合は、Ｃｔｌ ｓｉＲＮＡ及びＤＭＳＯ処理を行った細胞に対して正規化された。ＣＣＮＥ１増幅ＣＯＶ３１８細胞を、Ｃｔｌ ｓｉＲＮＡまたはｐ１６ ｓｉＲＮＡのいずれかでトランスフェクションした。トランスフェクションの７２時間後、細胞を１００ｎＭのＣＤＫ２阻害剤化合物Ａで処理した。処理の１６時間後に細胞を採取し、細胞周期分析に供した。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
本出願は、とりわけ、式（Ｉ）の化合物、
【化２】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩のものであり、
式中、ｎは、０、１、２、３、または４であり、
環部分Ａは、４～１４員ヘテロシクロアルキルであり、環部分Ａが、該４～１４員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分的飽和環の環員で式（Ｉ）の－ＮＨ－基に結合しており、
R^1は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、
R^2、R^3、及びR^4は、群（ａ）、群（ｂ）、または群（ｃ）に示されるように定義され、
群（ａ）：
R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^3は、H、D、ハロ、CN、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、OH、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、HO－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^4は、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、C（O）R^{b4}、C（O）$NR^{c4}R^{d4}$、C（O）$NR^{c4}(OR^{a4})$、C（O）OR^{a4}、C（＝NR^{e4}）R^{b4}、C（＝NR^{e4}）$NR^{c4}R^{d4}$、S（O）$_2R^{b4}$、及びS（O）$_2NR^{c4}R^{d4}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{3-10}シクロアルキル、該6～10員アリール、該4～10員ヘテロシクロアルキル、該5～10員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、該4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、

群（b）：

R^2は、H、D、ハロ、NO_2、CN、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a2}、SR^{a2}、$NHOR^{a2}$、C（O）R^{b2}、C（O）$NR^{c2}R^{d2}$、C（O）$NR^{c2}(OR^{a2})$、C（O）OR^{a2}、OC（O）R^{b2}、OC（O）$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}R^{d2}$、$NR^{c2}NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C（O）R^{b2}、NR^{c2}C（O）OR^{a2}、NR^{c2}C（O）$NR^{c2}R^{d2}$、C（＝NR^{e2}）R^{b2}、C（＝NR^{e2}）$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C（＝NR^{e2}）$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}C（＝NR^{e2}）R^{b2}、NR^{c2}S（O）$NR^{c2}R^{d2}$、NR^{c2}S（O）R^{b2}、NR^{c2}S（O）$_2R^{b2}$、NR^{c2}S（O）（＝NR^{e2}）R^{b2}、NR^{c2}S（O）$_2NR^{c2}R^{d2}$、S（O）R^{b2}、S（O）$NR^{c2}R^{d2}$、S（O）$_2R^{b2}$、S（O）$_2NR^{c2}R^{d2}$、OS（O）（＝NR^{e2}）R^{b2}、OS（O）$_2R^{b2}$、S（O）（＝NR^{e2}）R^{b2}、SF_5、P（O）$R^{f2}R^{g2}$、OP（O）（OR^{h2}）（OR^{i2}）、P（O）（OR^{h2}）（OR^{i2}）、及び$BR^{j2}R^{k2}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-10}シクロアルキル、該6～10員アリール、該4～10員ヘテロシクロアルキル、該5～10員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、該4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2A}置換基によって任意に置換されており、

R^3は、H、D、ハロ、CN、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、OH、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、HO－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^4は、H、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、シアノ－C_{1-4}アルキル、HO－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

群（c）：

R^2は、H、D、ハロ、CN、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}ア

ルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^3及びR^4は、それらが結合する原子と一緒に、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている５～７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c2}及びR^{d2}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で任意に置換されている４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

各R^{e2}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f2}及びR^{g2}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h2}及びR^{i2}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j2}及びR^{k2}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j2}及びR^{k2}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成

し、
各R^{2A}は、独立して、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、及び$BR^{j21}R^{k21}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-10}$シクロアルキル、該6～10員アリール、該4～10員ヘテロシクロアルキル、該5～10員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、該4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a21}、R^{c21}、及びR^{d21}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-10}シクロアルキル、該6～10員アリール、該4～10員ヘテロシクロアルキル、該5～10員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、該4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されており、
または、同じN原子に結合した任意のR^{c21}及びR^{d21}は、それらが結合するN原子と一緒に、1、2、3、もしくは4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{b21}は、独立して、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e21}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f21}及びR^{g21}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h21}及びR^{i21}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j21}及びR^{k21}は、独立して、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じB原子に結合した任意のR^{j21}及びR^{k21}は、それらが結合するB原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される1、2、3、もしくは4個の置換基で任意に置換された5員もしくは6員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{2B}は、独立して、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a22}、SR^{a22}、$NHOR^{a22}$、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(=NR^{e22})R^{b22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$OS(O)_2R^{b22}$、$S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$SF_5$、$P(O)R^{f22}R^{g22}$、$OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、$P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、及び$BR^{j22}R^{k22}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該4～7員ヘテロシクロアルキル、該5～6員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a22}、R^{c22}、及びR^{d22}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該4～7員ヘテロシクロアルキル、該5～6員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に

置換されており、
　または、同じＮ原子に結合した任意のＲ^{c22}及びＲ^{d22}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるＲ^{2C}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
　各Ｒ^{b22}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{2C}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、
　各Ｒ^{e22}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、
　各Ｒ^{f22}及びＲ^{g22}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、
　各Ｒ^{h22}及びＲ^{i22}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、
　各Ｒ^{j22}及びＲ^{k22}は、独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアルコキシから選択され、
　または、同じＢ原子に結合した任意のＲ^{j22}及びＲ^{k22}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、Ｃ$_{1-6}$アルキル及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
　各Ｒ^{2C}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＯＲ^{a23}、ＳＲ^{a23}、ＮＨＯＲ^{a23}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b23}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c23}（ＯＲ^{a23}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a23}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b23}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＮＲ^{c23}ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＮＲ^{c23}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b23}、ＮＲ^{c23}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a23}、ＮＲ^{c23}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、Ｃ（＝ＮＲ^{e23}）Ｒ^{b23}、Ｃ（＝ＮＲ^{e23}）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＮＲ^{c23}Ｃ（＝ＮＲ^{e23}）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＮＲ^{c23}Ｃ（＝ＮＲ^{e23}）Ｒ^{b23}、ＮＲ^{c23}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＮＲ^{c23}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b23}、ＮＲ^{c23}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b23}、ＮＲ^{c23}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e23}）Ｒ^{b23}、ＮＲ^{c23}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b23}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b23}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c23}Ｒ^{d23}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e23}）Ｒ^{b23}、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b23}、Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e23}）Ｒ^{b23}、ＳＦ$_5$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f23}Ｒ^{g23}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h23}）（ＯＲ^{i23}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h23}）（ＯＲ^{i23}）、及びＢＲ^{j23}Ｒ^{k23}から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該Ｃ$_{2-6}$アルケニル、該Ｃ$_{2-6}$

アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{a23}、R^{c23}、及びR^{d23}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c23}及びR^{d23}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b23}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e23}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f23}及びR^{g23}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h23}及びR^{i23}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j23}及びR^{k23}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j23}及びR^{k23}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{a4}、R^{c4}、及びR^{d4}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員ア

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c4}及びR^{d4}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で任意に置換されている４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

各R^{e4}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4A}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、及び$BR^{j41}R^{k41}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-10}$シクロアルキル、該６～１０員アリール、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c41}及びR^{d41}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e41}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f41}及びR^{g41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h41}及びR^{i41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j41}及びR^{k41}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j41}及びR^{k41}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{4B}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(=NR^{e42})R^{b42}$、$C(=NR^{e}$

^{42}）$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C$（＝NR^{e42}）$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C$（＝NR^{e42}）R^{b42}、$NR^{c42}S$（O）$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S$（O）R^{b42}、$NR^{c42}S$（O）$_2R^{b42}$、$NR^{c42}S$（O）（＝NR^{e42}）R^{b42}、$NR^{c42}S$（O）$_2NR^{c42}R^{d42}$、S（O）R^{b42}、S（O）$NR^{c42}R^{d42}$、S（O）$_2R^{b42}$、S（O）$_2NR^{c42}R^{d42}$、OS（O）（＝NR^{e42}）R^{b42}、OS（O）$_2R^{b42}$、S（O）（＝NR^{e42}）R^{b42}、SF_5、P（O）$R^{f42}R^{g42}$、OP（O）（OR^{h42}）（OR^{i42}）、P（O）（OR^{h42}）（OR^{i42}）、及び$BR^{j42}R^{k42}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

または、同じN原子に結合した任意のR^{c42}及びR^{d42}は、それらが結合するN原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b42}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e42}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f42}及びR^{g42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h42}及びR^{i42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j42}及びR^{k42}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、
または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j42}及びR^{k42}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{4C}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(=NR^{e43})R^{b43}$、$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)R^{b43}$、$S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$OS(O)_2R^{b43}$、$S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$SF_5$、$P(O)R^{f43}R^{g43}$、$OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、$P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、及び$BR^{j43}R^{k43}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、
各R^{a43}、R^{c43}、及びR^{d43}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、
または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c43}及びR^{d43}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{b43}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e43}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、Ｃ

$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f43}及びR^{g43}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h43}及びR^{i43}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j43}及びR^{k43}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j43}及びR^{k43}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

R^{Z}は、R^{5}及び$NR^{5}R^{5Z}$から選択され、

R^{5}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{3-10}シクロアルキル、該６～１０員アリール、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されており、

R^{5Z}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、

または、代替的に、R^{5}及びR^{5Z}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

各R^{5A}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)NR^{c51}(OR^{a51})$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(=NR^{e51})R^{b51}$、$C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$

、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b51}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e51}）Ｒ^{b51}、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b51}、Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e51}）Ｒ^{b51}、ＳＦ$_5$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f51}Ｒ^{g51}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h51}）（ＯＲ^{i51}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h51}）（ＯＲ^{i51}）、及びＢＲ^{j51}Ｒ^{k51}から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該Ｃ$_{2-6}$アルケニル、該Ｃ$_{2-6}$アルキニル、該Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、該Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、該６～１０員アリール、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{a51}、Ｒ^{c51}、及びＲ^{d51}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該Ｃ$_{2-6}$アルケニル、該Ｃ$_{2-6}$アルキニル、該Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、該Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、該６～１０員アリール、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のＲ^{c51}及びＲ^{d51}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～１０員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{b51}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{e51}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{f51}及びＲ^{g51}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{h51}及びＲ^{i51}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{j51}及びＲ^{k51}は、独立して、ＯＨ、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、及びＣ$_{1-6}$ハロアル

コキシから選択され、
または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j51}及びR^{k51}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{5B}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(=NR^{e52})R^{b52}$、$C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$、$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$OS(O)_2R^{b52}$、$S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$SF_5$、$P(O)R^{f52}R^{g52}$、$OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、$P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、及び$BR^{j52}R^{k52}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、
各R^{a52}、R^{c52}、及びR^{d52}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、
または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c52}及びR^{d52}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～７員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、
各R^{b52}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e52}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、Ｃ

$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f52}及びR^{g52}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h52}及びR^{i52}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j52}及びR^{k52}は、独立して、OH、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じB原子に結合した任意のR^{j52}及びR^{k52}は、それらが結合するB原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5C}は、独立して、H、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a53}、SR^{a53}、$NHOR^{a53}$、$C(O)R^{b53}$、$C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$、$C(O)OR^{a53}$、$OC(O)R^{b53}$、$OC(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(O)R^{b53}$、$NR^{c53}C(O)OR^{a53}$、$NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(=NR^{e53})R^{b53}$、$C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}S(O)R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)R^{b53}$、$S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)_2R^{b53}$、$S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$OS(O)_2R^{b53}$、$S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$SF_5$、$P(O)R^{f53}R^{g53}$、$OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$、$P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$、及び$BR^{j53}R^{k53}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{a53}、R^{c53}、及びR^{d53}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリ

ール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{G}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c53}及びR^{d53}は、それらが結合するＮ原子と一緒に、４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、４～７員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{G}置換基で任意に置換されており、

各R^{b53}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{G}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e53}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f53}及びR^{g53}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h53}及びR^{i53}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j53}及びR^{k53}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j53}及びR^{k53}は、それらが結合するＢ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{6}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され

R^{7}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

各R^{G}は、独立して、ＯＨ、NO_2、ＣＮ、ハロ、C_{1-3}アルキル、C_{2-3}アルケニル、C_{2-3}アルキニル、C_{1-3}ハロアルキル、シアノ－C_{1-3}アルキル、ＨＯ－C_{1-3}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-3}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アル

キル）アミノ、チオ、Ｃ１－３アルキルチオ、Ｃ１－３アルキルスルフィニル、Ｃ１－３アルキルスルホニル、カルバミル、Ｃ１－３アルキルカルバミル、ジ（Ｃ１－３アルキル）カルバミル、カルボキシ、Ｃ１－３アルキルカルボニル、Ｃ１－３アルコキシカルボニル、Ｃ１－３アルキルカルボニルオキシ、Ｃ１－３アルキルカルボニルアミノ、Ｃ１－３アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ１－３アルキルアミノカルボニルオキシ、Ｃ１－３アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、Ｃ１－３アルキルアミノスルホニル、ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ１－３アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（Ｃ１－３アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、Ｃ１－３アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（Ｃ１－３アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される。

【００２０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－３アルキル、またはＣ１－３ハロアルキルである。

【００２１】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、ＣＦ$_{3}$、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＨ$_{2}$Ｆ、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、またはＣＨ$_{2}$ＣＨＦ$_{2}$である。

【００２２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＮまたはＣ１－３ハロアルキルである。

【００２３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＮまたはＣＦ$_{3}$である。

【００２４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＦ$_{3}$である。

【００２５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ＣＮである。

【００２６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、ハロ、ＣＮまたはＣ１－３ハロアルキルである。

【００２７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、Ｃｌ、ＣＮ、またはＣＦ$_{3}$である。

【００２８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－２アルキル、またはＣ１－２ハロアルキルである。

【００２９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈ、ハロ、またはＣＮである。

【００３０】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{7}は、Ｈである。

【００３１】

いくつかの実施形態では、環部分Ａは、４～１０員ヘテロシクロアルキルであり、該ヘテロシクロアルキルは、芳香環を含まない。

【００３２】

いくつかの実施形態では、環部分Ａは、単環式４～７員ヘテロシクロアルキルである。

【００３３】

いくつかの実施形態では、環部分Ａは、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、またはアゼパン環であり、

【００３４】

いくつかの実施形態では、環部分Ａは、アゼチジン－３－イル、ピペリジン－３－イル、またはピペリジン－４－イルである。

【００３５】

いくつかの実施形態では、環部分Ａは、ピペリジン－４－イルである。

【００３６】

いくつかの実施形態では、ｎは、０、１、または２である。

【００３７】
いくつかの実施形態では、ｎは、０、または１である。
【００３８】
いくつかの実施形態では、ｎは、０である。
【００３９】
いくつかの実施形態では、各R^6は、独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルである。
【００４０】
いくつかの実施形態では、各R^6は、Ｈ、ハロ、またはC_{1-3}ハロアルキルから選択される。
【００４１】
いくつかの実施形態では、各R^6は、独立して、Ｈ、ハロ、またはメチルである。
【００４２】
いくつかの実施形態では、各R^6は、Ｈである。
【００４３】
いくつかの実施形態では、各R^6は、Ｈ、Ｆ、またはCH_3である。
【００４４】
いくつかの実施形態では、各R^6は、ＦまたはCH_3である。
【００４５】
いくつかの実施形態では、R^Zは、NR^5R^{5Z}である。
【００４６】
いくつかの実施形態では、R^{5Z}は、Ｈまたはメチルである。
【００４７】
いくつかの実施形態では、R^Zは、R^5である。
【００４８】
いくつかの実施形態では、R^Zは、$N(CH_3)_2$、$NH(CH_3)$、またはNH（シクロプロピル）である。
【００４９】
いくつかの実施形態では、R^5が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている。
【００５０】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、及び４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリールから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている。
【００５１】
いくつかの実施形態では、R^5は、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから選択され、該C_{1-3}アルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、及び該５～６員ヘテロアリールが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている。

【００５２】
いくつかの実施形態では、R^5は、メチル、シクロプロピル、またはイミダゾリルであり、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されている。
【００５３】
いくつかの実施形態では、R^5は、メチル、シクロプロピル、または２－メチルイミダゾール－４－イルである。
【００５４】
いくつかの実施形態では、R^5は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、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、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、またはピリダジニルであり、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されている。
【００５５】
いくつかの実施形態では、R^5は、メチル、エチル、シクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルであり、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されている。
【００５６】
いくつかの実施形態では、R^5は、メチル、エチル、シクロプロピル、イミダゾール－４－イル、ピラゾール－３－イル、ピラゾール－４－イル、ピリジン－２－イル、またはピリミジン－４－イルであり、それらの各々は、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されている。
【００５７】
いくつかの実施形態では、
各R^{5A}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、$C(O)R^{b51}$、$C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$C(O)OR^{a51}$、$OC(O)R^{b51}$、$OC(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(O)R^{b51}$、$NR^{c51}C(O)OR^{a51}$、$NR^{c51}C(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$、及び$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_1

－４アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ５Ｂ置換基で任意に置換されており、
各Ｒｂ５１は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ５Ｂ置換基で任意に置換されている、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、
各Ｒ５Ｂは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキル、ＯＲａ５２、ＳＲａ５２、ＮＨＯＲａ５２、Ｃ（Ｏ）Ｒｂ５２、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ５２Ｒｄ５２、Ｃ（Ｏ）ＯＲａ５２、ＯＣ（Ｏ）Ｒｂ５２、ＯＣ（Ｏ）ＮＲｃ５２Ｒｄ５２、ＮＲｃ５２Ｒｄ５２、ＮＲｃ５２Ｃ（Ｏ）Ｒｂ５２、ＮＲｃ５２Ｃ（Ｏ）ＯＲａ５２、ＮＲｃ５２Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ５２Ｒｄ５２、ＮＲｃ５２Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ５２、ＮＲｃ５２Ｓ（Ｏ）２ＮＲｃ５２Ｒｄ５２、Ｓ（Ｏ）２Ｒｂ５２、及びＳ（Ｏ）２ＮＲｃ５２Ｒｄ５２から選択され、該Ｃ１－６アルキル、該Ｃ２－６アルケニル、該Ｃ２－６アルキニル、該Ｃ１－６ハロアルキル、該Ｃ３－７シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、該フェニル－Ｃ１－４アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ５Ｃ置換基で任意に置換されており、
各Ｒａ５２、Ｒｃ５２、及びＲｄ５２は、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、該Ｃ１－６アルキル、該Ｃ２－６アルケニル、該Ｃ２－６アルキニル、該Ｃ１－６ハロアルキル、該Ｃ３－７シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、該フェニル－Ｃ１－４アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ５Ｃ置換基で任意に置換されており、
各Ｒｂ５２は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ５Ｃ置換基で任意に置換されている、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、
各Ｒ５Ｃは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ１－３アルキル、Ｃ１－３ハロアルキル、Ｃ１－３アルコキシ、Ｃ１－３ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ１－３アルキルアミノ、及びジ（Ｃ１－３アルキル）アミノから選択される。
【００５８】
いくつかの実施形態では、
各Ｒ５Ａは、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキル、ＯＲａ５１、ＳＲａ５１、ＮＨＯＲａ５１、Ｃ（Ｏ）Ｒｂ５１、Ｃ（Ｏ）ＮＲｃ５１Ｒｄ５１、

Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a51}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b51}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}、ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}、ＮＲ^{c51}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b51}、ＮＲ^{c51}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a51}、ＮＲ^{c51}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}、ＮＲ^{c51}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b51}、ＮＲ^{c51}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b51}、及びＳ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、該Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{a51}、Ｒ^{c51}、及びＲ^{d51}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、該Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{b51}は、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{5B}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノから選択される。

【００５９】

いくつかの実施形態では、

各Ｒ^{5A}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキル、ＯＲ^{a51}、及びＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}から選択され、該Ｃ$_{1-6}$アルキル、該Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及び該Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{a51}、Ｒ^{c51}、及びＲ^{d51}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルから選択され、

各Ｒ^{5B}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノから選択される。

【００６０】

いくつかの実施形態では、

各Ｒ^{5A}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、及びＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}から選択され、

各Ｒ^{c51}及びＲ^{d51}は、独立して、Ｈ及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択される。

【００６１】

いくつかの実施形態では、各Ｒ^{5A}は、独立して、ＣＨ$_3$及びＮＨ$_2$から選択される。

【００６２】

いくつかの実施形態では、Ｒ^2、Ｒ^3、及びＲ^{4}は、群（ａ）のように定義される。

【００６３】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、またはＣ$_{1-3}$ハロアルキルである。

【００６４】
いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、CH_3、CH_2CH_3、CF_3、CHF_2、CH_2F、CH_2CF_3、またはCH_2CHF_2である。
【００６５】
いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、またはCH_3である。
【００６６】
いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルである。
【００６７】
いくつかの実施形態では、R^3は、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、またはCH_3である。
【００６８】
いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、またはC_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキルである。
【００６９】
いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、ハロ、C_{1-4}アルキル、またはＨＯ－C_{1-4}アルキルである。
【００７０】
いくつかの実施形態では、R^2は、Ｈ、Ｃｌ、メチル、またはイソブチルであり、該メチル及び該イソブチルが各々、１つのＯＨ基で任意に置換されている。
【００７１】
いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{3-10}シクロアルキル、該６～１０員アリール、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている。
【００７２】
いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている。
【００７３】
いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、及びC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、及び該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で任意に置換され

ている。
【００７４】
いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、メチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、イソブチル、シクロプロピルメチル、フェニル、ピリジニル、及びテトラヒドロピランから選択され、該メチル、該２，２－ジフルオロエチル、該２，２，２－トリフルオロエチル、該イソブチル、該シクロプロピルメチル、該フェニル、該ピリジニル、及び該テトラヒドロピランが各々、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、ＯＨ、CH_3、CF_3、CH_3NHCH_2、$CH_3C(O)NH$、NH_2、及び$CNCH_2$から選択される１または２個のR^{4A}置換基によって任意に置換される。
【００７５】
いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該フェニル、該４～９員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている。
【００７６】
いくつかの実施形態では、R^4が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該フェニル、該４～９員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている。
【００７７】
いくつかの実施形態では、R^4は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピリジル、ピラゾリル、イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、及びシクロプロピルメチルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該フェニル、該テトラヒドロピラニル、該ピリジル、該ピラゾリル、該イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、及び該シクロプロピルメチルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている。
【００７８】
いくつかの実施形態では、
各R^{4A}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、

該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4B}は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、及び$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{2-6}$アルケニル、該$C_{2-6}$アルキニル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{2-6}アルケニル、該C_{2-6}アルキニル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル

－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4C}は、独立して、H、ハロ、CN、OH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される。

【００７９】

いくつかの実施形態では、

各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、C（O）R^{b41}、C（O）$NR^{c41}R^{d41}$、C（O）OR^{a41}、OC（O）R^{b41}、OC（O）$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}C（O）R^{b41}、NR^{c41}C（O）OR^{a41}、NR^{c41}C（O）$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4B}は、独立して、H、ハロ、CN、OH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される。

【００８０】

いくつかの実施形態では、

各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、C（O）R^{b41}、C（O）$NR^{c41}R^{d41}$、C（O）OR^{a41}、OC（O）R^{b41}、OC（O）$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、NR^{c41}C（O）R^{b41}、NR^{c41}C（O）OR^{a41}、NR^{c41}C（O）$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、及該$C_{3-4}$シクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}

ハロアルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、及び該C_{1-6}ハロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
各R^{4B}は、独立して、H、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される。
【００８１】
いくつかの実施形態では、各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a41}、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}R^{d41}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、及び該C_{3-4}シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
各R^{b41}は、独立して、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
各R^{4B}は、独立して、H、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される。
【００８２】
いくつかの実施形態では、
各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４－１０員ヘテロシクロアルキル、５－１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４－１０員ヘテロシクロアルキル、該５－１０員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選

択され、
各R^{4B}は、独立して、H、D、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、及び$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該4～7員ヘテロシクロアルキル、該5～6員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該4～7員ヘテロシクロアルキル、該5～6員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{b42}は、独立して、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{4C}は、独立して、H、D、ハロ、CN、OH、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される。
【００８３】
いくつかの実施形態では、
各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、4～１０員ヘテロシクロアルキル、5～１０員ヘテロアリール、4～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該4～１０員ヘテロシクロアルキル、該5～１０員ヘテロアリール、該4～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H及びC_{1-6}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキルが、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}は、独立して、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、
各R^{4B}は、独立して、H、D、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、

及びNR^{c42}C（O）R^{b42}から選択され、該C$_{1-6}$アルキル及び該４～７員ヘテロシクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、H、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{3-7}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びC$_{3-7}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキルから選択され、該C$_{1-6}$アルキル、該C$_{1-6}$ハロアルキル、該C$_{3-7}$シクロアルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、及び該C$_{3-7}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}は、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されているC$_{1-6}$アルキルから選択され、

各R^{4C}は、独立して、D、CN、OH及びC$_{1-3}$アルキルから選択される。

【００８４】

いくつかの実施形態（実施形態A）では、

nは、０、１、または２であり、

環部分Aは、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、またはアゼパン環であり、

R^{1}は、H、ハロ、CN、C$_{1-3}$アルキル、またはC$_{1-3}$ハロアルキルであり、

R^{2}は、H、ハロ、CN、C$_{1-4}$アルキル、C$_{1-4}$ハロアルキル、シアノ－C$_{1-4}$アルキル、HO－C$_{1-4}$アルキル、またはC$_{1-3}$アルコキシ－C$_{1-4}$アルキルであり、

R^{3}は、H、ハロ、CN、C$_{1-3}$アルキル、またはC$_{1-3}$ハロアルキルであり、

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

各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、CN、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{3-4}$シクロアルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、C（O）R^{b41}、C（O）NR^{c41}R^{d41}、C（O）OR^{a41}、OC（O）R^{b41}、OC（O）NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}C（O）R^{b41}、NR^{c41}C（O）OR^{a41}、NR^{c41}C（O）NR^{c41}R^{d41}、NR^{c41}S（O）$_2$R^{b41}、NR^{c41}S（O）$_2$NR^{c41}R^{d41}、S（O）$_2$R^{b41}、及びS（O）$_2$NR^{c41}R^{d41}から選択され、該C$_{1-6}$アルキル、該C$_{1-6}$ハロアルキル、及該C$_{3-4}$シクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C$_{1-6}$アルキル、及びC$_{1-6}$ハロアルキルから選択され、該C$_{1-6}$アルキル、及び該C$_{1-6}$ハロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C$_{1-6}$アルキル及びC$_{1-6}$ハロアルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、H、ハロ、CN、OH、C$_{1-3}$アルキル、C$_{1-3}$ハロアルキル、C$_{1-3}$アルコキシ、C$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、C$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（C$_{1-3}$アルキル）アミノから選択され、

R^{Z}は、R^{5}であり、

いくつかの実施形態では、R^{5}は、C$_{1-6}$アルキル、C$_{1-6}$ハロアルキル、C$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C$_{3-7}$シクロアルキル－C$_{1-4}$アルキル、フェニル－C$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C$_{1-4}$アルキルか

ら選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されており、

各R^{5A}は、独立して、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a51}、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、及び該C_{3-4}シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、

各R^{5B}が、独立して、H、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、

各R^{6}は、独立して、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され、

R^{7}は、Ｈである。

【００８５】

いくつかの実施形態（実施形態Ｂ）では、

ｎは、０であり、

環部分Ａは、ピペリジン環であり、

R^{1}が、Ｈであり、

R^{2}は、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、またはC_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキルであり、

R^{3}は、H、ＣＮ、ハロ、CH_3、またはCF_3であり、

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

各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、OR^{a41}、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、該C_{1-3}アルキルが、１個のR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから選択され、

各R^{b41}は、独立して、C_{1-3}アルキルから選択され、

各R^{4B}は、独立して、H、ＣＮ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、

R^{Z}は、R^{5}であり、

R^{5}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、または５～６員ヘテロアリールであり、該５～６員ヘテロアリールが、１個のR^{5A}置換基によって任意に置換されており、

各R^{5A}は、独立して、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから選択され、

各R^{6}は、Ｈであり、

R^{7}は、Ｈである。

【００８６】

いくつかの実施形態（実施形態Ｃ）では、

ｎは、０または１であり、

環部分Ａは、ピペリジン環であり、

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

R^{2}は、H、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、またはＨＯ－C_{1-6}ア

ルキルであり、
R^3は、H、ハロ、CN、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^4は、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、4～9員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～9員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該フェニル、該4～9員ヘテロシクロアルキル、該5～6員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4～9員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、
各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、該$C_{1-6}$アルキル、該$C_{1-6}$ハロアルキル、該$C_{3-7}$シクロアルキル、該フェニル、該4～10員ヘテロシクロアルキル、該5～10員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4－10員ヘテロシクロアルキル、5－10員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4－10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5－10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該4－10員ヘテロシクロアルキル、該5－10員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該4－10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該5－10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}は、独立して、各々、1、2、または3個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{4B}は、独立して、H、D、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、4～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、4～7員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～6員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)OR^{a42}$、$OC(O)R^{b42}$、$OC(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}C(O)R^{b42}$、$NR^{c42}C(O)OR^{a42}$、$NR^{c42}C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}S(O)_2R^{b42}$、$NR^{c42}S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$、$S(O)_2R^{b42}$、及び$S(O)_2NR^{c42}R^{d42}$から選択され、該$C_{1-6}$アル

キル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該フェニル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}は、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4C}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、

R^{Z}は、$NR^{5}R^{5Z}$またはR^{5}であり、

R^{5Z}は、Ｈまたはメチルであり、

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

各R^{5A}は、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、

各R^{c51}及びR^{d51}は、独立して、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから選択され、

各R^{6}は、独立して、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され、

R^{7}は、Ｈである。

【００８７】

いくつかの実施形態（実施形態Ｄ）では、

ｎは、０または１であり、

環部分Ａは、ピペリジン環であり、

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

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

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

R^{4}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘ

テロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該フェニル、該４～９員ヘテロシクロアルキル、該５～６員ヘテロアリール、該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、該フェニル－C_{1-4}アルキル、該４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、

各R^{4A}は、独立して、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該４～１０員ヘテロシクロアルキル、該５～１０員ヘテロアリール、該４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び該５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、H及びC_{1-6}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキルが、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}は、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、

各R^{4B}は、独立して、H、D、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、及び$NR^{c42}C(O)R^{b42}$から選択され、該C_{1-6}アルキル及び該４～７員ヘテロシクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、該C_{1-6}アルキル、該C_{1-6}ハロアルキル、該C_{3-7}シクロアルキル、該４～７員ヘテロシクロアルキル、及び該C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}は、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、

各R^{4C}は、独立して、D、CN、OH及びC_{1-3}アルキルから選択され、

R^{Z}は、$NR^{5}R^{5Z}$またはR^{5}であり、

R^{5Z}は、Hまたはメチルであり、

R^{5}は、C_{1-6}アルキル、C_{3-7}シクロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されており、

各R^{5A}は、独立して、CH_3及びNH_2から選択され、

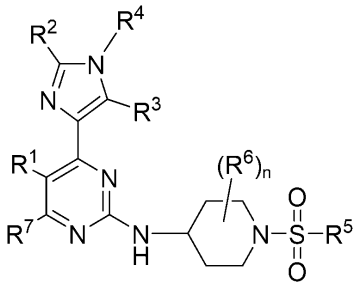
各R^{6}は、H、ハロ、またはC_{1-3}ハロアルキルから選択され、

R^{7}は、Hである。

【００８８】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩ）の化合物、

【化３】



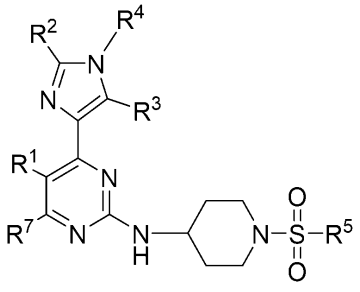
（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩である。

【００８９】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）の化合物、

【化４】



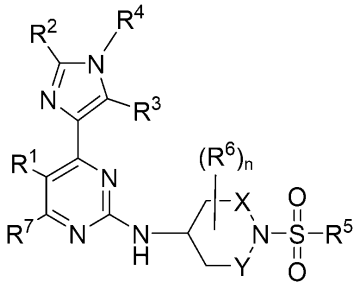
（ＩＩａ）

またはその薬学的に許容される塩である。

【００９０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩＩ）の化合物、

【化５】



（ＩＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩のものであり、

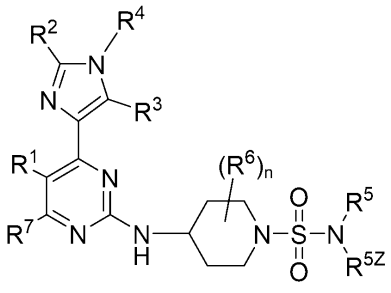
Ｘは、結合、CH_2、またはCH_2CH_2であり、

Ｙは、結合またはCH_2である。

【００９１】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＶ）の化合物、

【化６】

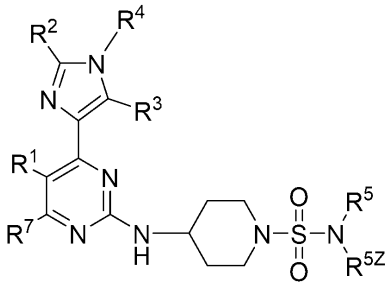

（ＩＶ）

またはその薬学的に許容される塩である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＶａ）の化合物、

【化７】

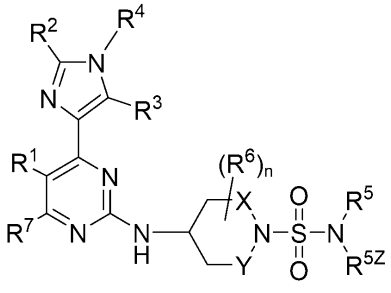

（ＩＶａ）

またはその薬学的に許容される塩である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（Ｖ）の化合物、

【化８】


（Ｖ）

またはその薬学的に許容される塩のものであり、

Ｘは、結合、CH_2、またはCH_2CH_2であり、

Ｙは、結合またはCH_2である。

【００９４】

式（Ｉ）、（ＩＩ）、（ＩＩａ）、（ＩＩＩ）、（ＩＶ）、（ＩＶａ）及び（Ｖ）は、前述の実施形態のいずれか、より好ましくは、実施形態Ａもしくは実施形態Ｂ、または最も好ましくは、実施形態Ｃもしくは実施形態Ｄと組み合わせることができる。

【００９５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「フェニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、もしくは「ヘテロアリール」置換基または「－Ｃ$_{1-4}$アルキル－」及び「アルキレン」連結基の炭素原子と結合した１、２、３、４、５、６、７、または８個の水素原子は、重水素原子によって任意に置き換えられる。

【００９６】

明確性のため、別々の実施形態の文脈において記載されている本発明のある特定の特徴は、単一の実施形態において組み合わせて提供され得ることもさらに理解される。逆に、簡潔性のために単一の実施形態の文脈において記載されている本発明の様々な特徴は、別々にまたは任意の好適な部分的組み合わせで提供することもできる。

【００９７】

本明細書の様々な場所では、二価の連結置換基が記載されている。別段示されない限り、各二価連結置換基は、前方及び後方形態の連結置換基の両方を含むことが特に意図される。例えば、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ’）$_n$－は、－ＮＲ（ＣＲ’Ｒ’）$_n$－及び－（ＣＲ’Ｒ’）$_n$ＮＲ－の両方を含む。構造が明らかに連結基を必要とする場合、その基に列挙されているマーカッシュ変数は連結基であると理解される。

【００９８】

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

【００９９】

本明細書で使用される場合、「任意に置換されている」という語句は、非置換または置換を意味する。置換基は独立して選択され、置換は化学的にアクセス可能な任意の位置にあってよい。本明細書で使用される場合、「置換された」という用語は、水素原子が除去され、置換基によって置き換えられることを意味する。単一の二価置換基、例えば、オキソは、２つの水素原子を置き換えることができる。所与の原子での置換は、原子価によって制限されることと、指定された原子の通常の原子価は超過されないことと、置換により安定した化合物がもたらされることとを理解されたい。

【０１００】

本明細書で使用される場合、「独立して、～から選択される」という用語は、変数または置換基の各出現が、適用可能なリストから各出現で独立して選択されることを意味する。

【０１０１】

本明細書で使用される場合、「各『変数』は独立して、～から選択される」という語句は、「各出現時に、『変数』は、～から選択される」と実質的に同じことを意味する。

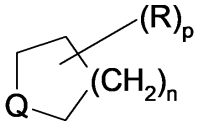
【０１０２】

化合物の任意の構成要素または式において変数（例えば、Ｒ^{G}）が２回以上出現する場合、各出現におけるその定義は、他のすべての出現におけるその定義と独立している。したがって、例えば、基が１、２、３、または４個のＲ^{G}で置換されることが示される場合、該基は、最大４個のＲ^{G}基で任意に置換され得、各出現におけるＲ^{G}は、Ｒ^{G}の定義から独立して選択される。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、任意に複数の置換基が、

【化９】



の形態で指定される場合、置換基Ｒは、環上でｐ回出現することができ、Ｒは各出現で異なる部分であり得ることを理解されたい。各Ｒ基は、（ＣＨ$_2$）$_n$のうちの１つまたは両方の水素原子を含む、環原子に結合した任意の水素原子を置換し得ることを理解されたい。さらに、上記の例では、ＱがＣＨ$_2$、ＮＨなどであると言われる場合などに、変数Ｑが水素を含むように定義される場合、上記の例のＲなどの任意の浮遊置換基は、Ｑ変数の水素、及び環の任意の他の非変数構成成分中の水素を置き換えることができる。

【０１０４】

定義を通じて、「Ｃ$_{n-m}$」という用語は、端点を含む範囲を示し、ｎ及びｍは、整数であり、炭素の数を示す。例としては、Ｃ$_{1-3}$、Ｃ$_{1-4}$、Ｃ$_{1-6}$などが挙げられる。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「Ｃ$_{n-m}$アルキル」という用語は、ｎ～ｍ個の炭素を有する、直鎖または分岐であり得る飽和炭化水素基を指す。アルキル部位の例には、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル（ｎ－Ｐｒ）、イソプロピル（ｉ－Ｐｒ）、ｎ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチルなどの化学基；２－メチル－１－ブチル、ｎ－ペンチル、３－ペンチル、ｎ－ヘキシル、１，２，２－トリメチルプロピルなどの高級同族体などが挙げられるがこれらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個の炭素原子、１～４個の炭素原子、１～３個の炭素原子、または１～２個の炭素原子を含む。

【０１０６】

本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{n-m}$アルケニル」は、１個以上の二重炭素－炭素結合を有し、かつｎ～ｍ個の炭素を有するアルキル基を指す。例となるアルケニル基には、エテニル、ｎ－プロペニル、イソプロペニル、ｎ－ブテニル、ｓｅｃ－ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルケニル部位は、２～６個、２～４個、または２～３個の炭素原子を含む。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{n-m}$アルキニル」は、１個以上の三重炭素－炭素結合を有し、かつｎ～ｍ個の炭素を有するアルキル基を指す。アルキニル基の例には、エチニル、プロピン－１－イル、プロピン－２－イルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキニル部分は、２～６、２～４、または２～３個の炭素原子を含む。本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる用語「Ｃ$_{n-m}$アルコキシ」は、アルキル基がｎ～ｍ個の炭素を有する、式－Ｏ－アルキルの基を指す。例となるアルコキシ基には、メトキシ、エトキシ、プロポキシ（例えば、ｎ－プロポキシ及びイソプロポキシ）、ブトキシ（例えば、ｎ－ブトキシ及びｔｅｒｔ－ブトキシ）などが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０１０８】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、式－ＮＨ$_2$の基を指す。

【０１０９】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」という用語は、単環式または多環式（例えば、２つの縮合環を有する）であり得る、芳香族炭化水素基を指す。「Ｃ$_{n\sim m}$アリール」という用語は、ｎ～ｍ個の環状炭素原子を有するアリール基を指す。アリール基には、例えば、フェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナントレニル、インダニル、インデニルなどが含まれる。いくつかの実施形態では、アリール基は、６～１４または６～１０個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アリール基は、フェニルまたはナフチルである。いくつかの実施形態では、アリールは、フェニルである。

【０１１０】

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

【０１１１】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}ハロアルコキシ」は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する式－Ｏ－ハロアルキルの基を指す。例となるハロアルコキシ基には、OCF_3及び$OCHF_2$が含まれる。いくつかの実施形態では、ハロアルコキシ基は、フッ素化のみである。いくつかの実施形態では、アルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１１２】
本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語との組み合わせで用いられる「C_{n-m}ハロアルキル」という用語は、１個のハロゲン原子～同一でも異なってもよい２ｓ＋１個のハロゲン原子を有するアルキル基を指し（「ｓ」は、アルキル基中の炭素原子の数である）、このアルキル基はｎ～ｍ個の炭素を有する。いくつかの実施形態では、ハロアルキル基は、フッ素化のみされている。いくつかの実施形態では、ハロアルキルのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。例示的なハロアルキル基は、CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2F、CCl_3、$CHCl_2$、C_2Cl_5などを含む。
【０１１３】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}フルオロアルキル」という用語は、１個のフルオロ原子～２ｓ＋１個のフルオロ原子を有するアルキル基を指し、「ｓ」は、アルキル基中の炭素原子の数であり、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、フルオロアルキルのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。例となるフルオロアルキル基には、CF_3、C_2F_5、CHF_2、CH_2Fなど挙げられる。
【０１１４】
本明細書で使用されるとき、「チオ」という用語は、式－ＳＨの基を指す。
【０１１５】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}アルキルアミノ」という用語は、式－ＮＨ（アルキル）の基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキルアミノのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１１６】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}アルコキシカルボニル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキルの基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルコキシカルボニルのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１１７】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}アルキルカルボニル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）－アルキルの基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキルカルボニルのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１１８】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}アルキルカルボニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（Ｏ）－アルキルの基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキルカルボニルアミノのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１１９】
本明細書で使用される場合、「C_{n-m}アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（Ｏ）Ｏ（C_{n-m}アルキル）の基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルコキシカルボニルアミノのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１２０】

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

【０１２１】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニル」という用語は、式－Ｓ（Ｏ）$_2$$NH_2$の基を指す。

【０１２２】

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

【０１２３】

本明細書で使用される場合、用語「ジ（C_{n-m}アルキル）アミノスルホニル」という用語は、式－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$の基を指し、各アルキル基は独立して、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノスルホニルの各アルキル基は、独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０１２４】

本明細書で使用される場合、「アミノスルホニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$$NH_2$の基を指す。

【０１２５】

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

【０１２６】

本明細書で使用される場合、「ジ（C_{n-m}アルキル）アミノスルホニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＳ（Ｏ）$_2$Ｎ（アルキル）$_2$の基を指し、各アルキル基は独立して、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノスルホニルアミノの各アルキル基は、独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０１２７】

本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「アミノカルボニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（Ｏ）NH_2の基を指す。

【０１２８】

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

【０１２９】

本明細書で使用される場合、「ジ（C_{n-m}アルキル）アミノカルボニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$の基を指し、各アルキル基は独立して、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノカルボニルアミノの各アルキル基は、独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０１３０】

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

【０１３１】

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

【０１３２】

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

【０１３３】

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

【０１３４】

本明細書で使用される場合、「シアノ－C_{n-m}アルキル」という用語は、式－（C_{n-m}アルキレン）－ＣＮの基を指し、アルキレン基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。本明細書で使用される場合、「シアノ－C_{1-6}アルキル」という用語は、式－（C_{1-6}アルキレン）－ＣＮの基を指す。本明細書で使用される場合、「シアノ－C_{1-3}アルキル」という用語は、式－（C_{1-3}アルキレン）－ＣＮの基を指す。

【０１３５】

本明細書で使用される場合、「ＨＯ－C_{n-m}アルキル」という用語は、式－（C_{n-m}アルキレン）－ＯＨの基を指し、アルキレン基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。本明細書で使用される場合、「ＨＯ－C_{1-3}アルキル」という用語は、式－（C_{1-3}アルキレン）－ＯＨの基を指す。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、「C_{n-m}アルコキシ－C_{o-p}アルキル」という用語は、式－（C_{n-m}アルキレン）－Ｏ（C_{o-p}アルキル）の基を指し、アルキレン基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有し、アルキル基は、ｏ～ｐ個の炭素原子を有する。本明細書で使用される場合、「C_{1-6}アルコキシ－C_{1-6}アルキル」という用語は、式－（C_{1-6}アルキレン）－Ｏ（C_{1-6}アルキル）の基を指す。本明細書で使用される場合、「C_{1-3}アルコキシ－C_{1-3}アルキル」という用語は、式－（C_{1-3}アルキレン）－Ｏ（C_{1-3}アルキル）の基を指す。

【０１３７】

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

【０１３８】

本明細書で使用される場合、「ジ（C_{n-m}－アルキル）アミノ」という用語は、式－Ｎ（アルキル）$_2$の基を指し、２つのアルキル基は各々独立して、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノの各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０１３９】

本明細書で使用される場合、「ジ（C_{n-m}－アルキル）カルバミル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）Ｎ（アルキル）$_2$の基を指し、２つのアルキル基は各々独立して、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジアルキルカルバミルの各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。

【０１４０】

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

【０１４１】
本明細書で使用される場合、「アミノカルボニルオキシ」は、式－ＯＣ（Ｏ）－ＮＨ$_2$の基である。
【０１４２】
本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{n-m}$アルキルアミノカルボニルオキシ」という用語は、式－ＯＣ（Ｏ）－ＮＨ－アルキルの基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、アルキルアミノカルボニルオキシのアルキル基は、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１４３】
本明細書で使用される場合、「ジ（Ｃ$_{n-m}$アルキル）アミノカルボニルオキシ」という用語は、式－ＯＣ（Ｏ）－Ｎ（アルキル）$_2$の基を指し、各アルキル基は独立して、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。いくつかの実施形態では、ジアルキルアミノカルボニルオキシの各アルキル基は独立して、１～６個、１～４個、または１～３個の炭素原子を有する。
【０１４４】
本明細書で使用される場合、「Ｃ$_{n-m}$アルコキシカルボニルアミノ」という用語は、式－ＮＨＣ（Ｏ）－Ｏ－アルキルの基を指し、アルキル基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。
【０１４５】
本明細書で使用される場合、「カルバミル」という用語は、式－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$の基を指す。
【０１４６】
本明細書で使用される場合、単独でまたは他の用語と組み合わせて用いられる「カルボニル」という用語は、－Ｃ（Ｏ）－基を指す。
【０１４７】
本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、環化アルキル及びアルケニル基を含む非芳香族環式炭化水素を指す。シクロアルキル基には、単環式または多環式（例えば、２、３、または４個の縮合環を有する）基、スピロ環、及び架橋環（例えば、架橋ビシクロアルキル基）が含まれ得る。シクロアルキル基の環形成炭素原子は、オキソまたはスルフィド（例えば、Ｃ（Ｏ）またはＣ（Ｓ））によって任意に置換されていてもよい。シクロアルキルの定義には、シクロアルキル環、例えば、シクロペンタン、シクロヘキサンなどのベンゾまたはチエニル誘導体に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）１つ以上の芳香環を有する部分もまた含まれる。縮合芳香環を含むシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。シクロアルキル基は、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、または１４個の環形成炭素（すなわち、Ｃ$_{3-14}$）を有することができる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、Ｃ$_{3～14}$シクロアルキルであり、該Ｃ$_{3～14}$シクロアルキルの１、２、３、または４個の環形成炭素原子は、１つ以上のオキソまたはスルフィドによって任意に置換され得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、Ｃ$_{3-10}$単環式または二環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、Ｃ$_{3-7}$単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、Ｃ$_{4-7}$単環式シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、Ｃ$_{4-14}$スピロ環または架橋シクロアルキル（例えば、架橋ビシクロアルキル基）である。シクロアルキル基の例には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプタトリエニル、ノルボルニル、ノルピニル、ノルカルニル、キュバン、アダマンタン、ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ビシクロ［２．２．２］オクタニル、スピロ［３．３］ヘプタニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、またはシクロヘキシルである。
【０１４８】
本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから選択され

る少なくとも１つのヘテロ原子環員を有する、単環式または多環式（例えば、２、３、または４個の縮合環を有する）芳香族複素環を指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール環は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子環員を有する。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール部位における任意の環形成Ｎは、Ｎ－オキシドであり得る。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子環員を有する、５～１４員の単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２、３、または４個のヘテロ原子環員を有する、５～１０員の単環式または二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１または２個のヘテロ原子環員を有する、５～６員単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１または２個のヘテロ原子環員を有する、５～６員単環式ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、３～１４個、３～１０個、４～１４個、４～１０個、３～７個、または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、５～１４個、５～１０個、または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、１～４個の環形成ヘテロ原子、１～３個の環形成ヘテロ原子、１～２個の環形成ヘテロ原子、または１個の環形成ヘテロ原子を有する。ヘテロアリール基が２個以上のヘテロ原子環員を含む場合、ヘテロ原子は同じであり得るか、または異なり得る。例となるヘテロアリール基には、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、アゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、トリアゾリル（例えば、１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリル、１，３，４－トリアゾリル）、テトラゾリル、チアジアゾリル（例えば、１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリル、１，３，４－チアジアゾリル）、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズイソオキサゾリル、イミダゾ［１，２－ｂ］チアゾリル、プリニル、トリアジニル、チエノ［３，２－ｂ］ピリジニル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、１，５－ナフチリジニル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジニル、オキサジアゾリル（例えば、１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリル、１，３，４－オキサジアゾリル）、１，２－ジヒドロ－１，２－アゾボリニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、独立して、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、フリル、チエニル、ピリミジニル、ピリジル、ピラジニル、ピリダジニル、キノキサリニル、及びキノリニルから選択される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、独立して、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリミジニル、ピリジル、キノキサリニル、及びキノリニルから選択される。

【０１４９】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル」は、少なくとも１つの非芳香族環（飽和または部分不飽和環）を有する単環式または多環式複素環を指し、ヘテロシクロアルキルの環形成炭素原子のうちの１つ以上は、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから選択されるヘテロ原子によって置き換えられており、ヘテロシクロアルキル基の環形成炭素原子及びヘテロ原子は、１つ以上のオキソまたはスルフィド（例えば、Ｃ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）、Ｃ（Ｓ）、またはＳ（Ｏ）$_2$など）によって任意に置換され得る。ヘテロシクロアルキル基には、単環及び多環（例えば、２つの縮合環を有する）系が含まれる。ヘテロシクロアルキルには、単環式及び多環式４～１４員、４～１２員、３～１０員、４～１０員、３～７員、４～７員、及び５～６員ヘテロシクロアルキル基が含まれる。ヘテロシクロアルキル基にはまた、スピロ環及び架橋環（例えば、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択されるヘテロ原子によって置き換えられた環形成炭素原子のうちの１つ以上を有する５～１４員架橋ヘテロシクロアルキル環）が含まれ得る。ヘテロシクロアルキル基は、環形成炭素原子ま

たは環形成ヘテロ原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、０～３個の二重結合を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、０～２個の二重結合を含む。

【０１５０】

ヘテロシクロアルキルの定義には、非芳香族複素環式環、例えば、ピペリジン、モルホリン、アゼピンなどのベンゾまたはチエニル誘導体に縮合した（すなわち、それと共通の結合を有する）１つ以上の芳香環を有する部分もまた含まれる。縮合芳香環を含むヘテロシクロアルキル基は、縮合芳香環の環形成原子を含む任意の環形成原子を介して結合することができる。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、３～１４個の環形成原子、４～１４個の環形成原子、３～１０個の環形成原子、４～１０個の環形成原子、３～７個の環形成原子、４～７個の環形成原子、４～６個の環形成原子、または５～６個の環形成原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキル基は、１～４個のヘテロ原子、１～３個のヘテロ原子、１～２個のヘテロ原子、または１個のヘテロ原子を有する。

【０１５１】

いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２、３、または４個の環形成ヘテロ原子を有する４～１４員の単環式、二環式、または三環式ヘテロシクロアルキルであり、１、２、３、または４個の環形成炭素またはヘテロ原子は、１個以上のオキソまたはスルフィドによって任意に置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１、２、３、または４個の環形成ヘテロ原子を有する４～１０員の単環式、二環式、または三環式ヘテロシクロアルキルであり、１、２、３、または４個の環形成炭素またはヘテロ原子は、１個以上のオキソまたはスルフィドによって任意に置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、及びＳから独立して選択される１または２個の環形成ヘテロ原子を有する４～７員単環式ヘテロシクロアルキルであり、１、２、または３個の環形成炭素またはヘテロ原子は、１個以上のオキソまたはスルフィドによって任意に置換され得る。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、Ｎ、Ｏ、Ｓ、及びＢから独立して選択される１または２個のヘテロ原子を有し、かつ１つ以上の酸化環員を有する単環式４～６員ヘテロシクロアルキルである。

【０１５２】

例となるヘテロシクロアルキル基には、ピロリジン－２－オン、１，３－イソオキサゾリジン－２－オン、ピラニル、テトラヒドロピラン、オキセタニル、アゼチジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、ピペリジニル、ピロリジニル、イソオキサゾリジニル、イソチアゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、チアゾリジニル、イミダゾリジニル、アゼパニル、オキソ－アゼチジニル、オキソ－イミダゾリジニル、オキソピロリジニル、オキソ－オキサゾリジニル、ベンズアザペン、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、ジアザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、オキサビシクロ［２．１．１］ヘキサニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、ジアザビシクロ［３．２．１］オクタニル、オキサビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザアダマンタニル、ジアザアダマンタニル、オキサ－アダマンタニル、アザスピロ［３．３］ヘプタニル、ジアザスピロ［３．３］ヘプタニル、オキサ－アザスピロ［３．３］ヘプタニル、アザスピロ［３．４］オクタニル、ジアザスピロ［３．４］オクタニル、オキサ－アザスピロ［３．４］オクタニル、アザスピロ［２．５］オクタニル、ジアザスピロ［２．５］オクタニル、アザスピロ［４．４］ノナニル、ジアザスピロ［４．４］ノナニル、オキサ－アザスピロ［４．４］ノナニル、アザスピロ［４．５］デカニル、ジアザスピロ［４．５］デカニル、ジアザスピロ［４．４］ノナニル、オキサ－ジアザスピロ［４．４］ノナニルなどが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヘテロシ

クロアルキルは、独立して、アゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリノ、ピペラジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、イミダゾリジニル、イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、オキソ－アゼチジニル、オキソ－イミダゾリジニル、オキソピロリジニル、オキソ－オキサゾリジニル、オキソピペリジニル、アザビシクロ［２．２．２］オクタニル、アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、アザスピロ［３．３］ヘプタニル、ジアザスピロ［３．４］ノナニル、ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジニル、オキサアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、オキサアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、オキサアザビシクロ［３．２．１］オクタニル、及びオキサアザビシクロ［２．２．２］オクタニルから選択される。

【０１５３】

本明細書で使用される場合、「Ｃｏ－ｐシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、式シクロアルキル－アルキレン－の基を指し、シクロアルキルは、ｏ～ｐ個の炭素原子を有し、アルキレン連結基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。

【０１５４】

本明細書で使用される場合、「Ｃｏ－ｐアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、式アリール－アルキレン－の基を指し、アリールは、ｏ～ｐ個の炭素環員を有し、アルキレン連結基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。

【０１５５】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、式ヘテロアリール－アルキレン－の基を指し、アルキレン連結基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。

【０１５６】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、式ヘテロシクロアルキル－アルキレン－の基を指し、アルキレン連結基は、ｎ～ｍ個の炭素原子を有する。

【０１５７】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」という用語は、二価の直鎖または分岐アルキル連結基を指す。「アルキレン基」の例には、メチレン、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジイル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイルなどが挙げられる。

【０１５８】

本明細書で使用される場合、「アルケニレン」という用語は、二価の直鎖または分岐アルケニル連結基を指す。「アルケニレン基」の例には、エテン－１，１－ジイル、エテン－１，２－ジイル、プロペン－１，３－ジイル、２－ブテン－１，４－ジイル、３－ペンテン－１，５－ジイル、３－ヘキセン－１，６－ジイル、３－ヘキセン－１，５－ジイルなどが挙げられる。

【０１５９】

本明細書で使用される場合、「アルキニレン」という用語は、二価の直鎖または分岐アルキニル連結基を指す。「アルキニレン基」の例には、プロピン－１，３－ジイル、２－ブチン－１，４－ジイル、３－ペンチン－１，５－ジイル、３－ヘキシン－１，６－ジイル、３－ヘキシン－１，５－ジイルなどが挙げられる。

【０１６０】

本明細書で使用される場合、「アルキル連結基」は、直鎖または分岐アルキル連結基（「アルキレン基」）である。例えば、「Ｃｏ－ｐシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」、「Ｃｏ－ｐアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」、「フェニル－Ｃｎ－ｍアルキル－」、「ヘテロアリール－Ｃｎ－ｍアルキル－」、及び「ヘテロシクロアルキル－Ｃｎ－ｍアルキル－」は、アルキル連結基を含む。「アルキル連結基」または「アルキレン基」の例には、メチレン、エタン－１，１－ジイル、エタン－１，２－ジイル、プロパン－１，３－ジリル、プロパン－１，２－ジイル、プロパン－１，１－ジイルなどが含まれる。

【０１６１】

本明細書で使用される場合、「オキソ」という用語は、二価置換基としての酸素原子（

すなわち、＝Ｏ）を指し、炭素と結合している場合はカルボニル基（例えば、Ｃ＝ＯまたはＣ（Ｏ））を形成するか、または窒素もしくは硫黄ヘテロ原子と結合して、ニトロソ、スルフィニル、またはスルホニル基を形成する。

【０１６２】

本明細書で使用される場合、「独立して、～から選択される」という用語は、変数または置換基の各出現が、適用可能なリストから各出現で独立して選択されることを意味する。

【０１６３】

ある特定の箇所において、定義または実施形態は、特定の環（例えば、アゼチジン環、ピリジン環など）を指す。別段示されない限り、これらの環は、原子の原子価を超えないことを条件として、任意の環員と結合することができる。例えば、アゼチジン環は、環の任意の位置で結合され得る一方で、ピリジン－３－イル環は、３位で結合される。

【０１６４】

本明細書に記載される化合物は、非対称であり得る（例えば、１つ以上の立体中心を有する）。別段示されない限り、エナンチオマー及びジアステレオマーなどのすべての立体異性体が意図されている。非対称的に置換された炭素原子を含む本開示の化合物は、光学活性またはラセミ形態で単離され得る。光学的に不活性な出発物質から光学的に活性な形態を調製する仕方に関する方法は、ラセミ混合物の分割または立体選択的合成などによって当該技術分野で知られている。オレフィン、Ｃ＝Ｎ二重結合などの多くの幾何異性体もまた、本明細書に記載の化合物に存在し得、すべてのそのような安定な異性体が本発明で企図される。本開示の化合物のシス及びトランス幾何異性体が記載され、これらは異性体の混合物として、または分離された異性形態として単離されてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、（Ｒ）配置を有する。いくつかの実施形態では、化合物は、（Ｓ）配置を有する。本明細書で提供される式（例えば、式（Ｉ）、（ＩＩ）など）は、化合物の立体異性体を含む。

【０１６５】

化合物のラセミ混合物の分割は、当該技術分野で既知の多数の方法のいずれかによって実行され得る。例となる方法には、光学的に活性な塩形成有機酸であるキラル分割酸を使用した分画再結晶化が挙げられる。分別再結晶法のための好適な分割剤は、例えば、酒石酸、ジアセチル酒石酸、ジベンゾイル酒石酸、マンデル酸、リンゴ酸、乳酸のＤ体及びＬ体などの光学活性な酸、またはβ－カンファースルホン酸などの種々の光学活性なカンファースルホン酸である。分画結晶化方法に好適な他の分割剤は、α－メチルベンジルアミンの立体異性体的に純粋な形態（例えば、Ｓ及びＲ形態、またはジアステレオマー的に純粋な形態）、２－フェニルグリシノール、ノレフェドリン、エフェドリン、Ｎ－メチルエフェドリン、シクロヘキシルエチルアミン、１，２－ジアミノシクロヘキサンなどを含む。

【０１６６】

ラセミ混合物の分割は、光学的に活性な分割剤（例えば、ジニトロベンゾイルフェニルグリシン）で充填されたカラム上での溶出によっても実行され得る。好適な溶出溶媒組成は、当業者により決定され得る。

【０１６７】

本明細書で提供される化合物はまた、互変異性形態を含む。互変異性形態は、単結合と、隣接する二重結合との交換と、それに付随するプロトンの移動からもたらされる。互変異性形態には、同一の実験式及び全電荷を有する異性体的プロトン化状態であるプロトトロピー互変異性体が含まれる。プロトトロピー互変異性体の例には、ケトン－エノール対、アミド－イミジン酸対、ラクタム－ラクチム対、エナミン－イミン対、及びプロトンが複素環系の２つ以上の位置を占有し得る環状形態、例えば、１Ｈ－及び３Ｈ－イミダゾール、１Ｈ－、２Ｈ－及び４Ｈ－１，２，４－トリアゾール、１Ｈ－及び２Ｈ－イソインドール、２－ヒドロキシピリジン及び２－ピリドン、ならびに１Ｈ－及び２Ｈ－ピラゾールが挙げられる。互変異性形態は、平衡であり得るか、または適切な置換によって１つの形態に立体的に固定され得る。

【０１６８】

すべての化合物、及びそれらの薬学的に許容される塩は、水及び溶媒（例えば、水和物及び溶媒和物）のような他の物質と一緒に見出され得るか、または単離され得る。

【０１６９】

いくつかの実施形態では、化合物の調製は、例えば、所望の反応の触媒作用または酸付加塩などの塩形態の形成に影響を及ぼすために、酸または塩基の添加を含み得る。

【０１７０】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供される化合物、またはその塩は、実質的に単離されている。「実質的に単離されている」は、化合物が形成または検出された環境から少なくとも部分的または実質的に分離されていることを意味する。部分的な分離は、例えば、本明細書で提供される化合物が濃縮された組成物を含み得る。実質的な分離は、少なくとも約５０重量％、少なくとも約６０重量％、少なくとも約７０重量％、少なくとも約８０重量％、少なくとも約９０重量％、少なくとも約９５重量％、少なくとも約９７重量％、または少なくとも約９９重量％の本明細書で提供される化合物、またはその塩を含む組成物を含み得る。化合物及びそれらの塩を単離するための方法は、当該技術分野において慣用である。

【０１７１】

「化合物」という用語は、本明細書で使用される場合、示された構造のすべての立体異性体、幾何異性体、互変異性体、及び同位体を含むことを意味する。１つの特定の互変異性形態として名称または構造によって特定される本明細書の化合物は、別段示されない限り、他の互変異性形態を含むことが意図されている。

【０１７２】

本明細書において、語句「薬学的に許容可能な」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激性、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴わずに、合理的な利益／リスク比に見合った、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適なそれらの化合物、物質、組成物、及び／または剤形を指すために用いられる。

【０１７３】

本出願はまた、本明細書に記載される化合物の薬学的に許容される塩も含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」は、既存の酸または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている、開示の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機または有機酸から形成された親化合物の従来の非毒性塩が含まれる。本開示の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって塩基性または酸性部位を含む親化合物から合成され得る。一般に、かかる塩は、水中もしくは有機溶媒中、またはそれら２つの混合物中で（一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソ－プロパノール、またはブタノール）、またはアセトニトリル（ＡＣＮ）のような非水性媒体が好ましい）、これらの化合物の遊離酸または塩基形態を、化学量論的量の適切な塩基または酸と反応させることによって調製することができる。好適な塩のリストは、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１７ｔｈ ｅｄ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．，１９８５，ｐ．１４１８ ａｎｄ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，６６，２（１９７７）に見出され、これらの各々は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０１７４】

合成

当業者には理解されるように、本明細書で提供される化合物は、その塩及び立体異性体を含めて、既知の有機合成技法を用いて調製することができ、以下のスキームで提供されるものなど多数の可能な合成経路のうちのいずれかに従って合成することができる。

【０１７５】

本明細書に記載の化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選

択され得る好適な溶媒中で実行され得る。好適な溶媒は、反応が実行される温度、例えば、溶媒の凍結温度から溶媒の沸騰温度までの範囲であり得る温度で、出発材料（反応物）、中間体または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、１つの溶媒または２つ以上の溶媒の混合物中で実施され得る。特定の反応ステップに依存して、特定の反応ステップに好適な溶媒が当業者によって選択され得る。

【０１７６】

本明細書で使用される場合、「周囲温度」または「室温」または「ｒ．ｔ．」という表現は、当該技術分野で理解され、概して、温度、例えば、反応が実行される部屋の温度とほぼ同じである反応温度、例えば、約２０℃～約３０℃の温度を指す。

【０１７７】

本発明の化合物の調製は、様々な化学基の保護及び脱保護を含み得る。保護及び脱保護の必要性、ならびに適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。保護基の化学は、例えば、Ｋｏｃｉｅｎｓｋｉ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ，（Ｔｈｉｅｍｅ，２００７）、Ｒｏｂｅｒｔｓｏｎ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，（Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ，２０００）、Ｓｍｉｔｈ ｅｔ ａｌ．，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，６ｔｈ Ｅｄ．（Ｗｉｌｅｙ，２００７）、Ｐｅｔｕｒｓｓｉｏｎ ｅｔ ａｌ．，”Ｐｒｏｔｅｃｔｉｎｇ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｃａｒｂｏｈｙｄｒａｔｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｅｄｕｃ．，１９９７，７４（１１），１２９７、及びＷｕｔｓ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，４ｔｈ Ｅｄ．，（Ｗｉｌｅｙ，２００６）に記載されている。

【０１７８】

反応は、当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従って監視され得る。例えば、生成物形成は、核磁気共鳴分光法（例えば、^{1}Ｈまたは^{13}Ｃ）、赤外分光法、分光光度測定（例えば、ＵＶ－可視）、質量分析法などの分光学的手段によって、または高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）、液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣＭＳ）もしくは薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）のようなクロマトグラフィー方法によって監視され得る。化合物は、高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）及び順相シリカクロマトグラフィーを含む、様々な方法によって、当業者によって精製され得る。

【０１７９】

以下のスキームは、本発明の化合物を調製することに関連する一般的なガイダンスを提供する。当業者は、スキームに示される調製物が、本発明の様々な化合物を調製するために、有機化学の一般的な知識を使用して修正または最適化され得ることを理解するであろう。

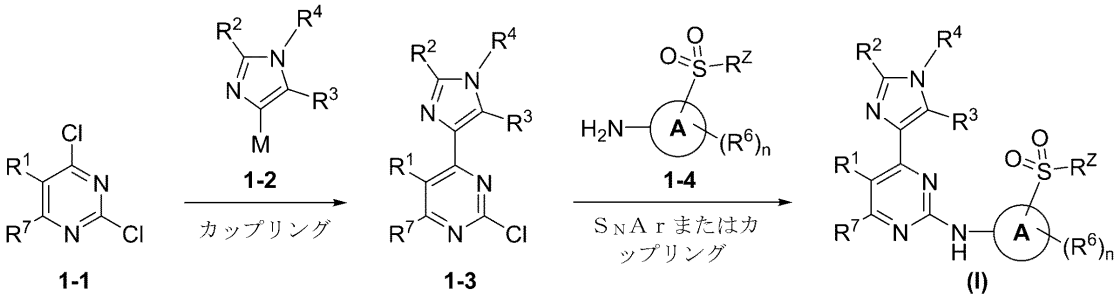
【０１８０】

式（Ｉ）の化合物は、スキーム１に例示される一般的な合成手順によって調製され得る。スキーム１では、式１－１の置換された２，４－ジクロロピリミジンは、好適な溶媒（例えば、CH_3CN／H_2O、１，４－ジオキサン／H_2O、ＤＭＦ）中で、好適なスズキクロスカップリングまたはスティールクロスカップリング（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2Cl_2$、またはＰｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$のようなパラジウム触媒及び炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下）によって、式１－２の適切に置換された化合物（Ｍ＝例えば、適切に官能化されたホウ素種、すなわち、ボロン酸ピナコールエステル、または適切に官能化されたスズ種、すなわち、トリブチルスタンナン）と反応し、式１－３の化合物を提供する。次いで、式１－３の適切に置換された化合物は、いくつかの方法によって、例えば、好適な塩基（例えば、トリエチルアミン、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、またはCs_2CO_3）もしくは酸添加剤（例えば、$ZnCl_2$などのルイス酸、またはｐ－トルエンスルホン酸などのブレンステッド酸）の有無に関わらず、好適な溶媒（例えば、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、１，４－ジオキサン）中の適切なアミン求核試薬での求核芳香族置換によって、または好適な溶媒（例、１，４－ジオキサン）中のＢｕｃｈｗａｌｄ

－Ｈａｒｔｗｉｇアミノ化（例えば、ＲｕＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３などのパラジウムプレ触媒及び$Ｃｓ_{2}ＣＯ_{3}$などの塩基の存在下）を含む好適なＣ－Ｎクロスカップリングによって、式（Ｉ）の化合物に変換され得る。

【化１０】

スキーム１

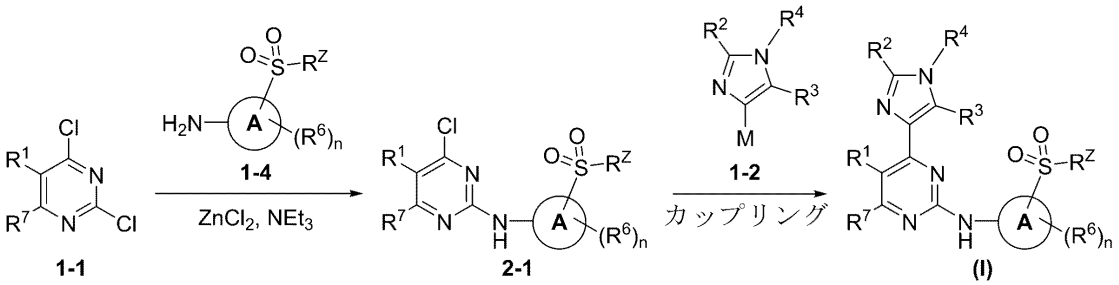


【０１８１】

スキーム２に示されるように、反応の配列は、$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$、及び$Ｒ^{4}$位での置換の後の段階での探索のために修飾され得る。スキーム２では、式２－１の化合物は、好適な溶媒（例えば、ｔｅｒｔ－ブタノール及び１，２－ジクロロエタンの混合物）中の塩化亜鉛（ＩＩ）及びトリエチルアミンの存在下で、式１－１の適切に置換された化合物と式１－４のアミンとの反応を介してアクセスされる。式２－１の適切に置換された化合物と式１－２の化合物（Ｍ＝例えば、適切に官能化されたホウ素種、すなわちボロン酸ピナコールエステルまたは適切に官能化されたスズ種、すなわち、トリブチルスタンナン）とのスズキクロスカップリング（例えば、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）$Ｃｌ_{2}$または$Ｐｄ（ＰＰｈ_{3}）_{2}Ｃｌ_{2}$などのパラジウム触媒及び炭酸ナトリウムなどの塩基の存在下）またはスティールクロスカップリング（例えば、$Ｐｄ（ＰＰｈ_{3}）_{4}$などのパラジウム触媒の存在下）は、式（Ｉ）の化合物を提供する。

【化１１】

スキーム２



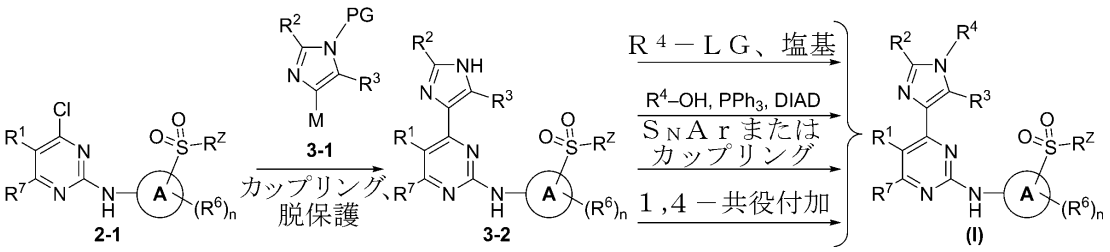
【０１８２】

$Ｒ^{4}$位に様々な置換を有する式（Ｉ）の化合物は、スキーム３に例示されるプロセスを使用して調製され得る。スキーム３では、ＰＧが保護基（例えば、Ｂｏｃ、ＳＥＭ、またはＴｒ）を表す、式２－１の４－クロロピリミジンと式３－１の適切に置換されたイミダゾール（Ｍ＝例えば、適切に官能化されたホウ素種、すなわち、ボロン酸ピナコールエステルまたは適切に官能化されたスズ種、すなわち、トリブチルスタンナン）とのスズキクロスカップリングまたはスティールクロスカップリングと、それに続く保護基の除去により、式３－２の化合物が提供される。特定の条件下では、保護基は、スズキカップリングまたはスティールカップリング中に除去され、式３－２の１Ｈ－イミダゾールを直接得ることができる。あるいは、様々な保護基の脱保護は、標準的な条件下で達成することがで

きる。次いで、式３－２の化合物は、様々な方法によって、式（Ｉ）の化合物に変換することができる。式３－２の適切に置換された化合物中のイミダゾール窒素の官能化は、好適な溶媒（例えば、ＤＭＦ、ＴＨＦ）中の塩基性条件下で、ＬＧが脱離基（例えば、ハロゲン化物、メシラート、またはトリフラート）を表す、R^4－ＬＧとの反応を介して達成され得る。次いで、ミツノブ条件下で、式３－２の適切に置換された化合物と式R^4－ＯＨのアルコールとの反応により、式（Ｉ）の化合物が得られる。R^4がアリールである場合、式３－２の適切に置換された化合物は、好適な溶媒（例えば、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＴＨＦ）中の塩基性条件（例えば、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、またはCs_2CO_3）下での適切なアリールハロゲン化物での求核的芳香族置換を含む様々な方法によって、または好適な銅媒介カップリング、例えば好適な溶媒（例えば、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、CH_3CN）中のアリールハロゲン化物とのウルマン反応（例えば、ヨウ化銅（Ｉ）などの銅触媒、トランス－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン、フェナントロリン、または２－ヒドロキシベンズアルデヒドオキシムなどの配位子、及びCs_2CO_3などの塩基の存在下）、もしくは好適な溶媒（例えば、CH_2Cl_2）中のアリールハロゲン化物とのチャンラムカップリング（例えば、酢酸銅（ＩＩ）、及びピリジンなどの銅触媒の存在下）によって、式（Ｉ）のＮ－アリールイミダゾールに変換され得る。式（Ｉ）のR^4位における一連の官能性は、好適な溶媒（例えば、CH_3CN，CH_2Cl_2）中の塩基性反応添加剤（例えば、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン、トリエチルアミン）の有無にかかわらず、様々なマイケル様アクセプター（例えば、アクリレート、アクリロニトリル、またはニトロアルケン）との求核共役付加反応によっても導入され得る。

【化１２】

スキーム３

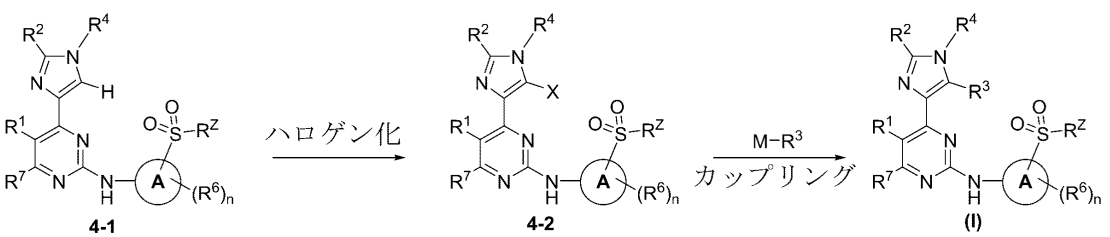


【０１８３】

スキーム４に示されるように、式４－１の置換されたイミダゾールを、好適な溶媒（例えば、CH_3CN、ＤＭＦ、ＤＣＭ）中のハロゲン化剤（例えば、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド）で処理して、式４－２の化合物（Ｘ＝例えば、クロロ、ブロモ）を得ることができる。式４－２のハロゲン化されたイミダゾールとの好適なクロスカップリング反応により、式Ｉの化合物が提供され得る。

【化１３】

スキーム４

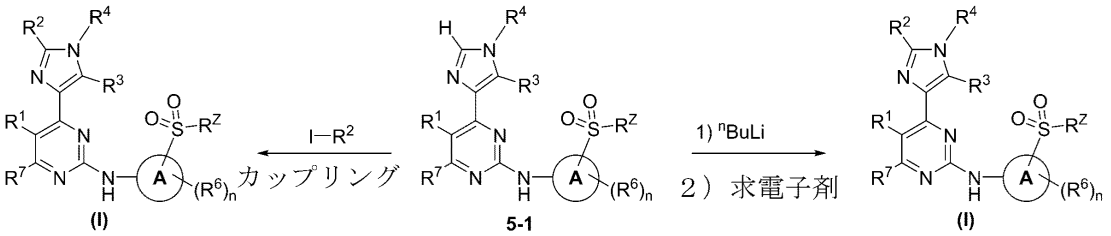


【０１８４】

式５－１の置換されたイミダゾールは、スキーム５に示されるように、Ｒ^{2}位で直接官能化され得る。これは、好適な溶媒（例えば、ＤＭＦ）中の適切な触媒（例えば、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$）の存在下で、式５－１のイミダゾールをアリールヨウ化物でパラジウム媒介Ｃ－Ｈ活性化して、式Ｉの化合物を提供することによって達成され得る。あるいは、式５－１のイミダゾールは、適切な溶媒（例えば、ＴＨＦ、トルエン）中の過剰のリチウム試薬（例えば、ｎ－ブチルリチウム）及び様々な求電子剤（例えば、アルキルハロゲン化物、エポキシド、カルボニル含有化合物、マイケル様アクセプター）で順次処理されて、式ＩのＲ^{2}官能化されたイミダゾールを送達され得る。

【化１４】

スキーム５

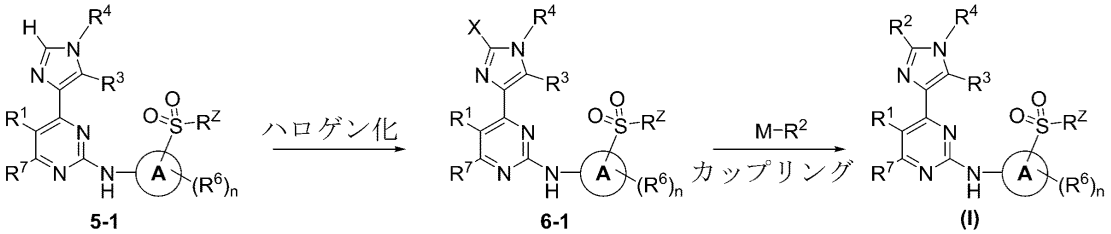


【０１８５】

スキーム６に示されるように、式５－１の置換されたイミダゾールを、好適な溶媒（例えば、ＣＨ$_{3}$ＣＮ、ＤＭＦ、ＤＣＭ）中のハロゲン化剤（例えば、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド）でハロゲン化して、式６－１の化合物（Ｘ＝例えば、クロロ、ブロモ）を得ることができる。次いで、式６－１のハロゲン化されたイミダゾールはクロスカップリング反応を受けて、式Ｉの化合物を提供することができる。

【化１５】

スキーム６



【０１８６】

使用方法

本開示の化合物は、ＣＤＫ２を阻害することができ、したがって、根底にある病状がＣＤＫ２によって全体的にまたは部分的に媒介される疾患を治療するのに有用である。かかる疾患としては、がん及び増殖障害を有する他の疾患が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示は、がん性腫瘍の成長が阻害されるように、式（Ｉ）の化合物またはその塩を使用するインビボでの個体または患者の治療を提供する。式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、ＣＤＫ２キナーゼ活性を活性化する異常を有するがん性腫瘍の成長を阻害するために使用され得る。これらは、卵巣癌、子宮癌肉腫及び乳癌などのＣＣＮＥ１の増幅または過剰発現、ならびに乳癌及び黒色腫などのｐ２７不活性化によって特徴付けられる疾患（例えば、がん）を含むが、これらに限定されない。したがって、方法のいくつかの実施形態では、患者は、ヒト対象から得られた生体試料において、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ

１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有することが以前に決定されている。あるいは、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、以下に記載されるように、他の薬剤または標準的ながん治療と組み合わせて使用することができる。一実施形態では、本開示は、インビトロで腫瘍細胞の成長を阻害するための方法を提供する。方法は、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩と、腫瘍細胞とをインビトロで接触させることを含む。別の実施形態では、本開示は、個体または患者においてＣＣＮＥ１の増幅及び過剰発現を有する腫瘍細胞の成長を阻害するための方法を提供する。方法は、投与を必要とする個体または患者に、治療有効量の、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩もしくは立体異性体を投与することを含む。

【０１８７】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、ＣＤＫ２を、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩と接触させることを含む、ＣＤＫ２を阻害する方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、患者に、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩を投与することを含む、患者においてＣＤＫ２を阻害する方法である。

【０１８８】

いくつかの実施形態では、がんを治療する方法が本明細書に提供される。方法は、（投与を必要とする）患者に、治療有効量の、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩を投与することを含む。別の実施形態では、がんは、ＣＣＮＥ１の増幅または過剰発現によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、がんは、ＣＣＮＥ１の増幅または過剰発現によって特徴付けられる卵巣癌または乳癌である。

【０１８９】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供されるのは、患者に、治療有効量の、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩を投与することを含む、患者においてＣＤＫ２に関連する疾患または障害を治療する方法である。いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の過剰発現に関連する。

【０１９０】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、Ｎ－ｍｙｃ増幅神経芽腫細胞（Ｍｏｌｅｎａａｒ，ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ　Ｎａｔｌ　Ａｃａｄ　Ｓｃｉ　ＵＳＡ　１０６（３１）：１２９６８－１２９７３を参照されたい）Ｋ－Ｒａｓ変異肺癌（Ｈｕ，Ｓ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｔｈｅｒ，２０１５．１４（１１）：２５７６－８５を参照されたい）ならびにＦＢＷ７変異及びＣＣＮＥ１過剰発現を有するがん（Ｔａｋａｄａ，ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ，２０１７．７７（１８）：４８８１－４８９３を参照されたい）である。

【０１９１】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、肺扁平上皮癌、肺腺癌、膵臓腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、胃腺癌、食道癌、膀胱尿路上皮癌、中皮腫、または肉腫である。

【０１９２】

いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、肺腺癌、浸潤性乳癌、子宮癌肉腫、卵巣漿液性嚢胞腺癌、または胃腺癌である。

【０１９３】
いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、腺癌、癌腫、または嚢胞腺癌である。
【０１９４】
いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、子宮癌、卵巣癌、胃癌、食道癌、肺癌、膀胱癌、膵臓癌、または乳癌である。
【０１９５】
いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、がんである。
【０１９６】
いくつかの実施形態では、がんは、ＣＣＮＥ１の増幅または過剰発現によって特徴付けられる。いくつかの実施形態では、がんは、ＣＣＮＥ１の増幅または過剰発現によって特徴付けられる卵巣癌または乳癌である。
【０１９７】
いくつかの実施形態では、乳癌は、化学療法または放射線療法耐性乳癌、内分泌耐性乳癌、トラスツズマブ耐性乳癌、またはＣＤＫ４／６阻害に対する原発性もしくは後天性耐性を示す乳癌である。いくつかの実施形態では、乳癌は、進行性または転移性乳癌である。
【０１９８】
本開示の化合物を使用して治療可能ながんの例には、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌（ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｏｆ ｔｈｅ ｅｎｄｏｍｅｔｒｉｕｍ）、子宮内膜癌（ｅｎｄｏｍｅｔｒｉａｌ ｃａｎｃｅｒ）、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病を含む慢性または急性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、幼児固形腫瘍、リンパ性リンパ腫、膀胱癌、腎臓癌または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）の新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、腫瘍血管新生、脊髄軸（ｓｐｉｎａｌ ａｘｉｓ）腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、カポジ肉腫、表皮癌、扁平上皮細胞癌、Ｔ細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものを含む環境誘発癌、及び該がんの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物は、転移性がんの治療にも有用である。
【０１９９】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物により治療可能ながんには、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫、ＢＲＡＦ及びＨＳＰ９０阻害抵抗性黒色腫）、腎臓癌（例えば、淡明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン不応性前立腺腺癌）、乳癌、結腸癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、頭頸部扁平上皮癌、尿路上皮癌（例えば、膀胱癌）、及びマイクロサテライト不安定性の高い癌（ＭＳＩ^{high}）が含まれる。さらに、本開示は、本開示の化合物を使用してその成長が阻害され得る難治性または再発性悪性腫瘍を含む。
【０２００】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、固形腫瘍（例えば、前立腺癌、結腸癌、食道癌、子宮内膜癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、肝臓癌、膵臓癌、胃癌、乳癌、肺癌、頭頸部癌、甲状腺癌、膠芽腫、肉腫、膀胱癌など）、血液癌（例えば、リンパ腫、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）のような白血病、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、ＤＬＢＣＬ、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性ＮＨＬ及び再発性濾胞性を含む濾胞性リンパ腫を含む）、ホジキンリンパ腫または多発性骨髄腫）、ならびに該がんの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。
【０２０１】
いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能ながんには、胆管癌（ｃｈｏｌａｎｇｉｏｃａｒｃｉｎｏｍａ）、胆管癌（ｂｉｌｅ ｄｕｃｔ ｃａｎｃｅｒ）、

トリプルネガティブ乳癌、横紋筋肉腫、小細胞肺癌、平滑筋肉腫、肝細胞癌、ユーイング肉腫、脳癌、脳腫瘍、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経線維腫、基底細胞癌、軟骨肉腫、類上皮肉腫、眼癌（ｅｙｅ　ｃａｎｃｅｒ）、卵管癌、胃腸癌、消化管間質腫瘍、有毛細胞白血病、腸癌、膵島細胞癌、口腔癌（ｏｒａｌ　ｃａｎｃｅｒ）、口腔癌（ｍｏｕｔｈ　ｃａｎｃｅｒ）、咽喉癌、喉頭癌、口唇癌、中皮腫、頸部癌、鼻腔癌、眼癌（ｏｃｕｌａｒ　ｃａｎｃｅｒ）、眼黒色腫、骨盤癌、直腸癌、腎細胞癌、唾液腺癌、副鼻腔癌、脊髄癌、舌癌、管状癌、尿道癌、及び尿管癌が含まれるが、これらに限定されない。

【０２０２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して、鎌状赤血球症及び鎌状赤血球貧血を治療することができる。

【０２０３】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症には、血液癌、肉腫、肺癌、胃腸癌、泌尿生殖路癌、肝臓癌、骨癌、神経系癌、婦人科癌、及び皮膚癌が含まれるが、これらに限定されない。

【０２０４】

例示的な血液癌としては、リンパ腫及び白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ）、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫、非ホジキンリンパ腫（再発性または難治性ＮＨＬ及び再発濾胞性を含む）、ホジキンリンパ腫、骨髄増殖性疾患（例えば、原発性骨髄線維症（ＰＭＦ）、真性多血症（ＰＶ）、及び本態性血小板増加症（ＥＴ））、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、Ｔ－細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、及び多発性骨髄腫（ＭＭ）が挙げられる。

【０２０５】

例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、骨肉腫、横紋筋肉腫、血管肉腫、線維肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、横紋肉腫、線維腫、脂肪腫、過誤腫、及び奇形腫が挙げられる。

【０２０６】

例示的な肺癌としては、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、気管支原性癌、扁平上皮細胞、未分化小細胞、未分化大細胞、腺癌、肺胞（気管支）癌、気管支腺腫、軟骨性過誤腫、及び中皮腫が挙げられる。

【０２０７】

例示的な胃腸癌としては、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（上皮性悪性腫瘍、リンパ腫、平滑筋肉腫）、膵臓（管腺癌、膵島細胞腫、グルカゴン産生腫瘍、ガストリン産生腫瘍、カルチノイド腫瘍、ＶＩＰ産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）の癌、及び直腸結腸癌が挙げられる。

【０２０８】

例示的な泌尿生殖路癌としては、腎臓癌（腺癌、ウィルムス腫瘍、［腎芽細胞腫］）、膀胱癌及び尿道癌（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺癌（腺癌、肉腫）、ならびに睾丸癌（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）が挙げられる。

【０２０９】

例示的な肝臓癌には、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、及び血管腫が挙げられる。

【０２１０】

例示的な骨癌としては、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、骨軟骨腫（ｏｓｔｅｏｃｈｒｏｎｆｒｏｍａ）（骨軟骨性外骨腫）、良性軟

骨腫瘍、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫（ｃｈｏｎｄｒｏｍｙｘｏｆｉｂｒｏｍａ）、類骨骨腫、及び巨細胞腫瘍が挙げられる。

【０２１１】

例示的な神経系癌には、頭蓋骨（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫（ｍｅｎｉｎｇｉｏｓａｒｃｏｍａ）、神経膠腫症）、脳（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、膠芽腫、多形性膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、及び脊髄（神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、非上皮性悪性腫瘍）の癌、ならびに神経芽細胞腫及びレルミット・ダクロス病が挙げられる。

【０２１２】

例示的な婦人科癌としては、子宮（子宮内膜癌）、頸部（子宮頸癌、前腫瘍（ｐｒｅ－ｔｕｍｏｒ）子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌（漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌）、顆粒膜－莢膜細胞腫瘍、セルトリ・ライディッヒ細胞腫瘍、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰部（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、及び卵管（上皮性悪性腫瘍）の癌が挙げられる。

【０２１３】

例示的な皮膚癌には、黒色腫、基底細胞癌、メルケル細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、及びケロイドが挙げられる。いくつかの実施形態では、本開示の化合物を使用して治療可能な疾患及び適応症は、鎌状赤血球疾患（例えば、鎌状赤血球貧血）、トリプルネガティブ乳癌（ＴＮＢＣ）、骨髄異形成症候群、精巣癌、胆道癌、食道癌、及び尿路上皮癌を含むが、これらに限定されない。

【０２１４】

式（Ｉ）、またはその実施形態のうちのいずれかの化合物は、満足のいく薬理学的プロファイルと、有毒なプロファイル、代謝及び薬物動態学的特性、溶解性、ならびに透過性などの有望な生物薬剤学的特性とを有し得ると考えられる。適切な生物薬剤学的特性の決定、例えば、細胞における細胞毒性または潜在的な毒性を決定するためのある特定の標的もしくはチャネルの阻害の決定は、当業者の知識の範囲内であることが理解されるであろう。

【０２１５】

交換可能に使用される「個体」、「患者」及び「対象」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他の齧歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類を含む任意の動物、最も好ましくはヒトを指す。

【０２１６】

「治療有効量」という語句は、研究者、獣医師、医師、または他の臨床医によって求められている組織、系、動物、個体、またはヒトにおいて生物学的応答または医薬的応答を誘発する、活性化合物または薬学的薬剤の量を指す。

【０２１７】

本明細書で使用される場合、「治療すること」または「治療」という用語は、（１）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態、または障害の病理学または症候学を経験または表示している個体における疾患、状態、または障害を阻害すること（すなわち、病理学及び／または症候学のさらなる発生を阻止すること）、ならびに（２）疾患を改善すること、例えば、疾患の重症度を減少させることなど、疾患、状態、または障害の病理学または症候学を経験または表示している個体における疾患、状態、または障害を改善すること（すなわち、病理学及び／または症状を逆転させること）のうちの１つ以上を指す。

【０２１８】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、本明細書で言及される疾患のいずれかを発生するリスクを予防するか、または低下させる、例えば、疾患、状態、または障害にかかりやすい場合があるが、未だに疾患の病理学または症候学を経験または表示しない個体における疾患、状態、または障害を発生するリスクを防止または低減するのに有用である。

【０２１９】
併用療法
Ｉ．がん療法
がん細胞成長及び生存は、複数のシグナル伝達経路の機能障害によって影響を受ける可能性がある。したがって、かかる状態を治療するために、異なる酵素／タンパク質／受容体阻害剤を組み合わせ、それらの活性を調節する標的において異なる嗜好性を呈することは、有用である。２つ以上のシグナル伝達経路（または所与のシグナル伝達経路に関与する２つ以上の生物学的分子）を標的化することは、細胞集団において生じる薬物耐性の可能性を低下させ、及び／または治療の毒性を低下させることができる。
【０２２０】
例えば、化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、免疫腫瘍学的薬剤、代謝酵素阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤などの１つ以上の追加の薬学的薬剤、ならびにＢｃｒ－Ａｂｌ、Ｆｌｔ－３、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＪＡＫ、ｃ－ＭＥＴ、ＶＥＧＦＲ、ＰＤＧＦＲ、ｃ－Ｋｉｔ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＲＡＦ、ＦＡＫ、及び例えば、ＷＯ２００６／０５６３９９に記載されているものなどのＣＤＫ４／６キナーゼ阻害剤などの標的療法は、ＣＤＫ２関連疾患、障害、または状態の治療のために本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。治療用抗体などの他の薬剤は、ＣＤＫ２関連疾患、障害または状態の治療のために、本開示の化合物と組み合わせて使用され得る。１つ以上の追加の薬学的薬剤は、患者に同時に、または順次に投与され得る。
【０２２１】
いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２阻害剤は、ＢＣＬ２阻害剤またはＣＤＫ４／６阻害剤と組み合わせて投与されるか、または使用される。
【０２２２】
本明細書に開示される化合物は、がんなどの疾患、及び本明細書に記載の他の疾患または障害の治療のために、１つ以上の他の酵素／タンパク質／受容体阻害剤療法と組み合わせて使用され得る。併用療法で治療可能な疾患及び適応症の例には、本明細書に記載されているものが挙げられる。がんの例には、固形腫瘍、ならびに液体腫瘍及び血液癌などの非固形腫瘍が挙げられる。感染症の例には、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの治療のために、以下のキナーゼの１つ以上の阻害剤と組み合わされ得る。Ａｋｔ１、Ａｋｔ２、Ａｋｔ３、ＢＣＬ２、ＣＤＫ４／６、ＴＧＦ－βＲ、ＰＫＡ、ＰＫＧ、ＰＫＣ、ＣａＭ－キナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、ＭＥＫＫ、ＥＲＫ、ＭＡＰＫ、ｍＴＯＲ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＥＲ４、ＩＮＳ－Ｒ、ＩＤＨ２、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＲ－Ｒ、ＰＤＧＦαＲ、ＰＤＧＦβＲ、ＰＩ３Ｋ（アルファ、ベータ、ガンマ、デルタ、及び複数または選択的）、ＣＳＦ１Ｒ、ＫＩＴ、ＦＬＫ－ＩＩ、ＫＤＲ／ＦＬＫ－１、ＦＬＫ－４、ｆｌｔ－１、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ｃ－Ｍｅｔ、ＰＡＲＰ、Ｒｏｎ、Ｓｅａ、ＴＲＫＡ、ＴＲＫＢ、ＴＲＫＣ、ＴＡＭキナーゼ（Ａｘｌ、Ｍｅｒ、Ｔｙｒｏ３）、ＦＬＴ３、ＶＥＧＦＲ／Ｆｌｔ２、Ｆｌｔ４、ＥｐｈＡ１、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｐｈＢ２、ＥｐｈＢ４、Ｔｉｅ２、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｌｃｋ、Ｆｇｒ、Ｂｔｋ、Ｆａｋ、ＳＹＫ、ＦＲＫ、ＪＡＫ、ＡＢＬ、ＡＬＫ及びＢ－Ｒａｆ。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんまたは感染症の治療のために、以下の阻害剤のうちの１つ以上と組み合わされ得る。がん及び感染症の治療のために本開示の化合物と組み合わされ得る阻害剤の非限定的な例には、ＦＧＦＲ阻害剤（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、またはＦＧＦＲ４、例えば、ペミガチニブ（ＩＮＣＢ５４８２８）、ＩＮＣＢ６２０７９）、ＥＧＦＲ阻害剤（ＥｒＢ－１またはＨＥＲ－１としても知られており、例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、バンデタニブ、オシメルチニブ、セツキシマブ、ネシツムマブ、またはパニツムマブ）、ＶＥＧＦＲ阻害剤もしくは経路遮断薬（例えば、ベバシズマブ、パゾパニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、アキシチニブ、レゴラフェニブ、ポナチニブ、カボザンチニブ、バンデタニブ、ラムシルマブ、レンバチニブ、ｚｉｖ－アフリベルセプト）、ＰＡＲＰ阻害剤（例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、またはニラパリ

ブ）、ＪＡＫ阻害剤（ＪＡＫ１及び／またはＪＡＫ２、例えば、ルキソリチニブまたはバリシチニブ；ＪＡＫ１、例えば、イタシチニブ（ＩＮＣＢ３９１１０）、ＩＮＣＢ０５２７９３、またはＩＮＣＢ０５４７０７）、ＩＤＯ阻害剤（例えば、エパカドスタット、ＮＬＧ９１９、またはＢＭＳ－９８６２０５、ＭＫ７１６２）、ＬＳＤ１阻害剤（例えば、ＧＳＫ２９９７９５５２、ＩＮＣＢ５９８７２及びＩＮＣＢ６０００３）ＴＤＯ阻害剤、ＰＩ３Ｋ－デルタ阻害剤（例えば、パルサクリシブ（ＩＮＣＢ５０４６５）またはＩＮＣＢ５０７９７）、ＰＩ３Ｋ－ガンマ選択的阻害剤などのＰＩ３Ｋ－ガンマ阻害剤、Ｐｉｍ阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５３９１４）、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤、ＴＡＭ受容体チロシンキナーゼ（Ｔｙｒｏ－３、Ａｘｌ、及びＭｅｒ、例えば、ＩＮＣＢ０８１７７６）、アデノシン受容体アンタゴニスト（例えば、Ａ２ａ／Ａ２ｂ受容体アンタゴニスト）、ＨＰＫ１阻害剤、ケモカイン受容体阻害剤（例えば、ＣＣＲ２またはＣＣＲ５阻害剤）、ＳＨＰ１／２ホスファターゼ阻害剤、ＨＤＡＣ８阻害剤などのヒストンデアセチラーゼ阻害剤（ＨＤＡＣ）、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ブロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、ブロモドメイン阻害剤またはＢＥＴ阻害剤、例えば、ＩＮＣＢ５４３２９及びＩＮＣＢ５７６４３）、ｃ－ＭＥＴ阻害剤（例えば、カプマチニブ）、抗ＣＤ１９抗体（例えば、タファシタマブ）、ＡＬＫ２阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ００９２８）、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０２２３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、ＰＩ３Ｋδ阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、ＪＡＫ阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、ＪＡＫ１またはＪＡＫ２阻害剤（例えば、バリシチニブまたはルキソリチニブ）とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、ＪＡＫ１阻害剤とともに投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物または塩は、ＪＡＫ２に対するよりも選択的であるＪＡＫ１阻害剤とともに投与される。

【０２２４】

併用療法で使用するための抗体の例には、トラスツズマブ（例えば、抗ＨＥＲ２）、ラニビズマブ（例えば、抗ＶＥＧＦ－Ａ）、ベバシズマブ（アバスチン（商標）、例えば、抗ＶＥＧＦ）、パニツムマブ（例えば、抗ＥＧＦＲ）、セツキシマブ（例えば、抗ＥＧＦＲ）、リツキサン（例えば、抗ＣＤ２０）及びｃ－ＭＥＴに対する抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２２５】

以下の薬剤のうちの１つ以上が、本開示の化合物と併用されてもよく、非限定的なリストとして提示される。細胞分裂阻害剤、シスプラチン、ドキソルビシン、タキソテール、タキソール、エトポシド、イリノテカン、カンプトサール、トポテカン、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロン、タモキシフェン、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、テモゾロミド、シクロホスファミド、ＳＣＨ　６６３３６、Ｒ１１５７７７、Ｌ７７８，１２３、ＢＭＳ　２１４６６２、ＩＲＥＳＳＡ（商標）（ゲフィチニブ）、ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）（エルロチニブ）、ＥＧＦＲに対する抗体、イントロン、ａｒａ－Ｃ、アドリアマイシン、シトキサン、ゲムシタビン、ウラシルマスタード、クロルメチン、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン（ｔｒｉｅｔｈｙｌｅｎｅｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈｏｒａｍｉｎｅ）、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、フロクスウリジン、シタラビン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、フルダラビンリン酸エステル、オキサリプラチン、ロイコビリン（ｌｅｕｃｏｖｉｒｉｎ）、ＥＬＯＸＡＴＩＮ（商標）（オキサリプラチン）、ペントスタチン（ｐｅｎｔｏｓｔａｔｉｎｅ）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ブレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトラマイシン、デオキシコホルマイシン、マイトマイシンＣ、Ｌ－アスパラギナーゼ、テニポシド１７．ア

ルファ．－エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾロン、メチルテストステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、メドロキシプロゲステロン酢酸エステル、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゴセレリン、カルボプラチン、ヒドロキシ尿素、アムサクリン、プロカルバジン、ミトタン、ミトキサントロン、レバミゾール、ナベルビン、アナストロゾール、レトラゾール（ｌｅｔｒａｚｏｌｅ）、カペシタビン、レロキサフィン（ｒｅｌｏｘａｆｉｎｅ）、ドロロキサフィン（ｄｒｏｌｏｘａｆｉｎｅ）、ヘキサメチルメラミン、アバスチン、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（商標）（トラスツズマブ）、ＢＥＸＸＡＲ（商標）（トシツモマブ）、ＶＥＬＣＡＤＥ（商標）（ボルテゾミブ）、ＺＥＶＡＬＩＮ（商標）（イブリツモマブチウキセタン）、ＴＲＩＳＥＮＯＸ（商標）（ヒ素トリオキシド）、ＸＥＬＯＤＡ（商標）（カペシタビン）、ビノレルビン、ポルフィマー、ＥＲＢＩＴＵＸ（商標）（セツキシマブ）、チオテパ、アルトレタミン、メルファラン、トラスツズマブ、レロゾール（ｌｅｒｏｚｏｌｅ）、フルベストラント、エキセメスタン、イホスフォミド（ｉｆｏｓｆｏｍｉｄｅ）、リツキシマブ、Ｃ２２５（セツキシマブ）、キャンパス（アレムツズマブ）、クロファラビン、クラドリビン、アフィジコロン（ａｐｈｉｄｉｃｏｌｏｎ）、リツキサン、スニチニブ、ダサチニブ、テザシタビン、Ｓｍｌ１、フルダラビン、ペントスタチン、トリアピン、ジドックス、トリミドックス、アミドックス、３－ＡＰ、及びＭＤＬ－１０１，７３１。

【０２２６】

本開示の化合物は、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または外科手術によって、がんを治療する他の方法と組み合わせてさらに使用することができる。免疫療法の例には、サイトカイン治療（例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２）、ＣＲＳ－２０７免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、二重特異性抗体または多重特異性抗体、抗体薬物複合体、養子Ｔ細胞移入、Ｔｏｌｌ受容体アゴニスト、ＲＩＧ－Ｉアゴニスト、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはＪＡＫ１／２阻害剤、ＰＩ３Ｋδ阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。化合物は、化学療法剤などの１つ以上の抗がん剤と組み合わせて投与され得る。化学療法剤の例には、アバレリックス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、静脈内用ブスルファン、経口用ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デニロイキン、デニロイキンジフチトックス、デキシラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロモスタノロンプロピオネート、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、エトポシドリン酸塩、エトポシド、エキセメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロキシウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガミシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ２ａ、イリノテカン、ラパチニブジトシル酸塩、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メゲストロール酢酸塩、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、ナンドロロンフェンプロピオン酸塩、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドニナトリウム、ペントスタチン、ピポブロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキ

ソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スニチニブマレイン酸塩、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロン酸塩のうちのいずれかが挙げられる。

【０２２７】

化学療法薬の追加の例としては、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ）、サリドマイド、レブリミド、及びメルファラン、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、エトポシド、カルムスチンなどのＤＮＡ損傷剤が挙げられる。

【０２２８】

例となるステロイドには、デキサメタゾンまたはプレドニゾンなどのコルチコステロイドが含まれる。

【０２２９】

例となるＢｃｒ－Ａｂｌ阻害剤には、イマチニブメシル酸塩（ＧＬＥＥＶＡＣ（商標））、ニロチニブ、ダサチニブ、ボスチニブ、及びポナチニブ、ならびに薬学的に許容される塩が含まれる。他の例となる好適なＢｃｒ－Ａｂｌ阻害剤には、米国特許第５，５２１，１８４号、ＷＯ０４／００５２８１、及び米国第６０／５７８，４９１号に開示されている属及び種の化合物及びその薬学的に許容される塩が含まれる。

【０２３０】

例となる好適なＦｌｔ－３阻害剤には、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、リニファニブ、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、ソラフェニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、パクリチニブ、タンヅチニブ、ＰＬＸ３３９７及びＡＳＰ２２１５、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。他の例となる好適なＦｌｔ－３阻害剤には、ＷＯ０３／０３７３４７、ＷＯ０３／０９９７７１、及びＷＯ０４／０４６１２０に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【０２３１】

例となる好適なＲＡＦ阻害剤には、ダブラフェニブ、ソラフェニブ、及びベムラフェニブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。他の例となる好適なＲＡＦ阻害剤には、ＷＯ００／０９４９５及びＷＯ０５／０２８４４４に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【０２３２】

例となる好適なＦＡＫ阻害剤には、ＶＳ－４７１８、ＶＳ－５０９５、ＶＳ－６０６２、ＶＳ－６０６３、ＢＩ８５３５２０、及びＧＳＫ２２５６０９８、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例となる好適なＦＡＫ阻害剤には、ＷＯ０４／０８０９８０、ＷＯ０４／０５６７８６、ＷＯ０３／０２４９６７、ＷＯ０１／０６４６５５、ＷＯ００／０５３５９５、及びＷＯ０１／０１４４０２に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が含まれる。

【０２３３】

例となる好適なＣＤＫ４／６阻害剤には、パルボシクリブ、リボシクリブ、トリラシクリブ、レロシクリブ、及びアベマシクリブ、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。他の例となる好適なＣＤＫ４／６阻害剤には、ＷＯ０９／０８５１８５、ＷＯ１２／１２９３４４、ＷＯ１１／１０１４０９、ＷＯ０３／０６２２３６、ＷＯ１０／０７５０７４、及びＷＯ１２／０６１１５６に開示されるような化合物、ならびにそれらの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０２３４】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、特にイマチニブまたは他のキナーゼ阻害剤に抵抗性の患者を治療するために、イマチニブを含む１つ以上の他のキナーゼ阻害剤と組み合わせて使用され得る。

【０２３５】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、がんの治療において化学療法剤と組み合

わせて使用され得、化学療法剤単独での反応と比較して、その毒性作用の憎悪を伴わずに、治療反応を改善し得る。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、本明細書に提供される化学療法薬と組み合わせて使用され得る。例えば、多発性骨髄腫の治療に使用される追加の薬学的薬剤には、メルファラン、メルファラン＋プレドニゾン［ＭＰ］、ドキソルビシン、デキサメタゾン、及びベルケイド（ボルテゾミブ）が含まれ得るがこれらに限定されない。多発性骨髄腫の治療に使用されるさらなる追加の薬剤には、Ｂｃｒ－Ａｂｌ、Ｆｌｔ－３、ＲＡＦ及びＦＡＫキナーゼ阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、その薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド（ＣＹ）、メルファラン（ＭＥＬ）、及びベンダムスチンが挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドは、デキサメタゾン（ＤＥＸ）である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤は、レナリドミド（ＬＥＮ）またはポマリドミド（ＰＯＭ）である。相加または相乗効果は、本開示のＣＤＫ２阻害剤を追加の薬剤と組み合わせることの望ましい結果である。

【０２３６】

薬剤は、単一のまたは連続的な剤形において本化合物と組み合わせられ得るか、または薬剤は、別々の剤形として同時にまた逐次的に投与され得る。

【０２３７】

本開示の化合物は、感染症の処置のために、１つもしくは複数の他の阻害剤または１つもしくは複数の療法と組み合わせて使用することができる。感染症の例には、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、または寄生虫感染症が挙げられる。

【０２３８】

いくつかの実施形態では、デキサメタゾンなどのコルチコステロイドは、本開示の化合物と組み合わせて患者に投与され、デキサメタゾンは、連続的ではなく断続的に投与される。

【０２３９】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、がん性細胞、精製腫瘍抗原（組換えタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクションされた細胞のような、別の免疫原性剤と組み合わされ得る。使用され得る腫瘍ワクチンの非限定的な例には、ｇｐ１００のペプチド、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴＩ、及び／またはチロシナーゼ、あるいはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞などの黒色腫抗原のペプチドが挙げられる。

【０２４０】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載されるような式のいずれかの化合物、請求項のいずれかに列挙され、本明細書に記載されるような化合物、またはそれらの塩は、がんの処置のために、ワクチン接種プロトコルと組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、腫瘍細胞は、ＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入される。いくつかの実施形態では、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ及びＨＣＶ）、及びカポジヘルペス肉腫ウイルス（ＫＨＳＶ）などのヒトのがんに関係するウイルス由来のタンパク質を含む。いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と組み合わせて使用することができる。式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、樹状細胞免疫と組み合わされて、強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

【０２４１】

本開示の化合物は、ＦｅアルファまたはＦｅガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に標的化する二重特異性大環状ペプチドと組み合わせて使用することができる。本開

示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと組み合わせて使用することもできる。

【０２４２】

いくつかのさらなる実施形態では、本開示の化合物と他の治療剤との組み合わせは、骨髄移植または幹細胞移植の前、その間、及び／またはその後に患者に投与され得る。本開示の化合物は、造血由来の様々な腫瘍の治療のために骨髄移植と組み合わせて使用され得る。

【０２４３】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載される式のうちのいずれかの化合物、または特許請求の範囲のうちのいずれかに記載され、本明細書に記載される化合物、またはそれらの塩は、ワクチンと組み合わせて使用して、病原体、毒素、及び自己抗原に対する免疫応答を刺激することができる。この治療アプローチが特に有用であり得る病原体の例には、現在有効なワクチンがない病原体、または従来のワクチンが完全に有効ではない病原体が挙げられる。これらには、これらに限定されないが、ＨＩＶ、肝炎（Ａ、Ｂ、及びＣ型）、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、Ｓｔａｐｈｙｌｏｃｃｕｓ ａｕｒｅｕｓ、Ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ Ａｅｒｕｇｉｎｏｓａが含まれる。

【０２４４】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こすウイルスには、これらに限定されないが、ヒトパピローマウイルス、インフルエンザ、Ａ型、Ｂ型、Ｃ型またはＤ型肝炎ウイルス、アデノウイルス、ポックスウイルス、単純ヘルペスウイルス、ヒトサイトメガロウイルス、重症急性呼吸器症候群ウイルス、エボラウイルス、麻疹ウイルス、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＳＶ－ＩＩ、及びＣＭＶ、エプスタインバーウイルス）、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コルノウイルス、呼吸器合胞体ウイルス、マンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクシニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、伝染性ウイルス、ポリオウイルス、狂犬病ウイルス、ＪＣウイルス、及びアルボウイルス性脳炎ウイルスが含まれる。

【０２４５】

本開示の方法により治療可能な感染症を引き起こす病原性細菌には、これらに限定されないが、ｃｈｌａｍｙｄｉａ、ｒｉｃｋｅｔｔｓｉａｌ細菌、ｍｙｃｏｂａｃｔｅｒｉａ、ｓｔａｐｈｙｌｏｃｏｃｃｉ、ｓｔｒｅｐｔｏｃｏｃｃｉ、ｐｎｅｕｍｏｃｏｃｃｉ、ｍｅｎｉｎｇｏｃｏｃｃｉ及びｃｏｎｏｃｏｃｃｉ、ｋｌｅｂｓｉｅｌｌａ、ｐｒｏｔｅｕｓ、ｓｅｒｒａｔｉａ、ｐｓｅｕｄｏｍｏｎａｓ、ｌｅｇｉｏｎｅｌｌａ、ｄｉｐｈｔｈｅｒｉａ、ｓａｌｍｏｎｅｌｌａ、ｂａｃｉｌｌｉ、コレラ、破傷風、ボツリヌス症、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ症、ならびにライム病菌が含まれる

【０２４６】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性真菌には、これらに限定されないが、Ｃａｎｄｉｄａ（ａｌｂｉｃａｎｓ、ｋｒｕｓｅｉ、ｇｌａｂｒａｔａ、ｔｒｏｐｉｃａｌｉｓなど）、Ｃｒｙｐｔｏｃｏｃｃｕｓ ｎｅｏｆｏｒｍａｎｓ、Ａｓｐｅｒｇｉｌｌｕｓ（ｆｕｍｉｇａｔｕｓ、ｎｉｇｅｒなど）、Ｇｅｎｕｓ Ｍｕｃｏｒａｌｅｓ（ｍｕｃｏｒ、ａｂｓｉｄｉａ、ｒｈｉｚｏｐｈｕｓ）、Ｓｐｏｒｏｔｈｒｉｘ ｓｃｈｅｎｋｉｉ、Ｂｌａｓｔｏｍｙｃｅｓ ｄｅｒｍａｔｉｔｉｄｉｓ、Ｐａｒａｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓ、Ｃｏｃｃｉｄｉｏｉｄｅｓ ｉｍｍｉｔｉｓ、及びＨｉｓｔｏｐｌａｓｍａ ｃａｐｓｕｌａｔｕｍが含まれる。

【０２４７】

本開示の方法によって治療可能な感染症を引き起こす病原性寄生虫には、これらに限定されないが、Ｅｎｔａｍｏｅｂａ ｈｉｓｔｏｌｙｔｉｃａ、Ｂａｌａｎｔｉｄｉｕｍ ｃｏｌｉ、Ｎａｅｇｌｅｒｉａｆｏｗｌｅｒｉ、Ａｃａｎｔｈａｍｏｅｂａ ｓｐ．、Ｇｉａｒｄｉａ ｌａｍｂｉａ、Ｃｒｙｐｔｏｓｐｏｒｉｄｉｕｍ ｓｐ．、Ｐｎｅｕｍｏｃｙｓｔｉｓ ｃａｒｉｎｉｉ、Ｐｌａｓｍｏｄｉｕｍ ｖｉｖａｘ、Ｂａｂｅｓｉａ ｍｉｃ

ｒｏｔｉ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｂｒｕｃｅｉ、Ｔｒｙｐａｎｏｓｏｍａ ｃｒｕｚｉ、Ｌｅｉｓｈｍａｎｉａ ｄｏｎｏｖａｎｉ、Ｔｏｘｏｐｌａｓｍａ ｇｏｎｄｉ、及びＮｉｐｐｏｓｔｒｏｎｇｙｌｕｓ ｂｒａｓｉｌｉｅｎｓｉｓが含まれる。

【０２４８】

２つ以上の薬学的薬剤が患者に投与される場合、それらは、同時に、別個に、順次に、または組み合わされて（例えば、３つ以上の薬剤について）投与され得る。

【０２４９】

これらの化学療法剤のほとんどを安全かつ効果的に投与するための方法は、当業者に既知である。さらに、それらの投与は、標準的な文献に記載されている。例えば、多くの化学療法剤の投与は、「Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ」（ＰＤＲ、例えば、１９９６ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍｅｄｉｃａｌ Ｅｃｏｎｏｍｉｃｓ Ｃｏｍｐａｎｙ，Ｍｏｎｔｖａｌｅ，ＮＪ）に記載されており、その開示は、その全体が記載されているかのように参照により本明細書に組み込まれる。

【０２５０】

ＩＩ．免疫チェックポイント療法

本開示の化合物は、がんまたは感染症などの疾患の治療のために、１つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用され得る。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、ＣＢＬ－Ｂ、ＣＤ２０、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＣＤ７０、ＣＤ１２２、ＣＤ９６、ＣＤ７３、ＣＤ４７、ＣＤＫ２、ＧＩＴＲ、ＣＳＦ１Ｒ、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋデルタ、ＰＩ３Ｋガンマ、ＴＡＭ、アルギナーゼ、ＨＰＫ１、ＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）、ＩＣＯＳ、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＴＬＲ（ＴＬＲ７／８）、ＴＩＧＩＴ、ＣＤ１１２Ｒ、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７から選択される刺激チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、ＴＩＧＩＴ、及びＶＩＳＴＡから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、ＫＩＲ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＬＡＩＲ１阻害剤、ＣＤ１６０阻害剤、２Ｂ４阻害剤、及びＴＧＦＲβ阻害剤から選択される１種以上の薬剤と組み合わせて使用され得る。

【０２５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、免疫チェックポイント分子の１つ以上のアゴニスト、例えば、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）と組み合わせて使用され得る。

【０２５２】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である。

【０２５３】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１または抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、デュルバルマブ、アベルマブ、セミプリマブ、アテゾリズマブ、アベルマブ、チスレリズマブ、スパルタリズマブ（ＰＤＲ００１）、セトレリマブ（ＪＮＪ－６３７２３２８３）、トリパリマブ（ＪＳ００１）、カムレリズマブ（ＳＨＲ－１２１０）、シンチリマブ（ＩＢＩ３０８）、ＡＢ１２２（ＧＬＳ－０１０）、ＡＢ１２２（ＧＬＳ－０１０）、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４／ＭＥＤＩ－０６８０、ＢＭＳ９３６５５９、ＪＴＸ－４０１４、ＢＧＢ－１０８、ＳＨＲ－１２１０、ＭＥＤＩ４７３６、ＦＡＺ０５３、ＢＣＤ－１００、ＫＮ０３５、ＣＳ１００１、ＢＡＴ１３０６、ＬＺＭ００９、ＡＫ１０５、ＨＬＸ１０、ＳＨＲ－１３１６、ＣＢＴ－５０２（ＴＱＢ２４５０

）、Ａ１６７（ＫＬ－Ａ１６７）、ＳＴＩ－Ａ１０１（ＺＫＡＢ００１）、ＣＫ－３０１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＭＳＢ－２３１１、ＨＬＸ２０、ＴＳＲ－０４２、またはＬＹ３３０００５４である。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１の阻害剤は、米国特許第７，４８８，８０２号、同第７，９４３，７４３号、同第８，００８，４４９号、同第８，１６８，７５７号、同第８，２１７，１４９号、ＷＯ０３０４２４０２、ＷＯ２００８１５６７１２、ＷＯ２０１００８９４１１、ＷＯ２０１００３６９５９、ＷＯ２０１１０６６３４２、ＷＯ２０１１１５９８７７、ＷＯ２０１１０８２４００、またはＷＯ２０１１１６１６９９で開示されるものであり、それらは各々、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０２５４】

いくつかの実施形態では、抗体は、抗ＰＤ－１抗体、例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、シンチリマブ、ＡＢ１２２、ＡＭＰ－２２４、ＪＴＸ－４０１４、ＢＧＢ－１０８、ＢＣＤ－１００、ＢＡＴ１３０６、ＬＺＭ００９、ＡＫ１０５、ＨＬＸ１０、またはＴＳＲ－０４２である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、セミプリマブ、スパルタリズマブ、カムレリズマブ、セトレリマブ、トリパリマブ、またはシンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、セミプリマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、スパルタリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、カムレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、セトレリマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、トリパリマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、シンチリマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＡＢ１２２である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＪＴＸ－４０１４である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＢＧＢ－１０８である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＢＣＤ－１００である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＢＡＴ１３０６である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＬＺＭ００９である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＡＫ１０５である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＨＬＸ１０である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１抗体は、ＴＳＲ－０４２である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブまたはペムブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ＭＧＡ０１２である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ１抗体は、ＳＨＲ－１２１０である。他の抗がん薬剤（複数可）には、４－１ＢＢなどの抗体治療薬（例えば、ウレルマブ、ウトミルマブ）が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、チスレリズマブ、ＢＭＳ－９３５５５９、ＭＥＤＩ４７３６、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＲＧ７４４６としても知られる）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、ＦＡＺ０５３、ＫＮ０３５、ＣＳ１００１、ＳＨＲ－１３１６、ＣＢＴ－５０２、Ａ１６７、ＳＴＩ－Ａ１０１、ＣＫ－３０１、ＢＧＢ－Ａ３３３、ＭＳＢ－２３１１、ＨＬＸ２０、またはＬＹ３３０００５４である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、またはチスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アベルマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、デュルバルマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、チスレリズマブである。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＢＭＳ－９３５５５９である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＥＤＩ４７３６である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１

抗体は、ＦＡＺ０５３である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＫＮ０３５である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＣＳ１００１である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＨＲ－１３１６である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＣＢＴ－５０２である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、Ａ１６７である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＳＴＩ－Ａ１０１である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＣＫ－３０１である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＢＧＢ－Ａ３３３である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＳＢ－２３１１である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＨＬＸ２０である。いくつかの実施形態では、抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＬＹ３３０００５４である。

【０２５５】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１と結合する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１と結合して内部移行する小分子、またはその薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＵＳ２０１８／０１７９２０１、ＵＳ２０１８／０１７９１９７、ＵＳ２０１８／０１７９１７９、ＵＳ２０１８／０１７９２０２、ＵＳ２０１８／０１７７７８４、ＵＳ２０１８／０１７７８７０、米国第１６／３６９，６５４号（２０１９年３月２９日出願）、及び米国第６２／６８８，１６４号の中のものから選択される化合物、またはその薬学的に許容される塩であり、それらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０２５６】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＫＩＲ、ＴＩＧＩＴ、ＬＡＩＲ１、ＣＤ１６０、２Ｂ４及びＴＧＦＲベータの阻害剤である。

【０２５７】

いくつかの実施形態では、阻害剤は、ＭＣＬＡ－１４５である。

【０２５８】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＡＧＥＮ１８８４、またはＣＰ－６７５，２０６である。

【０２５９】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＬＡＧ３の阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ３抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＬＡＧ３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６、ＬＡＧ５２５、ＩＮＣＡＧＮ２３８５、またはエフチラギモドアルファ（ＩＭＰ３２１）である。

【０２６０】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ７３の阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＤ７３の阻害剤は、オレクルマブである。

【０２６１】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＩＧＩＴの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＴＩＧＩＴの阻害剤は、ＯＭＰ－３１Ｍ３２である。

【０２６２】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＶＩＳＴＡの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＶＩＳＴＡの阻害剤は、ＪＮＪ－６１６１０５８８またはＣＡ－１７０である。

【０２６３】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３の阻害剤である。いくつかの実施形態では、Ｂ７－Ｈ３の阻害剤は、エノブリツズマブ、ＭＧＤ００９、または８Ｈ９である。

【０２６４】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＫＩＲの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＫＩＲの阻害剤は、リリルマブまたはＩＰＨ４１０２である。
【０２６５】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、Ａ２ａＲの阻害剤である。いくつかの実施形態では、Ａ２ａＲの阻害剤は、ＣＰＩ－４４４である。
【０２６６】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＧＦ－ベータの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＴＧＦ－ベータの阻害剤は、トラベデルセン、ガルセルチニブ、またはＭ７８２４である。
【０２６７】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＰＩ３Ｋ－ガンマの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＰＩ３Ｋ－ガンマの阻害剤は、ＩＰＩ－５４９である。
【０２６８】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ４７の阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＤ４７の阻害剤は、Ｈｕ５Ｆ９－Ｇ４またはＴＴＩ－６２１である。
【０２６９】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ７３の阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＤ７３の阻害剤は、ＭＥＤＩ９４４７である。
【０２７０】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ７０の阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＣＤ７０の阻害剤は、クサツズマブまたはＢＭＳ－９３６５６１である。
【０２７１】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＴＩＭ３の阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ３抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＴＩＭ３抗体は、ＩＮＣＡＧＮ２３９０、ＭＢＧ４５３、またはＴＳＲ－０２２である。
【０２７２】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、ＣＤ２０の阻害剤、例えば、抗ＣＤ２０抗体である。いくつかの実施形態では、抗ＣＤ２０抗体は、オビヌツズマブまたはリツキシマブである。
【０２７３】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＯＸ４０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＧＩＴＲ、ＩＣＯＳ、ＣＤ４０、ＴＬＲ７／８、及びＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られている）のアゴニストである。
【０２７４】
いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７のアゴニストは、ウレルマブである。いくつかの実施形態では、ＣＤ１３７のアゴニストは、ウトミルマブである。
【０２７５】
いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＧＩＴＲの阻害剤である。いくつかの実施形態では、ＧＩＴＲのアゴニストは、ＴＲＸ５１８、ＭＫ－４１６６、ＩＮＣＡＧＮ１８７６、ＭＫ－１２４８、ＡＭＧ２２８、ＢＭＳ－９８６１５６、ＧＷＮ３２３、ＭＥＤＩ１８７３、またはＭＥＤＩ６４６９である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＯＸ４０のアゴニスト、例えば、ＯＸ４０アゴニスト抗体またはＯＸ４０Ｌ融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗ＯＸ４０抗体は、ＩＮＣＡＧＮ０１９４９、ＭＥＤＩ０５６２（タボリマブ）、ＭＯＸＲ－０９１６、ＰＦ－０４５１８６００、ＧＳＫ３１７４９９８、ＢＭＳ－９８６１７

８、または９Ｂ１２．である。いくつかの実施形態では、ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質は、ＭＥＤＩ６３８３である。

【０２７６】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＣＤ４０のアゴニストである。いくつかの実施形態では、ＣＤ４０のアゴニストは、ＣＰ－８７０８９３、ＡＤＣ－１０１３、ＣＤＸ－１１４０、ＳＥＡ－ＣＤ４０、ＲＯ７００９７８９、ＪＮＪ－６４４５７１０７、ＡＰＸ－００５Ｍ、またはＣｈｉ　Ｌｏｂ　７／４である。

【０２７７】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＩＣＯＳのアゴニストである。いくつかの実施形態では、ＩＣＯＳのアゴニストは、ＧＳＫ－３３５９６０９、ＪＴＸ－２０１１、またはＭＥＤＩ－５７０である。

【０２７８】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＣＤ２８のアゴニストである。いくつかの実施形態では、ＣＤ２８のアゴニストは、セラリズマブである。

【０２７９】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＣＤ２７のアゴニストである。いくつかの実施形態では、ＣＤ２７のアゴニストは、バリルマブである。

【０２８０】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子のアゴニストは、ＴＬＲ７／８のアゴニストである。いくつかの実施形態では、ＴＬＲ７／８のアゴニストは、ＭＥＤＩ９１９７である。

【０２８１】

本開示の化合物は、二重特異性抗体と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体のドメインのうちの１つは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ３、またはＴＧＦβ受容体を標的とする。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１と結合する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１と結合する二重特異性抗体は、ＭＣＬＡ－１３６である。いくつかの実施形態では、二重特異性抗体は、ＰＤ－Ｌ１及びＣＴＬＡ－４と結合する。いくつかの実施形態では、ＰＤ－Ｌ１及びＣＴＬＡ－４と結合する二重特異性抗体は、ＡＫ１０４である。

【０２８２】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、１つ以上の代謝酵素阻害剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施形態では、代謝酵素阻害剤は、ＩＤＯ１、ＴＤＯ、またはアルギナーゼの阻害剤である。ＩＤＯ１阻害剤の例としては、エパカドスタット、ＮＬＧ９１９、ＢＭＳ－９８６２０５、ＰＦ－０６８４０００３、ＩＯＭ２９８３、ＲＧ－７００９９、及びＬＹ３３８１９６が挙げられる。

【０２８３】

全体を通して提供されるように、追加的な化合物、阻害剤、薬剤などは、単一または連続剤形で本発明の化合物と組み合わされ得るか、またはそれらは、別個の剤形として同時にまたは順次投与され得る。

【０２８４】

薬学的製剤及び剤形

製剤として用いられる場合、本開示の化合物は、薬学的組成物の形態で投与され得る。これらの組成物は、薬学的分野でよく知られている手法で調製され得、局所的または全身的な治療が望まれるかどうかに応じて、及び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与され得る。投与は、局所（経皮的、表皮的、点眼的、ならびに鼻腔内、膣内、及び直腸送達を含む粘膜を含む）、肺（例えば、噴霧器によることを含む粉末もしくはエアロゾルの吸入もしくは充填による、気管内もしくは鼻腔内）、経口、または非経口であり得る。非経口投与は、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内または注射もしくは注入、あるいは頭蓋内、例えば、髄腔内または脳室内投与を含む。非経口投与は、単回ボーラス用

量の形態であり得るか、または、例えば、連続灌流ポンプによるものであり得る。局所的投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、液滴、坐剤、スプレー、液体、及び粉末を含んでもよい。従来の薬学的担体、水性、粉末または油性の基材、増粘剤などが必要であり得るか、または所望とされ得る。

【０２８５】

本開示はまた、活性成分として、本開示の化合物またはその薬学的に許容される塩を、１つ以上の薬学的に許容可能な担体（賦形剤）と組み合わせて含有する薬学的組成物を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、局所投与に好適である。本開示の組成物の製造において、活性成分は典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または、例えば、カプセル、小袋、紙、または他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として機能する場合、それは、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体、または液体物質であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、ロゼンジ、サシェ、カシェ、エリキシル、懸濁剤、エマルション、溶液、シロップ、エアロゾル（固体または液体媒体として）、例えば、１０重量％までの活性化合物を含む軟膏、軟質及び硬質ゼラチンカプセル、坐剤、無菌注射用溶液、及び無菌包装粉末の形態であり得る。

【０２８６】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉砕して適切な粒径をもたらすことができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、それは、２００メッシュ未満の粒径に粉砕できる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤において実質的に均一な分布、例えば、約４０メッシュを提供するように粉砕することによって調整され得る。

【０２８７】

本開示の化合物は、錠剤形成及び他の種類の製剤に好適な粒子サイズを得るために、湿式粉砕などの既知の粉砕手順を使用して粉砕され得る。本開示の化合物の細分化された（ナノ粒子状の）調製物は、当該技術分野で知られているプロセスによって調製され得る。例えば、国際出願第ＷＯ２００２／０００１９６号を参照されたい。

【０２８８】

好適な賦形剤の例には、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアガム、リン酸カルシウム、アルギネート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ、及びメチルセルロースが含まれる。製剤は、追加として、タルク、ステアリン酸マグネシウム、及び鉱物油などの滑沢剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピルなどの保存剤；甘味剤；ならびに風味剤を含むことができる。本開示の組成物は、当該技術分野で知られている手順を採用することによって、患者への投与後に活性成分の迅速、持続または遅延放出を提供するように製剤化され得る。

【０２８９】

組成物は、単位剤形で製剤化され得、各投薬量は、約１００～約５００ｍｇなど、約５～約１０００ｍｇ（１ｇ）、またはそれ以上の活性成分を含む。用語「単位剤形」は、ヒト対象及び他の哺乳動物のための単位投薬量として好適な物理的に別個の単位を指し、各単位は、好適な薬学的賦形剤と関連して、所望の治療効果をもたらすように計算された既定量の活性物質を含む。

【０２９０】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約５～約５０ｍｇの活性成分を含む。当業者は、これが、約５～約１０、約１０～約１５、約１５～約２０、約２０～約２５、約２５～約３０、約３０～約３５、約３５～約４０、約４０～約４５、または約４５～約５０ｍｇの活性成分を含む組成物を具体化することを理解する。

【０２９１】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約５０～約５００ｍｇの活性成分を含む

。当業者は、約５０～約１００、約１００～約１５０、約１５０～約２００、約２００～約２５０、約２５０～約３００、約３５０～約４００、または約４５０～約５００ｍｇの活性成分を含む組成物を具体化することを理解する。

【０２９２】

いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、約５００～約１０００ｍｇの活性成分を含む。当業者は、これが、約５００～約５５０、約５５０～約６００、約６００～約６５０、約６５０～約７００、約７００～約７５０、約７５０～約８００、約８００～約８５０、約８５０～約９００、約９００～約９５０、または約９５０～約１０００ｍｇの活性成分を含む組成物を具体化することを理解する。

【０２９３】

本開示の方法及び使用において、本明細書に記載の化合物の同様の投薬量が使用され得る。

【０２９４】

活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に薬学的有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は通常、治療される病態、選定された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重、及び応答、患者の症状の重症度などを含めた関連性のある状況に応じて、医師により決定されることが理解されよう。

【０２９５】

錠剤などの固体組成物を調製するためには、主活性成分は、本開示の化合物の均質な混合物を含む固体事前製剤組成物を形成するために薬学的賦形剤と混合される。これらの事前製剤組成物を均質なものとして言及する場合、組成物が錠剤、丸剤及びカプセルなどの等しく有効な単位剤形に容易に細分化され得るように、活性成分は典型的には、組成物全体にわたって均一に分散される。次いでこの固体事前製剤は、例えば、約０．１～約１０００ｍｇの本開示の活性成分を含む上述の種類の単位剤形に細分化される。

【０２９６】

本開示の錠剤または丸剤は、長期の作用という利点をもたらす剤形を提供するために、コーティングされ得るか、またはそうでなければ混和（ｃｏｍｐｏｕｎｄｅｄ）され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側投薬量（ｉｎｎｅｒ　ｄｏｓａｇｅ）及び外側投薬量（ｏｕｔｅｒ　ｄｏｓａｇｅ）構成成分を含むことができ、後者が前者を覆う外被の形態にある。２つの成分は、胃における崩壊に抵抗し、かつその内部成分を無傷で十二指腸内まで通過させる、または放出を遅延させることができる、腸溶性層によって分離することができる。そのような腸溶性層またはコーティングのために様々な物質が使用され得、そのような物質には、多数のポリマー酸及びポリマー酸とシェラック、セチルアルコール、及び酢酸セルロースのような物質との混合物が含まれる。

【０２９７】

本開示の化合物及び組成物が経口投与のためにまたは注射によって組み込まれ得る液体形態には、水溶液、好適には味付けされたシロップ、水性または油性懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ココナッツ油、またはピーナッツ油などの食用油を有する味付けされたエマルション、ならびにエリキシル及び同様の薬学的ビヒクルが含まれる。

【０２９８】

吸入または吹送用の組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の液剤及び懸濁剤、ならびに粉末を含む。液体または固体の組成物は、上記のような好適な薬学的に許容される賦形剤を含み得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために口または鼻呼吸経路により投与される。組成物は、不活性ガスの使用により噴霧され得る。噴霧される溶液は、噴霧デバイスから直接的に吸入され得るか、または噴霧デバイスを、顔面マスク、栓塞子、もしくは間欠陽圧呼吸器に装着することができる。溶液、懸濁液、または粉末の組成物は、適切な様式で製剤を送達するデバイスから経口的または鼻腔に投与され得る。

【０２９９】

局所製剤は、１つまたは複数の従来の担体を含み得る。いくつかの実施形態では、軟膏は、水、及び例えば、流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色ワセリンなどから選択される１つまたは複数の疎水性担体を含むことができる。クリームの担体組成物は、水と、グリセロール及び１つ以上の他の構成成分、例えば、グリセリンモノステアリン酸塩、ＰＥＧ－グリセリンモノステアリン酸塩、及びセチルステアリルアルコールとの組み合わせに基づき得る。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を、例えば、グリセロール、ヒドロキシエチルセルロースなどといった他の構成成分と好適に組み合わせて用いて製剤化することができる。いくつかの実施形態では、局所製剤は、少なくとも約０．１、少なくとも約０．２５、少なくとも約０．５、少なくとも約１、少なくとも約２、または少なくとも約５重量％の本開示の化合物を含む。局所製剤は、好適には、選択された適応症、例えば、乾癬または他の皮膚状態の治療のための指示書と任意に関連付けられた、例えば、１００ｇのチューブ内に包装され得る。

【０３００】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療などの投与の目的、患者の状態、投与の方法などに応じて変動するであろう。治療用途では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒するか、または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で既に疾患に苦しんでいる患者に投与され得る。有効用量は、治療される疾患の状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重、及び一般的な健康状態などの因子に基づいて担当の臨床医の判断に依存する。

【０３０１】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の殺菌技法によって殺菌され得るかまたは無菌濾過され得る。水溶液は、そのままで使用するために包装または凍結乾燥され得るが、凍結乾燥された調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わされる。化合物調製物のｐＨは、典型的には、３～１１、より好ましくは５～９、最も好ましくは７～８となるであろう。前述の賦形剤、担体、または安定剤のいくつかの使用が薬学的塩の形成を生じることは、理解されるであろう。

【０３０２】

本開示の化合物の治療投薬量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与手法、患者の健康及び状態、処方する医師の判断に応じて変化し得る。薬学的組成物中の本開示の化合物の割合または濃度は、投薬量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多数の要因に応じて変化し得る。例えば、本開示の化合物は、非経口投与の場合は約０．１～約１０％ｗ／ｖの化合物を含む生理的緩衝水溶液で提供され得る。いくつかの典型的な用量範囲は、日当たり体重の約１μｇ／ｋｇ～約１ｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態では、用量範囲は、１日当たり約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。投与量は、疾患または障害の種類及び進行の程度、特定の患者の全体的な健康状態、選択された化合物の相対的な生物学的有効性、賦形剤の配合、ならびにその投与経路などの変数に依存する可能性がある。有効用量は、インビトロまたは動物モデルの試験システムに由来する用量応答曲線から外挿することができる。

【０３０３】

本開示の組成物は、化学療法薬、ステロイド、抗炎症化合物、または免疫抑制剤などの１つまたは複数の追加の医薬品をさらに含むことができ、それらの例が本明細書に列挙される。

【０３０４】

標識化合物及びアッセイ法

本開示の別の態様は、標識化合物の阻害結合によって、ヒトを含めた組織試料中でＣＤＫ２の位置を同定して、それを定量するため、及びＣＤＫ２活性化因子を同定するために、画像化技法のみならず、インビトロ及びインビボの両方でのアッセイにおいても有用であろう本開示の標識化合物（放射標識、蛍光標識など）に関する。本開示の化合物の１つ以上の原子の置換は、分化ＡＤＭＥ（吸着、分布、代謝、及び排泄）を生成するのにも有用であり得る。したがって、本開示は、かかる標識または置換された化合物を含むＣＤＫ

２結合アッセイを含む。

【０３０５】

本開示は、本開示の同位体標識化合物をさらに含む。「同位体」または「放射標識」化合物は、１つ以上の原子が、典型的には自然界において見出される（すなわち、天然に生じる）原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置き換えられるかまたは置換される、本開示の化合物である。本開示の化合物に組み込まれ得る好適な放射性核種は、^{2}Ｈ（重水素についてはＤとも記述される）、^{3}Ｈ（トリチウムについてはＴとも記述される）、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{18}Ｆ、^{35}Ｓ、^{36}Ｃｌ、^{82}Ｂｒ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、^{77}Ｂｒ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{125}Ｉ、及び^{131}Ｉを含むが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物における１つ以上の水素原子は、重水素原子で置き換えられ得る（例えば、式（Ｉ）のＣ$_{1～6}$アルキル基の１つ以上の水素原子は、－ＣＨ$_{3}$に対して置換されている－ＣＤ$_{3}$など、重水素原子で任意に置換され得る）。いくつかの実施形態では、開示された式（例えば、式（Ｉ））のアルキル基は、過重水素化されていてもよい。

【０３０６】

本明細書に掲示される化合物の１個以上の構成原子は、天然または非天然の存在量で、原子の同位体で置き換えられていてもよく、または置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、化合物は、少なくとも１個の重水素原子を含む。例えば、本明細書に提示される化合物における１つ以上の水素原子は、重水素原子で置き換えられ得る（式（Ｉ）のＣ$_{1～6}$アルキル基の１つ以上の水素原子は、－ＣＨ$_{3}$に対して置換されている－ＣＤ$_{3}$など、重水素原子で任意に置換され得る）。いくつかの実施形態では、化合物は、２つ以上の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、１～２、１～３、１～４、１～５、または１～６個の重水素原子を含む。いくつかの実施形態では、化合物中のすべての水素原子は、重水素原子によって置き換えられ得るか、または置換され得る。

【０３０７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるような「アルキル」、「アルケニル」、「アルキニル」、「アリール」、「フェニル」、「シクロアルキル」、「ヘテロシクロアルキル」、もしくは「ヘテロアリール」置換基または「－Ｃ$_{1－4}$アルキル－」、「アルキレン」、「アルケニレン」、及び「アルキニレン」連結基の炭素原子と結合した１、２、３、４、５、６、７、または８個の水素原子は、重水素原子によって任意に置き換えられる。

【０３０８】

同位体を有機化合物に含めるための合成方法は、当該技術分野で知られている（Ｄｅｕｔｅｒｉｕｍ Ｌａｂｅｌｉｎｇ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｂｙ Ａｌａｎ Ｆ．Ｔｈｏｍａｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｎ．Ｙ．，Ａｐｐｌｅｔｏｎ－Ｃｅｎｔｕｒｙ－Ｃｒｏｆｔｓ，１９７１、Ｔｈｅ Ｒｅｎａｉｓｓａｎｃｅ ｏｆ Ｈ／Ｄ Ｅｘｃｈａｎｇｅ ｂｙ Ｊｅｎｓ Ａｔｚｒｏｄｔ，Ｖｏｌｋｅｒ Ｄｅｒｄａｕ，Ｔｈｏｒｓｔｅｎ Ｆｅｙ ａｎｄ Ｊｏｃｈｅｎ Ｚｉｍｍｅｒｍａｎｎ，Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．２００７，７７４４－７７６５、Ｔｈｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｉｓｏｔｏｐｉｃ Ｌａｂｅｌｌｉｎｇ ｂｙ Ｊａｍｅｓ Ｒ．Ｈａｎｓｏｎ，Ｒｏｙａｌ Ｓｏｃｉｅｔｙ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，２０１１）。同位体標識された化合物は、ＮＭＲ分光法、代謝実験、及び／またはアッセイなどの様々な研究において使用することができる。

【０３０９】

重水素などのより重い同位体による置換は、より高い代謝安定性から生じるある特定の治療上の利点、例えば、増加したインビボ半減期または低下した用量要件をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況において好ましい場合がある。（例えば、Ａ．Ｋｅｒｅｋｅｓ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．２０１１，５４，２０１－２１０、Ｒ．Ｘｕ ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｌａｂｅｌ Ｃｏｍｐｄ．Ｒａｄｉｏｐｈａｒｍ．２０１５，５８，３０８－３１２を参照されたい）。特に、１つ以上の代謝部位での置換は、治療利益の

うちの１つ以上をもたらし得る。
【０３１０】
当該放射性標識化合物に組み込まれる放射性核種は、その放射性標識化合物の特定の用途に依存する。例えば、インビトロＣＤＫ２標識及び競合アッセイの場合、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{82}Ｂｒ、^{125}Ｉ、^{131}Ｉ、または^{35}Ｓを組み込む化合物が、有用であり得る。放射性画像化用途の場合、^{11}Ｃ、^{18}Ｆ、^{125}Ｉ、^{123}Ｉ、^{124}Ｉ、^{131}Ｉ、^{75}Ｂｒ、^{76}Ｂｒ、または^{77}Ｂｒが、有用であり得る。
【０３１１】
「放射性標識」または「標識化合物」は、少なくとも１つの放射性核種を組み込んだ化合物であることが理解される。いくつかの実施形態では、放射性核種は、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{125}Ｉ、^{35}Ｓ、及び^{82}Ｂｒからなる群から選択される。
【０３１２】
本開示は、放射性同位体を本開示の化合物に組み込むための合成方法をさらに含むことができる。有機化合物中に放射性同位体を組み込むための合成方法は、当業者に周知であり、当業者は、本開示の化合物に適用可能な方法を容易に認識するであろう。
【０３１３】
本開示の標識化合物をスクリーニングアッセイで用いて、化合物を同定／評価することができる。例えば、標識された新たに合成または同定された化合物（すなわち、試験化合物）は、標識の追跡を通じて、ＣＤＫ２と接触する際にその濃度変動を監視することによって、ＣＤＫ２に結合及び活性化するその能力について評価され得る。例えば、試験化合物（標識された）は、ＣＤＫ２を阻害することが知られている別の化合物（すなわち、標準化合物）の結合を低減するその能力に関して評価することができる。したがって、ＣＤＫ２との結合について標準化合物と競合する試験化合物の能力は、その結合親和性と直接相関がある。逆に、他のいくつかのスクリーニングアッセイでは、標準化合物は標識され、試験化合物は標識されない。したがって、標準化合物と試験化合物との間の競合を評価するために、標識された標準化合物の濃度がモニターされ、これにより試験化合物の相対的結合親和性が確認される。
【０３１４】
キット
本開示はまた、例えば、ＣＤＫ２関連疾患または障害（例えば、がん、炎症性疾患、心血管疾患、または神経変性疾患など）の治療または予防に有用な薬学的キットを含み、これは、治療有効量の本開示の化合物を含む薬学的組成物を含む１つ以上の容器を含む。かかるキットは、当業者に容易に明らかであるように、必要に応じて、例えば、１つ以上の薬学的に許容される担体を有する容器、追加的な容器など、様々な従来の薬学的キット構成成分のうちの１つ以上をさらに含むことができる。インサートまたはラベルのいずれかとして、投与される構成成分の量、投与のためのガイドライン、及び／または構成成分を混合するためのガイドラインを示す指示が、キットにも含まれ得る。
【０３１５】
バイオマーカー及び薬力学マーカー
本開示は、ＣＤＫ２阻害剤（本明細書で使用される場合、「ＣＤＫ２阻害剤」は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩を指す）を投与することが有効である可能性が高い、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスク性があるヒト対象を同定するための予測マーカー（例えば、バイオマーカー及び薬力学的マーカー、例えば、遺伝子コピー数、遺伝子配列、発現レベル、またはリン酸化レベル）をさらに提供する。本開示はまた、ＣＤＫ２阻害剤に応答している、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を同定するための薬力学的マーカー（例えば、リン酸化レベル）を提供する。
【０３１６】
本方法は、少なくとも部分的に、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（「ＣＤＫＮ２

Ａ」、「ｐ１６」とも称される）の機能的状態が、患者の層別化での使用に適しているＧ１／Ｓ特異的サイクリン－Ｅ１－（「ＣＣＮＥ１－」）増幅細胞におけるＣＤＫ２標的療法に対する感受性を予測するためのバイオマーカーであるという発見に基づいている。さらに、本発明は、少なくとも部分的に、ＣＣＮＥ１増幅細胞株において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのヒト網膜芽細胞腫関連タンパク質（「Ｒｂ」）リン酸化レベルが、ＣＤＫ２活性の薬力学的マーカーであり、細胞アッセイまたは、例えば、ＣＤＫ２阻害剤での治療のための進行または応答性のモニタリングなどの前臨床的及び臨床的用途におけるＣＤＫ２酵素活性の測定における使用に好適であるという発見に基づく。

【０３１７】

ＣＣＮＥ１及びｐ１６

ＣＣＮＥ１及びｐ１６は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する対象のＣＤＫ２阻害剤への応答性（例えば、疾患寛解／解消によって証明される疾患の改善）を予測するのに、組み合わせて、有用な遺伝子として、実施例において同定されている。

【０３１８】

ｐ１６（サイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ、サイクリン依存性キナーゼ４阻害剤Ａ、多発性腫瘍抑制剤１、及びｐ１６－ＩＮＫ４ａとしても知られる）は、ＣＤＫ４及びＣＤＫ６と相互作用することによって、正常細胞の増殖の負の調節因子として作用する。ｐ１６は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（「ＣＤＫＮ２Ａ」）遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０００７７）によってコードされる。ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の細胞遺伝子位置は、９ｐ２１．３であり、これは、２１．３位の９番染色体の短い（ｐ）アームである。ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の分子位置は、９番染色体上の２１，９６７，７５２～２１，９９５，０４３塩基対である（Ｈｏｍｏ ｓａｐｉｅｎｓ Ａｎｎｏｔａｔｉｏｎ Ｒｅｌｅａｓｅ１０９，ＧＲＣｈ３８．ｐ１２）。ｐ１６をコードする遺伝子における遺伝的異常及びエピジェネティック異常は、老化及びがん形成からの脱出につながると考えられる（Ｏｋａｍｏｔｏ ｅｔ ａｌ．，１９９４，ＰＮＡＳ９１（２３）：１１０４５－９）。ｐ１６をコードする遺伝子における遺伝的異常の非限定的な例を以下の表１に記載する。ヒトｐ１６のアミノ酸配列を以下に提供する（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿０００６８／ＵｎｉＰｒｏｔＫＢアクセッション番号Ｐ４２７７１）：

【化１６】

```
  1 MEPAAGSSME PSADWLATAA ARGRVEEVRA LLEAGALPNA PNSYGRRPIQ VMMMGSARVA
 61 ELLLLHGAEP NCADPATLTR PVHDAAREGF LDTLVVLHRA GARLDVRDAW GRLPVDLAEE
121 LGHRDVARYL RAAAGGTRGS NHARIDAAEG PSDIPD
```

（配列番号１）。

【０３１９】

ＣＣＮＥ１は、Ｇ１／Ｓ移行期での細胞周期の制御に不可欠な細胞周期因子である（Ｏｈｔｓｕｂｏ ｅｔ ａｌ．，１９９５，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１５：２６１２－２６２４）。ＣＣＮＥ１は、ＣＤＫ２の調節サブユニットとして作用し、ＣＤＫ２と相互作用して、セリン／トレオニンキナーゼホロ酵素複合体を形成する。このホロ酵素複合体のＣＣＮＥ１サブユニットは、複合体の基質特異性を提供する（Ｈｏｎｄａ ｅｔ ａｌ．，２００５，ＥＭＢＯ２４：４５２－４６３）。ＣＣＮＥ１は、サイクリンＥ１（「ＣＣＮＥ１」）遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿００１２３８）によってコードされる。ヒトＣＣＮＥ１のアミノ酸配列を以下に提供する（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿００１２２９／ＵｎｉＰｒｏｔＫＢアクセッション番号Ｐ２４８６４）：

【化１７】

```
  1 mprerrerda kerdtmkedg gaefsarsrk rkanvtvflq dpdeemakid rtardqcgsq
 61 pwdnnavcad pcsliptpdk edddrvypns tckpriiaps rgsplpvlsw anreevwkim
121 lnkektylrd qhfleqhpll qpkmrailld wlmevcevyk lhretfylaq dffdrymatq
181 envvktllql igisslfiaa kleeiyppkl hqfayvtdga csgdeiltme lmimkalkwr
241 lspltivswl nvymqvayln dlhevllpqy pqqifiqiae lldlcvldvd clefpygila
301 asalyhfsss elmqkvsgyq wcdiencvkw mvpfamvire tgssklkhfr gvadedahni
361 qthrdsldll dkarakkaml seqnrasplp sglltppqsg kkqssgpema
```

（配列番号２）。

【０３２０】

実施例は、ＣＤＫ２ノックダウンが、ＣＣＮＥ１増幅細胞株の増殖を阻害するが、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株の増殖を阻害しないことを実証している。逆に、実施例は、ＣＤＫ４／６阻害がＣＣＮＥ１非増幅細胞株の増殖を阻害するが、ＣＣＮＥ１増幅細胞株の増殖を阻害しないことを示している。実施例は、ＣＤＫ２阻害剤で処理されたＣＣＮＥ１増幅細胞において観測された細胞増殖の阻害には、正常な（例えば、変異していない、または欠失していない）ｐ１６遺伝子の存在が必要であることをさらに実証している。したがって、ＣＣＮＥ１及びｐ１６は、一緒に、組み合わせバイオマーカーである。ＣＤＫ２阻害剤での処理に応答する細胞は、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを示し、ｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）をコードするヌクレオチド配列（例えば、遺伝子またはｍＲＮＡ）を有し、及び／またはｐ１６タンパク質が存在するが、ＣＤＫ２阻害剤での処理に応答しない対照細胞は、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有さず、ｐ１６タンパク質をコードする遺伝子の変異もしくは欠失、及び／またはｐ１６タンパク質の発現を欠いている。

【０３２１】

したがって、本開示は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を治療する方法を提供し、ヒト対象にＣＤＫ２阻害剤を投与することを含み、ヒト対象は、（ｉ）（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有し、（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子を有し、及び／または（ｃ）ｐ１６タンパク質を発現する、かつ（ｉｉ）（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅を有し、及び／または（ｂ）ヒト対象から得られた生体試料においてＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有すると以前に決定されている。ある特定の実施形態において、本明細書に記載の予測方法は、対象が、ＣＤＫ２阻害剤での治療に、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９８％、または１００％の精度で応答することを予測する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の予測方法が、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがある１０人の対象に適用され、それら１０人の対象のうち８人が、本明細書に記載の予測方法に基づいて、ＣＤＫ２阻害剤での治療に応答すると予測され、それら８人の対象のうち７人が、ＣＤＫ２阻害剤による治療に実際に応答する場合、予測方法は、８７．５％（７を８で割ったもの）の精度を有する。対象が、例えば、症状の低減または緩和、疾患の寛解／解消などによって証明される疾患状態の任意の改善を示す場合、対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答するとみなされる。

【０３２２】

いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、（ｉ）（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有し、及び／または（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子を有する、かつ（ｉｉ）ヒト対象から得られた生体試料においてＣＣＮＥ１遺伝子の増幅を有すると以前に決定されている。いくつかの実施形態では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子は、配列番号１のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。特定の実施形態では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子は、配列番号１のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードする。

【０３２３】

特定の実施形態では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子における１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、表１に記載される通りである。特定の実施形態では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子における１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、Ｙａｒｂｒｏｕｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，９１（１８）：１５６９－１５７４，１９９９、Ｌｉｇｇｅｔｔ ａｎｄ Ｓｉｄｒａｎｓｋｙ，Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｎｅｏｐｌａｓｉａ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１６（３）：１１９７－１２０６，１９９８、及びＣａｉｒｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，１１：２１０－２１２，１９９５に記載のとおりであり、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【表１－１】

表１．ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の置換、欠失、及び修飾

説明	参照
CDKN2A 遺伝子のコドン 232 をアルギニンコドンから終止コドンに変換する C から T への移行	RefSNP アクセッション番号 rs121913388、Kamb et al.,Science 264:436-440,1994
p16 タンパク質が大幅に切り詰められると予測されるリーディングフレームシフトが引き起こされるヌクレオチド 225 での 19 塩基対の生殖細胞系の欠失	RefSNP アクセッション番号 rs587776716、Gruis et al.,Nature Genet.10:351-353,1995
CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド 363~368 での 6 塩基対の欠失	ClinVar アクセッション番号 RCV000010017.2、Liu et al.,Oncogene 11:405-412,1995
配列番号 1 のアミノ酸位置 101 に対応するグリシンをトリプトファンで置換すると予測される 9 番染色体:21971058 での変異	RefSNP アクセッション番号 rs104894094、Ciotti et al.,Am.J.Hum.Genet.67:311-319,2000
CDKN2A 遺伝子のエクソン 2 のヌクレオチド 332 でのインフレーム 3 塩基対の重複を構成する生殖細胞変異	ClinVar アクセッション番号 RCV000010020.3、Borg et al.,Cancer Res.56:2497-2500,1996
配列番号 1 のアミノ酸 53 位に対応するメチオニンをイソロイシンで置換すると予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs104894095、Harland et al.,Hum.Molec.Genet.6:2061-2067,1997
配列番号 1 のアミノ酸 24 位に対応するアルギニンをプロリンで置換すると予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs104894097、Monzon et al.,New Eng.J.Med.338:879-887,1998
21974795 と 21974796 との間の 9 番染色体に挿入された 24 塩基対リピート(フォワード鎖)	RefSNP アクセッション番号 rs587780668、Pollock et al.,Hum.Mutat.11:424-431,1998
CDKN2A 遺伝子のヌクレオチド-34 での G から T へのトランスバージョン	ClinVar アクセッション番号 RCV000010024.5、Liu et al.,Nature Genet.21:128-132,1999
CDKN2A の p14(ARF)特異的エクソン 1-ベータの欠失	ClinVar アクセッション番号 RCV000010026.2、Randerson-Moor et al.,Hum.Molec.Genet.10:55-62,2001
配列番号 1 のアミノ酸 126 位に対応するバリンをイソロイシンで置換すると予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs104894098、Goldstein et al.,Brit.J.Cancer 85:527-530,2001

【表１－２】

説明	参照
エクソン 3 の 5 プライム塩基の偽 GT スプライスドナー部位 105 を作製し、mRNA の異常なスプライシングをもたらす CDKN2A 遺伝子のイントロン 2 における移行(IVS2-105 A-G)	ClinVar アクセッション番号 RCV000010028.3、Harland et al.,Hum.Molec.Genet.10:2679-2686,2001
配列番号 1 のアミノ酸 122 位に対応するグリシンのアルギニンでの置換をもたらすと予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs113798404、Hewitt et al.,Hum.Molec.Genet.11:1273-1279,2002
配列番号 1 のアミノ酸 59 位に対応するバリンのアルギニンでの置換をもたらすと予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs113798404、Yakobson et al.,Melanoma Res.11:569-570,2001
配列番号 1 のアミノ酸 114 位に対応するプロリンのセリンでの置換をもたらす CDKN2A 遺伝子におけるタンデム生殖細胞系の 339G-C トランスバージョン及び 340C-T 移行	RefSNP アクセッション番号 rs113798404 及び rs104894104、Kannengiesser et al.,Genes Chromosomes Cancer 46:751-760,2007
配列番号 1 のアミノ酸 56 位に対応するセリンのイソロイシンでの置換をもたらすと予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs104894109、Kannengiesser et al.,Genes Chromosomes Cancer 46:751-760,2007
配列番号 1 のアミノ酸 89 位に対応するグリシンのアスパラギン酸での置換をもたらすと予測される変異	RefSNP アクセッション番号 rs137854599、Goldstein et al.,J.Med.Genet.45:284-289,2008
p14(ARF)アイソフォームのスプライシングに影響を及ぼす CDKN2A 遺伝子のエクソン 1B におけるヘテロ接合性の A から G への移行	ClinVar アクセッション番号 RCV000022943.3、Binni et al.,Clin.Genet.77:581-586,2010
フレームシフト及び早期終結をもたらす CDKN2A 遺伝子におけるヘテロ接合性の 5bp の重複(19_23dup)	ClinVar アクセッション番号 RCV000030680.6、Harinck,F.,Kluijt et al.,J.Med.Genet.49:362-365,2012
配列番号 1 のアミノ酸 84 位に対応するアスパラギン酸のバリンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 84 位に対応するアスパラギン酸のグリシンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 87 位に対応するアルギニンのプロリンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号 1 のアミノ酸 48 位に対応するプロリンのロイシンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574

【表１－３】

説明	参照
配列番号1のアミノ酸74位に対応するアスパラギン酸のアスパラギンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号1のアミノ酸87位に対応するアルギニンのロイシンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号1のアミノ酸71位に対応するアスパラギンのセリンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号1のアミノ酸80位に対応するアルギニンのロイシンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574
配列番号1のアミノ酸83位に対応するヒスチジンのチロシンでの置換をもたらすと予測される変異	Yarbrough et al.,Journal of the National Cancer Institute,91(18):1569-1574

【０３２４】

本開示はまた、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象を治療する方法を特徴とし、（ｉ）ヒト対象から得られた生体試料において、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子、及び／または（ｃ）ｐ１６タンパク質の存在を同定することと、（ｉｉ）ヒト対象から得られた生体試料において、（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅、及び／または（ｂ）ＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを同定することと、（ｉｉｉ）ＣＤＫ２阻害剤をヒト対象に投与することと、を含む。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、方法は、（ｉ）ヒト対象から得られた生体試料において、（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子、及び／または（ｃ）ｐ１６タンパク質の存在を同定することと、（ｉｉ）ヒト対象から得られた生体試料において、（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅を同定することと、（ｉｉｉ）ＣＤＫ２阻害剤をヒト対象に投与することと、を含む。

【０３２５】

本開示はまた、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象のＣＤＫ２阻害剤への応答を予測する方法を特徴とし、（ｉ）ヒト対象から得られた生体試料から、（ａ）ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子のヌクレオチド配列、（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／または（ｃ）ｐ１６タンパク質の存在を決定することと、（ｉｉ）ヒト対象から得られた生体試料から、（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数及び／または（ｂ）ＣＣＮＥ１の発現レベルを決定することと、を含み、（１）（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／または（ｃ）ｐ１６タンパク質の存在、ならびに（２）（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅

及び／または（ｂ）ＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルは、ヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答するであろうと予測する。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、方法は、（ｉ）ヒト対象から得られた生体試料から、（ａ）ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子のヌクレオチド配列、及び／または（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在を決定することと、（ｉｉ）ヒト対象から得られた生体試料から、（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数を決定することと、を含み、（１）（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／または（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、ならびに（２）（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅は、ヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答するであろうと予測する。

【０３２６】

特定の実施形態では、（ｉ）（ａ）ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子のヌクレオチド配列、（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／または（ｃ）ｐ１６タンパク質の存在を決定することは、ヒト対象にＣＤＫ２阻害剤を投与する前（例えば、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも７日、少なくとも２週間、少なくとも３週間、もしくは少なくとも４週間、または６時間～１６時間、６時間～２０時間、もしくは６時間～２４時間、２日～３日、２日～４日、２日～５日、２日～６日、２日～７日、１週間～２週間、１週間～３週間、もしくは１週間～４週間前）に行われる。特定の実施形態では、（ｉｉ）（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数及び／または（ｂ）ＣＣＮＥ１の発現レベルを決定することは、ヒト対象にＣＤＫ２阻害剤を投与する前（例えば、少なくとも１日、少なくとも２日、少なくとも３日、少なくとも４日、少なくとも５日、少なくとも６日、少なくとも７日、少なくとも２週間、少なくとも３週間、もしくは少なくとも４週間、または６時間～１６時間、６時間～２０時間、もしくは６時間～２４時間、２日～３日、２日～４日、２日～５日、２日～６日、２日～７日、１週間～２週間、１週間～３週間、もしくは１週間～４週間前）に行われる。

【０３２７】

配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）の存在と組み合わせた、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す／予測する。

【０３２８】

いくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、３～２５個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも３個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも５個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも７個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも１０個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも１２個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも１４個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも２１個の遺伝子コピー数に増幅される。

【０３２９】

特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＣＮＥ１ｍＲＮＡのレベルである。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＣＮＥ１タンパク質のレベルである。

【０３３０】
前述の方法のいくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の対照発現レベルは、事前に確立されたカットオフ値である。前述の方法のいくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の対照発現レベルは、ＣＤＫ２阻害剤による治療に応答していない１つ以上の対象から得られた試料（複数可）におけるＣＣＮＥ１の発現レベルである。
【０３３１】
前述の方法のいくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＣＮＥ１ｍＲＮＡの発現レベルである。前述の方法のいくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＣＮＥ１タンパク質の発現レベルである。ＣＣＮＥ１の発現レベルがＣＣＮＥ１ｍＲＮＡの発現レベルであるいくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＲＮＡ配列決定、定量的ポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）、インサイチュハイブリダイゼーション、核酸アレイ、またはＲＮＡ配列決定によって測定される。ＣＣＮＥ１の発現レベルがＣＣＮＥ１タンパク質の発現レベルであるいくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ、または免疫組織化学染色によって測定される。
【０３３２】
Ｒｂ　Ｓ７８０
本開示はまた、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料（複数可）から、（ｉ）（ａ）ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子のヌクレオチド配列、または（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、ならびに（ｉｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数を決定することを含む、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子及びＣＣＮＥ１遺伝子を評価する方法を特徴とする。
【０３３３】
本開示はまた、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象のＣＤＫ２阻害剤への応答を評価する方法を特徴とし、（ａ）ヒト対象に、ＣＤＫ２阻害剤を投与することであって、ヒト対象が、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有すると以前に決定されている、投与すること、（ｂ）工程（ａ）の投与後に対象から得られた生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでの網膜芽細胞腫（Ｒｂ）タンパク質リン酸化のレベルを測定すること、を含み、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較した配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルの低減が、ヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがある。いくつかの実施形態では、生体試料は、血液試料または腫瘍生検試料を含む。
【０３３４】
配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂのリン酸化（本明細書において「Ｓｅｒ７８０」または「Ｓ７８０」と称される）は、実施例において、ＣＣＮＥ１増幅を有する疾患または障害を有するヒト対象のＣＤＫ２阻害剤への応答性（例えば、ＣＤＫ２による阻害）を評価するのに有用な薬力学的マーカーとして同定されている。
【０３３５】
Ｒｂは、細胞周期の調節因子であり、腫瘍抑制因子として作用する。Ｒｂは、Ｓｅｒ７８０及びＳｅｒ７９５でサイクリンＤ－ＣＤＫ４／６によって、ならびにＳｅｒ８０７及びＳｅｒ８１１でサイクリンＥ／ＣＤＫ２によってリン酸化されると活性化される。Ｒｂは、ＲＢ転写抑制補体１（「ＲＢ１」）遺伝子（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＭ＿０００３２１）によってコードされる。ヒトＲｂのアミノ酸配列を以下に提供する（ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号ＮＰ＿０００３１２／ＵｎｉＰｒｏｔＫＢアクセッション番号Ｐ０６４００）（Ｓ７８０が太字であり、下線が引かれている）：

【化１８】

```
  1 MPPKTPRKTA ATAAAAAAEP PAPPPPPPPE EDPEQDSGPE DLPLVRLEFE ETEEPDFTAL
 61 CQKLKIPDHV RERAWLTWEK VSSVDGVLGG YIQKKKELWG ICIFIAAVDL DEMSFTFTEL
121 QKNIEISVHK FFNLLKEIDT STKVDNAMSR LLKKYDVLFA LFSKLERTCE LIYLTQPSSS
181 ISTEINSALV LKVSWITFLL AKGEVLQMED DLVISFQLML CVLDYFIKLS PPMLLKEPYK
241 TAVIPINGSP RTPRRGQNRS ARIAKQLEND TRIIEVLCKE HECNIDEVKN VYFKNFIPFM
301 NSLGLVTSNG LPEVENLSKR YEEIYLKNKD LDARLFLDHD KTLQTDSIDS FETQRTPRKS
361 NLDEEVNVIP PHTPVRTVMN TIQQLMMILN SASDQPSENL ISYFNNCTVN PKESILKRVK
421 DIGYIFKEKF AKAVGQGCVE IGSQRYKLGV RLYYRVMESM LKSEEERLSI QNFSKLLNDN
481 IFHMSLLACA LEVVMATYSR STSQNLDSGT DLSFPWILNV LNLKAFDFYK VIESFIKAEG
541 NLTREMIKHL ERCEHRIMES LAWLSDSPLF DLIKQSKDRE GPTDHLESAC PLNLPLQNNH
601 TAADMYLSPV RSPKKKGSTT RVNSTANAET QATSAFQTQK PLKSTSLSLF YKKVYRLAYL
661 RLNTLCERLL SEHPELEHII WTLFQHTLQN EYELMRDRHL DQIMMCSMYG ICKVKNIDLK
721 FKIIVTAYKD LPHAVQETFK RVLIKEEEYD SIIVFYNSVF MQRLKTNILQ YASTRPPTLS
781 PIPHIPRSPY KFPSSPLRIP GGNIYISPLK SPYKISEGLP TPTKMTPRSR ILVSIGESFG
841 TSEKFQKINQ MVCNSDRVLK RSAEGSNPPK PLKKLRFDIE GSDEADGSKH LPGESKFQQK
901 LAEMTSTRTR MQKQKMNDSM DTSNKEEK
```

（配列番号３）。

【０３３６】

上記のように、実施例は、ＣＤＫ２ノックダウンが、ＣＣＮＥ１増幅細胞株の増殖を阻害するが、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株の増殖を阻害しないことを実証している。実施例は、ＣＤＫ２ノックダウンまたは阻害が、ＣＣＮＥ１増幅細胞株におけるＳ７８０でのＲｂリン酸化を遮断するが、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株においては遮断しないことをさらに実証している。したがって、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化は、ＣＣＮＥ１増幅癌細胞またはＣＣＮＥ１増幅を有する疾患もしくは障害を有する患者におけるＣＤＫ２阻害への応答を評価するための薬力学的マーカーである。したがって、本明細書で提供されるのは、ヒト対象のＣＤＫ２阻害剤への応答を示すためのマーカーとして、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象における配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化レベルの使用に関する方法であり、ヒト対象は、ＣＣＮＥ１の増加した発現レベルを有する。

【０３３７】

したがって、本開示は、試料中のタンパク質の量を測定する方法を特徴とし、（ａ）ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有するヒト対象から得られた生体試料を提供することと、（ｂ）生体試料中の配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂタンパク質リン酸化レベルを測定することと、を含む。いくつかの実施形態では、生体試料は、血液試料または腫瘍生検試料を含む。特定の実施形態では、本明細書に提供されるのは、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象のＣＤＫ２阻害剤への応答を評価する方法であり、（ａ）ヒト対象に、ＣＤＫ２阻害剤を投与することであって、ヒト対象が、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを

有すると以前に決定されている、投与することと、（ｂ）工程（ａ）の投与後にヒト対象から得られた生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂタンパク質リン酸化のレベルを測定すること、を含み、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較した配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルの低減が、ヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す。特定の実施形態では、ヒト対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する。

【０３３８】

ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルと組み合わせた、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較した配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルの低減は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象が、ＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す。例えば、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有する対象において、ＣＤＫ２阻害剤での処置後に対象から得られた生体試料が配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の低いレベル（例えば、対照と比較して低減した）か、または検出不可能なレベルを有することは、対象がＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す。

【０３３９】

ＣＤＫ２阻害剤の対象への投与後に対象から得られ、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較して、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルが低減した生体試料は、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベル、ならびに（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）の存在と組み合わせて、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す。例えば、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベル、ならびに（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）の存在を有するヒト対象では、ＣＤＫ２阻害剤の対象への投与後にヒト対象から得られ、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルが低い（例えば、対照と比較して低減下した）または検出不可能である生体試料は、ヒト対象がＣＤＫ２阻害剤に応答することを示す。

【０３４０】

いくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、３～２５個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも３個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも５個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも７個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも１０個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも１２個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも１４個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１遺伝子は、少なくとも２１個の遺伝子コピー数に増幅される。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＣＮＥ１ｍＲＮＡのレベルである。特定の実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、ＣＣＮＥ１タンパク質のレベルである。

【０３４１】

対照

上記のように、バイオマーカー及び薬力学的マーカーに関連する方法は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象由来の生体試料において、１つ以上のマーカー（例えば、バイオマーカーまたは薬力学マーカー、例えば、ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅、ＣＣＮＥ１の発現レベル、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、ｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）の存在、ならびに配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化を測定することを含み得る。特定の実施形態では、ヒト対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害を有する。特定の実施形態では、ヒト対象は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがある。特定の態様では、１つ以上のバイオマーカーのレベル（例えば、増幅（例えば、ＣＣＮＥ１遺伝子について）、発現レベル（例えば、ＣＣＮＥ１またはｐ１６タンパク質について）、またはリン酸化レベル（例えば、Ｒｂについて））は、１つ以上のバイオマーカーの対照レベルと比較して、ＣＤＫ２阻害剤を含む治療へのヒト対象の応答を予測する／示す。特定の実施形態では、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子が増幅され、及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルであり、かつ（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）が存在する場合、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答する可能性が高いと同定される。他の実施形態において、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子が増幅され、及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルであり、かつ（ｉｉ）ヒト対象にＣＤＫ２阻害剤を投与した後のヒト対象由来の生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルが、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルより低い場合、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答すると同定される。さらに別の実施形態では、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子が増幅され、及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルであり、（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）が存在し、かつ（ｉｉｉ）ヒト対象がＣＤＫ２阻害剤を投与された後のヒト対象由来の生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルが、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルより低い場合、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答すると同定される。この文脈において、「対照」という用語は、ＣＤＫ２阻害剤に応答しないことが知られているヒト対象から得られた（同じ組織型からの）試料を含む。「対照」という用語はまた、ＣＤＫ２阻害剤に応答しないことが知られているヒト対象から過去に得られた（同じ組織型からの）試料を含み、治療応答性を予測するヒト対象から採取された試験試料との将来の比較のための参照として使用される。特定の細胞型または組織における特定のバイオマーカー（例えば、ＣＣＮＥ１、ｐ１６、またはＲｂリン酸化）の「対照」レベル（例えば、遺伝子コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）は、ＣＤＫ２阻害剤での処置に応答しなかった、１つ以上の（例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、２５、３０、３５、もしくは４０、またはそれ以上の）ヒト対象におけるバイオマーカーレベル（例えば、発現レベル、またはリン酸化レベル）の分析によって事前に確立され得る。次いで、この事前に確立された参照値（療法に応答しなかった複数のヒト対象から得られた平均または中央値（例えば、遺伝子コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）であり得る）は、試験試料との比較において、バイオマーカー（例えば、ＣＣＮＥ１、ｐ１６、またはＲｂリン酸化）の「対照」レベルに使用され得る。かかる比較では、ＣＣＮＥ１遺伝子が増幅され、及

び／またはＣＣＮＥの発現レベルが事前に確立された参照よりも高く、かつ配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）が存在する場合に、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答すると予測される。別のかかる比較では、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子が増幅され、及び／またはＣＣＮＥの発現レベルが事前に確立された参照よりも高く、かつ（ｉｉ）ヒト対象にＣＤＫ２阻害剤を投与した後、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルが事前に確立された参照よりも低い場合、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答すると予測される。さらに別のかかる比較では、（ｉ）ＣＣＮＥ１遺伝子が増幅され、及び／またはＣＣＮＥの発現レベルが事前に確立された参照よりも高く、（ｉｉ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が存在し、及び／またはｐ１６タンパク質（例えば、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質）が存在し、かつ（ｉｉｉ）ヒト対象にＣＤＫ２阻害剤を投与した後、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化レベルが事前に確立された参照よりも低い場合、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答することが示される。

【０３４２】

あるいは、特定の細胞型または組織における特定のバイオマーカーの「対照」レベルは、ＣＤＫ２阻害剤による処置に応答した１つ以上のヒト対象におけるバイオマーカーレベルの分析によって事前に確立され得る。次いで、この事前に確立された参照値（療法に応答した複数のヒト対象から得られた平均または中央値（例えば、発現レベル、またはリン酸化レベル）であり得る）は、試験試料との比較において、「対照」レベル（例えば、発現レベル、またはリン酸化レベル）として使用され得る。かかる比較では、分析されるバイオマーカーのレベル（例えば、ＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数、ＣＣＮＥ１の発現レベル、ｐ１６の発現レベル、または配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂのリン酸化レベル）が、事前に確立された参照に等しいか、またはそれに相当する（例えば、少なくとも８５％であるが、１１５％未満）場合、ヒト対象は、ＣＤＫ２阻害剤に応答すると示される。

【０３４３】

特定の実施形態では、「対照」は、事前に確立されたカットオフ値である。カットオフ値は、典型的には、ヒト対象の目的の療法への応答性を予測すると考えられる、上または下のバイオマーカーのレベル（例えば、コピー数、発現レベル、またはリン酸化レベル）である。したがって、本明細書に記載される方法及び組成物によれば、参照レベル（例えば、ＣＣＮＥ１遺伝子コピー数、ＣＣＮＥ１発現、ｐ１６発現、または配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化）は、ＣＤＫ２阻害剤への応答性を予測する、その上または下のカットオフ値として同定される。本明細書に記載の方法において使用するために決定されるカットオフ値は、例えば、公開されている濃度範囲と比較することができるが、使用される方法論及び患者集団に個別化することができる。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１の発現レベルは、対照におけるＣＣＮＥ１の発現レベルと比較して増加する。例えば、分析されるＣＣＮＥ１の発現レベルは、対照におけるＣＣＮＥ１の発現レベルよりも、少なくとも１．５、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも５０、少なくとも７５、もしくは少なくとも１００倍高いか、または少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、少なくとも１００％、少なくとも２００％、少なくとも３００％、少なくとも４００％、少なくとも５００％、少なくとも６００％、少なくとも７００％、少なくとも８００％、少なくとも９００％、少なくとも１，０

００％、少なくとも１，５００％、少なくとも２，０００％、少なくとも２，５００％、少なくとも３，０００％、少なくとも３，５００％、少なくとも４，０００％、少なくとも４，５００％、もしくは少なくとも５，０００％高くあり得る。

【０３４５】

ｐ１６タンパク質は、該タンパク質が、例えば、ウェスタンブロット、免疫組織化学、蛍光活性化細胞選別、及び酵素結合イムノアッセイなど、当該技術分野で既知または本明細書に記載される任意のアッセイによって検出可能である場合、存在する。いくつかの実施形態では、ｐ１６タンパク質は、健常な対照におけるｐ１６発現レベルの少なくとも５％、少なくとも１０％、少なくとも２０％、または少なくとも３０％以内の発現レベルで存在する。

【０３４６】

いくつかの実施形態では、分析される配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化レベルは、対照における配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化レベルと比較して低減する。例えば、分析される配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルは、対照における配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルよりも、少なくとも１．５、少なくとも２、少なくとも３、少なくとも４、少なくとも５、少なくとも６、少なくとも７、少なくとも８、少なくとも９、少なくとも１０、少なくとも２０、少なくとも２５、少なくとも５０、少なくとも７５、もしくは少なくとも１００倍低いか、または少なくとも１０％、少なくとも２０％、少なくとも３０％、少なくとも４０％、少なくとも５０％、少なくとも６０％、少なくとも７０％、少なくとも８０％、少なくとも９０％、もしくは１００％低くあり得る。

【０３４７】

生体試料

本明細書に記載される方法に好適な生体試料は、治療を必要とするヒト対象から得られた、または由来する血液または腫瘍細胞を含む任意の試料を含む。例えば、生体試料は、固形腫瘍に罹患している患者からの生検由来の腫瘍細胞を含むことができる。腫瘍生検は、当該技術分野において既知の様々な手段によって得ることができる。あるいは、血液試料は、血液癌に罹患している患者から得ることができる。

【０３４８】

生体試料は、ＣＤＫ２に関連する疾患もしくは障害を有するか、それを有する疑いがあるか、またはそれを発症するリスクがあるヒト対象から得ることができる。いくつかの実施形態では、ＣＤＫ２に関連する疾患または障害は、がん（上記に記載されるものなど）である。

【０３４９】

試料中の分子（例えば、核酸またはタンパク質）の活性または完全性を維持する試料を得る及び／または保存するための方法は、当業者に周知である。例えば、生体試料は、試料中の分子を維持または変化を最小限に抑えるヌクレアーゼ阻害剤、プロテアーゼ阻害剤、及びホスファターゼ阻害剤のうちの１つ以上を含む、緩衝剤及び／または阻害剤などの１つ以上の追加の薬剤とさらに接触させることができる。

【０３５０】

バイオマーカー及び薬力学的マーカーの評価

ＣＣＮＥ１またはｐ１６の発現レベルは、例えば、標的遺伝子（すなわち、ＣＣＮＥ１またはｐ１６をコードする遺伝子）のＲＮＡ発現として検出され得る。すなわち、ＣＣＮＥ１またはｐ１６の発現レベル（量）は、ＣＣＮＥ１をコードする遺伝子のｍＲＮＡ発現レベルを検出及び／または測定することによって決定され得る。あるいは、ＣＣＮＥ１またはｐ１６の発現レベルは、例えば、標的遺伝子（すなわち、ＣＣＮＥ１またはｐ１６をコードする遺伝子）のタンパク質発現として検出され得る。すなわち、ＣＣＮＥ１またはｐ１６の発現レベル（量）は、ＣＣＮＥ１またはｐ１６をコードする遺伝子のタンパク質発現レベルを検出及び／または測定することによって決定され得る。

【０３５１】
いくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１またはｐ１６の発現レベルは、ＲＮＡレベルを測定することによって決定される。様々な好適な方法を用いて、遺伝子のｍＲＮＡ発現レベルを検出及び／または測定することができる。例えば、ｍＲＮＡ発現は、ノーザンブロットまたはドットブロット分析、逆転写酵素－ＰＣＲ（ＲＴ－ＰＣＲ、例えば、定量的ＲＴ－ＰＣＲ）、インサイチュハイブリダイゼーション（例えば、定量的インサイチュハイブリダイゼーション）、核酸アレイ（例えば、オリゴヌクレオチドアレイまたは遺伝子チップ）、及びＲＮＡ配列決定分析を使用して決定され得る。かかる方法の詳細は、以下及び、例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ Ｓｅｃｏｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ ｖｏｌ．１，２ ａｎｄ ３．Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ：Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＵＳＡ，Ｎｏｖ．１９８９、Ｇｉｂｓｏｎ ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｇｅｎｏｍｅ Ｒｅｓ．，６（１０）：９９５－１００１、及びＺｈａｎｇ ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｅｎｖｉｒｏｎ．Ｓｃｉ．Ｔｅｃｈｎｏｌ．，３９（８）：２７７７－２７８５、米国公開第２００４０８６９１５号、欧州特許第０５４３９４２号、及び米国特許第７，１０１，６６３号、Ｋｕｋｕｒｂａ ｅｔ ａｌ．（２０１５）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ．，２０１５（１１）：９５１－６９に記載されており、それらの各々の開示は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０３５２】
一実施例では、生体試料中の１つ以上の別個のｍＲＮＡ集団の存在または量は、生体試料から総ｍＲＮＡを単離すること（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（上記）及び米国特許第６，８１２，３４１号を参照されたい）、及び単離されたｍＲＮＡをアガロースゲル電気泳動に供して、ｍＲＮＡをサイズで分離することによって決定され得る。次いで、サイズ分離されたｍＲＮＡは、ニトロセルロース膜などの固体支持体に（例えば、拡散によって）移される。次いで、生体試料中の１つ以上のｍＲＮＡ集団の存在または量を、目的のｍＲＮＡ配列に相補的な１つ以上の検出可能に標識されたポリヌクレオチドプローブを使用して決定することができ、ｍＲＮＡ配列は、それらの対応するｍＲＮＡ集団に結合し、したがって、それらの対応するｍＲＮＡ集団を検出可能にする。検出可能な標識としては、例えば、蛍光標識（例えば、ウンベリフェロン、フルオレセイン、フルオレセインイソチオシアネート、ローダミン、ジクロロトリアジニルアミンフルオレセイン、塩化ダンシル、アロフィコシアニン、またはフィコエリスリン）、発光標識（例えば、ユーロピウム、テルビウム、Ｑｕａｎｔｕｍ Ｄｏｔ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，Ｐａｌｏ Ａｌｔｏ，ＣＡによって供給されるＱｄｏｔ（商標）ナノ粒子）、放射線標識（例えば、１２５Ｉ、１３１Ｉ、３５Ｓ、３２Ｐ、３３Ｐ、または３Ｈ）、及び酵素標識（ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリホスファターゼ、ベーターガラクトシダーゼ、またはアセチルコリンエステラーゼ）が含まれる。

【０３５３】
いくつかの実施形態では、ＣＣＮＥ１またはｐ１６の発現レベルは、タンパク質レベルを測定することによって決定される。標的遺伝子のタンパク質発現レベルを検出及び／または測定するために、様々な好適な方法を用いることができる。例えば、ＣＣＮＥ１またはｐ１６タンパク質発現は、ウェスタンブロット、酵素結合免疫吸着アッセイ（「ＥＬＩＳＡ」）、蛍光活性化細胞選別、または免疫組織化学分析（例えば、それぞれＣＣＮＥ１特異的またはｐ１６特異的抗体を使用する）を使用して決定され得る。かかる方法の詳細は、以下、及び例えば、上記のＳａｍｂｒｏｏｋらに記載される。

【０３５４】
一実施例では、生体試料中の１つ以上の別個のタンパク質集団（例えば、ＣＣＮＥ１またはｐ１６）の存在または量は、ウェスタンブロット分析によって、例えば、生体試料から総タンパク質を単離し（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（上記）を参照されたい）、単離されたタンパク質をアガロースゲル電気泳動に供してタンパク質をサイズによって分離す

ることによって、決定され得る。次いで、サイズ分離されたタンパク質は、ニトロセルロース膜などの固体支持体に（例えば、拡散によって）移される。次いで、生体試料中の１つ以上のタンパク質集団の存在または量を、１つ以上の抗体プローブ、例えば、目的のタンパク質（例えば、ＣＣＮＥ１またはｐ１６）に特異的な第１の抗体、及び第１の抗体に特異的な、検出可能に標識された第２の抗体を使用して決定することができ、これは、対応するタンパク質集団に結合し、したがって、検出可能にする。ウェスタンブロット分析での使用に好適な検出可能な標識は、当該技術分野において既知である。

【０３５５】

遺伝子発現（例えば、ｍＲＮＡまたはタンパク質発現）を検出または測定するための方法は、任意に、複数の試料の迅速な調製、処理、及び分析を可能にする形式で行うことができる。これは、例えば、マルチウェルアッセイプレート（例えば、９６ウェルまたは３８６ウェル）またはアレイ（例えば、核酸チップまたはタンパク質チップ）中であり得る。様々な試薬のストック溶液を、手動でまたはロボット制御で提供することができ、後続の試料調製（例えば、ＲＴ－ＰＣＲ、標識化、または細胞固定）、ピペッティング、希釈、混合、分配、洗浄、インキュベーション（例えば、ハイブリダイゼーション）、試料読み出し、データ収集（光学データ）、及び／または分析（コンピュータ支援画像分析）を、アッセイから生成されたシグナルを検出することができる市販の分析ソフトウェア、ロボット工学、及び検出器具を使用してロボット制御で行うことができる。かかる検出器の例には、分光光度計、ルミノメーター、蛍光計、及び放射性同位体の崩壊を測定するデバイスが挙げられるが、これらに限定されない。例示的なハイスループット細胞ベースのアッセイ（例えば、細胞内の標的タンパク質の存在またはレベルの検出）は、ＡｒｒａｙＳｃａｎ（登録商標）ＶＴＩ ＨＣＳ ＲｅａｄｅｒまたはＫｉｎｅｔｉｃＳｃａｎ（登録商標）ＨＣＳ Ｒｅａｄｅｒ技術（Ｃｅｌｌｏｍｉｃｓ Ｉｎｃ．，Ｐｉｔｔｓｂｕｒｇ，ＰＡ）を利用することができる。

【０３５６】

いくつかの実施形態では、配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在、及び／または１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子の存在は、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子のＤＮＡ配列（例えば、ゲノムＤＮＡまたはｃＤＮＡ）を評価するか、またはＣＤＫＮ２Ａ遺伝子のＲＮＡ配列（例えば、ＲＮＡ、例えば、ｍＲＮＡ）を評価することによって決定される。核酸配列決定分析を行う方法は、当該技術分野において既知であり、上述されている。ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子が配列番号１のアミノ酸配列を含むタンパク質をコードすることを防止する核酸置換及び／または欠失を不活性化する非限定的な例は、上記表１に記載されている。特定の実施形態では、ＣＤＫＮ２Ａ遺伝子における１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失は、Ｙａｒｂｒｏｕｇｈ ｅｔ ａｌ．，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ，９１（１８）：１５６９－１５７４，１９９９、Ｌｉｇｇｅｔｔ ａｎｄ Ｓｉｄｒａｎｓｋｙ，Ｂｉｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｎｅｏｐｌａｓｉａ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，１６（３）：１１９７－１２０６，１９９８、及びＣａｉｒｎｓ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，１１：２１０－２１２，１９９５に記載のとおりであり、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【０３５７】

いくつかの実施形態では、遺伝子の発現レベル、または１つ以上の不活性化核酸置換もしくは欠失を欠く遺伝子の存在は、遺伝子のコピー数多型（ＣＮＶ）を評価することによって決定される。遺伝子（例えば、ＣＣＮＥ１遺伝子及び／またはＣＤＫＮ２Ａ遺伝子）のＣＮＶは、様々な好適な方法によって決定／同定され得る。例えば、ＣＮＶは、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、多重ライゲーション依存性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、及び次世代配列決定（ＮＧＳ）技術を使用して決定され得る。

【０３５８】

一実施例では、生体試料中の１つ以上の別個の遺伝子のコピー数多型は、ＭＬＰＡによって、例えば、生体試料からＤＮＡ試料を抽出（例えば、Ｓａｍｂｒｏｏｋら（上記）及び米国特許第６，８１２，３４１号を参照されたい）し、ＭＬＰＡプローブの混合物を使用して目的のＤＮＡ配列（例えば、ＣＣＮＥ１またはＣＤＫＮ２Ａ）を増幅することによって決定され得る。各ＭＬＰＡプローブは、単一のプローブにライゲーションされるために、直ちに隣接する標的ＤＮＡ配列（例えば、ＣＣＮＥ１またはＣＤＫＮ２Ａ）にハイブリダイゼーションする２つのオリゴヌクレオチドからなる。キャピラリー電気泳動による断片分離の間に増幅生成物を可視化することを可能にする、蛍光標識した１つのＰＣＲプライマーでのＰＣＲを介して、ライゲーションされたプローブを増幅する。生体試料中の１つ以上の目的の遺伝子の存在、非存在、または増幅は、ＰＣＲ由来の蛍光を測定し、正規化後にＰＣＲ生成物の量を定量化し、対照ＤＮＡ試料と比較することによって計算される。

【０３５９】

配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルは、様々な好適な方法によって検出され得る。例えば、リン酸化状態は、ウェスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、蛍光活性化細胞選別、または免疫組織化学分析を使用して決定することができる。かかる方法の詳細は、以下、及び例えば、上記のＳａｍｂｒｏｏｋらに記載される。

【０３６０】

遺伝子発現の検出または測定するための方法（上記）と同様に、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルを検出または測定するための方法は、任意に、複数の試料の迅速な調製、処理、及び分析を可能にする形式で実施することができる。

【０３６１】

本発明を特定の実施例を用いてより詳細に説明する。以下の実施例は、例示の目的のために提供され、いかなる様式でも本発明を限定するようには意図されるものではない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正され得る、様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

【実施例】

【０３６２】

本発明の化合物の実験手順を以下に提供する。調製した化合物の一部の分取ＬＣ－ＭＳ精製は、Ｗａｔｅｒｓの質量指向分留システムで行った。これらのシステムの操作のための基本的な機器セットアップ、プロトコル、及び制御ソフトウェアは、文献において詳細に記載されている。例えば、“Ｔｗｏ－Ｐｕｍｐ ａｔ－Ｃｏｌｕｍｎ Ｄｉｌｕｔｉｏｎ Ｃｏｎｆｉｇｕｒａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ，”Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，４，２９５（２００２）、“Ｏｐｔｉｍｉｚｉｎｇ Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｃｏｎｆｉｇｕｒａｔｉｏｎｓ ａｎｄ Ｍｅｔｈｏｄｓ ｆｏｒ Ｐａｒａｌｌｅｌ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ｊ．Ｄｏｕｇｈｔｙ，Ｇ．Ｅｖｅｒｌｏｆ，Ｔ．Ｈａｑｕｅ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，５，６７０（２００３）、及び“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ ＬＣ－ＭＳ Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ Ｃｏｍｐｏｕｎｄ Ｓｐｅｃｉｆｉｃ Ｍｅｔｈｏｄ Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ”，Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂｉ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照されたい。分離された化合物を、典型的には、以下の条件下で純度チェックのために分析液体クロマトグラフィー質量分析（ＬＣＭＳ）に供した。機器：Ａｇｉｌｅｎｔ １１００シリーズ、ＬＣ／ＭＳＤ、カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）C_{18} ５μｍ粒径、２．１×５．０ｍｍ、緩衝液：移動相Ａ：水中の０．０２５％ＴＦＡ及び移動相Ｂ：アセトニトリル、流速２．０ｍＬ／分で３分間のＢの勾配２％～８０％。

【０３６３】

調製した化合物の一部はまた、実施例に示されるように、ＭＳ検出器を有する逆相高速

液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）またはフラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル）によって分取規模で分離した。典型的な分取逆相高速液体クロマトグラフィー（ＲＰ－ＨＰＬＣ）のカラム条件は以下の通りである：

ｐＨ＝２精製：Ｗａｔｅｒｓ　Ｓｕｎｆｉｒｅ（商標）C_{18}　５μｍ粒径、１９×１００ｍｍカラム、移動相Ａ：水中の０．１％のＴＦＡ（トリフルオロ酢酸）及び移動相Ｂ：アセトニトリルで溶出、流量は３０ｍＬ／分であり、分離勾配を、文献に記載されるＣｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎプロトコルを使用して各化合物について最適化した（“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ　ＬＣＭＳ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ，”Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照されたい）。典型的には、３０×１００ｍｍカラムで使用される流量は、６０ｍＬ／分であった。

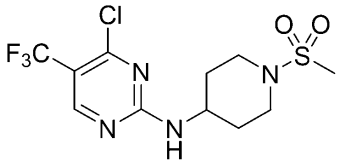
【０３６４】

ｐＨ＝１０精製：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ（商標）C_{18}　５μｍ粒径、１９×１００ｍｍカラム、移動相Ａ：水中の０．１５％のNH_4OH及び移動相Ｂ：アセトニトリルで溶出、流量は３０ｍＬ／分であり、分離勾配を、文献に記載されるＣｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎプロトコルを使用して各化合物について最適化した（“Ｐｒｅｐａｒａｔｉｖｅ　ＬＣＭＳ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ：Ｉｍｐｒｏｖｅｄ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　Ｓｐｅｃｉｆｉｃ　Ｍｅｔｈｏｄ　Ｏｐｔｉｍｉｚａｔｉｏｎ，”Ｋ．Ｂｌｏｍ，Ｂ．Ｇｌａｓｓ，Ｒ．Ｓｐａｒｋｓ，Ａ．Ｃｏｍｂｓ，Ｊ．Ｃｏｍｂ．Ｃｈｅｍ．，６，８７４－８８３（２００４）を参照されたい）。典型的には、３０×１００ｍｍカラムで使用される流量は、６０ｍＬ／分であった。

【０３６５】

中間体１．４－クロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１９】

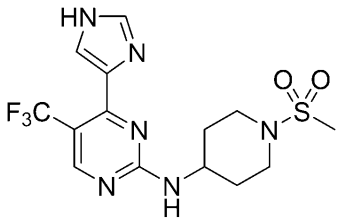


撹拌棒を備えたフラスコ中で、ｔｅｒｔ－ブタノール（８１ｍＬ）及び１，２－ジクロロエタン（８１ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（９．１８ｇ、４２．３ｍｍｏｌ）の混合物を氷浴中で０℃まで冷却した後、ジエチルエーテル中の塩化亜鉛（６０ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）の１モル（Ｍ）溶液を添加し、得られた混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物に、１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－アミン（７．１８ｇ、４０．３ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１，２－ジクロロエタン／ｔｅｒｔ－ブタノール（７ｍＬ）の１：１混合物中のトリエチルアミン（６．７４ｍＬ、４８．３ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。次いで、氷浴を除去し、反応混合物を室温に温めた後、一晩６０℃に加熱した。次いで、反応混合物をおよそ１／３体積に濃縮し、水で希釈した。オフホワイト沈殿物が形成され、混合物を２時間スラリー化した。次いで、沈殿物を、濾過により収集し、水で洗浄し、空気下で乾燥させた。得られた粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{11}H_{15}ClF_3N_4O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３５９．１；実測値：３５９．０。

【０３６６】

中間体２．４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２０】



４－クロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１、０．３０ｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０４８ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）、及び４－（トリブチルスタンニル）－１－トリチル－１Ｈ－イミダゾール（０．５０１ｇ、０．８３６ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＭＦ（３．４ｍＬ）を添加した。バイアルを窒素でフラッシュして新鮮なキャップを適用し、次に反応物を１００℃に１８時間加熱した。

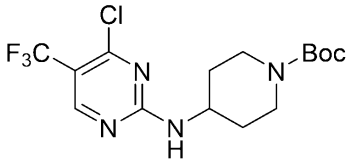
【０３６７】

室温に冷却した後、溶液を濾過し、ＭｅＯＨ（３．４ｍＬ）で洗浄した。ＨＣｌ水溶液（１Ｍ水溶液、３．４ｍＬ）を添加し、溶液を８０℃まで１時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ＭｅＯＨをロトバップ上で蒸発させた。追加のＨＣｌ水溶液（１Ｍ、３．４ｍＬ）を添加した。水層をＥｔＯＡｃ（３回）で抽出し、望ましくない有機副産物を除去した。水層を、ｐＨ１３にＮａＯＨを添加することによって塩基性化した。これをＤＣＭ（５回）で抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させて、さらに精製することなく使用した所望の生成物を送達した。ＬＣＭＳの$C_{14}H_{18}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３９１．１；実測値：３９１．２。

【０３６８】

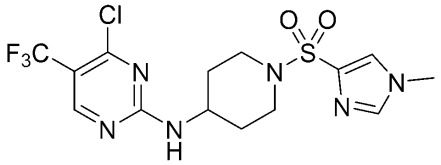
中間体３．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２１】

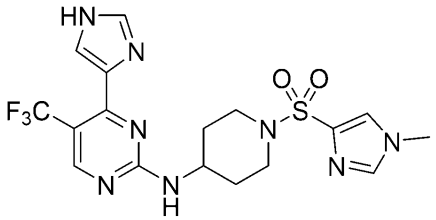


ｔｅｒｔ－ブタノール（１００ｍＬ）及び１，２－ジクロロエタン（１００ｍＬ）中の２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１１．４ｇ、５２．５ｍｍｏｌ）の混合物を氷浴中で０℃まで冷却した後、ジエチルエーテル中の塩化亜鉛（７５ｍＬ、７５ｍｍｏｌ）の１Ｍ溶液を添加し、得られた混合物を窒素でパージし、０℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物にｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシラート（１０．０ｇ、４９．９ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１，２－ジクロロエタン／ｔｅｒｔ－ブタノール（１５ｍＬ）の１：１混合物中のトリエチルアミン（８．３５ｍＬ、５９．９ｍｍｏｌ）の溶液を滴下添加した。次いで、氷浴を除去し、反応混合物を室温に温めた後、一晩６０℃に加熱した。室温に冷却した後、次いで、反応混合物を、約１／３体積に濃縮し、水で希釈した。撹拌すると、オフホワイト沈殿物が形成され、混合物を１時間スラリー化した。次いで、沈殿物を、濾過により回収し、水及びヘキサンで洗浄し、空気下で乾燥させた。得られた粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{11}H_{13}ClF_3N_4O_2$（Ｍ－C_4H_8＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２５．１；実測値３２５．０。

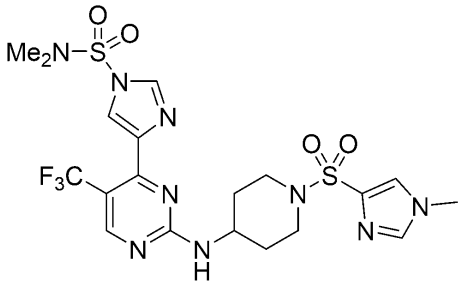
【０３６９】
中間体４．４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２２】



ＴＨＦ（３９．４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体３、３．００ｇ、７．８８ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージし、８０℃で１０分間撹拌した後、１，４－ジオキサン（７．８８ｍＬ、３１．５ｍｍｏｌ）中のＨＣｌの４Ｍ溶液を添加し、反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に窒素を５分間散布した後、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリド（１．７１ｇ、９．４７ｍｍｏｌ）を添加し、続いてトリエチルアミン（６．５９ｍＬ、４７．３ｍｍｏｌ）を滴下添加し、混合物を室温で１時間撹拌した。次いで、反応混合物を水で希釈し、ＥｔＯＡｃ及びＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で抽出した。次いで、組み合わせた有機相をＭｇＳＯ$_4$で乾燥させ、濃縮した。得られた粗物質をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳのＣ$_{14}$Ｈ$_{17}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２５．１；実測値４２５．１。
【０３７０】
中間体５．４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２３】



工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド
【化２４】

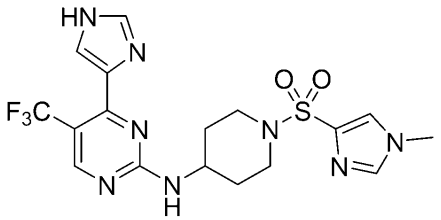


撹拌棒を備えたマイクロ波バイアル中で、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４、２５０ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（１７７ｍｇ、０．５８８ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（９６．０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１８７ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（８ｍＬ）、及び水（１．６ｍＬ）の混合物に窒素を散布し、８０℃で１６時間加熱した。室温に冷却した後、溶液を、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ　Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドに通して濾過し、濃縮した。残渣を０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィー（Ａｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（２４ｇ））によって精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミドを得、これをさらに精製することなく次の反応において使用した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{25}F_3N_9O_4S_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６４．１；実測値５６４．２。

【０３７１】

工程２：４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２５】

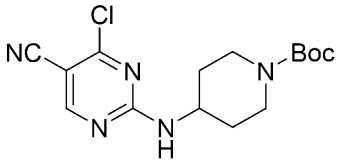


工程１のＮ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミドを、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）及び１２ＭのＨＣｌ水溶液（１ｍＬ）に溶解させた。溶液を、８０℃のマイクロ波反応器中で１時間照射した。室温に冷却した後、溶液をEt_2O（１０ｍＬ）で洗浄した。次いで、得られた水溶液を、１ＭのＮａＯＨ水溶液で塩基性化した。溶液をCH_2Cl_2（１０ｍＬ×３回）で抽出し、ブライン（１０ｍＬ）で洗浄した。合わせた有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを得た（２２６ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、２工程で８０％収率）。ＬＣＭＳの$C_{17}H_{20}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５７．１；実測値４５７．４。

【０３７２】

中間体６．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－シアノピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２６】

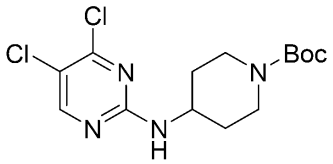


ｔｅｒｔ－ブタノール（１５６ｍＬ）及び１，２－ジクロロエタン（１５６ｍＬ）中の２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリル（２３．８９ｇ、１３７ｍｍｏｌ）の混合物を、氷浴中で０℃まで冷却した後、ジエチルエーテル中の塩化亜鉛（２５．５ｇ、１８７ｍｍｏｌ）の１Ｍ溶液を添加し、得られた混合物を窒素でパージし、０℃で１時間撹拌した。次いで、反応混合物にｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシラート（２５ｇ、１２５ｍｍｏｌ）を添加し、続いて、１，２－ジクロロエタン／ｔｅｒｔ－ブタノール（１５ｍＬ）の１：１混合物中のヒューニッヒ塩基（３２．７ｍＬ、１８７ｍｍｏｌ）の溶液をゆっくりと添加した。次いで、氷浴を除去し、反応混合物を室温に温めた後、一晩６０℃に加熱した。室温に冷却した後、次いで、反応混合物をおよそ１／３体積に濃縮し、急速に撹拌された水中に注いだ。撹拌すると、沈殿物が形成され、混合物を１時間スラリー化した。次いで、沈殿物を、濾過により回収し、水及びヘキサンで洗浄し、空気下で乾燥させた。得られた粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{11}H_{13}ClN_5O_2$（Ｍ－C_4H_8＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２８２．１；実測値２８２．０。

【０３７３】

中間体７．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４，５－ジクロロピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２７】

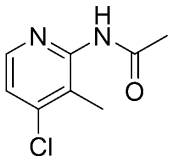


この化合物を、２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリルの代わりに２，４，５－トリクロロピリミジンを出発物質として使用して、中間体６に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{10}H_{13}Cl_2N_4O_2$（Ｍ－C_4H_8＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２９１．０；実測値：２９１．０。

【０３７４】

中間体８：Ｎ－（４－クロロ－３－メチルピリジン－２－イル）アセトアミド

【化２８】



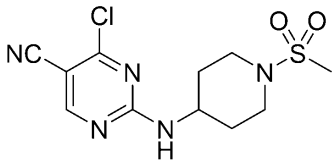
撹拌棒を備えたバイアル中で、４－クロロ－３－メチルピリジン－２－アミン（６２．５ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ）、無水酢酸（０．５０ｍＬ、５．３ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１．０ｍＬ、７．２ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１２時間撹拌した。得ら

れた溶液を濃縮した。得られた粗生成物をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳのＣ$_8$Ｈ$_{10}$ＣｌＮ$_2$Ｏ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝１８５．０；実測値１８５．２。

【０３７５】

中間体９．４－クロロ－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化２９】

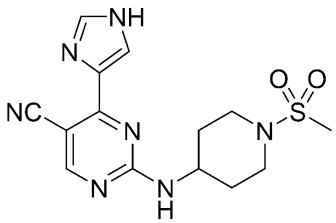


この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－シアノピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体６）及びメタンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{11}$Ｈ$_{15}$ＣｌＮ$_5$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１６．１；実測値：３１６．０。

【０３７６】

中間体１０．４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化３０】

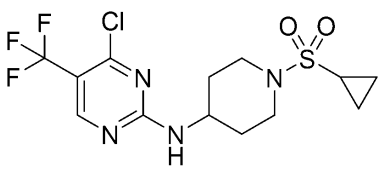


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－クロロ－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（中間体６）を出発材料として使用して、中間体２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{14}$Ｈ$_{18}$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４８．１；実測値：３４８．１。

【０３７７】

中間体１１．４－クロロ－Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化３１】

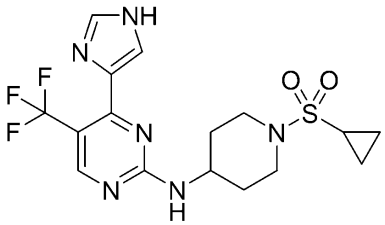


この化合物を、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりにシクロプロパンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{13}H_{17}ClF_3N_4O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３８５．１；実測値：３８５．１。

【０３７８】

中間体１２．Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化３２】

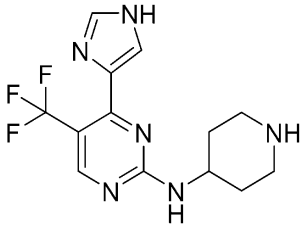


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－クロロ－Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１１）を出発材料として使用して、中間体２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{20}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１７．１；実測値：４１７．２。

【０３７９】

中間体１３．４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化３３】

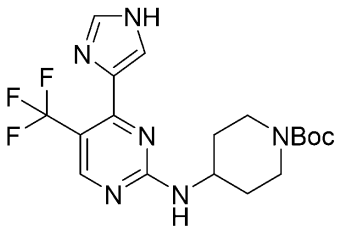


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体３）を工程１の出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{13}H_{16}F_3N_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１３．１；実測値３１３．２。

【０３８０】

中間体１４．ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化３４】

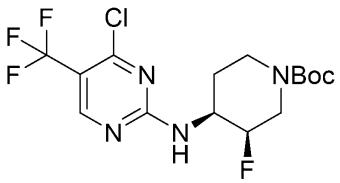


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１３、１．０７９ｇ、３．４６ｍｍｏｌ）及びジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（０．７９５ｍＬ、３．４６ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＣＭ（３４．６ｍＬ）を添加した。混合物を完全に溶解するまで激しく撹拌し（約１０分）、次いでトリエチルアミン（１．４４１ｍＬ、１０．３７ｍｍｏｌ）を室温で滴下添加した。反応物を３０分間撹拌し、その時点でＬＣＭＳは完了を示した。粗反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（２４ｇ））によって精製して、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラートを得、これを、さらに精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{24}F_3N_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１３．２；実測値４１３．３。

【０３８１】

中間体１５．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

【化３５】

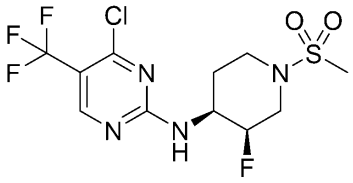


この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラートを出発材料として使用して、中間体３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{20}ClF_4N_4O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３９９．１；実測値３９９．２。

【０３８２】

中間体１６．４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化３６】

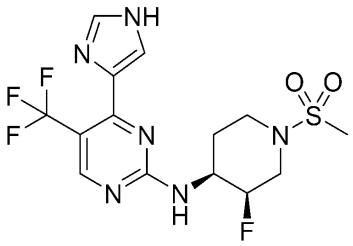


この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（中間体１５）及びメタンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{11}H_{14}ClF_4N_4O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３７７．１；実測値３７６．９。

【０３８３】

中間体１７．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化３７】

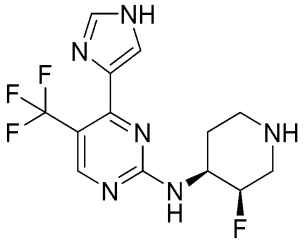


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１６）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{14}H_{17}F_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０９．１；実測値４０９．２。

【０３８４】

中間体１８．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化３８】

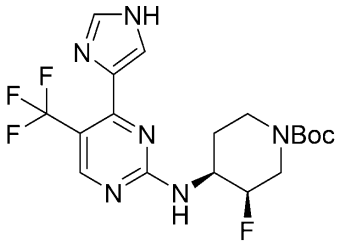


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート（中間体１５）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{13}H_{15}F_4N_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３３１．１；実測値３３１．０。

【０３８５】

中間体１９．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

【化３９】

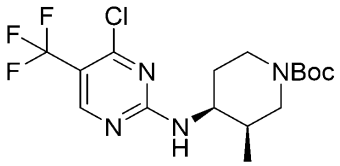


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１８）を出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{23}F_4N_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３１．２；実測値４３１．１。

【０３８６】

中間体２０．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化４０】

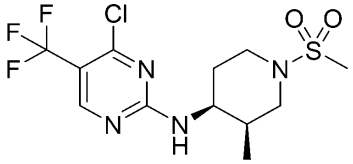


この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－アミノ－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラートを出発材料として使用して、中間体３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{23}ClF_3N_4O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３９５．２；実測値３９５．２。

【０３８７】

中間体２１．４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化４１】



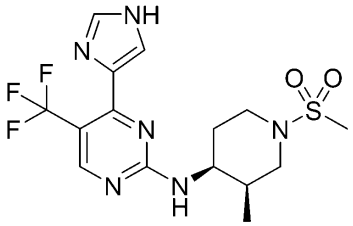
この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－

４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（中間体２０）及びメタンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{12}H_{17}ClF_3N_4O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３７３．１；実測値３７３．１。

【０３８８】

中間体２２．４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化４２】

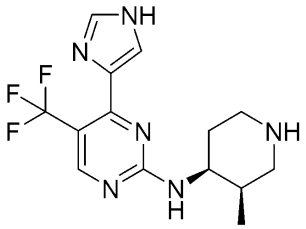


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２１）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０５．１；実測値４０５．２。

【０３８９】

中間体２３．４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化４３】

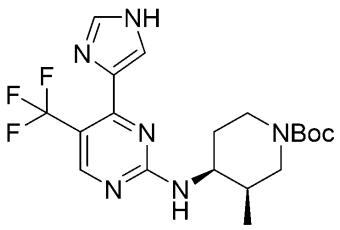


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（中間体２０）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{14}H_{18}F_3N_6$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２７．２；実測値３２７．３。

【０３９０】

中間体２４．ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化４４】

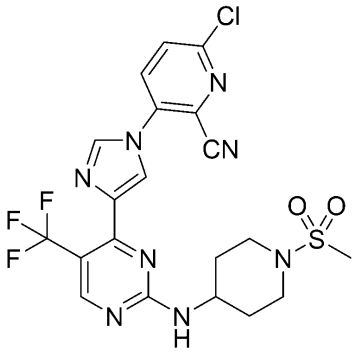


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２３）を出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{26}F_3N_6O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２７．２；実測値４２７．３。

【０３９１】

中間体２５．６－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化４５】

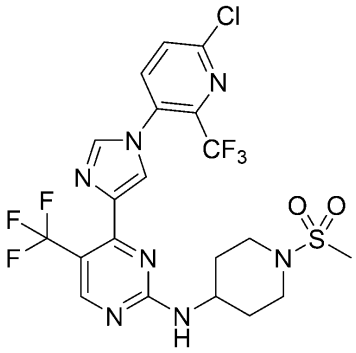


６－クロロ－３－フルオロピコリノニトリル（０．３８ｇ、２．４６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２．００ｇ、６．１５ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、アセトニトリル（３０ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、０．８０ｇ、２．０５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応を８０℃で２時間撹拌した。室温まで冷却すると、反応物を濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を濃縮し、次いでフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％の酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出するＡｇｅｌａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（２４ｇ））によって精製して、６－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリルを得、これを、さらに精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２７．１；実測値５２７．２。

【０３９２】

中間体２６．４－（１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化４６】

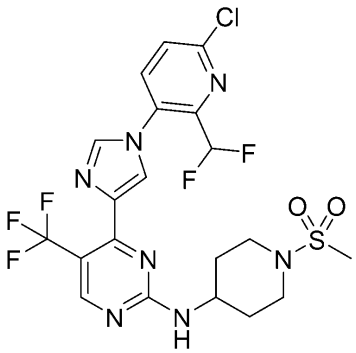


この化合物を、６－クロロ－３－フルオロピコリノニトリルの代わりに６－クロロ－３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを出発材料として使用して、中間体２５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{19}ClF_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７０．１；実測値５７０．０。

【０３９３】

中間体２７．４－（１－（６－クロロ－２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化４７】

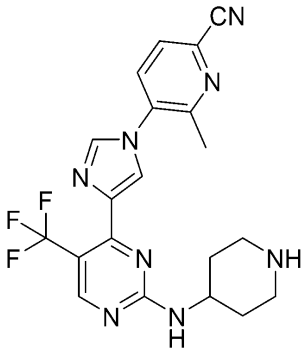


この化合物を、６－クロロ－３－フルオロピコリノニトリルの代わりに６－クロロ－２－（ジフルオロメチル）－３－フルオロピリジンを出発材料として使用して、中間体２５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}ClF_5N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５２．１；実測値５５２．０。

【０３９４】

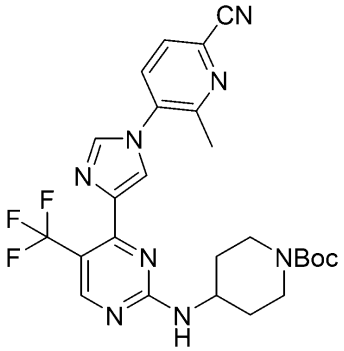
中間体２８．６－メチル－５－（４－（２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化４８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化４９】



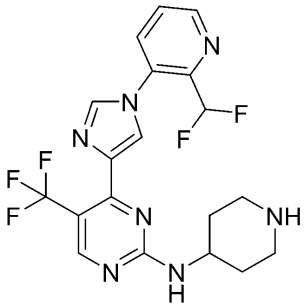
５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリル（０．０５１ｇ、０．３７８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．３０８ｇ、０．９４６ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、アセトニトリル（３．９４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体１４、０．１３０ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を、８０℃で１時間撹拌し、次いで、反応物を室温に冷却し、濾過し、過剰のアセトニトリル及びＤＣＭで洗浄した。濾液を濃縮し、さらに精製することなく、工程２に進めた。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{28}F_3N_8O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２９．２；実測値５２９．３。

【０３９５】

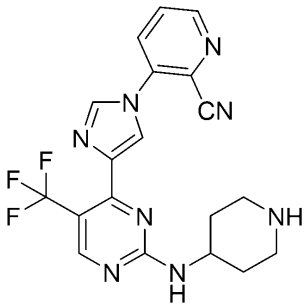
工程２：６－メチル－５－（４－（２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

工程１からの粗製ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（６－シアノ－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラートをＤＣＭ（４ｍＬ）中で再構成した。トリフルオロ酢酸（０．４８３ｍＬ、６．３０ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を室温で１．５時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物への完全な変換を示した。反応物をロトバップで濃縮し、高真空で乾燥させ、さらに精製することなく、次の工程に進めた。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}F_3N_8$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２９．２；実測値４２９．２。

【０３９６】
中間体２９．４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化５０】

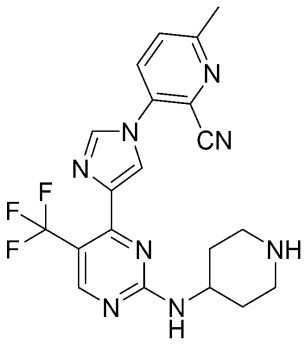


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルの代わりに２－（ジフルオロメチル）－３－フルオロピリジンを工程１についての出発材料として使用して、中間体２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{19}F_5N_7$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４０．２；実測値４４０．０。
【０３９７】
中間体３０．３－（４－（２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化５１】



この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルの代わりに３－フルオロピコリノニトリルを工程１についての出発材料として使用して、中間体２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{18}F_3N_8$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１５．２；実測値４１５．１。
【０３９８】
中間体３１．６－メチル－３－（４－（２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化５２】

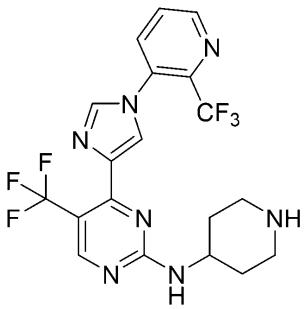


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルの代わりに３－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルを工程１についての出発材料として使用して、中間体２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}F_3N_8$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２９．２；実測値４２９．２。

【０３９９】

中間体３２．Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン

【化５３】

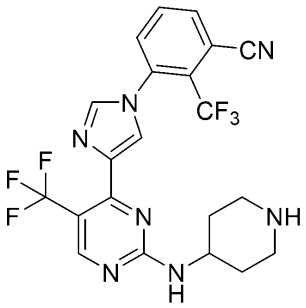


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルの代わりに３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを工程１についての出発材料として使用して、中間体２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{18}F_6N_7$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５８．２；実測値４５８．０。

【０４００】

中間体３３．３－（４－（２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル

【化５４】

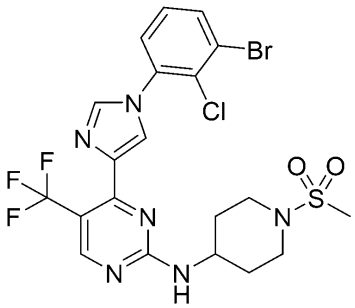


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルの代わりに３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリルを工程１についての出発材料として使用して、中間体２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{18}F_6N_7$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８２．２；実測値４８２．０。

【０４０１】

中間体３４．４－（１－（３－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化５５】

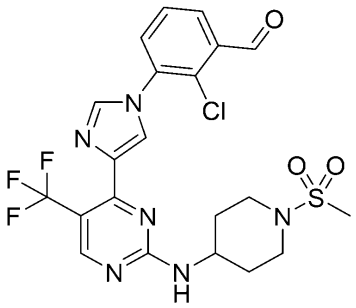


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに１－ブロモ－２－クロロ－３－フルオロベンゼンを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}BrClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７９．０；実測値５７９．１。

【０４０２】

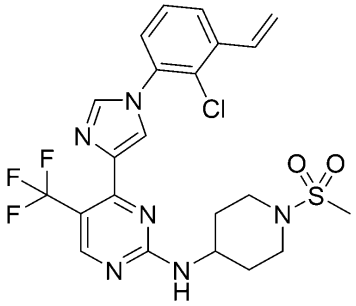
中間体３５．２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド

【化５６】



工程１：４－（１－（２－クロロ－３－ビニルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化５７】



ジオキサン（２．９５ｍＬ）及び水（０．５９１ｍＬ）中の４－（１－（３－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３４、０．４１１ｇ、０．７０９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．２９４ｇ、２．１２７ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（０．０３０ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）の溶液に、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．３６４ｍＬ、２．１２７ｍｍｏｌ）を添加した。ヘッドスペースを、窒素でパージし、５０℃に１８時間加熱した。反応溶液を室温に冷却すると、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチル／ヘキサンの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（１２ｇ））によって精製し、４－（１－（２－クロロ－３－ビニルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２７．１；実測値５２７．１。

【０４０３】

工程２：２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド

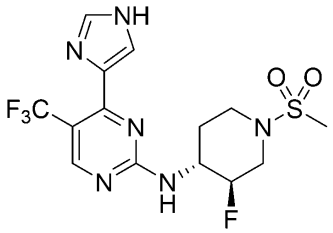
ＴＨＦ（４．８６ｍＬ）及び水（２．４２９ｍＬ）中の４－（１－（２－クロロ－３－ビニルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（０．１９２ｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）及びメタ過ヨウ素酸ナトリウム（０．２３４ｇ、１．０９３ｍｍｏｌ）の溶液に、四酸化オスミウム（０．２２３ｍＬ、０．０３６ｍｍｏｌ）溶液

（水中４％）を添加した。反応を激しく４時間撹拌した。ＬＣＭＳは、所望の生成物への完全な変換を示した。水を添加することによって反応をクエンチし、ＤＣＭ（３回）中に抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ロトバップで濃縮し、さらに精製することなく、次の工程に進めた。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２９．１；実測値５２９．１。

【０４０４】

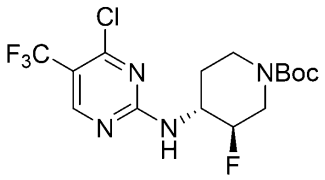
中間体３６．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化５８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート

【化５９】

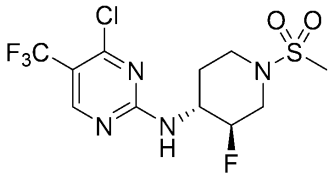


この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラートを出発材料として使用して、中間体３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{11}H_{12}ClF_4N_4O_2$（Ｍ＋Ｈ－C_4H_8）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３４３．１；実測値：３４３．０。

【０４０５】

工程２：４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化６０】



この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体３）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシラート及びメタンスルホニルクロリ

ドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{11}H_{14}ClF_4N_4O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３７７．０；実測値：３７７．１。

【０４０６】

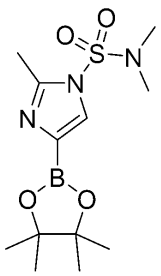
工程３：Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４）の代わりに４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{14}H_{17}F_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０９．１；実測値：４０９．２。

【０４０７】

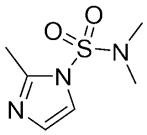
中間体３７．Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

【化６１】



工程１：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

【化６２】



２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（２８．６ｇ、３４８ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（４８ｍＬ、３５０ｍｍｏｌ）の混合物をＤＣＭ（１．６Ｌ）に溶解した。ジメチルスルファモイルクロリド（１８．７ｍＬ、１７４ｍｍｏｌ）を０℃で溶液に滴下添加した。２時間撹拌した後、溶液を室温でさらに２４時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し、オフホワイト沈殿物が形成された。沈殿物を濾過によって除去した。濾液を留去し（０．５Ｔｏｒｒ、１１０℃）、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（２０ｇ、１０６ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳの$C_6H_{12}N_3O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝１９０．１；実測値：１９０．１。

【０４０８】

工程２：Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

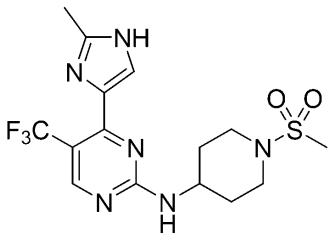
撹拌棒を備えた１００ｍＬの空気を含まないシュレンク貯蔵容器中で、ジエチルエーテル（２５ｍＬ）中のＮ，Ｎ，２－トリメチル－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（３．６１ｇ、１９．１ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル

－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（９．６９ｇ、３８．２ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン（１．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ）、及び（１，５－シクロオクタジエン）（メトキシ）イリジウム（Ｉ）二量体（２．０ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物を窒素でパージした。混合物を数回振盪し、次いで水浴中（２３℃）で３日間撹拌した。容器中の得られた固体混合物を、ヘキサン（８００ｍＬ）を用いて１Ｌ丸底フラスコに移した。スラリーを３０分間洗浄した後、暗赤色懸濁液を濾過し、ヘキサン（１００ｍＬ）で洗浄した。残渣をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）に溶解した。暗赤色の溶液をシリカゲルのパッド（１００ｇ）を通して濾過し、過剰なＥｔＯＡｃ（１６００ｍＬ）で洗浄した。溶液を減圧下で濃縮した。得られた褐色固体を２４時間にわたって真空ラインに取り付け、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（３．０ｇ、９．５ｍｍｏｌ）を得た。ＬＣＭＳの$C_{12}H_{23}BN_3O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３１６．１；実測値：３１６．１。

【０４０９】

中間体３８．４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化６３】

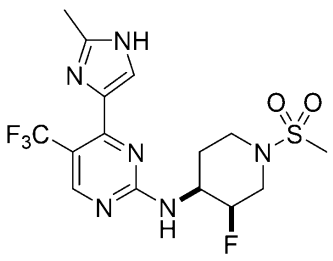


この化合物を、Ｎ，Ｎ－２－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド及び４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４）の代わりにＮ，Ｎ，２－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（中間体３７）及び４－クロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０５．１；実測値：４０５．２。

【０４１０】

中間体３９．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化６４】

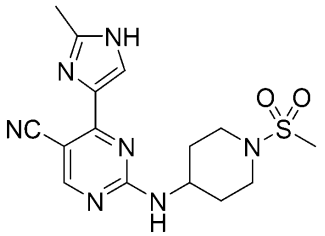


この化合物を、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド及び４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４）の代わりにＮ，Ｎ，２－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（中間体３７）及び４－クロロ－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１６）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{19}F_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２３．１；実測値：４２３．１。

【０４１１】

中間体４０．４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化６５】

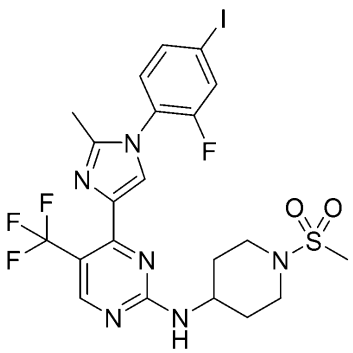


この化合物を、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド及び４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４）の代わりに、Ｎ，Ｎ，２－トリメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（中間体３７）及び４－クロロ－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（中間体９）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{20}N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３６２．１；実測値：３６２．１。

【０４１２】

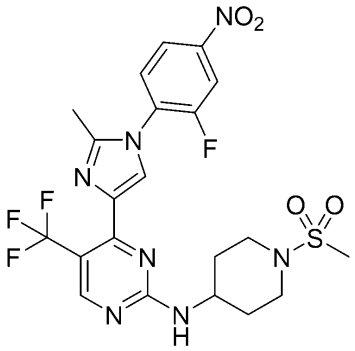
中間体４１．４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化６６】



工程１：４－（１－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化６７】

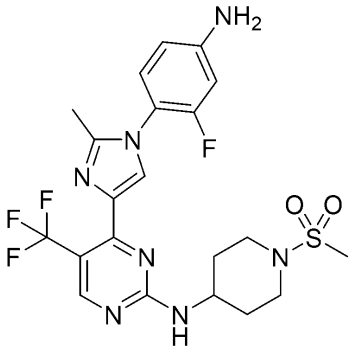


撹拌棒を備えたバイアル中で、１，２－ジフルオロ－４－ニトロベンゼン（２０３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８、４３１ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１０４１ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（７．１ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。混合物を９０℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、得られた混合物を濾過し、アセトニトリルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}ClF_4N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４４．１；実測値５４４．１。

【０４１３】

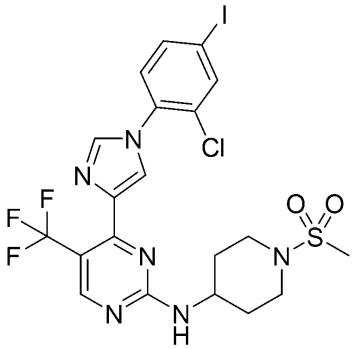
工程２：４－（１－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化６８】



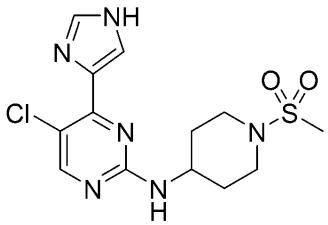
水（２．９０ｍＬ）及びＥｔＯＨ（５．８ｍＬ）中の４－（１－（２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１．４２ｇ、２．６１ｍｍｏｌ）及び鉄（７３０ｍｇ、１３．１ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化アンモニウム（１４．０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を１時間還流した。室温まで冷却した後、混合物をセライトのパッドを通して濾過し、ＭｅＯＨによって洗浄した。濾液を濃縮し、残留物をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{24}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１４．２；実

測値５１４．３。
【０４１４】
工程３：４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
４－（１－（４－アミノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（工程２から）に、ＨＣｌ（１．０Ｍ水溶液、４．０ｍＬ）及び亜硝酸ナトリウム（３６１ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。５分間撹拌した後、ヨウ化カリウム（８６７ｍｇ、５．２３ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を炭酸水素ナトリウム溶液及び$Na_2S_2O_3$溶液によってクエンチし、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（０～１０％）で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製し、標題化合物を得た。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}IF_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２５．１；実測値６２５．１。
【０４１５】
中間体４２．４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化６９】



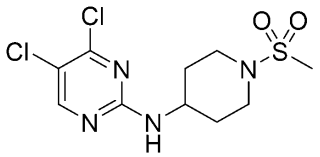
撹拌棒を備えたバイアル中で、２－クロロ－１－フルオロ－４－ヨードベンゼン（１９９ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、２７６ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（６９１ｍｇ、２．１２１ｍｍｏｌ）、及びＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２．４ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。この混合物をマイクロ波照射下、１５０℃で８０分間加熱した。室温に冷却した後、得られた混合物を濾過し、濾液をＤＣＭ（２０ｍＬ）で希釈した。次いで、混合物を水で５回洗浄した。有機相を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって濃縮し、精製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}ClF_3IN_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２７．０；実測値６２７．０。
【０４１６】
中間体４３．５－クロロ－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン

【化７０】



工程１：４，５－ジクロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン

【化７１】

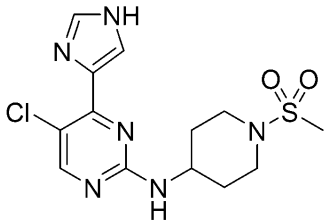


この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体３）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－（（４，５－ジクロロピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（中間体７）及びメタンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{10}H_{15}Cl_2N_4O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３２５．０；実測値３２５．０。

【０４１７】

工程２：５－クロロ－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン

【化７２】

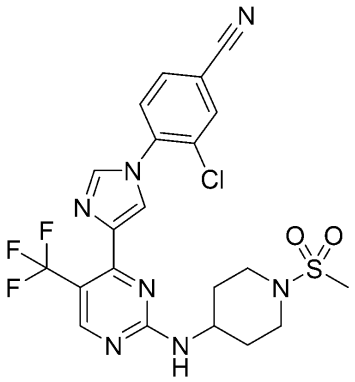


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４）の代わりに４，５－ジクロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン（工程１）を出発材料として使用して、中間体５に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．２９ （ｓ，１Ｈ），８．５１ （ｓ，２Ｈ），７．８１－７．６４ （ｍ，１Ｈ），４．３８－４．１４ （ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４９ （ｍ，２Ｈ），３．００－２．８０ （ｍ，５Ｈ），２．０３－１．８８ （ｍ，２Ｈ），１．６９－１．４７ （ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{13}H_{18}ClN_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝３５７．１；実測値３５７．１。

【０４１８】

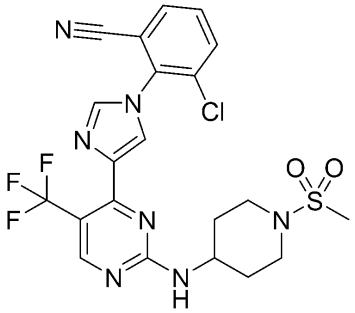
実施例１．３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４

－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル
【化７３】



撹拌棒を備えたバイアル中で、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリル（３５．５ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、５０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９４ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（６ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。混合物を８０℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、得られた混合物を濾過し、濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（１２ｇ））によって精製した。次いで、所望の生成物を含む画分を濃縮し、得られた材料をアセトニトリルに溶解させ、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルを得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，３４３ Ｋ）δ ８．６０（ｓ，１Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝１．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．６ Ｈｚ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｍ，１Ｈ），３．５７（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｔｄ，Ｊ＝１２．２，２．７ Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{20}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２６．１；実測値５２６．１。
【０４１９】
実施例２．３－クロロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化７４】

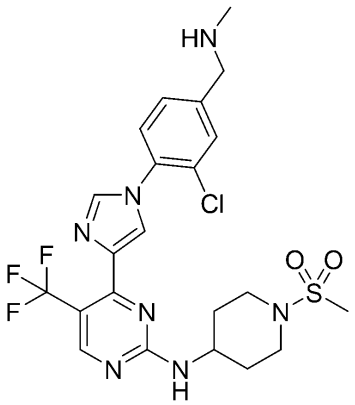


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－クロロ－２－フルオロベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{20}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２６．１；実測値５２６．１。

【０４２０】

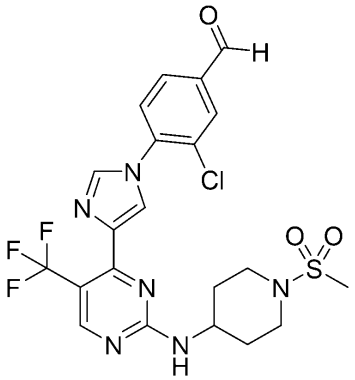
実施例３．４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化７５】



工程１：３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド

【化７６】

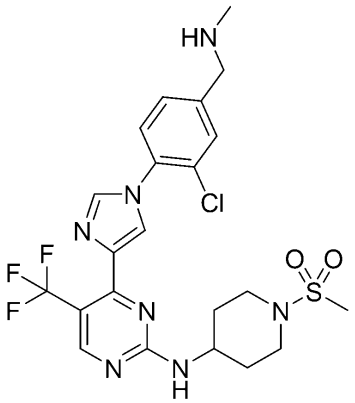


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒドを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２９．１；実測値５２９．１。

【０４２１】

工程２：４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化７７】

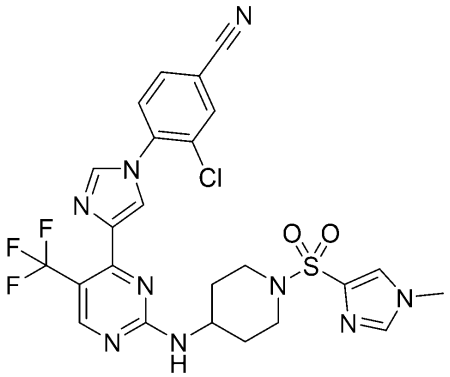


撹拌棒を備えたバイアル中で、工程１からの３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（６０ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ）、メタンアミン（１７０μＬ、０．３４０ｍｍｏｌ）、酢酸（６０μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（３ｍＬ）の混合物を室温で１２時間撹拌した。次いで、$NaCNBH_3$（２１．４ｍｇ、０．３４０ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加し、続いてＭｅＯＨ（３ｍＬ）を添加した。溶液を、１２時間撹拌した後、混合物を濃縮した。得られた物質をメタノールに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体） δ ８．９６ （ｂｒｓ，２Ｈ），８．６５ （ｓ，０．５Ｈ），８．５９ （ｓ，０．５Ｈ），８．１９ （ｓ，０．５Ｈ），８．１０ （ｄ，Ｊ ＝ １．０ Ｈｚ，１Ｈ），８．００ （ｓ，０．５Ｈ），７．９４－７．８５ （ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７２ （ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５９ （ｍ，１Ｈ），４．２４ （ｔ，Ｊ ＝ ５．８ Ｈｚ，２Ｈ），４．０７－３．９３ （ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４５ （ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８１ （ｍ，５Ｈ），２．６４－２．５７ （ｍ，３Ｈ），２．００－１．９１ （ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５３ （ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{26}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４４．２；実測値５４４．１。

【０４２２】

実施例４．３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化７８】

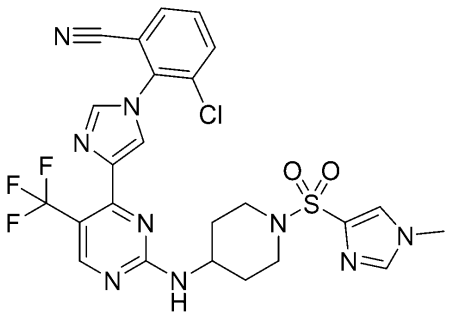


撹拌棒を備えたマイクロ波バイアル中で、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体５、１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２１ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）、及びＤＭＳＯ（２ｍＬ）の混合物に窒素を散布し、１００℃で３０分間マイクロ波を照射した。室温に冷却した後、得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過した。次いで、所望の生成物を含む溶液を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルを得た。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{22}ClF_3N_9O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９２．１；実測値５９２．３。

【０４２３】

実施例５．３－クロロ－２－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化７９】

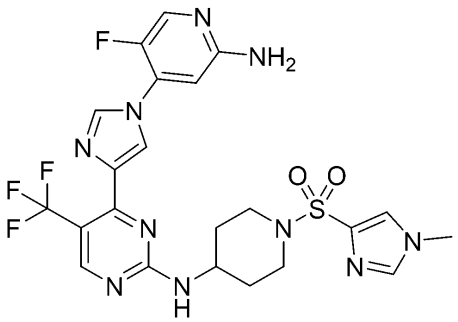


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－クロロ－２－フルオロベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{22}ClF_3N_9O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９２．１；実測値５９２．３。

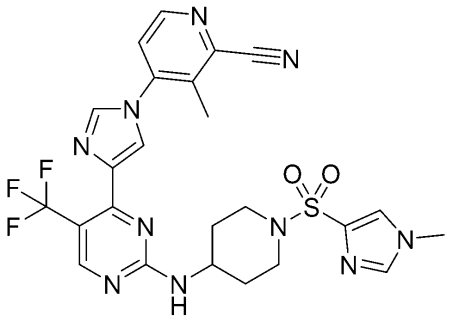
【０４２４】

実施例６．４－（１－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スル

ホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化８０】

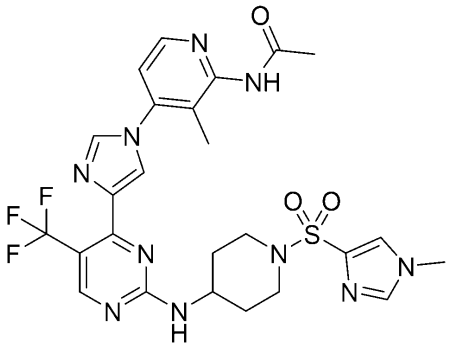


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４，５－ジフルオロピリジン－２－アミンを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}F_4N_{10}O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６７．２；実測値５６７．４。
【０４２５】
実施例７．３－メチル－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化８１】



この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４－クロロ－３－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{24}F_3N_{10}O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７３．２；実測値５７３．４。
【０４２６】
実施例８．Ｎ－（３－メチル－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド

【化８２】

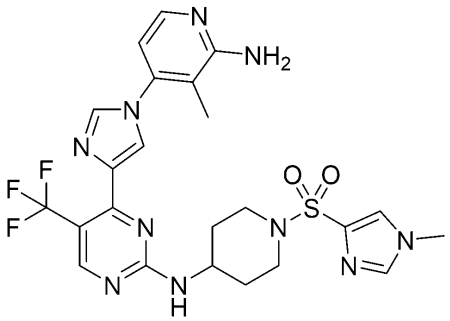


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに（４－クロロ－３－メチルピリジン－２－イル）アセトアミド（中間体８）を出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{25}$Ｈ$_{28}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_{3}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０５．２；実測値６０５．４。

【０４２７】

実施例９．４－（１－（２－アミノ－３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化８３】

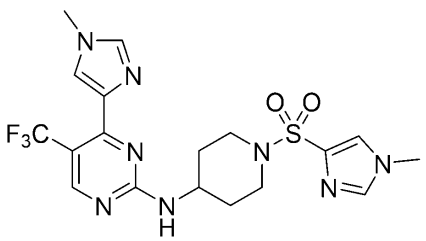


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに（４－クロロ－３－メチルピリジン－２－イル）アセトアミド（中間体８）を出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{23}$Ｈ$_{26}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{10}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６３．２；実測値５６３．４。

【０４２８】

実施例１０．４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化８４】

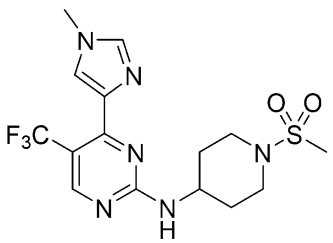


４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４、０．２７３ｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）、１－メチル－４－（トリブチルスタンニル）－１Ｈ－イミダゾール（０．２７６ｇ、０．７０７ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０３７ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＭＦ（２．５７ｍＬ）を添加した。バイアルを窒素でフラッシュして新鮮なキャップを適用し、次いで反応物を１００℃に１８時間加熱した。ＬＣＭＳに基づいて、出発物質を完全に消費し、所望の生成物に変換した。反応物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過し、追加の酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（１２ｇ））によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７１．２；実測値４７１．２。

【０４２９】

実施例１１．４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化８５】

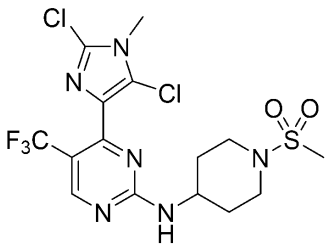


この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－クロロ－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１）を出発材料として使用して、実施例１０に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０５．１；実測値４０５．３。

【０４３０】

実施例１２．４－（２，５－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化８６】



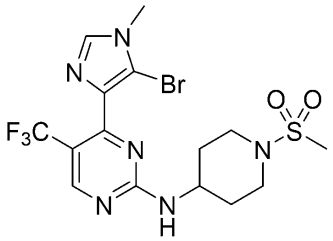
ＤＣＭ（７．２２ｍＬ）中の４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例１１、０．２９２ｇ、０．７２２ｍｍｏｌ）の室温溶液に

、Ｎ－クロロスクシンイミド（０．２１６ｇ、１．５８８ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応混合物を４０℃に１８時間温めた。室温に冷却した後、反応物を重炭酸ナトリウムでクエンチし、ＤＣＭで抽出した。合わせた有機物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出する、（Ａｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（１２ｇ））によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{18}Cl_2F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７３．１；実測値４７３．１。

【０４３１】

実施例１３．４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化８７】

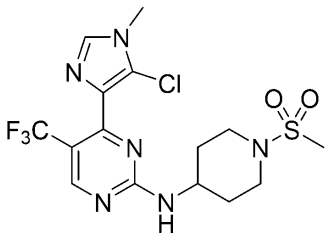


ＭｅＣＮ（４．６０ｍＬ）中の４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例１１、０．１８６ｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）の室温溶液に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（０．０８７ｇ、０．４８３ｍｍｏｌ）を一度に添加した。混合物を室温で２時間撹拌し、次いで、５０℃に加熱し、さらに１時間撹拌した。濾液を濃縮し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（１２ｇ））によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{19}BrF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８３．０；実測値４８３．０。

【０４３２】

実施例１４．４－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化８８】

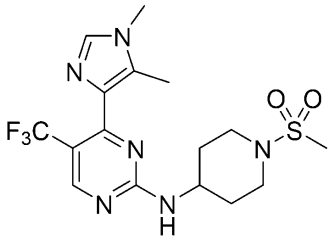


この化合物を、Ｎ－ブロモスクシンイミドの代わりにＮ－クロロスクシンイミドを出発材料として使用して、実施例１３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{19}ClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３９．１；実測値４３９．２。

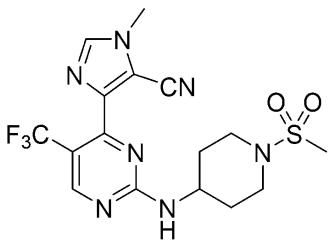
【０４３３】

実施例１５．４－（１，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（

メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化８９】



ＤＭＦ（０．５５９ｍＬ）中４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例１３、０．０２７ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（３．４０ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）、及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（１．２５４ｍｇ、５．５９μｍｏｌ）を含むバイアルに、テトラメチルスズ（０．０７７ｍＬ、０．５５９ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を１１０℃に２０分間加熱した。ＬＣＭＳは、出発物質の完全な消費及び所望の製品への明確な変換を示した。室温に冷却した後、得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過した。次いで、所望の生成物を含む溶液を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、４－（１，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを得た。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{22}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１９．２；実測値４１９．１。
【０４３４】
実施例１６．１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボニトリル
【化９０】



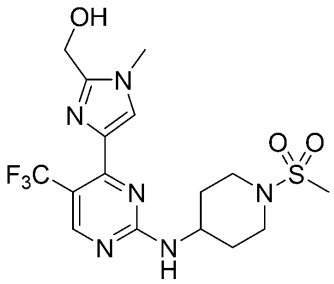
４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例１３、０．０２７ｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、シアン化水素亜鉛（０．０３３ｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）、及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（０．０１６ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＭＦ（０．３７２ｍＬ）を添加した。反応物を１１０℃に１８時間加熱した。ＬＣＭＳは、出発物質の完全な消費及び所望の製品への明確な変換を示した。室温に冷却した後、得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過した。次いで、所望の生成物を含む溶液を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＳｕｎｆｉｒｅＣ１８カラム）によって精製し、１－メチル－４－（２－（（１－（メチル

スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボニトリルを得た。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{19}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３０．１；実測値４３０．１。

【０４３５】

実施例１７．（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メタノール

【化９１】

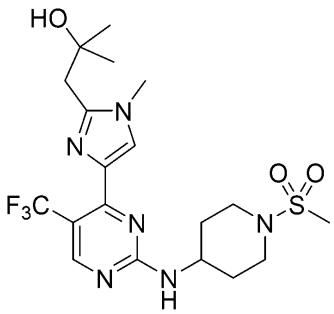


ＴＨＦ（０．７６７ｍＬ）中の４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例１１、０．０３１ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の－７８℃溶液に、ブチルリチウム（０．１８４ｍＬ、０．４６０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。得られた橙色溶液を－７８℃で３０分間撹拌し、次いでパラホルムアルデヒド（２．３０２ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を－７８℃で４５分間撹拌し、次いで室温にゆっくりと温め、一晩撹拌した。得られた混合物を、アセトニトリルで希釈し、濾過した。次いで、所望の生成物を含む溶液を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メタノールを得た。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{22}F_3N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３５．１；実測値４３５．１。

【０４３６】

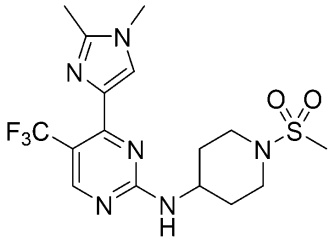
実施例１８．２－メチル－１－（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパン－２－オール

【化９２】

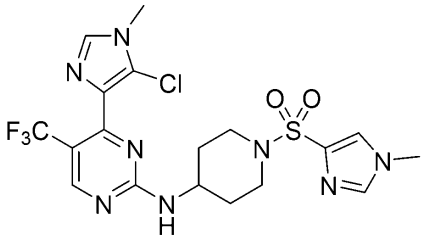


この化合物を、パラホルムアルデヒドの代わりに２，２－ジメチルオキシランを求電子剤として使用して、実施例１７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{28}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７７．２；実測値４７７．３。

【０４３７】
実施例１９．４－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化９３】

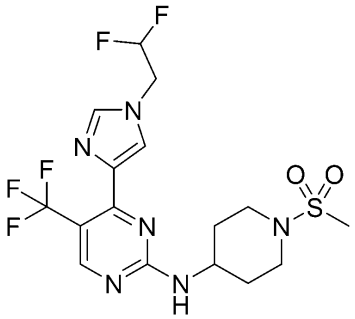


この化合物を、パラホルムアルデヒドの代わりにヨードメタンを求電子剤として使用して、実施例１７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{22}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１９．２；実測値４１９．２。
【０４３８】
実施例２０．４－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化９４】



この化合物を、Ｎ－ブロモスクシンイミドの代わりにＮ－クロロスクシンイミド、及び４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（エキサンプル１０）を出発材料として使用して、実施例１３に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，３４３ Ｋ） δ ８．５７ （ｓ，１Ｈ），７．８３ （ｓ，１Ｈ），７．７７ （ｓ，１Ｈ），７．７３ （ｓ，１Ｈ），７．７１ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，１Ｈ），３．８８ （ｓ，１Ｈ），３．７４ （ｓ，３Ｈ），３．６６ （ｓ，３Ｈ），３．６３ （ｄ，Ｊ ＝ １２．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．７２ （ｔｄ，Ｊ ＝ １２．０，２．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．９７ （ｄ，Ｊ ＝ １２．８ Ｈｚ，２Ｈ），１．６２ （ｄｄｄ，Ｊ ＝ ２３．７，１１．０，３．９ Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{21}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０５．１；実測値５０５．１。
【０４３９】
実施例２１．４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化９５】

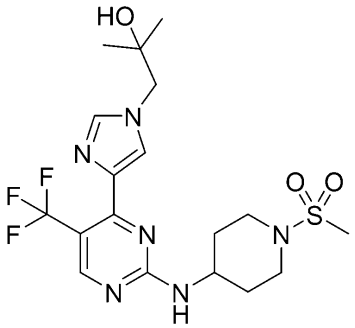


アセトニトリル（１ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、１０ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン（９．８ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２５ｍｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過した。次いで、所望の生成物を含む溶液を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを得た。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{20}F_5N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４５５．１；実測値４５５．１。

【０４４０】

実施例２２．２－メチル－１－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール

【化９６】

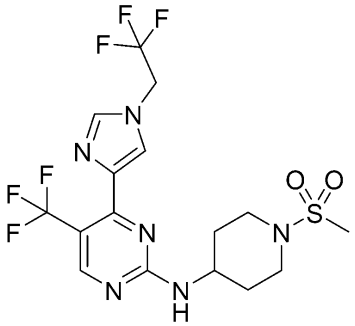


この化合物を、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりに２，２－ジメチルオキシランを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６４（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｂｒ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），４．１０（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ，３Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．９７（ｂｒ，２Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），１．１０（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，６Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{26}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４６３．２；実測値４６３．４。

【０４４１】

実施例２３．Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化９７】

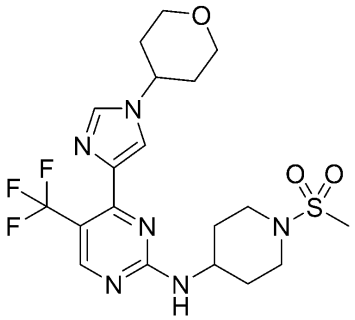


この化合物を、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりに２，２，２－トリフルオロエチル４－メチルベンゼンスルホナートを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{19}F_6N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７３．１；実測値４７３．０。

【０４４２】

実施例２４．Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化９８】

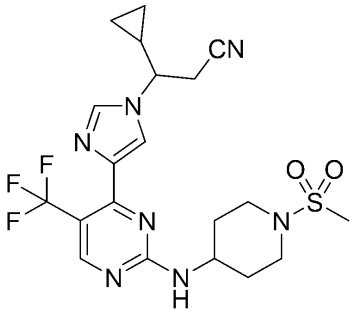


この化合物を、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりにテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメタンスルホナートを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{26}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７５．２；実測値４７５．１。

【０４４３】

実施例２５．３－シクロプロピル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパンニトリル

【化９９】

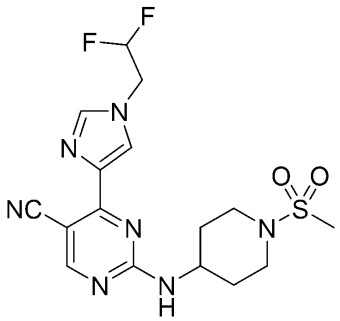


この化合物を、１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタン及びセシウムカルボナートの代わりに（Ｅ）－３－シクロプロピルアクリロニトリル及び１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{25}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８４．２；実測値４８４．１。

【０４４４】

実施例２６．４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化１００】

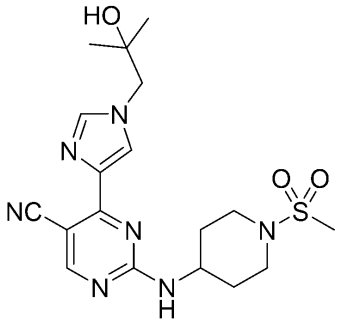


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（中間体１０）を出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{20}F_2N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４１２．１；実測値４１２．１。

【０４４５】

実施例２７．４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化１０１】

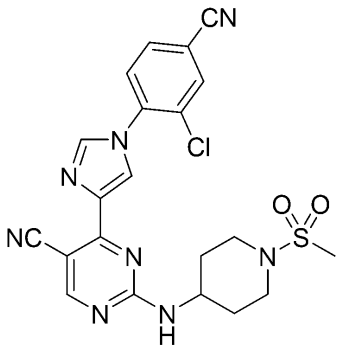


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン及び１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりに４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（中間体１０）及び２，２－ジメチルオキシランを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{26}N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２０．２；実測値４２０．１。

【０４４６】

実施例２８．４－（１－（２－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化１０２】

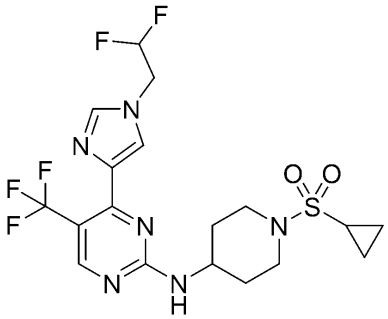


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン及び１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりに４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（中間体１０）及び３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{20}ClN_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８３．１；実測値４８３．１。

【０４４７】

実施例２９．Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１０３】

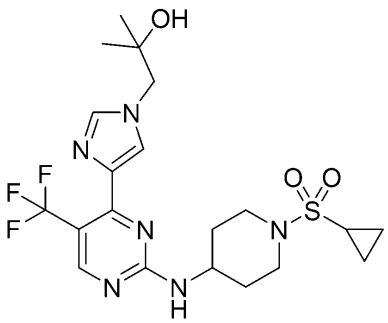


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１２）を出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{22}F_5N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８１．１；実測値４８１．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．５５（ｄ，１Ｈ），７．８３（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），４．７９（ｓ，１Ｈ），３．９９（ｍ，１Ｈ），３．９５（ｓ，２Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１２．３ Ｈｚ，２Ｈ），３．００（ｄ，Ｊ＝１０．５ Ｈｚ，２Ｈ），２．５９（ｍ，１Ｈ），１．９８（ｍ，２Ｈ），１．６２（ｍ，２Ｈ），１．０８（ｓ，６Ｈ），１．００（ｍ，２Ｈ），０．９５（ｍ，２Ｈ）。

【０４４８】

実施例３０．１－（４－（２－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール

【化１０４】



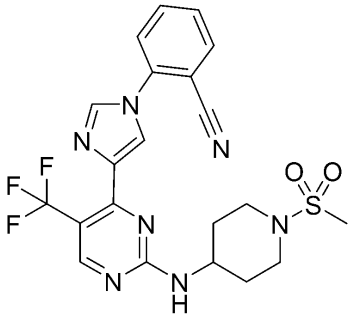
この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン及び１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりにＮ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１２）及び２，２－ジメチルオキシランを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{28}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８９．２；実測値４８９．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６４（ｍ，１Ｈ），８．４５－７．７６（ｍ，６Ｈ），７．７２（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１１．７ Ｈ

ｚ，２Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，５Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｄｔ，Ｊ＝２０．１，９．７Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４４９】

実施例３１．２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１０５】

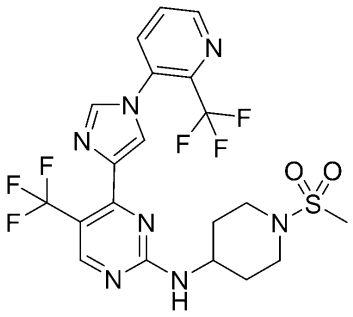


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに２－フルオロベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９２．１；実測値４９２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６４（ｍ，１Ｈ），８．４５－７．７６（ｍ，６Ｈ），７．７２（ｔｄ，Ｊ＝７．６，１．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０６－３．９９（ｍ，２Ｈ），３．５４（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，５Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｄｔ，Ｊ＝２０．１，９．７Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４５０】

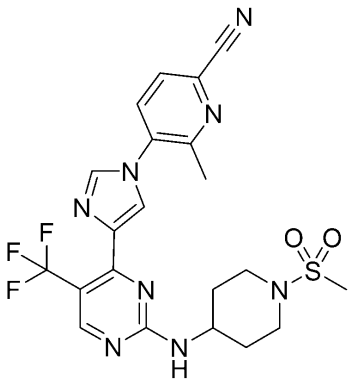
実施例３２．Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン

【化１０６】

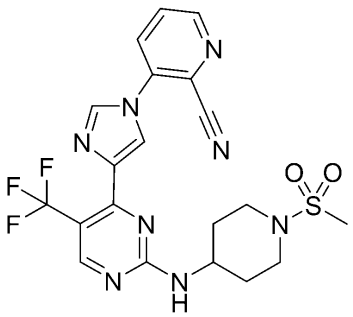


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３６．１；実測値５３６．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９３（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｍ，１Ｈ），８．３４－７．９０（ｍ，５Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１３．４Ｈｚ，２Ｈ），２．９４－２．７９（ｍ，５Ｈ），２．０３－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｔ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４５１】
実施例３３．６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化１０７】

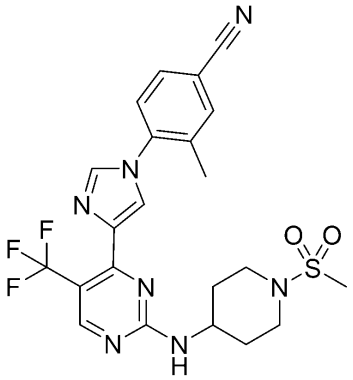


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．２；実測値５０７．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６６（ｄ，Ｊ＝３０．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３７－８．０８（ｍ，４Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０３（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９０（ｍ，５Ｈ），２．５２（ｍ，５Ｈ），１．９９（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，２Ｈ），１．６２（ｔ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ）。
【０４５２】
実施例３４．３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化１０８】

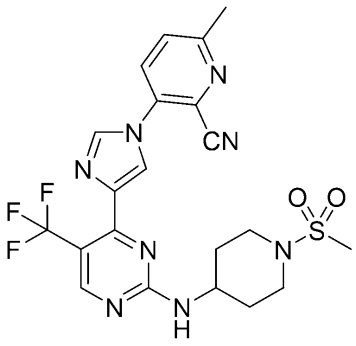


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９３．１；実測値４９３．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．８７（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．７３－８．２３（ｍ，４Ｈ），８．０５－７．９２（ｍ，２Ｈ），４．０２（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｍ，５Ｈ），２．０１（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｐ，Ｊ

＝１０．９，８．７Ｈｚ，２Ｈ）。
【０４５３】
実施例３５．３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル
【化１０９】

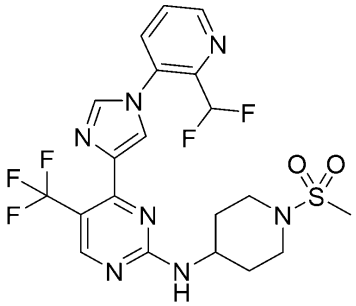


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４－フルオロ－３－メチルベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０６．２；実測値５０６．２。
【０４５４】
実施例３６．６－メチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化１１０】

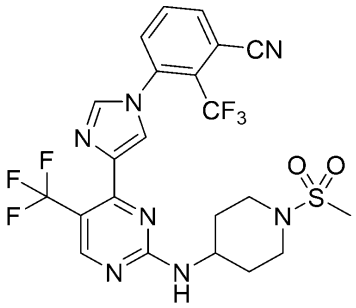


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．２；実測値５０７．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ８．６５（ｍ，１Ｈ），８．４７－８．１６（ｍ，３Ｈ），７．９７（ｍ，１Ｈ），７．８４（ｍ，１Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．５５（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，５Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｔ，Ｊ＝１５．５Ｈｚ，２Ｈ），１．６７－１．５３（ｍ，２Ｈ）。
【０４５５】
実施例３７．４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミ

ダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化１１１】

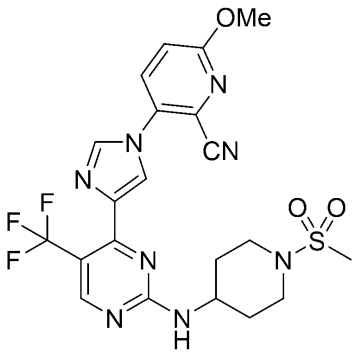


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{21}F_5N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１８．１；実測値５１８．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８６（ｄ，Ｊ＝４．６ Ｈｚ，１Ｈ），８．６４（ｍ，１Ｈ），８．２８－７．９９（ｍ，３Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．７ Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｔｄ，Ｊ＝８．３，４．６ Ｈｚ，１Ｈ），６．９５（ｍ，１Ｈ），４．００（ｓ，１Ｈ），３．５４（ｔ，Ｊ＝１３．６ Ｈｚ，２Ｈ），２．９６－２．７８（ｍ，５Ｈ），１．９８（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｔ，Ｊ＝１２．５ Ｈｚ，２Ｈ）。
【０４５６】
実施例３８．３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル
【化１１２】



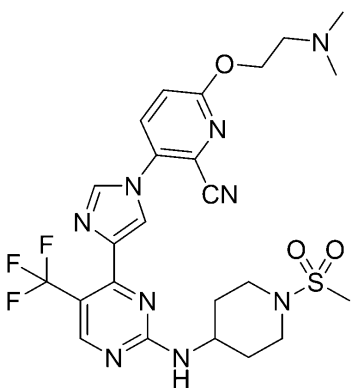
この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロ－６－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{20}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６０．１；実測値５６０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６３（ｍ，１Ｈ），８．４２－７．９７（ｍ，５Ｈ），７．９５（ｔ，Ｊ＝８．５ Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｍ，５Ｈ），１．９６（ｄｑ，Ｊ＝１２．２，３．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．５９（ｈ，Ｊ＝１１．６，１０．９ Ｈｚ，２Ｈ）。
【０４５７】
実施例３９．６－メトキシ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イ

ミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化１１３】



６－クロロ－３－フルオロピコリノニトリル（０．０３８ｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．２００ｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、アセトニトリル（３ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、０．０８ｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応物を８０℃で１時間撹拌し、次いで室温に冷却し、メタノール（３ｍＬ、７４．１ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を６０℃に４０分間加熱し、この時点で、ＬＣＭＳは反応の完了を示した。室温に冷却すると、反応物を、１：１のアセトニトリル：H_2O＋ＴＦＡ（０．３ｍＬ）で１０ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製して、６－メトキシ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリルを得た。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２３．２；実測値５２３．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．６４ （ｍ，１Ｈ），８．４４ － ８．１２ （ｍ，３Ｈ），７．９７ （ｍ，１Ｈ），７．４２ （ｄｄ，Ｊ ＝ １３．３，８．９ Ｈｚ，１Ｈ），４．０７ － ３．９４ （ｍ，４Ｈ），３．５４ （ｍ，２Ｈ），２．９４ － ２．８３ （ｍ，５Ｈ），２．０５ － １．９２ （ｍ，２Ｈ），１．６８ － １．５３ （ｍ，２Ｈ）。

【０４５８】
実施例４０．６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化１１４】

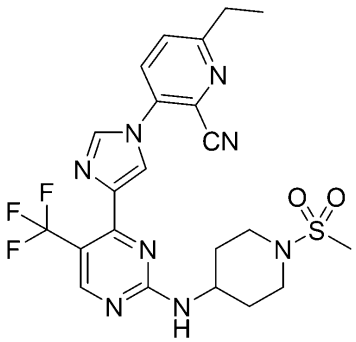


この化合物を、メタノールの代わりに２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オールを出発材料として使用して、実施例３９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{29}F_3N_9O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８０．２；実測値５８０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．７２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｍ，１Ｈ），８．４３－８．１３（ｍ，３Ｈ），７．９６（ｍ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．７２－４．６３（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５０（ｍ，４Ｈ），２．９５－２．８３（ｍ，１０Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ）。

【０４５９】

実施例４１．６－エチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化１１５】

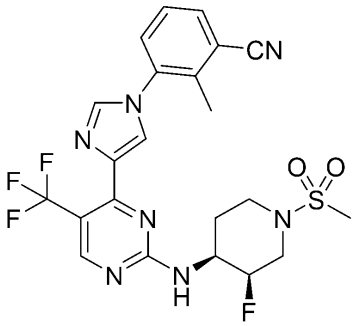


炭酸カリウム（０．０３０ｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（６．１０ｍｇ、７．２１μｍｏｌ）を含むバイアルに、ジオキサン（０．４０１ｍＬ）中の６－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル（中間体２５、０．０３８ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を添加した。４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．０２６ｍＬ、０．１４４ｍｍｏｌ）を添加し、続いて水（０．０８０ｍＬ）を添加し、溶液を５０℃に４０分間加熱した。ＬＣＭＳは、出発材料の完全消費及びビニル中間体への変換を示した。粗反応物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）ですすいだＳｉｌｉａＭｅｔＳ Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドを通して濾過した。濾液に、パラジウム炭素を添加し（１スクープ）、反応物を水素バルーン下で２時間撹拌した。ＬＣＭＳは、水素化が完了したことを示した。反応物をセライトで濾過し、１：１のアセトニトリル：H_2Oで５ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{24}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２１．２；実測値５２１．２。

【０４６０】

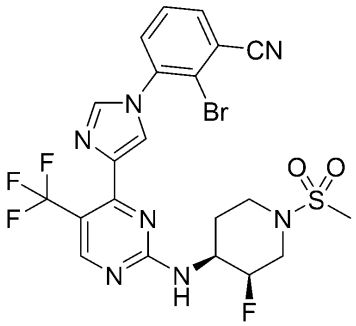
実施例４２．３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル

【化１１６】



工程１：２－ブロモ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１１７】



２－ブロモ－３－フルオロベンゾニトリル（０．０２４ｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．０６０ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、アセトニトリル（１ｍＬ）中のＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７、０．０２５ｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）の溶液を添加した。反応を８０℃で１．５時間撹拌した。室温まで冷却すると、反応物を濾過し、アセトンで洗浄した。濾液を濃縮し、さらに精製することなく、工程２に進めた。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{19}BrF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８８．０；実測値５８８．１。

【０４６１】

工程２：３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル

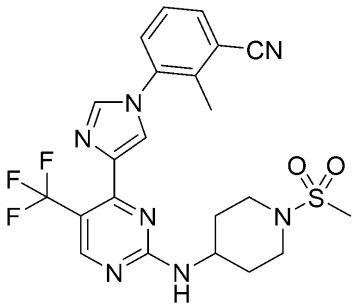
工程１からの粗製２－ブロモ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルを含むバイアルに、トリ－ｏ－トリルホスファン（７．４５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（２．７５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）、及びテトラメチルスタンナン（０．０８５ｍＬ、０．６１２ｍｍｏｌ）を添加し、続いてＤＭＦ（０．８ｍＬ）を添加した。反応を１１０℃で６時間撹拌した。室温に冷却すると、反応物をＳｉｌｉａＭｅｔＳ　Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドを通して濾過し、アセトニトリル（２ｍＬ）ですすぎ、次いで、１：１のアセトニトリル：H_2Oで５ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎ

ｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{22}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２４．２；実測値５２４．３。

【０４６２】

実施例４３．２－メチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１１８】

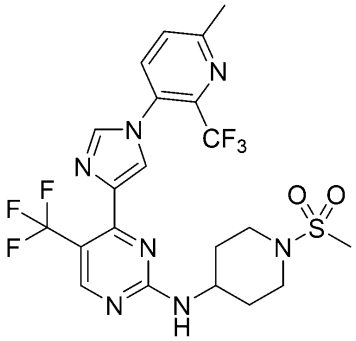


この化合物を、Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２）を工程１についての出発材料として使用して、実施例４２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０６．２；実測値５０６．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6） δ ８．６３ （ｍ，１Ｈ），８．２７ － ７．８７ （ｍ，４Ｈ），７．８１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ３０．６，８．０ Ｈｚ，１Ｈ），７．６１ （ｑ，Ｊ ＝ ７．６ Ｈｚ，１Ｈ），４．０１ （ｄｄ，Ｊ ＝ ２５．９，９．９ Ｈｚ，１Ｈ），３．５３ （ｍ，２Ｈ），２．９４ － ２．７８ （ｍ，５Ｈ），２．３５ （ｄ，Ｊ ＝ ６．２ Ｈｚ，３Ｈ），１．９６ （ｄｔ，Ｊ ＝ １２．２，３．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．６０ （ｈ，Ｊ ＝ １１．２，１０．０ Ｈｚ，２Ｈ）。

【０４６３】

実施例４４．４－（１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１１９】



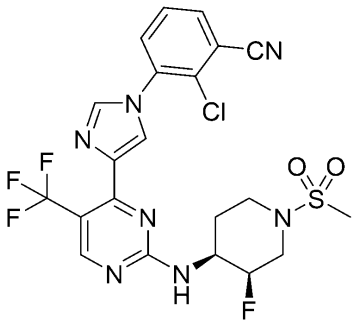
４－（１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－

５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２５、０．２６５ｇ、０．４６５ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（０．０２８ｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（１０．４４ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＭＦ（４．６５ｍＬ）中のテトラメチルスチン（０．５１５ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ）を添加した。ヘッドスペースを窒素でフラッシュし、次いでバイアルをキャップし、反応物を１１０℃に４０分間加熱した。室温に冷却すると、反応物をＳｉｌｉａＭｅｔＳ Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドを通して濾過し、アセトニトリル（５ｍＬ）ですすぎ、次いで、１：１のアセトニトリル：H_2Oで２０ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５０．２；実測値５５０．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６３（ｍ，１Ｈ），８．２１－７．８９（ｍ，４Ｈ），７．８３（ｔ，Ｊ＝７．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．９９（ｓ，１Ｈ），３．５８－３．４８（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｍ，５Ｈ），２．６６（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｄ，Ｊ＝１２．６ Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，２Ｈ）。

【０４６４】

実施例４５．２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１２０】

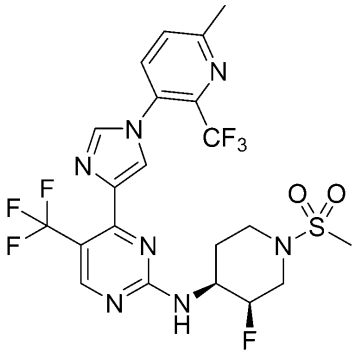


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに２－クロロ－３－フルオロベンゾニトリル、及び４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{19}ClF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４４．１；実測値５４４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，４：６回転異性体）δ ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．３８－７．９６（ｍ，５Ｈ），７．７８（ｔ，Ｊ＝８．０ Ｈｚ，１Ｈ），４．９６（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８３（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．００（ｔ，Ｊ＝１２．１ Ｈｚ，１Ｈ），２．９１（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８４－１．７４（ｍ，１Ｈ）。

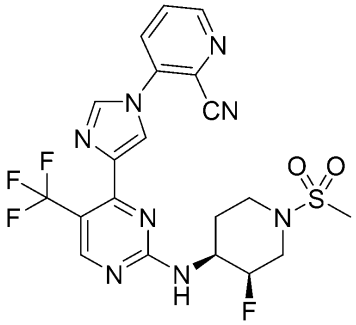
【０４６５】

実施例４６．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２

－アミン
【化１２１】

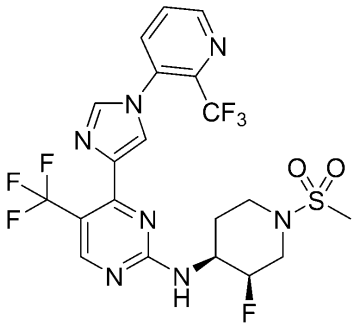


この化合物を、２－ブロモ－３－フルオロベンゾニトリルの代わりに６－クロロ－３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジンを工程１についての出発材料として使用して、実施例４２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_7N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６８．１；実測値５６８．１。
【０４６６】
実施例４７．３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化１２２】

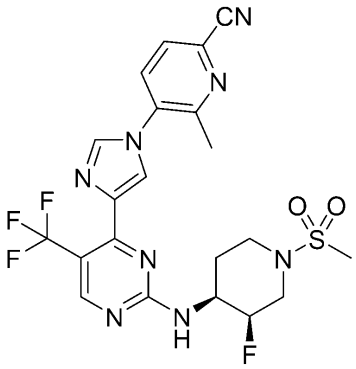


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロピコリノニトリル、及び４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{19}F_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１１．１；実測値５１１．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８８（ｍ，１Ｈ），８．７３－８．２８（ｍ，４Ｈ），８．１０（ｍ，１Ｈ），８．００（ｍ，１Ｈ），４．９９（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９１－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０９－２．９５（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｑｔ，Ｊ＝１２．２，６．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，１Ｈ）。
【０４６７】
実施例４８．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジ

ン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン
【化１２３】



この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン、及び４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{19}F_7N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５４．１；実測値５５４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９４ （ｍ，１Ｈ），８．６６ （ｍ，１Ｈ），８．３５ － ８．１０ （ｍ，３Ｈ），８．０５ （ｍ，１Ｈ），７．９９ （ｍ，１Ｈ），４．９５ （ｍ，１Ｈ），４．１９ （ｄ，Ｊ ＝ ２９．３ Ｈｚ，１Ｈ），３．８３ （ｑ，Ｊ ＝ １３．８ Ｈｚ，１Ｈ），３．７１ － ３．６０ （ｍ，１Ｈ），３．１９ （ｍ，１Ｈ），３．０７ － ２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．９１ （ｍ，３Ｈ），１．９５ （ｄｔ，Ｊ ＝ １６．７，１３．０ Ｈｚ，１Ｈ），１．８５ － １．７３ （ｍ，１Ｈ）。
【０４６８】
実施例４９．５－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル
【化１２４】



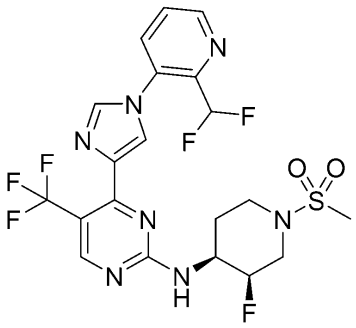
この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに５－フルオロ－６－メチルピコリノニトリル、及び４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）

ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２５．１；実測値５２５．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．６７ （ｄ，Ｊ＝１３．７Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．２７ － ８．１１ （ｍ，３Ｈ），８．０３ （ｍ，１Ｈ），４．９６ （ｍ，１Ｈ），４．２９ － ４．１１ （ｍ，１Ｈ），３．８２ （ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），３．６６ （ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．２１ （ｍ，１Ｈ），２．９９ （ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，１Ｈ），２．９１ （ｓ，３Ｈ），２．５０ （ｓ，３Ｈ），１．９６ （ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ，１Ｈ），１．８０ （ｄｄ，Ｊ＝１３．７，３．９Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４６９】

実施例５０．４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１２５】

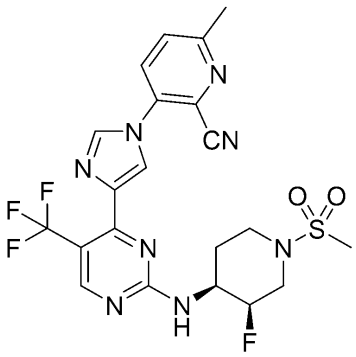


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに２－（ジフルオロメチル）－３－フルオロピリジン、及び４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３６．１；実測値５３６．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８７ （ｍ，１Ｈ），８．６６ （ｍ，１Ｈ），８．３４ － ７．９７ （ｍ，３Ｈ），７．８６ （ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６ （ｍ，１Ｈ），４．９６ （ｍ，１Ｈ），４．２９ － ４．１１ （ｍ，１Ｈ），３．９０ － ３．７６ （ｍ，１Ｈ），３．７１ － ３．６１ （ｍ，１Ｈ），３．２０ （ｍ，１Ｈ），３．０９ － ２．９４ （ｍ，１Ｈ），２．９１ （ｍ，３Ｈ），２．０３ － １．９１ （ｍ，１Ｈ），１．８０ （ｄｄ，Ｊ＝１３．４，４．０Ｈｚ，１Ｈ）。

【０４７０】

実施例５１．３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル

【化１２６】

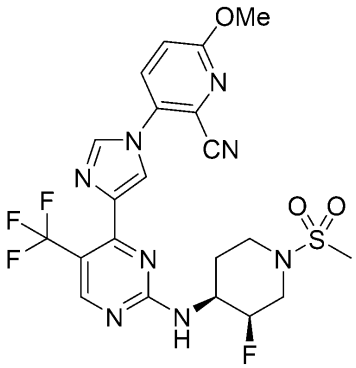


この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３－フルオロ－６－メチルピコリノニトリル、及び４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２５．２；実測値５２５．３。

【０４７１】

実施例５２．３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メトキシピコリノニトリル

【化１２７】

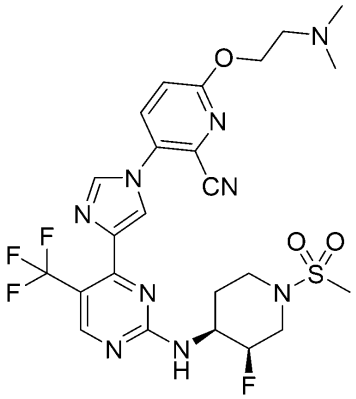


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例３９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_4N_8O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４１．１；実測値５４１．１。

【０４７２】

実施例５３．６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

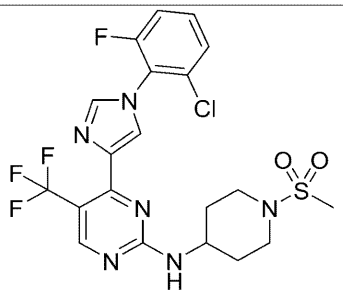
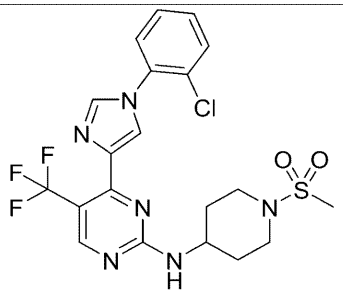
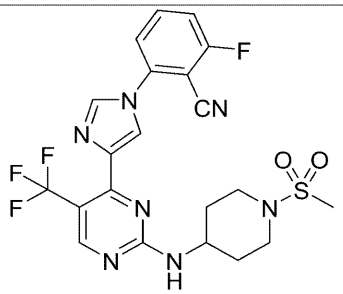
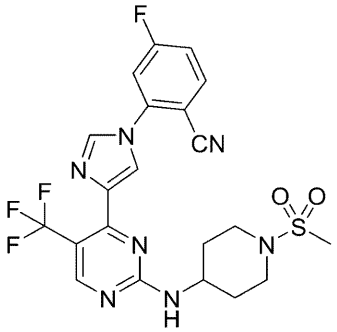
【化１２８】



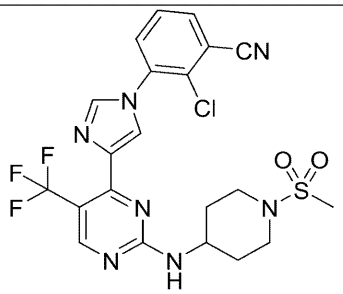
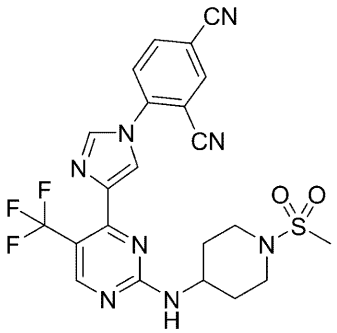
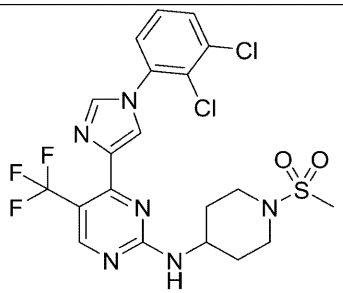
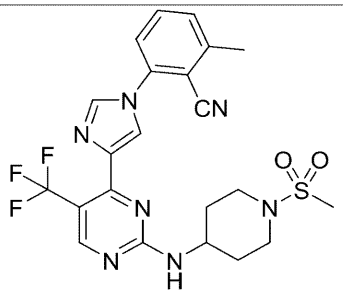
この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）、及びメタノールの代わりに２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オールを出発材料として使用して、実施例３９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{28}F_4N_9O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９８．２；実測値５９８．２。

【表２－１】

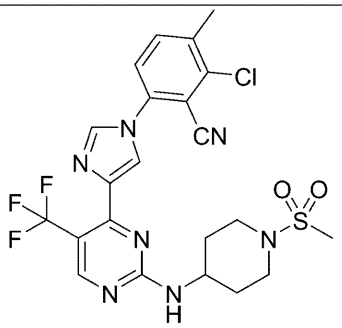
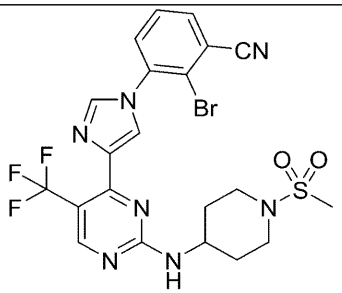
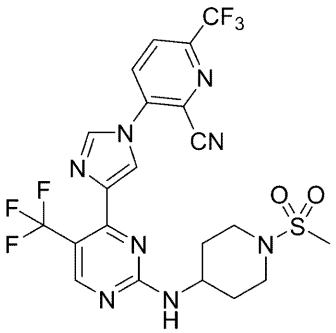
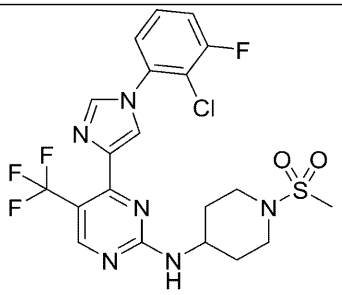
表２．表２の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
54	4-(1-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 519.1
55	4-(1-(2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 501.2
56	2-フルオロ-6-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 510.1
57	4-フルオロ-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 510.1

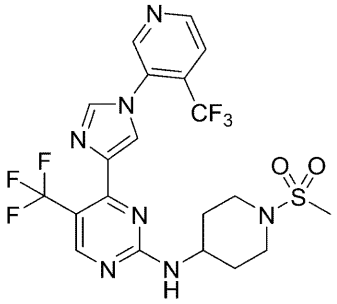
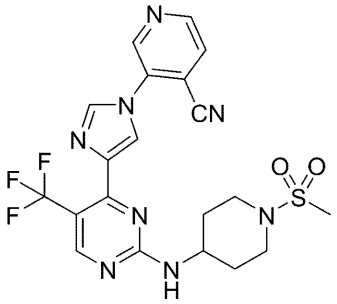
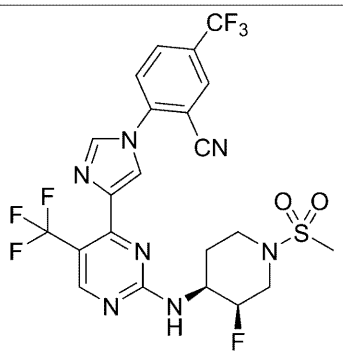
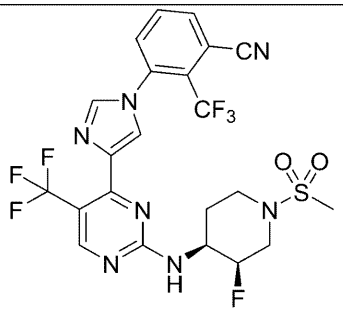
【表２－２】

58	2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 526.1
59	4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)イソフタロニトリル		LCMS 実測値 517.1
60	4-(1-(2,3-ジクロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 535.1
61	2-メチル-6-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 506.1

【表２－３】

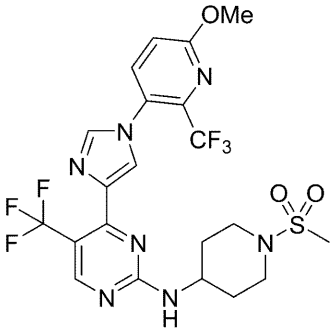
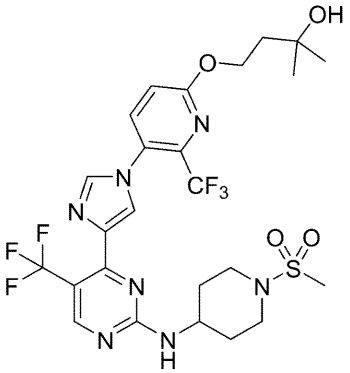
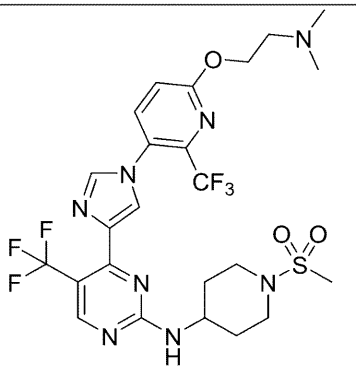
62	2-クロロ-3-メチル-6-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 540.1
63	2-ブロモ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 570.1
64	3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 561.2
65	4-(1-(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 519.1

【表２－４】

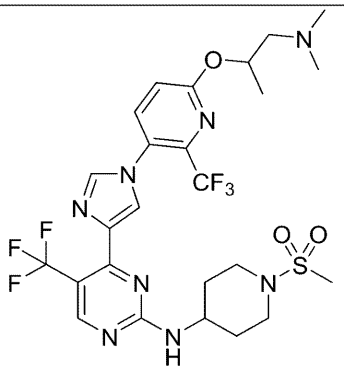
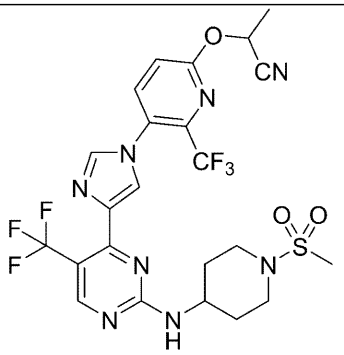
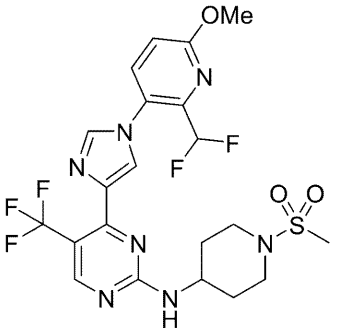
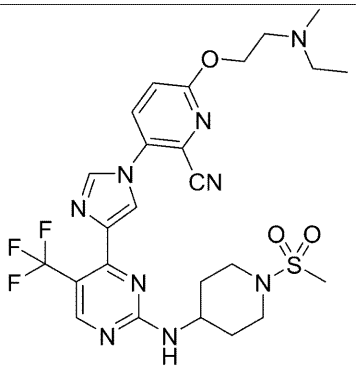
66	N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4-(1-(4-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 536.1
67	3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)イソニコチノニトリル		LCMS 実測値 493.1
68	2-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 578.2
69	3-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 578.2

【表３－１】

表３．表３の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例３９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
70	4-(1-(6-メトキシ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 566.2
71	2-メチル-4-((5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)ブタン-2-オール		LCMS 実測値 638.3
72	4-(1-(6-(2-(ジメチルアミノ)エトキシ)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 623.3

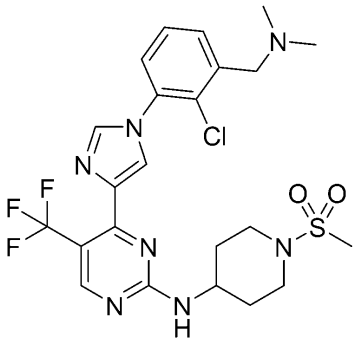
【表３－２】

73	4-(1-(6-((1-(ジメチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 637.3
74	2-((5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)オキシ)プロパンニトリル		LCMS 実測値 605.3
75	4-(1-(2-(ジフルオロメチル)-6-メトキシピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 548.1
76	6-(2-(エチル(メチル)アミノ)エトキシ)-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 594.3

【０４７３】

実施例７７．４－（１－（２－クロロ－３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

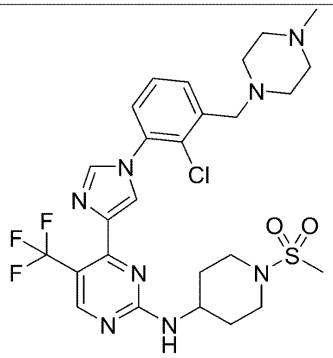
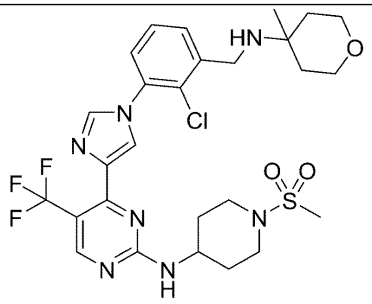
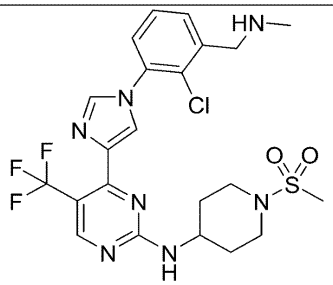
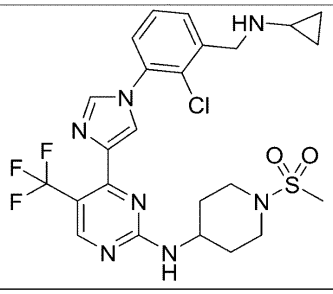
【化１２９】



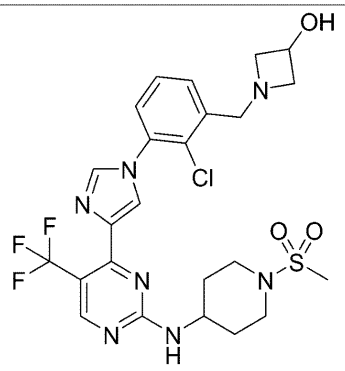
ＤＣＥ（０．５ｍＬ）中の２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（中間体３５、０．０２０ｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（０．０２３ｍＬ、０．０４５ｍｍｏｌ）の室温溶液に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．０１２ｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）を一度に添加した。反応物を、室温で１時間撹拌し、その時点で、ＬＣＭＳは、アルデヒドの完全な消費及び所望の生成物への変換を示した。反応物を１：１のアセトニトリル：ＭｅＯＨで５ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．２；実測値５５８．１。

【表４－１】

表４．表４の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例７７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
78	4-(1-(2-クロロ-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 613.2
79	4-(1-(2-クロロ-3-(((4-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 628.3
80	4-(1-(2-クロロ-3-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 544.2
81	4-(1-(2-クロロ-3-((シクロプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 570.2

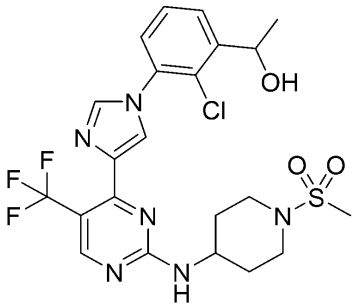
【表４－２】

82	1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 586.2

【０４７４】

実施例８３．１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オール

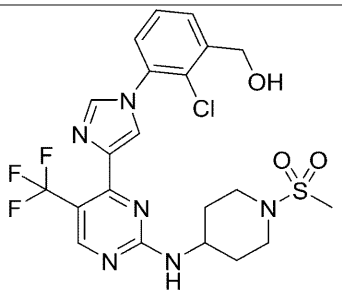
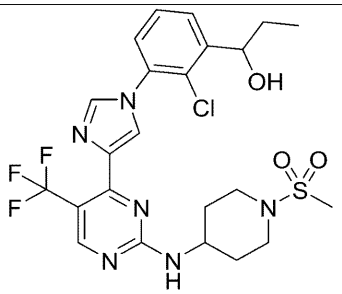
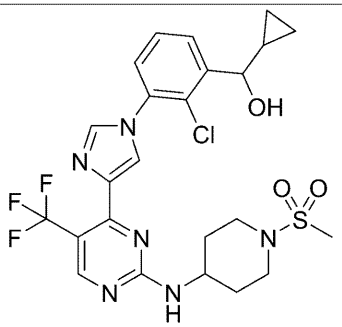
【化１３０】



ＴＨＦ（０．５ｍＬ）中の２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（中間体３５、０．０１５ｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の溶液に、臭化メチルマグネシウム（０．０４７ｍＬ、０．１４２ｍｍｏｌ）を添加した。反応物を室温で１０分間撹拌し、その時点で、ＬＣＭＳは、出発物質の完全な消費及び所望の生成物への変換を示した。反応をH_2O（０．５ｍＬ）でクエンチし、１：１のアセトニトリル：ＭｅＯＨで５ｍＬに希釈し、次いで、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{25}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４５．１；実測値５４５．１。

【表５】

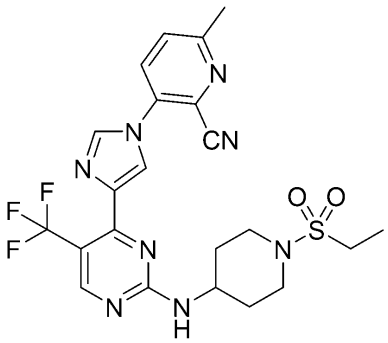
表５．表５の化合物を、適切な還元剤を使用して、実施例８３に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
84	(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタノール		LCMS 実測値 531.1
85	1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)プロパン-1-オール		LCMS 実測値 559.1
86	(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)(シクロプロピル)メタノール		LCMS 実測値 571.1

【０４７５】

実施例８７．３－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル

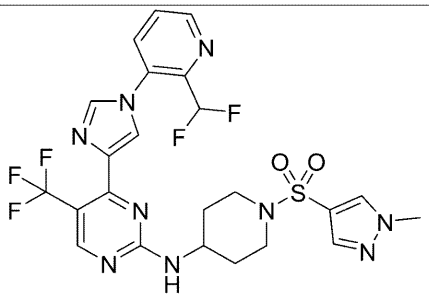
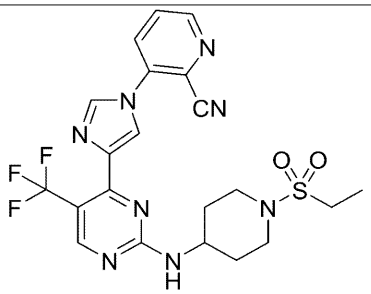
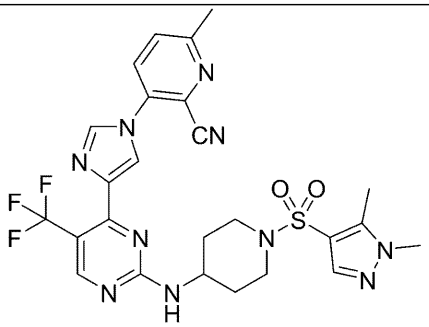
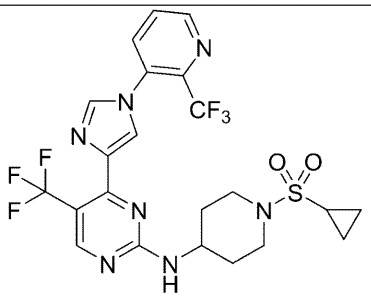
【化１３１】



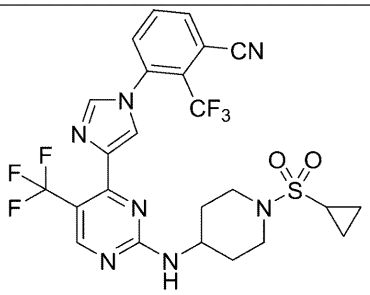
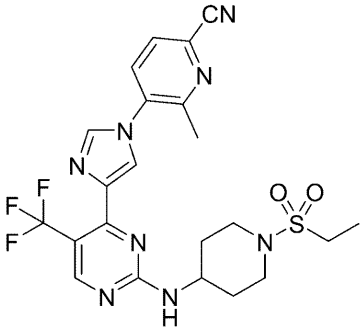
ＴＨＦ（０．４５０ｍＬ）中の６－メチル－３－（４－（２－（ピペリジン－４－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル（中間体３１、０．０１９ｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）の溶液に、塩化エタンスルホニル（６．４μＬ、０．０６８ｍｍｏｌ）を添加し、続いてトリエチルアミン（０．０６３ｍＬ、０．４５０ｍｍｏｌ）を滴下添加した。反応物を、室温で１時間撹拌し、その時点で、ＬＣＭＳは、所望の生成物への完全な変換を示した。反応物を１：１のアセトニトリル：H_2Oで５ｍＬに希釈し、次いで、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{24}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２１．２；実測値５２１．１。

【表６－１】

表６．表６の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例８７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

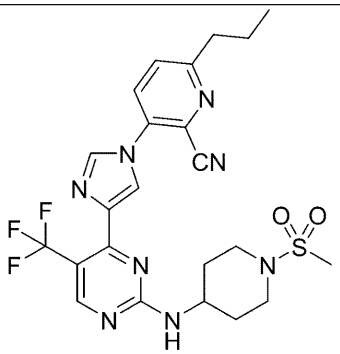
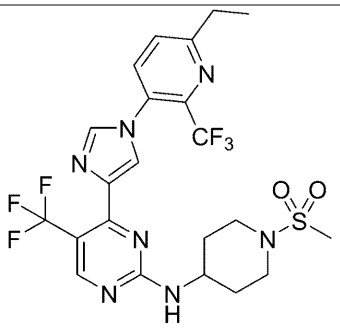
実施例	名称	構造	分析データ
88	4-(1-(2-(ジフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.2
89	3-(4-(2-((1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 507.1
90	3-(4-(2-((1-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチルピコリノニトリル		LCMS 実測値 587.3
91	N-(1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)-4-(1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 562.2

【表６－２】

92	3-(4-(2-((1-(シクロプロピルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 586.3
93	5-(4-(2-((1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチルピコリノニトリル		LCMS 実測値 521.1

【表７】

表７．表７の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

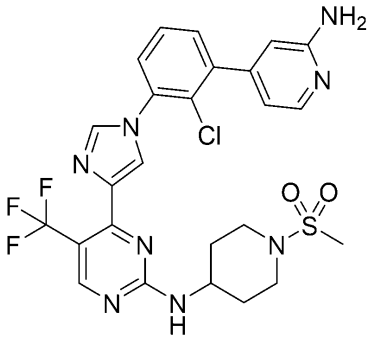
実施例	名称	構造	分析データ
94	3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-プロピルピコリノニトリル		LCMS 実測値 535.3
95	4-(1-(6-エチル-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 564.2

【０４７６】

実施例９６．４－（１－（３－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－クロロフェニル

）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

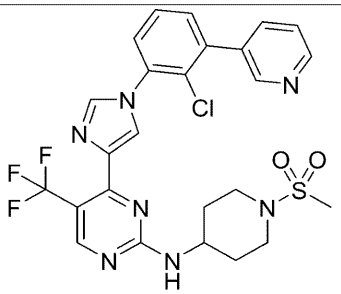
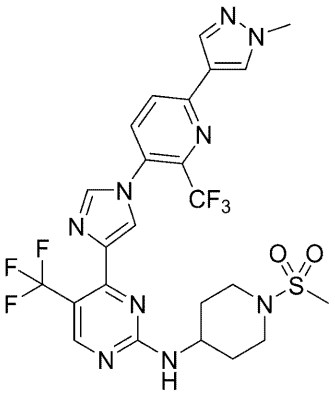
【化１３２】



４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２－アミン（０．０１９ｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．０１８ｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）、及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３．６５ｍｇ、４．３１μｍｏｌ）を含むバイアルに、ジオキサン（０．１８０ｍＬ）中の４－（１－（３－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３４、０．０２５ｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液を添加し、続いて水（０．０３６ｍＬ）を添加した。ヘッドスペースを窒素でパージし、次いでバイアルをキャップし、８０℃に２時間加熱した。粗反応物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）ですすいだＳｉｌｉａＭｅｔＳ　Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドを通して濾過した。次いで、溶液を１：１のアセトニトリル：H_2Oで５ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{25}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９３．２；実測値５９３．０。

【表８】

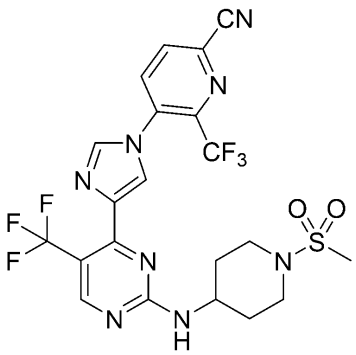
表８．表８の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例９６に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
97	4-(1-(2-クロロ-3-(ピリジン-3-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 578.2
98	4-(1-(6-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 616.2

【０４７７】

実施例９９．５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリノニトリル

【化１３３】

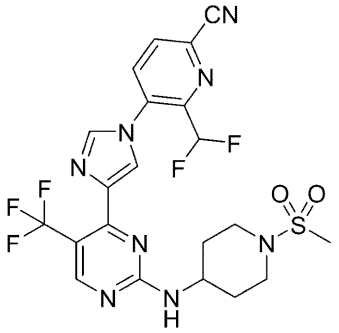


４－（１－（６－クロロ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２６、０．０４４ｇ、０．０７７ｍｍｏｌ）、シアン化亜鉛（０．０２７ｇ、０．２３１ｍｍｏｌ）、及びジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタ

ン付加物（０．０１３ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を添加した。バイアルを窒素でパージし、次いで、１１０℃に１６時間加熱した。粗反応物を室温に冷却し、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）ですすいだＳｉｌｉａＭｅｔＳ　Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドを通して濾過した。次いで、溶液を１：１のアセトニトリル：H_2Oで５ｍＬに希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{19}F_6N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６１．１；実測値５６１．２。

【表９】

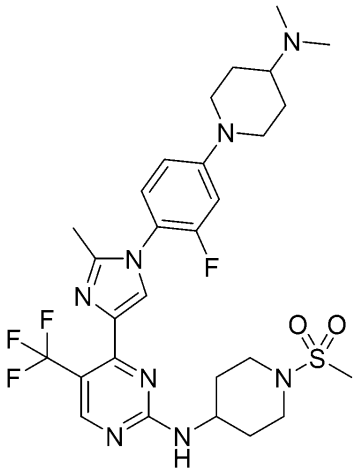
表９．表９の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例９９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
100	6-(ジフルオロメチル)-5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 543.2

【０４７８】

実施例１０１．４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１３４】



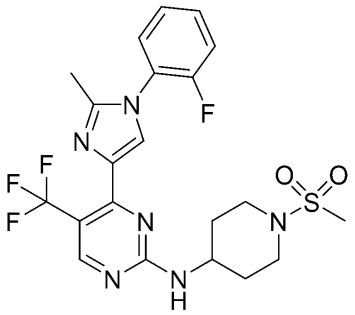
トルエン（０．２７ｍＬ）及びジオキサン（０．１３ｍＬ）中の４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジ

ン－２－アミン（中間体４１、２５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）及びＮ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミン（１５．４ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）：ＢＩＮＡＰ：ｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（０．０５：０．１５：２モル比）（１３．３ｍｇ）を添加した。混合物をN_2で脱気し、次いで密封バイアル内で１００℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ９．５１（ｓ，１Ｈ），８．６１（ｓ，０．５Ｈ），８．５５（ｓ，０．５Ｈ），７．８９（ｓ，０．５Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６８（ｓ，０．５Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１３－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－３．９８（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｍ，２Ｈ），３．３６（ｍ，１Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，７Ｈ），２．７８（ｓ，３Ｈ），２．７７（ｓ，３Ｈ），２．２０（ｓ，３Ｈ），２．０６（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ），１．６３（ｍ，２Ｈ），１．５７（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{28}H_{37}F_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２５．３；実測値６２５．４。

【０４７９】

実施例１０２．４－（１－（２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１３５】

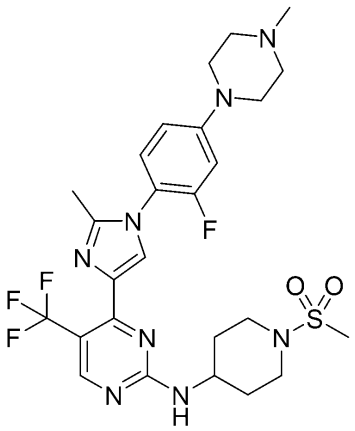


この化合物は、Ｃ－Ｎカップリング反応条件下での４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４１）の脱ヨウ素化からの主要な副生成物である（実施例１０１に記載と同じ手順）。この化合物を分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{23}F_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９９．２；実測値４９９．２。

【０４８０】

実施例１０３．４－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

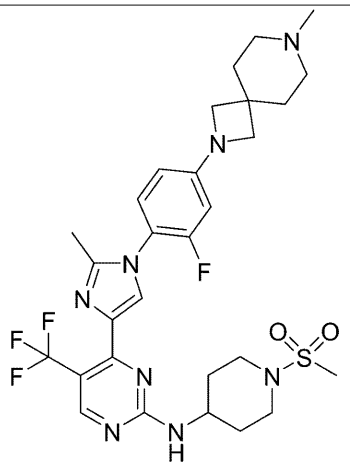
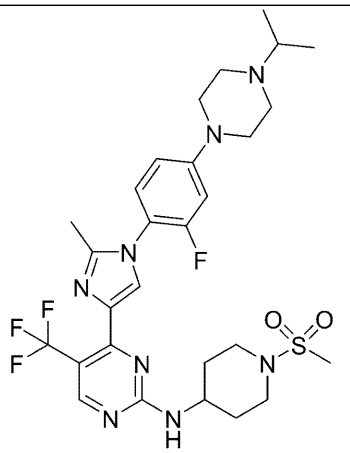
【化１３６】



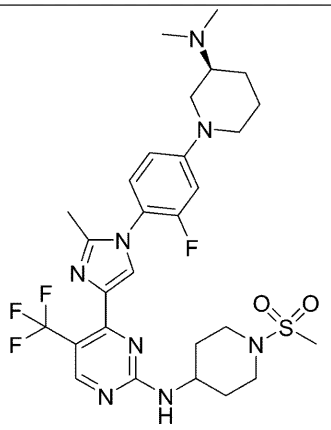
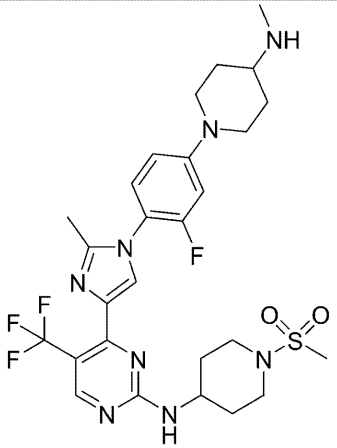
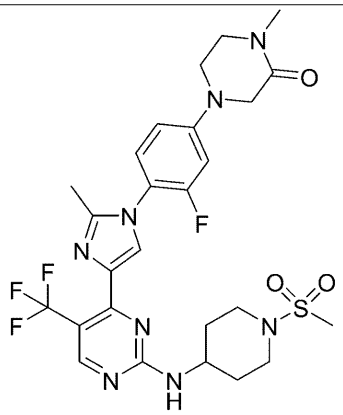
この化合物を、Ｎ，Ｎ－ジメチルピペリジン－４－アミンの代わりに１－メチルピペラジンを出発材料として使用して、実施例１０１に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４：６回転異性体）δ １０．３１（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，０．４Ｈ），８．６０（ｓ，０．６Ｈ），８．０２（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｓ，０．６Ｈ），７．８２（ｓ，４Ｈ），７．６３－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｍ，３Ｈ），３．５３（ｍ，６Ｈ），３．１３（ｍ，４Ｈ），２．８９（ｍ，６Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，３Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{26}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９７．２；実測値５９７．２。

【表１０－１】

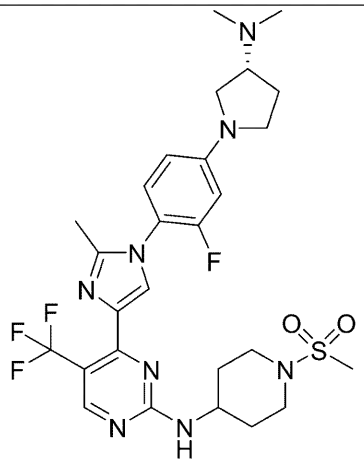
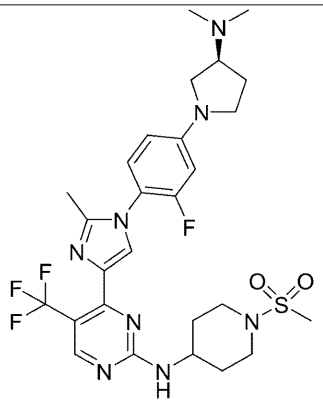
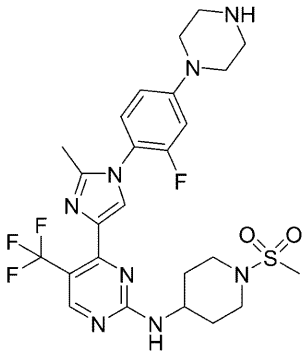
表１０．表１０の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１０１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
104	4-(1-(2-フルオロ-4-(7-メチル-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 637.3
105	4-(1-(2-フルオロ-4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 625.3

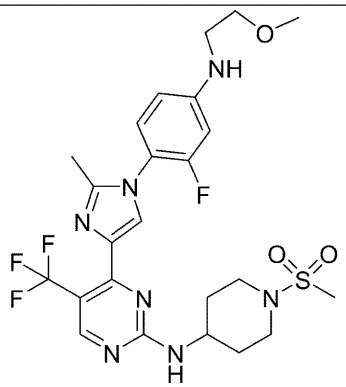
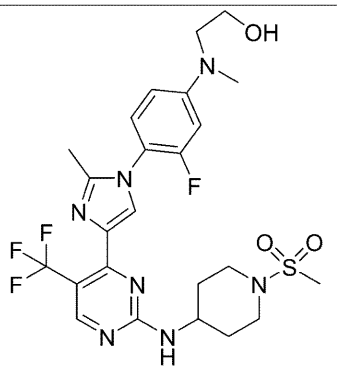
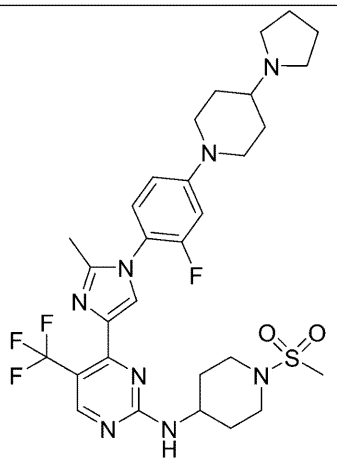
【表１０－２】

106	(S)-4-(1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 625.3
107	4-(1-(2-フルオロ-4-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 611.2
108	4-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-メチルピペラジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 611.2

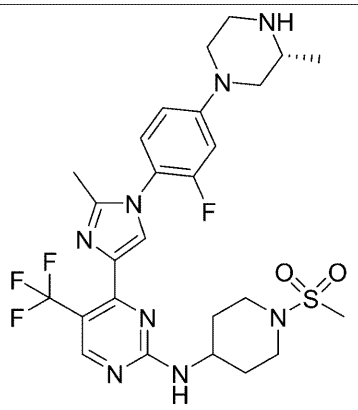
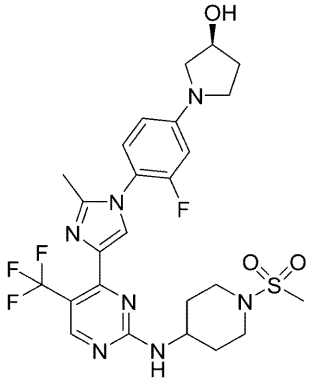
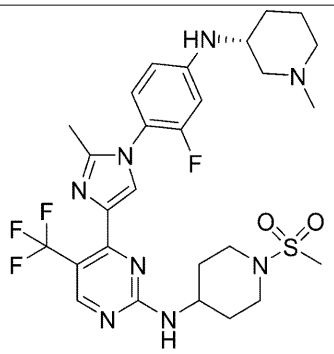
【表１０－３】

109	(R)-4-(1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 611.2
110	(S)-4-(1-(4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 611.2
111	4-(1-(2-フルオロ-4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 583.2

【表１０－４】

112	4-(1-(2-フルオロ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 572.2
113	2-((3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)(メチル)アミノ)エタン-1-オール		LCMS[M+H]: 実測値 572.2
114	4-(1-(2-フルオロ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 651.3

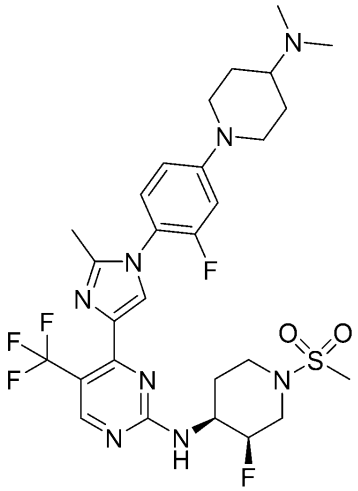
【表１０－５】

115	(R)-4-(1-(2-フルオロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 597.2
116	(S)-1-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)ピロリジン-3-オール		LCMS[M+H]: 実測値 584.2
117	(R)-4-(1-(2-フルオロ-4-((1-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 611.3

【０４８１】

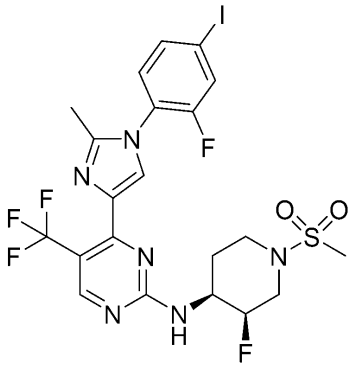
実施例１１８．４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１３７】



工程１：Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１３８】



この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）の代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３９）を出発材料として使用して、中間体４１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_5IN_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６４３．０；実測値６４３．０。

【０４８２】

工程２：４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

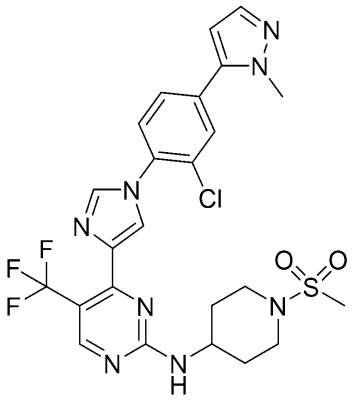
この化合物を、４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４１）の代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（工程１）を出発材料と

して使用して、実施例１０１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{28}H_{36}F_5N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６４３．３；実測値６４３．３。

【０４８３】

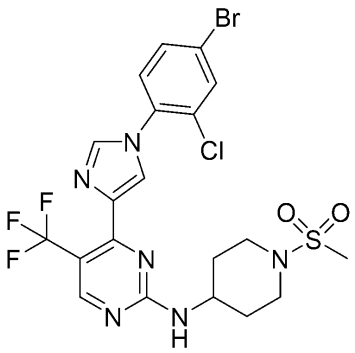
実施例１１９．４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１３９】



工程１：４－（１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１４０】

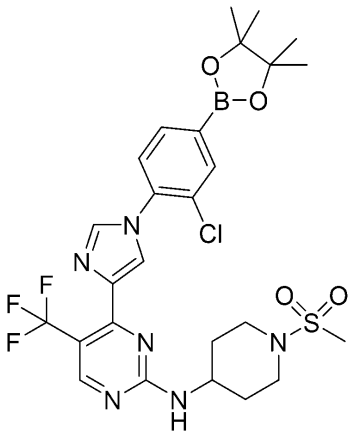


この化合物を、２－クロロ－１－フルオロ－４－ヨードベンゼンの代わりに２－クロロ－１－フルオロ－４－ブロモベンゼンを出発材料として使用して、中間体４２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}BrClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７９．０；実測値５７９．０。

【０４８４】

工程２：４－（１－（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１４１】



ジオキサン（０．５７５ｍＬ）中の４－（１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．１７２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（５２．６ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（４２．３ｍｇ、０．４３１ｍｍｏｌ）の混合物に、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（１４．０８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2でパージし、密封し、１００℃で２時間撹拌した。完了後、反応物を室温に冷却した。混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（０～９０％）の勾配で溶出するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{32}BClF_3N_6O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２７．２；実測値６２７．２。

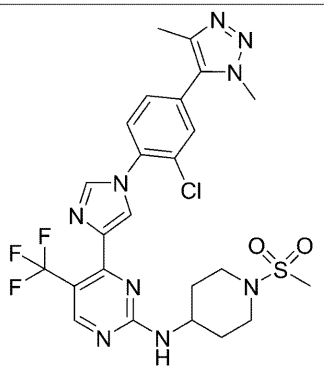
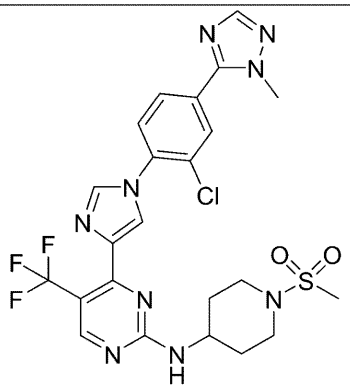
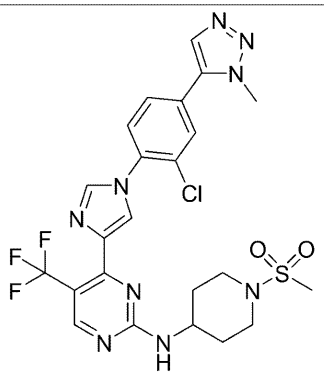
【０４８５】

工程３：４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

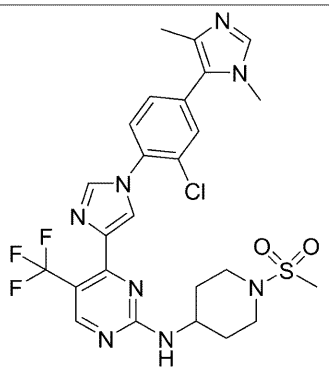
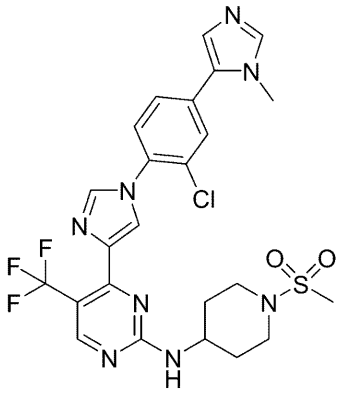
水（０．０４ｍＬ）及びジオキサン（０．２０ｍＬ）中の４－（１－（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、５－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（１４．９３ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム（１５．２４ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）の混合物に、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２．８２ｍｇ、３．５９μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2でパージし、密封し、１１０℃で２時間撹拌した。完了後、反応物を室温に冷却した。混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{25}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８１．２；実測値５８１．２。

【表１１－１】

表１１．表１１の化合物を、最後の工程におけるスズキカップリングに適切なハロゲン化物を使用して、実施例１１９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
120	4-(1-(2-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 596.2
121	4-(1-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 582.1
122	4-(1-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-5-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 582.1

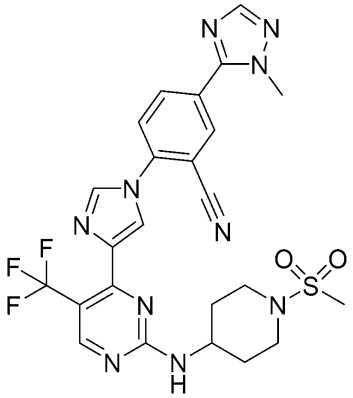
【表１１－２】

123	4-(1-(2-クロロ-4-(1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 595.2
124	4-(1-(2-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 581.2

【０４８６】

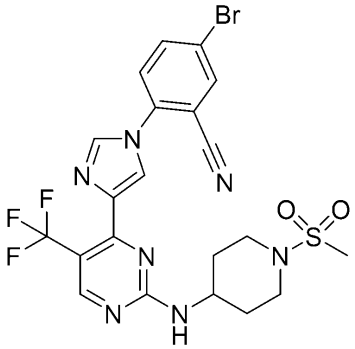
実施例１２５．５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１４２】



工程１：５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１４３】

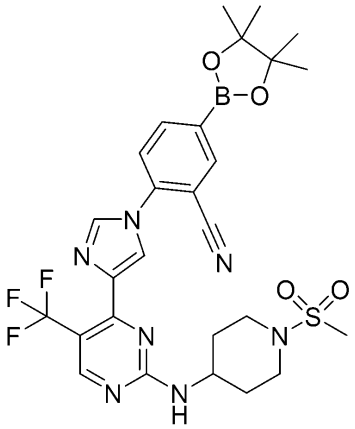


アセトニトリル（１．４３４ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１１２ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）の溶液に、５－ブロモ－２－フルオロベンゾニトリル（５７．４ｍｇ、０．２８７ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２８０ｍｇ、０．８６１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で４時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{20}BrF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７０．０；実測値５７０．０。

【０４８７】

工程２：２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル

【化１４４】



この化合物を、４－（１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例１１９の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{27}H_{32}BF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１８．２；実測値６１８．２。

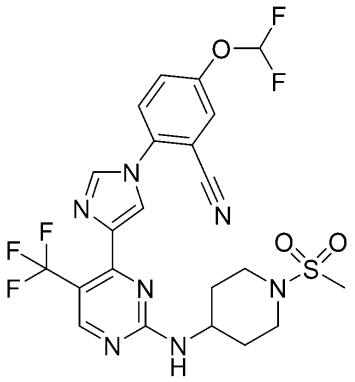
【０４８８】

工程３：５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル
この化合物を、４－（１－（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン及び５－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾールの代わりに２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル及び５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾールをスズキカップリング反応の出発材料として使用して、実施例１１９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{24}F_3N_{10}O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７３．２；実測値５７３．２。

【０４８９】

実施例１２６．５－（ジフルオロメトキシ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１４５】

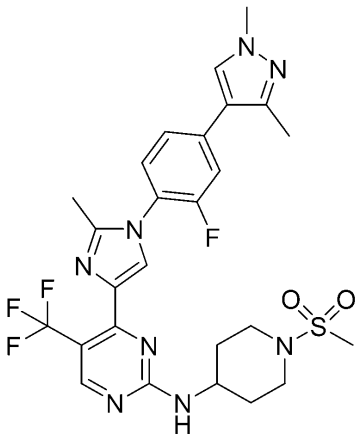


ＴＨＦ（０．２４ｍＬ）中の２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾニトリル（実施例１２５の工程２、１４．８ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の溶液に、水酸化ナトリウム（４．０Ｍ水溶液、１２．０μＬ）及び過酸化水素（３５％水中、５μＬ）を添加した。反応物を室温で１時間撹拌した。次いで、混合物に、水酸化カリウム（２６．８ｍｇ、０．４７９ｍｍｏｌ）及びジエチル（ブロモジフルオロメチル）ホスホナート（８．５０μＬ、０．０４８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を、室温で１時間さらに撹拌した。次いで、反応物を希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{21}F_5N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．１；実測値５５８．２。

【０４９０】

実施例１２７．４－（１－（４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１４６】

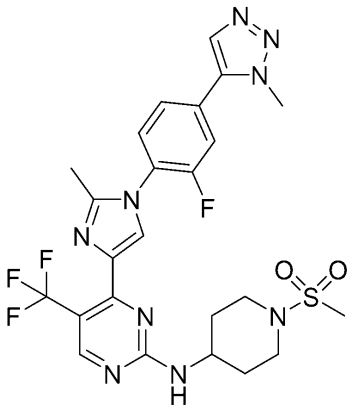


水（０．０３２ｍＬ）及びジオキサン（０．１６ｍＬ）中の４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１２ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）、１，３－ジメチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ピラゾール（８．５４ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（６．１１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、及びジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（３．５ｍｇ）の混合物を、N_2でパージし、次いで、１００℃で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却した。冷却後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{29}F_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９３．２；実測値５９３．２。

【０４９１】

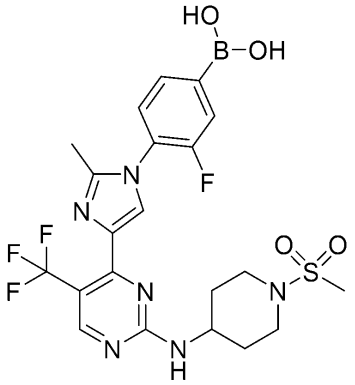
実施例１２８．４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１４７】



工程１：（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ボロン酸

【化１４８】



この化合物を、４－（１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを出発材料として使用して、実施例１１９の工程２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{24}BF_4N_6O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．３；実測値５４３．３。

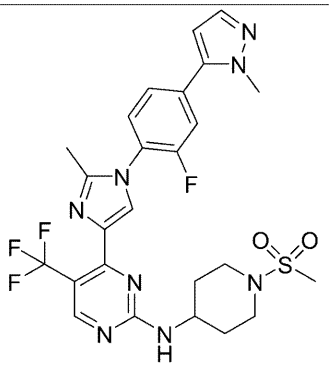
【０４９２】

工程２：４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

この化合物を、４－（１－（２－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン及び５－ヨード－１－メチル－１Ｈ－ピラゾールの代わりに（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ボロン酸及び４－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾールをスズキカップリング反応の出発材料として使用して、実施例１１９の工程３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{26}F_4N_9O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８０．２；実測値５８０．２。

【表１２】

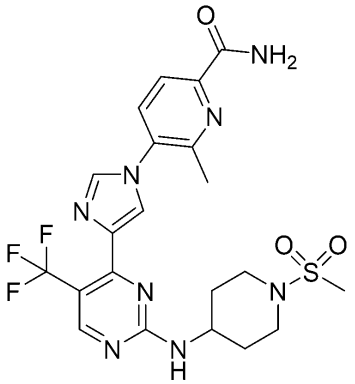
表１２．表１２の化合物を、最後の工程におけるスズキカップリングに適切なヘテロアリールハライドを使用して、実施例１２８に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
129	4-(1-(2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 579.2

【０４９３】

実施例１３０．６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド

【化１４９】

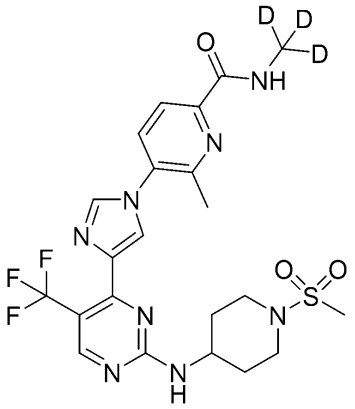


エタノール（２００μＬ）及び水（３０μＬ）中の６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル（実施例３３、１４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の溶液に、ヒドリド（ジメチルホスフィン酸－ｋＰ）［水素ビス（ジメチルホスフィニト－ｋＰ）］プラチナ（ＩＩ）（０．３ｍｇ）を添加した。混合物を密封バイアル中で１００℃で２時間還流した。室温まで冷却した後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{24}F_3N_8O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２５．２；実測値５２５．２。

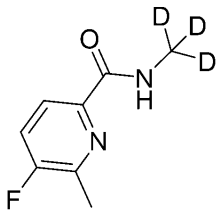
【０４９４】

実施例１３１．６－メチル－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド

【化１５０】



工程１：５－フルオロ－６－メチル－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）ピコリンアミド
【化１５１】



ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の５－フルオロ－６－メチルピコリン酸（２０ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（９０μＬ、０．５１６ｍｍｏｌ）、及び１－［ビス（ジメチルアミノ）メチレン］－１Ｈ－１，２，３－トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスファート（６３．７ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で２０分間撹拌し、次いでメタン－ｄ３－アミン塩酸塩（９．０９ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）を添加し、溶液を１時間撹拌した。完了後、反応物を水でクエンチした。有機層を相分離器を使用して分離し、濾液を濃縮した。残渣をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳのＣ$_8$Ｈ$_7$Ｄ$_3$ＦＮ$_2$Ｏ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝１７２．１；実測値１７２．１。

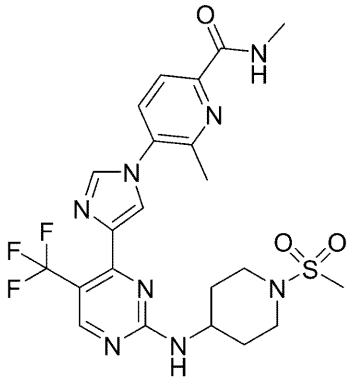
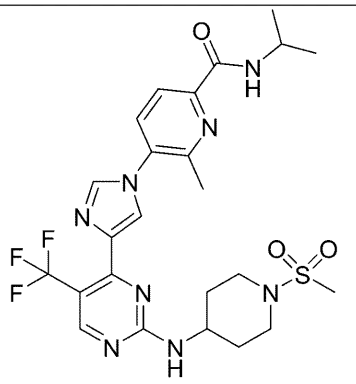
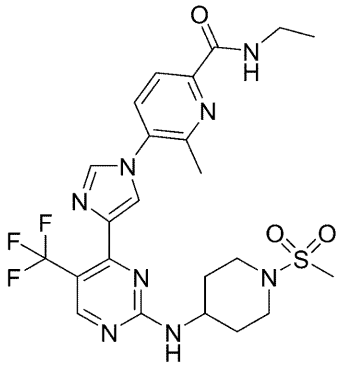
【０４９５】

工程２：６－メチル－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド

無水ＤＭＦ（０．０６８ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（８ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－６－メチル－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）ピコリンアミド（３．５１ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２６．７ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の混合物を、１１０℃で１時間加熱した。冷却後、反応混合物をＭｅＯＨ中に溶解させ、濾過し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２）によって精製した。ＬＣＭＳのＣ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｄ$_3$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_3$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４２．２；実測値５４２．２。

【表１３】

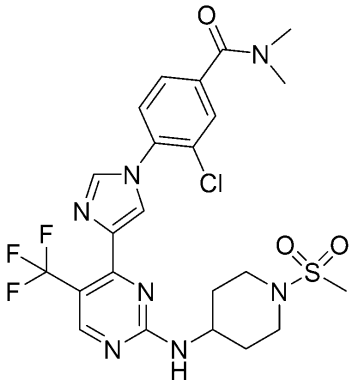
表１３．表１３の化合物を、工程１におけるアミド結合のための適切なアミンを使用して、実施例１３１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
132	N,6-ジメチル-5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリンアミド		LCMS[M+H]: 実測値 539.2
133	N-イソプロピル-6-メチル-5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリンアミド		LCMS[M+H]: 実測値 567.2
134	N-エチル-6-メチル-5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリンアミド		LCMS[M+H]: 実測値 553.2

【０４９６】

実施例１３５．３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド

【化１５２】

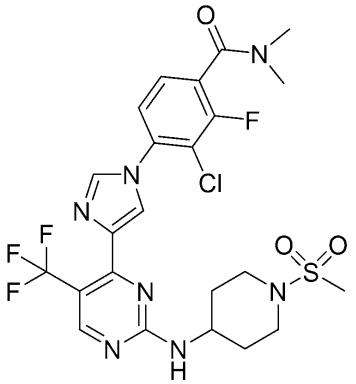


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリン酸及びメタン－ｄ$_3$－アミンヒドロクロリドの代わりに３－クロロ－４－フルオロ安息香酸及びジメチルアミンを工程１についての出発材料として使用して、実施例１３１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{23}$Ｈ$_{26}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_3$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７２．２；実測値５７２．２。

【０４９７】

実施例１３６．３－クロロ－２－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド

【化１５３】

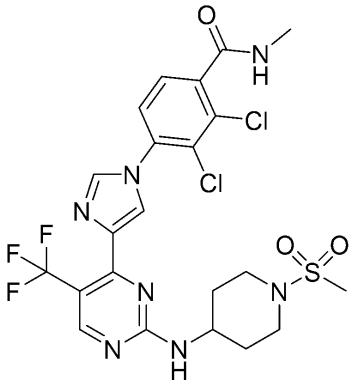


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリン酸及びメタン－ｄ$_3$－アミンヒドロクロリドの代わりに３－クロロ－２，４－ジフルオロ安息香酸及びジメチルアミンを工程１についての出発材料として使用して、実施例１３１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{23}$Ｈ$_{25}$ＣｌＦ$_4$Ｎ$_7$Ｏ$_3$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９０．１；実測値５９０．１。

【０４９８】

実施例１３７．２，３－ジクロロ－Ｎ－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド

【化１５４】

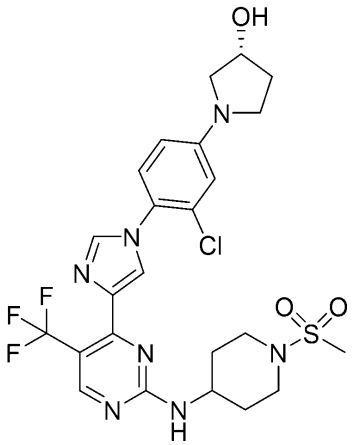


この化合物を、５－フルオロ－６－メチルピコリン酸及びメタン－ｄ３－アミンヒドロクロリドの代わりに２，３－ジクロロ－４－ジフルオロ安息香酸及びメチルアミンを工程１についての出発材料として使用して、実施例１３１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ２２Ｈ２３Ｃｌ２Ｆ３Ｎ７Ｏ３Ｓ（Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９２．１；実測値５９２．１。

【０４９９】

実施例１３８．（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール

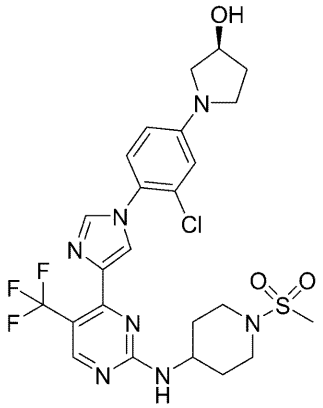
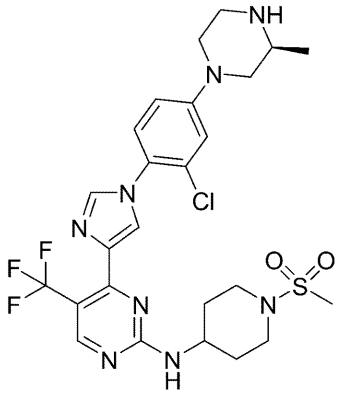
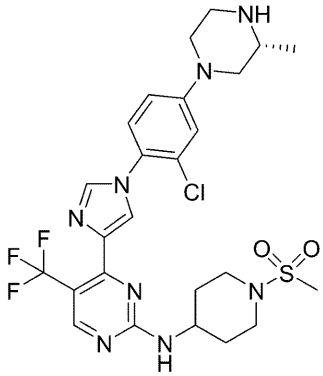
【化１５５】



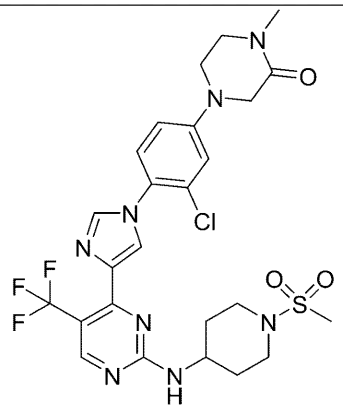
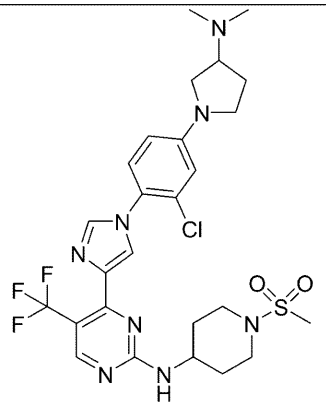
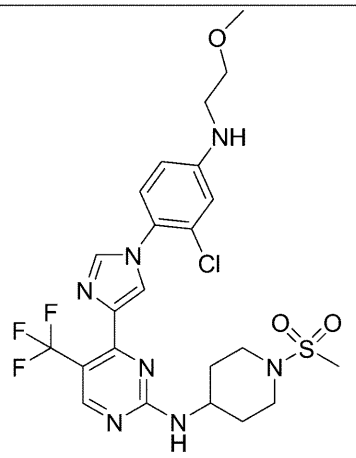
この化合物を、４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４１）の代わりに４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４２）を出発材料として使用して、実施例１０１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ２４Ｈ２８ＣｌＦ３Ｎ７Ｏ３Ｓ（Ｍ＋Ｈ）＋に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８６．２；実測値５８６．２。

【表１４－１】

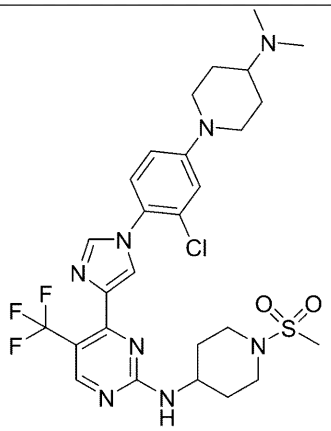
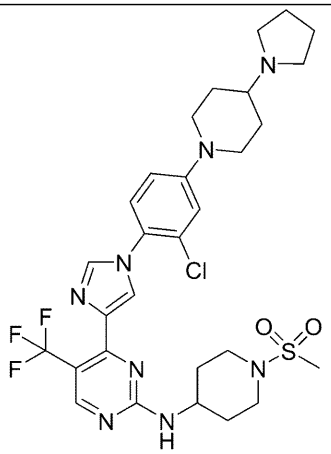
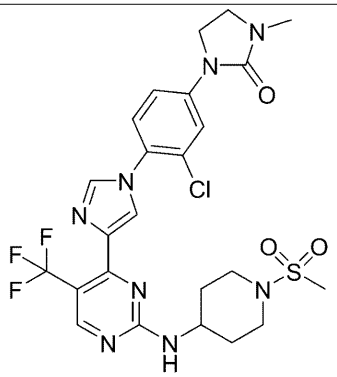
表１４．表１４の化合物を、適切なアミンを出発材料として使用して、実施例１３８に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
139	(S)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)ピロリジン-3-オール		LCMS[M+H]: 実測値 586.2
140	(S)-4-(1-(2-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 599.2
141	(R)-4-(1-(2-クロロ-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 599.2

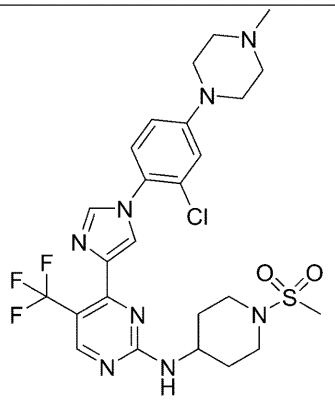
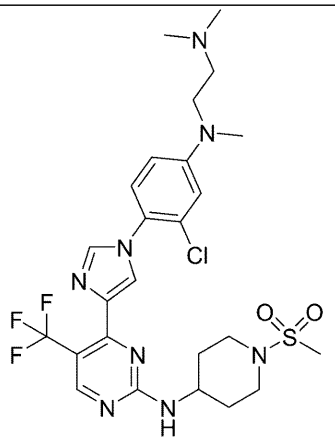
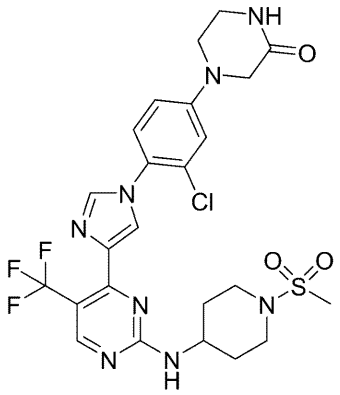
【表１４－２】

142	4-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-1-メチルピペラジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 613.2
143	4-(1-(2-クロロ-4-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 613.2
144	4-(1-(2-クロロ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 574.2

【表１４－３】

145	4-(1-(2-クロロ-4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 627.2
146	4-(1-(2-クロロ-4-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 653.2
147	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 599.2

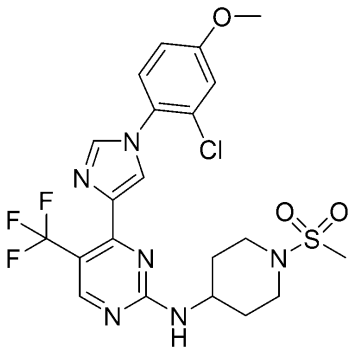
【表１４－４】

148	4-(1-(2-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]: 実測値 599.2
149	N^1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-N1,N2,N2-トリメチルエタン-1,2-ジアミン		LCMS[M+H]: 実測値 601.2
150	4-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)ピペラジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 599.2

【０５００】

実施例１５１．４－（１－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１５６】

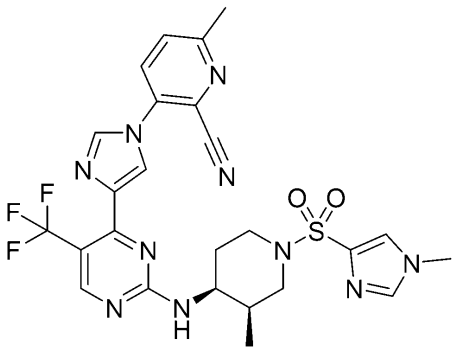


トルエン（０．１２０ｍＬ）中の４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１１．７０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、３，４，７，８－テトラメチル－１，１０－フェナントロリン（０．５６６ｍｇ、２．３９３μｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（０．２２８ｍｇ、１．１９７μｍｏｌ）の混合物に、メタノール（７．６７ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2で脱気し、次いで密封し、１００℃で一晩撹拌した。完了後、反応物を室温に冷却した。混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３１．１；実測値５３１．１。

【０５０１】

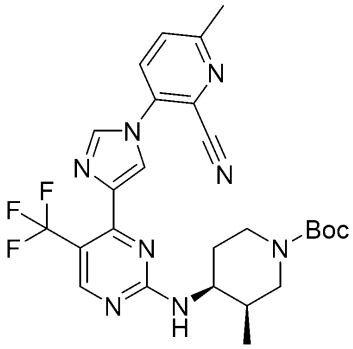
実施例１５２．６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化１５７】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２－シアノ－６－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート

【化１５８】

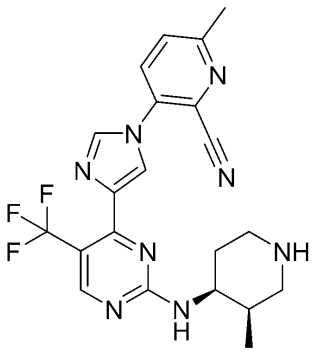


アセトニトリル（５．２８ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（中間体２４、０．２２５ｇ、０．５２８ｍｍｏｌ）の溶液に、３－フルオロ－６－メチルピコリノニトリル（０．０８６ｇ、０．６３３ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（０．５１６ｇ、１．５８３ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を８０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、反応物をアセトニトリルで希釈し、セライトの短いパッドを通して濾過した。濾液を濃縮し、残渣をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{30}F_3N_8O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．２；実測値５４３．２。

【０５０２】

工程２：６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化１５９】



ＴＨＦ（５．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（２－シアノ－６－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラート（工程１の残渣）の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中４Ｍ、０．４０ｍＬ）を添加した。混合物を９０℃で１時間撹拌した。室温に冷却した後、混合物を水（１５ｍＬ）で希釈し、次いで、Et_2Oによって３回洗浄した。水層を分離し、ｐＨ＝６～７まで水酸化ナトリウムペレットを添加することにより中和した。次いで、中和された水層をＤＣＭで３回抽出した。有機相を合わせて、$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をさらに精製することなく直接使用した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４４３．２；実測値４４３．２。

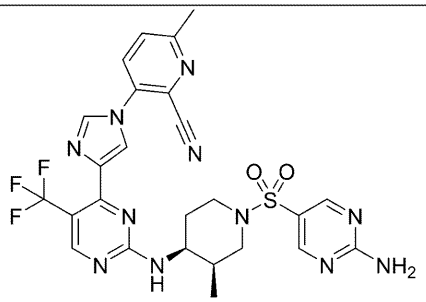
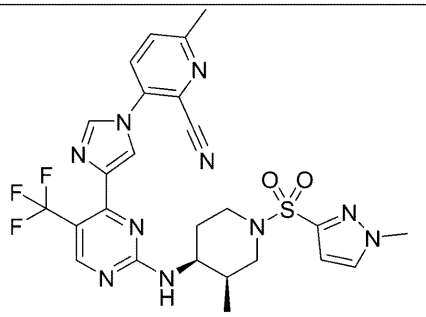
【０５０３】

工程３：６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

CH_2Cl_2（０．２０ｍＬ）中の６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリルヒドロクロリド（１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（１５μＬ）及び１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリド（４．５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を、濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{26}F_3N_{10}O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８７．２；実測値５８７．２。

【表１５】

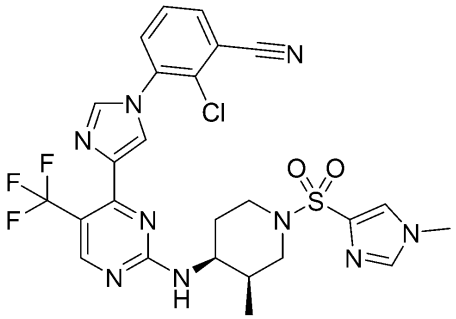
表１５．表１５の化合物を、工程３における適切なスルホニルクロリドを使用して、実施例１５２に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
153	3-(4-(2-(((3R,4S)-1-((2-アミノピリミジン-5-イル)スルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-6-メチルピコリノニトリル		LCMS[M+H]: 実測値 600.2
154	6-メチル-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS[M+H]: 実測値 587.2

【０５０４】

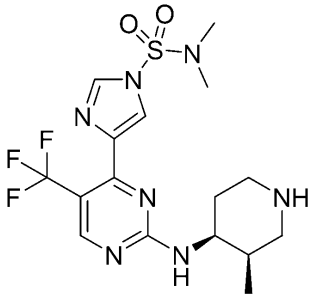
実施例１５５．２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１６０】



工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

【化１６１】

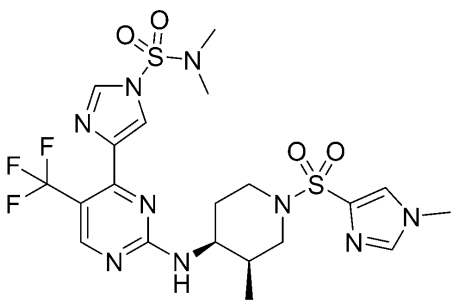


この化合物を、中間体２３手順に記載のスズキカップリング生成物である、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－４－（（４－（１－（Ｎ，Ｎ－ジメチルスルファモイル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３－メチルピペリジン－１－カルボキシラートのＢｏｃ脱保護から（実施例１５２、工程２に記載の手順に従って）調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{23}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３４．２；実測値４３４．２。

【０５０５】

工程２：Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド

【化１６２】

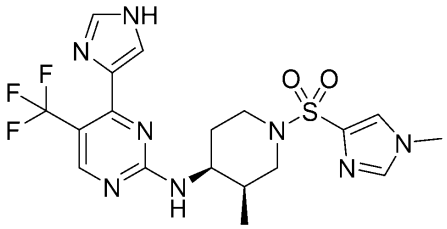


ＤＣＭ（２．１ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（１８０ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）の溶液に、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリド（７５ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１８０μＬ、１．２５ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製して、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミドを得た。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{27}F_3N_9O_4S_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７８．２；実測値５７８．３。

【０５０６】

工程３：４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１６３】



撹拌棒を備えたバイアル中で、Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－スルホンアミド（２００ｍｇ）をＥｔＯＨ（２ｍＬ）に溶解した。濃ＨＣｌ（０．２ｍＬ）を混合物に室温で添加し、次いで溶液を７０℃で２時間加熱した。完了後、混合物を室温に冷却し、次いで、水（１５ｍＬ）を添加した。得られた溶液をEt_2Oで洗浄した。水相をＮａＯＨ（固体）によって中和し、ｐＨ６～７に調整した。水相中の生成物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１０／１比）により３回抽出した。濾液をNa_2SO_4で乾燥させ、濃縮した。残渣を、シリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製し、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを得た。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７１．１；実測値４７１．１。

【０５０７】

工程４：２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

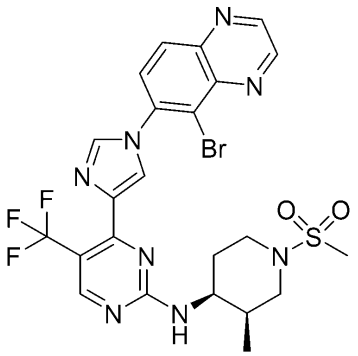
ＤＣＭ（０．２１ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（１４．８１μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）の混合物に、２－クロロ－３－フルオロベンゾニトリル（３．３１ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で３０分間撹拌した。次いで、反応物を濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセト

ニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）で精製した。ＬＣＭＳのＣ$_{25}$Ｈ$_{24}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{9}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０６．１；実測値６０６．１。

【０５０８】

実施例１５６．４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１６４】

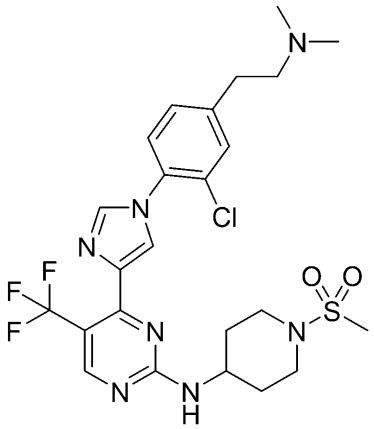


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２２、１２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－６－フルオロキノキサリン（２０．２ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４８．３ｍｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＦ（０．１５ｍＬ）を添加した。混合物を、１１０℃で２時間撹拌した。室温に冷却した後、得られた混合物を、ＭｅＯＨで希釈し、次いで濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳのＣ$_{23}$Ｈ$_{23}$ＢｒＦ$_{3}$Ｎ$_{8}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１１．１；実測値６１１．１。

【０５０９】

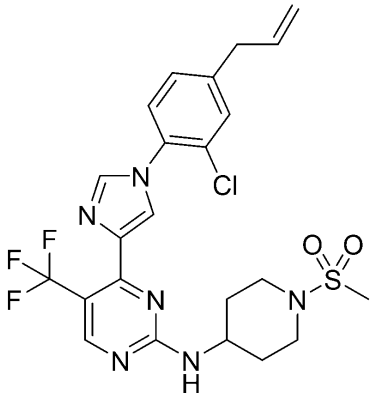
実施例１５７．４－（１－（２－クロロ－４－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１６５】

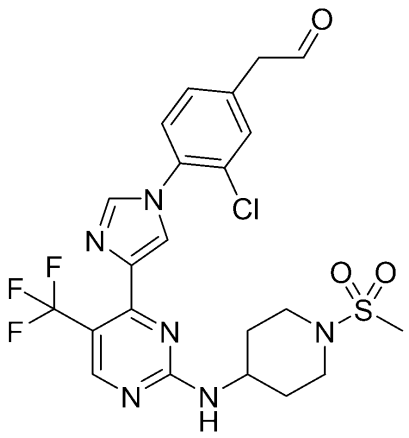


工程１：４－（１－（４－アリル－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イ

ル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化１６６】



水（０．５７ｍＬ）及びジオキサン（２．８５ｍＬ）中の４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４２、２５０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、２－アリル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３３５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、フッ化セシウム（１８２ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）、及びジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（３２．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の混合物をN_2でパージし、次いで１００℃で２時間撹拌した。反応物を室温に冷却した。反応混合物をジクロロメタンで希釈し、次いでH_2O及びブライン溶液で洗浄した。有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮して、粗残渣を得て、これを、ヘキサン／ＥｔＯＡｃ（０～８０％）の勾配で溶出するシリカゲルカラムのフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{25}ClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４１．１；実測値５４１．１。
【０５１０】
工程２：２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアルデヒド
【化１６７】



バイアルに、ＴＨＦ（２．８５ｍＬ）及び水（０．５７０ｍＬ）中の過ヨウ素酸ナトリウム（４２７ｍｇ、１．９９４ｍｍｏｌ）、オスマート二水和物カリウム（７．３５ｍｇ

、０．０２０ｍｍｏｌ）、及び４－（１－（４－アリル－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（工程１から）を添加した。混合物を、室温で１時間撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、ＤＣＭで３回抽出した。有機相を合わせて、$MgSO_4$で乾燥させた。濾過後、濾液を濃縮し、残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（０～１５％）の勾配を有するシリカゲルのカラムクロマトグラフィーによって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．２；実測値５４３．２。

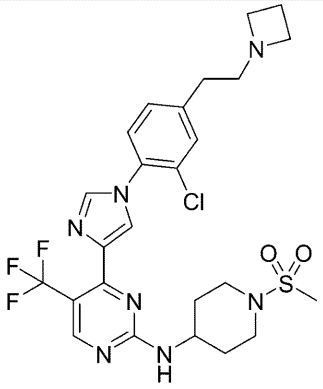
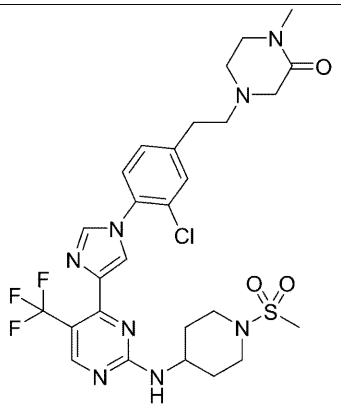
【０５１１】

工程３：４－（１－（２－クロロ－４－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

ＤＣＭ（０．１６０ｍＬ）中の２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアルデヒド（１３ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（３５．９μＬ、０．０７２ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．０Ｍ）及び酢酸（２．７４μＬ、０．０４８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０．１５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で１時間さらに撹拌した。反応物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。$C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$について計算されたＬＣ－ＭＳ：ｍ／ｚ＝５７２．２；測定値５７２．２。

【表１６】

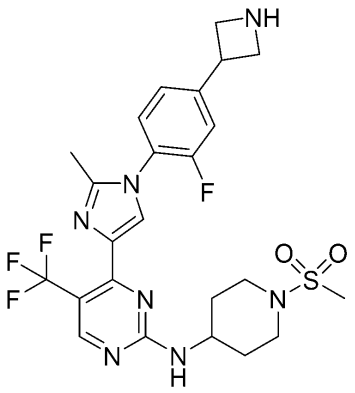
表１６．表１６の化合物を、最後の工程における還元的アミノ化のために適切なアミンを使用して、実施例１５７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
158	4-(1-(4-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 584.2
159	4-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェネチル)-1-メチルピペラジン-2-オン		LCMS[M+H]:実測値 641.2

【０５１２】

実施例１６０．４－（１－（４－（アゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１６８】

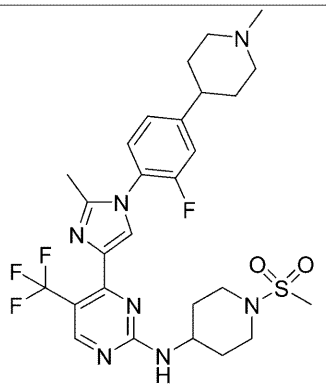


亜鉛ダスト（３．１５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（０．２７７μＬ、３．２１μｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（０．４０８μＬ、３．２１μｍｏｌ）の

混合物に、ＴＨＦ（０．１６１ｍＬ）を添加した。混合物にN_2を散布し、次いで密封バイアル中で６０℃で撹拌した。１５分後、混合物に、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．１６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシラート（９．１０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃でさらに１５分間撹拌し続けた。次いで、反応物を室温まで冷却した後、混合物に、４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（２０．０７ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１：１）（１．３１２ｍｇ、１．６０７μｍｏｌ）及びＣｕＩ（０．３０６ｍｇ、１．６０７μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2でパージし、８０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、短いセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。次いで、残渣をＤＣＭ（０．２０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．４０ｍＬ）で処理した。混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、次いで、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{28}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５４．２；実測値５５４．２。

【表１７】

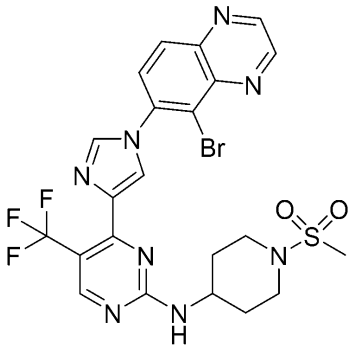
表１７．表１７の化合物を、最後の工程におけるカップリング反応に適切なアルキルヨウ化物を使用して、実施例１６０に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
161	4-(1-(2-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 596.2

【０５１３】

実施例１６２．４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

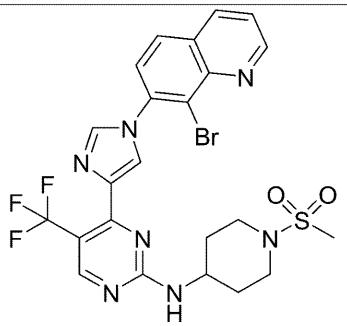
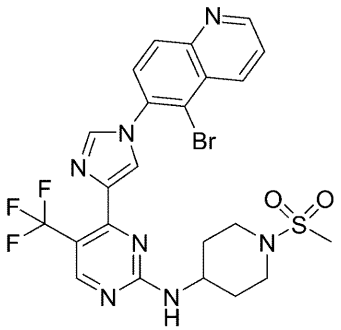
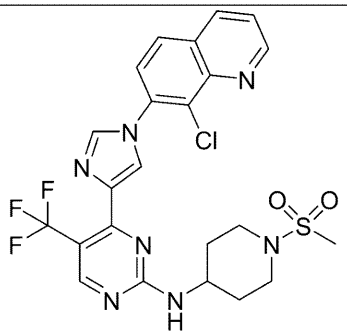
【化１６９】



無水ＤＭＦ（０．０６８ｍＬ）中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、８ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－６－フルオロキノキサリン（６．９８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（２６．７ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の混合物を、１２０℃で２時間加熱した。冷却後、次いで、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{21}BrF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９７．１；実測値５９７．１。

【表１８】

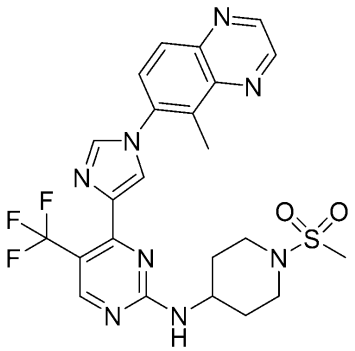
表１８．表１８の化合物を、S_NAr反応に適切なヘテロアリールハロゲン化物を使用して、実施例１６２に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
163	4-(1-(8-ブロモキノリン-7-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 596.1
164	4-(1-(5-ブロモキノリン-6-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 596.1
165	4-(1-(8-クロロキノリン-7-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 552.1

【０５１４】

実施例１６６．４－（１－（５－メチルキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１７０】

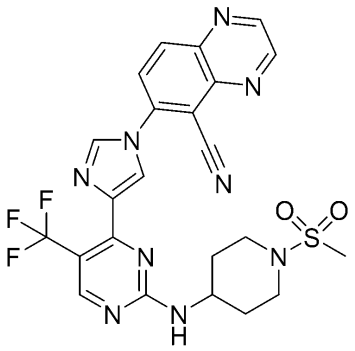


水（０．０５ｍＬ）及びジオキサン（０．２５ｍＬ）中の４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１６２、２８ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、２，４，６－トリメチル－１，３，５，２，４，６－トリオキサトリボリナン（２３．１５ｍｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１５．９３ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、及びジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（７．５３ｍｇ、９．２２μｍｏｌ）の混合物をN_2でパージし、次いで１００℃で一晩撹拌した。反応物を室温に冷却した。冷却後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{24}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３３．２；実測値５３３．２。

【０５１５】

実施例１６７．６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル

【化１７１】

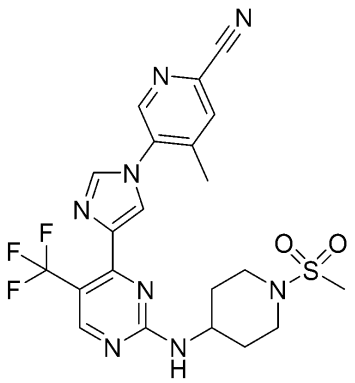


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、１５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－６－フルオロキノキサリン（１３．１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（３７．６ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）を添加した。混合物を１００℃で１時間加熱した。次いで、反応物を室温に冷却し、濾過して、不溶性物質を除去した。濾液に、シアン化水素亜鉛（４．５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（９ｍｇ、７．６８μｍｏｌ）を添加した。混合物にN_2を散布し、密封バイアル中で１２０℃で一晩撹拌した。室温に冷却後、反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{21}F_3N_9O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４４．２；実測値５４４．２。

【０５１６】

実施例１６８．４－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化１７２】

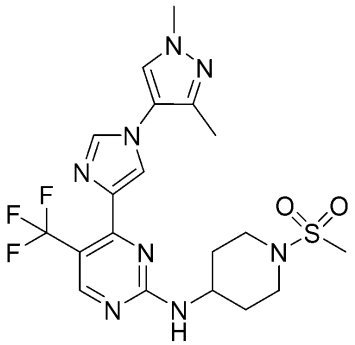


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、１５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、５－クロロ－４－メチルピコリノニトリル（１７．５９ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（６２．６ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＦ（０．１２８ｍＬ）を添加した。混合物を１００℃で２時間撹拌した。粗溶液を、室温に冷却した後、ＭｅＣＮ及びＭｅＯＨで希釈した。希釈溶液を濾過し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．２；実測値５０７．３。

【０５１７】

実施例１６９．４－（１－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１７３】

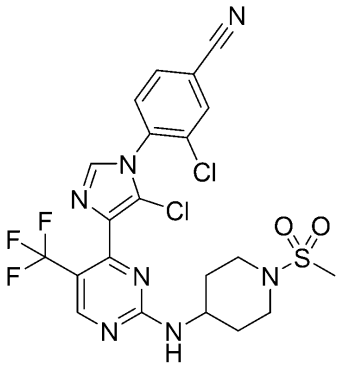


バイアル中の４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１５ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、４－ヨード－１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール（２５．６ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３７．６ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）、酸化銅（Ｉ）（０．５５０ｍｇ、３．８４μｍｏｌ）、及びサリシルアルドキシム（１．０５４ｍｇ、７．６８μｍｏｌ）の混合物に、ＤＭＦ（０．２０ｍＬ）を添加した。混合物をN_2により脱気した。次いで、密封されたバイアルを１５０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物をＭｅＯＨ及びＭｅＣＮで希釈し、濾過した。濾液を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ＝２）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{24}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８５．２；実測値４８５．２。

【０５１８】

実施例１７０．３－クロロ－４－（５－クロロ－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

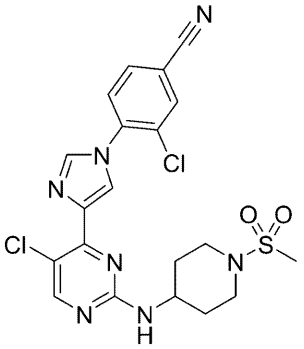
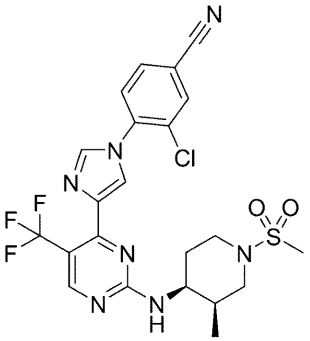
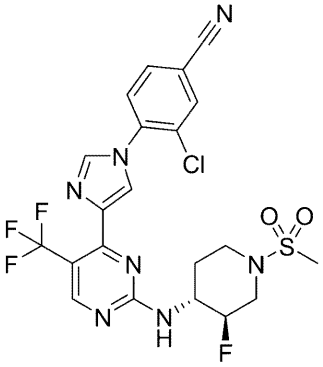
【化１７４】



撹拌棒を備えたバイアル中で、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（実施例１、１６ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）及びＮ－クロロスクシンイミド（８．１ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した後、得られた材料をメタノールに溶解し、アセトニトリルで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ　（ＴＦＡ塩，　５００　ＭＨｚ，　ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７１　（ｓ，　０．３３Ｈ），　８．６５　（ｓ，　０．６７Ｈ），　８．４７　（ｓ，　１Ｈ），　８．２０　（ｓ，　０．６７Ｈ），　８．１８　（ｓ，　０．３３Ｈ），　８．１５－８．０５　（ｍ，　２Ｈ），　８．０２　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　０．６７Ｈ），　７．９４　（ｄ，　Ｊ　＝　８．２　Ｈｚ，　０．３３Ｈ），　４．０３－３．９３　（ｍ，　１Ｈ），　３．５８－３．４７　（ｍ，　２Ｈ），　２．９１－２．７３　（ｍ，　５Ｈ），　２．０３－１．９２　（ｍ，　２Ｈ），　１．６４－１．４９　（ｍ，　２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{21}$Ｈ$_{19}$Ｃｌ$_{2}$Ｆ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６０．１；実測値５６０．１。

【表１９】

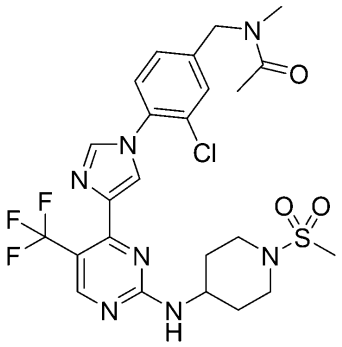
表１９．表１９の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
171	3-クロロ-4-(4-(5-クロロ-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 492.1
172	3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 540.1
173	3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 544.2

【０５１９】

実施例１７４．Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－Ｎ－メチルアセトアミド

【化１７５】

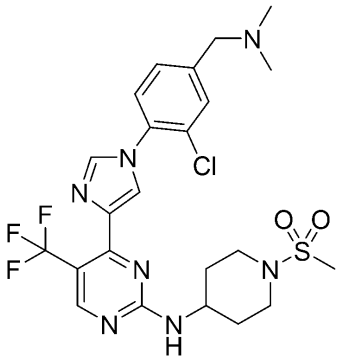


撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例３、１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、酢酸（０．５０ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）、及びトリエチルアミン（１．５０ｍＬ、１０．８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で６時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した後、得られた材料をメタノールに溶解し、アセトニトリルで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{28}ClF_3N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８６．２；実測値５８６．１。

【０５２０】

実施例１７５．４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１７６】



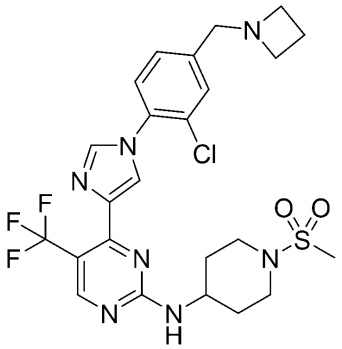
撹拌棒を備えたバイアル中で、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（実施例３の工程１、１４０ｍｇ、０．２６０ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、１．３ｍＬ、２．６ｍｍｏｌ）、酢酸（０．１０ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、及びＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物を、７０℃で１時間撹拌した。溶液を室温に冷却した後、$NaCNBH_3$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。溶液を、室温で３０分間、次いで６０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、

Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１：１回転異性体）δ １０．１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，０．５Ｈ），８．６０（ｓ，０．５Ｈ），８．２０（ｓ，０．５Ｈ），８．１１（ｓ，１Ｈ），８．０１（ｓ，０．５Ｈ），７．９７－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．７０－７．６１（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．０９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９７－２．８２（ｍ，５Ｈ），２．７８（ｓ，６Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５４（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{23}$Ｈ$_{28}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．２；実測値５５８．３。

【０５２１】

実施例１７６．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１７７】

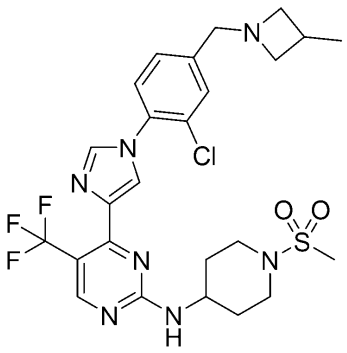


この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりにアゼチジンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１：１回転異性体）δ １０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，０．５Ｈ），８．５９（ｓ，０．５Ｈ），８．２０（ｓ，０．５Ｈ），８．１１－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．９９（ｓ，０．５Ｈ），７．９６－７．８２（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｓ，２Ｈ），４．１９－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．４７－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{24}$Ｈ$_{28}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７０．２；実測値５７０．２。

【０５２２】

実施例１７７．４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１７８】

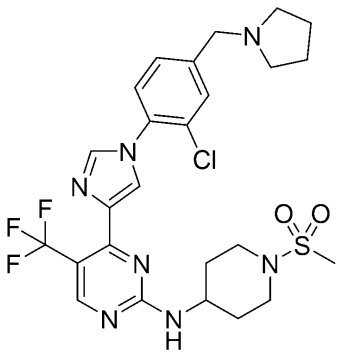


この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりに３－メチルアゼチジンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，４：６回転異性体） δ １０．１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，０．４Ｈ），８．５９（ｓ，０．６Ｈ），８．１９（ｓ，０．６Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，０．４Ｈ），７．９６－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．５８（ｍ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ，０．８Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１．２Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，０．８Ｈ），４．１２－３．９２（ｍ，２．２Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝９．１，９．１Ｈｚ，１．２Ｈ），３．７７－３．６８（ｍ，０．８Ｈ），３．６０－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７６（ｍ，６Ｈ），２．０１－１．９０（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５２（ｍ，２Ｈ），１．２４（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１．２Ｈ），１．１８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１．８Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{25}$Ｈ$_{30}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８４．２；実測値５８４．２。

【０５２３】

実施例１７８．４－（１－（２－クロロ－４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１７９】



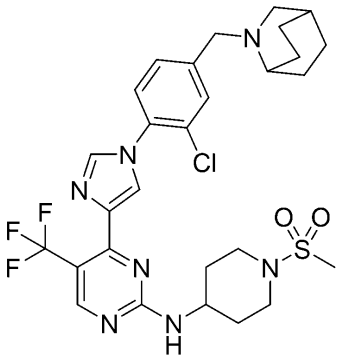
この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりにピロリジンを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，１：１回転異性体） δ ９．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，０．５Ｈ），８．６０（ｓ，０．５Ｈ），８．１９（ｓ，０．５Ｈ），８．１４－８．０６（ｍ，１Ｈ），８．００（ｓ，０．５Ｈ），７．９７－７．８６（ｍ，２Ｈ），７．８５－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６３（ｍ，

１Ｈ），４．５３－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７９（ｍ，５Ｈ），２．１２－２．００（ｍ，２Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，２Ｈ），１．９３－１．８２（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８４．２；実測値５８４．２。

【０５２４】

実施例１７９．４－（１－（４－（（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１８０】

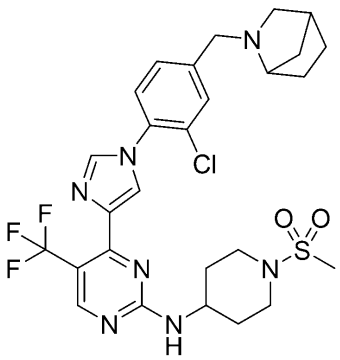


この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりに２－アザビシクロ［２．２．２］オクタンを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{28}H_{34}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２４．２；実測値６２４．２。

【０５２５】

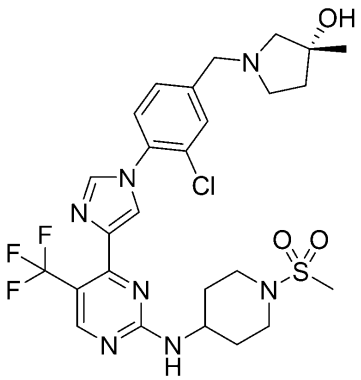
実施例１８０．４－（１－（４－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１８１】



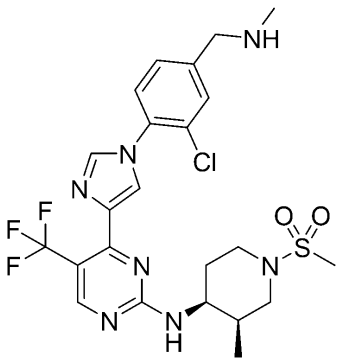
この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりに２－アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタンを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{27}H_{32}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１０．２；実測値６１０．２。

【０５２６】
実施例１８１．（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール
【化１８２】



この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりに（Ｒ）－３－メチルピロリジン－３－オールヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$，６：４回転異性体） δ １０．４ （ｂｒｓ，０．６Ｈ），１０．３ （ｂｒｓ，０．４Ｈ），８．６６ （ｓ，０．４Ｈ），８．６０ （ｓ，０．６Ｈ），８．２０ （ｓ，０．６Ｈ），８．１０ （ｓ，１Ｈ），８．００ （ｓ，０．４Ｈ），７．９８－７．８６ （ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７３ （ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７ （ｍ，１Ｈ），５．３４ （ｂｒｓ，１Ｈ），４．５８－４．３５ （ｍ，２Ｈ），４．０８－３．９２ （ｍ，１Ｈ），３．６５－３．０６ （ｍ，６Ｈ），２．９６－２．８０ （ｍ，５Ｈ），２．１７－１．８１ （ｍ，４Ｈ），１．６４－１．５２ （ｍ，２Ｈ），１．４０－１．２８ （ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{26}$Ｈ$_{32}$ＣｌＦ$_{3}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１４．２；実測値６１４．２。

【０５２７】
実施例１８２．４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化１８３】



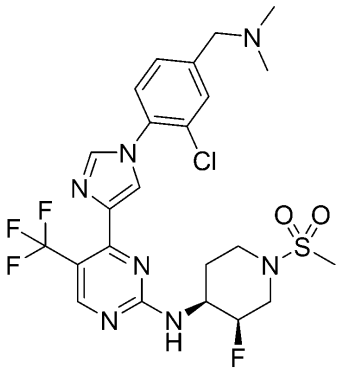
この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２）の代わりに４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３

－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２２）を工程１についての出発材料として使用して、実施例３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．２；実測値５５８．１。

【０５２８】

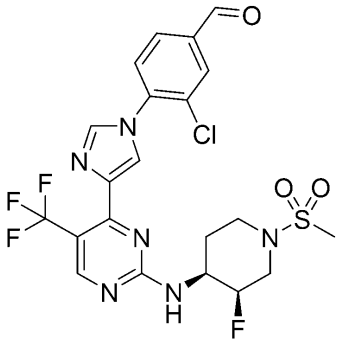
実施例１８３．４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１８４】



工程１：３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド

【化１８５】



この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２）の代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を工程１についての出発材料として使用して、実施例３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{20}ClF_4N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４７．１；実測値５４７．１。

【０５２９】

工程２：４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

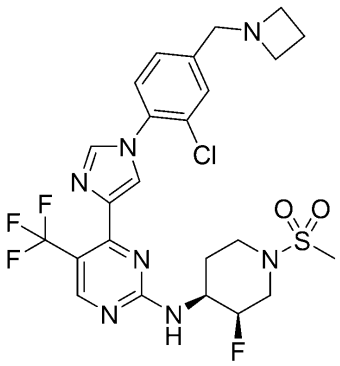
この化合物を、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジ

ン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（実施例３の工程１）の代わりに３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒドを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{27}ClF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７６．２；実測値５７６．１。

【０５３０】

実施例１８４．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１８６】

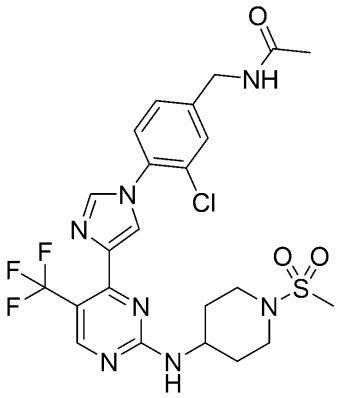


この化合物を、ジメチルアミンの代わりにアゼチジンヒドロクロリドを工程２についての出発材料として使用して、実施例１８３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{27}ClF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８８．２；実測値５８８．２。

【０５３１】

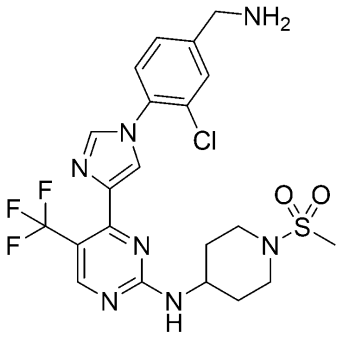
実施例１８５．Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アセトアミド

【化１８７】



工程１：４－（１－（４－（アミノメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１８８】



この化合物を、ジメチルアミンの代わりにアンモニア（ジオキサン中０．４Ｍ）を出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{24}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３０．１；実測値５３０．１。

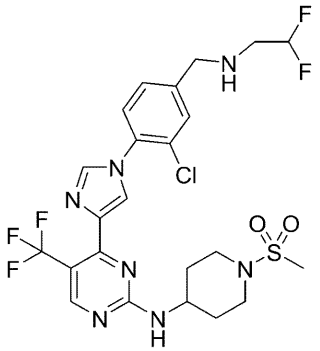
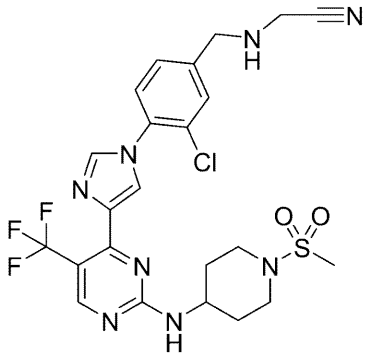
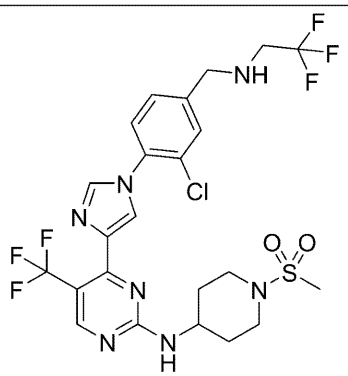
【０５３２】

工程２：Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アセトアミド

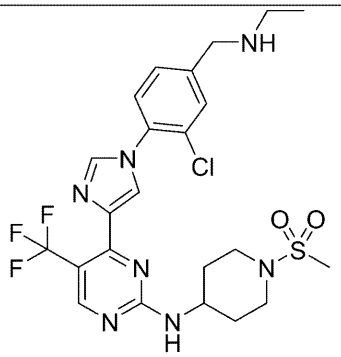
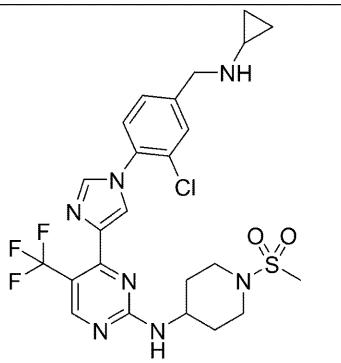
この化合物を、４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例３）の代わりに４－（１－（４－（アミノメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（工程１）を出発材料として使用して、実施例１７４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{26}ClF_3N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７２．１；実測値５７２．１。

【表２０－１】

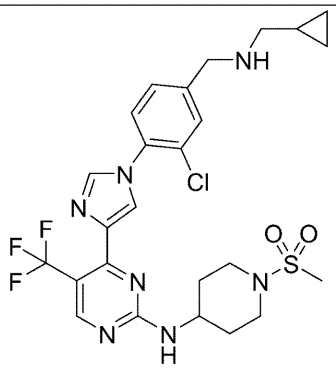
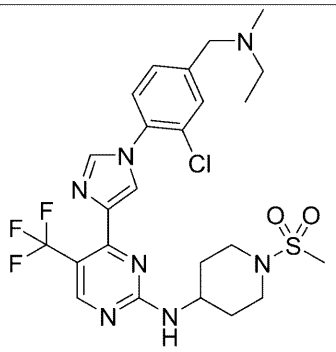
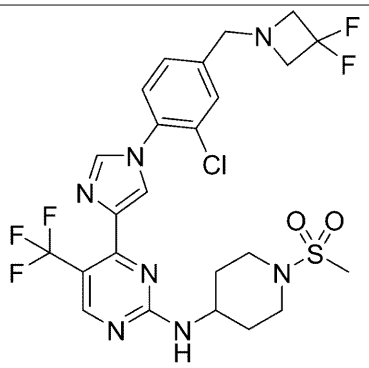
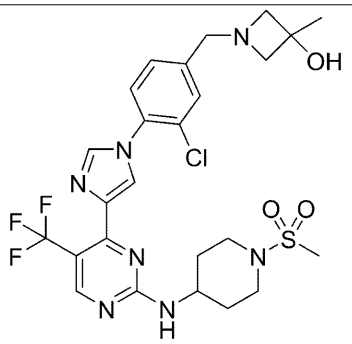
表２０．表２０の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１７５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
186	4-(1-(2-クロロ-4-(((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 594.2
187	2-((3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アミノ)アセトニトリル		LCMS 実測値 569.2
188	4-(1-(2-クロロ-4-(((2,2,2-トリフルオロエチル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 612.2

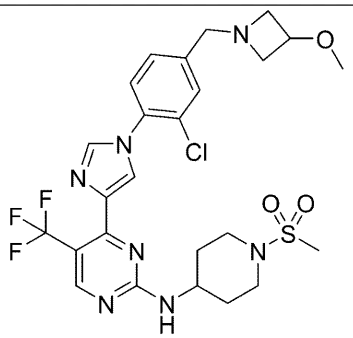
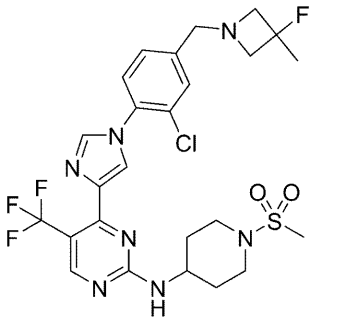
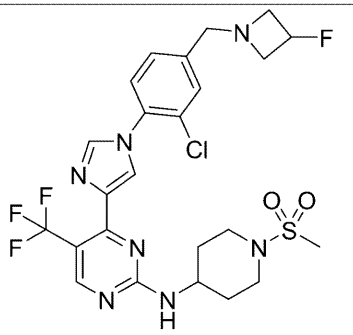
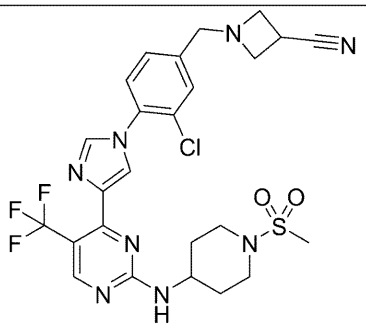
【表２０－２】

189	4-(1-(2-クロロ-4-((エチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 558.3 ^{1}H NMR (TFA 塩, 500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 8.87 (brs, 2H), 8.70-8.55 (m, 1H), 8.18 (s, 0.5H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 0.5H), 7.96-7.84 (m, 2H), 7.83-7.70 (m, 1H), 7.69-7.59 (m, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.09-3.90 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 2H), 3.08-2.77 (m, 7H), 2.03-1.88 (m, 2H), 1.65-1.51 (m, 2H), 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
190	4-(1-(2-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 570.3

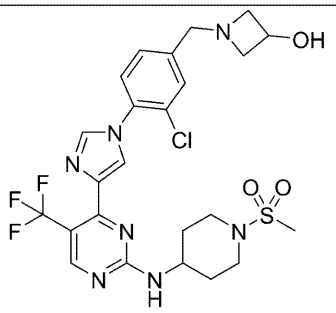
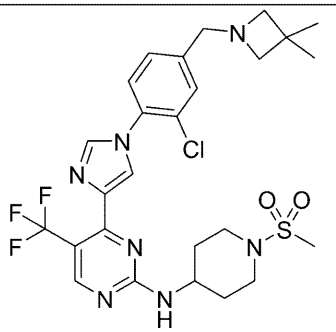
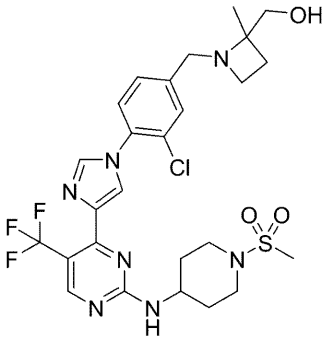
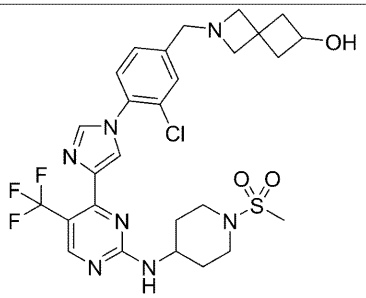
【表２０－３】

191	4-(1-(2-クロロ-4-(((シクロプロピルメチル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.3
192	4-(1-(2-クロロ-4-((エチル(メチル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.2
193	4-(1-(2-クロロ-4-((3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 606.2
194	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルアゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 600.2

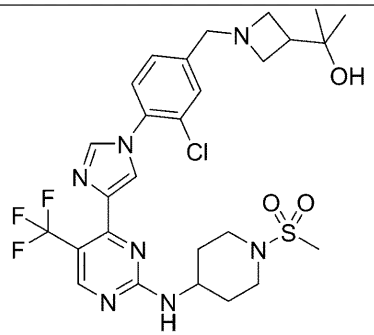
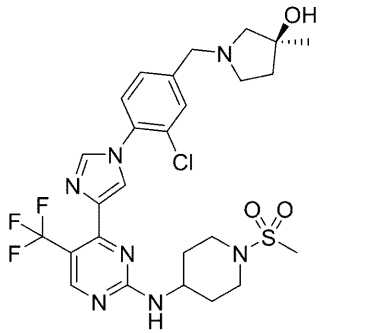
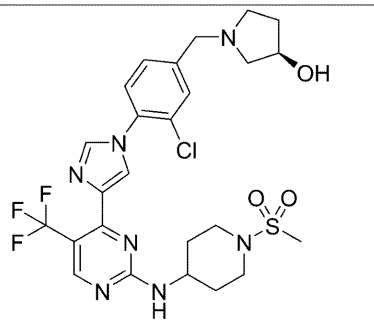
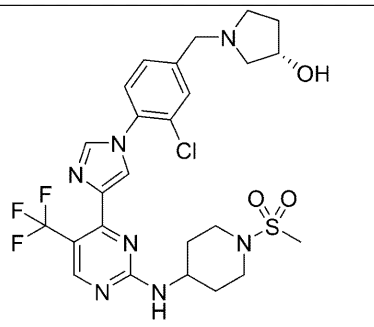
【表２０－４】

195	4-(1-(2-クロロ-4-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 600.2
196	4-(1-(2-クロロ-4-((3-フルオロ-3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 602.1
197	4-(1-(2-クロロ-4-((3-フルオロアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 588.1
198	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボニトリル		LCMS 実測値 595.2

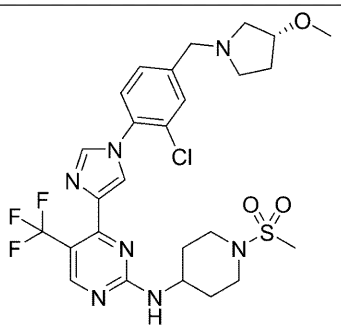
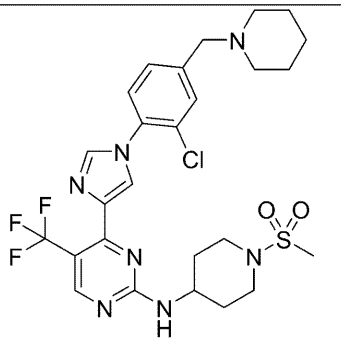
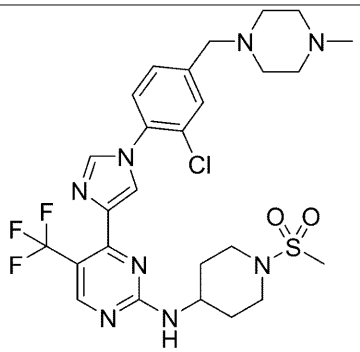
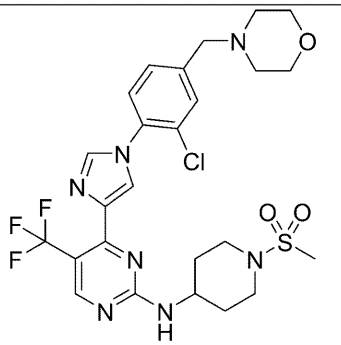
【表２０－５】

199	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 586.1
200	4-(1-(2-クロロ-4-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 598.2
201	(1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-2-メチルアゼチジン-2-イル)メタノール		LCMS 実測値 614.1
202	2-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-オール		LCMS 実測値 626.2

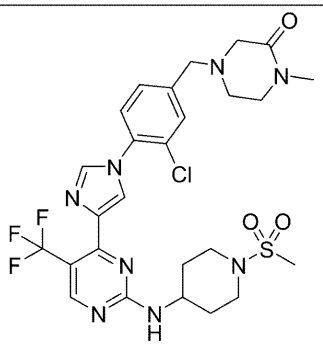
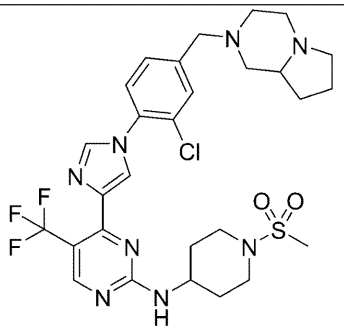
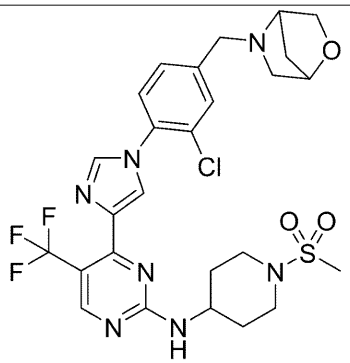
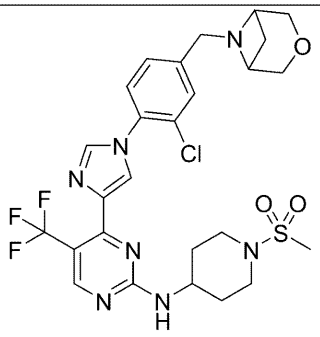
【表２０－６】

203	2-(1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-イル)プロパン-2-オール		LCMS 実測値 628.2
204	(S)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 614.1
205	(R)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 600.2
206	(S)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 600.2

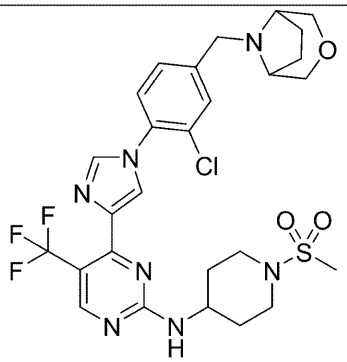
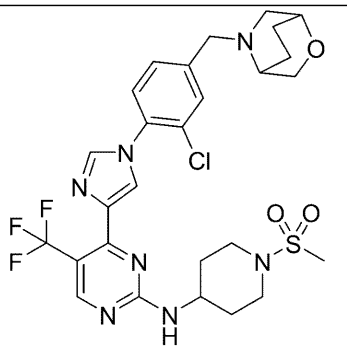
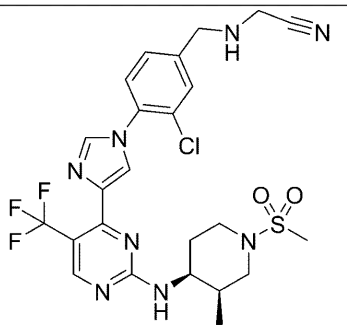
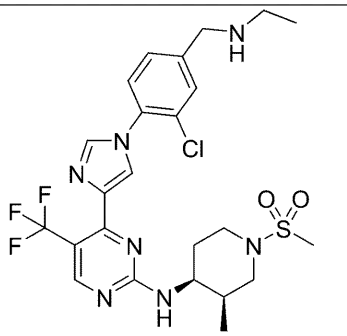
【表２０－７】

207	(R)-4-(1-(2-クロロ-4-((3-メトキシピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 614.2
208	4-(1-(2-クロロ-4-(ピペリジン-1-イルメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 598.4
209	4-(1-(2-クロロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 613.4
210	4-(1-(2-クロロ-4-(モルホリノメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 600.3

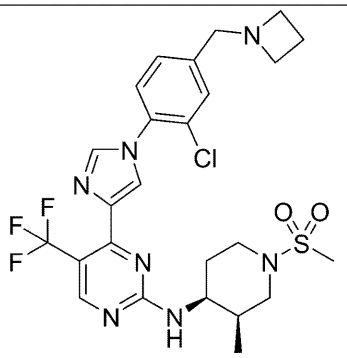
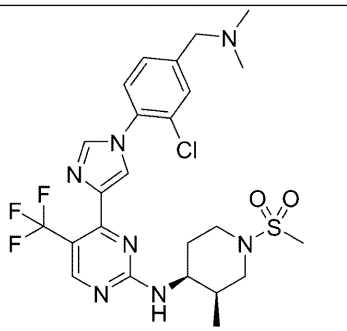
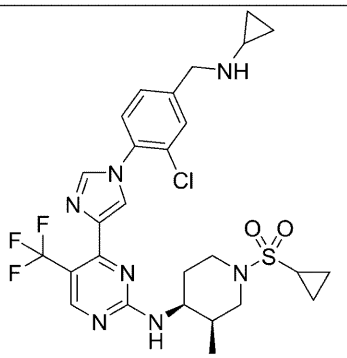
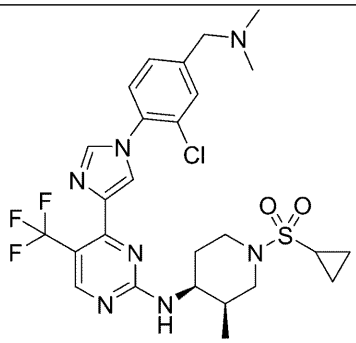
【表２０－８】

211	4-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1-メチルピペラジン-2-オン		LCMS 実測値 627.2
212	4-(1-(2-クロロ-4-((ヘキサヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-2(1H)-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 639.2
213	4-(1-(4-((2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 612.2
214	4-(1-(4-((3-オキサ-6-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-6-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 612.2

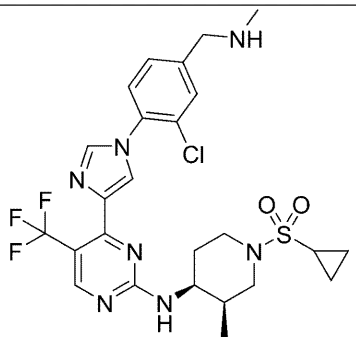
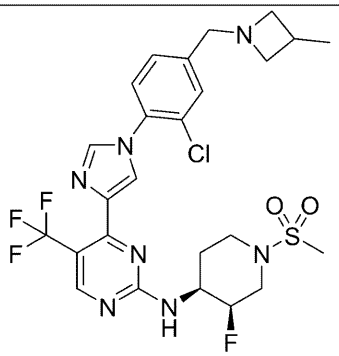
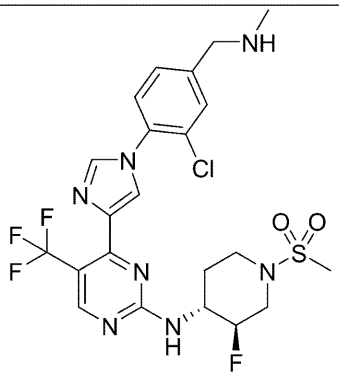
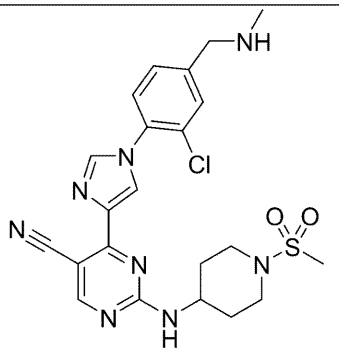
【表２０－９】

215	4-(1-(4-((3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 626.2
216	4-(1-(4-((2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-5-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 626.1
217	2-((3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アミノ)アセトニトリル		LCMS 実測値 583.2
218	4-(1-(2-クロロ-4-((エチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.2

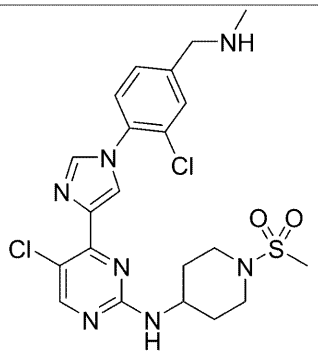
【表２０－１０】

219	4-(1-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.2
220	4-(1-(2-クロロ-4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.2
221	4-(1-(2-クロロ-4-((シクロプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 610.2
222	4-(1-(2-クロロ-4-((ジメチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 598.2

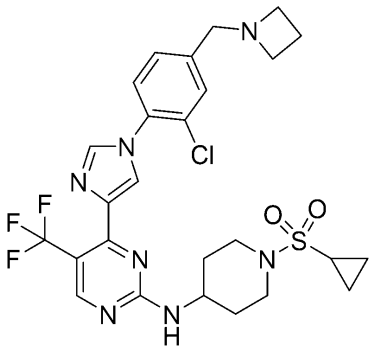
【表２０－１１】

223	4-(1-(2-クロロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.1
224	4-(1-(2-クロロ-4-((3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 602.1
225	4-(1-(2-クロロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 562.2
226	4-(1-(2-クロロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-カルボニトリル		LCMS 実測値 501.2

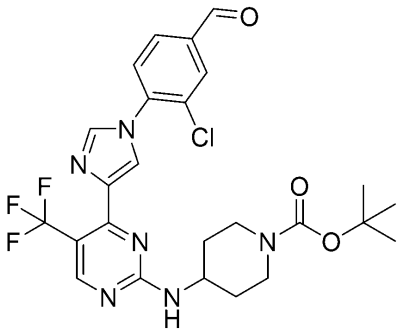
【表２０－１２】

227	5-クロロ-4-(1-(2-クロロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 510.2

【０５３３】
実施例２２８．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化１８９】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（２－クロロ－４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート
【化１９０】



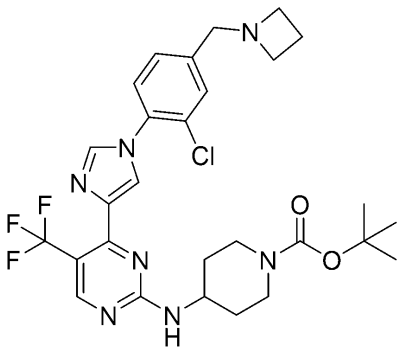
ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート（１１３ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒド（２１７ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（８９０ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、及びＭｅＣＮ（１０ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。反応混合物を８０℃で３０分間加熱した。得ら

れた混合物を室温で濾過した後、濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（４０ｇ））によって精製して所望の生成物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{27}ClF_3N_6O_3$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５１．２；実測値５５１．２。

【０５３４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化１９１】

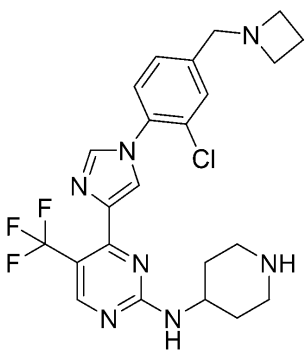


撹拌棒を備えたバイアル中で、ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（２－クロロ－４－ホルミルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラート、塩酸アゼチジン（２５６ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．５７ｍＬ、４．１ｍｍｏｌ）、酢酸（０．４０ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（５ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（５ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた溶液に室温で添加した。混合物を６０℃で３０分間加熱し、溶液を真空中で濃縮した。残渣を、ＭｅＯＨに溶解させ、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のNH_4OHを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）によって精製し、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく、次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_{28}H_{34}ClF_3N_7O_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９２．２；実測値５９２．４。

【０５３５】

工程３：４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１９２】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（（４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシラートをＴＦＡ（５ｍＬ）で２日間室温で処理した。得られた溶液を減圧下で濃縮して所望の生成物を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{26}ClF_3N_7$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４９２．２；実測値４９２．２。

【０５３６】

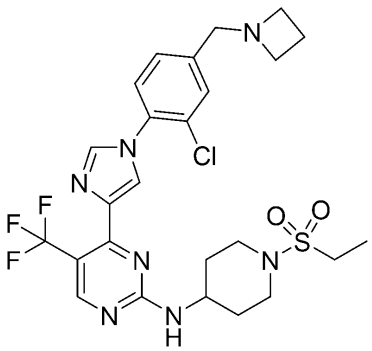
工程４：４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）の溶液をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解した。シクロプロパンスルホニルクロリド（１４．３ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）を反応混合物に添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、次いで、混合物を減圧下で濃縮した。得られた物質をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９６．２；実測値５９６．１。

【０５３７】

実施例２２９．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１９３】

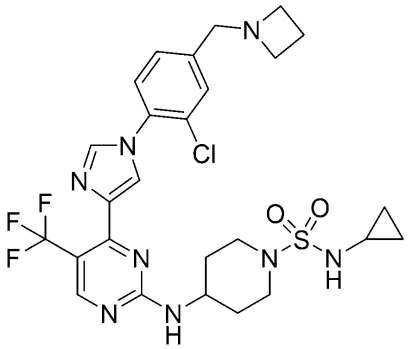


この化合物を、シクロプロパンスルホニルクロリドの代わりにアエタンスルホニルクロリドを工程４についての出発材料として使用して、実施例２２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８４．２；実測値５８４．２。

【０５３８】

実施例２３０．４－（（４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ－シクロプロピルピペリジン－１－スルホンアミド

【化１９４】

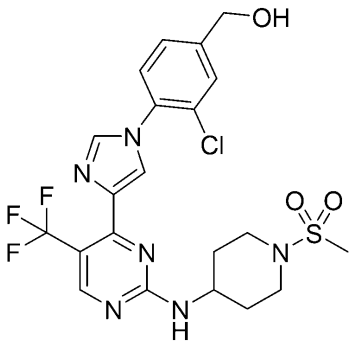


この化合物を、シクロプロパンスルホニルクロリドの代わりにシクロプロピルスルファモイルクロリドを工程４についての出発材料として使用して、実施例２２８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{31}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１１．２；実測値６１１．２。

【０５３９】

実施例２３１．（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール

【化１９５】

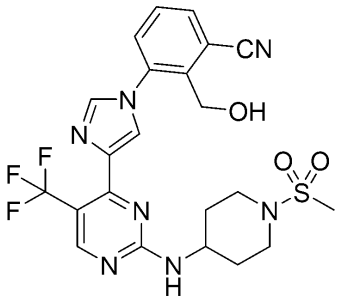


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）、３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒド（１２２ｍｇ、０．７６８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５８４ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（３ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。反応混合物を８０℃で３０分間加熱した。得られた混合物を濾過した後、濾液を濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、続いて水素化ホウ素ナトリウム（４８．５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３１．１；実測値５３１．２。

【０５４０】

実施例２３２．２－（ヒドロキシメチル）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化１９６】

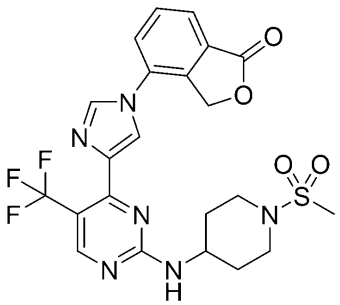


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（２０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、メチル２－シアノ－６－フルオロ安息香酸塩（４５．９ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１６７ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（３ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。反応混合物を８０℃で１時間加熱した。得られた混合物を濾過した後、濾液を濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、続いて水素化ホウ素ナトリウム（１９．４ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、溶液を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）で精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳのＣ$_{22}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_3$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２２．２；実測値５２２．２。

【０５４１】

実施例２３３．４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン

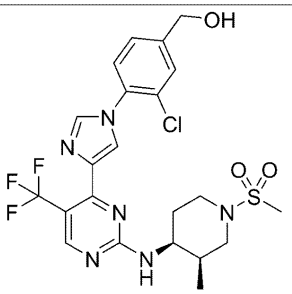
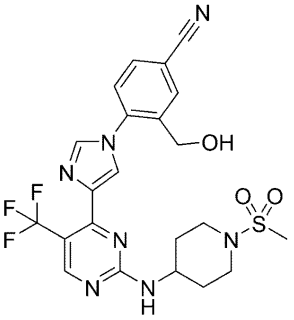
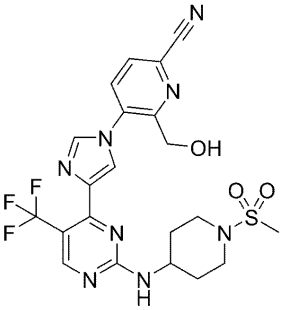
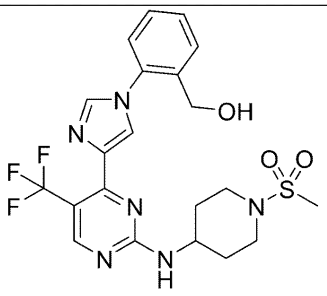
【化１９７】



撹拌棒を備えるバイアル中で、２－（ヒドロキシメチル）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）に溶解し、室温で１２時間撹拌した。溶液を水でクエンチし、得られた溶液を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳのＣ$_{22}$Ｈ$_{22}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_4$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２３．１；実測値５２３．１。

【表２１】

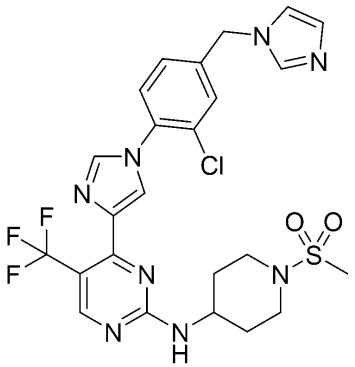
表２１．表２１の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例２３１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
234	(3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタノール		LCMS 実測値 545.1
235	3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 522.1
236	6-(ヒドロキシメチル)-5-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 523.1
237	(2-(4-(2-((1-メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)メタノール		LCMS 実測値 497.1

【０５４２】

実施例２３８．４－（１－（４－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

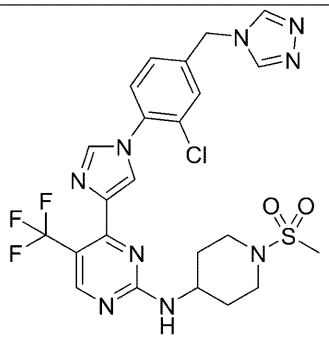
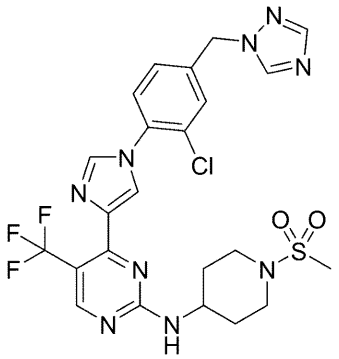
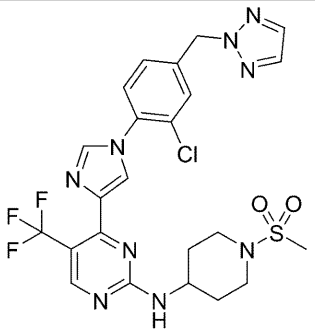
【化１９８】



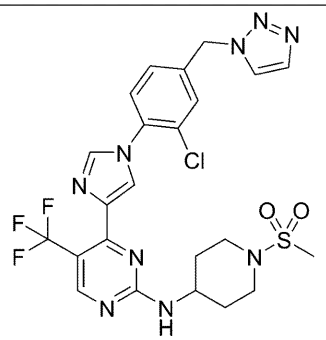
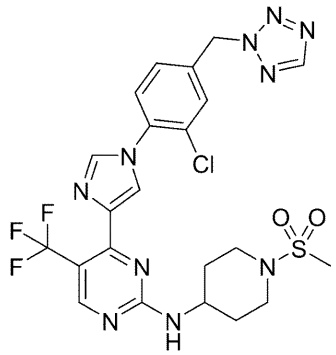
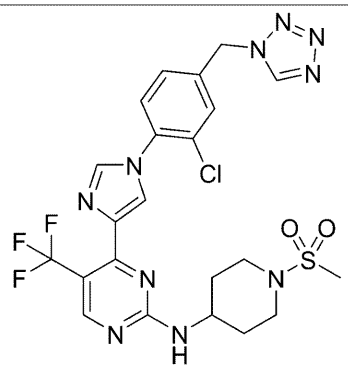
撹拌棒を備えたバイアル中で、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）、（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール（実施例２３１、６８．６ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（１０μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、イミダゾール（１８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）と混合し、次いで、溶液を１００℃で２時間加熱した。得られた溶液をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{25}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８１．１；実測値５８１．１。

【表２２－１】

表２２．表２２の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例２３８に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
239	4-(1-(4-((4H-1,2,4-トリアゾール-4-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 582.1
240	4-(1-(4-((1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 582.1
241	4-(1-(4-((2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 582.3

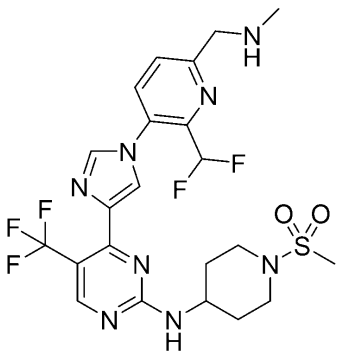
【表２２－２】

242	4-(1-(4-((1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 582.2
243	4-(1-(4-((2H-テトラゾール-2-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 583.1
244	4-(1-(4-((1H-テトラゾール-1-イル)メチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 583.1

【０５４３】

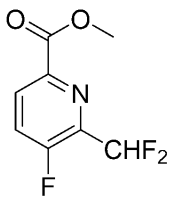
実施例２４５．４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－６－（（メチルアミノ）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化１９９】



工程１：メチル６－（ジフルオロメチル）－５－フルオロピコリナート

【化２００】

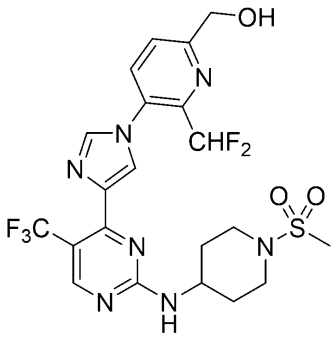


撹拌棒を備えたバイアル中で、（トリメチルシリル）ジアゾメタン（ヘキサン中２．０Ｍ、０．４５ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－（ジフルオロメチル）－５－フルオロピコリン酸（１１５ｍｇ、０．６０２ｍｍｏｌ）の溶液に滴下添加した。反応混合物を、室温で１時間撹拌した。混合物をＡｃＯＨでクエンチし、真空下で濃縮して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_8H_7F_3NO_2$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝２０６．０；実測値２０６．２。

【０５４４】

工程２：（６－（ジフルオロメチル）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）メタノール

【化２０１】

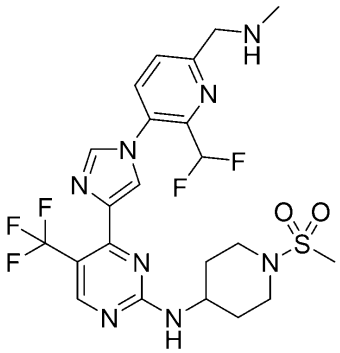


４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、３７．８ｍｇ、０．０９７０ｍｍｏｌ）、メチル６－（ジフルオロメチル）－５－フルオロピコリナート（５９．６ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１８９ｍｇ、０．５８１ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（５ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。反応混合物を８０℃で３０分間加熱した。得られた混合物を濾過した後、濾液を濃縮した。残渣をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、続いて水素化ホウ素ナトリウム（４８．５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）を添加した。室温で２時間撹拌した後、溶液を分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のNH_4OHを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）で精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{23}F_5N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４８．１；実測値５４８．３。

【０５４５】

工程３：４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－６－（（メチルアミノ）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２０２】

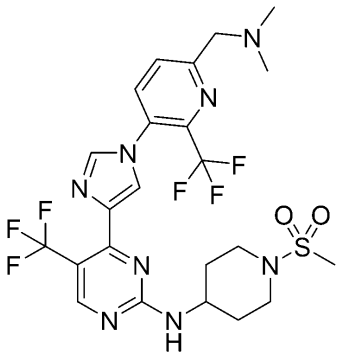


撹拌棒を備えたマイクロ波バイアル中で、ＤＣＭ（５ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６８μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）、（６－（ジフルオロメチル）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）メタノール（１０．６ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液に、メタンスルホニルクロリド（６μＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した後、混合物を減圧下で濃縮した。残渣をメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、０．１００ｍＬ、０．２００ｍｍｏｌ）及びＤＭＦ（１ｍＬ）と混合し、次いで溶液を１００℃で２時間加熱した。得られた溶液をＭｅＯＨで希釈し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{26}F_5N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６１．２；実測値５６１．２。

【０５４６】

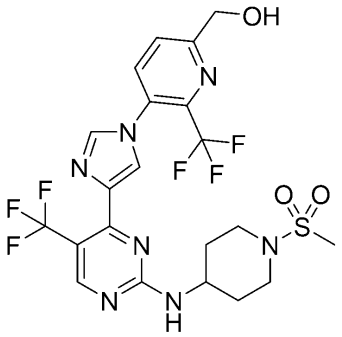
実施例２４６．４－（１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２０３】



工程１：（５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メタノール

【化２０４】



この化合物を、６－（ジフルオロメチル）－５－フルオロピコリン酸の代わりに５－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ピコリン酸を工程１についての出発材料として、工程２についてメチル６－（ジフルオロメチル）－５－フルオロピコリナートの代わりにメチル５－フルオロ－６－（トリフルオロメチル）ピコリナートを使用して、実施例２４５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_6N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６６．１；実測値５６６．２。

【０５４７】

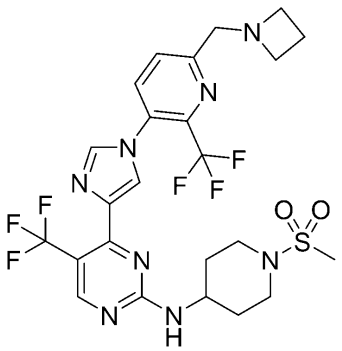
工程２：４－（１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

この化合物を、メチルアミンの代わりにジメチルアミンを工程３についての出発材料として使用して、実施例２４５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{27}F_6N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９３．２；実測値５９３．２。

【０５４８】

実施例２４７．４－（１－（６－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２０５】

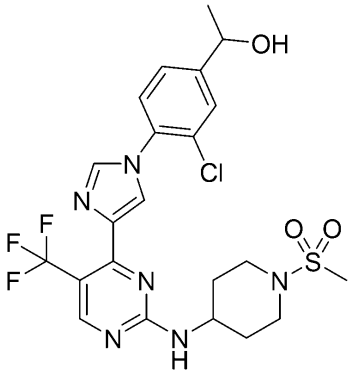


この化合物を、ジメチルアミンの代わりにアゼチジンを工程２についての出発材料として使用して、実施例２４６に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{27}F_6N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０５．２；実測値６０５．１。

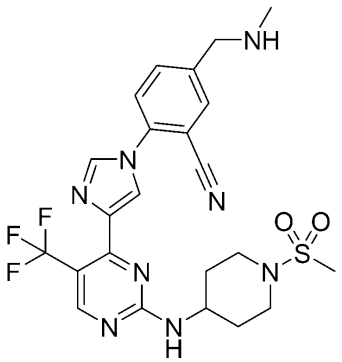
【０５４９】

実施例２４８．１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１

Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オール
【化２０６】

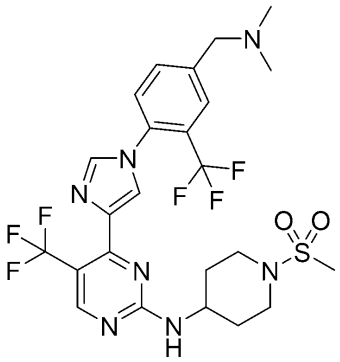


撹拌棒を備えたバイアル中で、ＴＨＦ（２ｍＬ）中の３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（実施例３の工程１、１０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）の溶液に、メチルマグネシウムブロミド（ジブチルエーテル中１．０Ｍ、０．１０ｍＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を添加した。室温で１時間撹拌した後、混合物を濾過し、次いで濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{25}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４５．１；実測値５４５．２。
【０５５０】
実施例２４９．５－（（メチルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル
【化２０７】



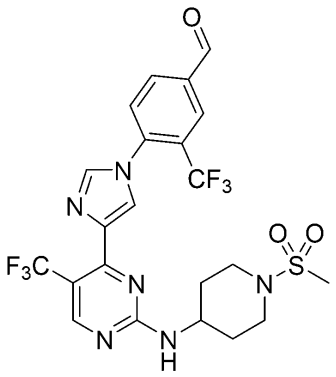
この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロ－５－ホルミルベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{26}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３５．２；実測値５３５．２。
【０５５１】
実施例２５０．４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２０８】



工程１：４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド

【化２０９】



撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（２８０ｍｇ、０．７１７ｍｍｏｌ）、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（４９０μＬ、３．６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．３ｇ、７．２ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（１０ｍＬ）の混合物にN_2を散布し、混合物を７０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を室温で濾過した後、濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（４０ｇ））によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{21}F_6N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６３．１；実測値５６３．１。

【０５５２】

工程２：４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

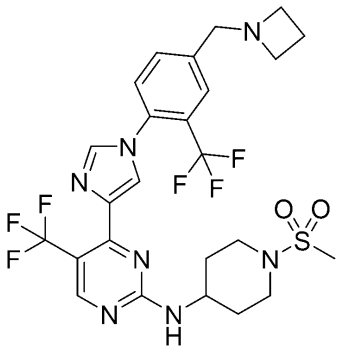
撹拌棒を備えたバイアル中で、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、３．０ｍＬ、６．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、酢酸（０．５ｍＬ、８．７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（２００ｍｇ、３．２ｍｍ

ｏｌ）を得られた溶液に室温で添加した。混合物を６０℃で３０分間加熱し、溶液を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のNH_4OHを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）によって精製した。次に、所望の生成物を含む画分を濃縮し、得られた物質をアセトニトリルに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ９．９６（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，０．５Ｈ），８．６０（ｓ，０．５Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），８．１３（ｓ，０．５Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），８．００－７．７６（ｍ，３．５Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．０４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，５Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５０（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{28}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９２．２；実測値５９２．２。

【０５５３】

実施例２５１．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

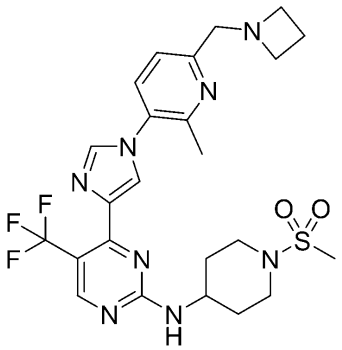
【化２１０】



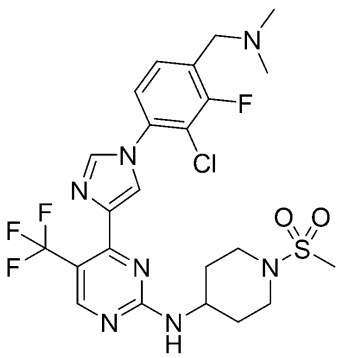
撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒド（実施例２５０、６０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌの工程１）、塩酸アゼチジン（５０ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ）、酢酸（０．２０ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）、及びＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。溶液を室温に冷却した後、$NaCNBH_3$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。溶液を、室温で３０分間、次いで６０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ １０．５４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，０．５Ｈ），８．５９（ｓ，０．５Ｈ），８．１２（ｓ，１．５Ｈ），８．０３（ｓ，１Ｈ），８．００－７．７６（ｍ，３．５Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．２４－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．６２－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７６（ｍ，５Ｈ），２．４６－２．２７（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６６－１．５１（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{28}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６０４．２；実測値６０４．３。

【０５５４】

実施例２５２．４－（１－（６－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２１１】



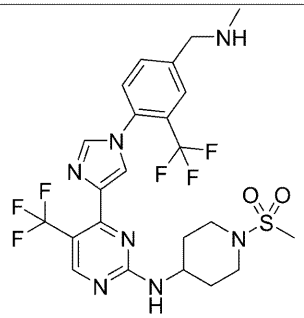
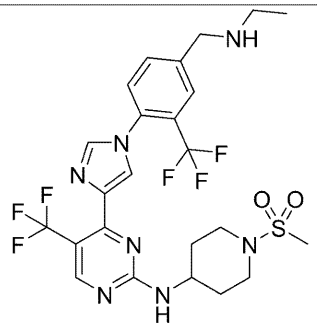
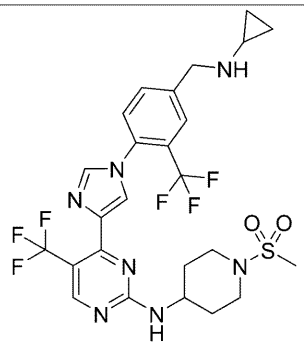
この化合物を、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに５－フルオロ－６－メチルピコリンアルデヒドを工程１についての出発材料として、ジメチルアミンの代わりにアゼチジンヒドロクロリドを工程２についての出発材料として使用して、実施例２５０に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{30}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５１．２；実測値５５１．２。
【０５５５】
実施例２５３．４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２１２】



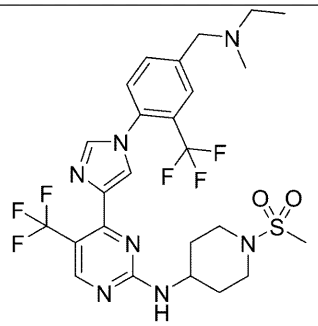
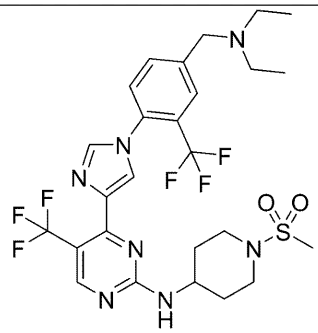
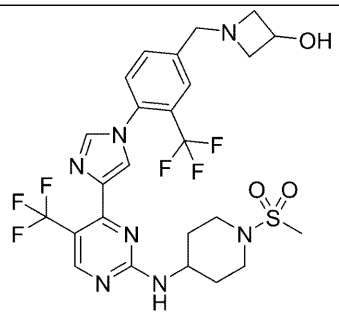
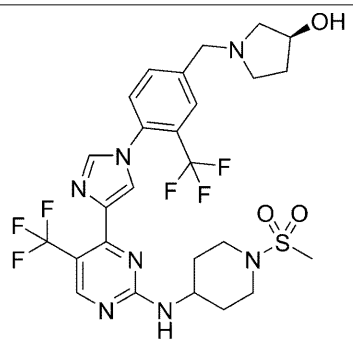
この化合物を、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに３－クロロ－２，４－ジフルオロベンズアルデヒドを出発材料として使用して、実施例２５０に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ １０．１（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６６（ｓ，０．５Ｈ），８．６０（ｓ，０．５Ｈ），８．２２（ｓ，０．５Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），８．０４（ｓ，０．５Ｈ），７．９８－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．６４（ｍ，２Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．０８－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４７（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７６（ｍ，１１Ｈ），２．００－１．９１（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{27}ClF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７６．２；実測値５７６．３。

【表２３－１】

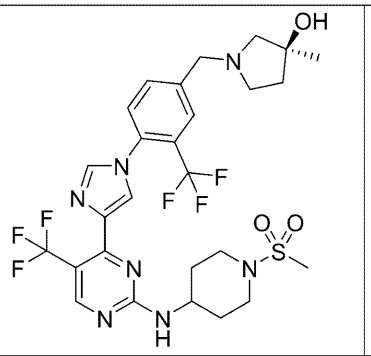
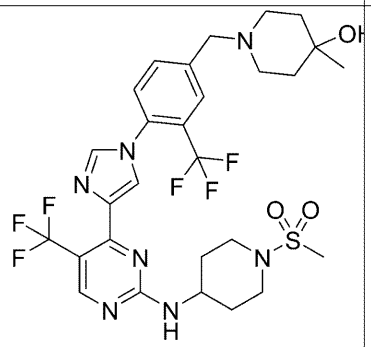
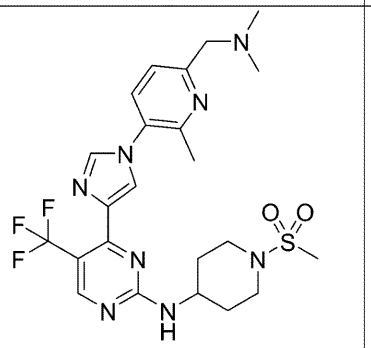
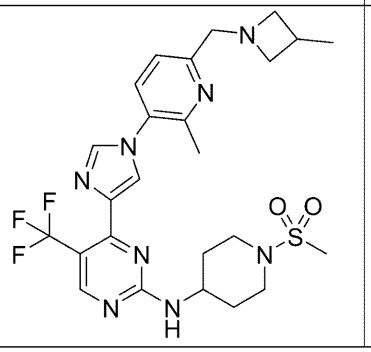
表２３．表２３の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例２５０に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
254	4-(1-(4-((メチルアミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 578.3 ^{1}H NMR (TFA 塩, 500 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 8.96 (brs, 2H), 8.72-8.54 (m, 1H), 8.18-8.08 (m, 1.5H), 8.04 (s, 1H), 7.98-7.75 (m, 3.5H), 4.41-4.27 (m, 2H), 4.06-3.90 (m, 1H), 3.62-3.43 (m, 2H), 2.93-2.76 (m, 5H), 2.68-2.57 (m, 3H), 2.01-1.89 (m, 2H), 1.65-1.52 (m, 2H)
255	4-(1-(4-((エチルアミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 592.2
256	4-(1-(4-((シクロプロピルアミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 604.2

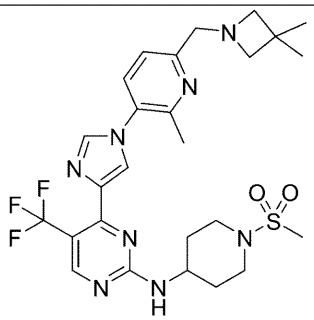
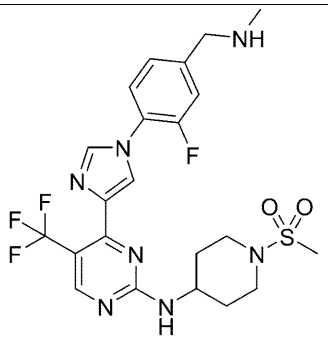
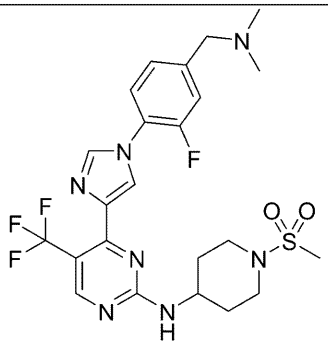
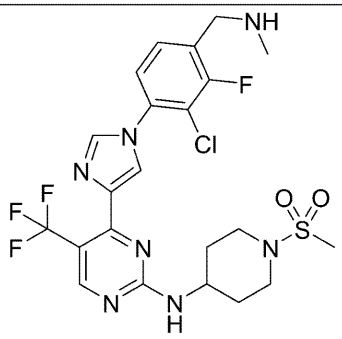
【表２３－２】

257	4-(1-(4-((エチル(メチル)アミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 606.1
258	4-(1-(4-((ジエチルアミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 620.2
259	1-(4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 620.2
260	(S)-1-(4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 634.1

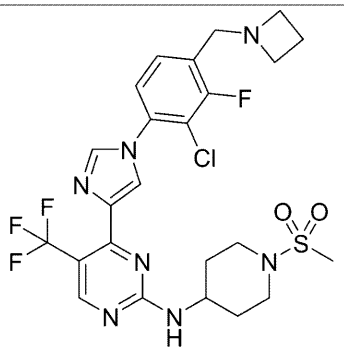
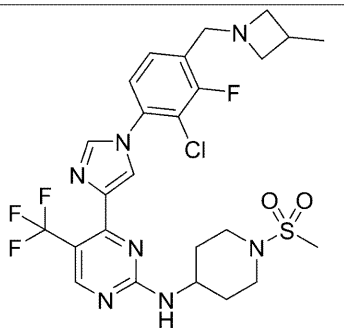
【表２３－３】

261	(S)-3-メチル-1-(4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 648.2
262	4-メチル-1-(4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピペリジン-4-オール		LCMS 実測値 662.3
263	4-(1-(6-((ジメチルアミノ)メチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 539.2
264	4-(1-(2-メチル-6-((3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 565.2

【表２３－４】

265	4-(1-(6-((3,3-ジメチルアゼチジン-1-イル)メチル)-2-メチルピリジン-3-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 579.3
266	4-(1-(2-フルオロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 528.1
267	4-(1-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 542.2
268	4-(1-(2-クロロ-3-フルオロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 562.2

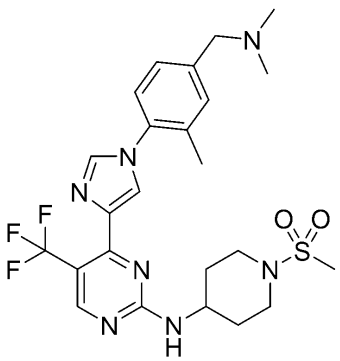
【表２３－５】

269	4-(1-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-クロロ-3-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 588.1
270	4-(1-(2-クロロ-3-フルオロ-4-((3-メチルアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 602.2

【０５５６】

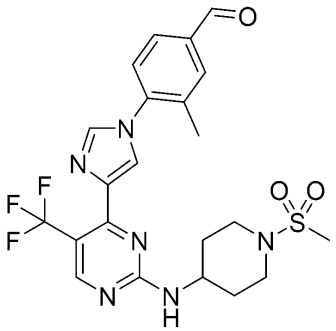
実施例２７１．４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２１３】



工程１：３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド

【化２１４】



撹拌棒を備えたバイアル中で、４－フルオロ－３－メチルベンズアルデヒド（２７０μＬ、２．２ｍｍｏｌ）、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２、１７０ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．４ｍｍｏｌ）、及びＤＭＦ（１０ｍＬ）の混合物に窒素を散布した。混合物を１００℃で１時間加熱した。室温に冷却した後、得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を、フラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（４０ｇ））によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{24}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０９．２；実測値５０９．２。

【０５５７】

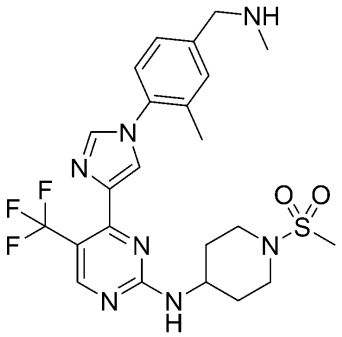
工程２：４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

撹拌棒を備えたバイアル中で、３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（１１０ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、２．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）、酢酸（０．３０ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．３０ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、及びＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。溶液を室温に冷却した後、$NaCNBH_3$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。溶液を、室温で３０分間、次いで６０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，４：６回転異性体）δ ９．８３（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，０．４Ｈ），８．５９（ｓ，０．６Ｈ），８．１５（ｓ，０．６Ｈ），８．０４（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８２（ｍ，１．４Ｈ），７．６１－７．４５（ｍ，３Ｈ），４．３８－４．２７（ｍ，２Ｈ），４．１１－３．９２（ｍ，１Ｈ），３．６０－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．８１－２．６６（ｍ，６Ｈ），２．２４（ｓ，３Ｈ），２．０２－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５１（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{31}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３８．２；実測値５３８．３。

【０５５８】

実施例２７２．４－（１－（２－メチル－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２１５】

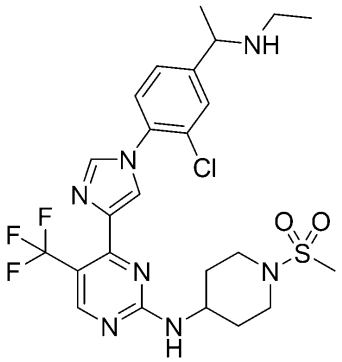


この化合物を、ジメチルアミンの代わりにメタンアミンを出発材料として使用して、実施例２７１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{29}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２４．２；実測値５２４．２。

【０５５９】

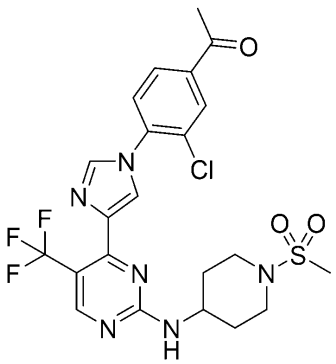
実施例２７３．４－（１－（２－クロロ－４－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２１６】



工程１：１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オン

【化２１７】



この化合物を、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わり

に１－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）エタン－１－オンを工程１についての出発材料として使用して、実施例２５０に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．１；実測値５４３．１。

【０５６０】

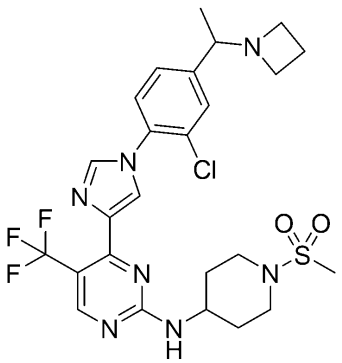
工程２：４－（１－（２－クロロ－４－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

撹拌棒を備えたバイアル中で、１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オン（２５０ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、エチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、１．０ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）、酢酸（０．２０ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）、及びＴＨＦ（５ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。溶液を室温に冷却した後、$NaCNBH_3$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた混合物に添加した。溶液を、室温で３０分間、次いで６０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，４：６回転異性体） δ ９．０９ （ｂｒｓ，１Ｈ），８．９４ （ｂｒｓ，１Ｈ），８．６５ （ｓ，０．４Ｈ），８．５９ （ｓ，０．６Ｈ），８．２０ （ｓ，０．６Ｈ），８．０９ （ｓ，１Ｈ），７．９９ （ｓ，０．４Ｈ），７．９５－７．８５ （ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７４ （ｍ，１Ｈ），７．６７ （ｄ，Ｊ＝８．２ Ｈｚ，１Ｈ），４．５８－４．４７ （ｍ，１Ｈ），４．０８－３．９３ （ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４７ （ｍ，２Ｈ），３．０１－２．７０ （ｍ，７Ｈ），２．０１－１．９０ （ｍ，２Ｈ），１．６５－１．５２ （ｍ，５Ｈ），１．１８ （ｔ，Ｊ＝７．２ Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７２．２；実測値５７２．３。

【０５６１】

実施例２７４．４－（１－（４－（１－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２１８】

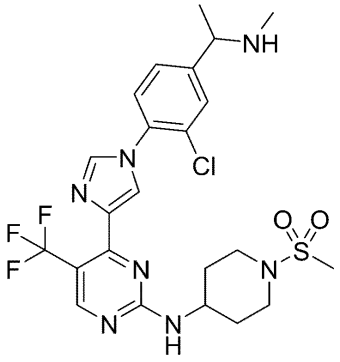


この化合物を、エチルアミンの代わりにアゼチジンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例２７３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８４．２；実測値５８４．１。

【０５６２】

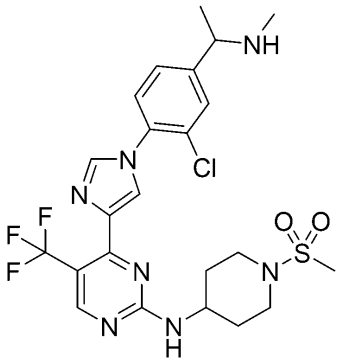
実施例２７５．４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル

）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２１９】



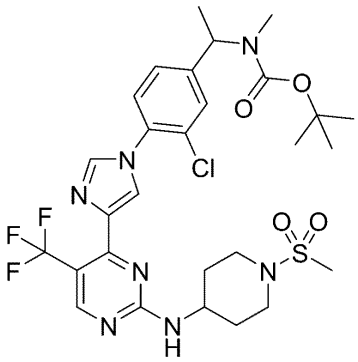
ピーク１

工程１：４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２２０】

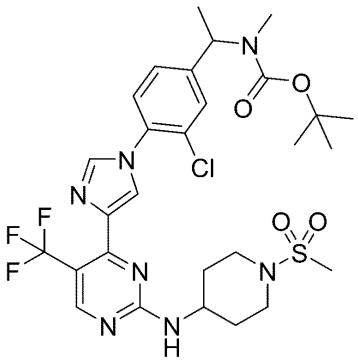


この化合物を、エチルアミンの代わりにメタンアミンを出発材料として使用して、実施例２７３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．２；実測値５５８．２。
【０５６３】
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）（メチル）カルバマート

【化２２１】



ピーク１



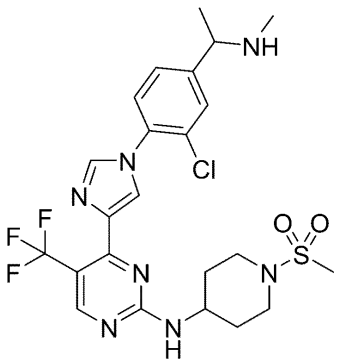
ピーク２

撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１２．８ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１４μＬ、０．１０ｍｍｏｌ）、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボナート（１１ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）、及びＤＣＭ（３ｍＬ）の混合物を室温で４時間撹拌した。得られた混合物の濃縮後、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（２４ｇ））によって精製して所望の生成物を得た。次いで、２つの鏡像異性体を、キラル分取ＨＰＬＣ（２０ｍＬ／分の流速、$t_{R、ピーク1}$＝６．９分、$t_{R、ピーク2}$＝１０．７分で、ヘキサン中の４５％ＥｔＯＨで溶出する、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｘ　Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１　２１．２×２５０ｍｍ、５ミクロン）で分離した。ピーク１：ＬＣＭＳの$C_{28}H_{36}ClF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６５８．２；実測値６５８．４。ピーク２：ＬＣＭＳの$C_{28}H_{36}ClF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６５８．２；実測値６５８．４。

【０５６４】

工程３：４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２２２】



ピーク１

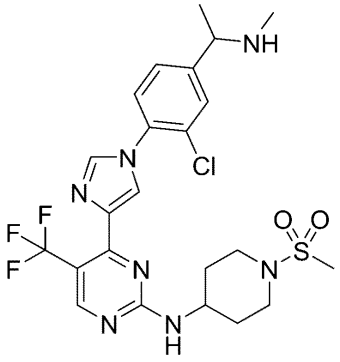
撹拌棒を備えたバイアル中で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）

（メチル）カルバマート（ピーク１、７．０ｍｇ、１０μｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）中に溶解させ、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した後、残渣をＭｅＯＨ中に溶解した。溶液を分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．２；実測値５５８．２。

【０５６５】

実施例２７６．４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２２３】



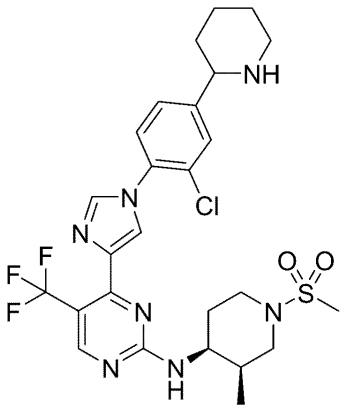
ピーク２

撹拌棒を備えたバイアル中で、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）（メチル）カルバマート（実施例２７５の工程２のピーク２、７．０ｍｇ、１０μｍｏｌ）をＴＦＡ（３ｍＬ）中に溶解させ、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した後、残渣をＭｅＯＨ中に溶解した。溶液を分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{28}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５８．２；実測値５５８．１。

【０５６６】

実施例２７７．４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

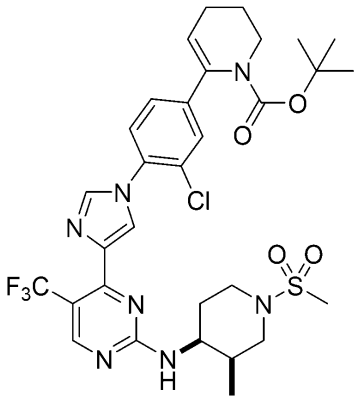
【化２２４】



ピーク１

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート

【化２２５】

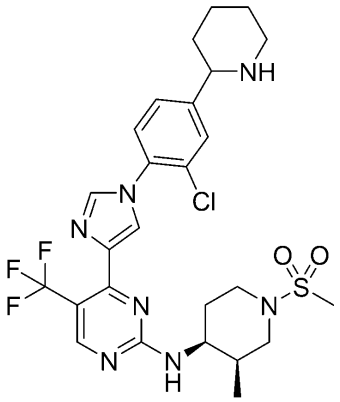


撹拌棒を備えたマイクロ波バイアル中で、４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４２、５１ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラート（７３．８ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（６５．０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２５．３ｍｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、アセトニトリル（３ｍＬ）、及び水（０．６ｍＬ）の混合物に窒素を散布し、８０℃で１０時間加熱した。室温に冷却した後、溶液を、ＳｉｌｉａＭｅｔＳ　Ｔｈｉｏｌ（登録商標）のパッドを通して濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～２０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（２４ｇ））によって精製して、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく次の反応で使用した。ＬＣＭＳの$C_{31}H_{38}ClF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６９６．２；実測値６９６．３。

【０５６７】

工程２：４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２２６】

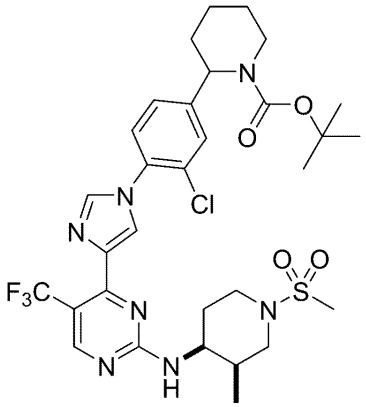


撹拌棒を備えたバイアル中で、ｔｅｒｔ－ブチル６－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－３，４－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシラートをＴＦＡ（３ｍＬ）中に溶解し、室温で２時間撹拌した。混合物を真空中で濃縮し、次いでＴＨＦ（５ｍＬ）中に溶解した。この溶液に、トリエチルアミン（３００μＬ、２．１５ｍｍｏｌ）及び酢酸（１００μＬ、１．７５ｍｍｏｌ）を添加し、続いてトリアセトキシボロヒドリドナトリウム（８４ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１６時間撹拌した。得られた溶液を飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液でクエンチし、次いで、混合物を減圧下で濃縮した。得られた物質をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得、これをさらに精製することなく、次の反応で使用した。ＬＣＭＳのＣ$_{26}$Ｈ$_{32}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９８．２；実測値５９８．２。

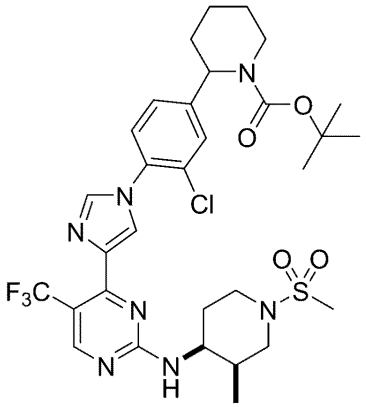
【０５６８】

工程３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート

【化２２７】



ピーク１



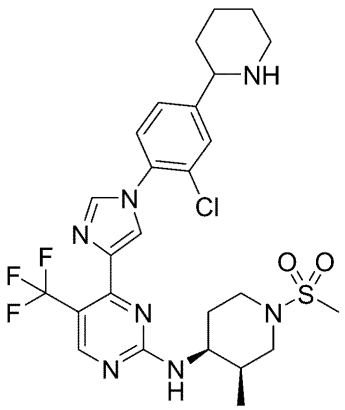
ピーク２

この化合物を、４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを工程２についての出発材料として使用して、実施例２７５に記載の手順に従って調製した。キラル分取ＨＰＬＣの分離条件（２０ｍＬ／分の流速、$t_{R、ピーク1}$＝７．７分、$t_{R、ピーク2}$＝１０．２分で、ヘキサン中の３０％ＥｔＯＨで溶出する、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｘ Ｃｅｌｌｕｌｏｓｅ－１ ２１．２×２５０ｍｍ、５ミクロン）。ピーク１：ＬＣＭＳの$C_{31}H_{40}ClF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６９８．２；実測値６９８．２；実測値６９８．２。ピーク２：ＬＣＭＳの$C_{31}H_{40}ClF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６９８．２；実測値６９８．２。

【０５６９】

工程４：４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２２８】



ピーク１

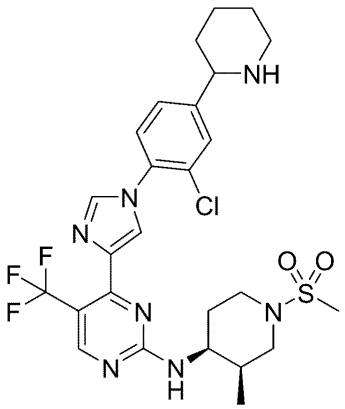
この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メ

チルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）（メチル）カルバマートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（実施例２７７の工程３のピーク１）を工程３についての出発材料として使用して、実施例２７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{26}$Ｈ$_{32}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９８．２；実測値５９８．２。

【０５７０】

実施例２７８．４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２２９】



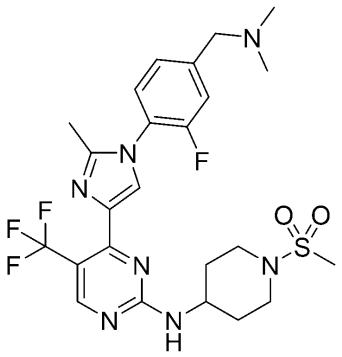
ピーク２

この化合物を、ｔｅｒｔ－ブチル（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エチル）（メチル）カルバマートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペリジン－１－カルボキシラート（実施例２７７の工程３のピーク２）を出発材料として使用して、実施例２７６に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{26}$Ｈ$_{32}$ＣｌＦ$_3$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９８．２；実測値５９８．２。

【０５７１】

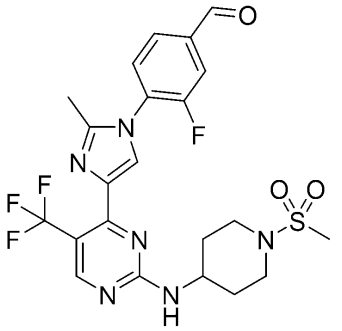
実施例２７９．４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２３０】



工程１：３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド

【化２３１】



撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８、２００ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、３，４－ジフルオロベンズアルデヒド（０．２７ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．６ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、及びＭｅＣＮ（１０ｍＬ）の混合物にN_2を散布し、混合物を室温で５時間撹拌した。得られた混合物を濾過した後、濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（４０ｇ））によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}F_4N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２７．１；実測値５２７．３。

【０５７２】

工程２：４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

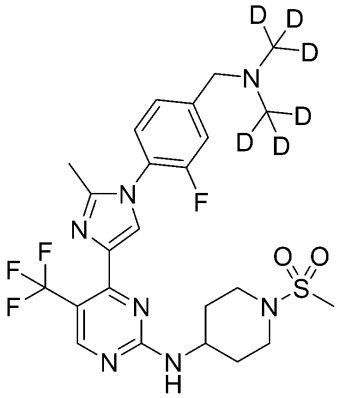
撹拌棒を備えたバイアル中で、３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（０．２３ｇ、０．４４ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、２．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．２０ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）、酢酸（０．２０ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１０ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた溶液に室温で添加した。混合物を６０℃で３０分間加熱し、溶液を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解

し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＮＨ$_4$ＯＨを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）によって精製した。次に、所望の生成物を含む画分を濃縮し、得られた物質をアセトニトリルに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１：１回転異性体）δ９．９５（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，０．５Ｈ），８．５８（ｓ，０．５Ｈ），８．０１（ｓ，０．５Ｈ），７．９５－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７３（ｍ，１．５Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），４．０８－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４３（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．８２（ｍ，５Ｈ），２．７９（ｓ，６Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），２．００－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５１（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{24}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_4$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５６．２；実測値５５６．２。

【０５７３】

実施例２８０．４－（１－（４－（（（ビス（メチル－ｄ$_3$）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２３２】

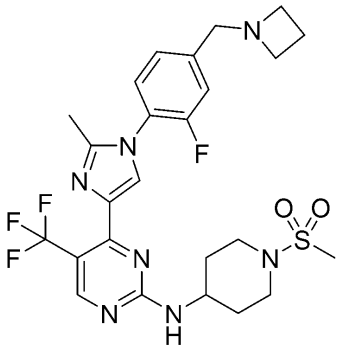


この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりにジメチル－ｄ$_6$－アミンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例２７９に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１：１回転異性体）δ９．８２（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，０．５Ｈ），８．５７（ｓ，０．５Ｈ），８．０２（ｓ，０．５Ｈ），７．９３－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７５（ｍ，１．５Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），４．０７－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．４４（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．７９（ｍ，５Ｈ），２．２６（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６４－１．５２（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{24}$Ｈ$_{24}$Ｄ$_6$Ｆ$_4$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６２．２；実測値５６２．３。

【０５７４】

実施例２８１．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２３３】

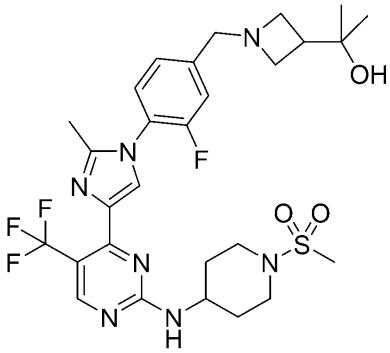


この化合物を、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）の代わりにアゼチジンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例２７９に記載の手順に従って調製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ １０．４（ｂｒｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，０．５Ｈ），８．５７（ｓ，０．５Ｈ），８．０３（ｓ，０．５Ｈ），７．９５－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７２（ｍ，１．５Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），４．１９－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．５８－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．２５（ｓ，３Ｈ），１．９９－１．８９（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５３（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６８．２；実測値５６８．３。

【０５７５】

実施例２８２．２－（１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－イル）プロパン－２－オール

【化２３４】

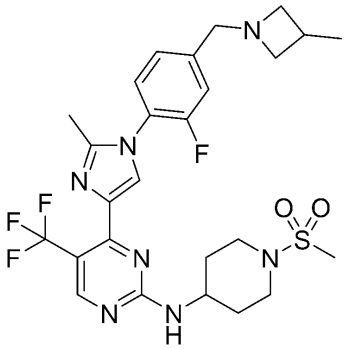


この化合物を、ジメチルアミンの代わりに２－（アゼチジン－３－イル）プロパン－２－オールヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例２７９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{28}H_{36}F_4N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２６．３；実測値６２６．３。

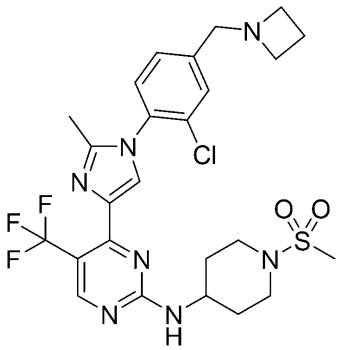
【０５７６】

実施例２８３．４－（１－（２－フルオロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－

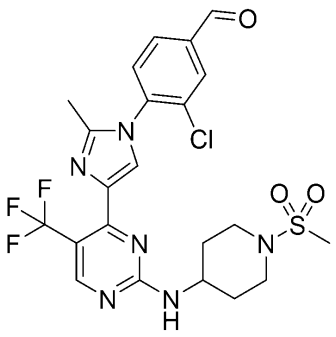
アミン
【化２３５】



この化合物を、ジメチルアミンの代わりに３－メチルアゼチジンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例２７９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{32}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８２．２；実測値５８２．２。
【０５７７】
実施例２８４．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２３６】



工程１：３－クロロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド
【化２３７】



撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－

Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８、７０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒド（１４０ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５６０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（３ｍＬ）の混合物にN_2を散布し、混合物を７０℃で３０分間撹拌した。得られた混合物を濾過した後、濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ Ｆｌａｓｈ Ｃｏｌｕｍｎ Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（４０ｇ））によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．１；実測値５４３．３。

【０５７８】

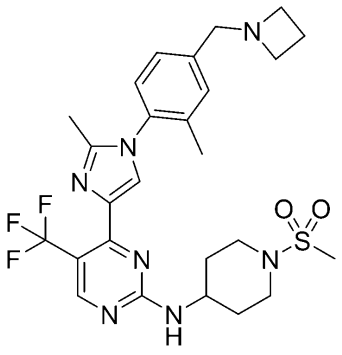
工程２：４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

撹拌棒を備えたバイアル中で、３－クロロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド（８０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、塩酸アゼチジン（１６０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．４０ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）、酢酸（０．４０ｍＬ、７．０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（３ｍＬ）の混合物を７０℃で１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた溶液に室温で添加した。混合物を６０℃で３０分間加熱し、溶液を真空中で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のNH_4OHを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、ＸＢｒｉｄｇｅカラム）によって精製した。次に、所望の生成物を含む画分を濃縮し、得られた物質をアセトニトリルに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，６００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ １０．４（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，０．５Ｈ），８．５７（ｓ，０．５Ｈ），８．００（ｓ，０．５Ｈ），７．９４－７．８５（ｍ，２Ｈ），７．８３－７．７１（ｍ，１．５Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４７（ｓ，２Ｈ），４．２０－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．５８－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，５Ｈ），２．４６－２．２９（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），２．０１－１．８８（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．５１（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８４．２；実測値５８４．３。

【０５７９】

実施例２８５．４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－メチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２３８】

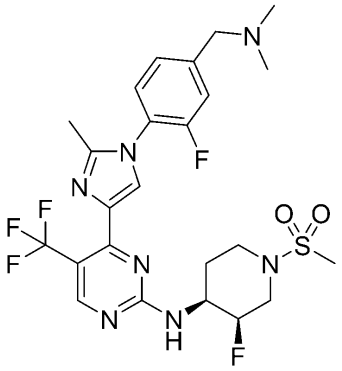


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２）及びジメチルアミンの代わりに４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）及びアゼチジンヒドロクロリドを出発材料として使用して、実施例２７１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{33}F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６４．２；実測値５６４．３。

【０５８０】

実施例２８６．４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２３９】

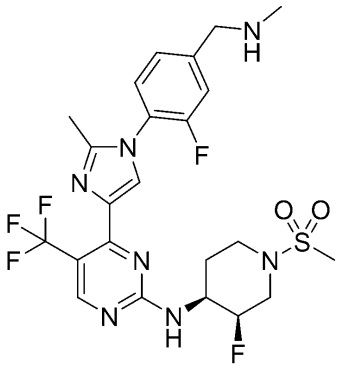


この化合物を、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）の代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３９）を出発材料として使用して、実施例２７９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{29}F_5N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７４．２；実測値５７４．２。

【０５８１】

実施例２８７．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２４０】

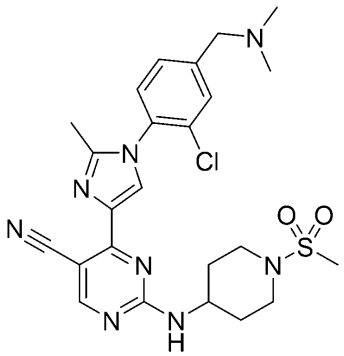


この化合物を、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）及びジメチルアミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３９）及びメタンアミンを出発材料として使用して、実施例２７９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{27}F_5N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６０．２；実測値５６０．１。

【０５８２】

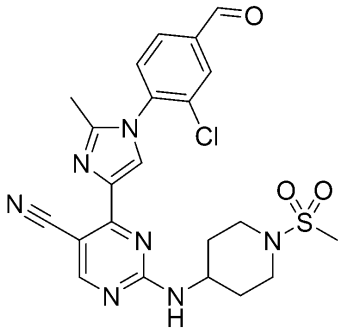
実施例２８８．４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化２４１】



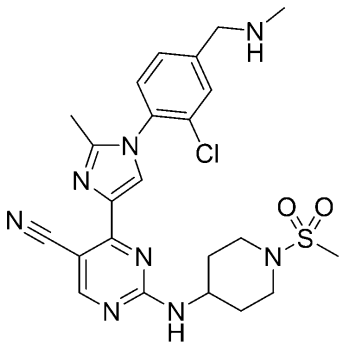
工程１：４－（１－（２－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化２４２】



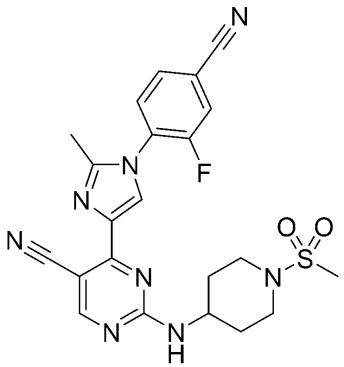
撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（６０．０ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）、３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒド（１３２ｍｇ、０．８３０ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５４０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）、及びＭｅＣＮ（３ｍＬ）の混合物にN_2を散布し、混合物を７０℃で３０分間撹拌した。得られた溶液を濾過した後、濾液をフラッシュカラムクロマトグラフィー（０～１０％のCH_2Cl_2／メタノールの勾配で溶出するＡｇｅｌａ　Ｆｌａｓｈ　Ｃｏｌｕｍｎ　Ｓｉｌｉｃａ－ＣＳ（４０ｇ））によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClN_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５００．１；実測値５００．３。

【０５８３】
工程２：４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
　撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（１－（２－クロロ－４－ホルミルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（２０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ、０．４２ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（０．１０ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）、酢酸（０．１０ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１ｍＬ）、及びＭｅＯＨ（２ｍＬ）の混合物を、７０℃で１時間撹拌した。$NaBH_3CN$（２００ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得られた溶液に室温で添加した。混合物を６０℃で３０分間加熱し、次いで溶液を減圧下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨに溶解し、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{30}ClN_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２９．２；実測値５２９．２。
【０５８４】
実施例２８９．４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
【化２４３】



　この化合物を、ジメチルアミンの代わりにメタンアミンを工程２についての出発材料として使用して、実施例２８８に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{28}ClN_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５１５．２；実測値５１５．１。
【０５８５】
実施例２９０．４－（１－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル

【化２４４】

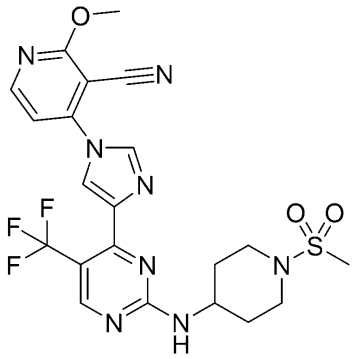


撹拌棒を備えたバイアル中で、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（１０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）、３，４－ジフルオロベンゾニトリル（１９．２ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（９０ｍｇ、０．２７７ｍｍｏｌ）、及びアセトニトリル（３ｍＬ）の混合物にN_2を散布した。混合物を７０℃で１時間撹拌した後、反応混合物を濾過した。次いで、濾液を分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製し、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{22}FN_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８１．２；実測値４８１．１。

【０５８６】

実施例２９１．２－メトキシ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル

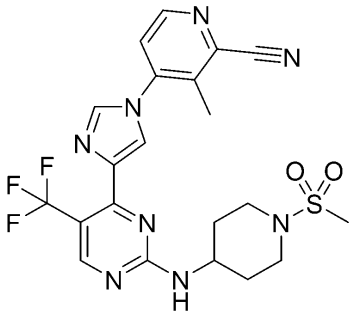
【化２４５】



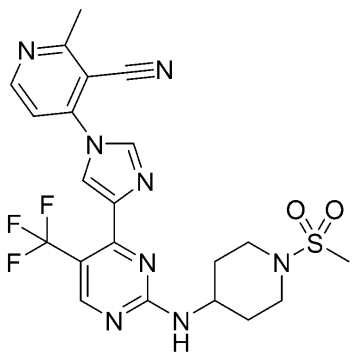
この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４－クロロ－２－メトキシニコチノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２３．１；実測値５２３．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６９（ｓ，０．５Ｈ），８．６３（ｍ，１．５Ｈ），８．５５（ｓ，０．５Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｓ，０．５Ｈ），８．０２（ｍ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，０．５Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，０．５Ｈ），４．１０（ｓ，３Ｈ），４．０１（ｂｒ，１Ｈ），３．５６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｓ，３Ｈ），２．００（ｍ，２Ｈ），１．５９（ｍ，２Ｈ）。

【０５８７】

実施例２９２．３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル
【化２４６】



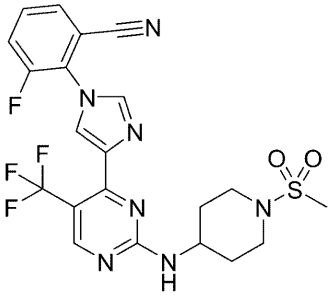
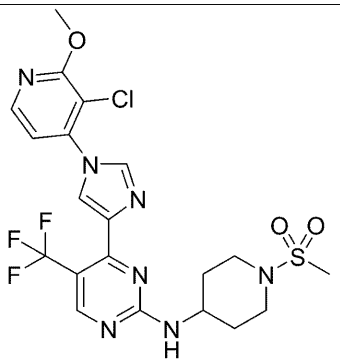
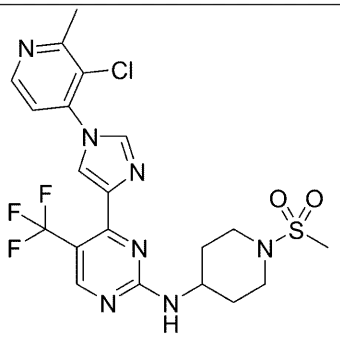
この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４－クロロ－３－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．２；実測値５０７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．７９（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｓ，０．５Ｈ），８．６２（ｓ，０．５Ｈ），８．３１（ｓ，０．５Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，０．５Ｈ），７．９５（ｍ，２Ｈ），４．０１（ｂｒ，１Ｈ），３．５５（ｍ，２Ｈ），２．８９（ｍ，５Ｈ），２．４７（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ）。
【０５８８】
実施例２９３．２－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル
【化２４７】



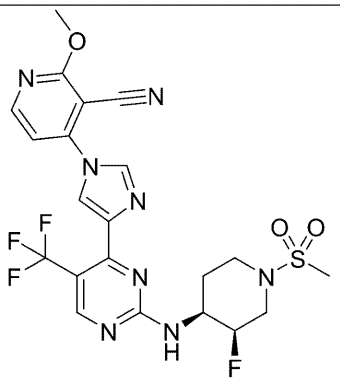
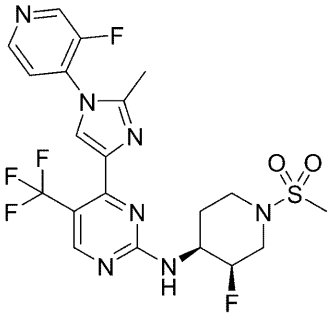
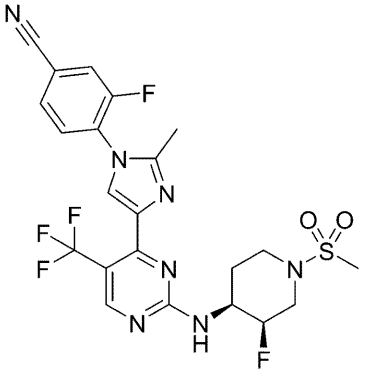
この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４－クロロ－２－メチルニコチノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．２；実測値５０７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６７（ｍ，１Ｈ），８．５３（ｓ，０．５Ｈ），８．４２（ｓ，１Ｈ），８．２９（ｓ，０．５Ｈ），８．０２（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｂｒ，１Ｈ），３．５６（ｍ，２Ｈ），２．８８（ｍ，５Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ），２．０２（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ）。

【表２４－１】

表２４．表２４の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
294	3-フルオロ-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 510.1
295	4-(1-(3-クロロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 532.1
296	4-(1-(3-クロロ-2-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 516.0

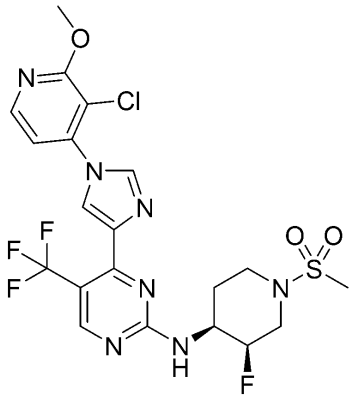
【表２４－２】

297	4-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メトキシニコチノニトリル		LCMS 実測値 541.1
298	N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(1-(3-フルオロピリジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 518.1
299	3-フルオロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 542.3 ^{1}H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 8.66 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.27 (m, 1H), 8.18 (s, 0.5H), 7.99 (m, 3.5H), 4.99 (s, 0.5H), 4.90 (s, 0.5H), 4.21 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.00 (m, 1H), 2.92 (m, 3H), 2.29 (m, 3H), 1.97 (m, 1H), 1.80 (m, 1H)

【０５８９】

実施例３００．４－（１－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２４８】

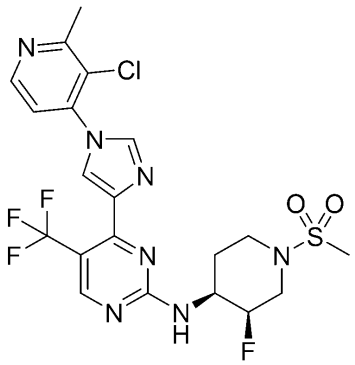


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）、及び３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３，４－ジクロロ－２－メトキシピリジンを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{21}ClF_4N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５０．１；実測値５５０．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６７ （ｄ，Ｊ ＝ １６．３ Ｈｚ，１Ｈ），８．３４ （ｍ，１．５Ｈ），８．２４ （ｄ，Ｊ ＝ ７．４ Ｈｚ，１Ｈ），８．１８ （ｓ，０．５Ｈ），８．６２ （ｓ，０．５Ｈ），８．０７ （ｍ，１Ｈ），７．３８ （ｍ，１Ｈ），４．９５ （ｍ，１Ｈ），４．２１ （ｍ，１Ｈ），４．０４ （ｓ，３Ｈ），３．８５ （ｍ，１Ｈ），３．６７ （ｄ，Ｊ ＝ １２．０ Ｈｚ，１Ｈ），３．２２ （ｍ，１Ｈ），３．０１ （ｔ，Ｊ ＝ １１．４ Ｈｚ，１Ｈ），２．９２ （ｓ，３Ｈ），１．９８ （ｍ，１Ｈ），１．８１ （ｍ，１Ｈ）。

【０５９０】

実施例３０１．４－（１－（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２４９】



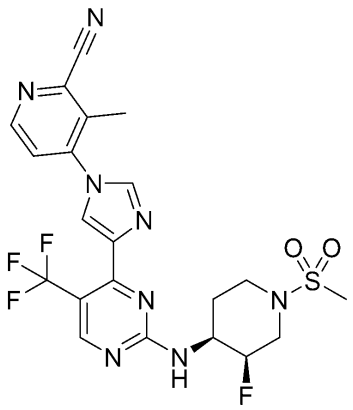
この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミ

ジン－２－アミン（中間体１７）、及び３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３，４－ジクロロ－２－メチルピリジンを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{21}ClF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３４．１；実測値５３４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６４（ｍ，２Ｈ），８．３６（ｓ，０．５Ｈ），８．２２（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，０．５Ｈ），８．０７（ｍ，１Ｈ），７．６３（ｍ，１Ｈ），４．９６（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．７０（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｍ，１Ｈ）。

【０５９１】

実施例３０２．４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－メチルピコリノニトリル

【化２５０】

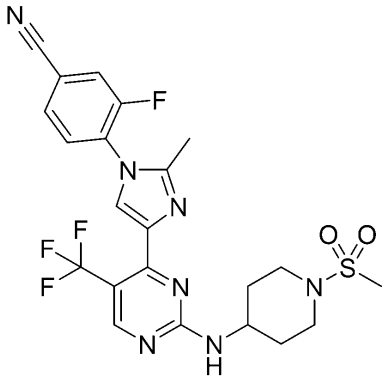


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）、及び３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに４－クロロ－３－メチルピコリノニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}F_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２５．１；実測値５２５．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．８０（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｍ，１Ｈ），８．３６（ｓ，０．５Ｈ），８．２３（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｍ，１Ｈ），８．０３（ｍ，０．５Ｈ），７．９３（ｍ，１Ｈ），４．９９（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８５（ｍ，１Ｈ），３．６８（ｍ，１Ｈ），３．２２（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｍ，１Ｈ）。

【０５９２】

実施例３０３．３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２５１】

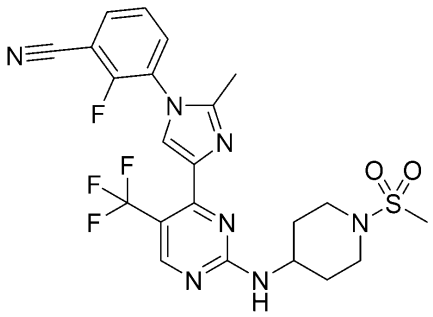


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）、及び３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに３，４－ジフルオロベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{22}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２４．１；実測値５２４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体） δ ８．６６ （ｓ，０．５Ｈ），８．６１ （ｓ，０．５Ｈ），８．２７ （ｍ，１Ｈ），８．１４ （ｓ，０．５Ｈ），７．９６ （ｍ，２．５Ｈ），４．０２ （ｍ，１Ｈ），３．５５ （ｍ，２Ｈ），２．８８ （ｍ，５Ｈ），２．３１ （ｓ，３Ｈ），１．９７ （ｍ，２Ｈ），１．６０ （ｍ，２Ｈ）。

【０５９３】

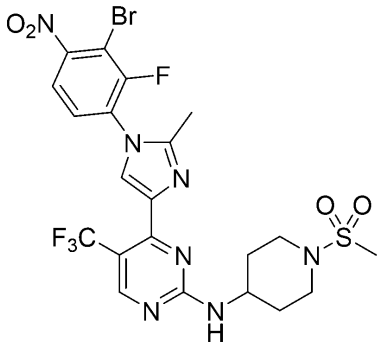
実施例３０４．２－フルオロ－３－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２５２】



工程１：４－（１－（３－ブロモ－２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２５３】

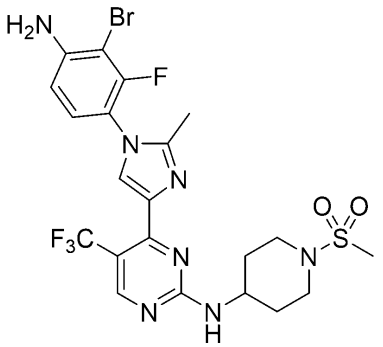


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）、及び３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに２－ブロモ－３，４－ジフルオロ－１－ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{21}BrF_4N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６２２．０；実測値６２２．０。

【０５９４】

工程２：４－（１－（４－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２５４】

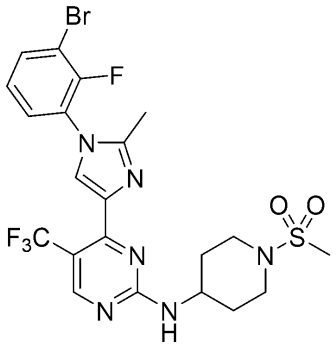


テトラヒドロフラン（４ｍＬ）、水（１ｍＬ）、及びメタノール（２ｍＬ）中の４－（１－（３－ブロモ－２－フルオロ－４－ニトロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１３０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、鉄粉末（５８．３ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ）、塩化アンモニウム（１１２ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）の混合物を、５５℃で３時間撹拌した。室温に冷却すると、反応物に、ジクロロメタン（２０ｍＬ）を添加し、次いで、濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。濾液を濃縮した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{23}BrF_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９２．１；実測値５９２．１。

【０５９５】

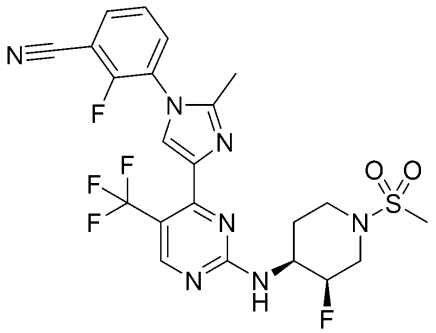
工程３：４－（１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダ

ゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２５５】



ＴＨＦ（３ｍＬ）中の４－（１－（４－アミノ－３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１００ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル亜硝酸塩（３０．１μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）の溶液を、６５℃で４時間撹拌した。室温まで冷却すると、反応物を濃縮した後、フラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール／ジクロロメタン）によって精製して所望の生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}BrF_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７７．１；実測値５７６．９。
【０５９６】
工程４：２－フルオロ－３－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の４－（１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１６３ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（６６．３ｍｇ、０．５６５ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３（４４．８ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）の混合物を、８０℃で３時間撹拌した。室温に冷却した後、得られた混合物をアセトニトリルで希釈し、濾過した。次いで、所望の生成物を含む溶液を、分取ＬＣＭＳ（６０ｍＬ／分の流速で０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製し、生成物を得た。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{22}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２４．１；実測値５２４．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６３（ｍ，１Ｈ），８．１２（ｍ，２．５Ｈ），７．９４（ｍ，１．５Ｈ），７．６３（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｍ，１Ｈ），３．５４（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｍ，５Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ）。
【０５９７】
実施例３０５．２－フルオロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２５６】

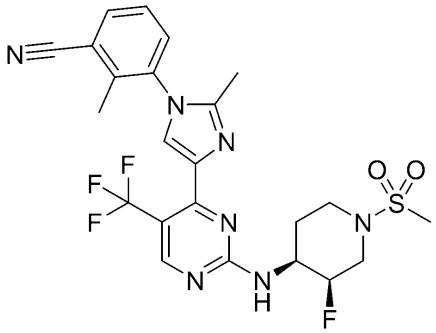


この化合物を、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３９）を出発材料として使用して、実施例３０４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{21}F_5N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４２．１；実測値５４２．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，４：６回転異性体）δ ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．３０－７．９０（ｍ，４Ｈ），７．６５（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｄ，Ｊ＝４８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｍ，１Ｈ）。

【０５９８】

実施例３０６．３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル

【化２５７】



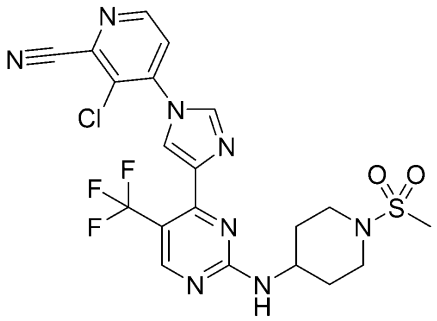
この化合物を、Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３９）を出発材料として使用して、実施例４２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{24}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３８．２；実測値５３８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．１３（ｓ，０．５Ｈ），８．０３（ｍ，２Ｈ），７．８５（ｍ

，１．５Ｈ），７．６４（ｍ，１Ｈ），４．９５（ｍ，１Ｈ），４．２２（ｍ，１Ｈ），３．８２（ｍ，１Ｈ），３．６５（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），３．００（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ），２．２０（ｍ，６Ｈ），１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｍ，１Ｈ）。

【０５９９】

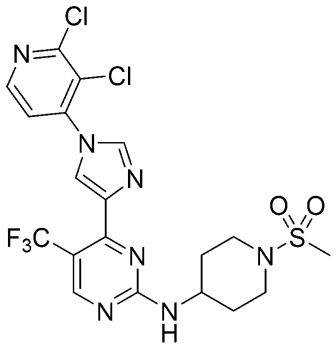
実施例３０７．３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

【化２５８】



工程１：４－（１－（２，３－ジクロロピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２５９】



この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンゾニトリルの代わりに２，３，４－トリクロロピリジンを出発材料として使用して、実施例１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{19}Cl_2F_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５３６．１；実測値５３６．０。

【０６００】

工程２：３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

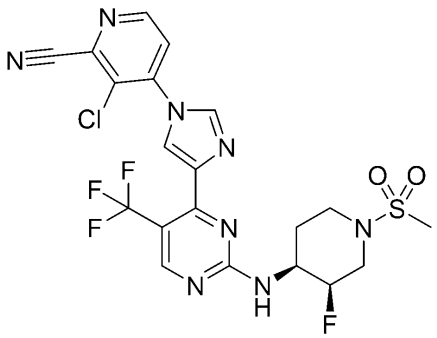
この化合物を、４－（１－（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１－（２，３－ジクロロピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを出発材料として使用して、実施例３０４の工程４に記載の手順に従って調製した。

ＬＣＭＳの$C_{20}H_{19}ClF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２７．１；実測値５２７．０。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．９０（ｍ，１Ｈ），８．６９（ｓ，０．５Ｈ），８．６３（ｓ，０．５Ｈ），８．３６（ｓ，０．５Ｈ），８．２８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｍ，１．５Ｈ），８．１３（ｍ，１Ｈ），８．００（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｂｒ，１Ｈ），３．５６（ｂｒ，２Ｈ），２．８９（ｍ，５Ｈ），１．９８（ｂｒ，２Ｈ），１．６１（ｂｒ，２Ｈ）。

【０６０１】

実施例３０８．３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル

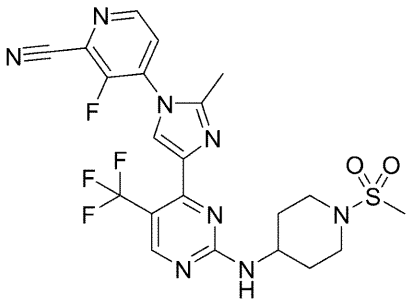
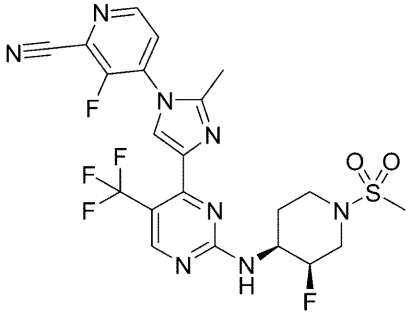
【化２６０】



この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体１７）を出発材料として使用して、実施例３０７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{18}ClF_4N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４５．１；実測値５４５．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．９１（ｍ，１Ｈ），８．６９（ｍ，１Ｈ），８．４１（ｓ，０．５Ｈ），８．２９（ｓ，１Ｈ），８．２４（ｓ，０．５Ｈ），８．１６（ｍ，２Ｈ），８．０８（ｍ，１Ｈ），４．９８（ｍ，１Ｈ），４．２１（ｍ，１Ｈ），３．８６（ｍ，１Ｈ），３．６７（ｍ，１Ｈ），３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０２（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ），１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｍ，１Ｈ）。

【表２５】

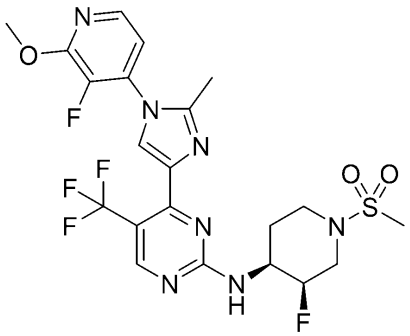
表２５．表２５の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例３０７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
309	3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 525.1
310	3-フルオロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ピコリノニトリル		LCMS 実測値 543.0

【０６０２】

実施例３１１．Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２６１】

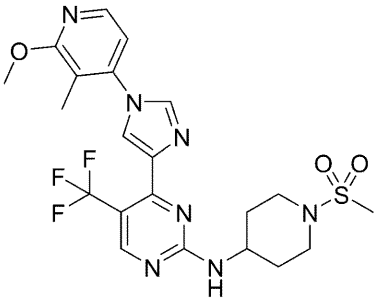
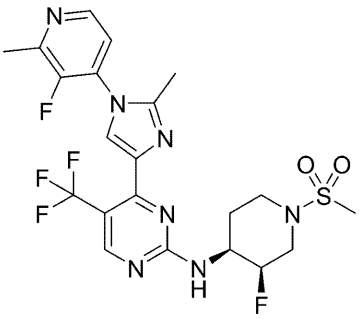


この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３９）、及び６－クロロ－３－フルオロピコリノニトリルの代わりに２，３，４－トリフルオロピリジンを出発材料として使用して、実施

例３９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{23}F_5N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４８．２；実測値５４８．１。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６６（ｍ，１Ｈ），８．１８（ｍ，２Ｈ），８．０６（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｍ，１Ｈ），４．９９（ｓ，０．５Ｈ），４．９１（ｓ，０．５Ｈ），４．２１（ｍ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．８３（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），３．０１（ｍ，１Ｈ），２．９２（ｓ，３Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８０（ｍ，１Ｈ）。

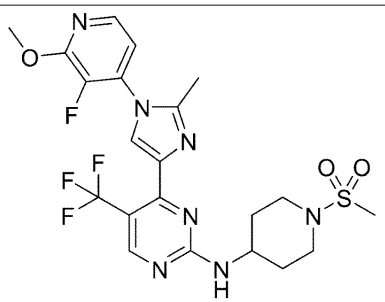
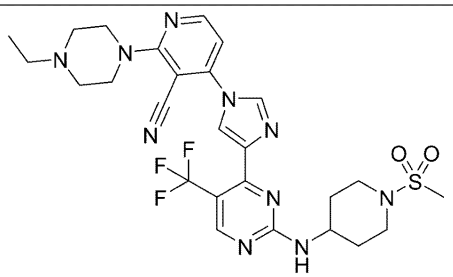
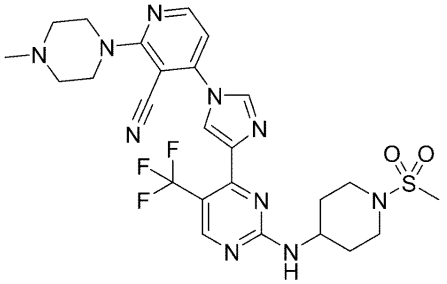
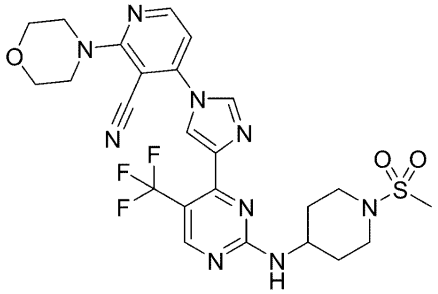
【表２６】

表２６．表２６の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４２に記載される合成プロトコルに従って調製した。

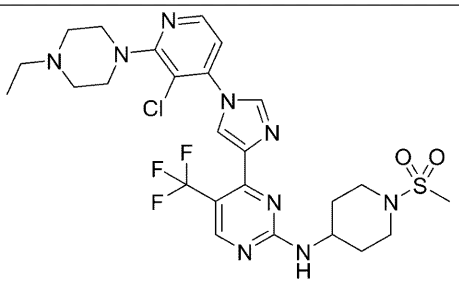
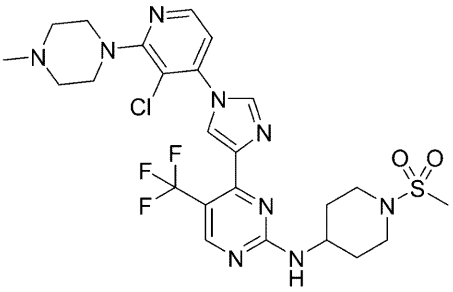
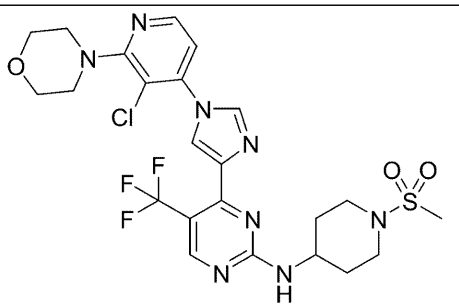
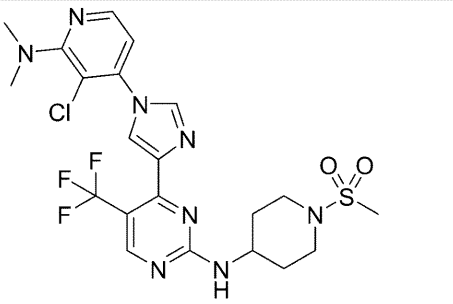
実施例	名称	構造	分析データ
312	4-(1-(2-メトキシ-3-メチルピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 512.0
313	N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(1-(3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 532.1

【表２７－１】

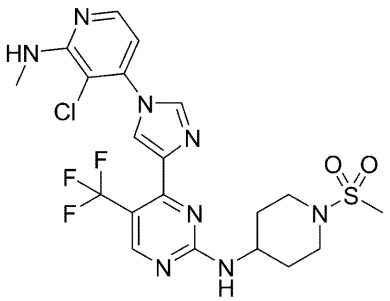
表２７．表２７の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例３９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
314	4-(1-(3-フルオロ-2-メトキシピリジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 530.2
315	2-(4-エチルピペラジン-1-イル)-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ニコチノニトリル		LCMS 実測値 605.3
316	2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ニコチノニトリル		LCMS 実測値 591.2
317	4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-モルホリノニコチノニトリル		LCMS 実測値 578.2

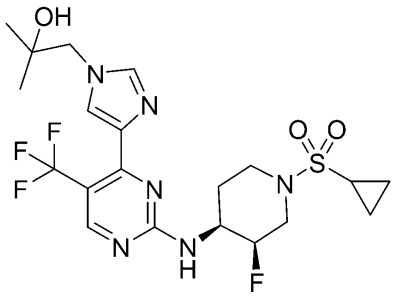
【表２７－２】

318	4-(1-(3-クロロ-2-(4-エチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 614.1
319	4-(1-(3-クロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 600.2
320	4-(1-(3-クロロ-2-モルホリノピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 587.2
321	4-(1-(3-クロロ-2-(ジメチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 545.1

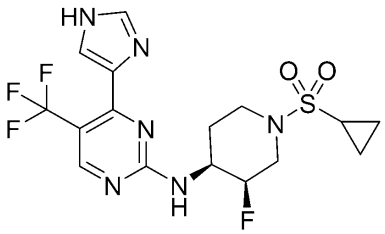
【表２７－３】

322	4-(1-(3-クロロ-2-(メチルアミノ)ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 531.1

【０６０３】
実施例３２３．１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール
【化２６２】



工程１：Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
【化２６３】



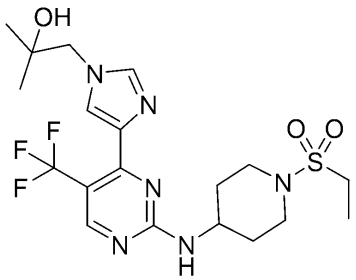
この化合物を、メタンスルホニルクロリドの代わりにシクロプロパンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体１７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{16}H_{19}F_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４３５．１；実測値４３５．１。
【０６０４】
工程２：１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール
この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代

わりにＮ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、及び１，１－ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりに２，２－ジメチルオキシランを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{27}F_4N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５０７．２；実測値５０７．２。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６９（ｍ，１Ｈ），８．３４（ｂｒ，０．５Ｈ），８．１９（ｂｒ，０．５Ｈ），８．０４（ｍ，１．５Ｈ），７．９２（ｓ，０．５Ｈ），４．９７（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｓ，１Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），３．９１（ｂｒ，１Ｈ），３．７１（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｍ，１Ｈ），３．０７（ｍ，１Ｈ），２．６２（ｍ，１Ｈ），２．００（ｍ，１Ｈ），１．８１（ｂｒ，１Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｓ，３Ｈ），１．００（ｍ，４Ｈ）。

【０６０５】

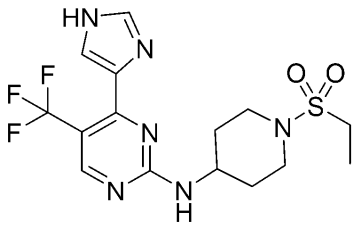
実施例３２４．１－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール

【化２６４】



工程１：Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２６５】



この化合物を、メタンスルホニルクロリドの代わりにエタンスルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{15}H_{20}F_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４０５．１；実測値４０５．１。

【０６０６】

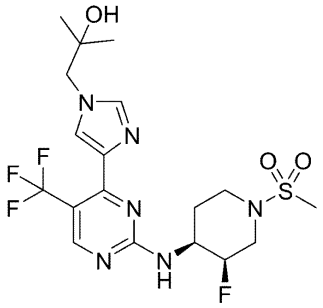
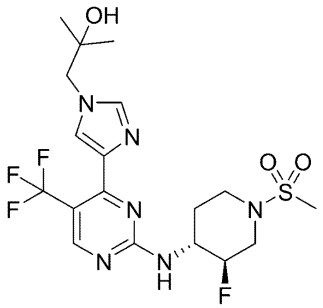
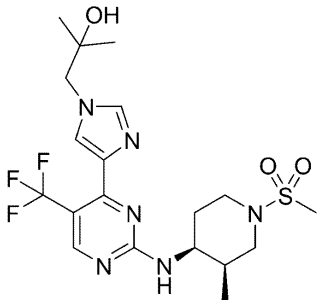
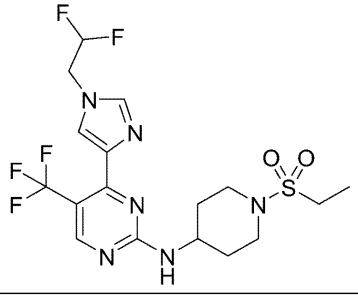
工程２：１－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール

この化合物を、４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりにＮ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、及び１，１－

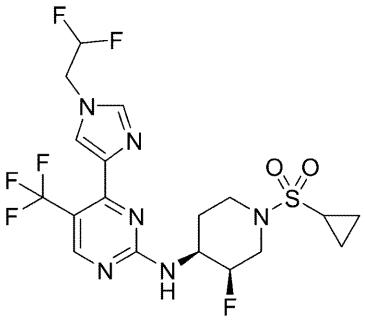
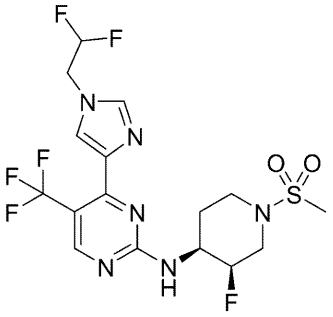
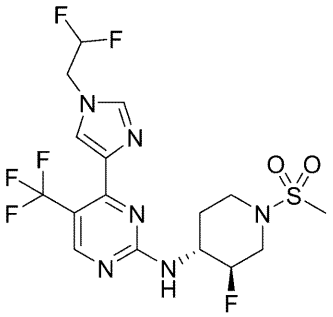
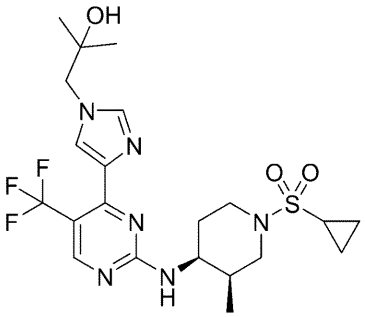
ジフルオロ－２－ヨードエタンの代わりに２，２－ジメチルオキシランを出発材料として使用して、実施例２１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{19}H_{28}F_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７７．２；実測値４７７．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＴＦＡ塩，５００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6，１：１回転異性体）δ ８．６５（ｂｒ，２Ｈ），８．１８（ｂｒ，０．５Ｈ），８．０１（ｍ，１Ｈ），７．８８（ｓ，０．５Ｈ），４．１１（ｍ，３Ｈ），３．６２（ｄ，Ｊ＝１２．２ Ｈｚ，２Ｈ），３．０７（ｍ ２Ｈ），２．９８（ｄ，Ｊ＝６．７ Ｈｚ，２Ｈ），１．９４（ｍ，２Ｈ），１．５８（ｍ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．３ Ｈｚ，３Ｈ），１．１２（ｓ，３Ｈ），１．０９（ｓ，３Ｈ）。

【表２８－１】

表２８．表２８の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例２１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

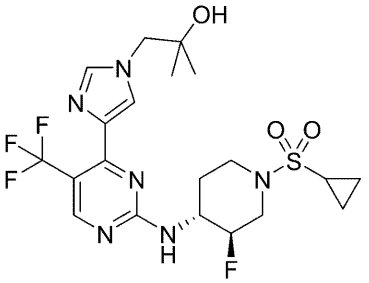
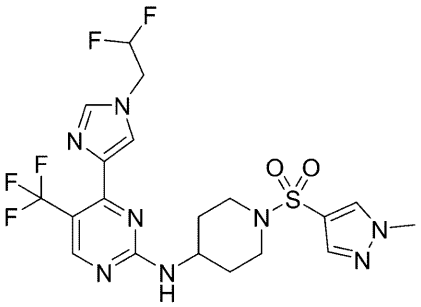
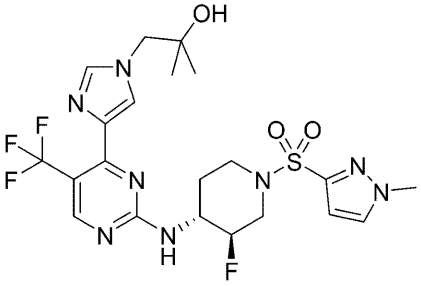
実施例	名称	構造	分析データ
325	1-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		LCMS 実測値 481.2
326	1-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		LCMS 実測値 481.2
327	2-メチル-1-(4-(2-(((3R,4S)-3-メチル-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール		LCMS 実測値 477.2
328	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(エチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 469.0

【表２８－２】

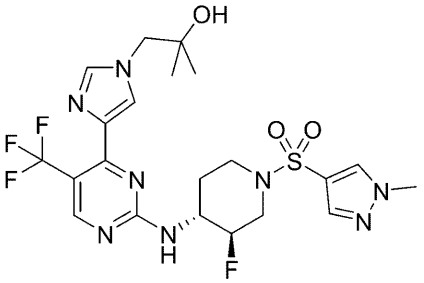
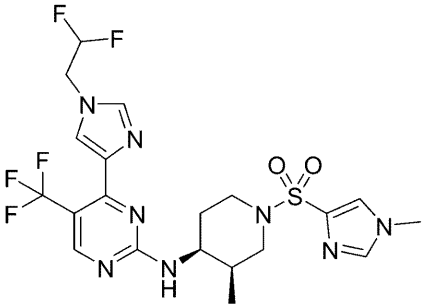
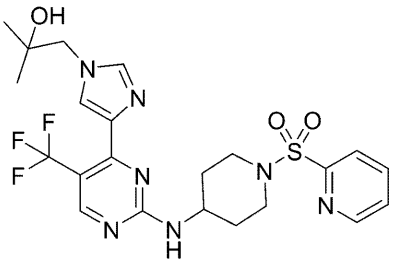
329	N-((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)-4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 499.0
330	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 473.0
331	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 473.0
332	1-(4-(2-(((3R,4S)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		LCMS 実測値 503.1

【表２９－１】

表２９．表２９の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例８７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
333	1-(4-(2-(((3R,4R)-1-(シクロプロピルスルホニル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		LCMS 実測値 507.2
334	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 521.1
335	1-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		LCMS 実測値 547.2

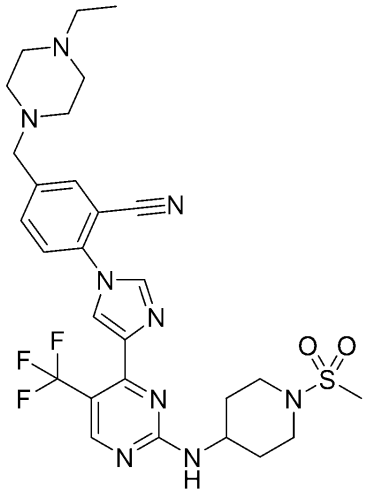
【表２９－２】

336	1-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-メチルプロパン-2-オール		LCMS 実測値 547.1
337	4-(1-(2,2-ジフルオロエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-メチル-1-((1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)スルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 535.1
338	2-メチル-1-(4-(2-((1-(ピリジン-2-イルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)プロパン-2-オール		LCMS 実測値 526.1

【０６０７】

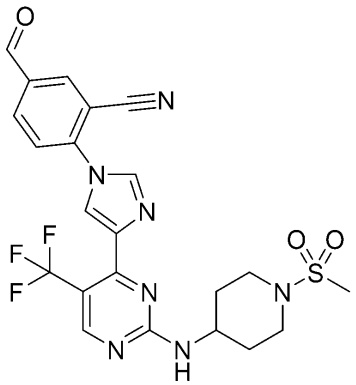
実施例３３９．５－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２６６】



工程１：５－ホルミル－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２６７】



この化合物を、４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに２－フルオロ－５－ホルミルベンゾニトリルを出発材料として使用して、実施例２５０の工程１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{21}F_3N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５２０．１；実測値５２０．１。

【０６０８】

工程２：５－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

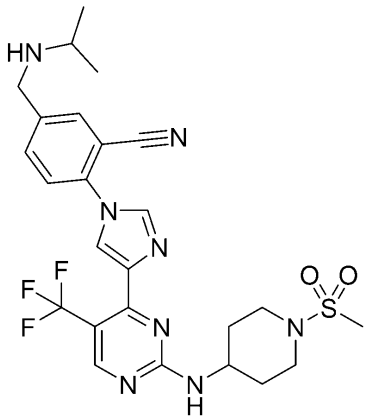
この化合物を、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒドの代わりに５－ホルミル－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、及びジメチルアミンの代わりに１－エチルピペラジを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{28}H_{35}F_3N_9O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１８．３；実測値６１８．３。^{1}Ｈ ＮＭＲ （ＴＦＡ塩，５００

ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１：１回転異性体）δ８．６９（ｓ，０．５Ｈ），８．６３（ｓ，０．５Ｈ），８．４１（ｓ，０．５Ｈ），８．２８（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，０．５Ｈ），８．０６（ｓ，１Ｈ），７．９８（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｂｒ，１．５Ｈ），７．８１（ｍ，０．５Ｈ），４．０２（ｂｒ，１Ｈ），３．７４（ｓ，２Ｈ），３．５６（ｂｒ，２Ｈ），３．４８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），３．１５（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），２．９６（ｍ，６Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｍ，２Ｈ），２．０１（ｍ，２Ｈ），１．６０（ｍ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）。

【０６０９】

実施例３４０．５－（（イソプロピルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

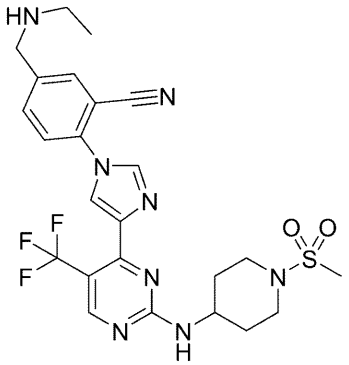
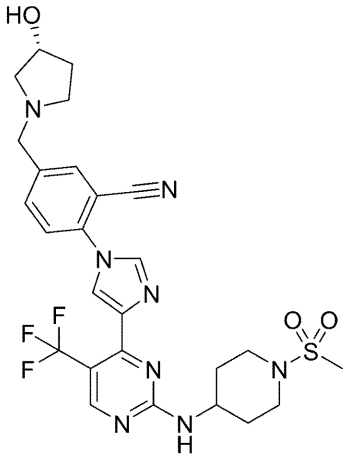
【化２６８】



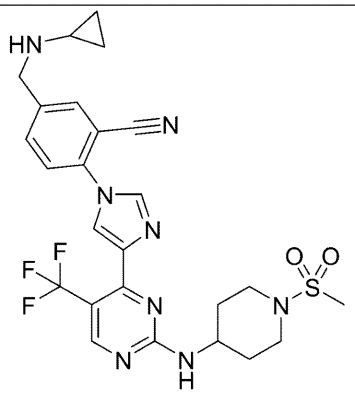
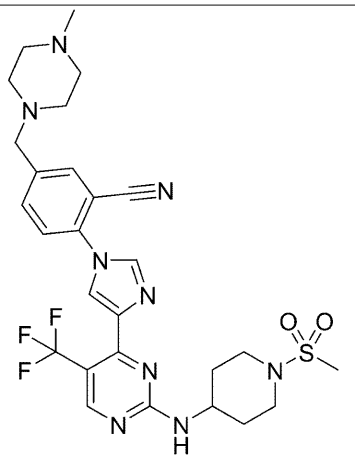
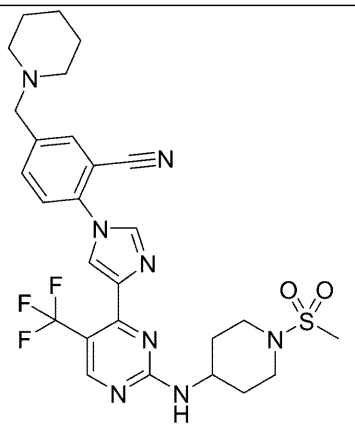
この化合物を、１－エチルピペラジンの代わりにプロパン－２－アミンを出発材料として使用して、実施例３３９に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{25}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_2$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６３．２；実測値５６３．１。^{1}ＨＮＭＲ（ＴＦＡ塩，６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$，１：１回転異性体）δ８．８３（ｓ，１Ｈ），８．６９（ｓ，０．５Ｈ），８．６４（ｓ，０．５Ｈ），８．４５（ｓ，０．５Ｈ），８．３４（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｓ，１Ｈ），８．２１（ｓ，０．５Ｈ），７．９８（ｍ，３Ｈ），４．３３（ｓ，２Ｈ），４．０２（ｂｒ，１Ｈ），３．５６（ｂｒ，２Ｈ），３．３７（ｍ，１Ｈ），２．９０（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），１．９９（ｍ，２Ｈ），１．６１（ｍ，２Ｈ），１．３１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，６Ｈ）。

【表３０－１】

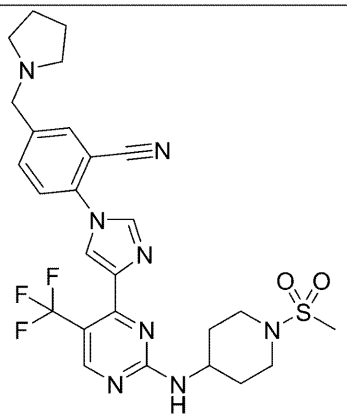
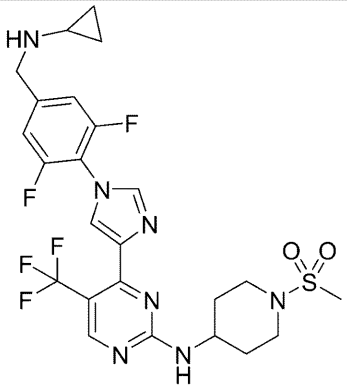
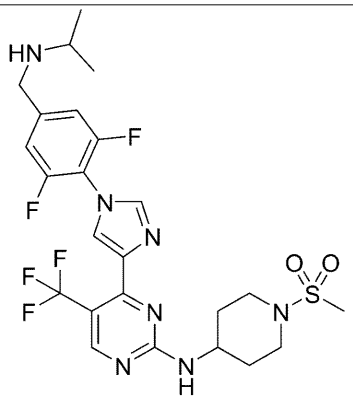
表３０．表３０の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１７５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
341	5-((エチルアミノ)メチル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 549.0 ^{1}H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 8.90 (br, 1H), 8.69 (s, 0.5H), 8.63 (s, 0.5H), 8.45 (s, 0.5H), 8.33 (s, 1H), 8.22 (br, 1.5H), 7.96 (m, 3H), 4.31 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.00 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
342	(R)-5-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 591.1

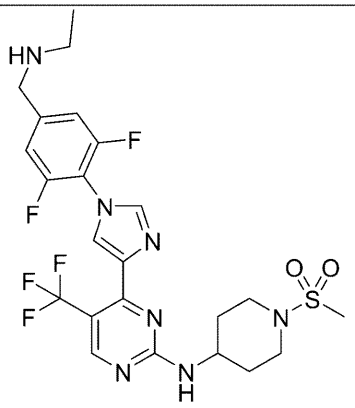
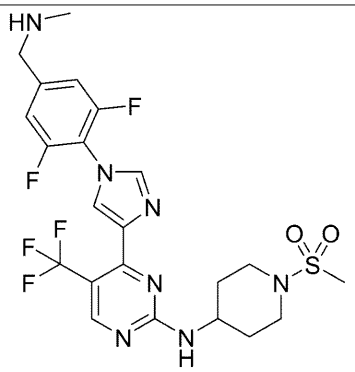
【表３０－２】

343	5-((シクロプロピルアミノ)メチル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 561.1
344	5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 604.1
345	2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(ピペリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 589.1

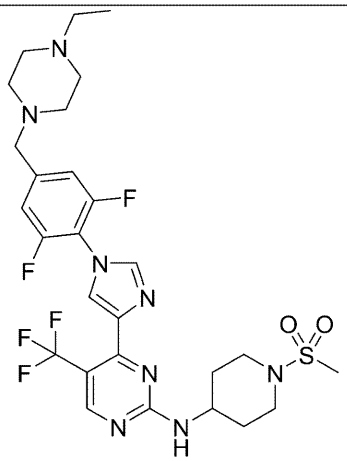
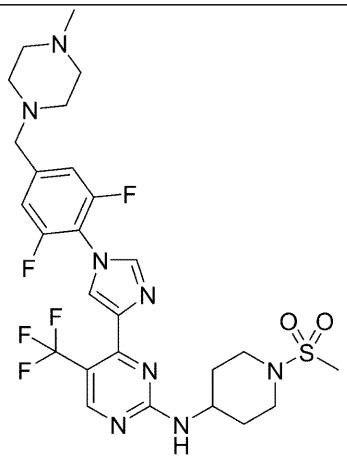
【表３０－３】

346	2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 575.0
347	4-(1-(4-((シクロプロピルアミノ)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.0
348	4-(1-(2,6-ジフルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 574.0

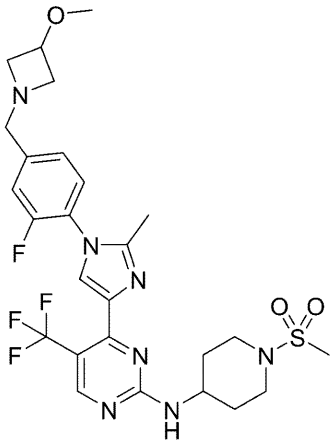
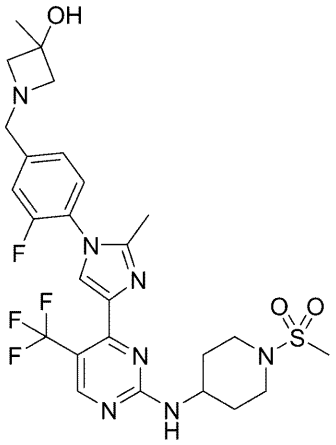
【表３０－４】

349	4-(1-(4-((エチルアミノ)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 560.0 ^{1}H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 8.98 (br, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 8.22 (s, 0.5H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 0.5H), 7.98 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.01 (m, 2H), 2.90 (m, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.60 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)
350	4-(1-(2,6-ジフルオロ-4-((メチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 546.0

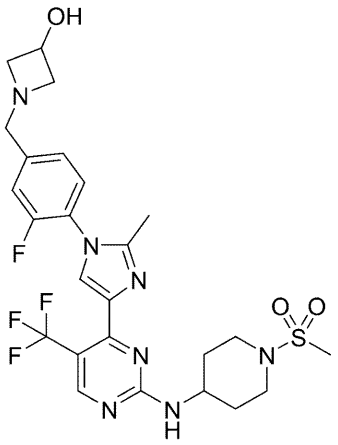
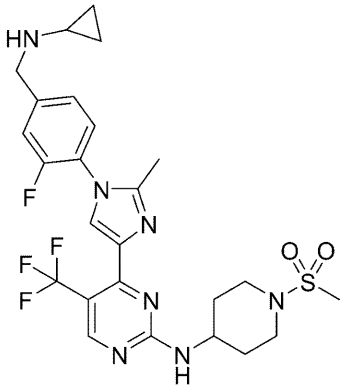
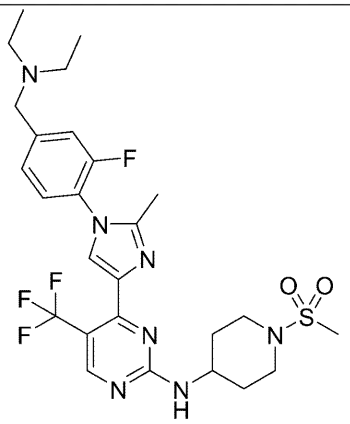
【表３０－５】

351	4-(1-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 629.1 ^{1}H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 9.29 (br, 1H), 8.68 (s, 0.5H), 8.62 (s, 0.5H), 8.21 (s, 0.5H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (s, 0.5H), 7.96 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 4.03 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.54 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.98 (m, 2H), 2.90 (m, 5H), 2.42 (t, J = 12.1 Hz, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3H)
352	4-(1-(2,6-ジフルオロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 615.0

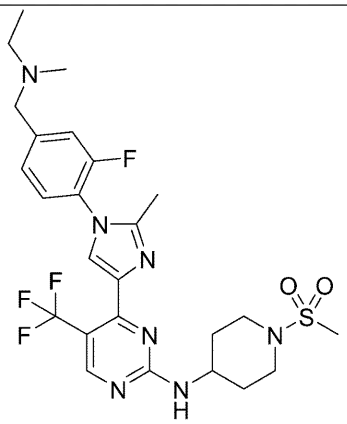
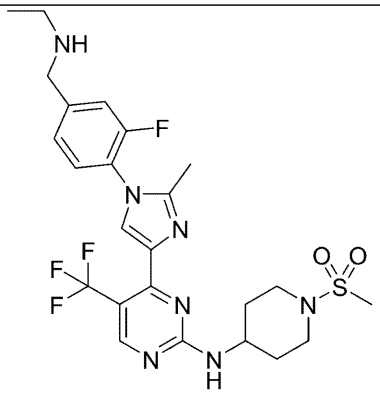
【表３０－６】

353	4-(1-(2-フルオロ-4-((3-メトキシアゼチジン-1-イル)メチル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 598.0
354	1-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルアゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 598.0

【表３０－７】

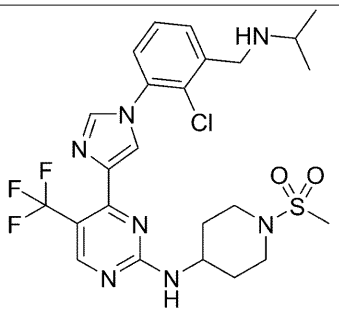
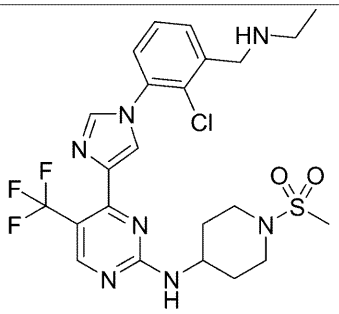
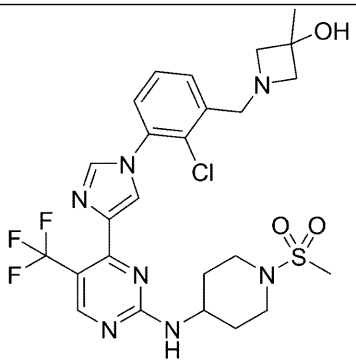
355	1-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 584.0
356	4-(1-(4-((シクロプロピルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 568.0
357	4-(1-(4-((ジエチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.1

【表３０－８】

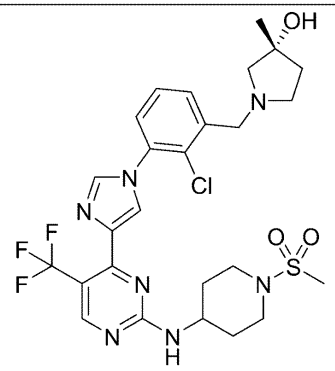
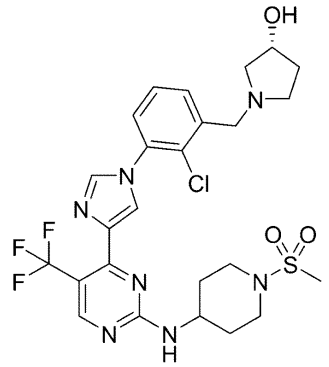
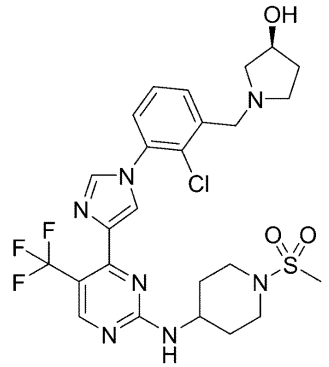
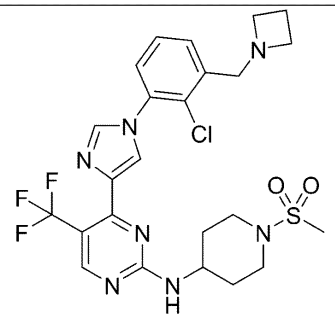
358	4-(1-(4-((エチル(メチル)アミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 570.0
359	4-(1-(4-((エチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 556.0 ^{1}H NMR (TFA 塩, 600 MHz, DMSO-d_6, 1:1 回転異性体) δ 8.90 (br, 1H), 8.65 (s, 0.5H), 8.59 (s, 0.5H), 8.02 (s, 0.5H), 7.91 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.80 (m, 1.5H), 7.70 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 7.54 (br, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (m, 1H), 3.54 (m, 2H), 3.04 (m, 2H), 2.88 (m, 5H), 2.26 (s, 3H), 1.96 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.24 (t, J = 7.2 Hz, 3H)

【表３１－１】

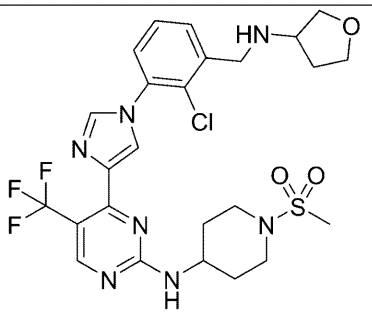
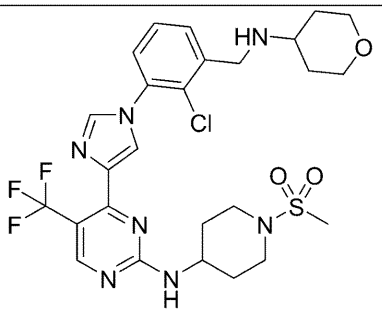
表３１．表３１の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例７７に記載される合成プロトコルに従って、調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
360	4-(1-(2-クロロ-3-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.3
361	4-(1-(2-クロロ-3-((エチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 558.3
362	1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルアゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 600.3

【表３１－２】

363	(R)-1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 614.2
364	(R)-1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 600.2
365	(S)-1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 600.2
366	4-(1-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 570.3

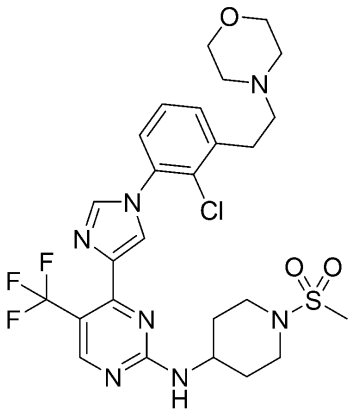
【表３１－３】

367	4-(1-(2-クロロ-3-(((テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 600.3
368	4-(1-(2-クロロ-3-(((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 614.4

【０６１０】

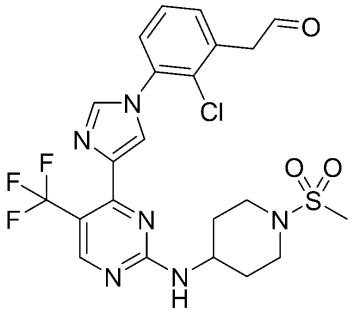
実施例３６９．４－（１－（２－クロロ－３－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２６９】



工程１：２－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアルデヒド

【化２７０】



この化合物を、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロランの代わりに２－アリル－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランを工程１についての出発材料として使用して、中間体３５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．１；実測値５４３．１。

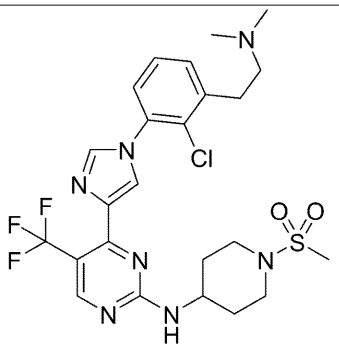
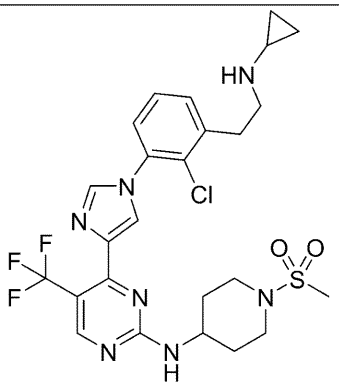
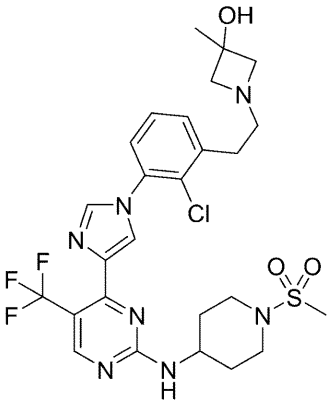
【０６１１】

工程２：４－（１－（２－クロロ－３－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

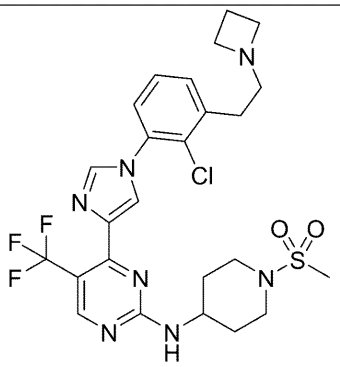
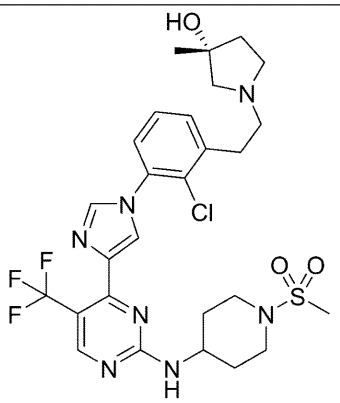
この化合物を、２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド及びジメチルアミンの代わりに２－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアルデヒド及びモルホリンを出発材料として使用して、実施例７７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{32}ClF_3N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１４．２；実測値６１４．２。

【表３２－１】

表３２．表３２の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例３６９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
370	4-(1-(2-クロロ-3-(2-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.2
371	4-(1-(2-クロロ-3-(2-(シクロプロピルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.2
372	1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェネチル)-3-メチルアゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 614.3

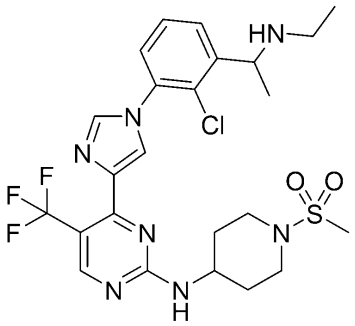
【表３２－２】

373	4-(1-(3-(2-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.3
374	(R)-1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェネチル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 628.3

【０６１２】

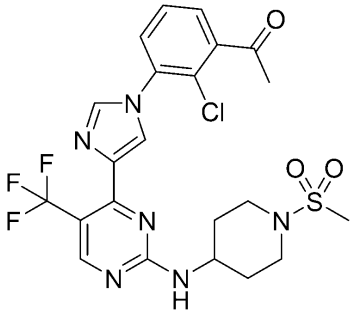
実施例３７５．４－（１－（２－クロロ－３－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７１】



工程１：１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オン

【化２７２】



この化合物を、４，４，５，５－テトラメチル－２－ビニル－１，３，２－ジオキサボロランの代わりに４，４，５，５－テトラメチル－２－（プロパ－１－エン－２－イル）－１，３，２－ジオキサボロランを工程１についての出発材料として使用して、中間体３５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{22}H_{23}ClF_3N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４３．１；実測値５４３．０。

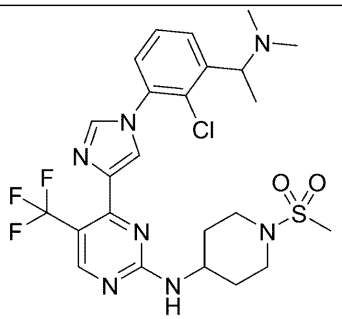
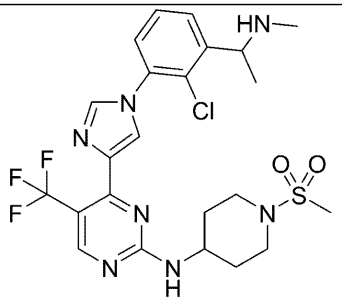
【０６１３】

工程２：４－（１－（２－クロロ－３－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

この化合物を、３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアルデヒド及びジメチルアミンの代わりに１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オン及びエタンアミンを出発材料として使用して、実施例１７５に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{30}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７２．２；実測値５７２．３。

【表３３】

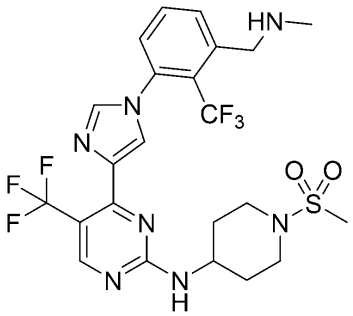
表３３．表３３の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例３７５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
376	4-(1-(2-クロロ-3-(1-(ジメチルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.3
377	4-(1-(2-クロロ-3-(1-(メチルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 558.2

【０６１４】

実施例３７８．４－（１－（３－（（メチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

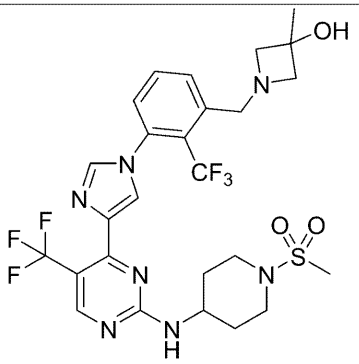
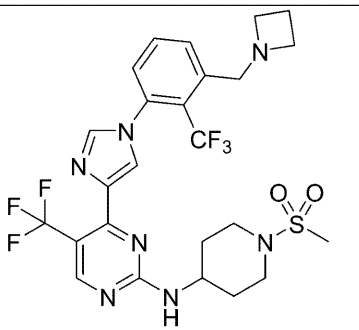
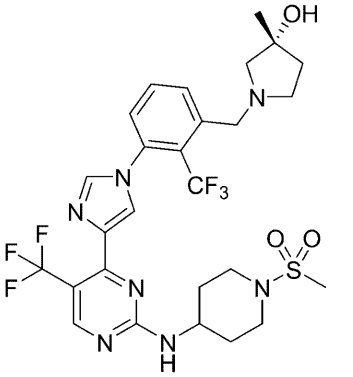
【化２７３】



この化合物を、３－クロロ－４－フルオロベンズアルデヒドの代わりに３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドを工程１についての出発材料として使用して、実施例３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{23}H_{26}F_6N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７８．２；実測値５７８．４。

【表３４】

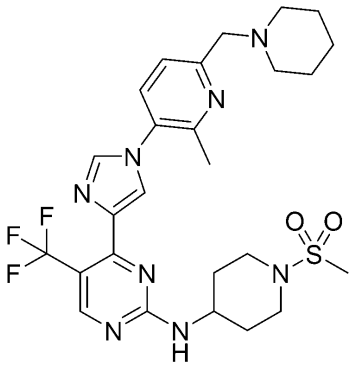
表３４．表３４の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例３７８に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
379	3-メチル-1-(3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)アゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 634.4
380	4-(1-(3-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 604.4
381	(R)-3-メチル-1-(3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 648.4

【０６１５】

実施例３８２．４－（１－（２－メチル－６－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７４】

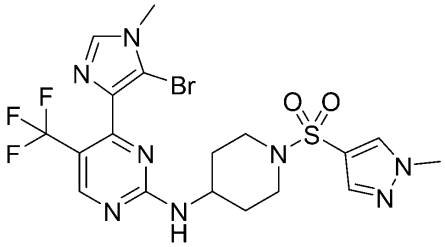


この化合物を、工程１について４－フルオロ－３－（トリフルオロメチル）ベンズアルデヒドの代わりに５－フルオロ－６－メチルピコリンアルデヒドを、工程２の出発材料としてジメチルアミンの代わりにピペリジンを使用して、実施例２５０に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{34}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７９．３；実測値５７９．４。

【０６１６】

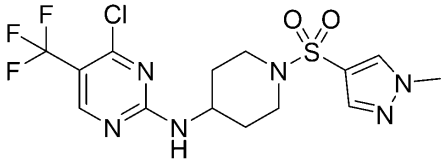
実施例３８３．４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７５】



工程１：４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７６】

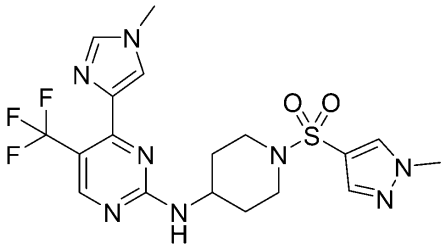


この化合物を、１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－スルホニルクロリドの代わりに１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－スルホニルクロリドを出発材料として使用して、中間体４に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{14}H_{17}ClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４２５．１；実測値４２５．２。

【０６１７】

工程２：４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７７】



この化合物を、４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－クロロ－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを出発材料として使用して、実施例１０に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{22}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４７１．２；実測値４７１．２。

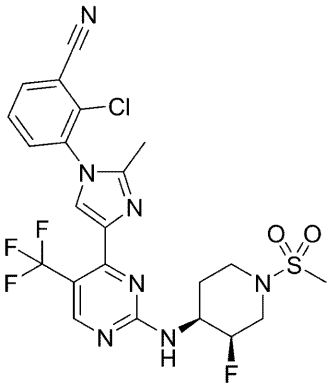
【０６１８】

工程３：４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

この化合物を、４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを出発材料として使用して、実施例１３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{18}H_{21}BrF_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４９．１；実測値５４９．１。

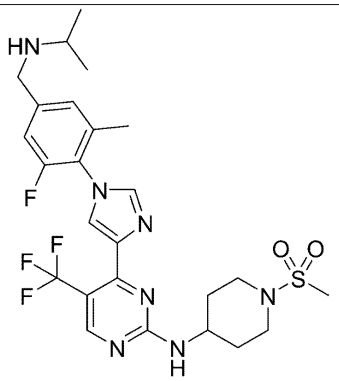
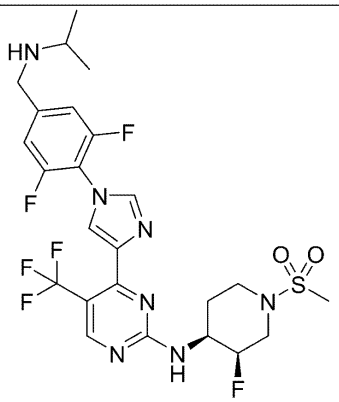
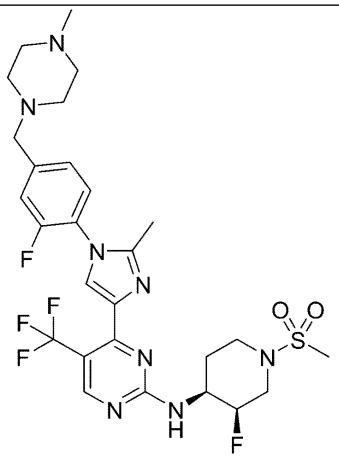
【表３５】

表３５．表３５の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

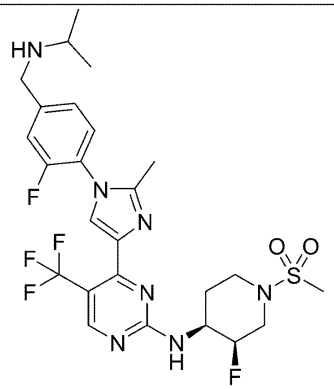
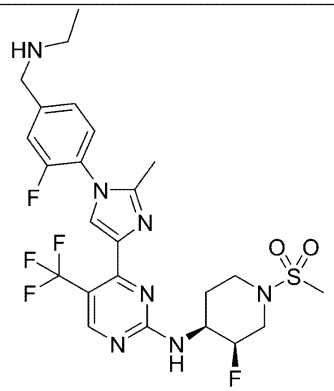
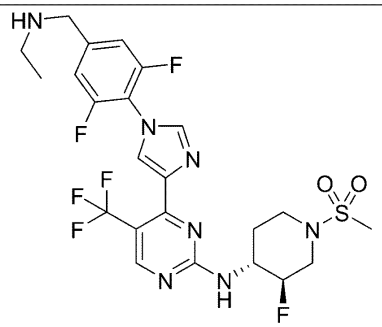
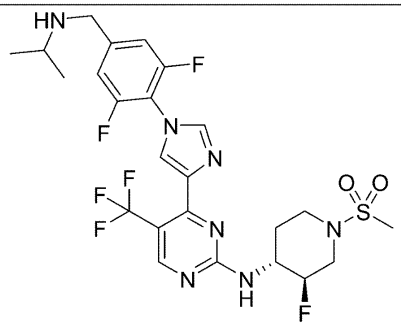
実施例	名称	構造	分析データ
384	2-クロロ-3-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 558.1

【表３６－１】

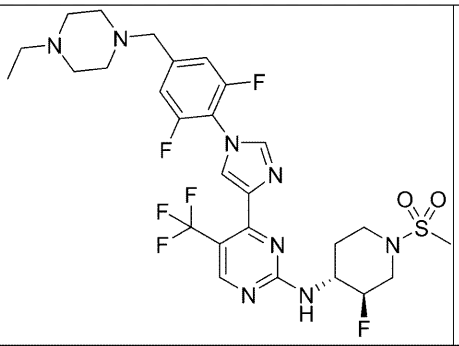
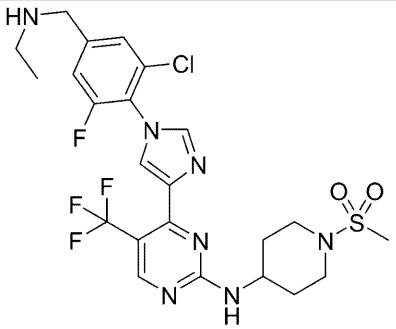
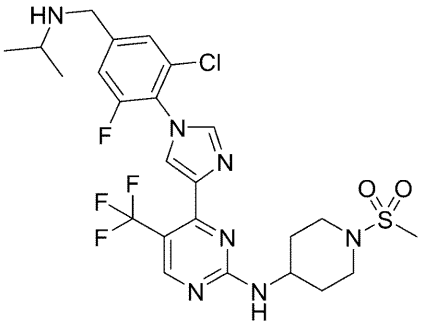
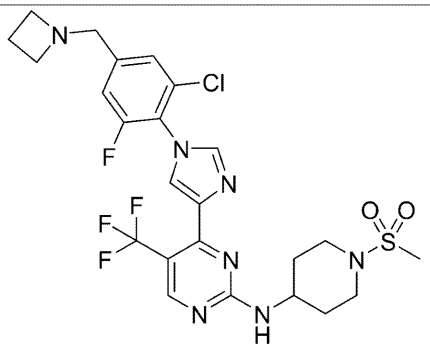
表３６．表３６の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１７５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
385	4-(1-(2-フルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)-6-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 570.2
386	4-(1-(2,6-ジフルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 592.1
387	N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(1-(2-フルオロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 629.2

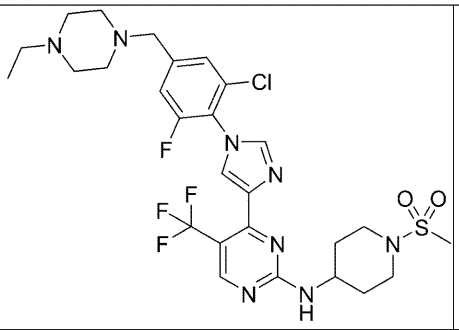
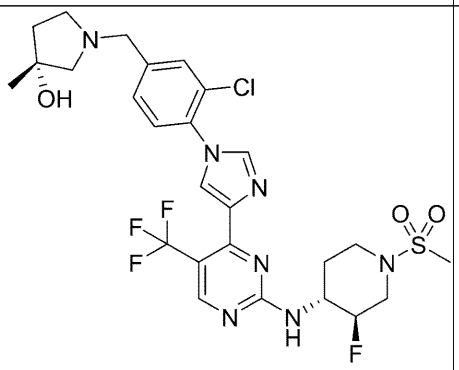
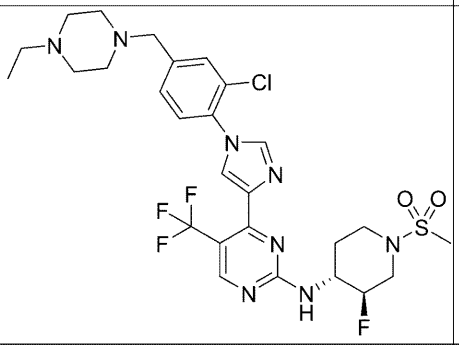
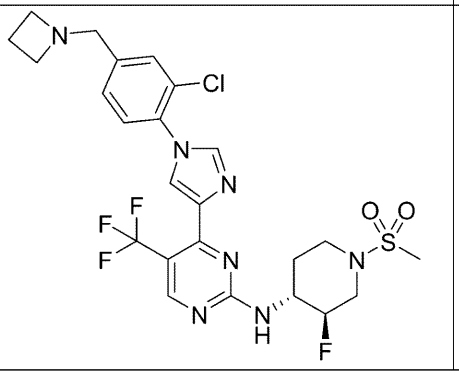
【表３６－２】

388	N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(1-(2-フルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 588.1
389	4-(1-(4-((エチルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 574.2
390	4-(1-(4-((エチルアミノ)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 578.2
391	4-(1-(2,6-ジフルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 592.2

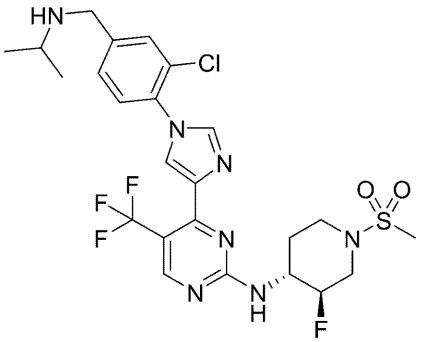
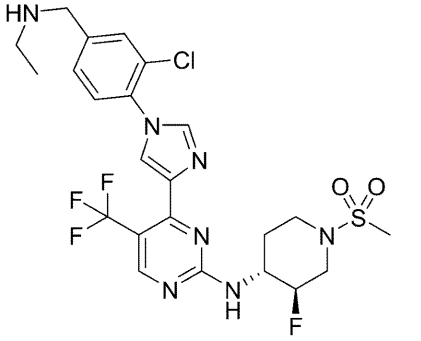
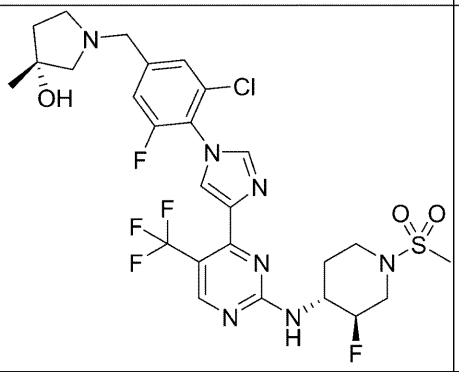
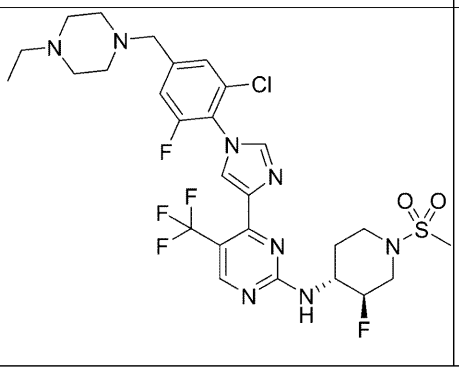
【表３６－３】

392	4-(1-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 647.3
393	4-(1-(2-クロロ-4-((エチルアミノ)メチル)-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 576.2
394	4-(1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 590.2
395	4-(1-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 588.1

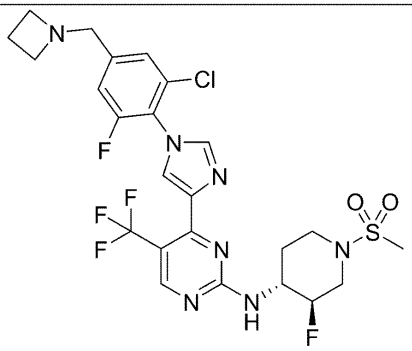
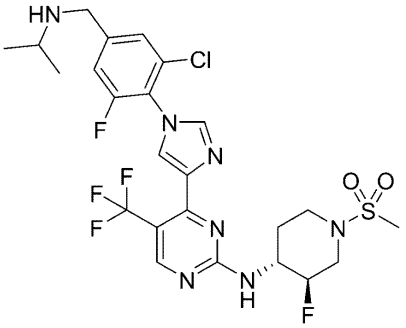
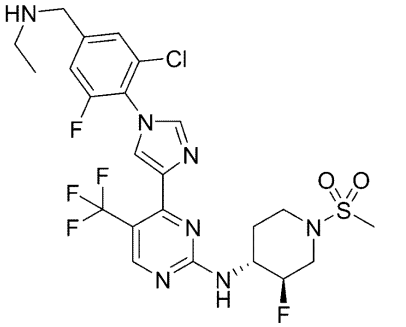
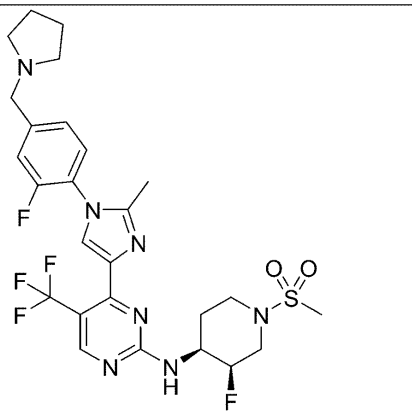
【表３６－４】

396	4-(1-(2-クロロ-4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 645.2
397	(R)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 632.2
398	4-(1-(2-クロロ-4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 645.3
399	4-(1-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 588.1

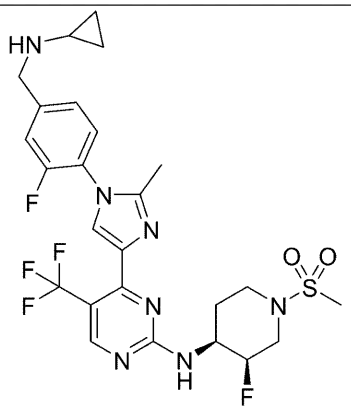
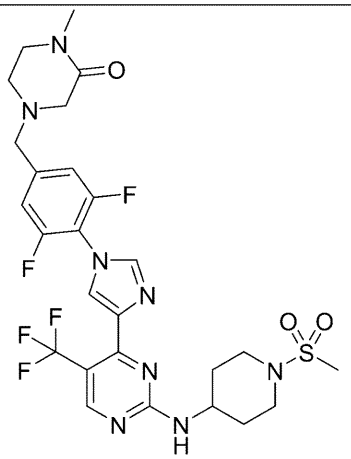
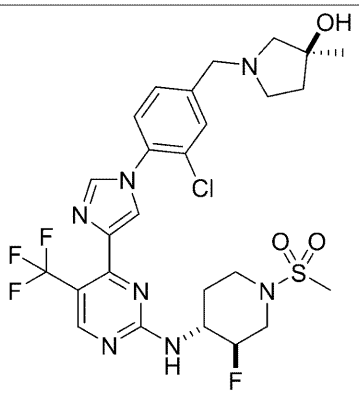
【表３６－５】

400	4-(1-(2-クロロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 590.2
401	4-(1-(2-クロロ-4-((エチルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 576.1
402	(R)-1-(3-クロロ-5-フルオロ-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 650.1
403	4-(1-(2-クロロ-4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 663.3

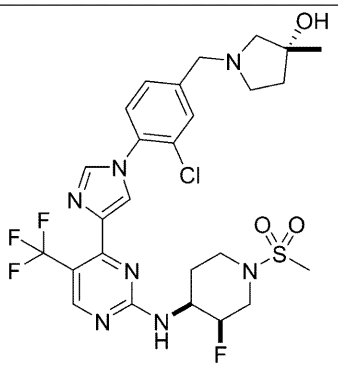
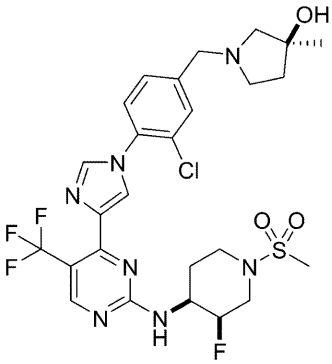
【表３６－６】

404	4-(1-(4-(アゼチジン-1-イルメチル)-2-クロロ-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 606.2
405	4-(1-(2-クロロ-6-フルオロ-4-((イソプロピルアミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 608.2
406	4-(1-(2-クロロ-4-((エチルアミノ)メチル)-6-フルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 594.1
407	N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-4-(1-(2-フルオロ-4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 600.2

【表３６－７】

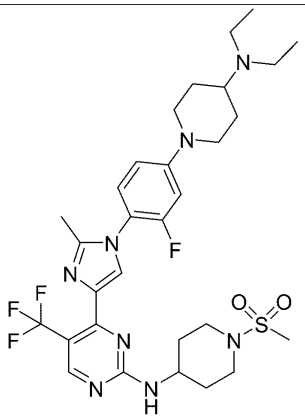
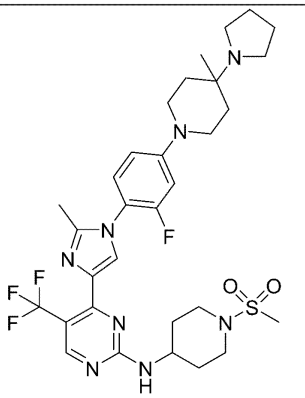
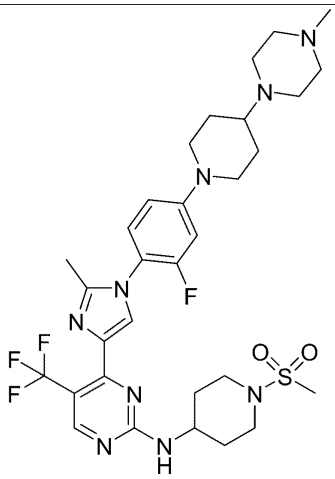
408	4-(1-(4-((シクロプロピルアミノ)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 586.1
409	4-(3,5-ジフルオロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-1-メチルピペラジン-2-オン		LCMS 実測値 629.3
410	(S)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 632.4

【表３６－８】

411	(R)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 632.4
412	(S)-1-(3-クロロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルピロリジン-3-オール		LCMS 実測値 632.4

【表３７－１】

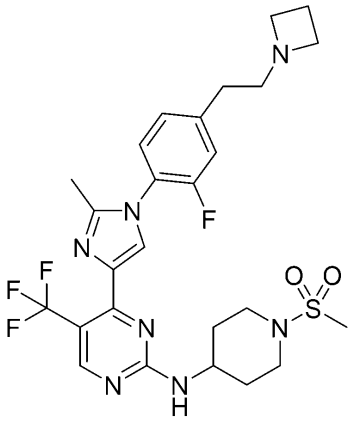
表３７．表３７の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１０１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
413	4-(1-(4-(4-(ジエチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 653.3
414	4-(1-(2-フルオロ-4-(4-メチル-4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 665.3
415	4-(1-(2-フルオロ-4-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 680.3

【０６１９】

実施例４１６．４－（１－（４－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７８】

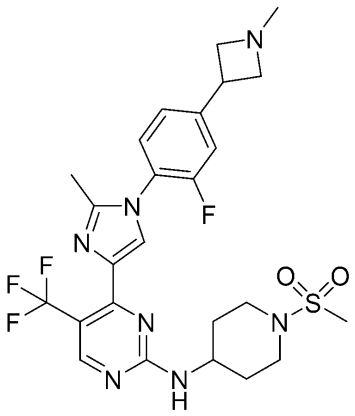


この化合物を、４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン及びジメチルアミンの代わりに４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４１）及びアゼチジンを出発材料として使用して、実施例１５７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{32}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８２．２；実測値５８２．２。

【０６２０】

実施例４１７．４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２７９】



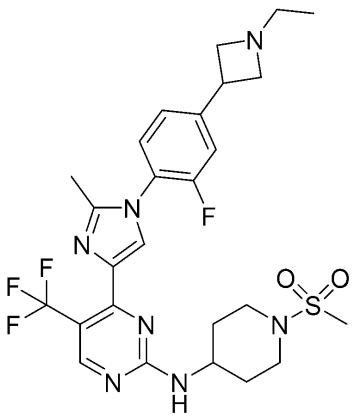
ＤＣＭ（０．２ｍＬ）中の４－（１－（４－（アゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（実施例１６０、１９．２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（５．２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）及び酢酸（２．０μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１１ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で１時間さらに撹拌した。反応物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴ

ＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｃ１８カラム）によって精製した。^{1}Ｈ ＮＭＲ （６００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$， １：１回転異性体） δ １０．２８ － ９．７２ （ｍ， １Ｈ）， ８．６２ （ｍ， １Ｈ）， ８．０１－ ７．８１ （ｍ， １Ｈ）， ７．９３ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ７．７９ － ７．６４ （ｍ， ２Ｈ）， ７．４８ （ｄ， Ｊ ＝ ７．５ Ｈｚ， １Ｈ）， ４．５６ － ４．３９ （ｍ， ２Ｈ）， ４．３６ － ４．２６ （ｍ， １Ｈ）， ４．２４ － ４．１５ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０２ （ｍ， １Ｈ）， ３．６２ － ３．４７ （ｍ， ２Ｈ）， ３．０２－ ２．８７ （ｍ， ５Ｈ）， ２．８６ （ｓ， ３Ｈ）， ２．２７ （ｄ， Ｊ ＝ ３．６ Ｈｚ， ３Ｈ）， ２．０１ － １．９２ （ｍ， ２Ｈ）， １．５９ （ｓ， ２Ｈ）。ＬＣＭＳのＣ$_{25}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６８．２；実測値５６８．２。

【０６２１】

実施例４１８．４－（１－（４－（１－エチルアゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２８０】

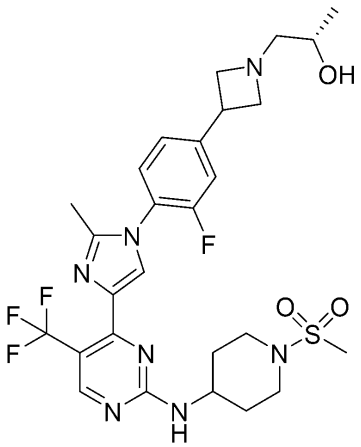


この化合物を、ホルムアルデヒドの代わりにアセトアルデヒドを出発材料として使用して、実施例１５７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳのＣ$_{26}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{2}$Ｓ（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８２．２；実測値５８２．２。

【０６２２】

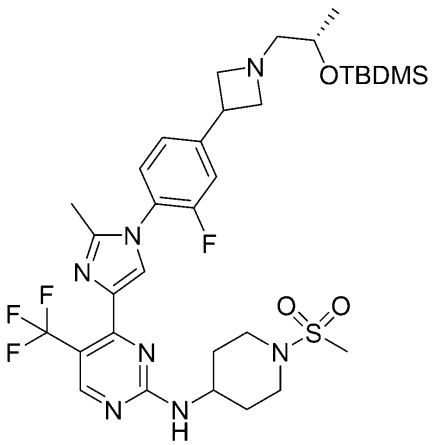
実施例４１９．（Ｓ）－１－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－オール

【化２８１】



工程１：（Ｓ）－４－（１－（４－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）アゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２８２】



この化合物を、ホルムアルデヒドの代わりに（Ｓ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパナールを出発材料として使用して、実施例４１７に記載の手順に従って調製した。完了後、反応物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０～１０％勾配のＤＣＭ／ＭｅＯＨ）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{33}H_{48}F_4N_7O_3SSi$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝７２６．３；実測値７２６．３。

【０６２３】

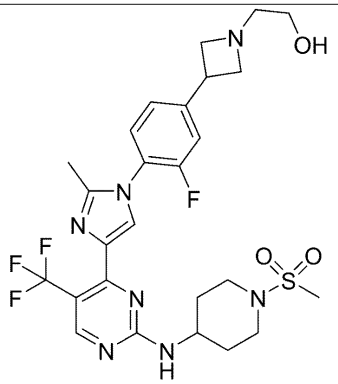
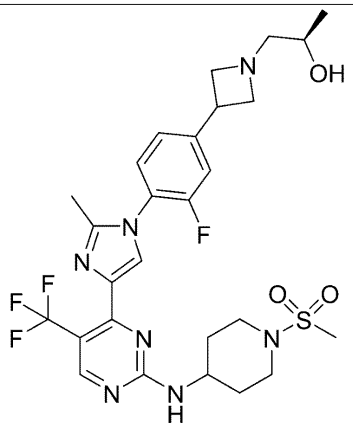
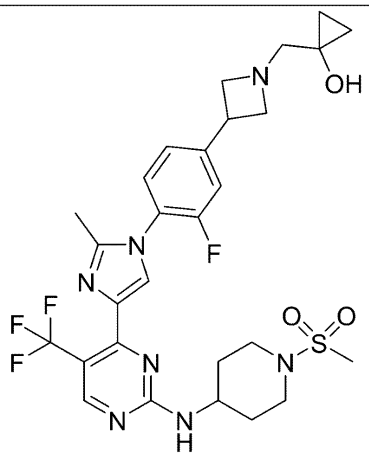
工程２：（Ｓ）－１－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－オール

ＴＨＦ（０．１４ｍＬ）中の（Ｓ）－４－（１－（４－（１－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロピル）アゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（２０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）をＴＢＡＦ（０．０５ｍＬ、ＴＨＦ中１．０Ｍ）で処理した。混合物を、室温で１時間さらに撹拌した。反応物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで

希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{27}H_{34}F_4N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１２．２；実測値６１２．２。

【表３８】

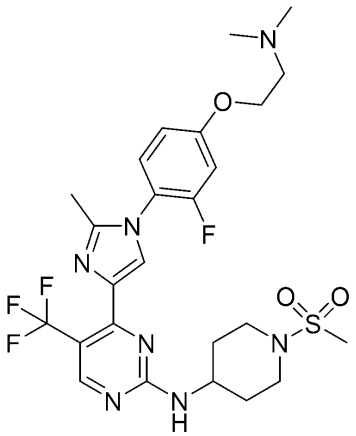
表３８．表３８の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４１９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
420	2-(3-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-イル)エタン-1-オール		LCMS[M+H]: 実測値 598.2
421	(R)-1-(3-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-イル)プロパン-2-オール		LCMS[M+H]: 実測値 612.2
422	1-((3-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)アゼチジン-1-イル)メチル)シクロプロパン-1-オール		LCMS[M+H]: 実測値 624.2

【０６２４】

実施例４２３．４－（１－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

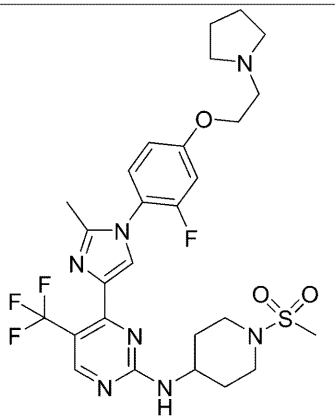
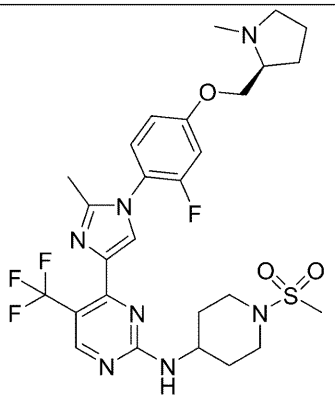
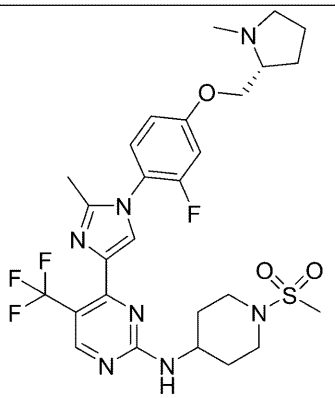
【化２８３】



１，４－ジオキサン（０．１２ｍＬ）中の４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４１、２０ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）及び２－（ジメチルアミノ）エタン－１－オール（５．７ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の混合物に、［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２′，４′，６′－トリイソプロピル－１，１′－ビフェニル）－２－（２′－アミノ－１，１′－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホナート（１．４ｍｇ、１．６μｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブトキシドナトリウム（７．７ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2で脱気し、次いで密封バイアル中で７０℃で６時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、濾過してＰｄ残渣を除去し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{32}F_4N_7O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８６．２；実測値５８６．２。

【表３９】

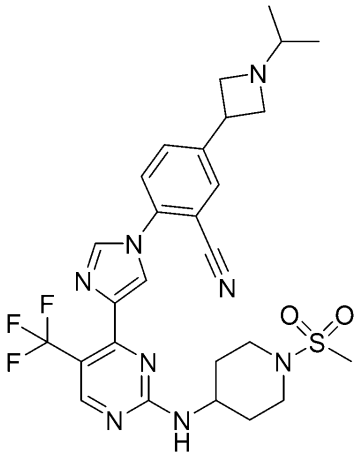
表３９．表３９の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４２３に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
424	4-(1-(2-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 612.2
425	(S)-4-(1-(2-フルオロ-4-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 612.2
426	(R)-4-(1-(2-フルオロ-4-((1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 612.2

【０６２５】

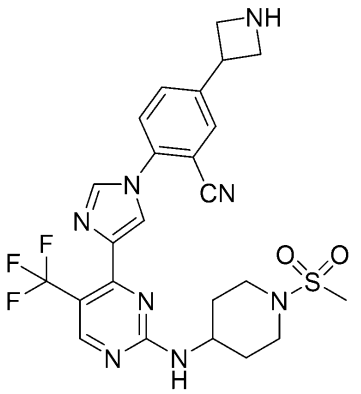
実施例４２７．５－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２８４】



工程１：５－（アゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２８５】



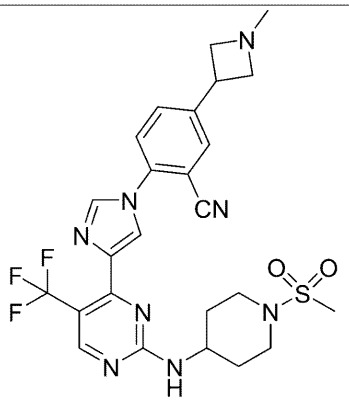
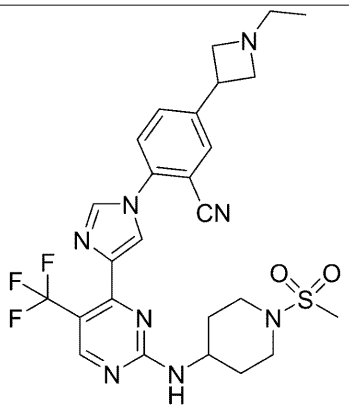
ＴＨＦ（１ｍＬ）中の亜鉛ダスト（１７．２０ｍｇ、０．２６３ｍｍｏｌ）の混合物に、１，２－ジブロモエタン（１．５１１μＬ、０．０１８ｍｍｏｌ）及びＴＭＳＣｌ（２．２２５μＬ、０．０１８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物にN_2を散布し、次いで密封バイアル中で６０℃で撹拌した。１５分後、混合物に、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシラート（４９．６ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を６０℃でさらに１５分間撹拌し続けた。反応物を室温まで冷却した後、混合物に、５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（実施例１２５の工程１、１００ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（１：１）（７．２ｍｇ、８．８μｍｏｌ）及びＣｕＩ（１．７ｍｇ、８．８μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2でパージし、８０℃で一晩撹拌した。室温に冷却した後、混合物を、短いセライトのパッドを通して濾過し、濾液を濃縮した。次いで、残渣をＤＣＭ（０．２０ｍＬ）に溶解し、トリフルオロ酢酸（０．４０ｍＬ）で処理した。混合物を、室温で３０分間撹拌した。反応物を濃縮し、ＭｅＯＨで希釈し、次いで、分取ＨＰＬＣによって精製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{26}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４７．２；実測値５４７．２。

【０６２６】
工程２：５－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

ＤＣＭ（０．１８０ｍＬ）中の５－（アゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、プロパン－２－オン（１０．１８ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）及び酢酸（２．７４μＬ、０．０４８ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で３０分間撹拌した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１０．２ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、室温で１時間さらに撹拌した。反応物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{27}H_{32}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５８９．２；実測値５８９．２。

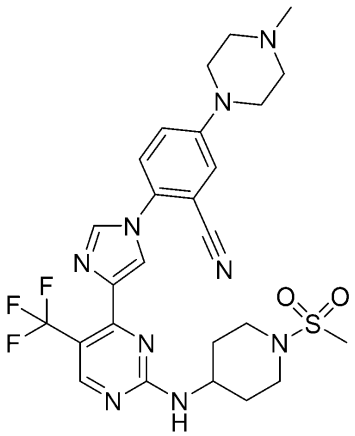
【表４０】

表４０．表４０の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４２７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
428	5-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]:実測値 561.2
429	5-(1-エチルアゼチジン-3-イル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]:実測値 575.2

【０６２７】
実施例４３０．５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

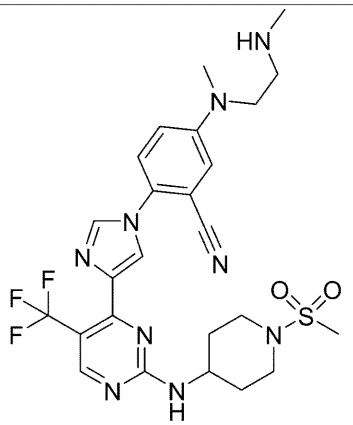
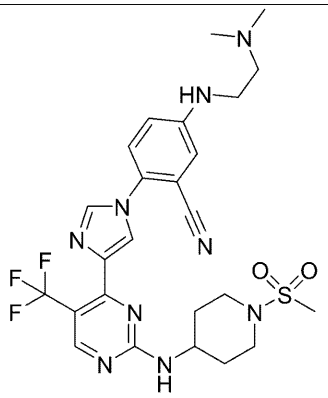
【化２８６】



１，４－ジオキサン（０．１ｍＬ）中の５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（実施例１２５の工程１、１５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペラジン（７．９０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の混合物に、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）：ＢＩＮＡＰ：ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（０．０５：０．１５：２モル比）（１３ｍｇ）を添加した。混合物をN_2で脱気し、次いで密封バイアル中で１００℃で１時間撹拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、濾過してＰｄ残渣を除去し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{26}H_{31}F_3N_9O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９０．２；実測値５９０．２。

【表４１】

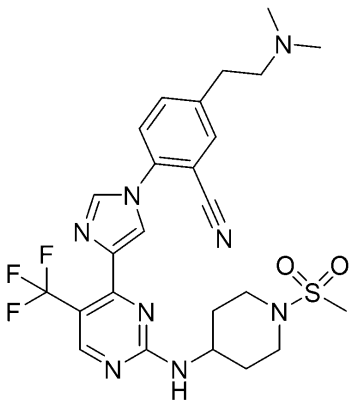
表４１．表４１の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４３０に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
431	5-(メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]: 実測値 578.2
432	5-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]: 実測値 578.2

【０６２８】

実施例４３３．５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２８７】

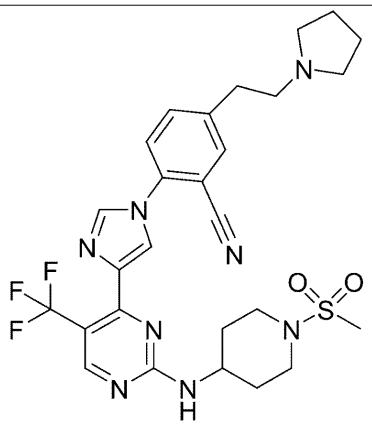


この化合物を、４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール

－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（実施例１２５の工程１）を出発材料として使用して、実施例１５７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}F_3N_8O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６３．２；実測値５６３．２。

【表４２】

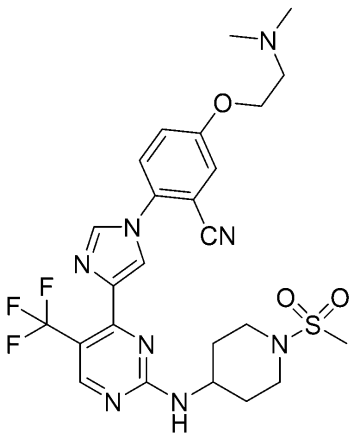
表４２．表４２の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４３３に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
434	2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]:実測値 589.2

【０６２９】

実施例４３５．５－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル

【化２８８】

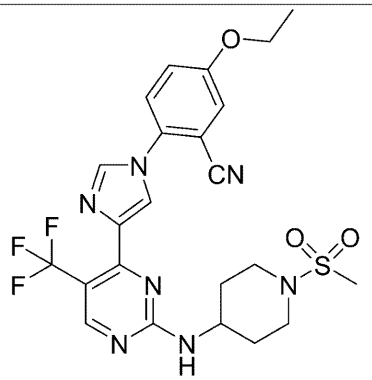
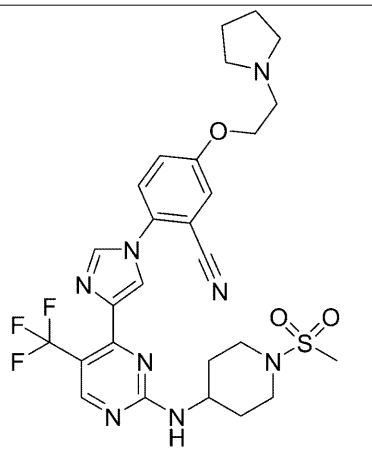


この化合物を、４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンの代わりに５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリ

ル（実施例１２５の工程１）を出発材料として使用して、実施例４２３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{25}H_{30}F_3N_8O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５７９．２；実測値５７９．２。

【表４３】

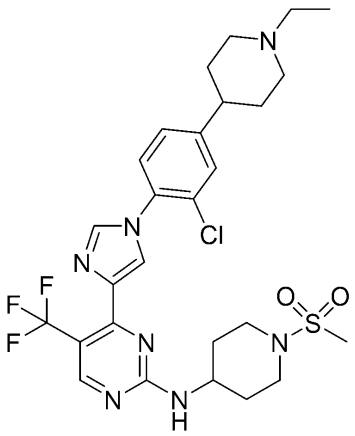
表４３．表４３の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４３５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
436	5-エトキシ-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]: 実測値 536.2
437	2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]: 実測値 605.2

【０６３０】

実施例４３８．４－（１－（２－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

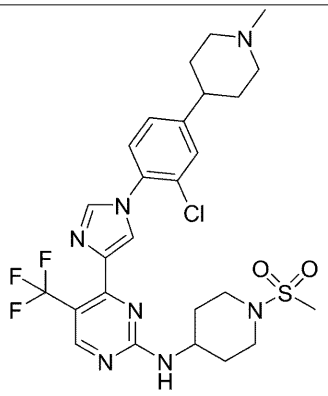
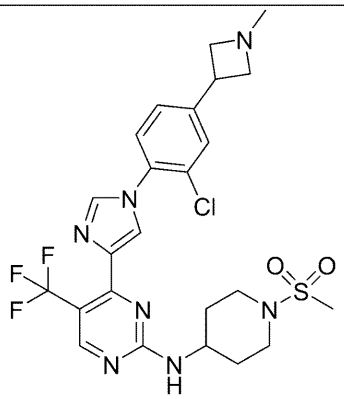
【化２８９】



この化合物を、５－ブロモ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル（実施例１２５の工程１）の代わりに４－（１－（２－クロロ－４－ヨードフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体４２）、ｔｅｒｔ－ブチル３－ヨードアゼチジン－１－カルボキシラートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル４－ヨードピペリジン－１－カルボキシラート、及びアセトンの代わりにアセトアルデヒドを使用して、実施例４２７に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{27}H_{34}ClF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６１２．２；実測値６１２．２。

【表４４】

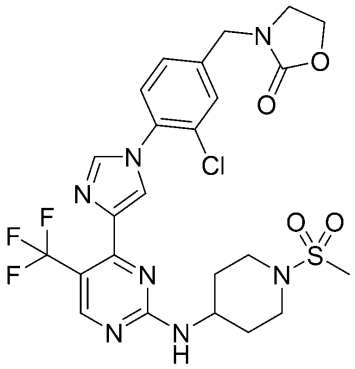
表４４．表４４の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４３８に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
439	4-(1-(2-クロロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 598.2
440	4-(1-(2-クロロ-4-(1-メチルアゼチジン-3-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 570.2

【０６３１】

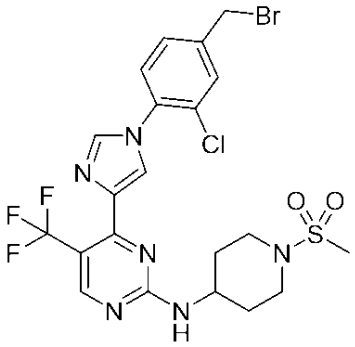
実施例４４１．３－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）オキサゾリジン－２－オン

【化２９０】



工程１：４－（１－（４－（ブロモメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２９１】



ＤＣＭ（２ｍＬ）中の（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール（実施例２３１、２２６ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）の溶液に、四臭化炭素（１５５ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）及びトリフェニルホスフィン（１２３ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。反応物を室温で２時間撹拌した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー（０～１００％勾配のＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{21}H_{22}BrClF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９３．０；実測値５９３．０。

【０６３２】

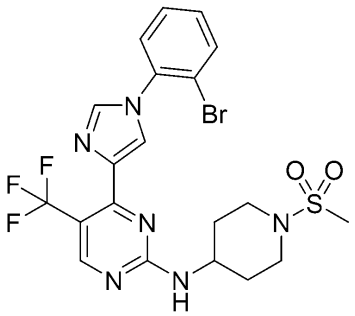
工程２：３－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）オキサゾリジン－２－オン

ＴＨＦ（０．２５３ｍＬ）中のオキサゾリジン－２－オン（６．６０ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）の溶液に、水素化ナトリウム（２．４２５ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で５分間撹拌した後、４－（１－（４－（ブロモメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を、同じ温度で１時間さらに撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮した。次いで、残渣をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{26}ClF_3N_7O_4S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝６００．１；実測値６００．１。

【０６３３】

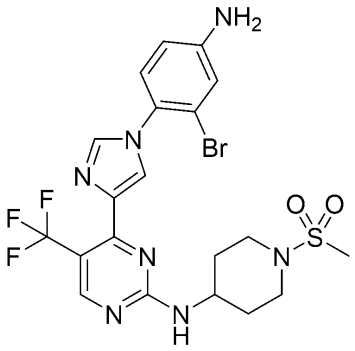
実施例４４２．４－（１－（２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２９２】



工程１：４－（１－（４－アミノ－２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２９３】



この化合物を、４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体３８）の代わりに４－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（中間体２）、及び１，２－ジフルオロ－４－ニトロベンゼンの代わりに１－フルオロ－２－ブロモ－４－ニトロベンゼンを出発材料として使用して、中間体４１に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{22}BrF_3N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６０．１；実測値５６０．１。

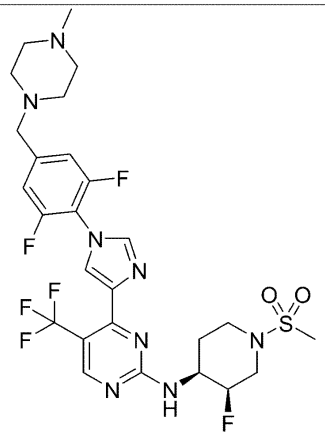
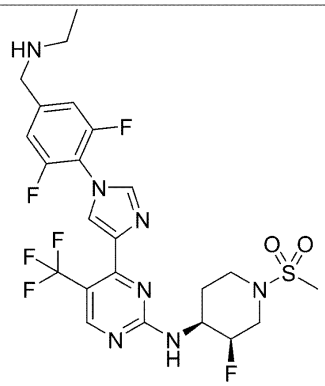
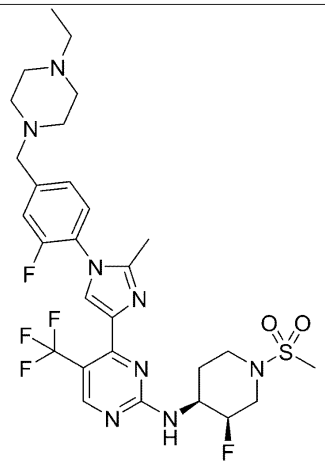
【０６３４】

工程２：４－（１－（２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

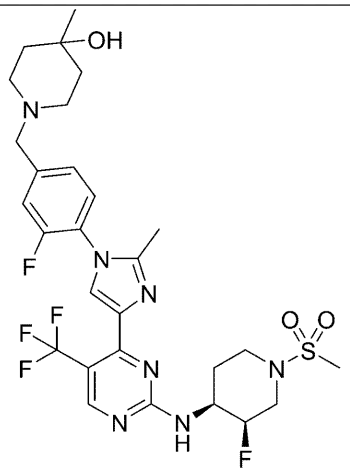
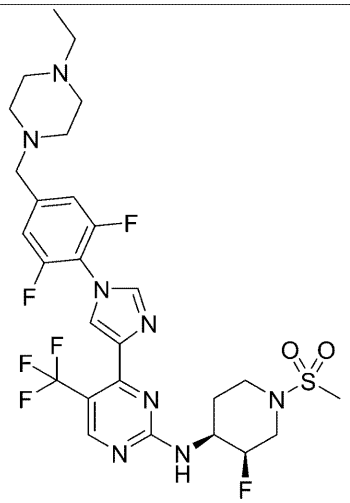
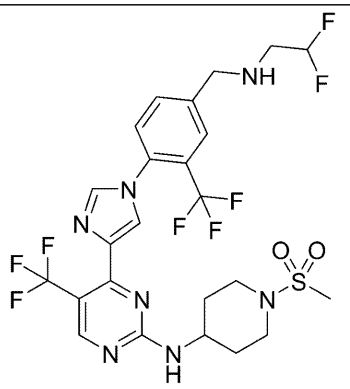
４－（１－（４－アミノ－２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（３５９ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）に、ＨＣｌ（２．０Ｍの水溶液、４．０ｍＬ）及び亜硝酸ナトリウム（２２１ｍｇ、３．２０ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。５分間撹拌した後、次亜リン酸ナトリウム一水和物（２００ｍｇ、１．９２１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で３０分間撹拌した。反応物を炭酸水素ナトリウム溶液及び$Na_2S_2O_3$溶液によってクエンチし、ＤＣＭで３回抽出した。組み合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。次いで、残渣のごく一部をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{21}BrF_3N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５４５．１；実測値５４５．１。

【表４５－１】

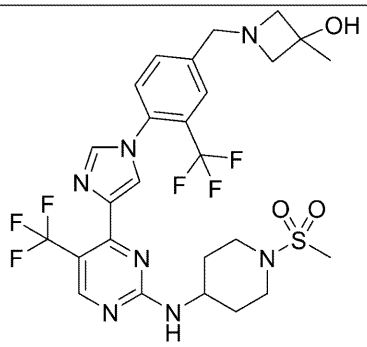
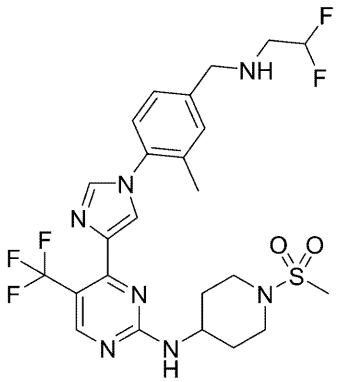
表４５．表４５の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例１７５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
443	4-(1-(2,6-ジフルオロ-4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 633.2
444	4-(1-(4-((エチルアミノ)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 578.1
445	4-(1-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 643.3

【表４５－２】

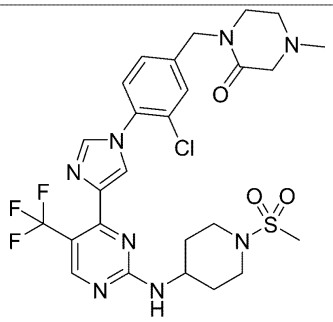
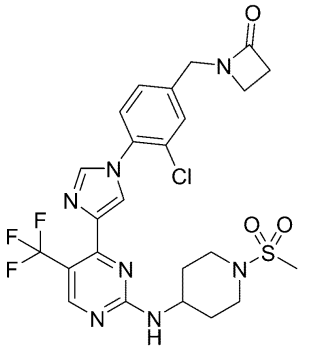
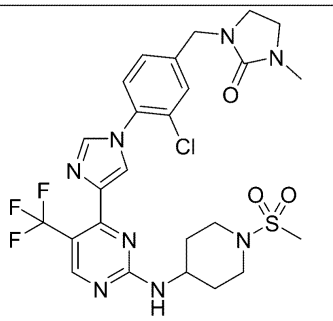
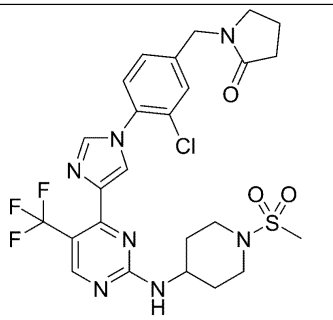
446	1-(3-フルオロ-4-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-2-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-4-メチルピペリジン-4-オール		LCMS 実測値 644.2
447	4-(1-(4-((4-エチルピペラジン-1-イル)メチル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 647.3
448	4-(1-(4-(((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 628.1

【表４５－３】

449	3-メチル-1-(4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-3-(トリフルオロメチル)ベンジル)アゼチジン-3-オール		LCMS 実測値 634.2
450	4-(1-(4-(((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)メチル)-2-メチルフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 574.3

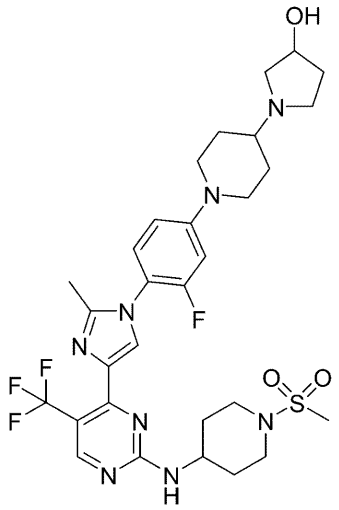
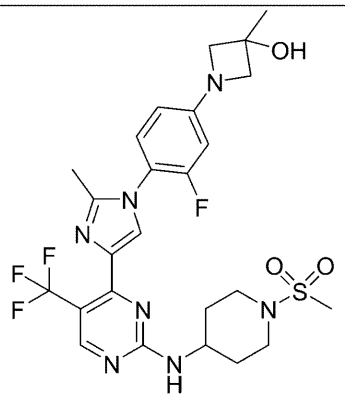
【表４６】

表４６．表４６の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４４１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
451	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-4-メチルピペラジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 627.2
452	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 584.2
453	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)-3-メチルイミダゾリジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 613.2
454	1-(3-クロロ-4-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)ピロリジン-2-オン		LCMS[M+H]: 実測値 598.2

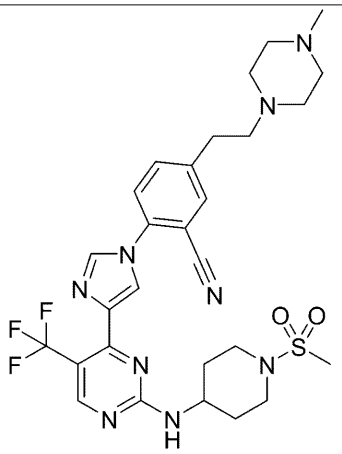
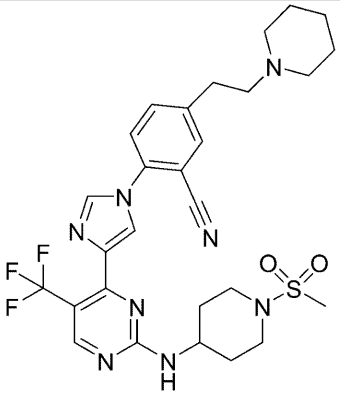
【表４７】

表４７．表４７の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１０１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
455	1-(1-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)ピペリジン-4-イル)ピロリジン-3-オール		LCMS[M+H]: 実測値 667.3
456	1-(3-フルオロ-4-(2-メチル-4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェニル)-3-メチルアゼチジン-3-オール		LCMS[M+H]: 実測値 584.2

【表４８】

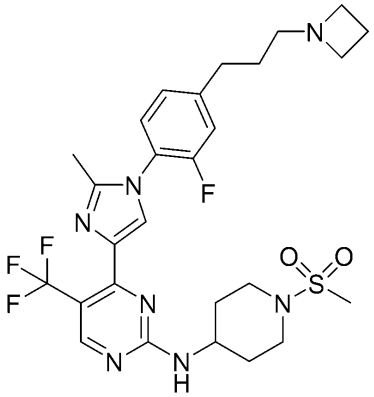
表４８．表４８の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例４３３に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
457	5-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)-2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]:実測値 618.3
458	2-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-5-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)ベンゾニトリル		LCMS[M+H]:実測値 603.2

【０６３５】

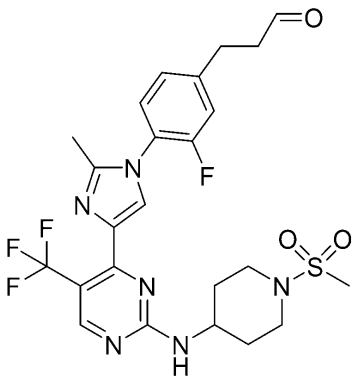
実施例４５９．４－（１－（４－（３－（アゼチジン－１－イル）プロピル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２９４】



工程１：３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イ

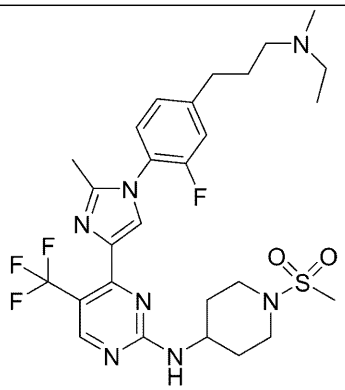
ル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）プロパナール
【化２９５】



ＤＭＦ（０．４２ｍＬ）中の４－（１－（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（１０６ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）及びプロパ－２－エン－１－オール（１４．８ｍｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）の混合物に、塩化ベンジルトリエチルアンモニウム（３８．７ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、重炭酸ナトリウム（３５．７ｍｇ、０．４２４ｍｍｏｌ）及び酢酸パラジウム（ＩＩ）（１．９ｍｇ、８．５μｍｏｌ）を添加した。混合物をN_2で脱気し、次いで、５５℃で一晩、密封バイアル中で撹拌した。室温に冷却した後、反応混合物を濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ、０～１００％、続いてＤＣＭ／ＭｅＯＨ、０～１０％で溶出する）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{24}H_{27}F_4N_6O_3S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５５５．２；実測値５５５．２。
【０６３６】
工程２：４－（１－（４－（３－（アゼチジン－１－イル）プロピル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン
この化合物を、２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アセトアルデヒド（実施例１５７の工程２）の代わりに３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）プロパナール、及びジメチルアミンの代わりにアゼチジを出発材料として使用して、実施例１５７の工程３に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{27}H_{34}F_4N_7O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５９６．２；実測値５９６．２。

【表４９】

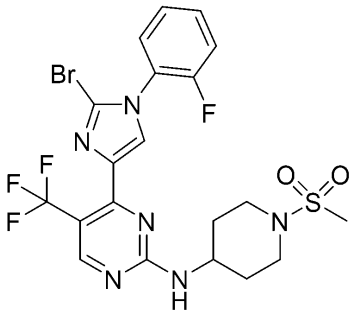
表４９．表４９の化合物を、適切な出発材料を使用して、実施例４２３に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
460	4-(1-(4-(3-(エチル(メチル)アミノ)プロピル)-2-フルオロフェニル)-2-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS[M+H]:実測値 598.3

【０６３７】

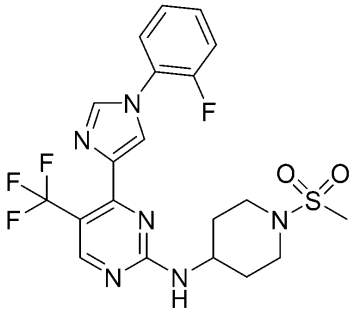
実施例４６１．４－（２－ブロモ－１－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２９６】



工程１：４－（１－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

【化２９７】



この化合物を、１－フルオロ－２－ブロモ－４－ニトロベンゼンの代わりに１，２－ジフルオロ－４－ニトロベンゼンを出発材料として使用して、実施例４４２に記載の手順に従って調製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{21}F_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝４８５．１；実測値４８５．１。

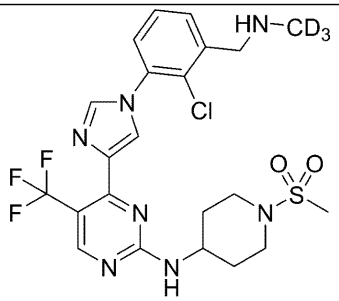
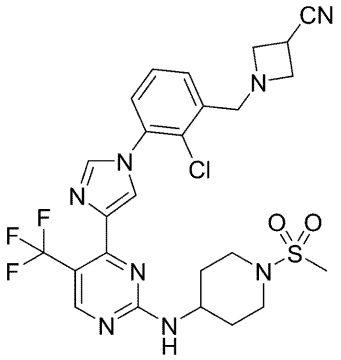
【０６３８】

工程２：４－（２－ブロモ－１－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

－７８℃の３ｍＬのＴＨＦ中のジイソプロピルアミン（０．１７ｍＬ、１．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ヘキサン中のｎ－ＢｕＬｉ（０．６９ｍＬ、１．６Ｍ、１．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を－７８℃で１分間撹拌した。ＬＤＡ溶液に、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の４－（１－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（２１９ｍｇ、０．４５２ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、混合物を－７８℃で３０分以上撹拌した。次いで、混合物に、ＴＨＦ（４ｍＬ）中の四臭化炭素（６００ｍｇ、１．８０８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温までゆっくりと温めた。次いで、反応混合物を濃縮した。次いで、残渣のごく一部をＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣ（６０ｍＬ／分の流速で、０．１％のＴＦＡを含むアセトニトリル／水の勾配で溶出する、Ｓｕｎｆｉｒｅ　Ｃ１８カラム）によって精製した。ＬＣＭＳの$C_{20}H_{20}BrF_4N_6O_2S$（Ｍ＋Ｈ）$^+$に対する計算値：ｍ／ｚ＝５６３．０；実測値５６３．０。

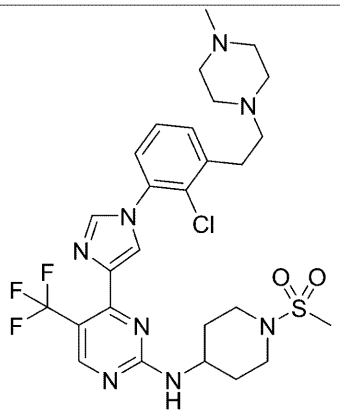
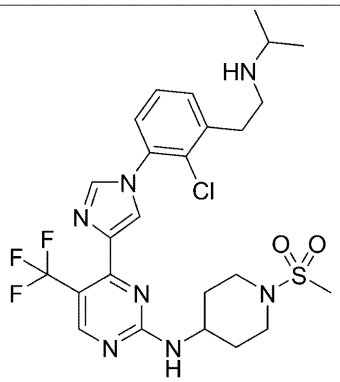
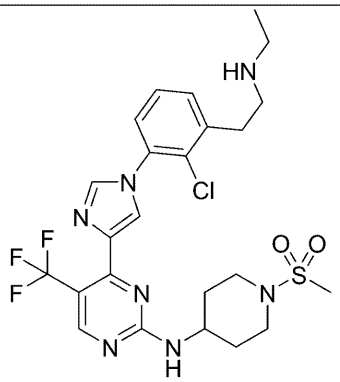
【表５０】

表５０．表５０の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例７７に記載される合成プロトコルに従って調製した。

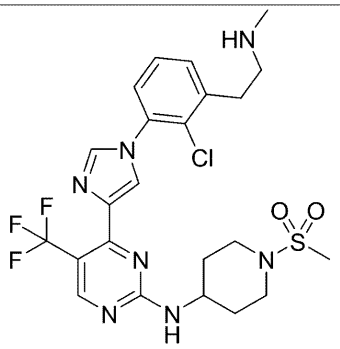
実施例	名称	構造	分析データ
462	4-(1-(2-クロロ-3-(((メチル-d3)アミノ)メチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 547.2
463	1-(2-クロロ-3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボニトリル		LCMS 実測値 595.2

【表５１－１】

表５１．表５１の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例３６９に記載される合成プロトコルに従って調製した。

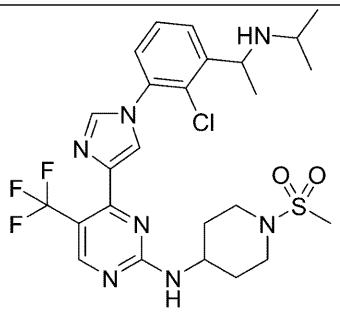
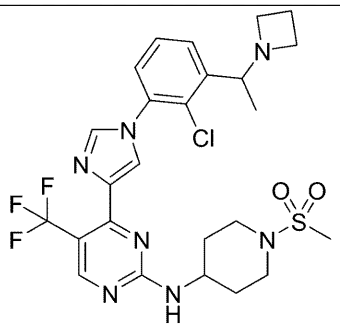
実施例	名称	構造	分析データ
464	4-(1-(2-クロロ-3-(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 627.2
465	4-(1-(2-クロロ-3-(2-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 586.2
466	4-(1-(2-クロロ-3-(2-(エチルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 572.2

【表５１－２】

467	4-(1-(2-クロロ-3-(2-(メチルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 558.2

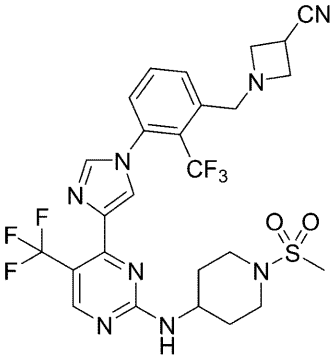
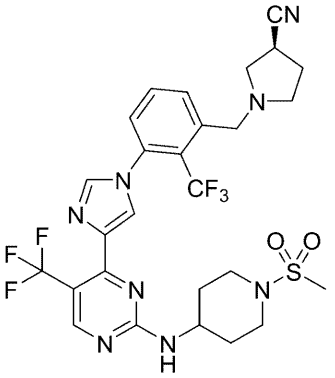
【表５２】

表５２．表５２の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例３７５に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
468	4-(1-(2-クロロ-3-(1-(イソプロピルアミノ)エチル)フェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 586.2
469	4-(1-(3-(1-(アゼチジン-1-イル)エチル)-2-クロロフェニル)-1H-イミダゾール-4-イル)-N-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-アミン		LCMS 実測値 584.2

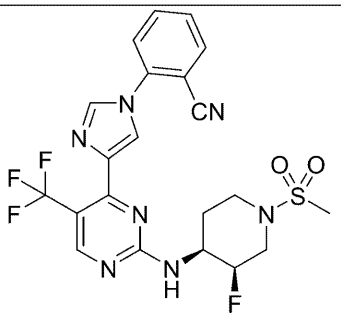
【表５３】

表５３．表５３の化合物を、適切なアミン出発物質を使用して、実施例３７８に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
470	1-(3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)アゼチジン-3-カルボニトリル		LCMS 実測値 629.2
471	(S)-1-(3-(4-(2-((1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンジル)ピロリジン-3-カルボニトリル		LCMS 実測値 643.2

【表５４】

表５４．表５４の化合物を、適切な出発物質を使用して、実施例１に記載される合成プロトコルに従って調製した。

実施例	名称	構造	分析データ
472	2-(4-(2-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル)-1H-イミダゾール-1-イル)ベンゾニトリル		LCMS 実測値 510.1

【０６３９】

実施例Ａ．ＣＤＫ２／サイクリンＥ１　ＨＴＲＦ酵素活性アッセイ

ＣＤＫ２／サイクリンＥ１酵素活性アッセイは、バキュロウイルス発現系（Ｃａｒｎａ

製品番号０４－１６５）においてＦＬＡＧ－サイクリンＥ１とともにＮ末端ＧＳＴタグ付きタンパク質として共発現した完全長ヒトＣＤＫ２を利用する。８μＬの最終反応体積で、白色３８４ウェルポリスチレンプレートでアッセイを行った。ＣＤＫ２／サイクリンＥ１（０．２５ｎＭ）を、アッセイ緩衝液（５０ｍＭのＨＥＰＥＳｐＨ７．５、１ｍＭのＥＧＴＡ、１０ｍＭの$MgCl_2$、２ｍＭのＤＴＴ、０．０５ｍｇ／ｍＬのＢＳＡ、及び０．０１％のＴｗｅｅｎ２０を含む）中のＡＴＰ（５０μＭまたは１ｍＭ）及び５０ｎＭのＵＬｉｇｈｔ（商標）標識ｅＩＦ４Ｅ結合タンパク質１（ＴＨＲ３７／４６）ペプチド（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）の存在下で、実施例の化合物（ＤＭＳＯ中に連続的に希釈された４０ｎＬ）とともに、６０分間、室温でインキュベーションした。ＥＤＴＡ及びユーロピウム標識抗ホスホ－４Ｅ－ＢＰ１抗体（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ）を、それぞれ最終濃度１５ｍＭ及び１．５ｎＭで添加することによって、反応を停止した。ＰＨＥＲＡｓｔａｒ　ＦＳプレートリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で、室温で１時間後にＨＴＲＦシグナルを読み取った。データを、３または４つのパラメータ用量反応曲線を使用して、ＩＤＢＳ　ＸＬＦｉｔ及びＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ５．０ソフトウェアで分析し、各化合物のIC_{50}を決定した。実施例Ａのアッセイにおける１ｍＭのＡＴＰにおける実施例の化合物について測定したIC_{50}データを表５５に示す。

【表５５－１】

表５５

実施例	IC_{50}(nM)
1	+
2	+
3	+
4	+
5	+
6	+
7	+
8	+
9	+
10	+
11	+
12	+
13	+
14	+
15	++
16	+
17	+
18	+
19	++
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+
26	+
27	+
28	+
29	+
30	+
31	+
32	+
33	+
34	+
35	+
36	+

【表５５－２】

37	+
38	+
39	+
40	+
41	+
42	+
43	+
44	+
45	+
46	+
47	+
48	+
49	+
50	+
51	+
52	+
53	+
54	+
55	+
56	+
57	+
58	+
59	+
60	+
61	+
62	+
63	+
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+
69	+
70	+
71	+
72	+
73	+
74	+

【表５５－３】

75	+
76	+
77	+
78	+
79	+
80	+
81	+
82	+
83	+
84	+
85	+
86	+
87	+
88	+
89	+
90	+
91	+
92	+
93	+
94	+
95	+
96	+
97	+
98	+
99	+
100	+
101	+
102	+
103	+
104	+
105	+
106	+
107	+
108	+
109	+
110	+
111	+
112	+

【表５５－４】

113	+
114	+
115	+
116	+
117	+
118	+
119	+
120	+
121	+
122	+
123	+
124	+
125	+
126	+
127	+
128	+
129	+
130	+
131	+
132	+
133	+
134	+
135	+
136	+
137	+
138	+
139	+
140	+
141	+
142	+
143	+
144	+
145	+
146	+
147	+
148	+
149	+
150	+

【表５５－５】

151	+
152	+
153	+
154	+
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
161	+
162	+
163	+
164	+
165	+
166	+
167	+
168	+
169	+
170	+
171	+
172	+
173	+
174	+
175	+
176	+
177	+
178	+
179	+
180	+
181	+
182	+
183	+
184	+
185	+
186	+
187	+
188	+

【表５５－６】

189	+
190	+
191	+
192	+
193	+
194	+
195	+
196	+
197	+
198	+
199	+
200	+
201	+
202	+
203	+
204	+
205	+
206	+
207	+
208	+
209	+
210	+
211	+
212	+
213	+
214	+
215	+
216	+
217	+
218	+
219	+
220	+
221	+
222	+
223	+
224	+
225	+
226	+

【表５５－７】

227	+
228	+
229	+
230	+
231	+
232	+
233	+
234	+
235	+
236	+
237	+
238	+
239	+
240	+
241	+
242	+
243	+
244	+
245	+
246	+
247	+
248	+
249	+
250	+
251	+
252	+
253	+
254	+
255	+
256	+
257	+
258	+
259	+
260	+
261	+
262	+
263	+
264	+

【表５５－８】

265	+
266	+
267	+
268	+
269	+
270	+
271	+
272	+
273	+
274	+
275	+
276	+
277	+
278	+
279	+
280	+
281	+
282	+
283	+
284	+
285	+
286	+
287	+
288	+
289	+
290	+
291	+
292	+
293	+
294	+
295	+
296	+
297	+
298	+
299	+
300	+
301	+
302	+

【表５５－９】

303	+
304	+
305	+
306	+
307	+
308	+
309	+
310	+
311	+
312	+
313	+
314	+
315	+
316	+
317	+
318	+
319	+
320	+
321	+
322	+
323	+
324	+
325	+
326	+
327	+
328	+
329	+
330	+
331	+
332	+
333	+
334	+
335	+
336	+
337	+
338	+
339	+
340	+

【表５５－１０】

341	+
342	+
343	+
344	+
345	+
346	+
347	+
348	+
349	+
350	+
351	+
352	+
353	+
354	+
355	+
356	+
357	+
358	+
359	+
360	+
361	+
362	+
363	+
364	+
365	+
366	+
367	+
368	+
369	+
370	+
371	+
372	+
373	+
374	+
375	+
376	+
377	+
378	+

【表５５－１１】

379	+
380	+
381	+
382	+
383	+
384	+
385	+
386	+
387	+
388	+
389	+
390	+
391	+
392	+
393	+
394	+
395	+
396	+
397	+
398	+
399	+
400	+
401	+
402	+
403	+
404	+
405	+
406	+
407	+
408	+
409	+
410	+
411	+
412	+
413	+
414	+
415	+
416	+

【表５５－１２】

417	+
418	+
419	+
420	+
421	+
422	+
423	+
424	+
425	+
426	+
427	+
428	+
429	+
430	+
431	+
432	+
433	+
434	+
435	+
436	+
437	+
438	+
439	+
440	+
441	+
442	+
443	+
444	+
445	+
446	+
447	+
448	+
449	+
450	+
451	+
452	+
453	+

【表５５－１３】

454	＋
455	＋
456	＋
457	＋
458	＋
459	＋
460	＋
461	＋
462	＋
463	＋
464	＋
465	＋
466	＋
467	＋
468	＋
469	＋
470	＋
471	＋
472	＋

＋は、≦５０ｎＭを指す
＋＋は、＞５０ｎＭ～２００ｎＭを指す。
＋＋＋は、＞２００ｎＭ～５００ｎＭを指す。
＋＋＋＋は、＞５００ｎＭ～１０００ｎＭを指す。

【０６４０】
実施例Ｂ１．卵巣及び子宮内膜癌細胞株におけるサイクリンＥ１の特徴付け
サイクリンＥ１（「ＣＣＮＥ１」）遺伝子を、様々な卵巣及び子宮内膜癌細胞株において評価した（図１Ａ及び１Ｂ）。ＣＣＮＥ１を、ＣＯＶ３１８、ＯＶＣＡＲ３ ＯＶＡＲＹ、Ｆｕ－ＯＶ１、及びＫＬＥ細胞において増幅し、それらの各々が、コピー数（コピー数（「ＣＮ」）＞２）による機能のＣＣＮＥ１増加を示した（図１Ａ）。対照的に、ＣＣＮＥ１は、ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６、またはＩｇｒｏｖ１細胞において増幅されず、それらの各々が、コピー中性（２）または遺伝子の機能の喪失（ＣＮ≦２）を示した。ＣＮは、Ｂｒｏａｄ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ Ｌｉｎｅ Ｅｎｃｙｃｌｏｐｅｄｉａ（「ＣＣＬＥ」）データベースから入手した（Ｂａｒｒｅｔｉｎａ，ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１２，４８３（７３９１）：６０３－７、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。
【０６４１】
ＣＯＶ３１８、ＯＶＣＡＲ３＿ＯＶＡＲＹ、Ｆｕ－ＯＶ１、ＫＬＥ、ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６、及びＩｇｒｏｖ１細胞由来のタンパク質試料に対してウェスタンブロット分析を行い、ＣＣＮＥ１タンパク質レベルを評価した。ＣＣＮＥ１タンパク質レベルは、遺伝子の機能の中性または喪失を有する細胞株（ＣＮ≦２、すなわち、ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６、及びＩｇｒｏｖ１細胞）と比較して、コピー数による機能のＣＣＮＥ１増加（ＣＮ＞２、すなわち、ＣＯＶ３１８、ＯＶＣＡＲ３ ＯＶＡＲＹ、Ｆｕ－ＯＶ１、及びＫＬＥ細胞）を有する細胞株において高かった。
【０６４２】
実施例Ｂ２．ｓｉＲＮＡによるＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅ヒトがん細胞株の増殖を阻害するが、ＣＣＮＥ１非増幅ヒトがん細胞株の増殖を阻害しない
ＣＣＮＥ１非増幅細胞株に対するＣＣＮＥ１増幅細胞株におけるＣＤＫ２ノックダウン

の効果を評価した。ＣＣＮＥ１増幅細胞株（Ｆｕ－ＯＶ１及びＫＬＥ）またはＣＣＮＥ１非増幅細胞株（ＣＯＶ５０４及びＩｇｒｏｖ１）を、対照（「ｃｔｒｌ」）またはＣＤＫ２特異的小干渉ＲＮＡ（「ｓｉＲＮＡ」）（「ＣＤＫ２　ｓｉＲＮＡ－１」及び「ＣＤＫ２ｓｉＲＮＡ－２」）で処理した（図２Ａ及び２Ｂならびに３Ａ及び３Ｂ）。ｓｉＲＮＡでトランスフェクションした７２時間後、細胞を回収し、蛍光活性化細胞選別（「ＦＡＣＳ」）によって細胞周期分析に供した（図２Ａ及び３Ａ）。ＣＤＫ２のノックダウンをウェスタンブロットによって確認した（図２Ｂ及び３Ｂ）。ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞株の増殖を阻害したが、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株の増殖を阻害しなかった（図２Ａ及び３Ａ）。

【０６４３】

同様の実験を、追加のＣＣＮＥ１増幅細胞株（ＣＯＶ３１８、ＯＶＣＡＲ３、Ｆｕ－ＯＶ１、及びＫＬＥ）及びＣＣＮＥ１非増幅細胞株（ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６、及びＩｇｒｏｖ１）において行った（図４）。ＣＤＫ２特異的ｓｉＲＮＡでの処理から３日後のＳ相の胞の割合は、対照ｓｉＲＮＡでの処理と比較して、ＣＣＮＥ１増幅細胞株において有意に減少した（図４）。図２Ａ及び３Ａの結果と一致して、ＣＤＫ２特異的ｓｉＲＮＡでの処理から３日後のＳ相の細胞の割合は、対照ｓｉＲＮＡでの処理と比較して、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株において有意差はなかった（図４）。

【０６４４】

実施例Ｂ３．ＣＤＫ４／６阻害時のＣＣＮＥ１増幅細胞株及びＣＣＮＥ非増幅細胞株の増殖

ＣＣＮＥ１非増幅細胞株に対するＣＣＮＥ１増幅細胞株におけるＣＤＫ４／６阻害の効果を評価した。ＣＣＮＥ１増幅細胞（ＯＶＣＡＲ３）またはＣＣＮＥ１非増幅細胞（ＣＯＶ５０４）を、ジメチルスルホキシド（「ＤＭＳＯ」）対照または濃度を増加させていったＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブ（図５）で処理した。ＤＭＳＯまたはパルボシクリブでの処理から１６時間後、細胞を採取し、ＦＡＣＳによって細胞周期分析に供した（図５）。ＣＤＫ４／６阻害は、ＣＣＮＥ１非増幅細胞の増殖の用量依存的阻害をもたらしたが、ＣＣＮＥ１増幅細胞の増殖の用量依存的阻害をもたらさなかった（図５）。

【０６４５】

同様の実験を、ＣＣＮＥ１増幅細胞株（ＣＯＶ３１８及びＯＶＣＡＲ３）及びＣＣＮＥ１非増幅細胞株（ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６、及びＩｇｒｏｖ１）のより大きなセットで行った（図６）。パルボシクリブでの処理から１６時間後のＳ相の細胞の割合は、ＤＭＳＯでの処理と比較して、用量依存的にＣＣＮＥ１非増幅細胞株において減少した（図６）。図５の結果と一致して、パルボシクリブでの処理から１６時間後のＳ相の細胞の割合は、ＤＭＳＯでの処理と比較して、ＣＣＮＥ１増幅細胞株において有意差はなかった（図６）。

【０６４６】

実施例Ｂ４．ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞株におけるＳ７８０でのＲｂリン酸化を遮断するが、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株では遮断しない

ＣＣＮＥ１非増幅細胞株に対するＣＣＮＥ１増幅細胞株における、配列番号３のＳｅｒ－７８０（「Ｓ７８０」）でのＲｂリン酸化に対するＣＤＫ２－ノックダウンの効果を評価した。ＣＣＮＥ１増幅細胞株（ＣＯＶ３１８、Ｆｕ－ＯＶ１及びＫＬＥ）またはＣＣＮＥ１非増幅細胞株（ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６及びＩｇｒｏｖ１）を、対照またはＣＤＫ２特異的ｓｉＲＮＡで処理した（図７Ａ及び７Ｂ）。ｓｉＲＮＡでトランスフェクションした７２時間後、細胞を採取し、全タンパク質を抽出し、ウェスタンブロットによって分析した。ＣＤＫ２のノックダウンはウェスタンブロットによって確認された。ＣＤＫ２ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞株（図７Ａ）においてはＳ７８０でのＲｂリン酸化を遮断したが、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株（図７Ｂ）においては遮断しなかった。

【０６４７】

実施例Ｂ５．パルボシクリブは、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株においてＳ７８０でのＲｂリン酸化を遮断するが、ＣＣＮＥ１増幅細胞株においては遮断しない

ＣＣＮＥ１非増幅細胞株に対するＣＣＮＥ１増幅細胞株におけるＳ７８０でのＲｂリン酸化に対するＣＤＫ４／６阻害の効果を評価した。ＣＣＮＥ１増幅細胞株（ＯＶＣＡＲ３

及びＣＯＶ３１８）またはＣＣＮＥ１非増幅細胞株（ＣＯＶ５０４及びＯＶ５６）を、ＤＭＳＯまたは様々な用量のパルボシクリブで処理した（図８Ａ及び８Ｂ）。処理から１時間後または１５時間後に、細胞を採取し、総タンパク質を抽出し、ウェスタンブロットによって分析した（図８）。パルボシクリブ処理は、ＣＣＮＥ１非増幅細胞株（図８Ｂ）においてはＳ７８０でのＲｂリン酸化を遮断したが、ＣＣＮＥ１増幅細胞株（図８Ａ）においては遮断しなかった。

【０６４８】

実施例Ｂ６．ｄＴＡＧによるＣＤＫ２分解は、Ｓ７８０でのＲｂリン酸化を減少させる

ＣＤＫ２ノックダウンが、ＣＣＮＥ１増幅細胞においてＳ７８０でのＲｂリン酸化を減少させることをさらに確認するために（実施例Ｂ４を参照）、ｄＴＡＧシステムを使用してＣＤＫ２を分解し、Ｓ７８０リン酸化Ｒｂのレベルを評価した（Ｅｒｂ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，２０１７，５４３（７６４４）：２７０－２７４、これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる）。簡単に述べると、Ｃａｓ９構築物のレンチウイルス形質導入によって、Ｃａｓ９を発現するようにＯＶＣＡＲ３細胞を操作した。次いで、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ発現構築物のレンチウイルス形質導入によって、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ融合タンパク質を発現するようにＯＶＣＡＲ３－Ｃａｓ９細胞を操作した。次に、内因性ＣＤＫ２を不活性化させるように細胞株を操作するために、ＯＶＣＡＲ３（Ｃａｓ９、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ）細胞を、ＣＤＫ２　ｓｇＲＮＡ（「ＣＤＫ２－ｇＲＮＡ」）で形質導入し、ＯＶＣＡＲ３（Ｃａｓ９、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ）細胞を、非標的化ｓｇＲＮＡ（「Ｃｔｌ－ｇＲＮＡ」、Ｃｅｌｌｅｃｔａ）で形質導入し、対照細胞株として機能させた。

【０６４９】

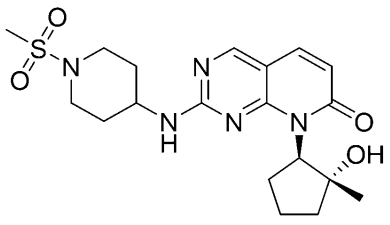
ｄＴＡＧによってＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡタンパク質を分解するために（図９Ａ）、細胞をＤＭＳＯまたは濃度のｄＴＡＧ滴定で１４時間処理した。細胞を回収し、ウェスタンブロットのために処理した（図９Ｂ）。対照細胞及びＣＤＫ２－ｇＲＮＡ処理細胞の両方においてｄＴＡＧで処理した後、ウェスタンブロットによってＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２（Ｆ３６Ｖ）の用量応答性分解を検出した（図９Ｂ）。分解は、ＨＡタグについてのウェスタンブロットによってさらに確認された。内因性ＣＤＫ２タンパク質は、対照ｇＲＮＡで処理されたＯＶＣＡＲ３細胞で検出されたが、ＣＤＫ２－ｇＲＮＡで処理されたＯＶＣＡＲ３細胞では検出されなかった（図９Ｂ）。ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２（Ｆ３６Ｖ）分解は、ＣＤＫ２ノックアウトＯＶＣＡＲ３細胞においてＳ７８０でのＲｂリン酸化を阻害したが、内因性ＣＤＫ２発現を有するＯＶＣＡＲ３細胞においては阻害しなかった。

【０６５０】

実施例Ｂ７．ＣＤＫ２阻害剤の同定のためのｐ－Ｒｂ　Ｓ７８０　ＨＴＲＦ細胞アッセイ

インビトロＣＤＫ２／ＣＣＮＥ１酵素活性アッセイを使用して、均質な時間分解エネルギー遷移（「ＨＴＲＦ」）を使用して、ペプチド基質のリン酸化を測定した。まず、８－（（１Ｒ，２Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－メチルシクロペンチル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（化合物Ａ、米国特許出願公開第２０１８／００４４３４４号の５１ページ段落［０９８７］を参照されたく、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）のＣＤＫ２阻害に対する特異性を、キナーゼ活性アッセイ（図１０Ａ）を介して確認した。この目的のために、ＬＡＮＣＥ（登録商標）Ｕｌｔｒａキナーゼアッセイを、基質としてＵＬｉｇｈｔ（商標）標識ＥＩＦ４Ｅ結合タンパク質１（Ｔｈｒ３７／４６）ペプチド（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、ＴＲＦ０１２８－Ｍ）及びユーロピウム標識抗リン－ＥＩＦ４Ｅ結合タンパク質１（Ｔｈｒ３７／４６）抗体（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、ＴＲＦ０２１６－Ｍ）とともに使用した。ユーロピウムドナー（６２０ｎｍ）の蛍光に対する、標識基質（６６５ｎｍ）に遷移された蛍光の比率は、リン酸化の程度を表す。化合物ＡのＩＣ$_{50}$は、１．１ｎＭであることが決定された（図１０Ａ）。対照的に、ＣＤＫ４／６阻害剤パルボシクリブのＩＣ$_{50}$は、１０，０００ｎＭであった（図１０Ａ）。

【０６５１】
次に、化合物ＡまたはパルボシクリブでのＣＣＮＥ１増幅ＣＯＶ３１８細胞においてセリン７８０でリン酸化されたＲｂの定量的検出が可能であるＣＤＫ２　ｐＲｂ（Ｓ７８０）ＨＴＲＦ細胞アッセイを行った（図１０Ｂ）。パルボシクリブではなく、化合物Ａでの処理は、ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるセリン７８０でのＲｂリン酸化を阻害した（図１０Ｂ）。このアッセイにおける化合物ＡのＩＣ$_{50}$は３７ｎＭであり、一方、パルボシクリブのＩＣ$_{50}$は＞３，０００ｎＭであった（図１０Ｂ）。
【化２９８】



化合物Ａ

【０６５２】
実施例Ｂ８．ＣＣＬＥデータセットのバイオインフォマティクス分析は、ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるＣＤＫ２阻害に対する感受性が機能的ｐ１６に依存していることを明らかにする
ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるＣＤＫ２阻害に対する感受性を予測するためのバイオマーカーを同定する試みにおいて、ＣＣＬＥからの４６０細胞株を分析した（Ｂａｒｒｅｔｉｎａ、上記）。まず、ｓｈＲＮＡノックダウンデータに基づいて、ＣＣＮＥ１コピー数及び発現及びＣＤＫ２感受性スコアに基づいて細胞株をフィルターにかけた。合計４１個の細胞株が、＞３のＣＣＮＥ１コピー数及びＣＣＮＥ１発現スコア（ＣＣＬＥ：＞３）を有すると同定された。これらの４１細胞株のうち、１８個（４４％）はＣＤＫ２阻害に対して感受性であった（ＣＤＫ２感受性スコア≦－３）が、２３個（５６％）はＣＤＫ２阻害に対して非感受性であった（ＣＤＫ２感受性スコア＞－３）。
【０６５３】
次に、ＣＤＫ２感受性及びＣＤＫ２非感受性細胞株において、ｐ１６状態を評価した（図１１）。ＣＤＫ２阻害に対して感受性であった１８細胞株のうち、１００％が正常ｐ１６遺伝子を発現した（図１１）。対照的に、２３個のＣＤＫ２非感受性細胞株のうち、４個のみが、正常ｐ１６遺伝子を発現した（図１１）。２３個のＣＤＫ２非感受性細胞株の大部分は、機能障害のｐ１６遺伝子発現を示した。ｐ１６遺伝子は、２３個の細胞株のうちの１０個で欠失され、ｐ１６遺伝子は、２３個の細胞株のうちの５個でサイレンシングされ、ｐ１６遺伝子は、２３個の細胞株のうちの４個で変異された（図１１）。
【０６５４】
ＣＣＮＥ１増幅細胞株におけるＣＤＫ２感受性及びＣＤＫＮ２Ａ／ｐ１６状態の要約を、以下の表５６に提供する。

【表５６－１】

表５６．ＣＤＫ２感受性スコアが３以下の細胞株は、ＣＤＫ２感受性株としてカウントされ、≧３はＣＤＫ２非感受性株としてカウントされた。実験で検証された細胞株は太字である。ＮＣＩＮ８７＿ＳＴＯＭＡＣＨは、ウェスタンブロットにおいてＣＤＫＮ２Ａ／Ｐ１６タンパク質発現を示さなかった。ＣＣＮＥ１及びＣＤＫＮ２Ａ／Ｐ１６コピー数を、ＣＣＬＥデータセットに基づいて計算した。発現スコア＜０は、遺伝子サイレンシングとしてカウントされた。

細胞株	CDK2 感受性スコア	CCNE1 コピー数	CDKN2A コピー数	CDKN2A/p16 mRNA 発現スコア	CDKN2a/p16 機能障害
HCC1569_BREAST	-9.6	16	2	5.11	
OVISE_OVARY	-9.4	3	2	4.17	
MKN1_STOMACH	-8.9	5	1	4.28	
EFE184_ENDOMETRIUM	-8.7	3	2	3.97	
KURAMOCHI_OVARY	-8.2	3	2	3.60	
MKN7_STOMACH	-7.7	21	1	4.37	
MDAMB157_BREAST	-7.6	6	2	5.01	
HCC70_BREAST	-7.6	4	4	4.88	
NIHOVCAR3_OVARY	-7.4	10	2	4.15	
FUOV1_OVARY	-7	10	3	5.19	
KLE_ENDOMETRIUM	-7	7	2	6.24	
COV318_OVARY	-7	14	2	5.09	
CAOV4_OVARY	-6.7	3	2	3.59	
MFE280_ENDOMETRIUM	-6.3	4	2	4.97	
NCIH661_LUNG	-6.2	5	2	3.73	
OVCAR4_OVARY	-4.3	4	1	4.77	
SNU8_OVARY	-3.8	5	3	5.35	
OVCAR8_OVARY	-3.7	3	2	5.21	
RMUGS_OVARY	-2.8	4	1	-0.08	サイレンシング
NCCSTCK140_STOMACH	-2.7	3	0	-4.70	欠失
NCIH2286_LUNG	-1.6	3	1	3.63	変異
HOP62_LUNG	-1.4	4	0	-1.21	欠失
LN340_CENTRAL_NERVOUS_SYSTEM	-1.0	3	0	-5.47	欠失
NCIH1339_LUNG	-0.8	3	2	2.42	不明
NCIN87_STOMACH	0.1	3	2	4.67	プレティーンなし
U2OS_BONE	0.4	3	1	-5.72	サイレンシング

【表５６－２】

SF172_CENTRAL_NERVOUS_SYSTEM	0.5	3	0	-2.35	欠失
CAL120_BREAST	0.6	4	1	4.86	
RMGI_OVARY	0.9	3	0	-3.33	欠失
OV90_OVARY	0.9	3	1	3.95	変異
SNU601_STOMACH	1.1	4	2	-3.79	サイレンシング
EW8_BONE	1.5	5	1	3.11	
JHESOAD1_OESOPHAGUS	1.7	5	0	-5.52	欠失
HCC1806_BREAST	1.9	8	0	-4.61	欠失
NCIH2170_LUNG	2.0	3	0	-3.73	欠失
HCC1428_BREAST	2.3	3	2	2.28	
A549_LUNG	2.5	4	0	-6.13	欠失
LXF289_LUNG	2.6	4	3	4.10	変異
AGS_STOMACH	3.0	3	2	-5.56	サイレンシング
NCIH647_LUNG	3.0	4	0	-5.07	欠失
HLF_LIVER	3.9	3	2	3.40	

【０６５５】

実施例Ｂ９．機能障害のｐ１６を有するＣＣＮＥ１増幅細胞はＣＤＫ２阻害に応答しない

ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるＣＤＫ２感受性におけるｐ１６の役割をさらに評価するために、ＣＣＮＥ１増幅を有する３つの胃細胞株におけるｐ１６タンパク質発現をウェスタンブロットによって評価した。ＡＧＳ及びＮＣＩ－Ｎ８７細胞は、ｐ１６のレベルが存在しないか、または劇的に低下していることを示した（図１２Ａ）。対照的に、ＭＫＮ１細胞タンパク質抽出物中でｐ１６タンパク質を検出した（図１２Ａ）。

【０６５６】

次に、これらの細胞におけるＣＤＫ２ノックダウンの影響を評価した。Ｍｋｎ１、Ａｇｓ、及びＮＣＩ－Ｎ８７細胞を、対照またはＣＤＫ２特異的ｓｉＲＮＡで処理した。ｓｉＲＮＡトランスフェクションの３日後、細胞の細胞周期相分布をＦＡＣＳによって評価した。Ｍｋｎ１細胞（ＣＣＮＥ１増幅、ｐ１６タンパク質検出）中のＳ相の細胞の割合は、対照と比較して、ＣＤＫ２　ｓｉＲＮＡ処理細胞において有意に減少した（図１２Ｂ）。対照的に、対照と比較して、ＣＤＫ２　ｓｉＲＮＡでの処理後のＡｇｓ及びＮＣＩ－Ｎ８７細胞（ＣＣＮＥ１増幅型、機能不全ｐ１６タンパク質レベル）においては、Ｓ相の細胞の割合は有意に減少しなかった（図１２Ｂ）。

【０６５７】

実施例Ｂ１０．ｓｉＲＮＡによるｐ１６ノックダウンは、ＣＣＮＥ１増幅細胞におけるＣＤＫ２阻害誘導性細胞周期抑制を廃止する。

ＣＣＮＥ１増幅細胞のＣＤＫ２感受性におけるｐ１６の役割を確認するために、ＣＯＶ３１８細胞を対照またはｐ１６特異的ｓｉＲＮＡで処理した。トランスフェクションの７２時間後、細胞をＤＭＳＯ（対照）または１００ｎＭの化合物Ａで処理した。ＤＭＳＯまたはＣＤＫ２阻害剤での処理の１６時間後、細胞を採取し、ＦＡＣＳによる細胞周期分析に供した。上記の結果と一致して、Ｓ相細胞の割合は、ＣＤＫ２阻害剤（化合物Ａ）で処理した対照ｓｉＲＮＡ処理細胞では、有意に減少したが、ＤＭＳＯ対照で処理では減少しなかった（図１３）。対照的に、Ｓ相細胞の割合は、ＤＭＳＯ対照と比較して、ｐ１６ノックダウン細胞におけるＣＤＫ２阻害剤（化合物Ａ）での処理後に有意に減少しなかった（図１３）。

【０６５８】
実施例Ｂ１～Ｂ１０で使用される材料及び方法
細胞培養及びトランスフェクション
ヒトサイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）増幅卵巣細胞株ＯＶＣＡＲ３、ＣＯＶ３１８、Ｆｕ－ＯＶ１、子宮内膜細胞株ＫＬＥ、胃細胞株ＭＫＮ１、ＡＧＳ、ＮＣＩＮ８７、及びＣＣＮＥ１非増幅卵巣細胞株ＣＯＶ５０４、ＯＶ５６、Ｉｇｒｏｖ１をＲＰＭＩ１６４０培地で培養した。完全増殖培地には、１０％のＦＢＳ、０．１ｍＭの非必須アミノ酸、２ｍＭのＬ－グルタミン、１００ユニット／ｍＬのペニシリンＧ、及び１００μｇ／ｍＬのストレプトマイシンを、３７℃加湿インキュベーター及び５％CO_2の雰囲気中で補充した。Ｆｕ－ＯＶ１株をＬｅｉｂｎｉｚ－Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ＤＳＭＺ－Ｇｅｒｍａｎ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ ｏｆ Ｍｉｃｒｏｏｒｇａｎｉｓｍｓ ａｎｄ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅｓから購入し、ＭＫＮ１をＪａｐａｎｅｓｅ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ Ｒｅｓｏｕｒｃｅｓ Ｂａｎｋから購入し、残りの細胞株をＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎから購入した。トランスフェクションのために、細胞を６ウェルに２４時間播種し、Ｌｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００試薬（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、１１６６８０２７）によって一過性にトランスフェクションした。ＯＮ－ＴＡＲＧＥＴｐｌｕｓ Ｈｕｍａｎ ＣＫＤ２ｓｉＲＮＡ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｄｈａｒｍａｃｏｎ、Ｊ－００３２３６－１１－０００２及びＪ－００３２３６－１２－０００２）及びＯＮ－ＴＡＲＧＥＴｐｌｕｓ Ｈｕｍａｎ ＣＤＫＮ２Ａ／ｐ１６ｓｉＲＮＡ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｄｈａｒｍａｃｏｎ、Ｊ－０１１００７－０８－０００２）を使用して、内因性ＣＤＫ２及びＣＤＫＮ２Ａ／ｐ１６をノックダウンした。ＯＮ－ＴＡＲＧＥＴｐｌｕｓ Ｎｏｎ－ｔａｒｇｅｔｉｎｇ Ｐｏｏｌ（ＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｄｈａｒｍａｃｏｎ、Ｄ－００１８１０－１０－２０）を陰性対照として使用した。
【０６５９】
ウェスタンブロット分析
Ｈａｌｔプロテアーゼ及びホスファターゼ阻害剤カクテル（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、７８４４０）を有するＲＩＰＡ緩衝液（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、８９９００）を使用して全細胞抽出物を調製した。タンパク質濃度をＢＣＡ Ｐｒｏｔｅｉｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、２３２２５）で定量化し、４０μｇのタンパク質溶解物を、予備勾配ゲル（Ｂｉｏ－Ｒａｄ、Ｈｅｒｃｕｌｅｓ、Ｎｏ．４５６－１０９４）を使用してＳＤＳ－ＰＡＧＥについて充填した。試料を５×Ｌａｅｍｍｌｉ緩衝液（３００ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ ｐＨ６．８、１０％のＳＤＳ（ｗ／ｖ）、５％の２－メルカプトエタノール、２５％のグリセロール（ｖ／ｖ）、０．１％のブロモフェノールブルーｗ／ｖ）に希釈し、５分間煮沸した。３５μｇのタンパク質を８～１５％のＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分離し、ポリフッ化ビニリデン（ＰＶＤＦ）膜に移した。ＰＶＤＦ膜上の非特異的結合部位を、ＴＢＳＴ（２０ｍＭのＴｒｉｓ－ＨＣｌ、ｐＨ７．６、１３７ｍＭのＮａＣｌ、１％のＴｗｅｅｎ－２０）中の５％非脂肪乳で遮断した。膜を、抗ＣＤＫＮ２Ａ／ｐ１６（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、９２８０３Ｓ）、抗Ｃａｓ９（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、９７９８２Ｓ）、抗ＨＡ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、３７２４Ｓ）、抗Ｒｂ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、９３０９Ｓ）、抗ホスホＲｂ（Ｓｅｒ７８０）（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、８１８０Ｓ）、抗ＣＤＫ２（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２５４６Ｓ）、抗ＣＣＮＥ１（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、２０８０８Ｓ）、及び抗ＧＡＰＤＨ（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、８８８４Ｓ）に対する抗体と、４℃で一晩ハイブリダイゼーションし、続いて、ホースラディッシュペルオキシダーゼ（ＨＲＰ）－コンジュゲート二次抗体と、室温で、１時間インキュベーションした。次いで、膜を、Ｉｍｍｏｂｉｌｏｎ Ｗｅｓｔｅｒｎ化学発光ＨＲＰ基質（Ｍｉｌｌｉｐｏｒｅ、ＷＢＫＬＳ０５００）を使用して現像した。画像をＬｕｍｉｎｅｓｃｅｎｃｅ／Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ Ｉｍａｇｉｎｇ Ｓｙｓｔｅ

ｍ Ｏｄｙｓｓｅｙ ＣＬｘ Ｉｍａｇｅｒ（ＬＩ－ＣＯＲ）によって捕捉した。

【０６６０】

細胞周期分析

細胞を６ウェル組織培養プレートに播種し、２４時間後にパルボシクリブまたは化合物Ａの濃度の滴定で処理した。一晩の処理後、細胞を１０μＭのＥｄＵに３時間曝露した後、製造業者の指示に従ってＣｌｉｃｋ－ｉＴ ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ（登録商標）６４７アジドキット（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ、Ｃ１０４２４）によってＥｄＵ－ＤＮＡの検出を行った。バルクＤＮＡをＤＡＰＩで染色した。化合物処理した対照細胞及びＤＭＳＯ処理した対照細胞をＣｙｔｏＦｌｅｘ（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ）で取得し、ＦｌｏｗＪｏソフトウェアを使用して分析した。ｓｉＲＮＡノックダウンを有する細胞の細胞周期分析のために、ｓｉＲＮＡトランスフェクションの７２時間後、細胞を１０μＭのＥｄＵに３時間曝露した後、Ｃｌｉｃｋ－ｉＴ ＡｌｅｘａＦｌｕｏｒ（登録商標）６４７アジドキットで検出した。

【０６６１】

プラスミド

Ｃａｓ９発現には、ＬｅｎｔｉＣａｓ９プラスミドｐＲＣＣＨ－ＣＭＶ－Ｃａｓ９－２Ａ（Ｃｅｌｌｅｃｔａ、ＳＶＣ９－ＰＳ）を使用した。ＣＤＫ２のＡＡＧＣＡＧＡＧＡＴＣＴＣＴＣＧＧＡ（配列番号８）を標的にするように設計されたｓｇＲＮＡ－ＣＤＫ２レンチウイルス構築物を、ｓｇＲＮＡ発現ベクターｐＲＳＧ－Ｕ６にクローニングし、Ｃｅｌｌｅｃｔａ（９３６６１）から購入した。ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ発現については、Ｃ末端にＣＤＫ２及びＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－２ｘＨＡタグをコードする１３０６塩基対ＤＮＡ断片を合成し、ＥｃｏＲＩ及びＢａｍＨＩ消化ｐＣＤＨ－ＥＦ１α－ＭＣＳ－Ｔ２Ａ－Ｐｕｒｏレンチベクター（Ｓｙｓｔｅｍｂｉｏ、ＣＤ５２７Ａ－１）にクローニングした。

【０６６２】

１３０６ｂｐＤＮＡ断片の配列：

【化２９９】

CCTCGAATTCAGCTGCATGGAGAACTTCCAAAAGGTGGAAAAGATCGG
AGAGGGCACGTACGGAGTTGTGTACAAAGCCAGAAACAAGTTGACGG
GAGAGGTGGTGGCGCTTAAGAAAATCCGCCTGGACACTGAGACTGAG
GGTGTGCCCAGTACTGCCATCCGAGAGATCTCTCTGCTTAAGGAGCTT
AACCATCCTAATATTGTCAAGCTGCTGGATGTCATTCACACAGAAAATA
AACTCTACCTGGTTTTTGAATTTCTGCACCAAGATCTCAAGAAATTCAT
GGATGCCTCTGCTCTCACTGGCATTCCTCTTCCCCTCATCAAGAGCTA
TCTGTTCCAGCTGCTCCAGGGCCTAGCTTTCTGCCATTCTCATCGGGT
CCTCCACCGAGACCTTAAACCTCAGAATCTGCTTATTAACACAGAGGG
GGCCATCAAGCTAGCAGACTTTGGACTAGCCAGAGCTTTTGGAGTACC
TGTTCGTACTTACACCCATGAAGTGGTGACCCTGTGGTACCGAGCTCC
TGAAATCCTCCTGGGCTGCAAATATTATTCCACAGCTGTGGACATCTG
GAGCCTGGGCTGCATCTTTGCTGAGATGGTGACTCGCCGGGCCCTATT
CCCTGGAGATTCTGAGATTGACCAGCTCTTTCGGATCTTTCGGACTCT
GGGGACCCCAGATGAGGTGGTGTGGCCAGGAGTTACTTCTATGCCTG
ATTACAAGCCAAGTTTCCCCAAGTGGGCCCGGCAAGATTTTAGTAAAG
TTGTACCTCCCCTGGATGAAGATGGACGGAGCTTGTTATCGCAAATGC
TGCACTACGACCCTAACAAGCGGATTTCGGCCAAGGCAGCCCTGGCT
CACCCTTTCTTCCAGGATGTGACCAAGCCAGTACCCCATCTTCGA*CTC*
GGAGTGCAGGTGGAAACCATCTCCCCAGGAGACGGGCGCACCTTCCCCAAGC
GCGGCCAGACCTGCGTGGTGCACTACACCGGGATGCTTGAAGATGGAAAGAAA
GTTGATTCCTCCCGGGACAGAAACAAGCCCTTTAAGTTTATGCTAGGCAAGCAG
GAGGTGATCCGAGGCTGGGAAGAAGGGGTTGCCCAGATGAGTGTGGGTCAGA
GAGCCAAACTGACTATATCTCCAGATTATGCCTATGGTGCCACTGGGCACCCAG
GCATCATCCCACCACATGCCACTCTCGTCTTCGATGTGGAGCTTCTAAAACTGG
AAGGATACCCTTACGACGTTCCTGATTACGCTTACCCTTACGACGTTCCTGATTA
*CGCT*GGATCCTAATTCGAAAGC

（配列番号４）
ＧＡＡＴＴＣ（配列番号５、ＥｃｏＲＩ）、ＧＧＡＴＣＣ（配列番号６、ＢａｍＨＩ）及びＴＴＣＧＡＡ（配列番号７、ＢｓｔＢＩ）制限酵素部位に下線を引いた。ＣＤＫ２をコードする配列は太字であり、ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡの配列は斜体である。ＣＤＫ２配列内で下線が引かれた３つの核酸は、ＣＲＩＳＰＲノックアウト効果を回避するためにＰＡＭ部位を廃止する修飾を示した。これらの変化は、コードされたアミノ酸を変化させなかった。

【０６６３】
レンチウイルス生成

レンチウイルスパッケージングミックス（Ｓｉｇｍａ、ＳＨＰ００１）、及びＬｉｐｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ２０００を使用した所与のレンチウイルス発現プラスミドの共トランスフェクションにより、２９３Ｔ細胞におけるレンチウイルスの生成を行った。ウイルス上清を、トランスフェクションの４８時間後及び７２時間後に収集し、０．２２μｍの膜を通じて濾過した。すべての細胞株を、室温で、８μｇ／ｍＬのポリブレン（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ、ｓｃ－１３４２２０）で、毎分２０００回転（ｒｐｍ）で、１時間、スピノキュレーションによって形質導入した。

【０６６４】

ＣＤＫ２－ｄＴＡＧ細胞

まず、ＯＶＣＡＲ３細胞をＣａｓ９構築物のレンチウイルス形質導入によってＣａｓ９を発現するように操作した。細胞を選択し、１００μｇ／ｍＬのハイグロマイシン（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、１０６８７０１０）中で維持し、免疫ブロットによってＣａｓ９を発現することを検証した。次いで、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ発現構築物のレンチウイルス形質導入及び２μｇ／ｍＬの二塩酸ピューロマイシンによる選択によって、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ融合タンパク質を発現するようにＯＶＣＡＲ３－Ｃａｓ９細胞を操作した（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ａ１１１３８０３）。ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡの発現は、抗ＣＤＫ２及び抗ＨＡ抗体を使用して免疫ブロットによって検証された。次に、内因性ＣＤＫ２を不活性化するように細胞株を操作するために、ＯＶＣＡＲ３（Ｃａｓ９、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ）細胞をＣＤＫ２ ｓｇＲＮＡで形質導入し、５０μｇ／ｍＬのゼオシンによって選択した（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ、Ｒ２５００１）。拡張されたクローンにおける内因性ＣＤＫ２の不活性化発現を、免疫ブロッティングによって試験した。非標的化ｓｇＲＮＡ（Ｃｅｌｌｅｃｔａ）で形質導入したＯＶＣＡＲ３（Ｃａｓ９、ＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡ）細胞を対照細胞株として機能させた。

【０６６５】

ｄＴＡＧによってＣＤＫ２－ＦＫＢＰ１２Ｆ３６Ｖ－ＨＡタンパク質を分解するために、２４ウェルプレート中の１ｍＬ培地中に三重で２００，０００個の細胞を播種し、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で、またはｄＴＡＧの濃度の滴定で１４時間処理した。細胞を回収し、ウェスタンブロットのために処理した。

【０６６６】

ＣＤＫ２／ＣＣＮＥ１酵素アッセイ

インビトロＣＤＫ２／ＣＣＮＥ１酵素活性アッセイは、均一時間分解エネルギー遷移（ＨＴＲＦ）を使用して、ペプチド基質のリン酸化を測定する。ＬＡＮＣＥ（登録商標）Ｕｌｔｒａキナーゼアッセイは、基質としてＵＬｉｇｈｔ（商標）標識ＥＩＦ４Ｅ結合タンパク質１（Ｔｈｒ３７／４６）ペプチド（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、ＴＲＦ０１２８－Ｍ）及びユーロピウム標識抗リン－ＥＩＦ４Ｅ結合タンパク質１（Ｔｈｒ３７／４６）抗体（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、ＴＲＦ０２１６－Ｍ）を使用した。ユーロピウムドナー（６２０ｎｍ）の蛍光に対する、標識基質（６６５ｎｍ）に遷移された蛍光の比率は、リン酸化の程度を表す。処理されたウェルの比は、ＤＭＳＯのみ（１００％活性）に正規化され、酵素（０％活性）対照はない。正規化されたデータを、４つのパラメータ用量反応曲線を使用して分析し、各化合物のＩＣ$_{50}$を決定する。

【０６６７】

ＣＤＫ２ ｐＲｂ（Ｓ７８０）ＨＴＲＦ細胞アッセイ

ＣＤＫ２ ｐＲｂ（Ｓ７８０）ＨＴＲＦ細胞アッセイは、ＣＣＮＥ１増幅ＣＯＶ３１８細胞におけるセリン７８０でのリン酸化されたＲｂの定量的検出を可能にする。アッセイは、２つの抗体、ユーロピウムクリプテート標識抗ホスホＲｂＳ７８０抗体（ドナー）及びｄ２標識抗Ｒｂ抗体（アクセプター）を含む。簡潔に述べると、ＣＯＶ３１８細胞を、９点、３倍連続希釈化合物とともに、１ウェル当たり２５，０００の密度で９６ウェルプレートのウェルに播種し、５％CO_2で、３７度で一晩培養した。化合物の最終濃度は、３μＭから開始する。翌日、細胞を、０．７μＬの遮断緩衝液（Ｃｉｓｂｉｏ）及び１．

４μＬのプロテアーゼ阻害剤カクテルセットＩＩＩ、ＥＤＴＡフリー（Ｃａｌｂｉｏｃｈｅｍ、５３９１３４）を補充した、７０μＬの１×リン総タンパク質溶解緩衝液＃２（Ｃｉｓｂｉｏ）中で溶解した。１６μＬの細胞溶解物を、４μＬのフルオロフォアコンジュゲート抗体と混合して、０．１８８ｎＭのクリプテート標識抗リンＲｂＳ７８０抗体及び０．１４ｎＭのｄ２標識抗Ｒｂ抗体の最終濃度にした。室温での２時間のインキュベーション後、励起波長として３４０ｎｍを、ユーロピウムドナー蛍光のための６２０ｎｍフィルター、及びアクセプター蛍光検出のための６６５ｎｍフィルターを使用して、ＨＴＲＦシグナルを、ＰＨＥＲＡｓｔａｒマイクロプレートリーダー（ＢＭＧ　Ｌａｂｔｅｃｈ）で測定した。ＨＴＲＦシグナルをＨＴＲＦ比（６６５ｎｍ及び６２０ｎｍで測定した蛍光の比）×１００００として計算した。

【０６６８】

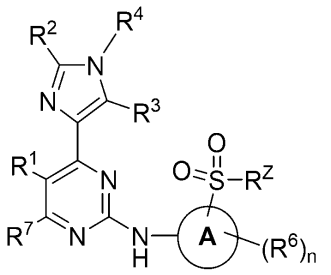
本明細書で説明されるものに加えて、本発明の様々な修正は、前述の説明から当業者には明らかとなるであろう。かかる修正はまた、添付の特許請求の範囲内に該当することが意図される。本出願に引用されるすべての特許、特許出願、及び刊行物を含めた各参考文献は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

本願は下記の態様も包含する。

［態様１］

式（Ｉ）の化合物、

【化３００】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩であって、

式中、ｎは、０、１、２、３、または４であり、

環部分Ａは、４～１４員ヘテロシクロアルキルであり、前記環部分Ａが、前記４～１４員ヘテロシクロアルキルの飽和または部分的飽和環の環員で式（Ｉ）の－ＮＨ－基に結合しており、

R^1は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^2、R^3、及びR^4は、群（ａ）、群（ｂ）、または群（ｃ）に示されるように定義され、

群（ａ）：

R^2は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-4}アルコキシ、C_{1-4}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^3は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル

、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c4}（ＯＲ^{a4}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a4}、Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）Ｒ^{b4}、Ｃ（＝ＮＲ^{e4}）ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b4}、及びＳ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c4}Ｒ^{d4}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{4A}置換基によって任意に置換されており、

群（ｂ）：

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＯＲ^{a2}、ＳＲ^{a2}、ＮＨＯＲ^{a2}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b2}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c2}（ＯＲ^{a2}）、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a2}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{b2}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{a2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｃ（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＮＲ^{c2}Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{b2}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b2}、Ｓ（Ｏ）$_2$ＮＲ^{c2}Ｒ^{d2}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{b2}、Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{e2}）Ｒ^{b2}、ＳＦ$_5$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{f2}Ｒ^{g2}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{h2}）（ＯＲ^{i2}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{h2}）（ＯＲ^{i2}）、及びＢＲ^{j2}Ｒ^{k2}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-10}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記６～１０員アリール－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{2A}置換基によって任意に置換されており、

Ｒ^{3}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、シアノ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

Ｒ^{4}は、Ｈ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、シアノ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

群（ｃ）：

Ｒ^{2}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-4}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-4}$アルケニル、Ｃ$_{2-4}$アルキニル、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミ

ノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され、

R^3及びR^4は、それらが結合する原子と一緒に、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている５～７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c2}及びR^{d2}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{2A}置換基で任意に置換されている４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

各R^{e2}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f2}及びR^{g2}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h2}及びR^{i2}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j2}及びR^{k2}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j2}及びR^{k2}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を

形成し、
各R^{2A}は、独立して、D、ハロ、CN、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a21}、SR^{a21}、$NHOR^{a21}$、$C(O)R^{b21}$、$C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(O)NR^{c21}(OR^{a21})$、$C(O)OR^{a21}$、$OC(O)R^{b21}$、$OC(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(O)R^{b21}$、$NR^{c21}C(O)OR^{a21}$、$NR^{c21}C(O)NR^{c21}R^{d21}$、$C(=NR^{e21})R^{b21}$、$C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}C(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$NR^{c21}S(O)R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$NR^{c21}S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)R^{b21}$、$S(O)NR^{c21}R^{d21}$、$S(O)_2R^{b21}$、$S(O)_2NR^{c21}R^{d21}$、$OS(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$OS(O)_2R^{b21}$、$S(O)(=NR^{e21})R^{b21}$、$SF_5$、$P(O)R^{f21}R^{g21}$、$OP(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、$P(O)(OR^{h21})(OR^{i21})$、及び$BR^{j21}R^{k21}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記6～10員アリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a21}、R^{c21}、及びR^{d21}は、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記6～10員アリール、前記4～10員ヘテロシクロアルキル、前記5～10員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、前記4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されており、
または、同じN原子に結合した任意のR^{c21}及びR^{d21}は、それらが結合する前記N原子と一緒に、1、2、3、もしくは4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されている4～7員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{b21}は、独立して、各々、1、2、3、または4個の独立して選択されるR^{2B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e21}は、独立して、H、OH、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、6～10員アリール、4～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、6～10員アリール－C_{1-4}アルキル、4～10員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び5～10

員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{f21}及びR^{g21}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{h21}及びR^{i21}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{j21}及びR^{k21}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、
または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j21}及びR^{k21}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{2B}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a22}、SR^{a22}、$NHOR^{a22}$、$C(O)R^{b22}$、$C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(O)NR^{c22}(OR^{a22})$、$C(O)OR^{a22}$、$OC(O)R^{b22}$、$OC(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(O)R^{b22}$、$NR^{c22}C(O)OR^{a22}$、$NR^{c22}C(O)NR^{c22}R^{d22}$、$C(=NR^{e22})R^{b22}$、$C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}C(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$NR^{c22}S(O)R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$NR^{c22}S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)R^{b22}$、$S(O)NR^{c22}R^{d22}$、$S(O)_2R^{b22}$、$S(O)_2NR^{c22}R^{d22}$、$OS(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$OS(O)_2R^{b22}$、$S(O)(=NR^{e22})R^{b22}$、$SF_5$、$P(O)R^{f22}R^{g22}$、$OP(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、$P(O)(OR^{h22})(OR^{i22})$、及び$BR^{j22}R^{k22}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されており、
各R^{a22}、R^{c22}、及びR^{d22}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～

６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されており、
または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c22}及びR^{d22}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{b22}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{2C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e22}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{f22}及びR^{g22}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{h22}及びR^{i22}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{j22}及びR^{k22}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、
または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j22}及びR^{k22}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
各R^{2C}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a23}、SR^{a23}、$NHOR^{a23}$、$C(O)R^{b23}$、$C(O)NR^{c23}R^{d23}$、$C(O)NR^{c23}(OR^{a23})$、$C(O)OR^{a23}$、$OC(O)R^{b23}$、$OC(O)NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}C(O)R^{b23}$、$NR^{c23}C(O)OR^{a23}$、$NR^{c23}C(O)NR^{c23}R^{d23}$、$C(=NR^{e23})R^{b23}$、$C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}C(=NR^{e23})NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}C(=NR^{e23})R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)NR^{c23}R^{d23}$、$NR^{c23}S(O)R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)_2R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$、$NR^{c23}S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、$S(O)R^{b23}$、$S(O)NR^{c23}R^{d23}$、$S(O)_2R^{b23}$、$S(O)_2NR^{c23}R^{d23}$、$OS(O)(=NR^{e23})R^{b23}$、$OS(O)_2R^{b23}$、$S(O)(=NR^{e23})R^{b23}$、$SF_5$、$P(O)R^{f23}R^{g23}$、$OP(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$、$P(O)(OR^{h23})(OR^{i23})$、及び$BR^j$

２３Ｒｋ２３から選択され、前記Ｃ１－６アルキル、前記Ｃ２－６アルケニル、前記Ｃ２－６アルキニル、前記Ｃ１－６ハロアルキル、前記Ｃ３－７シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、前記フェニル－Ｃ１－４アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲＧ置換基で任意に置換されており、

各Ｒａ２３、Ｒｃ２３、及びＲｄ２３は、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、前記Ｃ１－６アルキル、前記Ｃ２－６アルケニル、前記Ｃ２－６アルキニル、前記Ｃ１－６ハロアルキル、前記Ｃ３－７シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、前記フェニル－Ｃ１－４アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲＧ置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のＲｃ２３及びＲｄ２３は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるＲＧ置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Ｒｂ２３は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲＧ置換基で任意に置換されている、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、

各Ｒｅ２３は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、

各Ｒｆ２３及びＲｇ２３は、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６アルコキシ、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ１－６ハロアルコキシ、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、

各Ｒｈ２３及びＲｉ２３は、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ２－６アルキニル、Ｃ３－７シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ３－７シクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、フェニル－Ｃ１－４アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ１－４アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ１－４アルキルから選択され、

各Ｒｊ２３及びＲｋ２３は、独立して、ＯＨ、Ｃ１－６アルコキシ、及びＣ１－６ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のＲｊ２３及びＲｋ２３は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、Ｃ１－６アルキル及びＣ１－６ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Ｒａ４、Ｒｃ４、及びＲｄ４は、独立して、Ｈ、Ｃ１－６アルキル、Ｃ１－６ハロアルキ

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c4}及びR^{d4}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4A}置換基で任意に置換されている４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

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

各R^{e4}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4A}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)NR^{c41}(OR^{a41})$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(=NR^{e41})R^{b41}$、$C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)R^{b41}$、$S(O)NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$OS(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$OS(O)_2R^{b41}$、$S(O)(=NR^{e41})R^{b41}$、$SF_5$、$P(O)R^{f41}R^{g41}$、$OP(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、$P(O)(OR^{h41})(OR^{i41})$、及び$BR^{j41}R^{k41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロ

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c41}及びR^{d41}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b41}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e41}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f41}及びR^{g41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h41}及びR^{i41}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j41}及びR^{k41}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j41}及びR^{k41}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{4B}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、$C(O)R^{b42}$、$C(O)NR^{c42}R^{d42}$、$C(O)NR^{c42}(OR^{a42})$、C

（Ｏ）ＯＲ^{ａ４２}、ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{ｂ４２}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{ｂ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{ａ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ４２}）Ｒ^{ｂ４２}、Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ４２}）ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ４２}）ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｃ（＝ＮＲ^{ｅ４２}）Ｒ^{ｂ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｂ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ｂ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ４２}）Ｒ^{ｂ４２}、ＮＲ^{ｃ４２}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{ｂ４２}、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ｂ４２}、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{ｃ４２}Ｒ^{ｄ４２}、ＯＳ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ４２}）Ｒ^{ｂ４２}、ＯＳ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{ｂ４２}、Ｓ（Ｏ）（＝ＮＲ^{ｅ４２}）Ｒ^{ｂ４２}、ＳＦ$_{5}$、Ｐ（Ｏ）Ｒ^{ｆ４２}Ｒ^{ｇ４２}、ＯＰ（Ｏ）（ＯＲ^{ｈ４２}）（ＯＲ^{ｉ４２}）、Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{ｈ４２}）（ＯＲ^{ｉ４２}）、及びＢＲ^{ｊ４２}Ｒ^{ｋ４２}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{４Ｃ}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{ａ４２}、Ｒ^{ｃ４２}、及びＲ^{ｄ４２}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{2-6}$アルケニル、前記Ｃ$_{2-6}$アルキニル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{４Ｃ}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のＲ^{ｃ４２}及びＲ^{ｄ４２}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるＲ^{４Ｃ}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各Ｒ^{ｂ４２}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるＲ^{４Ｃ}置換基で任意に置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｅ４２}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｆ４２}及びＲ^{ｇ４２}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$アルコキシ、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルコキシ、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、

各Ｒ^{ｈ４２}及びＲ^{ｉ４２}は、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、Ｃ$_{2-6}$アルキニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘ

テロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j42}及びR^{k42}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j42}及びR^{k42}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{4C}は、独立して、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a43}、SR^{a43}、$NHOR^{a43}$、$C(O)R^{b43}$、$C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(O)NR^{c43}(OR^{a43})$、$C(O)OR^{a43}$、$OC(O)R^{b43}$、$OC(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(O)R^{b43}$、$NR^{c43}C(O)OR^{a43}$、$NR^{c43}C(O)NR^{c43}R^{d43}$、$C(=NR^{e43})R^{b43}$、$C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}C(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$NR^{c43}S(O)R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$NR^{c43}S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)R^{b43}$、$S(O)NR^{c43}R^{d43}$、$S(O)_2R^{b43}$、$S(O)_2NR^{c43}R^{d43}$、$OS(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$OS(O)_2R^{b43}$、$S(O)(=NR^{e43})R^{b43}$、$SF_5$、$P(O)R^{f43}R^{g43}$、$OP(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、$P(O)(OR^{h43})(OR^{i43})$、及び$BR^{j43}R^{k43}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{a43}、R^{c43}、及びR^{d43}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c43}及びR^{d43}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{b43}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテ

ロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{e43}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{f43}及びR^{g43}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{h43}及びR^{i43}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{j43}及びR^{k43}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、
または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j43}及びR^{k43}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、
R^{Z}は、R^{5}及びＮ$R^{5}R^{5Z}$から選択され、
R^{5}は、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されており、
R^{5Z}は、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
または、代替的に、R^{5}及びR^{5Z}は、それらが結合する窒素原子と一緒に、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている４～７員ヘテロシクロアルキル環を形成し、
各R^{5A}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a51}、SR^{a51}、$NHOR^{a51}$、Ｃ（Ｏ）R^{b51}、Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{c51}R^{d51}$、Ｃ（Ｏ）ＮR^{c51}（OR^{a51}）、Ｃ（Ｏ）OR^{a51}、ＯＣ（Ｏ）R^{b51}、ＯＣ（Ｏ）Ｎ$R^{c51}R^{d51}$、Ｎ$R^{c51}R^{d51}$、ＮR^{c51}Ｎ$R^{c51}R^{d51}$、ＮR^{c51}Ｃ（Ｏ）R^{b51}、ＮR^{c51}Ｃ（Ｏ）OR^{a51}、ＮR^{c51}Ｃ（Ｏ）Ｎ$R^{c51}R^{d51}$、Ｃ（＝ＮR^{e51}）R^{b51}、Ｃ（＝ＮR^{e51}）Ｎ$R^{c51}R^{d51}$、ＮR^{c51}Ｃ（＝ＮR^{e51}

）$NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}C(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$NR^{c51}S(O)R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$NR^{c51}S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)R^{b51}$、$S(O)NR^{c51}R^{d51}$、$S(O)_2R^{b51}$、$S(O)_2NR^{c51}R^{d51}$、$OS(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$OS(O)_2R^{b51}$、$S(O)(=NR^{e51})R^{b51}$、$SF_5$、$P(O)R^{f51}R^{g51}$、$OP(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$、$P(O)(OR^{h51})(OR^{i51})$、及び$BR^{j51}R^{k51}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-10}$シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c51}及びR^{d51}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、４～１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b51}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e51}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f51}及びR^{g51}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h51}及びR^{i51}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキ

ル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j51}及びR^{k51}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j51}及びR^{k51}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは１０員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5B}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a52}、SR^{a52}、$NHOR^{a52}$、$C(O)R^{b52}$、$C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(O)NR^{c52}(OR^{a52})$、$C(O)OR^{a52}$、$OC(O)R^{b52}$、$OC(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(O)R^{b52}$、$NR^{c52}C(O)OR^{a52}$、$NR^{c52}C(O)NR^{c52}R^{d52}$、$C(=NR^{e52})R^{b52}$、$C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}C(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$NR^{c52}S(O)R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$NR^{c52}S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)R^{b52}$、$S(O)NR^{c52}R^{d52}$、$S(O)_2R^{b52}$、$S(O)_2NR^{c52}R^{d52}$、$OS(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$OS(O)_2R^{b52}$、$S(O)(=NR^{e52})R^{b52}$、$SF_5$、$P(O)R^{f52}R^{g52}$、$OP(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、$P(O)(OR^{h52})(OR^{i52})$、及び$BR^{j52}R^{k52}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a52}、R^{c52}、及びR^{d52}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c52}及びR^{d52}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記４～７員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b52}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{5C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロア

ルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e52}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f52}及びR^{g52}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h52}及びR^{i52}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j52}及びR^{k52}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j52}及びR^{k52}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{5C}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、NO_2、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a53}、SR^{a53}、$NHOR^{a53}$、$C(O)R^{b53}$、$C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(O)NR^{c53}(OR^{a53})$、$C(O)OR^{a53}$、$OC(O)R^{b53}$、$OC(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(O)R^{b53}$、$NR^{c53}C(O)OR^{a53}$、$NR^{c53}C(O)NR^{c53}R^{d53}$、$C(=NR^{e53})R^{b53}$、$C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}C(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$NR^{c53}S(O)R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$NR^{c53}S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)R^{b53}$、$S(O)NR^{c53}R^{d53}$、$S(O)_2R^{b53}$、$S(O)_2NR^{c53}R^{d53}$、$OS(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$OS(O)_2R^{b53}$、$S(O)(=NR^{e53})R^{b53}$、$SF_5$、$P(O)R^{f53}R^{g53}$、$OP(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$、$P(O)(OR^{h53})(OR^{i53})$、及び$BR^{j53}R^{k53}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{2-6}$アルケニル、前記$C_{2-6}$アルキニル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^G置換基で任意に置換されており、

各R^{a53}、R^{c53}、及びR^{d53}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル

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

または、同じＮ原子に結合した任意のR^{c53}及びR^{d53}は、それらが結合する前記Ｎ原子と一緒に、４～７員ヘテロシクロアルキル基を形成し、前記４～７員ヘテロシクロアルキル基が、１、２、３、もしくは４個の独立して選択されるR^{G}置換基で任意に置換されており、

各R^{b53}は、独立して、各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{G}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{e53}は、独立して、Ｈ、ＯＨ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{f53}及びR^{g53}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}アルコキシ、C_{1-6}ハロアルキル、C_{1-6}ハロアルコキシ、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{h53}及びR^{i53}は、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{j53}及びR^{k53}は、独立して、ＯＨ、C_{1-6}アルコキシ、及びC_{1-6}ハロアルコキシから選択され、

または、同じＢ原子に結合した任意のR^{j53}及びR^{k53}は、それらが結合する前記Ｂ原子と一緒に、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから独立して選択される１、２、３、もしくは４個の置換基で任意に置換された５員もしくは６員ヘテロシクロアルキル基を形成し、

各R^{6}は、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、C_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキル、及びC_{3-4}シクロアルキルから選択され

R^{7}は、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、C_{2-4}アルケニル、C_{2-4}アルキニル、ＯＨ、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、ジ（C_{1-3}アルキル）アミノ、シアノ－C_{1-4}アルキル、

ＨＯ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及びＣ$_{3-4}$シクロアルキルから選択され、

各Ｒ^{G}は、独立して、ＯＨ、ＮＯ$_2$、ＣＮ、ハロ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{2-3}$アルケニル、Ｃ$_{2-3}$アルキニル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、シアノ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、ＨＯ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ－Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノ、チオ、Ｃ$_{1-3}$アルキルチオ、Ｃ$_{1-3}$アルキルスルフィニル、Ｃ$_{1-3}$アルキルスルホニル、カルバミル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルバミル、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）カルバミル、カルボキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシカルボニル、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルカルボニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノカルボニルオキシ、Ｃ$_{1-3}$アルキルスルホニルアミノ、アミノスルホニル、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノスルホニル、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノスルホニル、アミノスルホニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノスルホニルアミノ、ジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノスルホニルアミノ、アミノカルボニルアミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノカルボニルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノカルボニルアミノから選択される、前記式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２］

Ｒ^{1}が、ハロ、ＣＮ、またはＣ$_{1-3}$ハロアルキルである、態様１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様３］

Ｒ^{7}は、Ｈである、態様１もしくは２に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様４］

ｎが、０または１である、態様１～５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様５］

Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記フェニル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{5A}置換基で任意に置換されている、態様１～４のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様６］

各Ｒ^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-4}$シクロアルキル、ＯＲ^{a51}、及びＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、及び前記Ｃ$_{3-4}$シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるＲ^{5B}置換基で任意に置換されており、

各Ｒ^{a51}、Ｒ^{c51}、及びＲ^{d51}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、及びＣ$_{1-6}$ハロアルキルから選択され、

各Ｒ^{5B}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、Ｃ$_{1-3}$アルコキシ、Ｃ$_{1-3}$ハロアルコキシ、アミノ、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ、及びジ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）アミノから選択される、態様１～５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様７］

各Ｒ^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-3}$アルキル、Ｃ$_{1-3}$ハロアルキル、及びＮＲ^{c51}Ｒ^{d51}から選択され、

各R^{c51}及びR^{d51}が、独立して、H及びC_{1-3}アルキルから選択される、態様１～５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様８］

R^2、R^3、及びR^4が、群（ａ）のように定義される、態様１～７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様９］

R^2が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、またはC_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキルである、態様１～８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１０］

R^4が、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{2-6}アルケニル、C_{2-6}アルキニル、C_{3-10}シクロアルキル、６～１０員アリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{2-6}アルケニル、前記C_{2-6}アルキニル、前記C_{3-10}シクロアルキル、前記６～１０員アリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-10}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記６～１０員アリール－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、３、または４個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１１］

R^4が、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１２］

R^4が、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、テトラヒドロピラニル、ピリジル、ピラゾリル、イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、及びシクロプロピルメチルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記テトラヒドロピラニル、前記ピリジル、前記ピラゾリル、前記イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、及び前記シクロプロピルメチルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されている、態様１～９のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１３］

各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}$

R^{d41}、S（O）$_2R^{b41}$、及びS（O）$_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４－１０員ヘテロシクロアルキル、５－１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル、前記５－１０員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、H、D、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、C（O）R^{b42}、C（O）$NR^{c42}R^{d42}$、C（O）OR^{a42}、OC（O）R^{b42}、OC（O）$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}C（O）R^{b42}、NR^{c42}C（O）OR^{a42}、NR^{c42}C（O）$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}S（O）$_2R^{b42}$、NR^{c42}S（O）$_2NR^{c42}R^{d42}$、S（O）$_2R^{b42}$、及びS（O）$_2NR^{c42}R^{d42}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シク

ロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、
各R^{4C}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される、態様１～１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１４］

各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキルが、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、
各R^{4B}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、及び$NR^{c42}C(O)R^{b42}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びC_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、
各R^{b42}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、
各R^{4C}が、独立して、Ｄ、ＣＮ、ＯＨ及びC_{1-3}アルキルから選択される、態様１～１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１５］

各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、H、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、H、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択される、態様１～１２のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１６］

ｎが、０、１、または２であり、

環部分Ａは、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、またはアゼパン環であり、

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

R^{2}が、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-4}アルキル、C_{1-4}ハロアルキル、シアノ－C_{1-4}アルキル、ＨＯ－C_{1-4}アルキル、またはC_{1-3}アルコキシ－C_{1-4}アルキルであり、

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

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

各R^{4A}が、独立して、H、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、及び前記$C_{3-4}$シクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、H、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、及び前記C_{1-6}ハロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１または２個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、H、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及

びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、
R^Zが、R^5であり、
R^5が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されており、
各R^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-4}シクロアルキル、OR^{a51}、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、及び前記C_{3-4}シクロアルキルが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a51}、R^{c51}、及びR^{d51}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、及びC_{1-6}ハロアルキルから選択され、
各R^{5B}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、
各R^6が、独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され、
R^7が、Ｈである、態様１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
［態様１７］
ｎが、０または１であり、
環部分Ａが、ピペリジン環であり、
R^1が、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^2が、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、または$HO-C_{1-6}$アルキルであり、
R^3が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^4が、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、
各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、SR^{a41}、$NHOR^{a41}$、$C(O)R^{b41}$、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$C(O)OR^{a41}$、$OC(O)R^{b41}$、$OC(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}C(O)R^{b41}$、$NR^{c41}C(O)OR^{a41}$、$NR^{c41}C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}S(O)_2R^{b41}$、$NR^{c41}S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$、$S(O)_2R^{b41}$、及び$S(O)_2NR^{c41}R^{d41}$から選択され、前記$C_{1-6}$アルキル、前記$C_{1-6}$ハロアルキル、前記$C_{3-7}$シクロアルキル、前記フェニル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シク

ロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４－１０員ヘテロシクロアルキル、５－１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル、前記５－１０員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４－１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５－１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、

各R^{b41}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4B}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、SR^{a42}、$NHOR^{a42}$、Ｃ（Ｏ）R^{b42}、Ｃ（Ｏ）$NR^{c42}R^{d42}$、Ｃ（Ｏ）OR^{a42}、ＯＣ（Ｏ）R^{b42}、ＯＣ（Ｏ）$NR^{c42}R^{d42}$、$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}Ｃ（Ｏ）R^{b42}、NR^{c42}Ｃ（Ｏ）OR^{a42}、NR^{c42}Ｃ（Ｏ）$NR^{c42}R^{d42}$、NR^{c42}Ｓ（Ｏ）$_2R^{b42}$、NR^{c42}Ｓ（Ｏ）$_2NR^{c42}R^{d42}$、Ｓ（Ｏ）$_2R^{b42}$、及びＳ（Ｏ）$_2NR^{c42}R^{d42}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{a42}、R^{c42}、及びR^{d42}が、独立して、Ｈ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されており、

各R^{b42}が、独立して、各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4C}置換基で任意に置換されている、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、

各R^{4C}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、ＯＨ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロア

ルキル、C_{1-3}アルコキシ、C_{1-3}ハロアルコキシ、アミノ、C_{1-3}アルキルアミノ、及びジ（C_{1-3}アルキル）アミノから選択され、
R^{Z}が、$NR^{5}R^{5Z}$またはR^{5}であり、
R^{5Z}が、Ｈまたはメチルであり、
R^{5}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル、フェニル、４～７員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、前記フェニル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されており、
各R^{5A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、C_{1-3}ハロアルキル、及び$NR^{c51}R^{d51}$から選択され、
各R^{c51}及びR^{d51}が、独立して、Ｈ及びC_{1-3}アルキルから選択され、
各R^{6}が、独立して、Ｈ、ハロ、C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルから選択され、
R^{7}が、Ｈである、態様１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
［態様１８］
ｎが、０または１であり、
環部分Ａが、ピペリジン環であり、
R^{1}が、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^{2}が、Ｈ、ハロ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、または$HO-C_{1-6}$アルキルであり、
R^{3}が、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-3}アルキル、またはC_{1-3}ハロアルキルであり、
R^{4}が、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、フェニル、４～９員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、フェニル－C_{1-4}アルキル、４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記フェニル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル、前記５～６員ヘテロアリール、前記C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、前記フェニル－C_{1-4}アルキル、前記４～９員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～６員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4A}置換基によって任意に置換されており、
各R^{4A}が、独立して、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{1-6}ハロアルキル、４～１０員ヘテロシクロアルキル、５～１０員ヘテロアリール、４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキル、OR^{a41}、$C(O)NR^{c41}R^{d41}$、$NR^{c41}R^{d41}$、及び$NR^{c41}C(O)R^{b41}$から選択され、前記C_{1-6}アルキル、前記C_{1-6}ハロアルキル、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル、前記５～１０員ヘテロアリール、前記４～１０員ヘテロシクロアルキル－C_{1-4}アルキル、及び前記５～１０員ヘテロアリール－C_{1-4}アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{a41}、R^{c41}、及びR^{d41}が、独立して、Ｈ及びC_{1-6}アルキルから選択され、前記C_{1-6}アルキルが、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されており、
各R^{b41}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるR^{4B}置換基で任意に置換されているC_{1-6}アルキルから選択され、
各R^{4B}が、独立して、Ｈ、Ｄ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、C_{3-7}シクロアルキル－C_{1-4}アルキル、OR^{a42}、$NR^{c42}R^{d42}$、

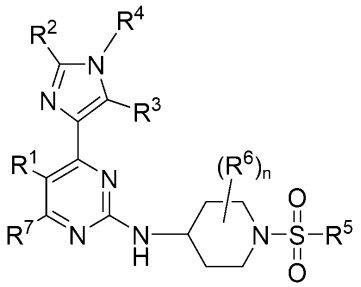
及びＮＲ^{c42}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{b42}から選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル及び前記４～７員ヘテロシクロアルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で任意に置換されており、
各Ｒ^{a42}、Ｒ^{c42}、及びＲ^{d42}が、独立して、Ｈ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、４～７員ヘテロシクロアルキル、及びＣ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルから選択され、前記Ｃ$_{1-6}$アルキル、前記Ｃ$_{1-6}$ハロアルキル、前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、前記４～７員ヘテロシクロアルキル、及び前記Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル－Ｃ$_{1-4}$アルキルが各々、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で任意に置換されており、
各Ｒ^{b42}が、独立して、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{4C}置換基で任意に置換されているＣ$_{1-6}$アルキルから選択され、
各Ｒ^{4C}が、独立して、Ｄ、ＣＮ、ＯＨ及びＣ$_{1-3}$アルキルから選択され、
Ｒ^{Z}が、ＮＲ^{5}Ｒ^{5Z}またはＲ^{5}であり、
Ｒ^{5Z}が、Ｈまたはメチルであり、
Ｒ^{5}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから選択され、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるＲ^{5A}置換基で任意に置換されており、
各Ｒ^{5A}が、独立して、ＣＨ$_{3}$及びＮＨ$_{2}$から選択され、
各Ｒ^{6}が、Ｈ、ハロ、またはＣ$_{1-3}$ハロアルキルから選択され、
Ｒ^{7}が、Ｈである、態様１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様１９］
Ｒ^{Z}が、ＮＲ^{5}Ｒ^{5Z}である、態様１～１５及び１７～１８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２０］
Ｒ^{Z}が、Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、ＮＨ（ＣＨ$_{3}$）、またはＮＨ（シクロプロピル）である、態様１～１５及び１７～１８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２１］
Ｒ^{Z}が、Ｒ^{5}である、態様１～１８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２２］
式（ＩＩ）
【化３０１】

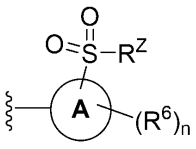


（ＩＩ）

またはその薬学的に許容される塩を有する、態様１～１８のいずれか１つに記載の化合物。

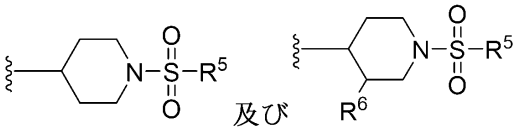
［態様２３］
部分

【化３０２】



が、

【化３０３】



から選択される、態様１～１８のいずれか１つに記載の化合物。

［態様２４］

R^5が、C_{1-3}アルキル、C_{3-6}シクロアルキル、及び５～６員ヘテロアリールから選択され、前記C_{1-3}アルキル、前記C_{3-7}シクロアルキル、及び前記５～６員ヘテロアリールが各々、１または２個の独立して選択されるR^{5A}置換基によって任意に置換されている、態様１～１８及び２１～２３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２５］

R^5が、メチル、エチル、シクロプロピル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、及びピリミジニルであり、それらの各々が、１、２、または３個の独立して選択されるR^{5A}置換基で任意に置換されている、態様１～１８及び２１～２３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２６］

各R^{5A}が、独立して、CH_3及びNH_2から選択される、態様１～１８及び２１～２５のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２７］

R^1が、Ｃｌ、ＣＮ、またはCF_3である、態様１～２６のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２８］

環部分Ａが、ピペリジン－４－イルである、態様１～２７のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様２９］

R^3が、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、またはCH_3である、態様１～２８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様３０］

R^3が、Ｈ、Ｃｌ、Ｂｒ、ＣＮ、またはCH_3である、態様１～２８のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様３１］

R^2が、Ｈ、ハロ、C_{1-4}アルキル、または$HO-C_{1-4}$アルキルである、態様１～３０のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。

［態様３２］

３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、

３－クロロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－２－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－アミノ－５－フルオロピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－メチル－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
Ｎ－（３－メチル－４－（４－（２－（（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピリジン－２－イル）アセトアミド、
４－（１－（２－アミノ－３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（２，５－ジクロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１，５－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－カルボニトリル、
（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）メタノール、
２－メチル－１－（１－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパン－２－オール、

４－（１，２－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－１－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－シクロプロピル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパンニトリル、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－シアノフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、及び
３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルから選択される、

態様１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
［態様３３］
６－メチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
６－メトキシ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
６－エチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル、
２－メチル－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（６－メチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
５－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、

３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メトキシピコリノニトリル、
６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－フルオロ－６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－フルオロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソフタロニトリル、
４－（１－（２，３－ジクロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－クロロ－３－メチル－６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－ブロモ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（４－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソニコチノニトリル、
２－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペ

リジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
４－（１－（６－メトキシ－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－４－（（５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）ブタン－２－オール、
４－（１－（６－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（（１－（ジメチルアミノ）プロパン－２－イル）オキシ）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）オキシ）プロパンニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－６－メトキシピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－（２－（エチル（メチル）アミノ）エトキシ）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（２－クロロ－３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（４－メチルテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（シクロプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オール、

（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）プロパン－１－オール、
（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）（シクロプロピル）メタノール、
３－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（１－（（１，５－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）－４－（１－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
３－（４－（２－（（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゾニトリル、
５－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－プロピルピコリノニトリル、
４－（１－（６－エチル－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－（２－アミノピリジン－４－イル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（ピリジン－３－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－（トリフルオロメチル）ピコリノニトリル、
６－（ジフルオロメチル）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジ

ン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（７－メチル－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－４－（１－（４－（３－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
（Ｒ）－４－（１－（４－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－４－（１－（４－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（２－メトキシエチル）アミノ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）（メチル）アミノ）エタン－１－オール、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニ

ル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（１－メチルピペリジン－３－イル）アミノ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
５－（１－メチル－１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－５－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（ジフルオロメトキシ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、

６－メチル－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ，６－ジメチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－イソプロピル－６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
Ｎ－エチル－６－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリンアミド、
３－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
３－クロロ－２－フルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
２，３－ジクロロ－Ｎ－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンズアミド、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－４－（１－（２－クロロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－４－（１－（２－クロロ－４－（３－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－（３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（２－メトキシエチル）アミノ）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（４－（ジメチルアミノ）ピペリジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾ

ール－１－イル）フェニル）－３－メチルイミダゾリジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ１，Ｎ２，Ｎ２－トリメチルエタン－１，２－ジアミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペラジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－メトキシフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（（２－アミノピリミジン－５－イル）スルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－６－メチルピコリノニトリル、
６－メチル－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェネチル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
４－（１－（４－（アゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（５－ブロモキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル

）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（８－ブロモキノリン－７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（５－ブロモキノリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（８－クロロキノリン－７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（５－メチルキノキサリン－６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
６－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）キノキサリン－５－カルボニトリル、
４－メチル－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
４－（１－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－クロロ－４－（５－クロロ－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（５－クロロ－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－Ｎ－メチルアセトアミド、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－２－イル）メチル）

－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アセトアミド、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（２，２－ジフルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アミノ）アセトニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（２，２，２－トリフルオロエチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（シクロプロピルメチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチル（メチル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、

４－（１－（２－クロロ－４－（（３－フルオロ－３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－フルオロアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－２－メチルアゼチジン－２－イル）メタノール、
２－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－２－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－オール、
２－（１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－イル）プロパン－２－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メトキシピロリジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－１－イルメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（モルホリノメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ヘキサヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジン－２（１Ｈ）－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メ

チルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．２］オクタン－５－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アミノ）アセトニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、

５－クロロ－４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（シクロプロピルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（（４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－Ｎ－シクロプロピルピペリジン－１－スルホンアミド、
（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
２－（ヒドロキシメチル）－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）イソベンゾフラン－１（３Ｈ）－オン、
（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
３－（ヒドロキシメチル）－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
６－（ヒドロキシメチル）－５－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
（２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）メタノール、
４－（１－（４－（（１Ｈ－イミダゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４Ｈ－１，２，４－トリアゾール－４－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（２Ｈ－テトラゾール－２－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４

－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）メチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－（ジフルオロメチル）－６－（（メチルアミノ）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）エタン－１－オール、
５－（（メチルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（メチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチル（メチル）アミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジエチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル

）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－３－メチル－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
４－メチル－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピペリジン－４－オール、
４－（１－（６－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－メチル－６－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（６－（（３，３－ジメチルアゼチジン－１－イル）メチル）－２－メチルピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－３－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－フルオロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－メチル－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（１－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５

－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（ピペリジン－２－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ビス（メチル－ｄ$_3$）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－イル）プロパン－２－オール、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（３－メチルアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－メチルフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
４－（１－（４－シアノ－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、
２－メトキシ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
３－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）

アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
２－メチル－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
３－フルオロ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メトキシニコチノニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（３－クロロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－メチルピコリノニトリル、
３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－フルオロ－３－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－フルオロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルベンゾニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、

３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
３－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ピコリノニトリル、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－メトキシ－３－メチルピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（３－フルオロ－２－メチルピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－フルオロ－２－メトキシピリジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－（４－エチルピペラジン－１－イル）－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ニコチノニトリル、
４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－モルホリノニコチノニトリル、
４－（１－（３－クロロ－２－（４－エチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－モルホリノピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－（ジメチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－クロロ－２－（メチルアミノ）ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１

Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
２－メチル－１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（エチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）－４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－メチルピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－１－（シクロプロピルスルホニル）－３－フルオロピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
１－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－メチルプロパン－２－オール、
４－（１－（２，２－ジフルオロエチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－メチル－１－（（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－メチル－１－（４－（２－（（１－（ピリジン－２－イルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）プロパン－２－オール、
５－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（イソプロピルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（エチルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピ

ペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
（Ｒ）－５－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（ピペリジン－１－イルメチル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（ピロリジン－１－イルメチル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（メチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（３－メトキシアゼチジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（ジエチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、

４－（１－（４－（（エチル（メチル）アミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
４－（１－（３－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（テトラヒドロフラン－３－イル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－モルホリノエチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（シクロプロピルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェネチル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
４－（１－（３－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－

イミダゾール－１－イル）フェネチル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（ジメチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－（（メチルアミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－メチル－１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（３－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－３－メチル－１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－メチル－６－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）スルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
２－クロロ－３－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）－６－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－

アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－５－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（２－クロロ－４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（アゼチジン－１－イルメチル）－２－クロロ－６－フルオロフェニ

ル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－６－フルオロ－４－（（イソプロピルアミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（（エチルアミノ）メチル）－６－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－４－（１－（２－フルオロ－４－（ピロリジン－１－イルメチル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（シクロプロピルアミノ）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（３，５－ジフルオロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－１－メチルピペラジン－２－オン、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｒ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルピロリジン－３－オール、
４－（１－（４－（４－（ジエチルアミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－メチル－４－（ピロリジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（４－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（２－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジ

ン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（１－エチルアゼチジン－３－イル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－１－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－オール、
２－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）エタン－１－オール、
（Ｒ）－１－（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）プロパン－２－オール、
１－（（３－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）アゼチジン－１－イル）メチル）シクロプロパン－１－オール、
４－（１－（４－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－フルオロ－４－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｓ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
（Ｒ）－４－（１－（２－フルオロ－４－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）フェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
５－（１－イソプロピルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（１－エチルアゼチジン－３－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（メチル（２－（メチルアミノ）エチル）アミノ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）アミノ）－２－（４－（２－（（１－（メチ

ルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）ベンゾニトリル、
５－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
５－エトキシ－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（２－（ピロリジン－１－イル）エトキシ）ベンゾニトリル、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－エチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－４－（１－メチルアゼチジン－３－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）オキサゾリジン－２－オン、
４－（１－（２－ブロモフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２，６－ジフルオロ－４－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（エチルアミノ）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－フルオロ－４－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－４－メチルピペリジン－４－オール、
４－（１－（４－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）－２，６－ジフルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリ

ミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（（（２，２－ジフルオロエチル）アミノ）メチル）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
３－メチル－１－（４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－オール、
４－（１－（４－（（（２，２－ジフルオロエチル）アミノ）メチル）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－４－メチルピペラジン－２－オン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－２－オン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）－３－メチルイミダゾリジン－２－オン、
１－（３－クロロ－４－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）ピロリジン－２－オン、
１－（１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）ピペリジン－４－イル）ピロリジン－３－オール、
１－（３－フルオロ－４－（２－メチル－４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェニル）－３－メチルアゼチジン－３－オール、
５－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）－２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリル、
２－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－５－（２－（ピペリジン－１－イル）エチル）ベンゾニトリル、
４－（１－（４－（３－（アゼチジン－１－イル）プロピル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（４－（３－（エチル（メチル）アミノ）プロピル）－２－フルオロフェニル）－２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（２－ブロモ－１－（２－フルオロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（（（メチル－ｄ３）アミノ）メチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（２－クロロ－３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル、

４－（１－（２－クロロ－３－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（イソプロピルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（エチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（２－（メチルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（２－クロロ－３－（１－（イソプロピルアミノ）エチル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
４－（１－（３－（１－（アゼチジン－１－イル）エチル）－２－クロロフェニル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン、
１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）アゼチジン－３－カルボニトリル、
（Ｓ）－１－（３－（４－（２－（（１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－２－（トリフルオロメチル）ベンジル）ピロリジン－３－カルボニトリル、及び
２－（４－（２－（（（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ベンゾニトリルから選択される、
態様１に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩。
［態様３４］
態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、及び薬学的に許容可される担体を含む薬学的組成物。
［態様３５］
ＣＤＫ２を阻害する方法であって、前記ＣＤＫ２を、態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、前記方法。
［態様３６］
患者においてＣＤＫ２を阻害する方法であって、前記患者に、態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。
［態様３７］
患者においてＣＤＫ２に関連する疾患または障害を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記疾患または前記障害が、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の過剰発現に関連する、前記方法。
［態様３８］
患者においてＣＤＫ２に関連する疾患または障害を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量の態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、前記方法。
［態様３９］
サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象を治療する方法であって、前記ヒト対象に、態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物

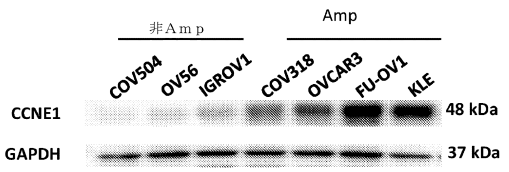
、またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記ヒト対象が、
（ｉ）
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列を有し、及び／または
（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くサイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（ＣＤＫＮ２Ａ）遺伝子を有する、
（ｉｉ）
（ａ）サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅を有し、及び／または
（ｂ）前記ヒト対象から得られた生体試料においてＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有すると、以前に決定されている、前記方法。
［態様４０］
サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象を治療する方法であって、
（ｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または
（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換を欠くサイクリン依存性キナーゼ阻害剤２Ａ（ＣＤＫＮ２Ａ）遺伝子を同定することと、
（ｉｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅、及び／または
（ｂ）ＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを同定することと、
（ｉｉｉ）態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を前記ヒト対象に投与することと、を含む、前記方法。
［態様４１］
（ｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）前記配列番号１のアミノ酸配列を含むｐ１６タンパク質をコードするヌクレオチド配列、及び／または
（ｂ）１つ以上の不活性化核酸置換及び／または欠失を欠くＣＤＫＮ２Ａ遺伝子を同定することと、
（ｉｉ）前記ヒト対象から得られた生体試料において、
（ａ）ＣＣＮＥ１遺伝子の増幅を同定することと、
（ｉｉｉ）前記化合物または前記塩を前記ヒト対象に投与することと、を含む、態様４０に記載の方法。
［態様４２］
サイクリン依存性キナーゼ２（ＣＤＫ２）に関連する疾患または障害を有するヒト対象の、態様１～３３のいずれか１つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩への応答を評価する方法であって、
（ａ）前記ヒト対象に、前記化合物または前記塩を投与することであって、前記ヒト対象が、サイクリンＥ１（ＣＣＮＥ１）遺伝子の増幅及び／またはＣＣＮＥ１の対照発現レベルよりも高いＣＣＮＥ１の発現レベルを有すると以前に決定されている、前記投与すること、
（ｂ）工程（ａ）の前記投与することの後に前記対象から得られた生体試料において、配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでの網膜芽細胞腫（Ｒｂ）タンパク質リン酸化のレベルを測定すること、を含み、
前記配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化の対照レベルと比較した前記配列番号３のアミノ酸７８０位に対応するセリンでのＲｂリン酸化のレベルの低減が、前記ヒト対象が前記化合物または前記塩に応答することを示す、前記方法。
［態様４３］
前記疾患または前記障害が、がんである、態様３７～４２のいずれか１つに記載の方法。

【図面】

【図１】

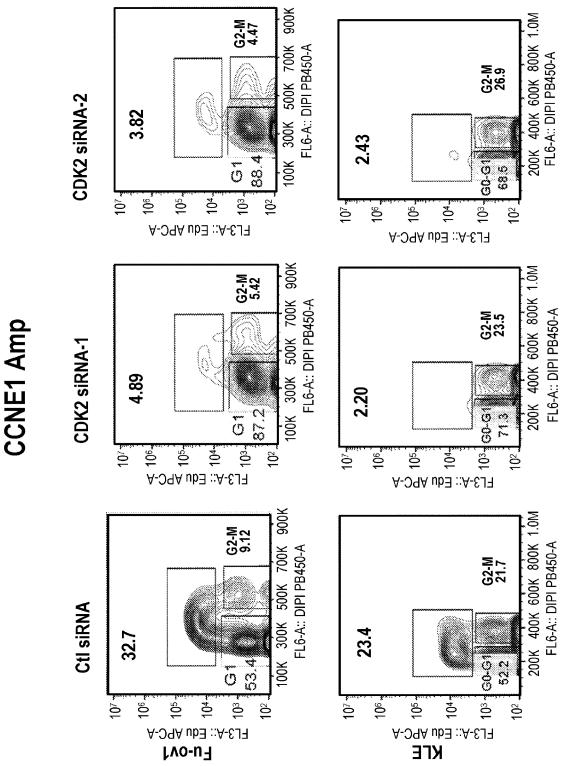
細胞株	起源	CCNE1 増幅	CCNE1 CN
COV318	卵巣	+	14
OVCAR3_OVARY	卵巣	+	10
Fu-OV1	卵巣	+	10
KLE	子宮	+	7
COV504	卵巣	-	1
OV56	卵巣	-	2
Igrov1	卵巣	-	2

A

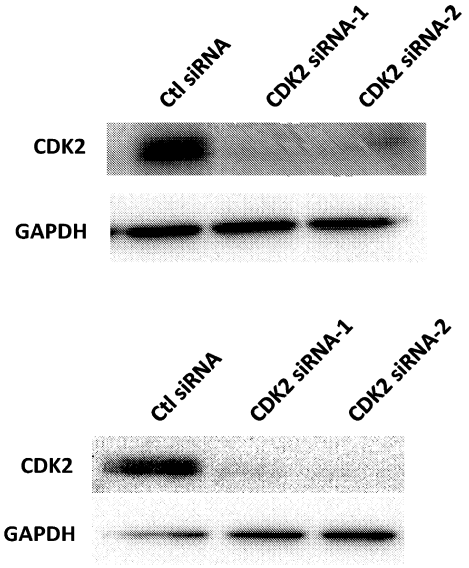


B

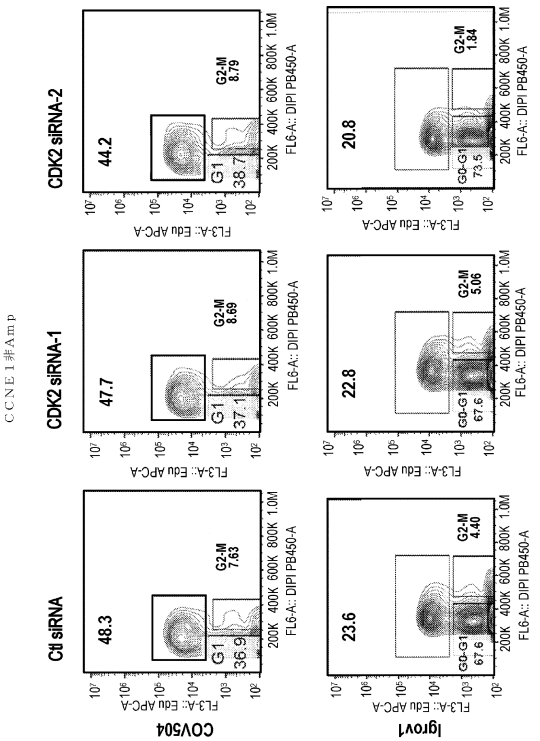
【図２Ａ】



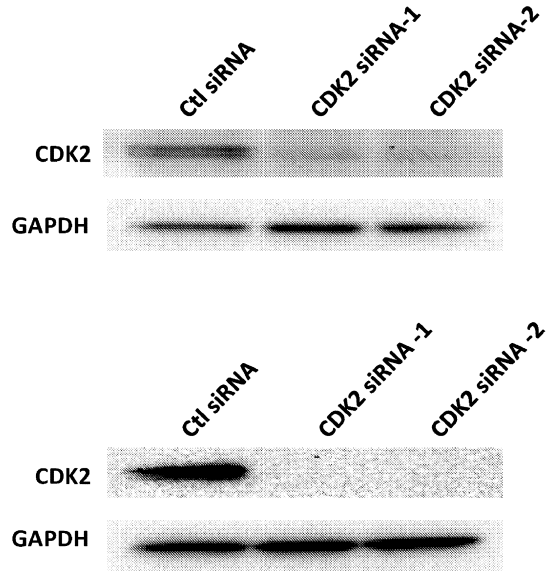
【図２Ｂ】



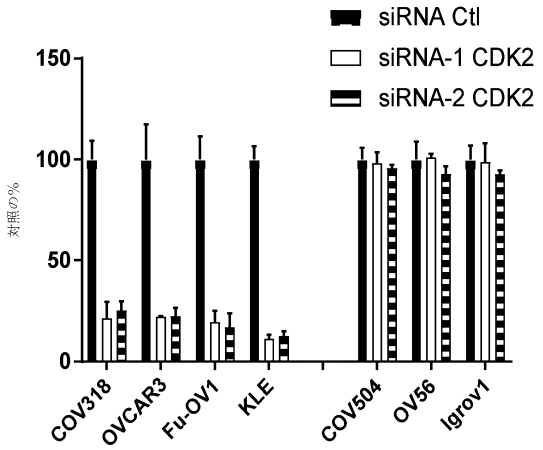
【図３Ａ】



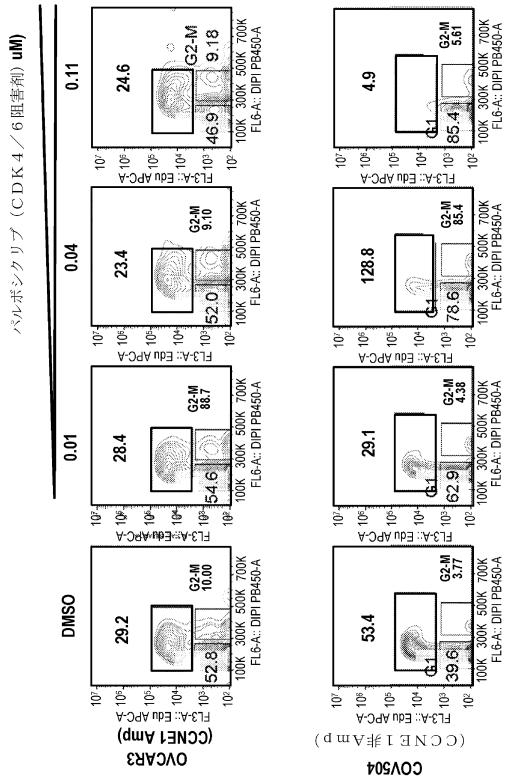
【図３Ｂ】



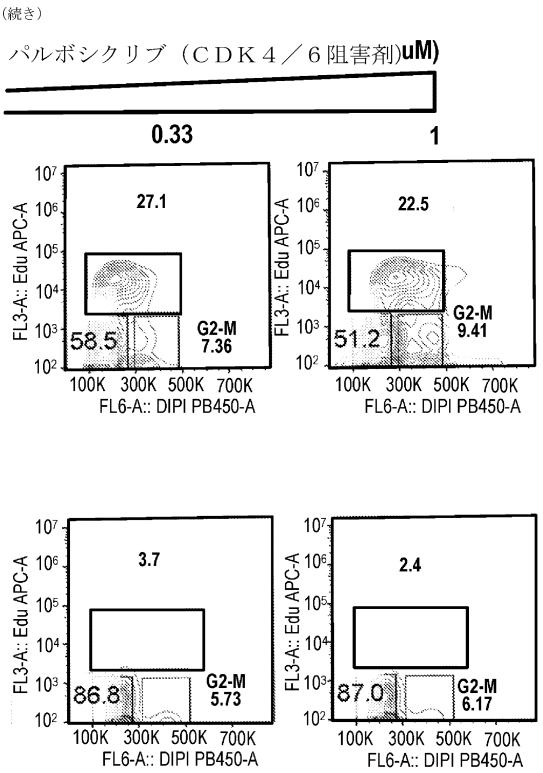
【図４】



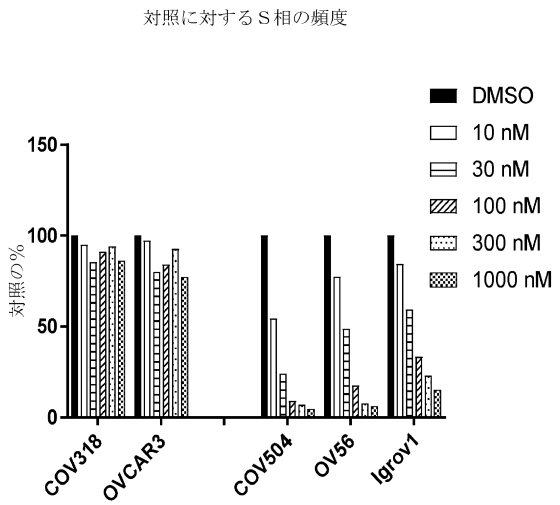
【図５－１】



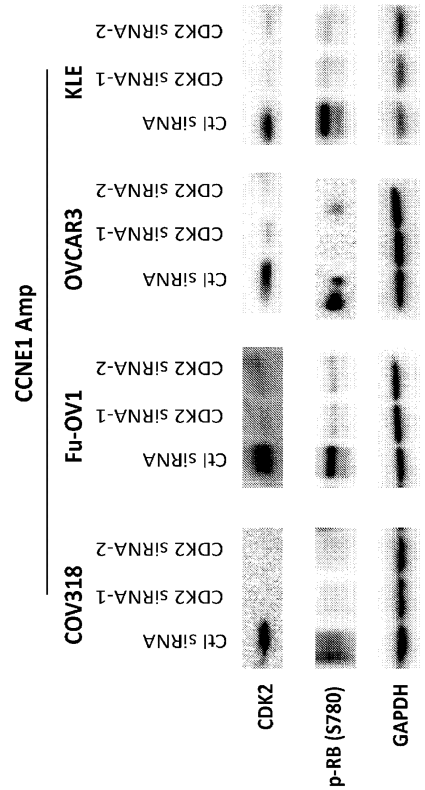
【図５－２】



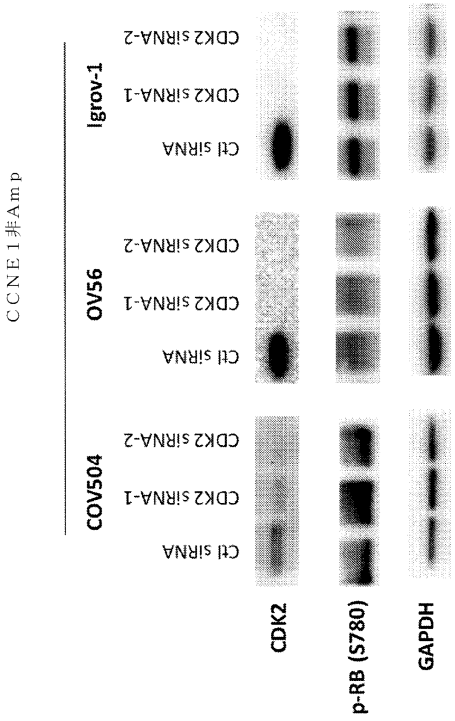
【図６】



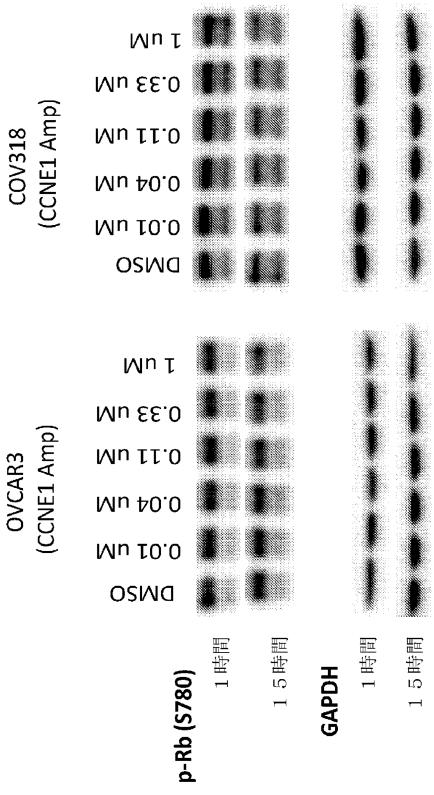
【図７Ａ】



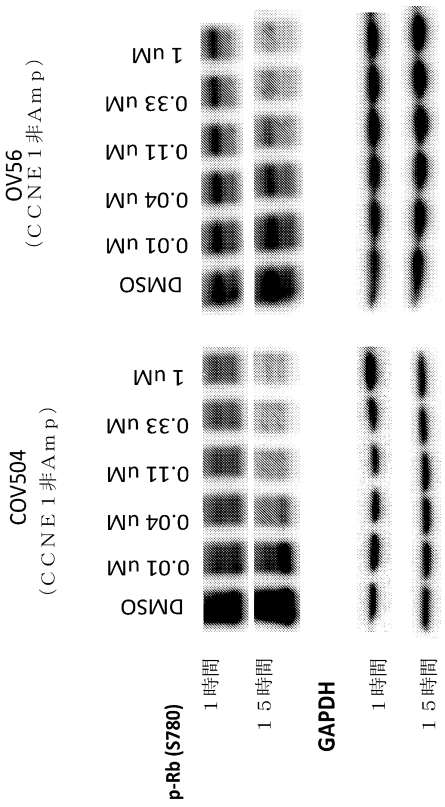
【図７Ｂ】



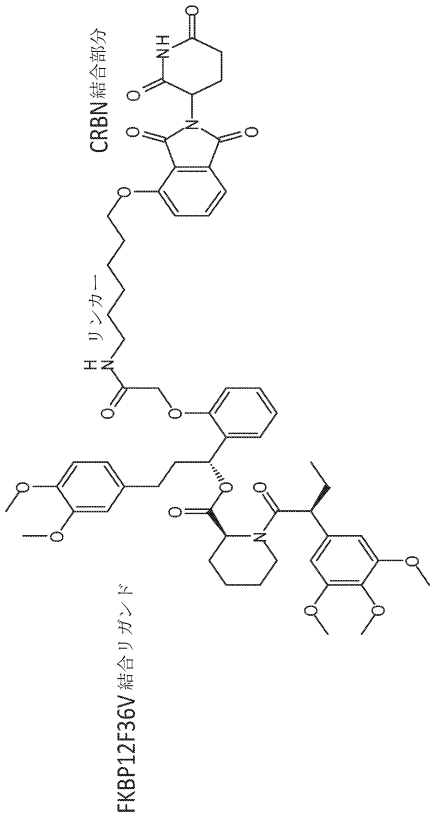
【図８Ａ】



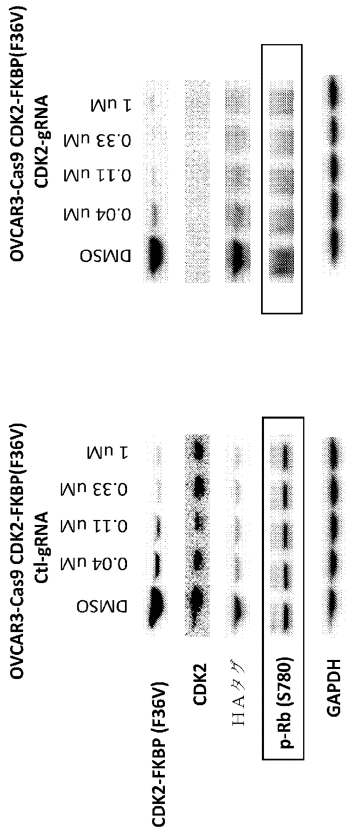
【図８Ｂ】



【図９Ａ】



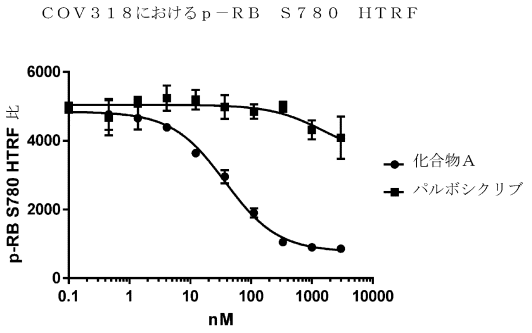
【図９Ｂ】



【図１０】

CDK2/CCNE1 酵素アッセイ	CDK2_IC50 (nM)
化合物Ａ	1.1
パルボシクリブ	10000

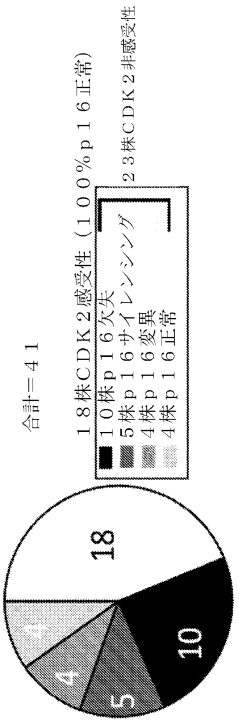
A



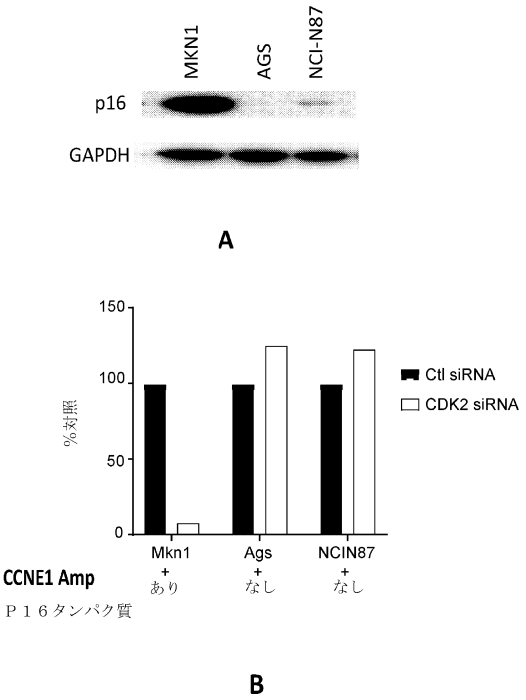
P-RB S780 HTRF 細胞アッセイ	CDK2_IC50 (nM)
化合物Ａ	37
パルボシクリブ	>3000

B

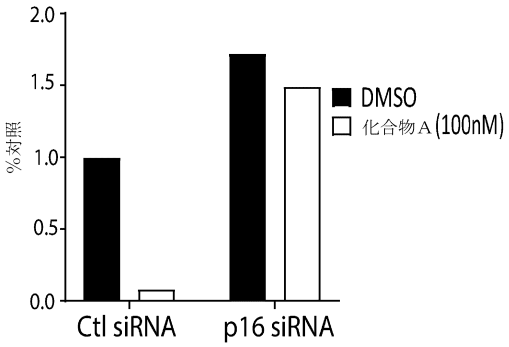
【図１１】



【図１２】



【図１３】



【配列表】

0007660556000001.app

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		
C07D 451/00 (2006.01)		C07D	451/00	
C07D 453/02 (2006.01)		C07D	453/02	
C07D 471/10 (2006.01)		C07D	471/10	101
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	140
C07D 491/08 (2006.01)		C07D	491/08	
C07D 498/08 (2006.01)		C07D	498/08	
A61K 31/506(2006.01)		A61K	31/506	ZNA
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377	
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
C12Q 1/6851(2018.01)		C12Q	1/6851	Z
C12Q 1/6869(2018.01)		C12Q	1/6869	Z
C12N 15/12 (2006.01)		C12N	15/12	

アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　ファヴァータ，マーガレット
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　ロ，イヴォンヌ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　イェ，チンダ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　リィ，ジンウェイ
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　向井 健
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　スミス，ブランドン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　ウー，リアンシン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１
(72)発明者　ヤオ，ウェンチン
アメリカ合衆国１９８０３デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カット－オフ１８０１

審査官　水島 英一郎
(56)参考文献　国際公開第２０１８／１４１００２（WO，A２）
特表２００９－５３８３５１（ＪＰ，Ａ）
(58)調査した分野　(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ（ＳＴＮ）
ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）